

**PERBANDINGAN PENGARUH ANTARA KONSUMSI  
SEWAKTU *DARK CHOCOLATE* DAN *MILK CHOCOLATE*  
PADA KETEBALAN KOROID SUBFOVEA PADA SAMPEL  
SEHAT USIA MUDA: SEBUAH UJI ACAK TERSAMAR  
GANDA**

**Comparison of Effect After Acute Ingestion Between Milk  
and Dark Chocolate Consumption on Subfoveal Choroidal  
Thickness in Young Healthy Subjects: A Double Blind  
Randomized Clinical Study**

**dr. LA ODE HAMZAH RACHMAT**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PERBANDINGAN PENGARUH ANTARA KONSUMSI  
SEWAKTU *DARK CHOCOLATE* DAN *MILK CHOCOLATE*  
PADA KETEBALAN KOROID SUBFOVEA PADA SAMPEL  
SEHAT USIA MUDA: SEBUAH UJI ACAK TERSAMAR  
GANDA**

**Tesis**

Sebagai salah satu syarat untuk gelas dokter spesialis-1

Program Studi Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh

**LA ODE HAMZAH RACHMAT**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**PERBANDINGAN PENGARUH ANTARA KONSUMSI SEWAKTU  
DARK CHOCOLATE DAN MILK CHOCOLATE PADA KETEBALAN  
KOROID SUBFOVEA PADA SAMPEL SEHAT USIA MUDA: SEBUAH  
UJI ACAK TERSAMAR GANDA**

Disusun dan diajukan oleh

**La Ode Hamzah Rachmat**

**Nomor Pokok : C025 181 004**


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian  
Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 6 Juli 2022


dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes  
NIP. 19810614 201412 2 003

  
Dr. dr. Batar T. Umar, Sp.M(K)  
NIP. 19700327 200212 2 002

  
Ketua Program Studi,  
dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes  
NIP. 198010162009121002

  
Dekan Fakultas Kedokteran,  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul “Perbandingan Pengaruh Antara Konsumsi Sewaktu *Dark Chocolate* Dan *Milk Chocolate* Pada Ketebalan Koroid Subfovea Pada Sampel Sehat Usia Muda: Sebuah Uji Acak Tersamar Ganda” adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, Dr. dr. Batari T. Umar, Sp.M (K) dan dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.



assar, Juni 2022

La Ode Hamzah Rachmat

C025181004

## PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul **“Perbandingan Pengaruh Antara Konsumsi Sewaktu *Dark Chocolate* Dan *Milk Chocolate* Pada Ketebalan Koroid Subfovea Pada Sampel Sehat Usia Muda: Sebuah Uji Acak Tersamar Ganda”** sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program pada Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan hasil bimbingan, kerja keras, kerjasama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, Dr. dr. Batari T. Umar, Sp.M(K) dan dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D sebagai pembimbing atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada dr. Aminuddin, Ph.D, dan Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) sebagai penguji yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. Dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, penasehat akademik dan pembimbing karya akhir-tesis saya yang selalu memberi bimbingan, semangat, serta nasehat selama penulis menjalani proses pendidikan.
3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, dan kemudahan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga terselesaikannya karya ini dengan baik, serta kepercayaan, dukungan dan nasehat bagi penulis.
4. Seluruh Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah Setiawati Muhiddin, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, M.edEd, Dr. dr. Batari Todja, Sp.M(K), Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, dr. Muliasnaeny, Sp.M, Dr. dr.

Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K) , dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. IrfanKamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Kiranya Allah SWT membalas semua kebaikan guru-guru kami dengan balasan yang terbaik. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

5. Kedua orang tua saya yaitu almarhum ayahanda La Ode Hanimu, Bc.Hk, ibunda Hj. Wa Ode Ratminah serta istri tercinta Nur Tania Pasambuna, SE, anak saya La Ode Humaid Hania Dasan serta saudari saya dr. Wa Ode Sri Nikmatiah, Sp.KFR atas segala doa, kasih sayang, kesabaran, dukungan baik secara moril dan materil serta pengertian selama proses pendidikan ini.
6. Seluruh senior, teman angkatan saya, infinity wara wiri, yang sudah menjadi sahabat saya selama pendidikan ini serta teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani

pendidikan ini.

7. Terimakasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini,terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, dan Sudirman yang selalu siap membantu.
8. Seluruh paramedis di RS Pendidikan UNHAS dalam melakukan penelitian ini kak ilyas dan kak dude yang sudah senantiasa membantu penulis dalam melakukan pemeriksaan dalam penelitian ini.
9. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kesehatan Mata pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Juni 2022

**La Ode Hamzah Rachmat**



## ABSTRAK

La Ode Hamzah Rachmat. Perbandingan pengaruh antara konsumsi sewaktu *dark chocolate* dan *milk chocolate* pada ketebalan koroid subfovea pada sampel sehat usia muda: sebuah uji klinis acak tersamar ganda (dibimbing oleh Yunita, Batari T. Umar, Rusdina Bte Ladju).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbandingan pengaruh konsumsi sewaktu *dark chocolate* dan *milk chocolate* pada ketebalan koroid subfovea pada sukarelawan sehat.

Desain penelitian ini menggunakan uji acak, *cross over* tersamar ganda dengan melibatkan 40 subjek sehat (80 mata) berusia antara 17-45 tahun yang secara acak dibagi ke dalam dua kelompok perlakuan. Kelompok pertama mengkonsumsi *dark chocolate* (DC) lalu mengkonsumsi *milk chocolate* (MC) minimal 72 jam setelahnya. Tekanan darah (TD) diukur saat awal, 30 menit dan dua jam setelah konsumsi untuk masing-masing perlakuan. Ketebalan koroid subfovea diukur menggunakan *optical coherence tomography mode enhanced depth imaging* setelah pengukuran TD untuk masing-masing waktu. Kelompok kedua mengkonsumsi MC lalu mengkonsumsi DC dengan metode pengukuran seperti kelompok pertama (*cross over*). Tidak ada perbedaan saat awal pengukuran ( $p = 0.782$ ), terjadi penambahan  $11.050 \pm 13.720 \mu\text{m}$   $p < 0.01$  pada 30 menit dan dua jam setelahnya  $23.450 \pm \mu\text{m}$   $p < 0.01$ . Tidak terjadi perubahan pada TD sistolik dan diastolik dan juga tidak ditemukan adanya korelasi antara ketebalan lapisan koroid dengan TD.

Hasil penelitian ini menemukan terdapat peningkatan ketebalan koroid subfovea yang signifikan pada setiap perlakuan terutama kelompok yang mengkonsumsi DC hingga 2 jam setelah konsumsi. Tidak terdapat perubahan TD baik sistolik maupun diastolik. Tidak ditemukan korelasi antar TD dan produk coklat yang dipakai.

Keyword: Ketebalan koroid subfovea, dark chocolate, milk chocolate

## ABSTRACT

La Ode Hamzah Rachmat. Comparison of Effect After Acute Ingestion Between Milk and Dark Chocolate Consumption on Subfoveal Choroidal Thickness in Young Healthy Subjects: A Double Blind Randomized Clinical Study (Supervised by Yunita, Batari T. Umar, Rusdina Bte Ladju).

This study aims to compare the effect of consuming dark chocolate and milk chocolate on the subfoveal choroidal thickness in healthy young subject.

A double-blind, cross over randomized trial was used as the design of this study involving 40 healthy subjects (80 eyes) aged between 17-45 years who were randomly assigned to two treatment groups. The first group consumed dark chocolate (DC) and then consumed milk chocolate (MC) at least 72 hours later. Blood pressure (BP) was measured at baseline, 30 minutes and two hours after consumption for each group. Subfoveal choroidal thickness was measured using optical coherence tomography enhanced depth imaging after BP measurements for each time. The second group consumes MC and then consumes DC with a measurement method like the first group (cross over). There was no difference at the beginning of the measurement ( $p = 0.782$ ), there was an increase choroidal thickness ( $11,050 \pm 13,720 \mu\text{m}$   $p < 0.01$ ) at 30 minutes and at two hours ( $23,450 \pm \mu\text{m}$   $p < 0.01$ ). There were no changes in systolic and diastolic BP and no correlation was found between choroidal layer thickness and BP.

The results of this study found that there was a significant increase in subfoveal choroidal thickness in each treatment, especially the group that consumed DC up to 2 hours after consumption. There was no change in BP either systolic or diastolic. No correlation was found between BP and the chocolate products used.

Keyword: Subfovea choroidal thickness, dark chocolate, milk chocolate

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1. Cokelat.....	7
2.1.1. Aspek nutrisi Kakao .....	9
2.1.2. Cokelat, Efek Kardiovaskular dan Fungsi visual .....	12
2.2. Koroid .....	21
2.2.1. Aliran darah koroid .....	22

2.2.2.	Pengaturan aliran darah koroid .....	24
2.2.3.	Faktor yang mempengaruhi ketebalan koroid .....	24
2.2.4.	Koroid dan Pemeriksaan OCT .....	31
2.3.	Kerangka Teori .....	33
2.4.	Kerangka Konsep .....	34
BAB III METODE PENELITIAN .....		35
3.1.	Desain Penelitian .....	35
3.2.	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	35
3.3.	Populasi dan Sampel .....	35
3.4.	Perkiraan Besar Sampel .....	36
3.5.	Kriteria Sampel .....	37
3.6.	Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	38
3.7.	Identifikasi Variabel .....	38
3.8.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	38
3.9.	Sarana Penelitian .....	40
3.10.	Prosedur Penelitian .....	41
3.11.	Alur Penelitian .....	44
3.12.	Pengolahan dan Analisis Data .....	44
BAB IV HASIL .....		46
4.1.	Karakteristik Subjek .....	46
4.2.	Perubahan Ketebalan Koroid Subfovea .....	47
4.3.	Perubahan Tekanan Darah .....	50
4.4.	Hubungan perubahan tekanan darah dan ketebalan koroid setelah konsumsi <i>Dark Chocolate</i> .....	54
4.5.	Hubungan perubahan tekanan darah dan ketebalan koroid setelah konsumsi <i>Milk Chocolate</i> .....	55
BAB V PEMBAHASAN .....		58

5.1.	Perubahan ketebalan koroid subfovea .....	58
5.2.	Perubahan tekanan darah.....	61
5.3.	Hubungan antara tekanan darah dan ketebalan koroid subfovea .....	61
5.4.	Keterbatasan penelitian .....	62
BAB VI PENUTUP .....		63
6.1.	Kesimpulan.....	63
6.2.	Saran .....	63
DAFTAR PUSTAKA.....		64
LAMPIRAN .....		71

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Tabel 1. Nilai nutrisi per 100 gram kakao dan 2 tipe coklat (Meng, et al., 2009) .....	11
2. Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian .....	47
3. Tabel 3. Rata-rata ukuran ketebalan koroid subfovea pada masing-masing waktu pengukuran .....	48
4. Tabel 4. Hasil pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik.....	51
5. Tabel 5. Hubungan antara ketebalan koroid subfovea dengan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik pada subjek yang mengkonsumsi DC .....	54
6. Tabel 6. Hubungan antara ketebalan koroid subfovea dengan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik pada subjek yang mengkonsumsi MC.....	56

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Gambar 1. Proses transformasi biji kakao dalam industri (Magrone, et al., 2017).....	8
2. Gambar 2. Efek mayor dari kakao dan dark chocolate pada system kardiovaskular. Sebagai respon ingesti dari kakao dan dark chocolate, terjadi beberapa proses yang berurutan yang didasarkan pada vasodilatasi yang disebabkan oleh nitric oxide dan cGMP (cyclic guanosine monophosphate) dan efek anti inflamasi yang dimediasi oleh protacyclin (Magrone, et al., 2017).....	14
3. Gambar 3. Kerangka teori .....	33
4. Gambar 4. Kerangka konsep .....	34
5. Gambar 5. Alur penelitian.....	44
6. Gambar 6. Grafik perubahan ketebalan koroid subfovea (grafik disertai Standar deviasi untuk masing-masing waktu pengukuran. Awal: Pengukuran sebelum konsumsi; 30 Menit: Pengukuran 30 menit setelah konsumsi; 2 Jam: Pengukuran 2 jam setelah konsumsi).....	48
7. Gambar 7. Grafik boxplot perubahan ketebalan koroid subfovea untuk masing-masing waktu pengukuran (Awal: Pengukuran sebelum konsumsi; 30 Menit: Pengukuran 30 menit setelah konsumsi; 2 Jam: Pengukuran 2 jam setelah konsumsi) .....	49
8. Gambar 8. Grafik boxplot perubahan tekanan darah sistolik untuk masing-masing waktu pengukuran (Awal: Pengukuran sebelum	

konsumsi; 30 Menit: Pengukuran 30 menit setelah konsumsi; 2 Jam: Pengukuran 2 jam setelah konsumsi).....	51
9. Gambar 9. Grafik perubahan tekanan darah sistolik (Awal: Pengukuran sebelum konsumsi; 30 Menit: Pengukuran 30 menit setelah konsumsi; 2 Jam: Pengukuran 2 jam setelah konsumsi)...	52
10. Gambar 10. Grafik boxplot perubahan tekanan darah diastolik untuk masing-masing waktu pengukuran (Awal: Pengukuran sebelum konsumsi; 30 Menit: Pengukuran 30 menit setelah konsumsi; 2 Jam: Pengukuran 2 jam setelah konsumsi).....	52
11. Gambar 11. Grafik perubahan tekanan darah diastolik untuk masing-masing waktu pengukuran (Awal: Pengukuran sebelum konsumsi; 30 Menit: Pengukuran 30 menit setelah konsumsi; 2 Jam: Pengukuran 2 jam setelah konsumsi).....	53
12. Gambar 12. Grafik scatterplot korelasi tekanan darah sistolik dengan ketebalan koroid subfovea pada subjek yang mengkonsumsi DC (A. Tekanan darah sistolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kanan 2 jam setelah konsumsi, B. Tekanan darah sistolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kiri 2 jam setelah konsumsi, C. Tekanan darah diastolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kanan 2 jam setelah konsumsi, D. Tekanan darah diastolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kanan 2 jam setelah konsumsi).....	55



13. Gambar 13. Grafik scatterplot korelasi tekanan darah sistolik dengan ketebalan koroid subfovea.pada subjek yang mengkonsumsi MC (A. Tekanan darah sistolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kanan 2 jam setelah konsumsi, B. Tekanan darah sistolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kiri 2 jam setelah konsumsi, C. Tekanan darah diastolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kanan 2 jam setelah konsumsi, D. Tekanan darah diastolik 2 jam setelah konsumsi dengan ketebalan koroid subfovea mata kanan 2 jam setelah konsumsi) .....57

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	71
2. Formulir Persetujuan .....	72
3. Data Subjek Hasil Penelitian .....	73
4. Output Hasil Penelitian .....	79
5. Biodata Peneliti .....	95

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Lambang/singkatan</b>	<b>Arti dan keterangan</b>
%	Persen
µg	Mikrogram
µm	Mikrometer
ANOVA	Analysis of variance
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CNV	Choroidal neovascularization
DC	Dark chocolate
EDI	Enhanced depth imaging
ERG	Electroretinogram
ET-1	Endothelin-1
g	Gram
kcal	Kilocalori
kg	Kilogram
kJ	Kilojoule
MC	Milk chocolate
mfERGs	Multifocal Electroretinograms
mg	Miligram
mm	Milimeter
NO	Nitric oxide
OCT	Optical Coherence Tomography
OCT-A	Optical Coherence Tomography Angiography
P	Probability
PCV	Polypoidal choroidal vasculopathy
RPE	Retinal pigment epithelium
RS	Rumah sakit
RSPTN	Rumah sakit perguruan tinggi negeri
SD-OCT	Spectral domain Optical Coherence Tomography
SM	Sebelum masehi

SPSS  
TIO

Statistical Package for the Social Sciences  
Tekanan intra okular

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Cokelat atau Coklat (Inggris: *Chocolate*) adalah sebutan untuk hasil olahan makanan atau minuman dari biji kakao (*Theobroma cacao*). Cokelat pertama kali dikonsumsi oleh penduduk Mesoamerika kuno sebagai minuman, walaupun dipercaya bahwa dahulu cokelat hanya bisa dikonsumsi oleh para bangsawan (Atkinson, et al., 2010).

Cokelat umumnya diberikan sebagai hadiah atau bingkisan pada hari raya. Dengan bentuk, corak, dan rasa yang unik, cokelat sering digunakan sebagai ungkapan terima kasih, simpati, atau perhatian bahkan sebagai pernyataan cinta. Cokelat juga telah menjadi salah satu rasa yang paling populer di dunia. Selain dikonsumsi paling umum dalam bentuk cokelat batangan, cokelat juga menjadi bahan minuman hangat dan dingin (Anonimus, 2021).

Indonesia tercatat sebagai negara produsen biji kakao terbesar ketiga di dunia setelah Pantai Gading dan Ghana. Pada tahun 2009 volume ekspor biji kakao Indonesia adalah sebesar 577.000 ton dimana 93% dari produksi itu diekspor dalam bentuk yang belum diolah ke mancanegara (Syadullah, 2012). Meskipun produksi kakao negara kita tinggi tetapi tingkat konsumsi masyarakat Indonesia untuk produk olahan coklat ini masih relatif kecil yaitu 0,3 kg per kapita dibandingkan swiss sebesar 9 kg per kapita, jepang 2,0 kg per kapita dan singapura 0,5 kg per kapita (ICCO, 2014)

padahal telah banyak studi yang menyebutkan manfaat dari konsumsi coklat ini.

Terdapat beberapa studi yang dibuat untuk melihat pengaruh konsumsi makanan kaya polyphenol ini terhadap mata. Field dalam studinya menemukan peningkatan kontras sensitifitas jangka pendek setelah mengonsumsi makanan ini (Field, et al., 2011). Pada tahun 2018 terdapat studi yang juga menemukan bahwa terdapat peningkatan signifikan dari ketajaman penglihatan *high dan low-contrast* dua jam setelah pemberian dengan mekanisme spesifik yang belum diketahui (Rabin, et al., 2018). Tetapi terdapat sebuah studi setelahnya yang ternyata tidak menemukan adanya peningkatan visus, sensitifitas kontras dan perfusi retina pada objek studinya (Siedlecki, et al., 2019). Rabin dkk kemudian membuat studi lain dengan metode penelitian yang menggunakan *Electroretinogram* (ERG) untuk melihat pengaruh konsumsi dark chocolate pada mata dan menemukan bahwa terdapat penurunan latensi pada fovea yang olehnya disimpulkan bahwa penurunan latensi ini karena adanya peningkatan aliran darah pada koroid (Rabin, et al., 2020).

Melihat hal ini penulis merasa tertarik untuk melihat pengaruh konsumsi produk pangan *dark chocolate* (DC) ini terhadap koroid. Usui dalam studinya menemukan terdapat variasi diurnal pada ketebalan koroid pada sukarelawan sehat yang sepertinya mungkin berhubungan dengan tekanan darah sistolik (Usui, et al., 2012). Koroid paling tebal di saat malam hari dimana tekanan darah sistolik juga rendah. Studinya mengukur variasi ketebalan koroid menggunakan prototype high-penetration *Optical*

*Coherence Tomography* (OCT) dimana saat ini metode dan alat yang serupa telah tersedia pada Spectral Domain OCT maupun Swept Source OCT lewat mode Enhanced Depth Imaging (EDI). Sebuah meta-analisis dari uji coba acak (randomized trials) melaporkan bahwa konsumsi kakao/cokelat sewaktu dan jangka panjang secara efektif meningkatkan *flow-mediated vasodilatation*, mengurangi tekanan darah sistolik dan diastolik, dan mengurangi kadar insulin serum (Hooper, et al., 2012). Dengan berpegang pada hasil penelitian diatas, bahwa variasi ketebalan koroid mungkin berhubungan dengan tekanan darah sistolik dan adanya penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik setelah konsumsi produk cokelat ini maka peneliti merasa tertarik untuk mencoba melihat hubungan perubahan ketebalan koroid setelah konsumsi cokelat terutama produk *dark chocolate*.

Sejauh ini belum ada penelitian yang melihat pengaruh pemberian *dark chocolate* pada ketebalan koroid maka kemudian penelitian ini dibuat dengan tujuan untuk melihat pengaruh konsumsi *Dark Chocolate* dibandingkan dengan konsumsi *Milk Chocolate* (MC) dengan kandungan kakao yang lebih rendah (flavonoid juga rendah) pada ketebalan koroid yang diukur menggunakan mode *Enhanced Depth Imaging* (EDI) pada alat Spectral Domain OCT.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini sebagai berikut: Bagaimana perbandingan pengaruh

konsumsi sewaktu *dark chocolate* dan *milk chocolate* pada ketebalan koroid yang diukur menggunakan *Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography* (EDI-OCT) dan hubungannya dengan tekanan darah.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **a. Tujuan Umum**

Melihat perbandingan pengaruh konsumsi sewaktu *dark chocolate* dan *milk chocolate* pada ketebalan koroid subfovea yang diukur menggunakan EDI-OCT pada sukarelawan sehat.

#### **b. Tujuan Khusus**

1. Membandingkan ketebalan koroid sebelum dan setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate* pada sukarelawan sehat.
2. Membandingkan ketebalan koroid sebelum dan setelah konsumsi sewaktu *milk chocolate* pada sukarelawan sehat
3. Membandingkan tekanan darah sebelum dan setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate* pada sukarelawan sehat.
4. Membandingkan tekanan darah sebelum dan setelah konsumsi sewaktu *milk chocolate* pada sukarelawan sehat.
5. Menganalisis hubungan antara perubahan ketebalan koroid dan perubahan tekanan darah pada sukarelawan sehat sebelum dan setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate*.
6. Menganalisis hubungan antara perubahan ketebalan koroid dan perubahan tekanan darah pada sukarelawan sehat sebelum dan setelah konsumsi sewaktu *milk chocolate*.



7. Membandingkan perbedaan ketebalan koroid setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate* dengan *milk chocolate*

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Ketebalan koroid mengalami peningkatan setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate* dibandingkan *milk chocolate* pada sukarelawan sehat.
2. Tekanan darah mengalami penurunan setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate* dibandingkan *milk chocolate* pada sukarelawan sehat.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

- a. Aspek pengembangan ilmu
  1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah di bidang ilmu pengetahuan khususnya oftalmologi tentang perubahan ketebalan koroid setelah konsumsi sewaktu *dark chocolate* pada sukarelawan sehat sehingga saat melakukan pemeriksaan terutama ketebalan koroid, konsumsi *dark chocolate* juga dapat dipertimbangkan.
  2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data tambahan mengenai pengaruh konsumsi *dark chocolate* pada fisiologi mata.

b. Aspek sosial

Penelitian ini diharapkan bisa menjadi bahan referensi tambahan mengenai manfaat dari konsumsi *dark chocolate* yang kaya akan flavonoid terhadap kesehatan mata.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh konsumsi *dark chocolate* pada ketebalan koroid dibandingkan dengan konsumsi *milk chocolate* dengan kandungan kakao yang jauh lebih rendah dihubungkan dengan tekanan darah sehingga dalam tinjauan Pustaka ini akan dibahas mengenai cokelat/kakao dengan sejarah singkat dan proses produksinya, aspek nutrisi kakao, serta efek konsumsinya pada system kardiovaskuler dan fungsi visual. Setelah itu koroid akan dibahas mengenai anatomi dan faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi ketebalannya yang mungkin berhubungan dengan pelaksanaan penelitian ini.

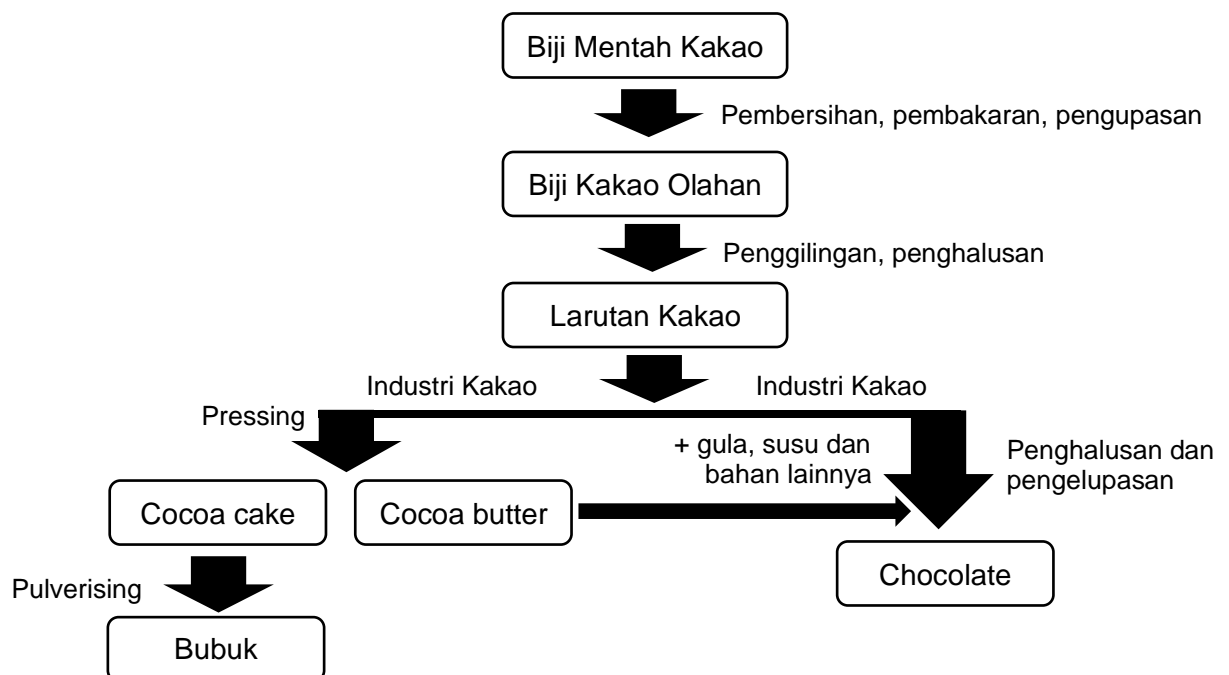
#### **2.1. Cokelat**

Cokelat dihasilkan dari kakao (*Theobroma cacao*) yang diperkirakan mula-mula tumbuh di daerah Amazon utara sampai ke Amerika Tengah. Mungkin sampai ke Chiapas, bagian paling selatan Meksiko. Orang-orang Olmec memanfaatkan pohon dan, mungkin juga, membuat “cokelat” di sepanjang pantai teluk di selatan Meksiko. Dokumentasi paling awal tentang cokelat ditemukan pada penggunaannya di sebuah situs pengolahan cokelat di Puerto Escondido, Honduras sekitar 1100 -1400 tahun SM. Residu yang diperoleh dari tangki-tangki pengolahan ini mengindikasikan bahwa awalnya penggunaan kakao tidak diperuntukkan untuk membuat minuman saja, tetapi selaput putih yang terdapat pada biji

kokoa lebih condong digunakan sebagai sumber gula untuk minuman beralkohol (Powis, et al., 2011).

Residu cokelat yang ditemukan pada tembikar yang digunakan oleh suku Maya kuno di Río Azul, Guatemala Utara, menunjukkan bahwa Suku Maya meminum cokelat di sekitar tahun 400 SM. Peradaban pertama yang mendiami daerah Meso-Amerika itu mengenal pohon “kakawa” yang buahnya dikonsumsi sebagai minuman *xocolātl* yang berarti minuman pahit. Menurut mereka, minuman ini perlu dikonsumsi setiap hari, entah untuk alasan apa. Namun, tampaknya cokelat juga menjadi simbol kemakmuran (Burleigh, 2002).

Mulai dari biji kakao, melalui berbagai proses transformasi (Gambar 1), industri makanan menghasilkan berbagai jenis cokelat dengan bahan dan karakteristik tersendiri (Verna, 2013).



**Gambar 1.** Proses transformasi biji kakao dalam industri (Magrone, et al., 2017)

Terdapat beberapa jenis cokelat siap saji atau untuk campuran bahan pangan yang beredar di pasaran antara lain:

1. *Dark Chocolate* mengandung biji kakao (hingga 80% dari berat total) dan lemak kakao. Dengan aroma kakao yang kuat, meleleh di mulut, meninggalkan rasa agak pahit yang menyenangkan. Kualitasnya tergantung pada persentase kakaonya. Sebagian besar manfaat kesehatan oleh konsumsi cokelat dikaitkan dengan konsumsi jenis cokelat ini.
2. Cokelat *gianduja* merupakan kombinasi hazelnut, kakao, dan gula);
3. Coklat susu (*milk chocolate*) mengandung lemak kakao, gula, susu bubuk, lesitin, dan kakao (yang terakhir tidak kurang dari 20-25%). Dengan tampilan yang lebih cerah, ia memiliki aroma yang intens, persisten, dan rasa manis dengan sedikit rasa pahit dari kakao.
4. Cokelat putih (*white chocolate*) mengandung lemak kakao, susu, dan gula tanpa butiran kakao; rasanya manis dan enak

(Montagna, et al., 2019)

#### 2.1.1. Aspek nutrisi Kakao

Kakao, bahan dasar cokelat, mengandung banyak lemak (40–50% sebagai lemak kakao, dengan sekitar 33% asam oleat, 25% asam palmitat, dan 33% asam stearat). Ini juga mengandung polifenol, yang merupakan sekitar 10% dari berat kering biji utuhnya (Rusconi & Conti, 2010). Biji kakao adalah salah satu sumber polifenol makanan yang paling terkenal, mengandung lebih banyak antioksidan fenolik daripada

kebanyakan makanan (Rusconi & Conti, 2010) (Wollgast & Anklam, 2000). Tiga kelompok polifenol dapat diidentifikasi dalam biji kakao: katekin (37%), antosianidin (4%), dan proanthocyanidins (58%); flavonoid ini adalah fitonutrien yang paling melimpah dalam biji kakao (Wollgast & Anklam, 2000). Namun, rasa pahit yang disebabkan oleh polifenol membuat biji kakao yang belum diolah menjadi tidak enak. Oleh karena itu, produsen telah mengembangkan teknik pemrosesan untuk menghilangkan rasa pahit. Proses tersebut menurunkan kandungan polifenol hingga 10 kali lipat: bagi konsumen, produknya sangat berbeda, terutama karena kandungan polifenol rendah (Rusconi & Conti, 2010) dan zat lain yang ditambahkan selama fase pemrosesan (misalnya, gula, pengemulsi seperti lesitin kedelai). Diketahui bahwa polifenol dikaitkan dengan efek yang menguntungkan, oleh karena itu kakao (kaya akan polifenol) dan cokelat hitam (dengan persentase kakao yang tinggi dan senyawa antioksidan fenolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan varietas cokelat lainnya (Meng, et al., 2009)) dianggap penting.

Senyawa nitrogen dalam kakao termasuk protein dan methylxanthines (theobromine dan caffeine) (Latif, 2013). Kakao juga kaya akan mineral: kalium, fosfor, tembaga, besi, seng, dan magnesium (Latif, 2013). Nilai gizi kakao dan dua jenis cokelat tampak pada Tabel 1 (Meng, et al., 2009).

**Tabel 1.** Nilai nutrisi per 100 gram kakao dan 2 tipe coklat (Meng, et al., 2009)

Chemical Composition	Cocoa	Dark Chocolate	Milk Chocolate
Water (g)	2.5	0.5	0.8
Protein (g)	20.4	6.6	7.3
Lipid (g)	25.6	33.6	36.3
Cholesterol (mg)	0	0	10
Carbohydrate (g)	11.5	49.7	50.5
Sugar (g)	traces	49.7	50.5
Total fiber (g)	-	8	3.2
Sodium (mg)	-	11	120
Potassium (mg)	-	300	420
Iron (mg)	14.3	5	3
Calcium (mg)	51	51	262
Phosphorus (mg)	685	186	207
Thiamin (mg)	0.08	0.07	0.09
Riboflavin (mg)	0.3	0.07	0.39
Niacin (mg)	1.7	0.6	0.6
Vitamin A (µg)	7	9	25
Phenolics (mg)	996–3781	579	160
Flavonids (mg)	-	28	13
Theobromine (mg)	-	802	125
Energy (kcal)	355	515	545
Energy (kJ)	1486	2155	2281

Absorpsi epikatekin ke dalam tubuh manusia telah dibuktikan oleh sebuah percobaan menggunakan 40 gram dark chocolate (Polyfenol 892 mg equivalen dengan asam gallic dan 82 mg epikatekin) dimana kadarnya terdeteksi 2 jam setelah konsumsi dalam bentuk metabolit glucuronide terkonjugasi dan grup sulfat dan masih tetap terdeteksi hingga 8 jam. Waktu paruhnya bervariasi antara 1.9 dan 2.3 jam untuk 40 dan 80 gram coklat (Rusconi & Conti, 2010). Studi lain menemukan bahwa flavonoid dapat mencapai kadar puncaknya pada plasma 2-3 jam setelah ingesti (Serafani, et al., 2003).

Penyerapan senyawa flavonol ke dalam tubuh tergantung bentuk kimia dan struktur isomer serta stereoisomernya. Epikatekin diyakini terserat lebih baik dibandingkan senyawa lain dalam grup flavonol. Terkait produk cokelat yang banyak dijual di pasaran, banyak mengandung katekin enantiomer yang tidak bioavailable jika dibandingkan dengan katekin yang terkandung dalam makanan yang berasal dari tumbuhan yang lain. Hal ini disebabkan karena dark chocolate yang mengandung banyak katekin yang bioavailable memiliki rasa yang pahit sehingga banyak yang lebih memilih produk cokelat lain yang lebih enak di makan (Donovan, et al., 2006) (Ottaviani, et al., 2011).

#### 2.1.2. Cokelat, Efek Kardiovaskular dan Fungsi visual

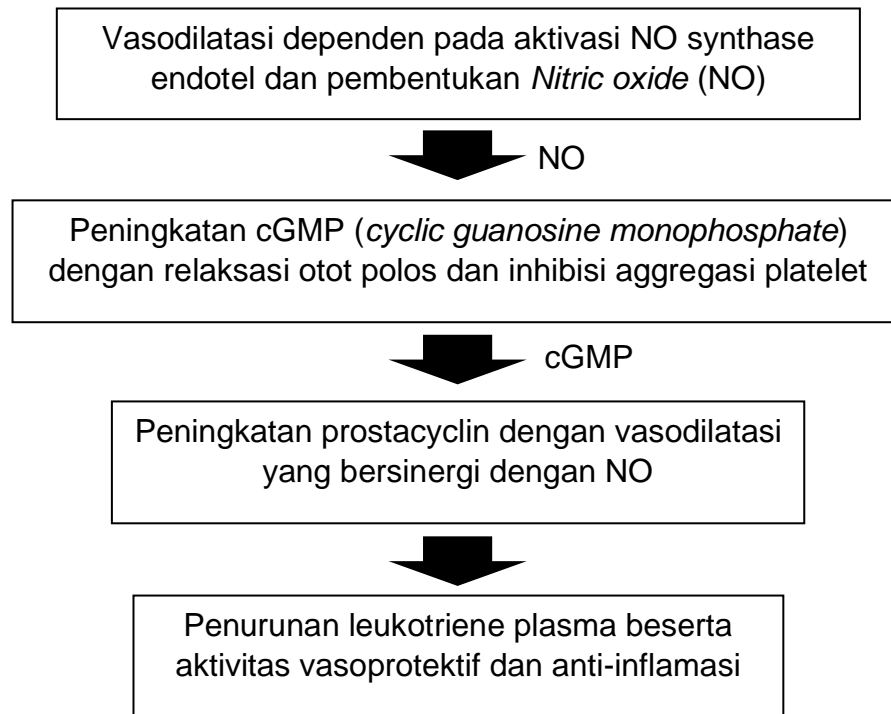
Konsumsi cokelat akhir-akhir ini meningkat di seluruh dunia; *dark chocolate*, khususnya, telah menjadi sangat populer karena konsentrasi kakaonya yang tinggi dan efek menguntungkan pada kesehatan manusia dibandingkan dengan cokelat susu atau cokelat lainnya (Sumiyoshi, et al., 2019). Selain itu, cokelat susu dapat dikaitkan dengan efek samping karena kandungan gulanya (Corti, et al., 2009).

##### 1. Efek kardiovaskular

Serangkaian efek menguntungkan pada sistem kardiovaskular mungkin terjadi setelah asupan makanan dan minuman yang mengandung kakao secara teratur. Manfaatnya termasuk efek pada tekanan darah, resistensi insulin, dan fungsi vaskular dan trombosit (Corti, et al., 2009).



Polifenol, berlimpah dalam cokelat dan cokelat hitam, mengaktifkan endothelial NO synthase; yang mengarahkan pada pembentukan NO, menurunkan tekanan darah melalui vasodilatasi (Desch, et al., 2010). Memang, setelah konsumsi cokelat hitam, efeknya termasuk peningkatan kecepatan gelombang nadi dan indeks skor aterosklerotik, dengan relaksasi parietal arteri besar dan pelebaran arteri perifer berukuran kecil dan sedang. Konsentrasi yang tinggi dari epikatekin di plasma membantu melepaskan *endothelium-derived vasodilators* dan meningkatkan konsentrasi procyanidins plasma, yang menjadikan produksi dan ketersediaan NO lebih besar (Gammone, et al., 2018). Setelah dilepaskan, NO juga mengaktifkan jalur sintesis prostasiklin, yang bertindak sebagai vasodilator yang bersinergi dengan NO, sehingga berkontribusi pada perlindungan trombosis (Magrone, et al., 2017). Lebih lanjut, sifat anti-inflamasi dan vasoprotektif prostasiklin ditingkatkan dengan kemampuannya untuk mengurangi leukotrien plasma (Magrone, et al., 2017).



**Gambar 2.** Efek mayor dari kakao dan dark chocolate pada system kardiovaskular. Sebagai respon ingesti dari kakao dan dark chocolate, terjadi beberapa proses yang berurutan yang didasarkan pada vasodilatasi yang disebabkan oleh nitric oxide dan cGMP (cyclic guanosine monophosphate) dan efek anti inflamasi yang dimediasi oleh protacyclin (Magrone, et al., 2017)

Sebuah meta-analisis dari uji coba acak (randomized trials) melaporkan bahwa baik konsumsi kakao dan cokelat sewaktu dan jangka Panjang secara efektif meningkatkan *flow-mediated vasodilatation*, mengurangi tekanan darah sistolik dan diastolik, dan mengurangi kadar insulin serum (Hooper, et al., 2012). Pada orang dewasa muda dan sehat, konsumsi harian 20 g cokelat kakao yang lebih tinggi (90%) untuk periode 30 hari meningkatkan fungsi vaskular dengan mengurangi tekanan arteri brakialis sentral dan meningkatkan relaksasi vaskular (Pereira, et al., 2019). Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa penggunaan cokelat secara teratur (<100 g / minggu) dapat dikaitkan dengan penurunan risiko kardiovaskular, dan

bahwa dosis konsumsi cokelat yang paling tepat adalah 45 g / minggu, karena tingkat yang lebih tinggi dapat menangkal manfaat kesehatan karena efek samping yang dikaitkan dengan konsumsi gula tinggi (Ren, et al., 2019). Temuan ini serupa dengan hasil dari kohort besar kelompok pria di Swedia, yang menunjukkan hubungan berbentuk J antara konsumsi cokelat dan kejadian gagal jantung, dengan efek perlindungan yang tidak tampak pada subjek yang mengonsumsi  $\geq 1$  porsi per hari (Steinhaus, et al., 2017).

Cokelat dengan kandungan polyphenolnya yang tinggi memiliki efek kardioprotektif yang datang dari efek positif pada fungsi vascular dan efek anti aterogeniknya. Studi-studi terkini menemukan bahwa penghambatan aktivitas berlebihan dari system simpatetik mungkin menjadi salah satu mekanisme yang ditampilkan oleh polyphenol ini. Bruno et al berkesimpulan dalam reviewnya bahwa konsumsi makanan dengan kandungan polyphenol yang tinggi sepertinya dapat menjadi strategi novel terapeutik untuk mengurangi efek jelek dari peningkatan aktifitas adrenergik seperti pada kasus hipertensi esensial (Bruno & Ghiadoni, 2018).

## 2. Fungsi Visual

Tidak banyak studi yang telah dilakukan untuk menghubungkan antara konsumsi *dark chocolate* atau jenis cokelat lainnya dengan fungsi visual. Dari jumlah yang sedikit ini kesemuanya membuat studi berdasarkan pada hasil studi sebelumnya yang menghubungkan

peningkatan aliran darah setelah mengonsumsi cokelat dengan kadar flavanol yang tinggi melalui mekanisme pelepasan *Nitric oxide*.

Studi paling awal mengenai hubungan antara *dark chocolate* dan fungsi visual dilakukan oleh Field pada tahun 2010 (Field, et al., 2011). Di dalam pendahuluan studinya disebutkan mengenai peningkatan daya tarik dari keuntungan mengonsumsi kakao dengan kandungan flavanol-nya yang tinggi terhadap Kesehatan. Field juga menyebutkan sebuah studi yang memuat tentang konsumsi flavanol kakao yang mempengaruhi hemodinamik cerebral dimana konsumsinya menyebabkan peningkatan aliran darah yang sebanding dengan yang diakibatkan oleh hiperkapnia dengan puncak pengaruhnya pada 2 jam setelah ingesti (Francis, et al., 2006). Peningkatan aliran darah cerebral ini dapat meningkatkan kinerja pada berbagai tugas yang dimediasi oleh kemungkinan sejumlah mekanisme termasuk didalamnya peningkatan motivasi, perhatian ataupun gairah. Mekanisme lainnya berupa peningkatan suplai substrat melabolik ke individu neuron yang terlibat dalam proses itu sehingga meningkatkan efisiensinya. Namun, semua kemungkinan mekanisme potensial ini mengarah pada prediksi yang sama yaitu peningkatan kinerja umum pada kognitif dan fungsi visual.

Meskipun ini adalah studi flavanol cokelat pertama yang memasukkan ukuran pemrosesan visual, beberapa penelitian telah menyelidiki apakah efek hemodinamik flavanol cokelat disertai dengan perubahan kinerja kognitif. Sementara Francis (Francis, et al., 2006) menunjukkan efek hemodinamik cerebral dari flavanol cokelat dan

mereka tidak menemukan efek yang menyertai pada kinerja kognitif, meskipun kegagalan ini mungkin disebabkan oleh *ceiling effect*. Studi lain tidak menemukan efek kronis flavanol coklat pada fungsi kognitif pada orang dewasa yang lebih tua, tetapi dalam hal ini kurangnya efek mungkin karena representasi berlebihan dalam sampel orang dewasa tua yang berfungsi kognitif tinggi dengan pola makan normal kaya flavonoid (Crews Jr, et al., 2008). Sebuah studi lain yang dilakukan oleh Scholey et al. menghindari *ceiling effect* dengan membuat orang dewasa muda serangkaian test untuk melelahkan fungsi kognitif yang bertujuan menghasilkan penurunan progresif dalam kinerja pemrosesan informasi yang cepat dan pengurangan kinerja, dan berhasil menunjukkan efek positif flavonoid kakao pada kinerja dan kelelahan mental subjektif, yang lebih jelas untuk dosis sewaktu 520 mg dari pada dosis sewaktu 994 mg (Scholey, et al., 2010). Itu akan membantu untuk mengetahui apakah efek flavonoid kakao pada kognisi digeneralisasikan secara luas berbagai tugas yang memanfaatkan berbagai fungsi kognitif, dan seterusnya mempelajari serta menguji fungsi visual kami menyelidiki efek flavonoid kakao. Pada dua tugas yang sebelumnya tidak digunakan oleh Scholey et al.: *visual spatial working memory* untuk lokasi dan *choice reaction time task* yang membutuhkan perhatian berkelanjutan dan penghambatan respon. Dari studi ini ditemukan hasil berupa peningkatan fungsi visual dan kemampuan kognitif tetapi tidak terdapat bukti langsung yang menghubungkan konsumsi flavanol kakao dengan kedua hal tersebut.

Studi kedua mengenai *dark chocolate* dengan kandungan flavonoid tinggi terhadap fungsi visual adalah oleh Terai pada tahun 2014 (Terai, et al., 2014). Terai dkk mencoba melihat efek jangka pendek dari *dark chocolate* ini terhadap diameter pembuluh darah retina pada pasien glaucoma dengan kontrol berupa sampel dengan umur yang sesuai. Terai menggunakan data yang menyebutkan bahwa *dark chocolate* dapat secara efisien menurunkan tekanan darah dan meningkatkan pembentukan Nitric oxide yang bersifat vasodilatasi pada subjek orang sehat dan juga pada subjek dengan disfungsi endotel dan pasien dengan gagal jantung (Flammer, et al., 2012). Salah satu factor mekanisme yang menyebabkan kerusakan saraf pasien glaucoma sudut terbuka adalah disfungsi vaskuler yang mengarah pada iskemia pada optic nerve head. Terjadinya ketidakseimbangan antara endothelin-1 (ET-1) dan Nitric oxide yang merupakan karakteristik dari disfungsi endotel juga telah dilaporkan pasien glaucoma (Resch, et al., 2009). Studi ini merupakan studi pertama yang mencoba melihat apakah ada perbedaan dari respon vascular setelah pemberian *dark chocolate* dengan kadar flavonoid tinggi pada pasien glaucoma dibanding dengan milk-chocolate dengan kadar flavonoid rendah atau tidak ada.

Setelah randomisasi terhadap 30 sampel pasien glaucoma dengan kontrol sampel seumuran ditemukan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan pada sampel kontrol 2 jam setelah pemberian 40gram *dark chocolate* tetapi tidak pada sampel dengan glaucoma. Sampel pasien glaucoma yang dilibatkan dalam studi ini tidak

menghentikan pemakaian obat tetes anti glaukoma saat pelaksanaan studi dan menjadi kekurangan dari studi ini. Dilatasi vena yang ditemukan pada sampel kontrol di studi ini indikatif tentang peningkatan fungsi endotel 2 jam setelah pemberian *dark chocolate* yang kaya akan flavonoid. Hasil yang tidak signifikan Untuk sampel pasien glaucoma pada studi ini diperkirakan bahwa telah terjadi kerusakan pada fungsi endotelnya.

Studi ketiga mengenai kakao dan coklat pada fungsi visual dilakukan oleh Rabin pada tahun 2018 (Rabin, et al., 2018). Pada pendahuluan studinya, Rabin memaparkan berbagai efek dari *dark chocolate* yang kaya flavonoid terhadap aliran darah ke system saraf dan memperbaiki fungsi kardiovaskular. Rabin menyinggung tentang hasil penelitian Field mengenai peningkatan kontras sensitifitas jangka pendek setelah mengonsumsi makanan ini (Field, et al., 2011). Ia kemudian mencoba melihat hal itu dengan menilai ketajaman visus high-contrast dan juga sensitifitas kontras dengan huruf besar dan huruf kecil 2 jam setelah konsumsi *dark chocolate* yang kaya flavonoid dibandingkan milk-chocolate yang kurang atau tidak memiliki kandungan flavonoid. Studi ini menggunakan randomisasi tetapi hanya single mask.

Dari studi ini ditemukan terdapat peningkatan signifikan dari ketajaman penglihatan high dan low-contrast dua jam setelah pemberian dengan mekanisme spesifik yang belum diketahui. Terdapat beberapa keterbatasan pada studi ini berupa para peneliti yang tidak di

masking dan juga para sampel dapat membedakan rasa dari masing-masing produk coklat yang bisa saja mempengaruhi hasil.

Hal yang berlawanan kemudian ditemukan oleh Siedlecki dalam studi crossover double-blind randomized-nya (Siedlecki, et al., 2019). Dalam studi ini digunakan alat *Optical Coherence Tomography Angiography* (OCT-A) untuk melihat aliran darah pada retina 2 jam setelah pemberian coklat gelap dan coklat susu. Tidak ditemukan adanya peningkatan visus, sensitifitas kontras dan perfusi retina pada objek studinya (Siedlecki, et al., 2019). Hasil studi ini kemudian dikomentari oleh Rabin bahwa terdapat bukti baru mengenai puncak aktifitas konsumsi flavanol kakao pada kinerja otak dan penglihatan itu pada 30 menit setelah konsumsi (Santiago-Rodríguez, et al., 2018) dan juga bahwa daerah fovea itu menerima 65%-85% vaskularisasi dari lapisan choroid sehingga pengukuran aliran darah pada pusat penglihatan menggunakan OCT-A tidaklah tepat.

Untuk menguatkan hasil temuannya, Rabin kemudian menggunakan alat *Multifocal Electroretinograms* (mfERGs) untuk menilai efek dark chocolate yang kayak flavanol dibandingkan white chocolate. Sebanyak 22 orang dewasa kemudian dilibatkan dalam studinya dimana ia melakukan studi randomisasi *cross-over double blind* dan juga para participant tidak mengetahui coklat apa yang dikonsumsi. Dari studi ini ditemukan pengurangan signifikan pada latensi fovea saat dinilai menggunakan mfERG 30 menit setelah konsumsi dark chocolate. Dalam studi itu disebutkan bahwa



pengurangan latensi itu akibat dari meningkatnya aliran darah pada daerah fovea karena adanya peningkatan aliran darah pada koroid (Rabin, et al., 2020)

## **2.2. Koroid**

Kata koroid berasal dari bahasa Yunani kuno: korio-aydez, untuk korio (corio): selaput di sekitar janin, dan aydez (ειδης): yang mirip. Dalam bahasa Latin kata ini berarti jaringan. Sekitar 95% aliran darah di mata mengalir ke uvea, dengan koroid terhitung lebih dari 70% (Parver, et al., 1980). Koroid memiliki aliran darah tertinggi per unit berat jaringan mana pun di tubuh, sekitar 20 hingga 30 kali lebih besar dari bahwa retina (Alm & Bill, 1973). Salah satu fungsi utama adalah untuk memasok oksigen dan metabolit ke retina luar, retinal pigment epithelium (RPE), dan mungkin bagian prelaminar dari saraf optik (Hayreh, 2001), dan merupakan satu-satunya sumber pertukaran metabolik untuk avaskular fovea. Segmen dalam fotoreseptor, penuh dengan mitokondria, memiliki tingkat penggunaan oksigen tertinggi per satuan berat jaringan apa pun (Wangsa-Wirawan, 2003). Koroid juga bertindak sebagai penyerap panas, menyerap cahaya menyimpang, dan, pada burung, membantu akomodasi (Nickla & Wallman, 2010). Banyak proses penyakit yang berasal dari koroid atau berdampak material karena kedekatannya dengan retina atau sklera yang terkena (yaitu, degenerasi makula terkait usia, glaukoma, dan retinopati diabetik). Neovaskularisasi koroid (CNV, Choroidal neovascularization) yang berhubungan dengan miopia, goresan angioid, koroiditis multifokal,

dan vaskulopati koroidal polipoid (PCV, Polypoidal choroidal vasculopathy; varian CNV) berasal dari koroid. Aliran darah yang tinggi di koroid merupakan predisposisi situs untuk penyebaran tumor dan penyakit menular metastasis atau emboli. Beberapa gangguan inflamasi yang melibatkan segmen posterior mata tampaknya menargetkan koroid (misalnya, penyakit Vogt-Koyanaghi-Harada, korioretinopati birdshot, dan granuloma koroid pada sarkoidosis atau tuberkulosis).

#### 2.2.1. Aliran darah koroid

Koroid bukan hanya terdiri atas pembuluh darah, tetapi juga memiliki jaringan ikat, pigmen, dan neuron koroid intrinsik. Schroedl dkk menemukan bahwa manusia tidak memiliki pembuluh limfatik koroid yang khas, tetapi memiliki sel mirip makrofag yang positif pada penandaan spesifik endotel limfatik (pembuluh limfatik reseptor asam hialuronat endotel) (Schroedl F, 2008). Manusia juga memiliki sel dengan elemen seperti otot polos non-vaskular di koroid (May, 2005). Lokalisasi utama dari sel ini yang berada di area subfoveal menunjukkan bahwa kemungkinan sel ini memainkan peranan dalam menstabilkan fovea terhadap gerakan yang disebabkan oleh kontraksi otot siliaris selama akomodasi (Flugel-Koch, et al., 1996). Koroid manusia memiliki neuron koroid intrinsik, yang telah diteorikan untuk berpartisipasi dalam autoregulasi aliran darah (Hoz, et al., 2008). Koroid melekat pada sklera oleh untaian jaringan ikat yang dengan mudah dipisahkan secara anterior

membentuk ruang potensial, yaitu ruang suprachoroidal (Mrejen & Spaide, 2013).

Darah dari arteri ciliaris posterior brevis masuk ke dalam bola mata dan menuju ke arteriole di dalam koroid hingga ke *choriocapiller*. Koroid tersusun atas beberapa lapisan antara lain yaitu, lapisan Haller, lapisan Sattler, dan *choriocapillaris* yang berada pada bagian dalam. Lapisan Haller berisi pembuluh koroid yang lebih besar, dan lapisan Sattler memiliki pembuluh darah berukuran sedang. Tidak ada batas yang jelas antara lapisan-lapisan ini (Mrejen & Spaide, 2013). *Choriocapillaris* adalah lapisan pembuluh darah kecil yang datar (planar) dengan lumen sedikit lebih besar dari kapiler biasa. Jaringan pembuluh darah pada *choriocapiler* ini tersusun sangat padat pada polus posterior bola mata hingga untuk membedakan antara kapiler yang satu dengan yang yang lain sangatlah sulit. Jika Kepadatan *choriocapiler* dijumlahkan ini memungkinkan terciptanya luas penampang yang lebih luas (Mrejen & Spaide, 2013).

Drainase vena *choriocapillaris* terutama melalui sistem vena vortex dan juga terdapat drainase minor melalui badan siliaris melalui vena siliaris anterior. Venula postkapiler membentuk vena aferen yang menyatu membentuk ampula, yang selanjutnya dialirkan melalui vena vorteks. Seringkali terdapat empat vena vorteks per mata, tetapi jumlahnya dapat berkisar dari 3 hingga 8 (Rutnin & Schepens, 1967). Kadang-kadang mata yang sangat

rabun mungkin memiliki vena vorteks, yang disebut vena ciliovaginal, terletak di polus posterior yang mengalir di dekat atau melalui saraf optik. Vena vorteks ini lewat miring melalui sklera dengan jarak sekitar 4,5 mm saat keluar dari bola mata dan mengalir ke vena oftalmikus superior dan inferior (Guyer, et al., 2006).

#### 2.2.2. Pengaturan aliran darah koroid.

Hampir setiap jaringan di tubuh memiliki beberapa bentuk autoregulasi, tetapi sejauh mana autoregulasi pada koroid masih kontroversial. Beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa koroid tidak memiliki autoregulasi ketika gradien tekanan perfusi diturunkan dengan meningkatkan tekanan intraokular (TIO) (Alm & Bill, 1973). Peneliti lainnya telah menunjukkan aliran darah koroid bervariasi terhadap TIO, tekanan perfusi, produksi *nitric oxide* endogen, dan produksi sekretori vasoaktif dari sel ganglion koroidal (Lütjen-Drecoll, 2006). Berbagai penelitian telah menyarankan koroid memiliki beberapa kapasitas autoregulasi selama perubahan tekanan perfusi mata (Polska, et al., 2007). Selain itu, Polska et al menemukan bahwa mekanisme yang mengatur aliran darah koroid di fovea manusia mengkompensasi lebih baik untuk peningkatan tekanan darah arteri daripada untuk peningkatan tekanan intraokular (Polska, et al., 2007).

#### 2.2.3. Faktor yang mempengaruhi ketebalan koroid

a. Variasi diurnal

Terdapat beberapa penelitian yang menentukan variasi diurnal ketebalan koroid pada pasien sehat (Chakraborty, et al., 2011; Tan, et al., 2012; Toyokawa, et al., 2012; Usui, et al., 2012). Sebuah studi prospektif yang dilakukan oleh Tan et al dengan 12 sukarelawan sehat mempelajari ketebalan koroid selama 2 hari terpisah dalam 5 kali pemeriksaan dengan interval 2 jam (Tan, et al., 2012). Studi ini mengungkapkan bahwa ada variasi yang signifikan dalam ketebalan koroid, dengan amplitudo rata-rata  $33.7 \pm 215 \mu\text{m}$ . Penurunan ketebalan koroid secara progresif terjadi dari jam 9 pagi sampai jam 5 sore, dengan reproduktifitas pola diurnal yang baik antara 2 kunjungan. Sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien berkebangsaan Jepang oleh Usui yang dilakukan dengan periode 24 jam menunjukkan tren penurunan yang serupa dalam ketebalan koroid dari jam 9 pagi sampai jam 6 sore (Usui, et al., 2012). Amplitudo yang dilaporkan,  $35.0 \pm 143 \mu\text{m}$ , juga mirip dengan nilai yang dilaporkan dalam Tan et al. Sebaliknya, sebuah penelitian oleh Toyokawa dkk pada subjek Jepang menunjukkan amplitudo rata-rata yang lebih kecil yaitu  $20.3 \mu\text{m}$ , dan terlihat peningkatan ketebalan koroid dari pagi hingga sore. Literatur saat ini menunjukkan bahwa terdapat pola perubahan ketebalan koroid, namun pola pastinya masih

belum pasti. Hasil-hasil temuan menunjukkan bahwa waktu pengukuran penting untuk dipertimbangkan ketika menilai keebalan koroid dalam praktek klinis dan dalam uji coba. Hipotesis yang mungkin untuk keadaan ini adalah bahwa variasi diurnal terjadi karena ritme sirkadian dari perubahan hormonal yang mempengaruhi suplai darah ke tubuh, yang tercermin dalam suplai vaskular koroid, yang mempengaruhi ketebalannya (Tan, et al., 2012).

b. Perubahan terkait usia

Usia adalah salah satu faktor yang berkontribusi terbesar untuk ketebalan koroid (Fujiwara, et al., 2010). Studi histologis sebelumnya telah menunjukkan penurunan kepadatan pembuluh darah, area luminal keseluruhan, dan diameter choriocapillaris dengan penambahan usia (Ramrattan, et al., 1994). Hal ini menyebabkan penurunan fungsi fisiologis koroid, yaitu menurunnya kemampuan koroid untuk menyediakan tingkat oksigen yang cukup dan metabolit lain ke RPE dan lapisan retina luar bagian luar (Spaide, et al., 2008), berkontribusi terhadap timbulnya banyak penyakit pada orang tua. Mirip dengan studi histologis, penipisan koroid terkait usia pada mata yang sehat dikonfirmasi oleh banyak studi klinis (Fujiwara, et al., 2010). Pada mata yang sehat, Margolis et al dan Ikuno et al melaporkan penurunan ketebalan koroid dengan 15,6

$\mu\text{m}$  dan  $14 \mu\text{m}$ , masing-masing, untuk setiap dekade kehidupan (Ikuno, et al., 2010; Margolis & Spaide, 2009). Ding et al. melaporkan bahwa penipisan terkait usia terjadi hanya setelah usia 60 tahun (Ding, et al., 2011), Barteselli et al. melaporkan penurunan volume koroid sebesar 7.32% untuk setiap dekade (Barteselli, et al., 2012). Ada peningkatan data dari studi berbasis populasi baru-baru ini yang menunjukkan bahwa ketebalan koroid dan volume koroid menurun seiring bertambahnya usia (Wei, et al., 2013). Sebuah studi yang melibatkan 96 mata dari 48 anak sehat (usia rata-rata 6.7 tahun) dan 54 mata dari 27 orang dewasa yang sehat (usia rata-rata 30,7 tahun) menganalisis ketebalan koroid dari 2 populasi dan menemukan bahwa ketebalan koroid secara signifikan lebih besar pada orang dewasa dibandingkan pada anak-anak (Park & Oh, 2014). Dengan demikian, penting bahwa usia juga dipertimbangkan ketika mengevaluasi ketebalan koroid; namun tidak ada normogram dengan usia yang ada, dan mungkin sudah waktunya untuk mengembangkan normogram ini (Tan, et al., 2012)

c. Perbedaan Jenis kelamin

Terdapat perbedaan jenis kelamin dalam epidemiologi penyakit makula tertentu. Misalnya, sejumlah besar penelitian telah menunjukkan bahwa *central serous*

*chorioretinopathy* lebih sering terjadi pada pria, dengan rasio pria-wanita hingga 8:1 (Liegl & Ulbig, 2014). Beberapa studi telah melaporkan perbedaan jenis kelamin dalam ketebalan atau volume koroid, misalnya, Barteselli et al (Barteselli, et al., 2012) melaporkan laki-laki memiliki volume koroid 7,4% lebih besar daripada perempuan. Dua dari studi berbasis populasi, *Beijing Eye Study* yang melibatkan 3233 subjek dan *Malay Eye Study* yang melibatkan 540 subjek, menunjukkan jenis kelamin laki-laki secara signifikan terkait dengan koroid yang lebih tebal setelah faktor perancu seperti umur dan Panjang aksial bola mata disesuaikan (Wei, et al., 2013). Demikian halnya Li et al juga melaporkan bahwa ketebalan koroid 18% lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita setelah memperhitungkan usia dan panjang aksial (Li, et al., 2011). Demikian pula banyak penelitian lain pada subyek sehat menentukan ketebalan koroid subfoveal lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (Ooto, et al., 2015; Tuncer, et al., 2015; Zeng, et al., 2012). Sebaliknya terdapat dua penelitian yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam pengukuran ketebalan koroid antara pria dan wanita (Ruiz-Medrano, et al., 2014; Sanchez-Cano, et al., 2014), namun karena sebagian besar penelitian yang ada melaporkan koroid lebih tebal



pada pria daripada wanita, perbedaan jenis kelamin harus dipertimbangkan ketika menafsirkan EDI SD-OCT scan dari koroid. Perbedaan ketebalan koroid antara pria dan wanita mungkin juga menjelaskan perbedaan gender dalam epidemiologi penyakit makula. Perbedaan ketebalan koroid pada pria dan wanita dapat dijelaskan oleh *basal sympathetic tone* yang lebih tinggi pada wanita (Cooke, et al., 1990).

d. Aktivitas Sistem Simpatik

Tonus sistem simpatis mungkin memiliki pengaruh penting pada ketebalan koroid. Seperti dijelaskan diatas, *basal sympathetic tone* mungkin bertanggung jawab, setidaknya sebagian, untuk variasi fisiologis seperti perubahan diurnal, dan perbedaan berbasis jenis kelamin. Penelitian telah menunjukkan bahwa persarafan simpatis koroid mungkin merupakan mekanisme perlindungan koroid terhadap perfusi berlebihan dalam kondisi dengan peningkatan sewaktu tekanan darah sistemik (Bill & Sperber, 1990). Model eksperimental telah menunjukkan bahwa *cervical sympathetic chain* menghasilkan vasokonstriksi yang bergantung pada frekuensi dan pengurangan aliran darah koroid (Bill & Sperber, 1990). Persarafan adrenergik koroid yang berasal dari ganglion servikal superior juga telah ditunjukkan pada model ayam (Guglielmone & Cantino,

1982). Demikian pula, pada model merpati, stimulasi nukleus parasimpatis Edinger-Westphal secara dramatis meningkatkan aliran darah koroid. Temuan tersebut juga dikonfirmasi secara histologi (Fitzgerald, et al., 1990). Karena *basal sympathetic tone* mungkin memiliki peran penting dalam mempertahankan aliran dan ketebalan darah koroid, berbagai kondisi yang mempengaruhi persarafan simpatis bola mata mungkin memiliki pengaruh langsung pada ketebalan koroid.

e. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko penyakit pembuluh darah okular seperti retinopati hipertensi, degenerasi makula terkait usia, dan neuropati optik iskemik anterior (Chakravarthy, et al., 2010). Merokok menyebabkan perubahan pembuluh darah, termasuk penurunan aliran darah retina dan koroid (Wimpissinger, et al., 2004). Karena merokok mempengaruhi pembuluh darah koroid, hal ini pada gilirannya dapat menyebabkan perubahan struktural pada koroid. Beberapa penelitian telah menunjukkan penurunan yang signifikan dalam ketebalan koroid pada perokok (Sızmaz, et al., 2013). Studi-studi ini mengusulkan pengurangan ketebalan koroid yang disebabkan oleh merokok terkait dengan disfungsi vaskular yang disebabkan oleh penurunan bioavailabilitas *nitric oxide*. Hal

ini menyebabkan vasokonstriksi perifer, menyebabkan peningkatan resistensi perifer terhadap aliran darah dan dengan demikian menyebabkan penurunan ketebalan koroid (Tan, et al., 2012)

Selain itu beberapa penyakit sistemik juga mempengaruhi ketebalan koroid seperti sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, Behçet *Disease*, Sarcoidosis dan beberapa penyakit lainnya. Konsumsi sildenafil citrate juga telah didokumentasikan dapat meningkatkan ketebalan koroid dan meningkatkan resiko terjadinya *central serous chorioretinopathy* (Vence, et al., 2011). Sedangkan konsumsi segelas kopi dapat menurunkan ketebalan koroid secara signifikan pada subjek sehat (Vurak, et al., 2014).

#### 2.2.4. Koroid dan Pemeriksaan OCT

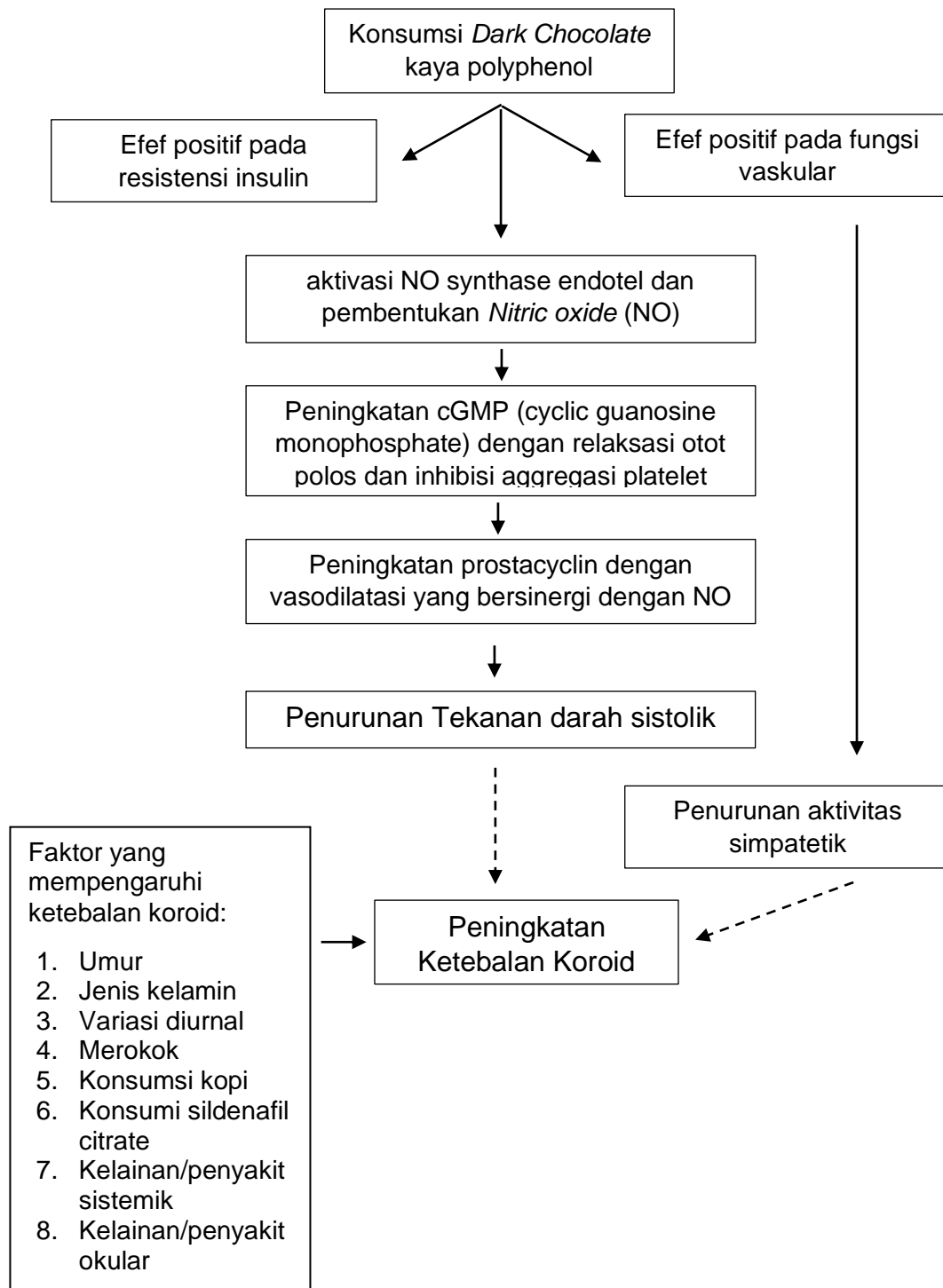
Koroid merupakan jaringan mata yang dialiri banyak darah dan juga merupakan sumber untuk beberapa tumor intraokular pada orang dewasa tapi hingga kini belum ada modalitas khusus yang dapat dipakai untuk menilai atau memeriksa lapisan koroid ini. *Contact B-Scan Ultrasonography* pada beberapa kasus dapat memberikan gambaran penebalan koroid tetapi tidak dapat memberikan gambaran *cross-sectional* dari lapisan koroid.

Saat ini perkembangan metode baru untuk ketebalan koroid secara *invivo* telah membawa arah baru dalam mempelajari proses-

proses yang terjadi pada koroid baik proses fisiologis maupun proses patologis. Spaide et al menggunakan SD OCT untuk mengembangkan metode *enhanced depth imaging (EDI) OCT* untuk memungkinkan pencitraan *cross sectional* dan pengukuran ketebalan dari koroid. Telah banyak penelitian yang dibuat menggunakan metode ini untuk meneliti peran koroid secara fisiologis maupun dalam patogenesis banyak penyakit okular seperti yang telah disebutkan diatas (Spaide, et al., 2008).

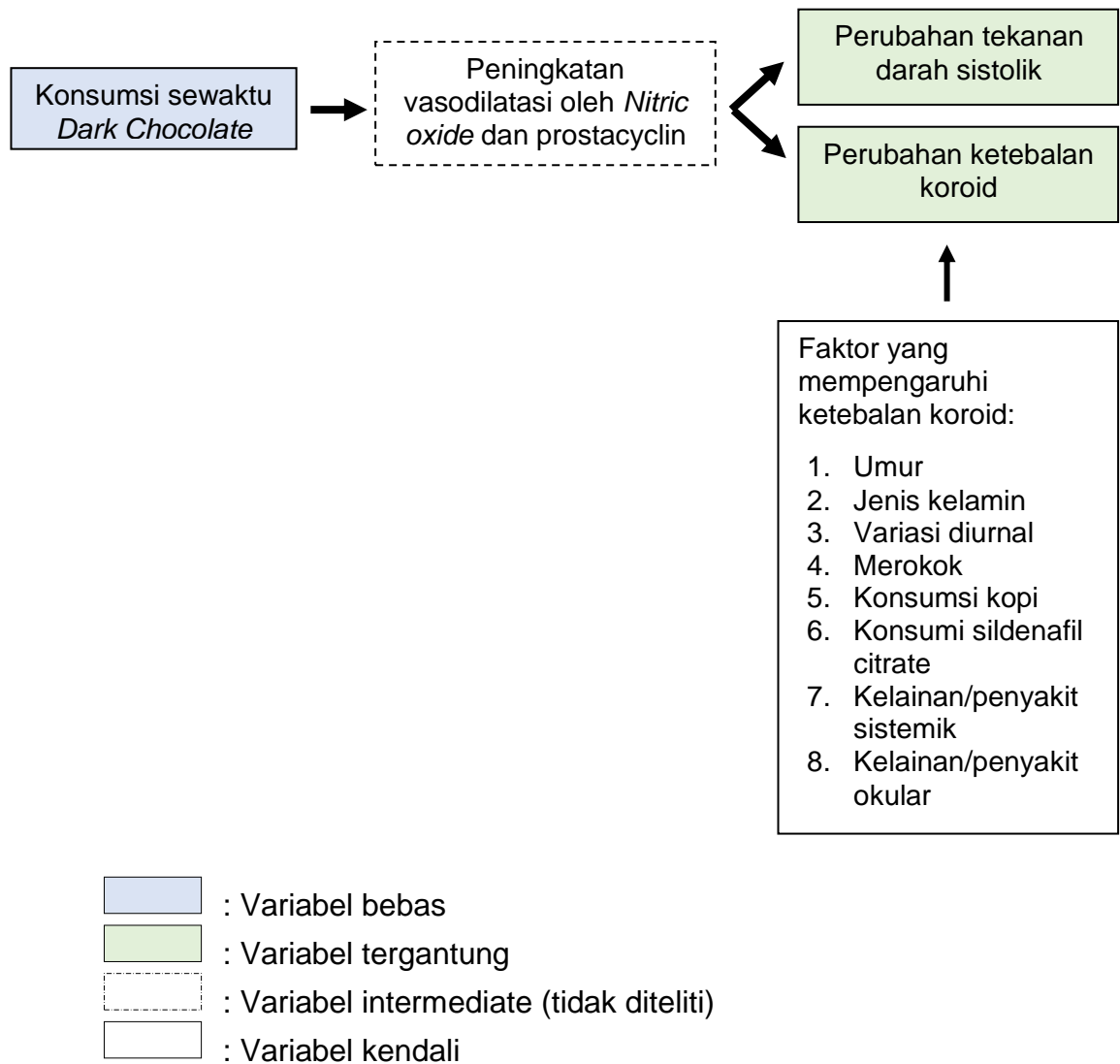
EDI OCT memberikan pencitraan *cross sectional* definisi tinggi dari koroid yang menghasilkan gambaran koroid yang lebih detail dibandingkan SD OCT dalam metode konvensional. Metode ini dapat mendeteksi perubahan struktural dibawah *retinal pigment epithelium* (RPE) dimana metode SD OCT konvensional tidak dapat mendeteksi.

### 2.3. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

## 2.4. Kerangka Konsep



**Gambar 4.** Kerangka konsep