

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neuropati optik traumatika merupakan kondisi gangguan visus setelah cedera akut pada saraf optik yang disebabkan oleh trauma pada kepala, orbita atau bulbus okuli. Prevalensi neuropati optik traumatika adalah 0,5% hingga 5% pada cedera kepala tertutup dan 2% hingga 5% pada trauma tumpul atau penetran di area maksilofasial. Berdasarkan *Internasional Optic Nerve Trauma Study* 85% pasien dengan neuropati optik traumatika adalah laki-laki dengan usia rata-rata 34 tahun. Mekanisme cedera yang paling sering adalah kecelakaan kendaraan bermotor (49%). Penurunan visus berat terjadi pada 43% hingga 56% pasien (*light perception* dan *no light perception*). Selain penurunan visus, defisit lapang pandang, gangguan penglihatan warna dan RAPD juga dapat terjadi pada neuropati optik traumatika.^{1,2}

Mekanisme cedera pada neuropati optik traumatika dapat terjadi langsung maupun tidak langsung. Cedera langsung terhadap saraf optik disebabkan oleh lepasnya saraf atau karena laserasi oleh fragmen tulang atau trauma penetrans. Selain itu dapat terjadi kompresi saraf optik akibat perdarahan intraorbita atau intra selubung. Cedera tidak langsung lebih sering terjadi bahkan pada cedera kepala ringan. Trauma dapat mengenai tulang frontal atau maksila dan tekanannya dapat merusak saraf optik pada apeks orbita. Cedera tidak langsung disebabkan oleh transmisi tekanan ke saraf optik saat trauma kepala dan dapat juga efek sekunder trauma kepala seperti perdarahan dan edema.¹⁻³

Bagian saraf optik intrakanalikuli merupakan yang paling sering terkena kompresi dan iskemik. Cedera ini mengakibatkan sel ganglion retina mengalami

iskemik dan terjadi edema pada saraf optik. Hal ini akan meningkatkan tekanan intraluminal kanalis optikus dan menghambat suplai vaskular sehingga memicu degenerasi sel ganglion retina dan terjadi apoptosis. Apoptosis merupakan kematian sel terprogram yang melibatkan proses seluler aktif.^{1,3}

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 berpenyiar 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.^{4,5}

Sel ganglion retina yang cedera akan melepaskan glutamat ke ekstraseluler yang memicu eksitotoksisitas. Eksitotoksisitas glutamat adalah proses patologis dimana neuron dirusak oleh stimulasi reseptor glutamat yang berlebihan misalnya reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). Reseptor NMDA terekspresi oleh semua sel ganglion retina dan eksitotoksisitasnya diduga turut berpartisipasi dalam menyebabkan kematian sel ganglion retina pada penyakit retina dan neuropati optik. Konsentrasi glutamat yang tinggi akan mengaktifasi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) sehingga membuat masuknya kalsium yang berlebihan ke intraseluler. Konsentrasi kalsium yang tinggi di intraseluler memicu aktivasi kaskade protease, nuklease, dan lipase yang memecah unsur seluler menjadi radikal bebas yang sangat reaktif.^{4,5}

Kalsium intraseluler juga mengaktifasi *Nitric oxide synthase* (NOS) yang

meningkatkan produksi *nitric oxide* (radikal bebas yang sangat reaktif dan berperan dalam memberi sinyal dan regulasi berbagai proses fisiologis yang memicu apoptosis). Radikal bebas dari berbagai sumber menyebabkan degenerasi intraseluler dan mengaktifasi langkah awal kaskade apoptosis. Sel ganglion retina tidak memiliki NOS. NOS yang disebabkan kerusakan sel eksitotoksik bergantung pada banyaknya jumlah NOS yang terinduksi pada astrosit reaktif. Hibridisasi in situ menunjukkan sinyal NOS mRNA yang intens pada *ganglion cell layer* dan *inner nuclear layer*, mengindikasikan bahwa protein NOS neuronal sedang dibawa melalui akson menuju terminal di *inner nuclear layer*.^{4,5}

Kalsium yang berlebihan juga menimbulkan kegagalan mitokondria sehingga sel kekurangan energi dan timbul radikal bebas. Iskemik parsial dan reperfusi area iskemik sementara dapat menghasilkan radikal bebas oksigen lebih lanjut. Hal ini menimbulkan peroksidasi lipid pada membran sel ganglion retina. Peroksidasi lipid akan menurunkan autoregulasi vaskuler sehingga terjadi edema seluler atau jaringan. Edema di dalam canalis optikus ini dapat menimbulkan sindrom kompartemen sehingga saraf optik menjadi lebih iskemik.^{4,5}

Reseptor NMDA berperan penting dalam mengaktifasi jalur apoptosis dan secara langsung mengaktifkan mikroglia melalui proses inflamasi yang akan menambah kerusakan dari sel ganglion retina. Mediator inflamasi dilepaskan untuk menarik limfosit polimorfonuklear (PMN) dan makrofag. Limfosit PMN akan mendominasi dalam 2 hari paska cedera untuk segera merusak jaringan dan akan digantikan oleh makrofag setelah 7 hari paska cedera. Makrofag berkontribusi

dalam kerusakan jaringan yang lebih lambat dengan melepaskan *glial promoting factor*. Respon astroglial ini dapat menghambat proses regenerasi aksonal. ^{4,6}

Belum ada pedoman universal dalam penanganan neuropati optik traumatika, bahkan beberapa terapi masih kontroversial sehingga permasalahan ini terus diteliti. Beberapa diantaranya adalah dengan kortikosteroid, bedah dekompresi, kombinasi bedah dan kortikosteroid bahkan konservatif. Beberapa studi meneliti penatalaksanaan neuropati optik traumatika dari aspek farmakologis dengan menggunakan NOLA (N-nitro L-arginin), Memantine, Etanercept, Lomerizine dan Minocycline, hormon sitokin eritropoetin dan berbagai neuroprotektor seperti citikolin, flavonoid, curcumin, vitamin A, B, C, D, dan E. Suplementasi nutrisi dengan neuroprotektor ini berfungsi sebagai antioksidan, anti inflamasi dan anti apoptosis yang efektif dalam mencegah kematian sel ganglion retina pada model degenerasi retina *in vivo* dan *in vitro*. ⁷⁻¹⁰

Koenzim Q10 atau ubiquinone merupakan antioksidan larut lemak yang potensial dan kofaktor penting dalam rantai transpor elektron di mitokondria. Mekanisme kerjanya dengan menghambat eksitotoksisitas glutamat dengan mengendalikan akumulasi glutamat ekstraseluler sehingga mencegah apoptosis sel ganglion retina pada tikus. menekan stres oksidatif dan memperbaiki fungsi bioenergi pada astrosit saraf optik serta mencegah apoptosis dengan menghambat terbukanya *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) yang mempercepat jalur intrinsik apoptosis. ^{5,6,9-13}

Koenzim Q10 telah digunakan sebagai neuroprotektif pada kelainan

neurodegeneratif seperti *Parkinson's disease*, *Huntington's disease*, dan *Leber hereditary optic neuropathy*. Penelitian tentang penggunaan koenzim Q10 telah banyak dilakukan pada kasus neuropati optik karena glaukoma, intoksikasi metanol, dan kasus oklusi vaskuler pada retina serta menunjukkan hasil yang signifikan terhadap densitas sel ganglion retina. Chan dkk (2014) menyebutkan bahwa cedera pada saraf optik selalu menunjukkan kenaikan glutamat ekstraselular pada vitreus. Lee dkk (2014) menunjukkan bahwa koenzim Q10 sangat potensial dalam menghambat eksitotoksisitas glutamat dan stress oksidatif yang dimediasi oleh neurodegenerasi glaukomatosa pada retina. Kartika A dkk (2017) menyebutkan bahwa densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik toksik akibat metanol lebih tinggi dengan pemberian koenzim Q10 oral. Acar dkk (2019) meneliti penggunaan koenzim Q10 topikal bersama dengan vitamin E pada tikus model glaukoma dan menunjukkan efek neuroprotektif yang signifikan terhadap densitas sel ganglion retina. Hal ini terlihat dari penurunan jumlah sel ganglion retina yang hilang dan penurunan aktivasi sel astroglial dan microglial. Studi Fernandez dkk (2020) menilai peranan koenzim Q10 sebagai terapi nutrisi untuk kasus oklusi vaskuler pada retina dan menunjukkan perbaikan pada lapang pandang pasien.¹⁴⁻¹⁷

Pada kasus neuropati optik traumatika, efek obat ini belum pernah diteliti namun diharapkan dapat bekerja pada beberapa mekanisme yaitu sebagai antioksidan dan sebagai pemacu metabolisme di mitokondria, menghambat eksitotoksisitas glutamat, menekan stres oksidatif dan mencegah apoptosis sehingga dapat dijadikan alternatif terapi pada kasus neuropati optik

traumatika.^{13,14,18,19}

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah terdapat pengaruh pemberian koenzim Q10 oral terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika?

1.2.1 Rumusan Masalah Khusus

- 1) Apakah ekspresi reseptor NMDA lebih rendah pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan koenzim Q10 oral?
- 2) Apakah densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan koenzim Q10 oral?
- 3) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan koenzim Q10 oral?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian koenzim Q10 oral terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis ekspresi reseptor NMDA pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan koenzim Q10 oral dibandingkan dengan kontrol
- 2) Menganalisis densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan koenzim Q10 oral dibandingkan dengan kontrol
- 3) Menganalisis hubungan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan koenzim Q10 oral

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian koenzim Q10 oral terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

Memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat pemberian koenzim Q10 oral terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina sebagai terapi neuropati optik traumatika.

1.4.3. Manfaat Bagi Penelitian

Menjadi landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya tentang pengembangan dan pemanfaatan koenzim Q10 oral untuk manusia di bidang Ilmu Kesehatan Mata.

1.5 Orisinalitas Penelitian

Peneliti telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan tidak dijumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang dapat menjawab permasalahan penelitian.

Tabel 1. Penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini^{13-15,18,19}

No	Peneliti, judul penelitian, nama jurnal, tahun terbit	Desain penelitian, subjek penelitian	Hasil penelitian
1.	Kartika A et al. <i>Retinal ganglion cell density after coenzyme Q10 treatment in a rat model of methanol toxic optic neuropathy.</i> Neuro-ophthalmology Japan. 2017	Studi ekperimental terhadap tikus Wistar model neuropati optik toksik akibat Methanol yang diberikan koenzim Q10	Densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik toksik akibat Methanol lebih tinggi dengan pemberian koenzim Q10 dibandingkan dengan kelompok kontrol
2.	Acar et al. <i>Neuroprotective effects of topical coenzym Q10+vitamin E in mechanic optic nerve injury model.</i> European journal of ophthalmology. 2019	Studi ekperimental terhadap tikus model neuropati optik mekanik akibat (glaukoma) yang diberikan topikal koenzim Q10+Vit E	Pemberian koenzim Q10+vitamin E topikal pada tikus model neuropati optik mekanik (glaukoma) memiliki efek neuroprotektif yang signifikan yang menyebabkan berkurangnya sel ganglion retina yang hilang dan berkurangnya gliosis dinilai dari Brn-3a-positive RGC dan apoptosis
3.	Nanditya dkk. <i>Pengaruh Pemberian Koenzim Q10, Metil Prednisolon dan kombinasi keduanya terhadap densitas sel ganglion retina pada tikus model Neuropati Optik Toksik akibat Metanol.</i> Jurnal Oftalmologi. 2016	Studi ekperimental terhadap tikus Wistar model neuropati optik toksik akibat Methanol yang diberikan koenzim Q10, Metil Prednisolon dan kombinasinya	Densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik toksik akibat Methanol yang diberi koenzim Q10 lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian metilprednisolon dan kombinasinya

- | | | | |
|----|--|---|--|
| 4. | Chirapapaisan et al. <i>The Effect of Coenzyme Q10 and Curcumin on Chronic Methanol Intoxication Induced Retinopathy in Rats</i> . J Med Assoc Thai. 2012 | Studi ekperimental terhadap tikus Spraque-Dawley model neuropati optik toksik akibat Methanol dan Metotrexat yang diberikan koenzim Q10, ekstrak curcumin | Pemberian koenzim Q10 dan ekstrak curcumin meningkatkan histologi retina dengan membalikkan perubahan patologis karena paparan metanol yang kronis dan menjadikan retina yang normal secara morfologis |
| 5. | Lee dkk. <i>Coenzym Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma</i> . Investigative ophthalmology & visual science. 2014 | Studi ekperimental terhadap tikus model glaukoma dengan pemberian koenzim Q10 | Koenzim Q10 memicu <i>RGC survival</i> sekitar 29% dengan memperbaiki eksitotoksisitas glutamat dan stress oksidatif pada neurodegeneratif tipe glaukoma. |
-

Penelitian terdahulu telah melaporkan koenzim Q10 terbukti memiliki efek neuroprotektif, efek menghambat eksitotoksisitas glutamat dan antioksidatif melalui jalur mitokondria pada penyakit neurodegeneratif termasuk neuropati optik pada glaukoma sehingga berperan dalam mekanisme survival sel ganglion retina. Namun, penelitian yang mengkaji efek neuroprotektif-antioksidatif dan inhibitor eksitotoksisitas glutamat pada neuropati optik traumatika masih terbatas. Oleh sebab itu, diajukan rancangan penelitian untuk menguji pengaruh koenzim Q10 sebagai agen neuroprotektif-antioksidatif dan inhibitor eksitotoksisitas glutamat pada neuropati optik traumatika. Penelitian ini akan menilai pengaruh pemberian koenzim Q10 oral terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus wistar model neuropati optik traumatika. Pembuatan tikus model neuropati optik traumatika dilakukan dengan metode *direct crush injury*. Penelitian

ini menggunakan desain studi eksperimental dengan rancangan *post-test only randomized controlled group design*.