

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Glaukoma adalah penyebab utama kedua kebutaan permanen di Amerika Serikat dan paling sering terjadi pada orang dewasa yang lebih tua. Ada empat kategori umum glaukoma dewasa: glaukoma sudut terbuka primer dan sudut tertutup, serta glaukoma sudut terbuka dan tertutup sekunder. (Cook C, Foster P., 2012, Plateroti P, et al., 2015) Glaukoma didefinisikan sebagai hilangnya sel ganglion retina dan akson yang didapat di dalam saraf optik atau neuropati optik yang menghasilkan penampilan kepala saraf optik yang khas dan kehilangan penglihatan progresif yang sesuai. Pola kehilangan penglihatan tepi ini juga bisa menjadi karakteristik yang membedakan dari bentuk kehilangan penglihatan lainnya. (Calafiore S, et al., 2016)

Prevalensi glaukoma di Indonesia diperkirakan sebesar 0,46%, atau setara 4-5 orang tiap 1000 penduduk. Menurut data di bagian rawat jalan rumah sakit di Indonesia, angka kunjungan glaukoma meningkat dari 65.774 pada tahun 2015 menjadi 427.091 pada tahun 2017. Berdasarkan jenis kelamin, glaukoma di Indonesia dilaporkan lebih banyak pada wanita dibandingkan pria (Kemenkes, 2019). Pasien dengan glaukoma primer sering tanpa gejala sampai kerusakan saraf optik parah kecuali tanda-tanda glaukoma awal diakui pada pemeriksaan mata rutin. Sebaliknya, glaukoma sudut tertutup akut dapat berkembang secara tiba-tiba dan mengakibatkan penurunan penglihatan yang lebih cepat disertai edema kornea, nyeri mata, sakit kepala, mual, dan emesis. Glaukoma sekunder biasanya berkorelasi dengan cedera mata sebelumnya atau keadaan penyakit, menyebabkan peningkatan tekanan intraokular (TIO) dan neuropati optik terkait. Tipe terakhir adalah glaukoma tipe normal atau tegangan rendah di mana pasien memiliki pola kehilangan penglihatan yang sama seperti Primer glaukoma tetapi pada pembacaan tekanan intraokular normal. (Nilsson DE., 2012)

Penyebab dari glaukoma belum diketahui secara pasti. Peningkatan TIO terjadi karena adanya resistensi aliran keluar *humor aqueous* dimana stres mekanis dan inflamasi memperburuk obstruksi. Peningkatan TIO memicu aktivasi mikroglia dan astrosit di retina dan *Optic Nerve Head* (ONH). Mikroglia yang teraktivasi menghasilkan sitokin dimana sitokin proinflamasi dapat menginduksi apoptosis langsung melalui jalur ekstrinsik dan meningkatkan stres oksidatif dimana hal ini diperoleh akibat produksi berlebih reaktif oksigen (ROS). ROS dapat merusak lipid, protein, dan DNA di RGC serta jaringan saraf optik sehingga mempercepat degenerasi dan apoptosis. Apoptosis RGC terjadi melalui dua jalur yaitu ekstrinsik dan intrinsik, dimana dalam jalur ekstrinsik TNF- α mengaktifkan death receptor seperti *FAS receptor* yang memicu apoptosis melalui aktivasi caspase 8 sedangkan jalur intrinsik terjadi oleh karena adanya stres oksidatif yang diinduksi oleh inflamasi mengganggu fungsi mitokondria menyebabkan pelepasan *cythochrome c* dan aktivasi caspase 9. Apoptosis menyebabkan penurunan jumlah RGC secara progresif, yang mengarah pada hilangnya fungsi visual. (Gupta et al, 2019, Lee KM et al, 2020, Tezel G, 2008). Stress oksidatif terkait erat dengan penuaan sel, disfungsi mitokondria, eksitoksisitas, dan peradangan saraf yang terlibat dalam perkembangan glaukoma. Dalam retina yang mengalami degenerasi, stress oksidatif dan peroksidasi lipid dianggap sebagai penyebab utama stress jaringan

yang mengarah pada aktivasi para-inflamasi lokal. Para-inflamasi adalah mekanisme homeostatis pelindung yang penting di RGC dan ONH yang mengalami disregulasi dalam glaukoma. Para-inflamasi yang berlebihan dapat menghasilkan respon inflamasi dengan pelepasan sitokin/kemokin yang menyebabkan kerusakan *irreversible* pada neuroretina. Mekanisme para-inflamasi yang serupa ada di ruang anterior dan disfungsi mungkin terkait dengan disfungsi trabekular meshwork dan peningkatan resistensi terhadap aliran keluar seperti penyebab utama pada POAG. (Baudoin et al, 2021). Bukti yang ada saat ini menunjukkan peran peradangan saraf dalam patogenesis glaukoma, namun masih belum jelas kapan peradangan saraf berperan dalam rangkaian kejadian patologis pada glaukoma. (Mac Nair et al, 2016).

Proses kerusakan saraf akibat inflamasi biasa dikenal dengan istilah neuroinflamasi. Neuroinflamasi merupakan salah satu pathogenesis yang mendasari terjadinya glaukoma yang dimediasi oleh beberapa sitokin inflamasi (Soto dan Howell, 2014). Salah satu sitokin inflamasi yang terlibat adalah interleukin-6 (IL-6). IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang bersifat pleiotropik. IL-6 dapat dihasilkan oleh berbagai jenis jaringan sebagai respons terhadap stimulus tertentu seperti inflamasi dan stress. Jalur pensinyalan IL-6 ada dua yaitu pensinyalan klasik dan *trans-signalling*. Pensinyalan klasik dari IL-6 akan mengaktifkan jalur JAK/STAT (*Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription*) terutama STAT3 dimana jalur ini memainkan peran penting dalam berbagai fungsi biologis yang dimediasi oleh IL-6, termasuk respon imun, inflamasi, proliferasi sel, diferensiasi dan pengaturan metabolisme. Jalur JAK/STAT yang diaktifkan oleh IL-6 sehingga dapat mengatur sel untuk meningkatkan respons terhadap stres, baik stress oksidatif maupun stres dari infeksi atau cedera. (Rose-John, et al, 2006, Hunter, C.A et al, 2015). Aktivasi jalur JAK/STAT dapat memicu aktivasi I κ B kinase (IKK) kemudian IKK memfosforilasi I κ B sehingga memungkinkan Nf- κ B (*Nuclear factor kappa-light-chain- enhancer of activated B cell*) berpindah ke inti sel untuk mengaktifkan ekspresi gen pro-inflamasi. (Hunter, CA et al, 2015). Selain jalur JAK/STAT terdapat regulasi umpan balik yaitu SOCS (*Suppressors of Cytokine Signaling*) yang berperan dalam mencegah aktivasi berlebihan dari jalur IL-6 dan menghambat aktivitas JAK dan mengurangi waktu durasi sinyal IL-6 sehingga dapat mencegah efek inflamasi berlebihan atau kronis. Pengeluaran sitokin proinflamasi yang berlebihan akan menyebabkan inflamasi dan akan memicu kematian sel ganglion retina serta akan memperberat penyakit glaukoma (Rupali Vohra, 2013).

Beberapa penelitian meneliti kadar IL-6 pada glaukoma seperti pada penelitian Chua et al pada tahun 2012 membandingkan kadar sitokin proinflamasi pada aqueous humor pasien glaukoma dengan kontrol berupa pasien katarak. Penelitian lain juga dilakukan oleh Huang et al pada tahun 2014 mengukur kadar berbagai sitokin proinflamasi pada aqueous humor pasien APAC (*acute primary angle-closure*) dengan kontrol pasien katarak (Huang et al, 2014). Penelitian lainnya dilakukan oleh Chen et al tahun 2022 membandingkan kadar sitokin inflamasi dari *aqueous humor* pada empat kelompok pasien yaitu kelompok penderita POAG, CACG (*chronic angle-closure glaucoma*), APAC, dan kontrol pasien katarak (Chen et al, 2022).

Glaukoma muncul sebagai penyakit dimana perubahan inflamasi dapat terjadi pada berbagai luasan dan dengan berbagai konsekuensi di sepanjang struktur mata. (Baudoin et al, 2021). Meskipun terapi glaukoma saat ini memfokuskan terhadap penurunan TIO, banyak pasien masih mengalami

degenerasi saraf optik meskipun TIO telah terkontrol. Oleh karena itu mempelajari neuroinflamasi menjadi suatu langkah untuk memahami kerusakan saraf yang mendasari dan membuka peluang baru dalam pengembangan terapi yang lebih efektif. Intervensi yang menargetkan neuroinflamasi dapat memberikan perlindungan tambahan bagi saraf optik dan RGC. Sehingga terapi kombinasi dengan antioksidan ataupun terapi yang memfokuskan pada target spesifik jalur inflamasi dapat berpeluang dalam pengobatan glaukoma sehingga penting untuk mengeksplorasi lebih jauh hubungan antara IL-6 dan glaukoma. (Tezel, 2008, Sivak, 2013). Selain kepentingan patofisiologis, memodulasi respons imun lokal yang dimediasi oleh sel glia dan sistem komplemen untuk mengembalikan homeostatis kekebalan tubuh normal mungkin merupakan target terapi menarik dalam glaukoma. Pada penelitian ini, kami akan melihat perbandingan kadar IL-6 pada model hewan percobaan yang diinduksi glaukoma.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat konsentrasi IL-6 pada *humor aqueous* pada kelinci model glaukoma?
2. Apakah terdapat peningkatan kadar *interleukin 6 (IL-6)* per hari pada kelinci model glaukoma ?
3. Apakah konsentrasi *interleukin 6 (IL-6)* cenderung meningkat pada kelinci model glaukoma dibandingkan dengan kelinci kontrol?
4. Apakah konsentrasi *interleukin 6 (IL-6)* berhubungan dengan peningkatan tekanan intraokular pada kelinci model glaukoma?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Untuk mengetahui kadar interleukin-6 di humor aqueous pada kelinci model glaukoma

Tujuan khusus

1. Menentukan interleukin 6 sebagai salah satu mediator inflamasi yang terdapat di *humor aqueous* pada kelinci model glaukoma
2. Mengukur kadar interleukin-6 di *humor aqueous* pada kelinci model glaukoma pada hari 1, 3, 5 dan 7 setelah induksi dan kelinci kontrol
3. Mengetahui perbandingan kadar interleukin-6 di *humor aqueous* pada kelinci model glaukoma dan kelinci kontrol
4. Mengetahui korelasi kadar interleukin 6 di *humor aqueous* dengan tekanan intraokular

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Penelitian

Sebagai bahan kajian untuk dilaksanakannya penelitian di masa mendatang di tempat dan waktu yang berbeda mengenai glaukoma

2. Bagi Akademisi

Sebagai bahan referensi dan referensi baru untuk penelitian selanjutnya.

3. Bagi Pemerintah

Sebagai bahan pertimbangan untuk menyusun kebijakan-kebijakan guna meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan di kalangan masyarakat terhadap masalah glaukoma.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Glaukoma

Glaukoma adalah penyebab utama kedua kebutaan permanen di Amerika Serikat dan paling sering terjadi pada orang dewasa yang lebih tua. Ada empat kategori umum glaukoma dewasa: glaukoma sudut terbuka primer dan sudut tertutup, serta glaukoma sudut terbuka dan tertutup sekunder. Jenis yang paling umum di Amerika Serikat adalah glaukoma sudut terbuka primer/*primary open-angle glaucoma* (POAG). Glaukoma didefinisikan sebagai hilangnya sel ganglion retina dan akson yang didapat di dalam saraf optik atau neuropati optik yang menghasilkan penampilan kepala saraf optik yang khas dan kehilangan penglihatan progresif yang sesuai. Pola kehilangan penglihatan tepi ini juga bisa menjadi karakteristik yang membedakan dari bentuk kehilangan penglihatan lainnya. (Cook C, Foster P., 2012, Plateroti P, et al., 2015)

Pasien dengan POAG sering tanpa gejala sampai kerusakan saraf optik parah kecuali tanda-tanda glaukoma awal diakui pada pemeriksaan mata rutin. Sebaliknya, glaukoma sudut tertutup akut dapat berkembang secara tiba-tiba dan mengakibatkan penurunan penglihatan yang lebih cepat disertai edema kornea, nyeri mata, sakit kepala, mual, dan emesis. Glaukoma sekunder biasanya berkorelasi dengan cedera mata sebelumnya atau keadaan penyakit, menyebabkan peningkatan tekanan intraokular (TIO) dan neuropati optik terkait. Tipe terakhir adalah glaukoma tipe normal atau tegangan rendah di mana pasien memiliki pola kehilangan penglihatan yang sama seperti POAG tetapi pada pembacaan tekanan intraokular normal. (Cook C, Foster P., 2012)

Meskipun ada glaukoma bawaan, kekanak-kanakan, perkembangan, dan varian remaja dari POAG, empat jenis glaukoma yang disebutkan sebelumnya biasanya terjadi pada orang berusia di atas 40 tahun. Penyebabnya umumnya berkorelasi dengan peningkatan tekanan intraokular, meski belum terbukti. Memiliki hubungan sebab-akibat

langsung. Mungkin juga ada komponen genetik untuk perkembangan glaukoma. Pasangan kembar monozigot memiliki persentase konkordansi yang lebih tinggi, tetapi bukan pasangan, yang menunjukkan bahwa faktor lingkungan juga mempengaruhi perkembangan penyakit ini. Saat ini, glaukoma tidak dapat dicegah atau disembuhkan, tetapi perkembangannya dapat dikontrol untuk membantu mencegah kehilangan penglihatan lebih lanjut baik melalui pengobatan, perawatan laser glaukoma, atau operasi glaukoma insisi. (Cook C, Foster P., 2012, Plateroti P, et al., 2015)

2.1.1 Etiologi

Saat ini, etiologi pasti dari glaukoma tidak diketahui, tetapi terdapat korelasi yang jelas dengan peningkatan tekanan bola mata pada sebagian besar kasus POAG. Glaukoma sudut terbuka biasanya bermanifestasi sebagai kerusakan saraf optik yang lambat dan tidak menyakitkan yang diduga disebabkan oleh sistem drainase di mata menjadi tidak efektif. Pada glaukoma, resistensi terhadap drainase aqueous humor paling sering dimulai pada dinding bagian dalam kanal Schlemm di trabecular meshwork juxtacanalicular. (Cook C, Foster P., 2012)

Ada beberapa klasifikasi dari glaukoma sudut terbuka, yaitu glaukoma sudut terbuka remaja dan glaukoma tegangan rendah/regangan normal. Glaukoma sudut terbuka remaja mempengaruhi pasien antara usia 5-35 tahun. Ini jarang dan cenderung ditemukan kemudian dalam proses penyakit karena peningkatan TIO awal tapi bertahap. Pasien juga biasanya hadir dengan tekanan mata lebih besar dari 30 mmHg. Sudut terbuka remaja dianggap mengikuti proses peningkatan TIO yang sama yang mengarah ke neuropati optik seperti POAG, hanya pada populasi pasien yang lebih muda. (Cook C, Foster P., 2012, Plateroti P, et al., 2015)

Glaukoma sudut tertutup dapat terjadi sekunder akibat penyebab lain. Salah satu penyebabnya adalah subluksasi lensa pada sindrom Marfan. Lensa dapat berpindah ke pupil atau

ruang anterior, menyebabkan blok pupil akut. Iris dataran tinggi juga dapat menyebabkan blok pupil akut, dan penutupan sudut kronis, karena proses silia memanjang atau posisi anterior yang mendorong tepi iris ke depan. Pada sindrom endotel iridocorneal, endotel kornea tidak teratur dan dapat bermigrasi ke trabecular meshwork dan iris perifer. Ini menciptakan kontraksi yang menyebabkan sinekia anterior perifer tinggi, yang dapat menutup sudut, mencegah aliran keluar. (Cook C, Foster P, 2012)

Glaukoma tipe sudut terbuka sekunder disebabkan oleh trauma, penyakit mata lainnya, dan operasi mata yang menyebabkan peningkatan tekanan intraokular dan menyebabkan kerusakan saraf optik. Salah satu mekanisme glaukoma sudut terbuka sekunder adalah dari operasi laser, yang dapat menyebabkan pelepasan pigmen, sel-sel inflamasi, dan deformasi mekanis yang mengakibatkan penyumbatan trabekular meshwork yang menyebabkan peningkatan tekanan intraokular. Mekanisme paling umum untuk tipe sudut terbuka sekunder adalah dari penyakit yang menyebabkan neovaskularisasi. Neovaskularisasi dapat secara fisik memblokir saluran keluar. (Cook C, Foster P., 2012, Plateroti P, et al., 2015)

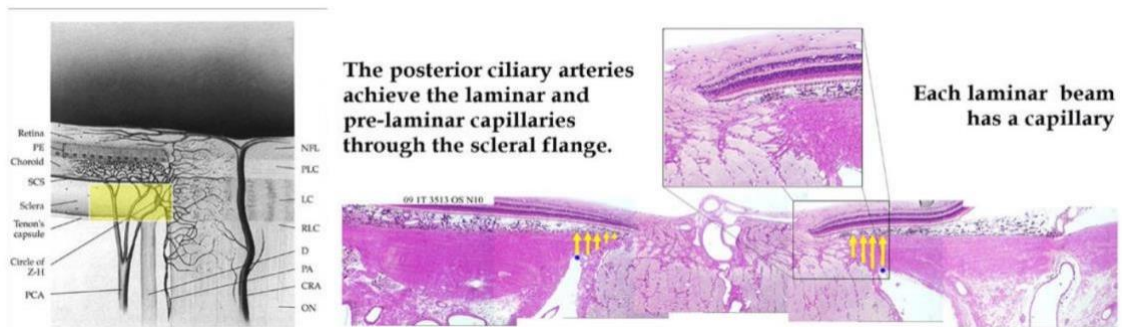
2.1.2. Patofisiologi Glaukoma

Glaukoma merupakan kelompok penyakit dengan neuropati optik yang konsisten dengan remodeling elemen jaringan konektif dari papil nervus optik dan hilangnya jaringan neural yang berkaitan dengan perkembangan pola tertentu dari disfungsi visual. Meskipun patogenesis yang pasti mengenai glaukoma masih belum sepenuhnya dimengerti, dua teori utama telah diajukan untuk menjelaskan kematian sel ganglion retina (RGC) pada glaukoma (Fechtner & Weinreb, 1994).

Teori mekanik mengatakan bahwa kematian RGC terjadi sebagai konsekuensi peningkatan tekanan intraokular (TIO). Teori ini mengatakan bahwa peningkatan TIO menyebabkan hambatan pada aliran aksoplasma dalam RGC pada lamina cribrosa (LC). Karena itu, terdapat kegagalan mengantarkan faktor pertumbuhan neurotropik dan mengarah pada kematian RGC (Yan et al., 1994). Adanya mekanisme molekuler sebagai respon terhadap tekanan intraokular yang tinggi, merupakan mekanisme kemungkinan penyebab apoptosis RGC. Remodeling dari matriks ekstraseluler termasuk kolagen I dan IV, perubahan dari TGF- β 2 dan matriks metalloproteinase (MMP)-1 telah dideteksi pada mata glaukoma. Pada studi terbaru, peningkatan aktivitas MMP-9 terdeteksi pada apoptosis RGC dengan penurunan laminin menunjukkan kemungkinan degradasi dari matriks ekstraseluler sebagai respon terhadap peningkatan TIO. Upregulasi dari reseptor glutamate pada sel retina juga ditemukan berkaitan dengan MMP-9. Selain itu, juga ditemukan bahwa peningkatan TIO menyebabkan aktivasi dari retinal astrosit. Trabekular meshwork, astrosit nervus optik juga sel lamina kribrosa mengeluarkan berbagai macam *growth factor* seperti neurotropin faktor dan TGF- β 2 yang berperan penting dalam fungsi selular trabekular meshwork dan retina. TNF-A ditemukan meningkat dalam eksperimen yang tampaknya berkontribusi terhadap cedera neuronal terhadap axon dari RGC maupun menginduksi nitric oxide synthase (NOS)-2 pada astrosit. Tekanan intraokular merupakan faktor risiko utama terjadinya glaukoma dan berbagai penelitian telah melaporkan bahwa TIO juga merupakan faktor kausal yang besar. Namun, dapat dilihat bahwa hanya dengan teori mekanis sendiri, tidak dapat menjelaskan keseluruhan mekanisme patogenesis glaukoma. Teori ini tidak dapat menjelaskan pasien di mana dengan tekanan bola mata yang di atas normal namun didapatkan degenerasi nervus optik glaukoma (hipertensi okular). Demikian pula dengan individu yang memiliki karakteristik glaukoma namun memiliki tekanan intraokular dalam batas normal (NTG) (Ahmad, 2016).

Kemungkinan lain adalah peregangan pada sklera peripapiler terkait dengan tekanan intraokular mempengaruhi perfusi melalui cabang-cabang sklera dari arteri siliaris posterior brevis.

Dikatakan bahwa aliran darah retrobulbar dalam arteri posterior siliaris pada dasarnya mendapat pengaruh dari tekanan darah sistemik dan vasospasme. Namun, peregangan yang terkait tekanan intraokular dapat secara signifikan mempengaruhi cabang- cabang di sklera dari arteri siliaris posterior brevis. Secara teori, terjadi penurunan volume aliran yang melalui lingkaran Zinn Haller dan pembuluh- pembuluh darah kecil yang lewat di anterior ke nervus prelaminar, secara transversal ke dalam area insersi laminar, dan di posterior menuju cabang pial yang menyuplai nervus optik retrolaminar (Burgoyne, 2011).

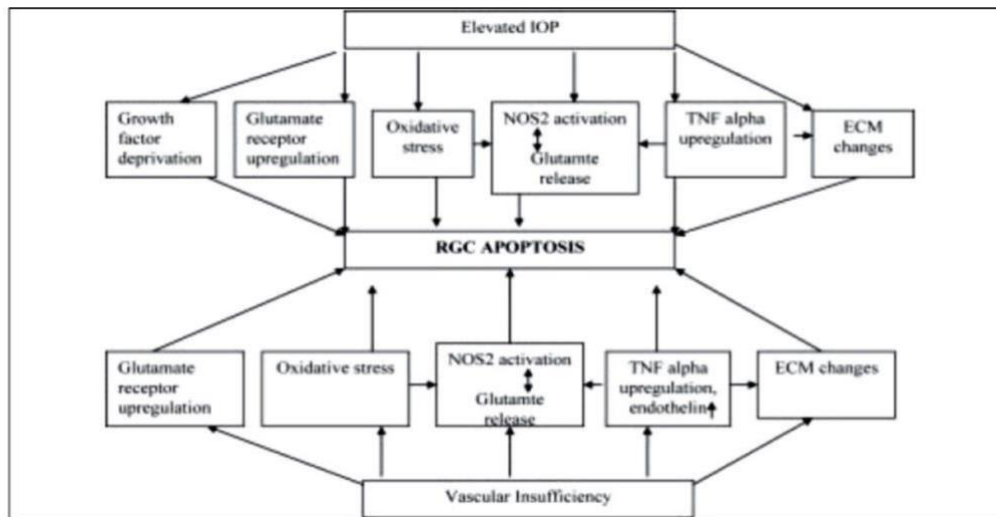


Gambar 1. Volume aliran darah dalam arteri siliaris posterior dapat dipengaruhi oleh stress dan peregangan berkaitan dengan tekanan intraokular dalam sklera peripapiler (Burgoyne, 2011)

Teori vaskular, sebuah teori alternatif untuk menjelaskan patogenesis glaukoma, menyatakan bahwa kematian RGC terjadi sebagai konsekuensi penurunan suplai darah. Salah satu dasar dari teori vaskular ini adalah aliran darah okular, di mana merupakan kontributor penting dalam degenerasi nervus optik glaukoma. Studi telah menunjukkan bahwa gangguan pada hemodinamik okular memiliki peran yang signifikan dalam patogenesis POAG. Sebuah sugestif bahwa pada mata glaukoma, aliran darah okular menurun, karena pada apoptosis sel ganglion dapat terjadi dalam lingkungan dengan oksigen dan nutrient yang rendah. Namun dikatakan masih berupa kontroversi apakah aliran darah okular merupakan kejadian primer yang menyebabkan kematian sel ganglion retina atau merupakan fenomena sekunder yang dihasilkan oleh kehilangan sel ganglion (Ahmad, 2016). Namun juga dikatakan bahwa penurunan aliran darah okular bukanlah merupakan efek sekunder dari TIO, dikarenakan penurunan darah okular ditemukan bukan hanya pada bola mata saja tetapi juga di belakang mata dan bahkan pada perifer. Selain itu penurunan aliran darah mendahului neuropati optik glaukoma. Gangguan dari aliran darah okular juga ditemukan lebih banyak pada glaukoma normotensi daripada pada pasien dengan okular hipertensi, demikian juga perdarahan diskus optik (Flammer et al., 2002).

Disregulasi vaskular yang disebabkan oleh iskemik dan reprefusi dapat menjadi dasar step patogenik yang utama dalam menginduksi stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan fungsi endotel terganggu, terutama produksi endotelin-1 dan nitrit oksida. Endotelin-1 telah diidentifikasi sebagai kemungkinan efektor pada POAG dimana menyebabkan perubahan pada sel trabekular meshwork dengan menyebabkan vasokonstriksi dan dengan demikian mempengaruhi TIO. Peningkatan kadar endotelin-1 secara signifikan dapat dideteksi pada humor akuos pasien glaukoma seperti yang dibandingkan pada kontrol normal. Nitrit oksida, selain menyebabkan meningkatkan pelepasan glutamat dan toksisitas neuronal juga bereaksi dengan anion superoksida untuk membentuk radikal peroksinitrit, yang semakin menambah kerusakan yang diinduksi stres oksidatif. Stres oksidatif sebagai hasil dari akumulasi radikal bebas yang berasal dari metabolisme aerobik atau disregulasi vaskular diketahui dapat merusak DNA sel trabekular meshwork. Hasilnya, gangguan adhesi sel trabekular pada protein ECM menyebabkan penyusunan kembali sitoskeleton

dan peningkatan resistensi aliran, yang mengarah pada peningkatan TIO. Penelitian pada manusia telah memperlihatkan gangguan pada hidrogen peroksida. Gangguan yang lebih ekstensif pada sel trabekular telah dideteksi pada lapisan trabekular meshwork yang mendekati bilik mata depan, dimana mengindikasikan bahwa paparan zat toksik seperti radikal bebas pada bilik mata depan memiliki peran yang penting sebagai faktor patogenik (Agarwal et al., 2009).



Gambar 2. Faktor penyebab apoptosis sel ganglion retinal pada glaukoma. TNF- A – Tumor necrosis factor-alpha, ECM – Extracellular matrix, NO S-2 – Nitric oxide synthase-2 (Agarwal et al., 2009)

Saat ini, tekanan pada saat skrining lebih besar dari 21 mm Hg dianggap di atas tekanan mata fisiologis normal yang mengkhawatirkan kerusakan saraf glaukoma di masa depan. Namun, sulit untuk mengetahui apakah pasien secara sementara meningkatkan tekanan sepanjang hari, menyebabkan kerusakan tetapi tidak terdeteksi saat skrining. Ini adalah bagian dari mengapa tekanan skrining yang meningkat hanya dapat menjadi faktor risiko untuk mengembangkan glaukoma, dan tidak diperlukan untuk diagnosis glaukoma. (Calafiore S, et al.,2016, Nilsson DE.,2012)

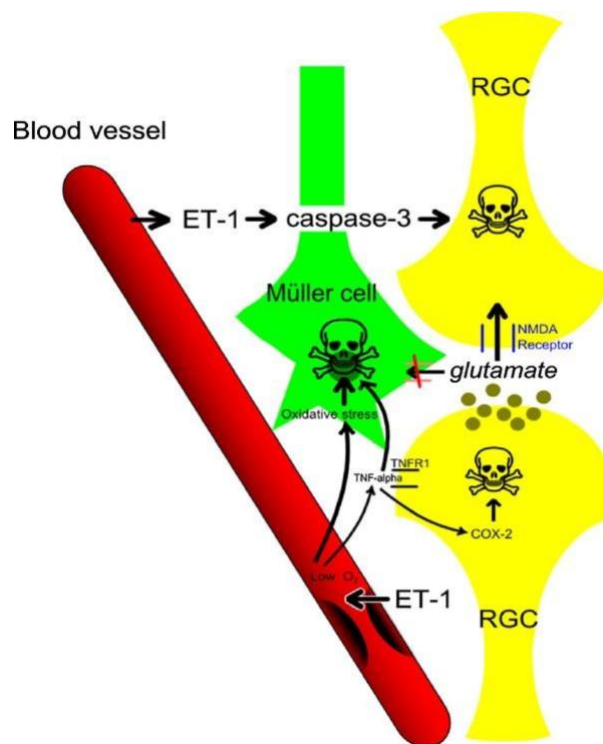
Pasien dengan glaukoma normotensi juga cenderung memiliki kondisi vaskular sistemik seperti fenomena Raynauds, migrain, sleep apnea, penyakit arteri karotis, dan perubahan tekanan darah yang lebih besar dari normal dalam semalam. Pada glaukoma sudut tertutup akut, jalur drainase trabekular ini tertutup baik dari iris yang didorong ke depan karena tekanan, yaitu, lensa yang bergeser ke anterior, atau iris ditarik ke depan oleh jaringan fibrosa. Paling sering, ini disebabkan oleh blok pupil di mana iris melebar ke posisi tengah dan melengkung ke depan karena kontak dengan lensa dan menutup jalinan trabekula yang menghalangi aliran keluar aqueous. (Calafiore S, et al.,2016, Nilsson DE.,2012)

Seperti disebutkan sebelumnya di atas, glaukoma sekunder dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme, yaitu pembedahan atau neovaskularisasi, memicu penyumbatan saluran keluar yang mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular, dan jika berkepanjangan, terkait cedera saraf optik glaukoma. (Nilsson DE.,2012)

2.1.3. Inflamasi pada Patogenesis Glaukoma

Meskipun mekanisme patofisiologisnya dibatasi oleh penundaan kematian RGC yang relatif lama dan variabilitas antar individu yang cukup besar, model kematian RGC pada POAG telah

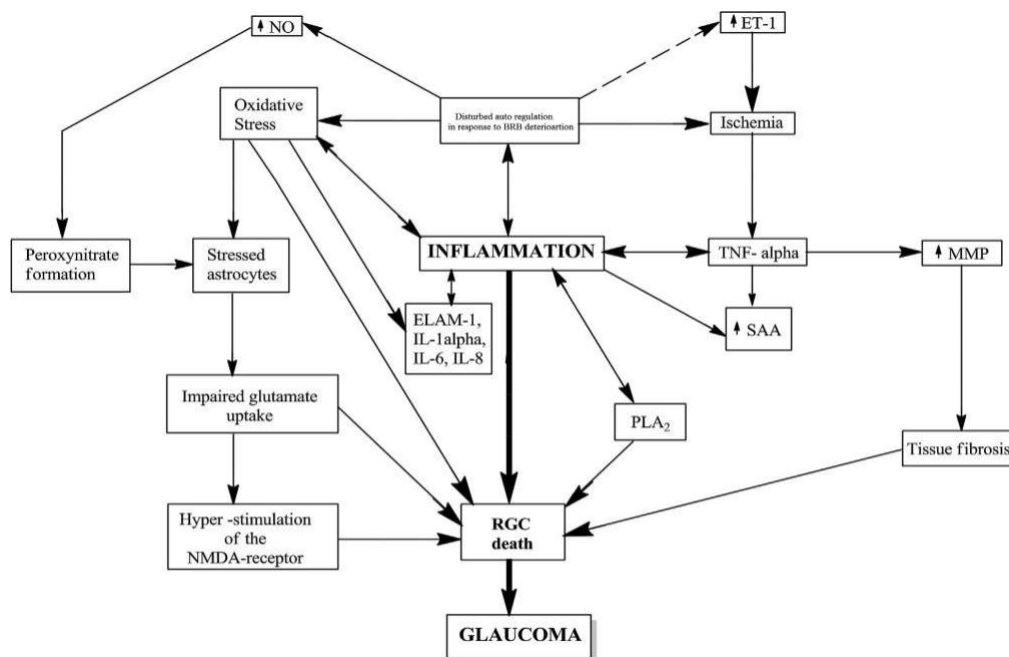
mengungkapkan bahwa komponen inflamasi dapat secara langsung menghubungkan peningkatan TIO dan iskemia dengan hilangnya RGC. (Rupali Vohra, 2013) Umumnya, peradangan terjadi sebagai respons terhadap cedera iskemik, dengan proses inflamasi akut dan berkepanjangan yang ditandai dengan produksi mediator proinflamasi dan infiltrasi berbagai jenis sel inflamasi ke dalam jaringan iskemik melalui ruang antar sel di antara sel-sel endotel vaskular. Pada usia muda, mata yang sehat *blood retina barrier* (BRB) memberikan pengaturan yang ketat terhadap komponen molekuler yang menyeberang dari darah ke retina dan sebaliknya. Pada tikus, penuaan menyebabkan gangguan BRB. Selain itu, *blood brain barrier* (BBB) di sekitar kepala saraf optik (ONH) telah terbukti bocor pada mata glaukoma. Kemungkinan hubungan gangguan BRB dan/atau BBB dengan patogenesis glaukoma menunjukkan bahwa respons inflamasi mungkin ikut serta dalam RGC dengan menginduksi reaksi kaskade pro-apoptosis di RGC. Gangguan BRB dapat menyebabkan disregulasi vaskular, menyebabkan fluktuasi molekul melalui BRB yang melemah dan selanjutnya dapat menyebabkan respon inflamasi sebagai akibat dari gangguan kemampuan untuk mempertahankan suplai darah yang cukup ke ONH. Konsekuensi yang paling mungkin dari disregulasi vaskular adalah mengganggu mekanisme autoregulasi normal, sehingga mengganggu suplai darah ke ONH. Hal ini terutama terjadi pada situasi stres, seperti ketika TIO meningkat atau ketika tekanan perfusi menurun karena tekanan darah rendah. Gangguan autoregulasi menyebabkan periode iskemia relatif yang menyebabkan kerusakan reperfusi, ketika aliran normal kembali normal. Sebagai konsekuensi terhadap konsentrasi iskemia relatif dari molekul inflamasi seperti nitric oxide (NO) dan/atau endothelin-1(ET-1) meningkat. (Rupali Vohra, 2013)



Gambar 3. Kerusakan sawar darah-retina dapat menyebabkan ketidakseimbangan konsentrasi ET-1 di koroid dan retina. Peningkatan ET-1 di retina terbukti berkorelasi dengan peningkatan caspase-3, yang pada gilirannya menyebabkan kematian sel ganglion retina. Peningkatan ET-1 di pembuluh darah/koroid dapat menyebabkan kontraksi dan karenanya menurunkan perfusi mata. Sebagai tanggapan, jumlah oksigen yang rendah menyebabkan situasi iskemik, di mana stres oksidatif dapat terjadi, yang menyebabkan kemungkinan kematian sel ganglion retina dan

kematian sel Muller. Lebih jauh lagi, iskemia telah terbukti meningkatkan regulasi keberadaan TNF- α . TNF- α dapat secara langsung mendorong kematian sel ganglion retina melalui pengikatan TNFR1, dan juga melalui induksi COX-2. Secara tidak langsung, TNF- α dapat menyebabkan gangguan kemampuan sel Muller dalam menyerap glutamat sehingga mengakibatkan eksitotoksisitas glutamat.

Selain itu, peningkatan kadar *nitric oxide* (NO) terjadi sebagai respons terhadap peningkatan regulasi transkripsional *hipoksia-inducible-factor-1 α* (HIF- α), yang diinduksi pada hipoksia terkait iskemia di retina dan ONH. Beberapa molekul inflamasi lainnya seperti vaskular faktor pertumbuhan endotel (VEGF), faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), interleukin (IL), protein C-reaktif (CRP) dan serum amiloid A (SAA) telah terbukti diatur dalam glaukoma. (Rupali Vohra, 2013)



Gambar 4. Diagram alur peradangan dalam patogenesis glaukoma.

BRB yang utuh memastikan regulasi yang ketat terhadap komponen molekuler yang melintasi dari darah ke retina dan sebaliknya. Penghalang tersebut terdiri dari okcludin, yang normalnya diekspresikan pada semua sambungan rapat antara sel-sel endotel vaskular retina yang berdekatan. Mediator inflamasi TNF- α , IL-1 β , dan VEGF telah terbukti menurunkan efektivitas dari BRB. VEGF diregulasi selama hipoksia dan meningkatkan adhesi leukosit ke dinding pembuluh darah dan meningkatkan ekspresi adhesi antar sel molekul-1 di otak dan retina, sehingga menimbulkan peradangan. Selain itu, paparan VEGF yang berlebihan pada jaringan saraf telah terbukti meningkatkan kompleks mayorhistokompatibilitas kelas I dan II, akibatnya memicu respons imun inflamasi dan dengan demikian mengganggu BBB. Mekanisme serupa mungkin terjadi pada BRB, sehingga memicu peradangan. Studi klinis telah mengungkapkan adanya peningkatan VEGF pada POAG dan NTG, menunjukkan bahwa mungkin menderita gangguan BRB, yang pada gilirannya menyebabkan disregulasi vaskular. Selain itu, VEGF berkorelasi dengan ET-1 pada pasien glaukoma, menunjukkan bahwa disregulasi vaskular timbul dengan memberikan akses langsung ET-1 dari sel endotel di koroid ke retina dan badan siliaris atau sebaliknya. Peningkatan ET-1 dalam darah dapat merangsang reseptor ET pada sel otot polos

pembuluh darah, yang menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah mata. (Rupali Vohra, 2013)

Dengan adanya perubahan autoregulasi dan iskemia, jaringan mengalami stres hipoksia. Selama stres hipoksia, HIF- α dianggap sebagai pengatur utama yang bertanggung jawab atas induksi gen yang memfasilitasi adaptasi sel dari normoksia (21%) hingga hipoksia (1%). Oleh karena itu, rendahnya jumlah oksigen di retina menstimulasi HIF- α sebagai mekanisme pengaturan untuk melindungi RGC dari kematian. Induksi HIF- α pada gilirannya terbukti mengatur gen inflamasi dan VEGF. Sejalan dengan temuan ini, penelitian menunjukkan peningkatan aktivasi NF- κ B sebagai respons terhadap peradangan akibat oksidatif. Setelah diaktifkan, NF- κ B bertranslokasi ke inti dan berfungsi sebagai faktor transkripsi. Perubahan ekspresi gen yang dihasilkan menunjukkan peningkatan regulasi IL-6, ELAM-1, IL-1 α , dan IL-8 dan juga terbukti mengaktifkan ekspresi TNF- α , yang terlibat dalam kematian RGC. (Rupali Vohra, 2013)

Glaukoma merupakan penyakit neurodegeneratif ditandai dengan hilangnya RGC secara progresif, penipisan lapisan serabut saraf dan penipisan kepala saraf optik. Telah disebutkan bahwa peningkatan stres dalam jangka waktu yang lama dan kumulatif dapat menyebabkan kegagalan dan pengaturan respon imun protektif lokal yang dimediasi oleh sel glia dan sistem komplemen yang mengarah pada proses neurodegeneratif neuroinflamasi, yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit. Dalam kondisi penuaan normal, sel imun retina dan sistem komplemen mengalami aktivasi tingkat rendah. Para-inflamasi diinduksi untuk menghilangkan sel yang rusak, serpihan sel, dan produk lain dari stres oksidatif dengan cepat. Kerusakan oksidatif yang berkelanjutan dapat menyebabkan para-inflamasi kronis yang lebih tinggi. Pada kondisi penyakit glaukoma, respon para-inflamasi tidak terkendali dan berkembang menjadi inflamasi yang merugikan. Dalam penelitian Johnson et al, 2007 analisis mikroassay asam deoksiribonukleat (DNA) komplementer dalam model glaukoma tikus hipertensi menunjukkan peningkatan dramatis ekspresi gen yang berhubungan dengan proliferasi sel dan respon imun di ONH. Dalam model ini, paparan minimal terhadap peningkatan TIO mengakibatkan peningkatan regulasi sejumlah gen di ONH termasuk gen yang terikat dengan proliferasi sel, peradangan (IL-6), fungsi vascular dan remodelling ECM konsisten dengan respon sel imun awal dan aktivasi mikroglia. Respon proliferasi glia dini dapat dipicu oleh aktivasi jalur sinyal JAK/STAT yang meningkatkan produksi molekul tipe IL-6. (Baudoin et al, 2021).

Aktivasi mikroglia juga telah dijelaskan terkait dengan degenerasi neuron pada glaukoma. Dalam model praklinis glaukoma (kauterisasi vena episklera unilateral pada tikus), Sapienza dkk. menunjukkan adanya peradangan di sepanjang jalur penglihatan di luar bagian belakang mata. Kematian RGC ditunjukkan pada mata yang dikauterisasi dan juga pada mata kontralateral. Dengan demikian, peradangan retina yang ditandai dengan dengan aktivasi makrofag jaringan dan peningkatan sitokin pro-inflamasi hadir secara bilateral, meskipun pada tingkat yang lebih rendah pada mata yang tidak dilakukan kauterisasi. Diduga bahwa neuroinflamasi retina ditransmisikan sepanjang saraf optik melalui kolikulus superior. Mediator inflamasi dapat diaktifkan dan bersirkulasi sepanjang serat RGC dan menginduksi peradangan pada dua kolikulus superior sehingga dapat mengaktifkan peradangan pada mata lainnya melalui transport retrograde melalui serat RGC. Temuan ini dapat menjadi suatu peringatan tentang kemungkinan bilateralisasi penyakit dan perlunya pemantauan cermat pada mata kontralateral serta potensi intervensi yang lebih agresif. (Baudoin et al, 2021)

2.1.4. Penatalaksanaan Glaukoma

Penatalaksanaan glaukoma disesuaikan dengan jenis dan tingkat keparahan tertentu. Namun, saat ini tidak ada pengobatan yang dapat membalikkan kehilangan penglihatan yang telah terjadi, hanya dapat membantu mencegah kerusakan lebih lanjut dan kehilangan penglihatan.

Pengujian bidang visual dan pemetaan kehilangan penglihatan sangat membantu dalam

memantau perkembangan penyakit. Glaukoma sudut terbuka umumnya ditangani pada awalnya dengan obat-obatan untuk menurunkan tekanan mata. (Craven ER, et al., 2013, Anderson DR, 2003)

Kelas obat termasuk analog prostaglandin, beta-blocker, inhibitor karbonat anhidrase, agonis alfa-2, agen miotik, dan baru-baru ini inhibitor rho-kinase dan obat donor oksida nitrat. Trabeculoplasty laser juga digunakan sebagai pilihan pengobatan utama dalam beberapa kasus. Jika penatalaksanaan medis tidak berhasil dicapai, prosedur seperti laser trabeculoplasty, trabeculectomy, memasukkan drainase valve/tube shunt, atau perawatan laser ke badan ciliary untuk mengurangi produksi aqueous dapat digunakan untuk menetapkan kontrol TIO yang lebih baik. Bedah glaukoma invasif minimal/ *Minimally invasive glaucoma surgery* (MIGS) adalah pilihan lain yang berkembang bagi mereka yang menderita glaukoma ringan-sedang. MIGS memiliki profil keamanan keseluruhan yang lebih menguntungkan dibandingkan dengan trabeculectomy konvensional dan shunt tube, waktu pemulihan yang lebih cepat, dan telah terbukti efektif untuk pengurangan TIO hingga tingkat remaja menengah ke atas. Studi juga mendukung bahwa penempatan MIGS dapat mengurangi jumlah obat penurun tekanan yang diperlukan untuk mempertahankan target level TIO. (Craven ER, et al., 2013, Anderson DR, 2003)

Glaukoma tegangan normal dapat diobati dengan obat-obatan untuk menurunkan tekanan intraokular dan juga harus diobati dengan kondisi medis lain yang mungkin mendasarinya. Obat-obatan termasuk analog prostaglandin, agonis alfa-2, inhibitor karbonat anhidrase, dan miotik. Beta-blocker kontroversial karena pertanyaan tentang penurunan perfusi kepala saraf optik, terutama dengan potensi eksaserbasi nadir dini AM dalam tekanan darah yang diamati. Jika penatalaksanaan medis gagal, trabekuloplasti laser atau operasi filtrasi dapat digunakan jika ada perkembangan kehilangan penglihatan yang berkelanjutan. Dalam studi Glaukoma tekanan normal kolaboratif, pasien dengan glaukoma tekanan normal telah terbukti memperlambat atau menstabilkan hilangnya lapang pandang setelah penurunan TIO sebesar 30%. (Wright C, Tawfik MA., 2016)

Penutupan sudut adalah keadaan darurat dan harus diperlakukan seperti itu. Ini karena tekanan bisa cukup tinggi untuk menyebabkan kerusakan saraf optik glaukoma, kerusakan saraf iskemik, atau oklusi vaskular retina. Pasien dapat minum obat untuk mengurangi tekanan mata secepat mungkin tetapi biasanya memerlukan prosedur laser yang disebut iridotomi perifer laser. Laser ini menciptakan lubang kecil di iris untuk menghilangkan blok pupil, menyebabkan gradien tekanan antara ruang posterior dan anterior untuk menyamakan kedudukan, mengatasi iris bombe dan membuka sudut drainase ruang anterior. Iris perifer dapat diratakan dengan laser iridoplasty dan, lebih jarang, dengan laser pupilloplasty. Penurunan tekanan intraokular belum tentu merupakan konfirmasi bahwa sudut telah dibuka kembali karena badan ciliary dapat mengalami kerusakan iskemik selama serangan dan mengalami penurunan produksi selama beberapa minggu, sehingga penting untuk melakukan gonioskopi lanjutan untuk memastikan sudut telah dibuka kembali. Dan mengomentari persentase sudut dengan sinekia anterior perifer dari serangan subakut akut atau sebelumnya. Setelah krisis akut ditangani, pasien berisiko tinggi mengalami serangan pada mata kontralateral dan oleh karena itu, harus dipertimbangkan untuk gonioskopi dan jika sempit, iridotomi profilaksis pada mata lainnya. (Wright C, Tawfik MA., 2016)

Glaukoma sekunder harus diobati untuk penyebab yang mendasari glaukoma dengan kemungkinan penambahan obat-obatan untuk menurunkan tekanan intraokular tergantung pada penyebab yang mendasarinya. (Wright C, Tawfik MA., 2016)

2.2. Sitokin IL-6 pada Glaukoma

Peradangan mata adalah masalah klinis yang umum, meliputi semua bagian mata. Banyaknya penelitian yang dilakukan pada subjek manusia dan hewan, pandangan yang lebih konsisten tentang adanya peran sitokin dalam penyakit inflamasi mata telah muncul. (Ooi

KG.,2006). Beberapa patogenesis glaukoma telah dipaparkan termasuk stress oksidatif dan inflamasi pada glaukoma. Stress oksidatif dapat menginduksi terjadinya peradangan saat terjadi degenerasi nervus optik yang disebabkan oleh karena glaukoma (Margeta MA et al, 2018). Bukti yang ada saat ini menunjukkan peran peradangan saraf dalam patogenesis glaukoma, namun masih belum jelas kapan peradangan saraf berperan dalam rangkaian kejadian patologis pada glaukoma. Kondisi peradangan diduga terjadi secara sekunder akibat kerusakan nervus optik. Sel glia di retina seperti astrosit, sel muller, dan mikroglia berperan sebagai mediator inflamasi menyebabkan pengeluaran sitokin inflamasi sehingga terjadi kerusakan saraf pada glaukoma (Mac Nair et al, 2016).

Sitokin telah terbukti menginduksi peradangan pada model hewan percobaan setelah injeksi intraokular (IL-1, IL-6, IL-8, faktor nekrosis tumor/ *tumor necrosis factor* (TNF), dan faktor perangsang koloni makrofag granulosit/*Granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF)). (Zhou J.,2012, Sonoda S, et al., 2014)

IL-6 adalah sitokin pleiotropik multifungsi yang terlibat dalam hematopoiesis dan peradangan. IL-6 disekresikan oleh sel T dan makrofag untuk merangsang kekebalan proinflamasi respons terhadap agen infeksius. Proses peradangan dimodulasi oleh sitokin melalui interaksi seluler yang kompleks. Jaringan mata tidak terkecuali, karena sitokin inflamasi tertentu telah terlibat dalam patogenesis penyakit mata, dengan IL-6 memainkan peran penting khususnya melalui aksi pleiotropiknya sebagai mediator pro dan anti inflamasi. Overekspresi IL-6 memiliki efek minimal atau tidak sama sekali pada ekspresi mediator proinflamasi lainnya di mata. (Zhou J.,2012, Sonoda S, et al., 2014, Nagata K., 2012). Ekspresi IL-6 yang terlokalisasi telah terdeteksi di segmen anterior mata manusia, seperti dalam trabecular meshwork (TM) dan sel endotel kanal Schlemm (SC), dalam hal ini ekspresi IL-6 pada glaukoma pada trabecular meshwork. Glaukoma adalah suatu kondisi pada mata yang ditandai dengan kerusakan saraf optik. Hal ini terutama disebabkan oleh peningkatan tekanan di mata sebagai akibat dari defek drainase *aqueous humor* akibat gangguan pada jalur keluar yang dikenal sebagai trabecular meshwork yang ditemukan di sudut antara kornea dan iris (Hurst SM., 2001)

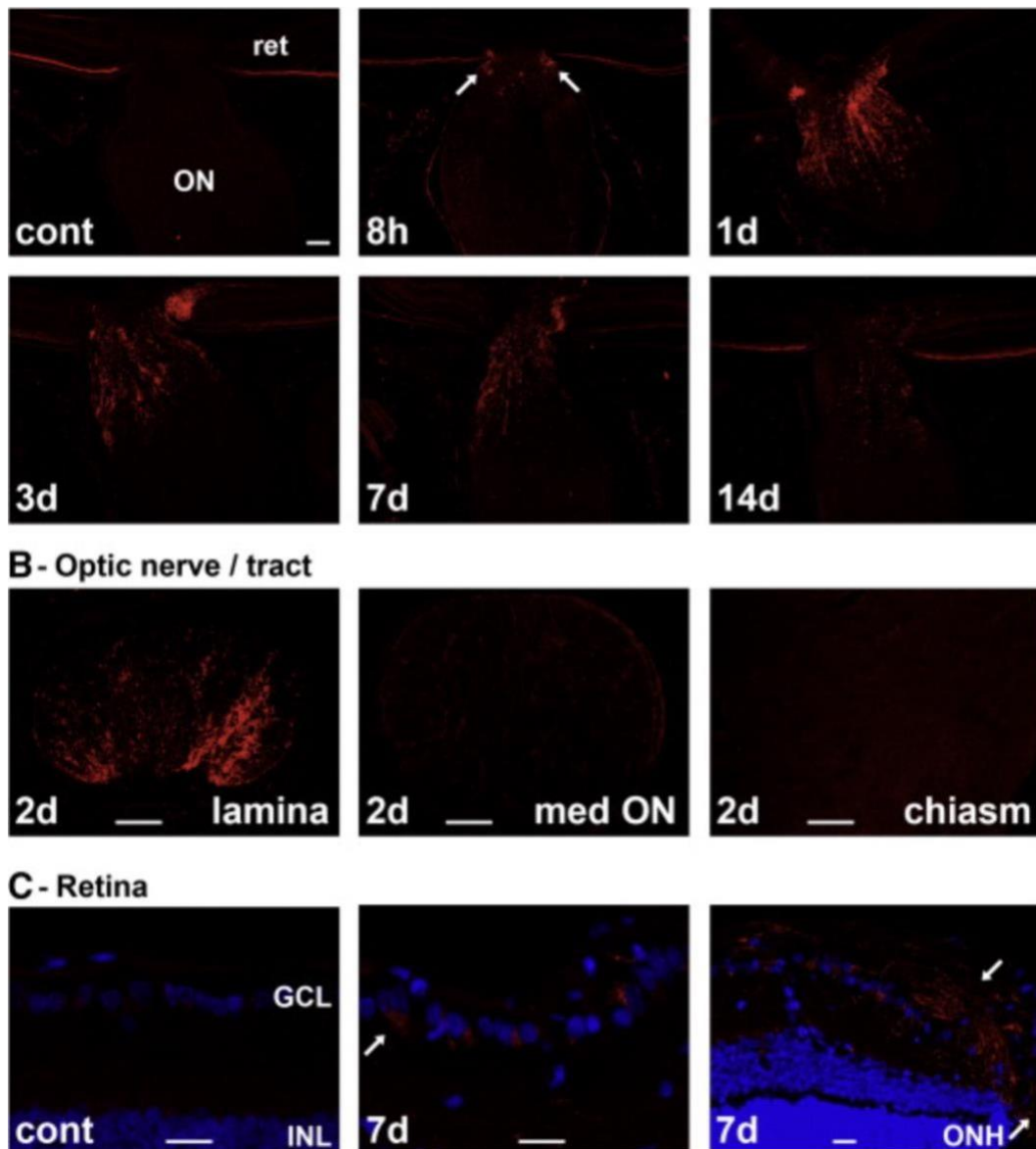
Pensinyalan IL-6 dimediasi oleh dua jalur yang berbeda: jalur pensinyalan klasik dan jalur *trans-signaling*. Jalur pensinyalan klasik melibatkan pengikatan IL-6 ke IL-6R pada permukaan sel dan interaksi selanjutnya dari kompleks ini dengan protein spanning membran IL-6 reseptor subunit- β (gp130; juga dikenal sebagai IL-6R β) untuk memulai pensinyalan intraseluler. Setelah berikatan dengan gp130 menyebabkan dimerisasi gp130 yang mengaktifkan Janus Kinase (JAK), protein tirosin kinase yang melekat pada bagian gp130. Setelah gp130 terfosforilasi, STAT terutama STAT 3 terikat pada residu tirosin yang terfosforilasi di gp130, kemudian JAK memfosforilasi STAT dan mengaktifkannya dimana jalur ini berperan dalam mentranskripsi gen seperti C-reaktif protein (CRP), IL-6 dan gen anti apoptotic seperti Bcl-2. IL-6 yang dihasilkan oleh mikroglia dan astrosit mengaktifkan jalur JAK/STAT meningkatkan pelepasan lebih banyak IL-6 dan sitokin pro-inflamasi lainnya seperti TNF- α . Aktivasi mikroglia yang berlebihan memperparah neuroinflamasi di retina menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan jaringan. IL-6 yang diinduksi oleh JAK/STAT memperkuat lingkaran umpan balik positif, dimana lebih banyak mikroglia yang diaktifkan, meningkatkan inflamasi kronis di retina. Jalur IL-6/JAK/STAT memainkan peran sentral dalam patogenesis glaukoma dengan menginduksi neuroinflamasi, aktivasi mikroglia dan apoptosis sel ganglion retina. Aktivasi kronis dari jalur ini memperparah kerusakan saraf optik dan degenerasi retina. Pendekatan terapeutik yang menargetkan komponen jalur ini, seperti JAK atau STAT3 dapat berpotensi untuk mengurangi inflamasi dan melindungi saraf optik dari kerusakan lebih lanjut. (Johnson, 2018, Yu et al, 2018, Gupta et al,2019). Selain itu, aktivasi jalur JAK/ STAT akan memicu fosforilasi molekul adaptor yang mengarah pada aktivasi I κ B kinase (IKK) dimana IKK akan memfosforilasi I κ B, inhibitor dari Nf- κ B yang menyebabkan degradasi I κ B sehingga menyebabkan Nf- κ B dapat berpindah ke inti sel untuk mengaktifkan gen proinflamasi seperti IL-1 β

dan TNF- α yang dapat memperburuk inflamasi dan meningkatkan ekspresi gen IL-6 itu sendiri sehingga memperkuat lingkaran umpan balik inflamasi. (Hunter et al, 2015, Taniguchi et al, 2018)

Dalam jalur *trans-signaling*, IL-6 berikatan dengan bentuk IL-6R yang disekresikan (sIL-6R), diikuti oleh interaksi kompleks IL-6-sIL-6R dengan gp130. Setiap jalur mengatur efek biologis yang berbeda dari IL-6. Pensinyalan klasik sangat penting untuk respons imunologis fase akut, hematopoiesis, dan proses homeostatik pusat. Jalur *trans* memiliki peran kunci dalam lingkungan mikro tumor, bertindak untuk mengendalikan perekrutan leukosit dan aktivasi inflamasi sel stroma yang terkait dengan tumor. (Johnson, 2018).

Faktor pertumbuhan polipeptida adalah zat pro-inflamasi yang ditemukan dalam aqueous normal, dengan peningkatan jumlah sampel aqueous humor yang diperoleh pada saat operasi glaukoma. Hal ini menunjukkan kemungkinan adanya sitokin proinflamasi lainnya dalam aqueous, yang tidak akan terpengaruh oleh antibodi anti-TGF- β 2. Peningkatan kadar TNF- α , interleukin IL-6, 7 IL-8, dan VEGF juga telah ditemukan pada cairan glaukoma. Sebuah studi baru-baru ini telah melaporkan bahwa ligan IL-9, IL-10, IL-12, IFN- γ , dan IFN- α , dan kemokin (motif CXC) 9 (CXCL9) meningkat secara signifikan dalam cairan glaukoma, dibandingkan dengan cairan katarak. (Coudrillier B, et al., 2015, Zhang J, Patel DV., 2015, Liu CJ, et al., 2006, Liu YC, et al., 2017, Vail D, et al., 2020)

Pada penelitian Glyn Chidlow dkk, Setelah induksi peningkatan TIO, ekspresi IL-6 tidak dikaitkan dengan glia, tetapi dengan akson RGC yang terluka Pada awal 8 jam setelah perawatan laser, IL-6 mulai terakumulasi di *optic nerve head (ONH)* (Gambar 5A). Dalam 24 jam, imunoreaktivitas IL-6 yang intens diamati di seluruh ONH, suatu hasil yang khas pada sebagian besar tikus yang dianalisis dalam beberapa hari pertama (Gambar 5A,). Pelabelan bagian transversal ONH dan ON proksimal pada tikus yang telah menjalani peningkatan TIO selama 2 hari menunjukkan pola ekspresi IL-6 yang asimetris dan regional dalam segmen laminar saraf yang tidak bermielin (Gambar 5B), tetapi tidak ada keberadaan distal dari ONH. Peningkatan imunoreaktivitas IL-6 pada ONH semakin berkurang pada hari ke 7 dan 14 (Gambar 5A), sejalan dengan penurunan TIO. Di retina, imunoreaktivitas IL-6 hampir tidak terdeteksi pada mata kontrol, tetapi diregulasi pada zona *retinal ganglion cell (RGC)* yang telah mengalami peningkatan TIO selama seminggu dan terlihat di beberapa akson di lapisan serat saraf.



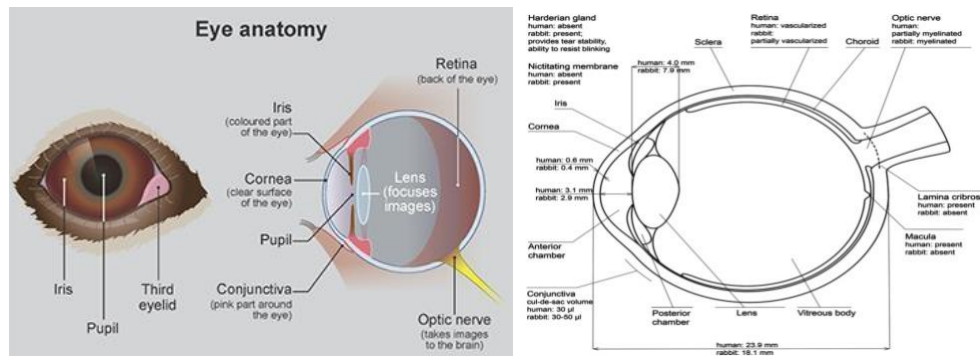
Gambar 5. Lokalisasi IL-6 ke akson RGC yang terluka selama eksperimental glaukoma. (A) Akumulasi IL okular kronis, akumulasi IL-6 terlihat jelas dalam beberapa akson di ONH sebelum dan sesudah laminar (panah). Pada 24 jam, imunoreaktivitas IL-6 yang intens biasanya diamati di seluruh ONH. Analisa pada tikus pada hari ke 3 dan hari ke 7 menunjukkan immunolabelling IL-6 pada ONH tetap tinggi, walaupun tidak seluas 1 hari. Pada hari ke 14, hanya sedikit akson yang imunopositif terhadap IL-6. Kembali, retina. (B) Akumulasi IL-6 terbatas pada ONH selama glaukoma eksperimental. (C) Lokalisasi IL-6 di dalam retina selama glaukoma eksperimental. Pada tikus normal, hanya IL-6 intensitas rendah yang dikaitkan dengan soma RGC. Pada 7 hari setelah induksi hipertensi okular kronis, soma RGC dan aksonnya (panah) di dalam lapisan serat saraf pusat menunjukkan peningkatan imunoreaktivitas untuk IL-6 (panah).

2.3. Kelinci (*Oryctolagus Cuniculi*)

Kelinci *Oryctolagus Cuniculi*, ordo *Lagomorpha* adalah keturunan dari kelinci Eropa yang mempunyai sepasang gigi seri kecil dibagian atas. Semua hanya memakan tumbuh-tumbuhan

dan aktif pada malam hari walaupun dapat terlihat berjemur siang hari. (Harcourt Brown, 2002)

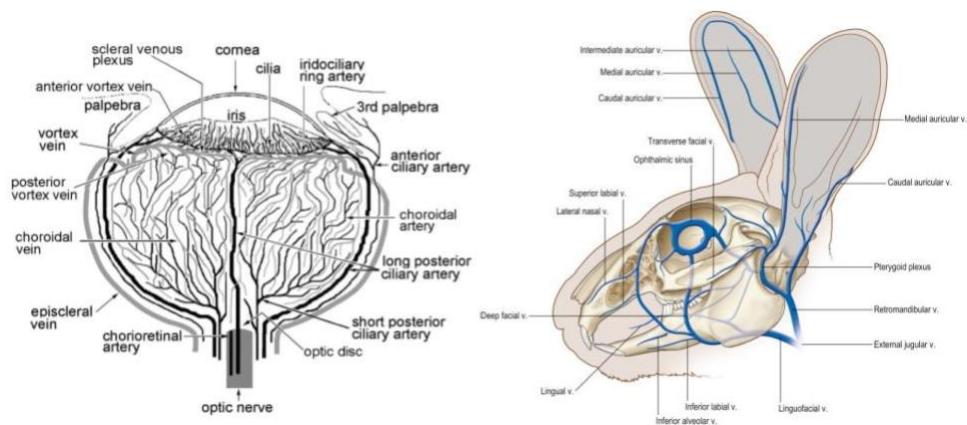
Kelinci memiliki mata besar yang terletak di sisi kepala dengan kornea yang menempati sekitar 25 persen dari bola mata. Sehingga mempunyai lapang pandang yang luas hamper 360 derajat jika memiringkan kepala dan menggerakkan matanya, tetapi akomodasi pada kelinci buruk. Kelinci mempunyai lensa yang besar dan bulat dan badan siliaris yang kurang berkembang. Kelopak mata atas lebih pendek dan tebal dibandingkan kelopak mata bawah dengan silia lebih banyak. Kelinci memiliki kelopak mata ketiga yang tidak secara aktif berkedip tetapi secara pasif menutupi kornea saat bola mata ditarik. Kelinci hanya berkedip 10 hingga 12 kali per jam. (Harcourt Brown. 2002).



Gambar 6. Anatomi Mata Kelinci

Pembesaran mata disebabkan oleh glaukoma. Dalam kebanyakan kasus, exophthalmus sudah lanjut pada saat kelinci datang untuk dirawat dan mudah untuk melihat apakah bola mata membesar atau tidak. Meletakkan jari di atas bola mata untuk memperkirakan seberapa keras rasanya mata yang membesar dapat membantu namun sering kali tidak dapat diandalkan. Tonometri dapat digunakan. Tekanan intraokular normal kelinci adalah 15–23 mmHg. (Harcourt Brown, 2002) Pemeriksaan funduskopi pada kelinci membutuhkan pupil yang lebar (midriasis). Saraf optik terletak di atas garis tengah horizontal. Penting untuk melihat ke atas ke dalam mata dengan oftalmoskop untuk melihat cakram optik, yang memiliki cekungan atau mangkuk alami yang dalam. Sebanyak 40 persen kelinci menghasilkan atropinesterasi yang menghambat kerja atropin sehingga tropicamide (0,5% atau 1%) harus digunakan sebagai alternatif. Obat tetes yang direkomendasikan untuk kelinci yaitu atropin 1% dan fenilefrin 10%, tiga sampai empat kali selama 15 menit. (Harcourt Brown, 2002)

Kelinci memiliki pleksus vena orbital retrobulbar yang besar. Ketika enukleasi dilakukan, pleksus vena ini harus diikat untuk meminimalkan perdarahan. (Harcourt Brown, 2002; Vennen, 2009)



Gambar 7. Aliran pembuluh darah vena pada mata, kepala serta telinga kelinci

2.4. Model hewan coba pada glaukoma

Beberapa cara dapat menginduksi hipertensi oculi pada hewan coba. Masing-masing cara memiliki perbedaan dalam meningkatkan tekanan intraokular. Beberapa cara tersebut berupa laser fotokoagulasi trabekula meshwork, injeksi larutan saline pada vena episklera, kauterisasi vena episklera dan jahitan circumlimbal, injeksi asam hialuronat pada bilik mata depan. (Sayantan, 2019 ; Vecino, 2011; Bouhenni, 2012)

Fotokoagulasi laser pada trabecular meshwork, pleksus limbus, dan vena episklera diperkirakan meningkatkan resistensi jalur aliran keluar melalui penutupan sudut, jaringan parut trabekuler, dan penghancuran kanal Schlemm. Laser yang biasa digunakan yaitu laser diode. Namun, laser dioda menghasilkan lesi dengan ukuran titik yang lebih dalam dan lebih besar dibandingkan laser argon, yang mengakibatkan lebih banyak kerusakan pada jalinan trabekuler dengan elevasi tekanan intraokular yang jauh lebih tinggi. Dibutuhkan laser fotokoagulasi pada trabekular meshwork minimal sebanyak 3 kali dengan interval 1 minggu untuk dapat menimbulkan peningkatan tekanan intraokular hingga 25 mmHg. Lamanya peningkatan tekanan intraokular yang terjadi dapat bertahan hingga 30 hari. Teknik ini memiliki beberapa kelemahan yang dapat membahayakan tujuan model glaukoma ini. Pertama-tama, teknik ini memerlukan peralatan oftalmik yang mahal dan keterampilan yang sangat terspesialisasi. Laser dapat menyebabkan perataan bilik mata depan dan peradangan disertai midriasis ireversibel. (Sayantan, 2019, Vecino, 2011; Bouhenni, 2012)

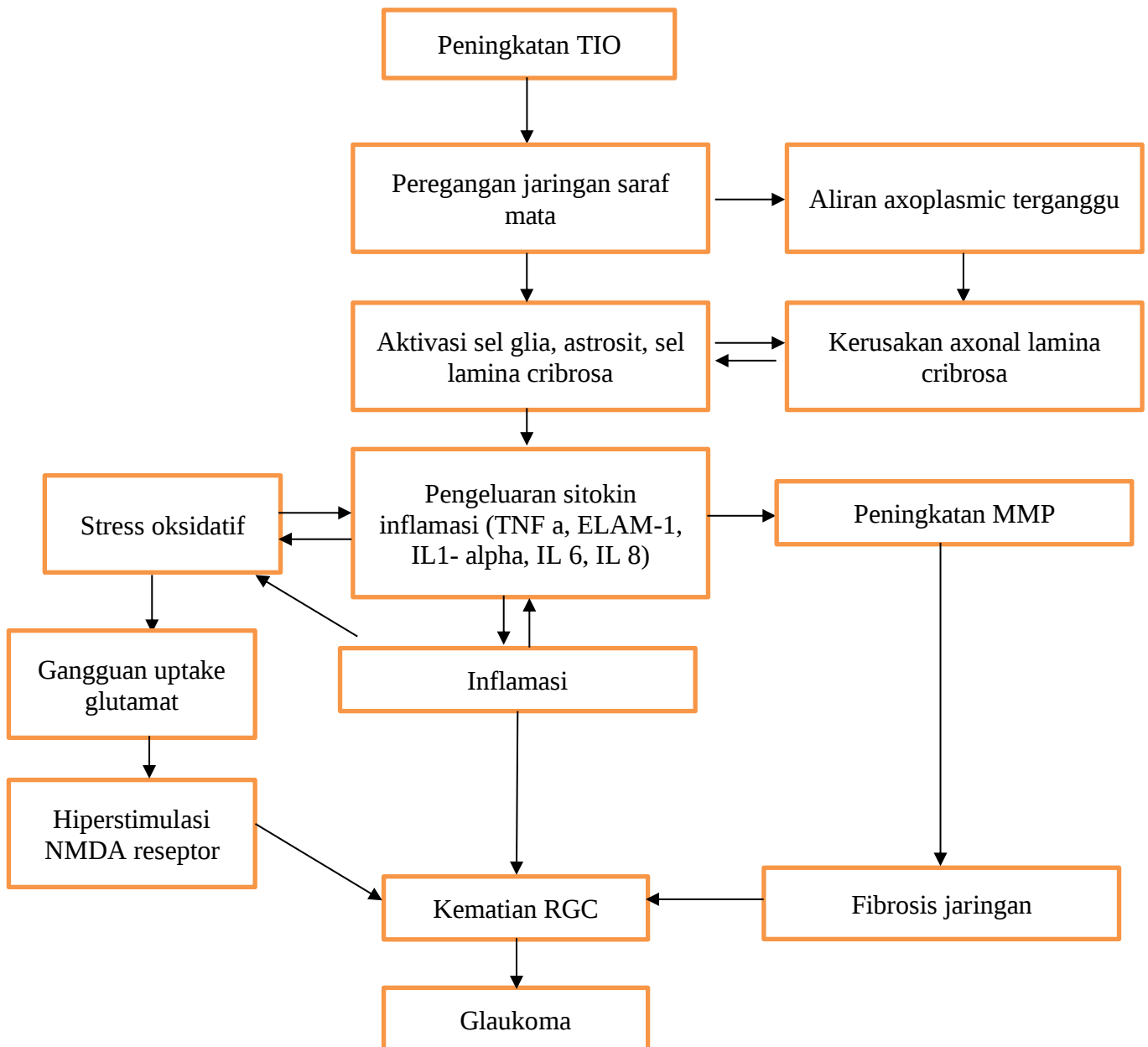
Injeksi larutan garam hipertonik ke dalam vena episklera atau pembuluh darah limbal meningkatkan resistensi saluran keluar aqueous untuk meningkatkan TIO. Teknik ini akan menyebabkan peningkatan tekanan intraokular hingga 30 mmHg dengan durasi bervariasi antara 7-10 hari. Kelemahan dari teknik ini dapat menyebabkan inflamasi pada *anterior chamber* karena mekanisme kerja yang dilaporkan adalah sklerosis dan jaringan parut pada trabecular meshwork. Selain itu, persyaratan pelatihan dan pengalaman yang cukup dalam memasukkan jarum mikro ke dalam vena episkleral. Selain itu, durasi peningkatan TIO dan keberlanjutannya

lebih rendah, sehingga memerlukan suntikan garam secara berurutan dan berulang untuk menghasilkan peningkatan TIO yang kronis. (Sayantan, 2019; Johnson, 2010)

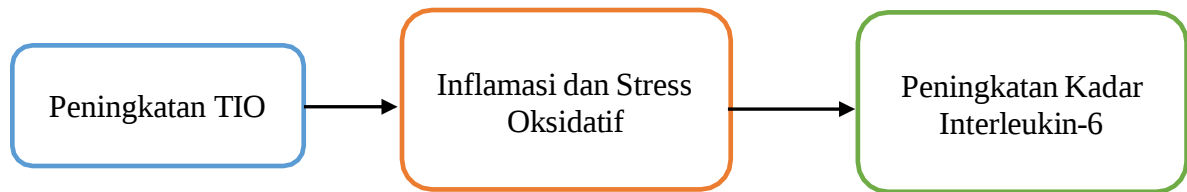
Kauterisasi pada vena episklera menyebabkan gangguan pada drainase *humor aqueous* dari canalis *Shlemm*. Teknik ini kurang invasive dibandingkan dengan laser fotokoagulasi. Kauterisasi pada dua hingga tiga vena episklera dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular mencapai 20 mmHg dan lebih tinggi lagi pada kauterisasi keempat vena episklera. Kauterisasi keempat vena episklera menunda penurunan TIO hingga sekitar 10 hari. (Sayantan, 2019, Vecino, 2011; Bouhenni, 2012)

Model hewan coba yang dapat digunakan pada studi glaukoma bervariasi baik monyet, anjing, kucing, babi, kelinci, bahkan hewan kecil seperti tikus dan mencit. Sehingga penting untuk memilih hewan coba yang sesuai untuk mempelajari proses penyakit pada glaukoma ataupun terapi yang dapat diberikan serta mencegah perkembangan penyakit. (Ignacio, 2018)

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



 : Variabel bebas

 : Variabel antara

 : Variabel tergantung

2.7. Hipotesis

H1 : Terjadi peningkatan Interleukin 6 (IL-6) di *humor aqueous* pada kelinci (*Oryctolagus cuniculi*) yang diberi induksi glaukoma

H0 : Tidak terjadi peningkatan Interleukin 6 (IL-6) di *humor aqueous* pada kelinci (*Oryctolagus cuniculi*) yang diberi induksi glaukoma