

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Lensa Mata

Anatomi dan Fisiologi Lensa Mata

Lensa atau lensa kristalina merupakan bangunan transparan, tidak berwarna, avaskuler, berbentuk seperti cakram, dengan ketebalan 4 mm dan garis tengah 9 mm. Terletak di belakang iris, di depan corpus vitreus serta dikelilingi processus ciliares. Lapisan paling luar merupakan kapsul lensa berupa membran yang semipermeabel, terdiri atas kolagen tipe IV dengan ketebalan bervariasi antara 4-23 μm . Kapsul posterior merupakan bagian kapsul lensa yang paling tipis dengan tebal 4 μm , sedang kapsul lensa yang paling tebal terdapat di daerah pre-ekuator anterior dan posterior dengan tebal 21-23 μm (Soehardjo, 2004).

Lensa ditahan di tempatnya oleh ligamentum yang dikenal dengan *zonula (zonula zinni)* yang tersusun dari banyak fibril dari permukaan *corpus cilliare* dan menyisip ke dalam *ekuator* lensa (Soehardjo, 2004).

Nutrisi lensa sepenuhnya tergantung pada *aquous humor* dan *vitreous humor*. Cairan akuos berperan dalam penyediaan sumber nutrisi dan sekaligus sebagai tempat pembuangan metabolit lensa. Lensa terdiri atas 65% air, kira-kira 35% protein, dan sedikit mineral seperti jaringan tubuh yang lain. Didapatkan sekitar 5% air pada lensa terletak pada ruang

ekstraselular. Kadar natrium di dalam lensa selalu dipertahankan sekitar 20 mM, sedang kalium sekitar 120 mM. Sebaliknya di cairan akuos dan vitreous dipertahankan kadar natrium 150 mM, sedang kalium sebesar 5 mM. Keseimbangan kadar natrium dan kalium tersebut dijaga oleh suatu aktivitas pompa natrium dengan peran serta enzim $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ (Soehardjo, 2004).

Protein lensa meliputi protein sitoskeletal, membrane dan kristalin. Protein kristalin berperan terhadap kejernihan lensa. Kristalin sebagai komponen utama lensa merupakan protein yang larut dalam air, dan berhubungan erat dengan enzim. Enzim-enzim dapat berakumulasi dalam sel dengan kadar yang tinggi tanpa menggumpal dan relatif tahan terhadap faktor-faktor termodinamik. Selain itu juga dijumpai asam askorbat dan glutathion baik bentuk oksidasi maupun reduksi. Sebagian besar protein merupakan penyusun serabut lensa yang dibedakan atas protein yang larut dalam air (85%) dan protein yang tidak larut sebanyak 15%. Glukosa dan bahan sejenis gula masuk ke lensa melalui difusi sederhana dan difusi yang dipermudah. Glukosa merupakan substrat utama dalam memproduksi ATP melalui glikolisis anaerob (78%). Lensa bersifat avaskuler dan dikelilingi oleh cairan bola mata yang kaya glukosa, tetapi miskin oksigen. Sehubungan dengan rendahnya oksigen, pembentukan ATP sebagian besar melalui glikolisis anaerob, dan hanya 3% melalui siklus Krebs. Sebagian glukosa dimetabolisir melalui alur heksose monofosfat shunt untuk menghasilkan NADPH yang berperan dalam biosintesis asam lemak,

ribose untuk replikasi sel, aktivitas enzim reduktase glutation dan reduktase aldose. ATP sangat bermanfaat dalam menjaga kejernihan lensa melalui aktivitas pompa natrium maupun asam amino.

Fungsi utama lensa adalah memfokuskan berkas cahaya ke retina. Untuk memfokuskan cahaya yang datang dari jauh, otot-otot siliaris relaksasi, menegangkan serat zonula dan memperkecil diameter anteroposterior lensa sampai ukurannya yang terkecil; dalam posisi ini, daya refraksi lensa diperkecil sehingga berkas cahaya paralel akan terfokus ke retina. Untuk memfokuskan cahaya dari benda dekat, otot siliaris berkontraksi sehingga tegangan zonula berkurang. Kapsul lensa yang elastik kemudian mempengaruhi lensa menjadi lebih sferis diiringi oleh peningkatan daya biasanya.

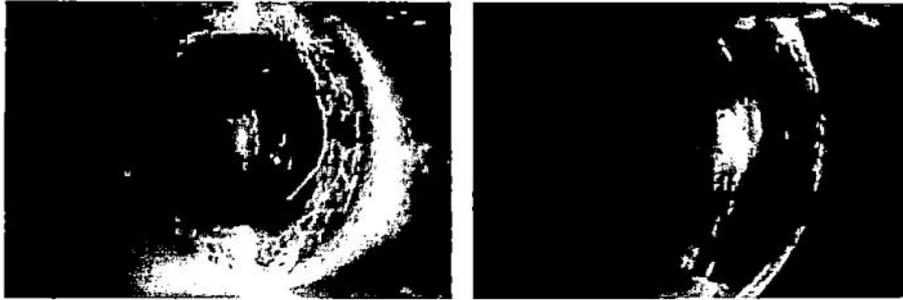
2. Katarak

a. Definisi Katarak

Katarak merupakan kelainan mata yang ditandai dengan kekeruhan lensa, terutama disebabkan oleh proses degenerasi yang berkaitan dengan usia. Namun demikian, katarak dapat juga disebabkan oleh proses radang intraocular, truma, infeksi dalam kandungan, dan faktor keturunan. Selain itu, katarak dapat dipermudah timbulnya pada situasi dan kondisi tertentu misalnya penyakit diabetes mellitus, merokok, hipertensi, peningkatan asam urat serum, radiasi sinar ultra violet B, myopia tinggi, kekurangan antioksidan, dan lain-lain. Akibat kekeruhan lensa mata, sinar yang masuk ke selaput jala

akan terganggu, dengan demikian terjadilah gangguan tajam penglihatan.

b. Subtipe Katarak



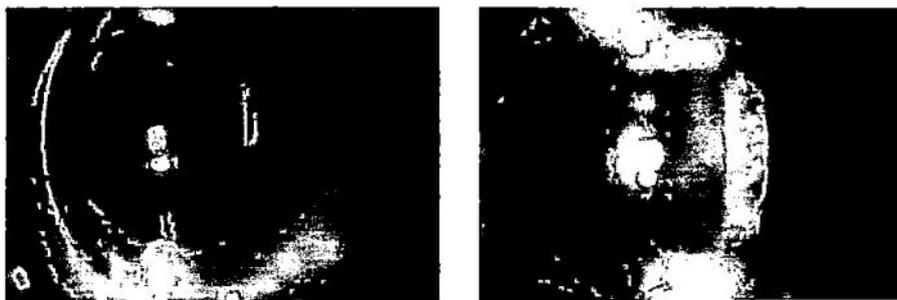
Gambar 2.1 Katarak nuklearis (Kanski, 2006)

Katarak nuklearis terjadi apabila nukleus lensa mengalami sklerosis, warna berubah menjadi kuning serta menimbulkan kekeruhan. Saat stadium awal nukleus lensa menjadi keras mengakibatkan peningkatan indeks refraksi lensa dan lensa menjadi lebih miop. Katarak nuklearis cenderung berkembang secara lambat dan biasanya terjadi pada kedua mata. Gejala katarak nuklearis berupa penurunan tajam penglihatan, terutama apabila melihat jauh. Pada stadium awal pasien merasa lebih nyaman pada situasi ruangan yang remang-remang (Soehardjo, 2004).



Gambar 2.2 Katarak kortikalis (Kanski, 2006)

Katarak kortikalis diawali oleh perubahan komposisi ion pada korteks lensa, sehingga terjadi perubahan hidrasi pada serabut lensa dan secara berangsur-angsur timbul kekeruhan lensa. Keluhan penderita katarak kortikalis yang awal adanya glare (silau) terutama pada malam hari saat mata memfokuskan pada suatu sumber cahaya misalnya lampu mobil dan terjadi penglihatan dobel pada satu mata. Pada pemeriksaan dengan slit lamp biomikroskop tampak adanya vakuola, degenerasi hidrofilik serabut lensa dan kadang terlihat pemisahan lamella korteks oleh air. Bentuk kekeruhan seperti baji dapat bertambah besar dan menyatu membentuk kekeruhan kortikalis lebih besar. Apabila inhibisi air terus berlanjut, lensa akan membengkak (Soehardjo, 2004).



Gambar 2.3 Katarak subkapsularis posterior (Kanski, 2006)

Katarak subkapsularis posterior biasanya terjadi pada usia yang lebih muda dibanding katarak nuklearis maupun kortikalis. Letak kekeruhan pada lapisan kortikalis posterior bagian aksial. Pasien mengeluh penglihatan menjadi kabur pada saat ada cahaya terang, karena cahaya terang menyebabkan miosis. Penglihatan dekat cenderung lebih jelek bila dibandingkan penglihatan jauh. Kenaikan

indeks refraksi dapat terjadi pada penimbunan glukosa berlebihan pada lensa orang diabetes mellitus (Soehardjo, 2004).

c. Kataraktogenesis

Berbagai faktor seperti kekurangan gizi, paparan sinar UV, merokok, faktor lingkungan, kurangnya konsumsi antioksidan dan diabetes meningkatkan faktor resiko terjadinya katarak. Ditemukan bahwa diabetes merupakan salah satu faktor resiko utama yang terlibat dalam perkembangan penyakit katarak. Pada keadaan hiperglikemia, glukosa ekstraselular berdifusi ke dalam lensa yang dapat menyebabkan modifikasi posttranslational. Kataraktogenesis terutama disebabkan oleh sintesis dan akumulasi sorbitol yang terlalu banyak pada serat lensa dan menyebabkan stress osmotik. Sintesis sorbitol dikatalisis oleh aldose reduktase menggunakan NADPH dan tidak dapat dengan mudah keluar melintasi membrane sel; oleh karena itu sorbitol dapat terakumulasi di dalam sel dan menyebabkan kerusakan dengan mengganggu homeostasis osmosis (Patel et al, 2011).

d. Gejala Klinis

1) Penurunan Tajam Penglihatan

Umumnya pasien katarak menceritakan riwayat klinisnya langsung pada keluhan aktivitasnya yang terganggu. Dalam keadaan lain, pasien hanya menyadari adanya gangguan penglihatan setelah dilakukan pemeriksaan.

Setiap jenis katarak biasanya mempunyai gejala gangguan penglihatan yang berbeda, tergantung pada cahaya, ukuran pupil dan derajat myopia. Setelah diketahui riwayat penyakit, pasien dilakukan pemeriksaan mata lengkap, dimulai dengan kelainan refraksi.

2) Silau

Pasien katarak sering mengeluh silau, keparahannya bervariasi mulai dari penurunan sensitivitas kontras dalam tempat yang terang hingga silau pada saat siang hari atau sewaktu melihat lampu mobil atau keadaan serupa pada malam hari. Peningkatan sensitivitas terutama timbul pada katarak posterior subkapsularis.

Pemeriksaan silau (test glare) dilakukan untuk mengetahui tingkat gangguan penglihatan yang disebabkan oleh sumber cahaya yang diletakkan di dalam lapang pandangan pasien.

3. Diabetes Mellitus

a. Definisi Diabetes Mellitus

Menurut American Diabetes Association (ADA) 2003, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan adanya hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Apabila hormon insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi sumber energi bagi sel, maka glukosa tersebut akan tetap berada dalam

darah dan kadar glukosa dalam darah akan meningkat sehingga timbulah DM.

b. Patogenesis Diabetes Mellitus

Di dalam sel, zat makanan terutama glukosa dibakar melalui proses metabolisme, yang hasil akhirnya adalah timbulnya energi. Dalam proses metabolisme ini insulin memegang peran yang sangat penting yaitu memasukkan glukosa ke dalam sel, untuk selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan bakar. Hidrat arang dalam makanan diserap oleh usus halus dalam bentuk glukosa. Glukosa darah dalam tubuh manusia diubah menjadi glikogen hati dan otot oleh insulin. Sebaliknya, jika glikogen hati maupun otot akan digunakan, dipecah lagi menjadi glukosa oleh adrenalin. Jika kadar insulin darah berkurang, kadar glukosa darah akan melebihi normal, menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta pankreas dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa ke dalam sel, untuk kemudian di dalam sel glukosa itu dimetabolisasikan menjadi tenaga. Bila insulin tidak ada, maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, akibatnya glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah yang artinya kadarnya di dalam darah meningkat. Dalam keadaan ini badan akan menjadi lemah karena tidak ada sumber energi di dalam sel.

c. Epidemiologi Diabetes Mellitus

1) Distribusi dan Frekuensi Menurut Orang

Pada negara berkembang, DM cenderung diderita oleh penduduk usia 45-64 tahun, sedangkan pada Negara maju penderita DM cenderung diderita oleh penduduk usia di atas 64 tahun. Di Negara-negara barat ditemukan 1 dari 8 orang penderita DM berusia di atas 65 tahun, dan 1 dari penderita berusia di atas 85 tahun. Penderita DM Tipe 1 biasanya berumur < 40 tahun dan penderita DM Tipe 2 biasanya berumur \geq 40 tahun.

2) Distribusi dan Frekuensi Menurut Tempat

Pada tahun 2000, lima Negara dengan jumlah penderita DM terbanyak pada kelompok 20-79 tahun adalah India (31,7 juta), Cina (20,8 juta), Amerika (17,7 juta), Indonesia (8,4 juta), dan Jepang (6,8 juta).

3) Distribusi dan Frekuensi Menurut Waktu

Pada tahun 2003, WHO menyatakan 194 juta jiwa atau 5,1% dari 3,8 miliar penduduk dunia usia 20-79 tahun menderita DM dan tahun 2007 mengalami peningkatan menjadi 7,3%.

4. Katarak Diabetik

a. Perubahan Lensa pada Penderita Diabetes Mellitus

Glukosa yang terlalu tinggi (hiperglikemi) akan mengakibatkan aktivitas metabolisme glukosa melalui alur sorbitol yang secara normal hanya 5% bisa meningkat melebihi alur glikolisis anaerob, dan terjadi

penimbunan sorbitol. Timbunan sorbitol lensa akan meningkatkan tekanan osmose, dan kemudian terjadi pembengkakan lensa akibat masuknya air. Pada awalnya, sistem pompa natrium mampu melakukan kompensasi, tetapi pada saat yang sama pasien telah mengalami perubahan status refraksi yang bisa menjadi miop maupun hipermetrop. Penyakit lanjut berupa pembengkakan serabut lensa dan kerusakan bangunan sitoskeletal serabut lensa, pada saat ini pasien akan mengeluh adanya glare atau silau. Perubahan selanjutnya timbul kekeruhan lensa atau katarak diabetes (Andreas et al, 2010).

b. Patogenesis Katarak Diabetik

Enzim aldose reduktase mengkatalisasi reduksi glukosa menjadi sorbitol melalui jalur poliol (polyol pathway), sebuah proses yang berhubungan terhadap perkembangan katarak diabetik. Penelitian yang luas telah difokuskan pada peran sentral dari jalur aldose reduktase sebagai faktor presipitasi pada pembentukan katarak diabetic (Andreas et al, 2010).

Telah dibuktikan bahwa akumulasi sorbitol intraselular menyebabkan perubahan osmotik yang mengakibatkan serat lensa hidrofik mengalami degenerasi dan membentuk katarak gula. Di dalam lensa, sorbitol lebih cepat diproduksi daripada dikonversi menjadi fruktosa oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Dan lagi, karakter polar sorbitol mencegah pembuangan sorbitol itu sendiri keluar dari intraselular melalui difusi. Peningkatan akumulasi sorbitol lensa

mengakibatkan efek hiperosmotik yang menyebabkan infus cairan melawan gradien osmotik. Akumulasi poliol intraselular menyebabkan serat lensa kolaps and mencair, yang akhirnya menghasilkan kekeruhan lensa. Temuan ini mengarah pada “hipotesis osmotik” pada pembentukan katarak gula, menekankan bahwa peningkatan cairan intraselular sebagai respon dari akumulasi poliol yang dimediasi aldose reduktase menghasilkan pembengkakan lensa terkait dengan perubahan biokimia yang kompleks yang menyebabkan pembentukan katarak (Andreas et al, 2010).

Selain itu, penelitian telah menunjukkan bahwa stress osmotic pada lensa yang disebabkan oleh akumulasi sorbitol menginduksi apoptosis sel epitel lensa (LEC) yang menyebabkan katarak. Mencit hiperglikemik transgenic yang mengekspresikan gen Aldose Reduktase dan Phospolipase D (PLD) menjadi lebih rentan untuk membentuk katarak dibandingkan dengan mencit yang hanya mengekspresikan gen PLD saja, sebuah enzim yang berfungsi pada osmoregulasi sel. Penemuan ini menunjukkan bahwa kelainan osmoregulasi dapat menyebabkan kerentanan lensa, bahkan peningkatan sedikit saja dari stress osmotic yang dimediasi oleh Aldose Reduktase berpotensi menyebabkan pembentukan katarak yang progresif (Andreas et al, 2010).

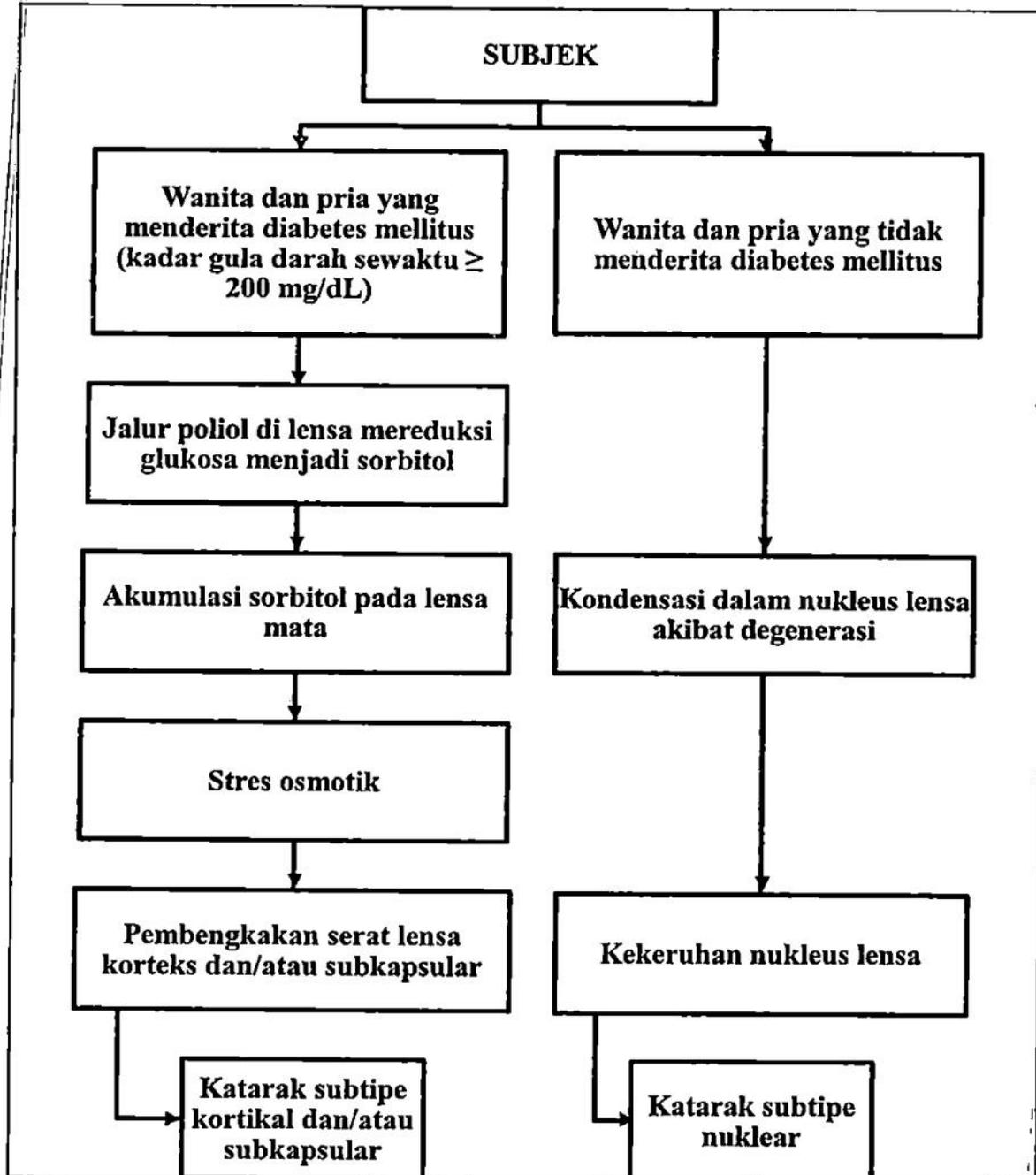
Peran stress osmotik terutama penting pada pembentukan katarak pada pasien diabetes mellitus tipe 1, disebabkan karena pembengkakan yang luas di korteks serat lensa (Andreas et al, 2010).

Jalur poliol telah dijelaskan sebagai mediator utama stress oksidatif pada lensa penderita diabetes. Stress osmotik yang disebabkan oleh akumulasi sorbitol menyebabkan stress pada reticulum endoplasma, tempat utama sintesis protein, akhirnya mengarah pada pembentukan radikal bebas. Stress pada reticulum endoplasma juga dapat disebabkan oleh fluktuasi level glukosa yang mengawali suatu respon yang disebut unfolded protein response (UPR) yang menghasilkan spesies reaktif oksigen (ROS) dan menyebabkan kerusakan stress oksidatif pada serat lensa. Hydrogen peroxide (H_2O_2) meningkat pada aqueous humor penderita diabetes dan menginduksi terbentuknya hydroxyl radicals ($OH\cdot$) setelah memasuki lensa melalui proses yang disebut reaksi Fenton. Radikal bebas nitric oxide (NO), faktor lain yang meningkat pada lensa dan aqueous humor penderita diabetes, juga dapat menyebabkan peningkatan pembentukan peroxynitrite yang menginduksi kerusakan sel akibat sifat pengoksidasinya (Andreas et al, 2010).

Pada kesimpulannya, berbagai penelitian mendukung hipotesis bahwa mekanisme awal pada pembentukan katarak diabetik disebabkan oleh jalur poliol glukosa yang dikatalisis oleh aldose reduktase, yang kemudian menghasilkan peningkatan stress osmotik

pada serat lensa dan mengakibatkan pembengkakan dan rupturnya lensa (Andreas et al, 2010).

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka konsep

C. Hipotesis

Terdapat perbedaan sub tipe katarak pada penderita katarak dengan diabetes mellitus dan non-diabetes mellitus.