

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang

Neuropati optik traumatika (NOT) merupakan penyebab gangguan penglihatan yang terjadi setelah terjadinya cedera. Menurut *American Academy of Ophthalmology* (AAO), NOT didefinisikan gangguan parsial atau total pada fungsi visual sebagai akibat langsung atau tidak langsung dari mekanisme trauma pada saraf optik<sup>1-3</sup>

Angka kejadian NOT ditemukan pada 0.5%-2% dari keseluruhan cedera kepala. Hasil penelitian *International Optic Nerve Trauma Study* menunjukkan kecelakaan kendaraan bermotor dan sepeda merupakan penyebab utama dari NOT. Di Amerika Serikat, angka kejadian NOT adalah 0,5-5% pada pasien dengan cedera kepala berat. Suatu penelitian di Inggris menyebutkan bahwa prevalensi NOT pada populasi umum sebesar 1 dalam 1.000.000 populasi.<sup>4-7</sup>

Penelitian deskriptif yang dilakukan di RSCM pada tahun 2014-2015 menyebutkan bahwa terdapat 34 kasus NOT dari 280 kasus trauma mata yang diterima di instalasi gawat darurat (IGD) RSCM dan poliklinik. Sebanyak 61.8% kasus disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas, 23.5% kasus disebabkan oleh kecelakaan pada saat bermain dan 8.8% kasus disebabkan oleh kecelakaan kerja. Berdasarkan penelitian tersebut, kasus NOT paling banyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki yakni 82.4% dengan rerata usia 22.47 tahun.<sup>8</sup>

Klasifikasi NOT dibedakan berdasarkan letak terjadinya trauma atau berdasarkan mekanisme terjadinya trauma. Berdasarkan mekanisme terjadinya

trauma, NOT dibedakan menjadi trauma langsung dan tidak langsung. Trauma langsung disebabkan oleh terjadinya disrupsi anatomis pada saraf optik, contohnya pada pasien dengan trauma proyektil langsung yang mengenai rongga orbita dan saraf optik, fragmen tulang yang mengenai saraf optik, trauma avulsi atau perdarahan terlokalisir. Trauma tidak langsung disebabkan oleh transmisi kekuatan trauma ke saraf optik dari jarak yang jauh tanpa disertai disrupsi anatomis, contohnya trauma tumpul pada kepala yang terkonsentrasi pada area kanalis optikus.<sup>1,4,7</sup>

Menurut beberapa telaah dan penelitian, patofisiologi NOT dikatakan multifaktorial. Hipotesis terbaru saat ini menyebutkan bahwa kondisi trauma primer yang ireversibel dan segera terjadi setelah disrupsi aksonal langsung serta potensi trauma sekunder akibat iskemia dan aktivasi kaskade apoptosis pada sel ganglion retina. Penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk menyebutkan kejadian NOT primer melibatkan kondisi aktif dari kontusio, ruptur dan distorsi dari saraf optik. Kondisi tersebut hampir selalu menyebabkan kebutaan yang terjadi segera. Pada penelitian yang sama, Lee dkk juga menyebutkan kejadian NOT sekunder dihubungkan dengan adanya pembengkakan pada saraf yang terjadi pada kanalis optik bagian tulang dan selubung saraf optik itu sendiri.<sup>1,4</sup>

Mekanisme lain yang juga disebutkan berhubungan dengan patofisiologi NOT adalah terjadinya apoptosis setelah trauma. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang melibatkan proses selular aktif melalui beberapa jalur. Penelitian yang dilakukan Vorwerk dkk mengungkapkan bahwa sel ganglion retina yang mengalami trauma akan melepaskan glutamat ekstraselular yang menginduksi

eksitotoksisitas pada sel. Konsentrasi glutamat yang tinggi akan mengaktivasi reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) sehingga menyebabkan masuknya kalsium secara eksekusif ke dalam sel. Penelitian model toksisitas retina yang diinduksi oleh glutamat juga dilakukan Olney, dimana penelitian tersebut mendeskripsikan adanya suatu eksitotoksisitas yang diakibatkan stimulasi berlebih pada jalur asam amino. Terdapat beberapa kelas dari reseptor glutamat, dan disebutkan bahwa eksitotoksisitas pada sel ganglion retina secara primer dimediasi melalui sub tipe NMDA, walaupun diduga terdapat kontribusi dari sub tipe reseptor yang lain. Penelitian lain oleh Chan menunjukkan kondisi trauma pada saraf optik selalu menunjukkan adanya kenaikan glutamat ekstraselular pada vitreus namun kondisi aksotomi yang menyebabkan kerusakan eksitotoksik pada sel ganglion retina masih dalam penelitian.<sup>3,9</sup>

Model hewan coba dengan metode penghancuran parsial saraf optik menunjukkan bahwa degenerasi sekunder yang terjadi pada serabut saraf yang terkena sebagai akibat dari toksisitas ekstraseluler akson dapat dicegah atau ditunda dengan pemberian obat-obat neuroprotektif. Beberapa obat neuroprotektif dapat menetralkan efek dari mediator toksisitas dan atau meningkatkan kemampuan dari sel yang rentan untuk bertahan terhadap kondisi lingkungan. Obat dari golongan alfa-2 adrenoreseptor agonis pada beberapa penelitian menunjukkan peran sebagai neuroprotektif pada lesi parsial saraf optik. Sel ganglion retina dalam jumlah besar akan mengalami kematian secara progresif setelah aksotomi. Namun setelah pemberian beberapa zat seperti neurotopin, faktor tropik dan beberapa zat lain

secara eksogen, sel ganglion retina dapat bertahan dari kondisi kematian yang diinduksi oleh aksotomi.<sup>10,11</sup>

Lee dan kawan-kawan pada penelitiannya mengungkapkan penipisan yang terjadi di seluruh retina, lapisan serabut saraf retina, lapisan sel ganglion dan lapisan sel pleksiform dalam pada model NOT dan pengurangan bermakna dari lapisan sel pleksiform dalam pada fase awal NOT. Penelitian tersebut juga mendemonstrasikan korelasi antara perubahan morfologis pada lapisan retina dengan fungsi visual, termasuk defek lapang pandang dan perubahan latensi dan amplitudo P100 pada pemeriksaan VEP. Beberapa penelitian berskala kecil yang menggunakan pemeriksaan *optical coherence tomography* dengan dasar perubahan anatomis menjelaskan mengenai patofisiologi terjadinya NOT, antara lain ketebalan lapisan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) pada diameter sirkumferensial saraf optik, kompleks sel ganglion, dan ketebalan sentral makula.<sup>4,12</sup>

Brimonidine tartrate adalah suatu alfa 2-reseptor agonis yang sudah diterima sebagai modalitas terapi pada kasus glaukoma. Alfa 2-reseptor agonis pada penelitian terdahulu telah menunjukkan efek untuk melindungi sel ganglion retina pada beberapa model eksperimental dari degenerasi saraf optik, hipertensi okular kronik, iskemia transien dan degenerasi fotoreseptor. Reseptor alfa-2 adrenergik merupakan reseptor G-protein yang terlokalisir pada retina dan tersebar pada lapisan sel ganglion, lapisan nuklear dalam dan lapisan fotoreseptor dalam. Bukti ilmiah terbaru menyebutkan reseptor alfa-adrenergik memediasi respon neuroprotektif di retina. Kematian sel ganglion retina dilaporkan terjadi secara progresif melalui proses apoptosis setelah berbagai tipe trauma. Kenaikan jumlah

sel ganglion retina yang dapat bertahan merupakan tujuan utama dari terapi neuroprotektif pada berbagai kelainan okular dengan karakteristik iskemia.<sup>11,13</sup>

Telah dilaporkan pula beberapa mekanisme yang terkait dengan mekanisme kerja reseptor alfa-2 adrenergik antara lain modulasi aktivitas adenilat siklase, saluran Ca dan K, serta pertukaran Na/H. Penelitian yang dilakukan oleh Dong dan kawan-kawan pada model eksperimental glaukoma dan eksitotoksisitas sel ganglion retina yang dipicu oleh NMDA baik secara *ex vivo* maupun *in vivo* mengemukakan bukti yang mendukung mengenai modulasi alfa-2 terhadap fungsi reseptor NMDA sebagai mekanisme seluler utama yang memperbesar efek neuroprotektif dari alfa-2 agonis. Pada penelitian tersebut, aplikasi intravitreal dari brimonidine terbukti dapat melindungi sel ganglion retina kelinci dalam model eksitotoksisitas NMDA. Model eksitotoksisitas NMDA dengan derajat tertentu dikaitkan dengan gangguan pada sel ganglion retina pada beberapa penelitian. Modulasi post-sinaptik dari fungsi reseptor NMDA terjadi melalui supresi produksi cAMP intraseluler.<sup>14-16</sup>

Banyak penelitian mengungkapkan manfaat dari terapi neuroproteksi saat ini berdasarkan pada pembatasan kerusakan yang terjadi pada trauma sekunder. Brimonidine bekerja dengan memodulasi aliran elisitasi Ca<sup>2+</sup> pada sel reseptor NMDA dan Ca<sup>2+</sup> sitosolik secara *in situ* di sel ganglion retina. Penelitian lain menyebutkan bahwa terapi awal pada sel ganglion retina dengan brimonidine memiliki hasil signifikan dalam pengurangan pada aktivitas reseptor NMDA dan apoptosis sitosolik melalui sinyal Ca, menunjukkan suatu mekanisme neuroproteksi pada sel ganglion retina melalui reseptor NMDA.<sup>15,16</sup>

## **I.2. Rumusan Masalah**

### **I.2.1 Rumusan Masalah Umum**

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

### **I.2.2 Rumusan Masalah Khusus**

- 1) Apakah ekspresi reseptor NMDA lebih rendah pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan brimonidine topikal dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- 2) Apakah densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan brimonidine topikal?
- 3) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan brimonidine topikal?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh pemberian brimonidine terhadap ekspresi reseptor NMDA dan apoptosis 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 brimonidine topikal dibandingkan dengan kontrol
2. Menganalisis densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan brimonidine topikal dibandingkan dengan kontrol
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan brimonidine topikal

## **I.4. Manfaat Penelitian**

### **I.4.1. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan**

Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian brimonidine topikal terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika

### **I.4.2. Manfaat bagi Klinisi**

Memberikan masukan dan tambahan informasi ilmiah mengenai manfaat terapi brimonidine topikal terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina sebagai terapi neuropati optik traumatika.

### 1.4.3 Manfaat bagi Penelitian Selanjutnya

Menjadi landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya tentang pengembangan dan pemanfaatan brimonidine untuk manusia di bidang Ilmu Kesehatan Mata

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian ini<sup>9,11,15,17,18</sup>

No	Peneliti, Judul Penelitian, nama jurnal, tahun terbit	Desain penelitian, subjek penelitian	Hasil Penelitian
1	Eti Yoles, Larry A. Wheeler. Michal Schwartz. <i>α2-Adrenoreceptor Agonists Are Neuroprotective in a Rat Model of Optic Nerve Degeneration</i> . Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1999	Studi eksperimental terhadap tikus model <i>partial crush injury</i> yang diberikan $\alpha 2$ -adrenoreseptor agonis	Penggunaan sistemik alfa 2-adrenoreseptor, khususnya brimonidine segera setelah terjadinya trauma parsial memiliki efek neuroprotektif terhadap kehilangan sel ganglion retina tikus model dibandingkan dengan kontrol
2	Dong, et al. <i>Alpha 2 Adrenergic Modulation of NMDA Receptor Function as a Major Mechanism of RGC Protection in Experimental Glaucoma and Retinal Excitotoxicity</i> . Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008	Studi eksperimental terhadap sel ganglion retina untuk menilai secara <i>in vivo</i> interaksi antara $\alpha 2$ dan NMDA reseptor pada model <i>ex vivo</i> eksitotoksisitas NMDA pada tikus dan kelinci	Modulasi reseptor alfa 2 dengan pemberian brimonidine pada metode <i>ex vivo</i> hewan coba glaukoma dan model <i>in vivo</i> eksitotoksisitas retina menghambat overaksi NMDA reseptor yang dihubungkan dengan trauma yang terjadi pada sel ganglion retina
3	Levkovitch–Verbin, et al. <i>RGC Death in Mice after Optic Nerve Crush Injury: Oxidative Stress and Neuroprotection</i> .	Studi eksperimental terhadap tikus Wistar jenis <i>wild type</i> dan transgenik Tg-SOD yang diberikan brimonidine sistemik	Tingkat survival sel ganglion retina yang diukur dengan mikroskop elektron dan dilakukan pelabelan <i>fluorogold</i> pada penghancuran saraf optik



	Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2000	setelah <i>crush injury</i> nervus optikus	secara berat di hewan coba tikus tipe transgenik Tg-SOD lebih rendah dibandingkan dengan tikus <i>wild-type</i> dengan atau tanpa pemberian brimonidine secara sistemik
4	Vorwerk, et al. <i>Effects of axonal injury on ganglion cell survival and glutamate homeostasis.</i> Brain Research Bulletin. 2004	Studi eksperimental terhadap tikus model <i>crush injury</i> untuk menilai hubungan antara glutamat dan kerusakan nervus optikus pasca trauma	Kadar glutamat pada cairan vitreus tikus model <i>crush injury</i> berkorelasi terbalik dengan jumlah sel ganglion retina yang bertahan setelah terjadinya trauma
5	Lafuente, et al. <i>Neuroprotective Effects of alpha 2-Selective Adrenergic Agonists against Ischemia-Induced Retinal Ganglion Cell Death.</i> Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2001	Studi eksperimental terhadap efek selektif alpha-2 adrenergik agonis sebelum dan sesudah perlakuan pada tikus model iskemik	Pemberian secara sistemik dan topikal obat alfa 2-adrenergik secara signifikan meningkatkan tingkat survival sel ganglion retina hewan coba model iskemik dibandingkan dengan kontrol

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan penelitian *post-test only randomized controlled group design*, dimana variabel yang akan diteliti adalah ekspresi reseptor NMDA dan ketebalan sel ganglion retina dengan pemeriksaan patologi anatomi pada tikus model neuropati optik traumatika. Penelitian ini dilakukan dengan pemberian brimonidine topikal dengan dosis tunggal dalam konsentrasi 0,15% yang diberikan 1 jam setelah perlakuan *crush injury* pada saraf optik. Pemilihan dosis brimonidine dan waktu paparan pada hewan coba disesuaikan dengan penelitian acuan yang sebelumnya dilakukan.