

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neuropati optik traumatika (NOT) adalah cedera akut pada nervus optikus akibat trauma kepala, orbita, atau bulbus okuli. Insidensi NOT yang dilaporkan sekitar 0,7-2,5% dalam sebuah survei epidemiologi NOT di Inggris dengan prevalensi 1:1.000.000 dan sebagian besar adalah laki-laki dewasa muda (79-85%) di awal usia 30-an. Penyebab paling umum NOT pada kelompok pasien ini adalah kecelakaan kendaraan bermotor dan sepeda (49%), jatuh (27%), dan kekerasan (13%). Pada populasi anak, sebagian besar kasus NOT akibat jatuh (50%) dan kecelakaan lalu lintas (40%). Gejala NOT antara lain berupa defek pupil aferen relatif pada kasus unilateral, penurunan tajam penglihatan yang bervariasi mulai dari normal hingga *no light perception*, gangguan penglihatan warna, defek lapang pandang dan keterlibatan okuli secara unilateral ataupun bilateral.^{1, 2}

Penyebab NOT dianggap multifaktorial. Secara umum, penyebab NOT dapat diklasifikasikan secara langsung dan tidak langsung. Penyebab langsung merupakan akibat dari gangguan signifikan pada nervus optikus, misalnya, lepasnya nervus optikus atau karena laserasi oleh fragmen tulang, proyektil yang menembus orbita dengan kecepatan tinggi, atau trauma penetrans. Neuropati optik traumatika tidak langsung merupakan akibat dari trauma kepala atau wajah di mana energi dari kekuatan benturan ditransmisikan ke struktur tulang yang menyelimuti nervus optikus. Stres deformatif yang ditransmisikan ke struktur tulang dari trauma tumpul terpusat di kanalis optikus. Segmen intrakanalikular nervus optikus sangat rentan terhadap mekanisme ini, karena selubung dural melekat erat pada periosteum.

Segmen berikutnya yang berisiko terhadap cedera adalah intrakranial nervus optikus di dekat lipatan dural falsiformis. Terlepas dari apakah penyebabnya langsung atau tidak langsung, NOT tetap menjadi penyebab penting kehilangan penglihatan setelah cedera kepala traumatika.^{2, 3}

Patofisiologi NOT masih belum sepenuhnya dipahami. Cedera langsung pada akson, gangguan suplai darah, tekanan dari mikrohematoma dan edema yang mengganggu vaskular antara lapisan dura dan pia adalah kemungkinan mekanisme kerusakan nervus optikus. Mekanisme NOT dapat dikategorikan sebagai primer atau sekunder. Mekanisme primer adalah gangguan mekanis pada akson nervus optikus dan nekrosis akibat iskemia langsung dari kerusakan mikrosirkulasi nervus optikus. Apoptosis neuron akibat inflamasi neuron, stres oksidatif, dan radikal bebas merupakan mekanisme sekunder terjadinya NOT. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang melibatkan proses seluler aktif. Kebanyakan kasus memiliki keterlibatan pada mekanisme primer dan sekunder.^{1, 4}

Sel ganglion retina merupakan satu satunya neuron yang menyampaikan informasi visual dari retina ke otak melalui saraf optik. Informasi ini dibentuk oleh proyeksi akson dari sel ganglion retina dan berpecah pada retina bagian dalam. Jalur akson yang searah ini sangat rentan terhadap cedera yang merupakan dasar dari neuropati optik. Kematian sel ganglion retina merupakan elemen penting dalam patogenesis penyakit neuropati optik.^{5, 6}

Balsak dkk., mengungkapkan perubahan struktur neuron akibat kerusakan aksonal setelah trauma menyebabkan penurunan ketebalan lapisan serabut saraf retina, selularitas pada lapisan sel ganglion dan kerusakan nervus optikus.⁷ Trauma pada nervus optikus akan menyebabkan kerusakan aksonal yang menginduksi perubahan sel ganglion retina dan kematian neuron dalam sistem saraf. Kematian sel

ganglion setelah *axotomy* bersifat multi-faktorial. Sebuah siklus yang berkembang dimana trauma menyebabkan pelepasan glutamat, stimulasi reseptor NMDA dan kematian neuron berikutnya. Vorwerk dkk., menemukan adanya peningkatan kadar glutamat vitreus paling tinggi pada 7 hari setelah trauma aksonal nervus optikus yang akan menyebabkan toksisitas sel ganglion retina.^{8, 9}

Rangkaian peristiwa molekuler pada neurotrauma, setelah cedera nervus optikus menyebabkan kematian sel ganglion retina dan mengakibatkan penglihatan hilang secara progresif dan ireversibel. Glutamat yang terakumulasi di sinaps mengikat reseptor glutamatergik yang terletak di mikroglia dan dapat merangsang aktivasi reseptor kainate dan NMDA serta meningkatkan pelepasan TNF- α , IL-1 dan NO.¹⁰ *Tumor Necrosis Factor- α* akan menstimulasi astrosit untuk mengeluarkan lebih banyak glutamat. Pengambilan glutamat yang tidak efisien oleh transporter glutamat akan menyebabkan konsentrasi glutamat ekstraseluler semakin tinggi. *Tumor Necrosis Factor- α* juga akan meningkatkan ekspresi reseptor ionotropik sehingga meningkatkan potensi kerusakan akibat eksitotoksitas glutamat. Sebaliknya akan memicu respon inflamasi sehingga terjadi siklus yang berkesinambungan yang akan memperberat efek neurotoksik.^{11, 12}

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) berasal dari aktivasi mikroglia dan dapat mengancam kelangsungan hidup sel ganglion retina. Aktivasi mikroglia ini merekrut sel endotel dan makrofag untuk menghasilkan berbagai faktor inflamasi seperti TNF- α , metaloproteinase, dan kemokin untuk memperkuat respons inflamasi. Jalur pensinyalan utama: melalui aktivasi kombinasi IL-17 dan reseptornya, *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan jalur pensinyalan *Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells* (NF- κ B), yang akhirnya meningkatkan rasio Bax/Bcl-2. Peningkatan nilai ekspresi TNF- α sel endotel dan sel jaringan ikat pada

jaringan trauma menyebabkan peningkatan ekspresi Bcl-2 dengan menginduksi jalur pensinyalan apoptosis.⁷

Tse BC dkk., mengenalkan model hewan coba baru yang menggunakan energi *shockwave ultrasound* secara tidak langsung dan fokal, sehingga cedera nervus optikus pada model hewan NOT jauh lebih ringan dibandingkan model hewan *Optic Nerve Crushed* (ONC). Model hewan coba ini tidak mengalami kerusakan jaringan masif, gangguan pembuluh darah, dan axotomi seperti pada hewan coba model ONC. Dalam penelitian tersebut, molekul proinflamasi awal seperti IL-1 β dan TNF- α , serta kemokin inflamasi Ccl2 dan Cxcl10, diregulasi dalam beberapa jam setelah cedera dan menyebabkan proses inflamasi steril di dalam saraf. Liefner dkk., mengemukakan bahwa TNF- α bertindak sebagai agen kemotaksis makrofag, yang mengarah ke fagositosis mielin berikutnya dengan menginfiltrasi jaringan saraf, yang kemudian menyebabkan degenerasi Wallerian pada saraf skiatik. Dvorianchikova dan Ivanov menyatakan bahwa berkurangnya aktivitas NF- κ B di sel ganglion retina disebabkan adanya TNF- α , serta aktivasi *c-jun N-terminal kinase* (JNK) yang berkelanjutan. Keduanya berkontribusi pada kematian sel ganglion retina, yang sebagian besar disebabkan oleh nekrosis (nekroptosis). Penelitian terbaru oleh Russell dkk., menunjukkan bahwa TNF- α menyebabkan penurunan cepat dalam fungsi mitokondria, yang menyebabkan neurotoksisitas.¹³

Hesperidin (*3,5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavanone*) adalah flavanon yang banyak ditemukan dalam buah sitrun seperti jeruk dan anggur, serta tomat dan ceri. Hesperidin memiliki efek anti-inflamasi, anti-oksidan, antikarsinogenik, dan neuroprotektif. Maekawa dkk, menemukan bahwa hesperidin menurunkan produksi mediator pro inflamasi seperti TNF- α pada hewan coba model neuroinflamasi hippocampus yang diinduksi aluminium klorida dan eksitotoksistas NMDA di retina.

Rotimi dkk. mendapatkan bahwa hesperidin mengurangi tingkat sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, dan TNF- α di otak dengan aktivasi jalur miRNA-132 pada model neuroinflamasi yang diinduksi *lipposacharida* (LPS). Meskipun sumber seluler sitokin pro-inflamasi dalam model neuroinflamasi yang diinduksi LPS belum divalidasi, telah dipostulasikan bahwa sel-sel neuroglial, termasuk mikroglia dan astrosit, merupakan sumber potensial dari mediator ini.^{14, 15}

Tatalaksana NOT saat ini masih banyak kontroversial. Pilihan tatalaksana saat ini mencakup observasi, penggunaan kortikosteroid dosis tinggi, dan dekompresi kanalis optikus. Namun, studi intervensional hasil visual neuropati optik traumatika, *the International Optic Nerve Trauma Study* (IONTS) menyimpulkan bahwa, tidak ada kemajuan visual signifikan dari tatalaksana kortikosteroid atau dekompresi kanalis optikus.¹³ Hasil penelitian *Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury* (CRASH) pada tahun 2005 menyatakan terjadi risiko kematian signifikan pada pasien NOT disertai cedera kepala yang diberikan steroid dosis tinggi.¹⁶ Penelitian mengenai efek neuroprotektif, antiinflamasi dan antioksidatif hesperidin masih terbatas. Penelitian mengenai efek pemberian hesperidin oral terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada model neuropati optik traumatika saat ini masih jarang sehingga diharapkan dapat dijadikan alternatif terapi pada kasus neuropati optik traumatika. Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan untuk menentukan alternatif terapi pada NOT dari berbagai patogenesis terjadinya NOT.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah terdapat pengaruh pemberian hesperidin oral terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati

optik traumatika?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah ekspresi TNF- α lebih rendah pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan hesperidin oral dibandingkan dengan kelompok kontrol?
2. Apakah densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan hesperidin oral dibandingkan dengan kelompok kontrol?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi TNF- α dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan hesperidin oral?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian hesperidin oral terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis ekspresi TNF- α pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan hesperidin oral dibandingkan dengan kelompok kontrol.
2. Menganalisis densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan hesperidin oral dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi TNF- α dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang

diberikan hesperidin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai pengaruh pemberian hesperidin oral pada manusia dengan neuropati optik traumatika.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah untuk pengembangan dan pemanfaatan terapi hesperidin pada manusia dengan neuropati optik traumatika.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat melengkapi data terapi dan patogenesis yang dominan pada NOT dari rangkaian penelitian model NOT dengan berbagai patogenesis

1.4.2 Manfaat bagi Klinisi

Memberikan masukan dan tambahan informasi mengenai manfaat terapi hesperidin pada NOT

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian ini ^{17, 18, 19}

No	Peneliti/ Publikasi/ Tahun	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
1	Balsak, dkk/ Analytical and Quantitative Cytopathology and Histopathology/ 2021	<i>Effects of Hesperidin on the Changes Made in the Retinal Damage Induced by Traumatic Head Injury</i>	Setelah trauma, hesperidin menurunkan nilai MDA dan MPO dan meningkatkan GSH pada grup trauma+hesperidin. Pada grup trauma+hesperidin didapatkan penurunan inflamasi, degenerasi ganglion dan sel fotoreseptor dan ekspresi TNF- α

2	Chang, dkk/Neurotoxicology/2015	<i>Hesperidin Inhibits Glutamate Release and Exerts Neuroprotection Against Excitotoxicity Induced by Kainic Acid in the Hippocampus Rats</i>	Hesperidin diberikan sebelum pemberian <i>Kainic Acid</i> . Hesperidin menghambat ekspresi glutamat dan peningkatan konsentrasi Ca ²⁺ intraseluler.
3	Kosari-Nasab, dkk/Life Sciences/2018	<i>Hesperidin Attenuates Depression-related Symptoms in Mice Mild Traumatic Brain Injury.</i>	Hesperidin oral diberikan 10 hari setelah trauma kepala. Hesperidin menurunkan IL-1 β , TNF- α dan MDA; dan meningkatkan BDNF pada hipokampus

Penelitian ini akan menilai efek pemberian hesperidin oral terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada model tikus neuropati optik traumatika. Pembuatan tikus model NOT dilakukan dengan metode *direct crush injury* pada nervus optikus. Penelitian sebelumnya telah melaporkan pemberian hesperidin dengan dosis 30 mg/kgBB selama 7 hari, efektif dalam penurunan aktivitas sitokin, reaksi TNF- α dan sel apoptosis retina pada tikus yang diinduksi trauma kepala dimana dijatuhkan beban 300 g dengan ketinggian 1 meter pada daerah frontal. Namun, penelitian yang mengkaji efek neuroprotektif, antiinflamasi dan antioksidatif hesperidin dengan menilai ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada model tikus NOT metode *direct crush injury* pada nervus optikus belum ada. Oleh sebab itu, diajukan rancangan penelitian untuk menguji pengaruh pemberian hesperidin oral sebagai agen neuroprotektif-antiinflamasi-antioksidatif terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada model tikus NOT.