

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nervus optikus sangat rentan terhadap trauma yang akan menyebabkan gangguan fungsional. Neuropati Optik Traumatika (NOT) merupakan gangguan pada nervus optikus yang disebabkan oleh cedera pada kepala, orbita atau okuli. Terdapat dua mekanisme terjadinya NOT, yaitu trauma langsung dan tidak langsung. Mekanisme trauma tidak langsung lebih banyak didapatkan, biasanya akibat benturan kepala terutama daerah frontal. Diagnosis NOT seringkali tertunda akibat adanya kondisi lain yang lebih mengancam jiwa.¹⁻³

Insidensi NOT sekitar 0,7-2,5% dengan prevalensi pada pria lebih besar dibandingkan wanita. Penyebab NOT yang sering adalah jatuh dari ketinggian (26%), kecelakaan kendaraan bermotor (21%) dan kekerasan (21%). Gangguan penglihatan biasanya terjadi secara cepat dan berat, sekitar 24-85% pasien NOT mengalami kebutaan total. Studi yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013-2015 menunjukkan visus awal 48% pasien NOT lebih buruk dari 2/60, yang sesuai dengan kriteria kebutaan oleh *World Health Organization* (WHO). Gejala NOT antara lain adalah penurunan visus, defek lapang pandang atau penurunan penglihatan warna.^{1,4,5}

Patofisiologi NOT bersifat multifaktorial dan belum diketahui secara pasti. Trauma mekanik pada akson dan nekrosis akibat kerusakan sistem mikrovaskular nervus optikus merupakan mekanisme primer terjadinya NOT. Apoptosis neuron akibat inflamasi neuron, stres oksidatif, dan radikal bebas merupakan mekanisme sekunder terjadinya NOT. Kedua mekanisme ini biasanya terjadi bersamaan.^{4,6}

Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatorik yang paling banyak ditemukan pada jalur visual. Apabila kadar glutamat berlebih maka akan bersifat toksik untuk sel ganglion retina dan disebut sebagai

eksitotoksikosis glutamat. Vorwerk dkk menemukan adanya peningkatan kadar glutamat di vitreous setelah trauma akson yang berhubungan dengan jumlah sel ganglion retina yang bertahan paska trauma. Homeostasis glutamat sangat bergantung kepada aktivitas transporter astrosit.⁷⁻⁹

Neuroinflamasi merupakan respon terhadap infeksi atau trauma pada neuron melalui aktivasi mikroglia, astrosit dan sel endotelial pada otak. Aktivasi mikroglia akan menyebabkan terjadinya fagositosis, produksi sitokin pro inflamasi, dan presentasi antigen. Kondisi ini akan memicu apoptosis dan kerusakan neuronal yang lebih berat. Konversi glutamat menjadi glutamin oleh *glutamine synthetase* (GS) pada astrosit akan terganggu jika terjadi deplesi energi akibat trauma sehingga meningkatkan konsentrasi glutamat intrasel pada astrosit dan menurunkan pengambilan glutamat. Kondisi ini akan mengakibatkan peningkatan glutamat ekstraseluler dan mengaktivasi reseptor ionotropik glutamat sehingga memicu pelepasan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), *Interleukin-1* (IL-1) dan *Nitric Oxide* (NO).^{7,10,11} *Tumor Necrosis Factor Alpha* merupakan sitokin pro inflamasi yang poten dan paling berpengaruh pada neurotrauma. Studi oleh Ertel menunjukkan peningkatan kadar *Tumor Necrosis Factor Receptors* (TNFR) dibanding mediator inflamasi lain seperti IL-1 pada kondisi pascatrauma.¹² Studi oleh Sweeney menunjukkan kadar TNF- α meningkat setelah trauma sebelum terjadi peningkatan kadar IL-1 β .¹³ Pelepasan TNF- α dapat mempengaruhi fungsi mitokondria melalui kerusakan fungsi komponen mitokondria, menurunkan produksi *Adenosine Triphosphat* (ATP), meningkatkan ekspresi *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan depolarisasi potensial membran mitokondria. Efek TNF- α pada neuroinflamasi dapat berkebalikan tergantung pada reseptor yang teraktivasi. Apoptosis dimediasi melalui TNFR-1 sedangkan TNFR-2 bersifat neuroprotektif.^{10,14,15}

Pada neurotrauma, eksitotoksitas glutamat dan neuroinflamasi akan mengakibatkan apoptosis sel ganglion retina. Kedua mekanisme ini diduga berhubungan melalui TNF- α . Aktivasi mikroglia akan menstimulasi pelepasan TNF- α , kemudian TNF- α akan menstimulasi astrosit untuk

mengeluarkan lebih banyak glutamat. TNF- α juga akan meningkatkan ekspresi reseptor ionotropik sehingga meningkatkan potensi kerusakan akibat eksitotoksisitas glutamat. Sebaliknya aktivasi reseptor NMDA akan mengaktivasi mikroglia dan memicu respon inflamasi sehingga terjadi siklus yang berkesinambungan yang akan memperberat efek neurotoksik. Adanya interaksi antara neuron dan glia pasca trauma menunjukkan pentingnya inhibisi TNF- α pada proses neuroinflamasi.^{16,17}

Berger dkk menunjukkan adanya peningkatan ekspresi TNF- α pada retina tikus dengan puncak 12-24 jam setelah trauma iskemia – reperfusi dengan tekanan intraokuler (TIO) 120 mmHg.¹⁵ Produksi TNF- α pada sel glia mempunyai peran penting terhadap eksitotoksisitas neuron retina, kondisi ini berhubungan dengan peningkatan Ca²⁺ - *permeable AMPA receptors*.^{18,19} Pemberian etanercept, penghambat TNF- α , pada model *optic nerve crush injury* menurunkan apoptosis pada sel ganglion retina.²⁰

Neuroproteksi nervus optikus melalui pencegahan kematian sel ganglion retina merupakan pendekatan terapi yang penting pada NOT. *Alpha-2 adrenoreceptors* (α 2-Ars) mempunyai peran penting sebagai neuroprotektor. Pada retina tikus, ditemukan tiga sub tipe α 2-Ars dengan lokasi yang berbeda. Alpha 2A ditemukan pada badan sel ganglion dan nuklear bagian dalam, Alpha 2B ditemukan pada dendrit dan akson serta glia, sedangkan Alpha 2C ditemukan pada badan sel dan fotoreseptor bagian dalam. Aktivasi α 2-Ars bersamaan dengan aktivasi K⁺ menyebabkan hiperpolarisasi neuron, menurunkan eksitabilitas dan pelepasan neurotransmitter selama iskemia.^{21,22}

Brimonidine tartrate merupakan suatu agonis α 2-Ars selektif yang memberikan efek neuroprotektif pada model hewan iskemia dan glaukoma. Pemberian brimonidine topikal 0.15% dua kali sehari memberikan pengaruh terhadap peningkatan ekspresi EAAT1, penurunan ekspresi subunit glutamat dengan reseptor NMDA-1 (GluN1) dan menghambat reseptor NMDA pada sel ganglion retina pada tikus model hipertensi okular kronik.²³ Pemberian brimonidine intravitreal memberikan efek proteksi aksonal pada degenerasi nervus optikus yang diinduksi oleh TNF- α .²⁴ Studi

mengenai efek neuroprotektif brimonidine telah banyak dilakukan sebelumnya. Studi literatur menunjukkan efektifitas brimonidine pada berbagai model hewan coba. Akan tetapi penelitian pada manusia tidak menunjukkan efektivitas yang sama. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan insidensi yang kecil dan jarak antara onset dan awal pemberian terapi yang bervariasi.²⁵

Transmisi sinaps dan plastisitas pada susunan saraf pusat sangat dipengaruhi oleh TNF- α . Apabila terjadi trauma maka ekspresi TNF- α akan meningkat dan menurunkan transporter glutamat, sehingga terjadi penumpukan glutamat ekstraseluler. Kondisi ini akan memicu apoptosis dan menurunkan densitas sel ganglion retina yang bertahan paska trauma. Pemberian brimonidine dapat menurunkan aktivasi mikroglia yang diikuti dengan penurunan ekspresi TNF- α .^{16,26} Kemampuan neuroprotektif brimonidine berhubungan dengan efek antiinflamasinya, selain itu brimonidine juga menurunkan reseptor NMDA. Brimonidine juga dapat meningkatkan faktor neurotropik yang melindungi dari kerusakan akibat trauma. Efek perlindungan brimonidine terhadap neuron bersifat multifaktorial sehingga menjadikan brimonidine sebagai neuroprotektor yang efektif. Pemberian brimonidine sistemik telah terbukti meningkatkan densitas sel ganglion retina pada model *Optic Nerve Crush* (ONC).^{25,27,28}

Saat ini belum ada pedoman pasti untuk tatalaksana NOT. *International Optic Nerve Trauma* (IONTS) membandingkan pemberian steroid, tindakan dekompresi dan observasi pada pasien dengan NOT tidak langsung. Studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada ketiga tatalaksana. Pemberian steroid pada NOT masih kontroversial karena efektivitasnya belum terbukti. Pemberian steroid pada NOT membutuhkan dosis yang tinggi untuk menghentikan efek inflamasi yang terjadi, sehingga resiko efek samping yang dapat terjadi semakin besar.^{2,29} Hal ini menunjukkan pentingnya dilakukan studi pada berbagai jalur yang mendasari terjadinya NOT untuk mencari tatalaksana yang lebih efektif.

Brimonidine telah banyak digunakan sebagai terapi glaukoma. Studi evaluasi penggunaan brimonidine selama 3-4 tahun menunjukkan

efektivitas yang sama dengan timolol dalam menurunkan tekanan intraokular dan mempertahankan lapang pandang pasien glaukoma. Brimonidine bersifat sebagai neuroprotektor dan diharapkan dapat menjadi salah satu pilihan terapi NOT. Ekspresi TNF- α akan meningkatkan inflamasi dan eksitotoksisitas glutamat sehingga menurunkan densitas sel ganglion retina pada NOT. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui pengaruh brimonidine terhadap densitas sel ganglion retina melalui TNF- α .

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah pemberian brimonidine meningkatkan densitas sel ganglion retina dengan menurunkan ekspresi TNF- α pada tikus model NOT?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

- 1) Apakah ekspresi TNF- α lebih rendah pada tikus model NOT yang diberikan brimonidine dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- 2) Apakah densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada tikus model NOT yang diberikan brimonidine dibandingkan dengan kelompok kontrol?
- 3) Apakah terdapat hubungan antara ekspresi TNF- α dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model NOT yang diberikan brimonidine?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pemberian brimonidine meningkatkan densitas sel ganglion retina dengan menurunkan ekspresi TNF- α pada tikus model NOT

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis ekspresi TNF- α pada tikus model NOT yang diberikan brimonidine dibandingkan dengan kontrol
2. Menganalisis densitas sel ganglion retina pada tikus model NOT yang diberikan brimonidine dibandingkan dengan kontrol
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi TNF- α dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model NOT yang diberikan brimonidine

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian brimonidine topikal terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada tikus model NOT

1.4.2 Manfaat bagi Klinisi

Memberikan masukan dan tambahan informasi mengenai manfaat brimonidine topikal terhadap ekspresi TNF- α dan densitas sel ganglion retina pada hewan coba model NOT

1.4.3 Manfaat bagi Penelitian Selanjutnya

Menjadi landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya tentang pengembangan dan pemanfaatan brimonidine untuk manusia di bidang kesehatan mata

1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian ini^{24,26,28,}

30,31

No	Peneliti/ Publikasi/ Tahun	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
1	Kitaoka, et al/ Graefes Archive Clinical Experimental Ophthalmology/ 2015	<i>Axonal Protection by Brimonidine with Modulation of p62 Expression in TNF- induced Optic Nerve Degeneration</i>	Injeksi brimonidine intravitreal memberikan proteksi aksonal terhadap degenerasi nervus optikus yang diinduksi oleh TNF- α
2	Jing Cai, et al/ Journal for Oto- Rhino- Laryngology, Head and Neck Surgery/ 2021	<i>Neuroprotective Effect of Brimonidine against Facial Nerve Crush Injury in Rats via Suppressing Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)/ PAF Activation and Neuroinflammation</i>	Brimonidine berpengaruh terhadap penyembuhan trauma nervus fasialis dengan menekan aktivasi GFAP/ PAF

3	Sanz, et al/ European Journal of Ophthalmology/2001	<i>Brimonidine's Neuroprotective Effects Against Transient Ischaemia-induced Retinal Ganglion Cell Death</i>	Brimonidine topikal 0.1% dan 0.5% memiliki efek neuroprotektif terhadap apoptosis sel ganglion retina
4	Dong et al/ Investigative Ophthalmology & Visual Science/2008	<i>A2 Adrenergic Modulation of NMDA Receptor Function as a Major Mechanism of Retinal Ganglion Cell (RGC) Protection in Experimental Glaucoma and Retinal Excitotoxicity</i>	Brimonidine menurunkan aktivasi reseptor NMDA dan bersifat neuroprotektif terhadap model eksitotoksisitas NMDA
5	Ma, et al/ American Journal of Ophthalmology/2009	<i>Effect of Brimonidine on Retinal Ganglion Cell Survival in an Optic Nerve Crush Model</i>	Pemberian brimonidine sistemik sebelum dan setelah trauma berhubungan dengan kemampuan bertahan sel ganglion retina yang lebih baik

Penelitian sebelumnya menilai pengaruh pemberian brimonidine intravitreal terhadap kerusakan aksonal yang disebabkan oleh TNF- α . Penelitian lain menilai pengaruh pemberian brimonidine topikal pada model tikus glaukoma. Pada model trauma ONC telah dilakukan efek pemberian brimonidine sistemik.

Pada penelitian ini akan dinilai efek pemberian brimonidine topikal terhadap ekspresi TNF- α dan derajat apoptosis pada model tikus neuropati optik traumatika. Penelitian ini dilakukan dengan pemberian brimonidine topikal 0,15% yang mulai diberikan 1 jam setelah perlakuan *crush injury* pada nervus optikus. Dosis yang diberikan adalah 1 tetes setiap 12 jam, selama 14 hari. Pemilihan dosis dan sediaan brimonidine serta waktu paparan pada hewan coba telah disesuaikan dengan penelitian acuan yang telah dilakukan sebelumnya.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan *post-test only randomized controlled group design*, dimana yang akan diteliti adalah ekspresi TNF- α dan derajat apoptosis pada sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika.