

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Neuropati Optik Traumatika merupakan penyebab gangguan penglihatan yang terjadi setelah terjadinya cedera. Menurut *American Academy of ophthalmology* (AAO), neuropati optik traumatika didefinisikan gangguan parsial atau total pada fungsi visual sebagai akibat langsung atau tidak langsung dari mekanisme trauma pada saraf optik. Penurunan visus bervariasi mulai dari 20/20 hingga *no light perception* (NLP). Selain penurunan visus, gejala lain yang didapatkan adalah defisit lapang pandang, gangguan penglihatan warna dan RAPD.<sup>1-2</sup>

Penelitian menyebutkan neuropati optik traumatika dapat ditemukan pada 0.5%-2% dari keseluruhan cedera kepala. Hasil penelitian *International Optik Nerve Trauma Study* menunjukkan kecelakaan kendaraan bermotor dan sepeda merupakan penyebab utama dari neuropati optik traumatika.<sup>2</sup>

Berdasarkan mekanisme terjadinya injuri, neuropati optik traumatika dibedakan menjadi injuri langsung dan tidak langsung. Injuri langsung disebabkan oleh terjadinya disrupsi anatomis pada saraf optik. Injuri tidak langsung disebabkan oleh transmisi kekuatan injuri ke saraf optik dari jarak yang jauh tanpa disertai disrupsi anatomis, contohnya trauma tumpul pada kepala yang terkonsentrasi pada area kanalis optikus.<sup>1-3</sup>

Bagian saraf optik intrakanalikuli merupakan bagian yang paling sering terkena kompresi. Cedera ini mengakibatkan sel ganglion retina mengalami iskemik dan terjadi edema pada saraf optik. Hal ini akan meningkatkan tekanan intraluminal kanalis optikus dan memicu degenerasi sel ganglion retina dan menghambat suplai vaskular sehingga terjadi apoptosis.<sup>1-3</sup>

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.<sup>4,5</sup>

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.<sup>4,5</sup>

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*.<sup>4,5</sup>

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.<sup>4,5</sup>

Reseptor NMDA berperan penting dalam mengaktivasi 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.<sup>4,6</sup>

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 penelitian menyebutkan bahwa kortikosteroid intravena tidak memberikan hasil peningkatan tajam penglihatan bahkan sampai pada evaluasi 3 bulan post pemberian kortikosteroid.<sup>7</sup> Pada penelitian lain disebutkan pula bahwa dengan pemberian kortikosteroid dosis mega (>5400 mg/hari) dapat memberikan efek neurologi yang buruk terhadap pasien disamping tidak adanya efek signifikan terhadap peningkatan tajam penglihatan.<sup>8</sup> 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, antiinflamasi dan antiapoptosis yang efektif dalam mencegah kematian sel ganglion retina pada model degenerasi retina *in vivo* dan *in vitro*.<sup>9-12</sup>

*Curcumin* merupakan flavonoid yang memiliki formula kimia *1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione*. *Curcuma longa* atau yang sering disebut sebagai kunyit, merupakan keluarga *Zingiberaceae* dan umumnya digunakan sebagai pewarna kuning alami. *Curcumin* dikatakan dapat digunakan sebagai antiinflamasi, antikanker, antioksidan, dan antiapoptosis. *Curcumin* dapat menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), prostaglandin E2 (PGE2), dan *pro inflammatory cytokines* sehingga dapat melindungi jaringan dari toksisitas. *Curcumin* secara signifikan meningkatkan viabilitas sel dari neuron dan mencegah neurodegenerasi. *Curcumin* dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel dan mengembalikan morfologi sel-sel saraf terhadap sel-sel yang secara morfologi mengalami disregulasi akibat toksisitas.<sup>13</sup>

Eksitotoksitas, terutama karena overaktivasi reseptor NMDAr, diketahui berperan dalam patofisiologi penyakit SSP, termasuk gangguan oftalmologis, seperti iskemia retina, retinopati diabetik, dan glaucoma. Telah dilaporkan efek protektif *curcumin* terhadap eksitotoksitas yang diinduksi NMDA pada retina tikus model, menunjukkan mekanisme yang melibatkan modifikasi aktivitas NMDAr. Untuk mendapatkan lebih banyak wawasan tentang efek neuroprotektif *curcumin*, telah diperiksa aktivitas fungsional NMDAr dengan menggabungkan metode biokimia dan elektrofisiologis. Dari pengamatan didapatkan didapatkan *curcumin* menghasilkan modulasi negatif dari aktivitas NMDAr, yang sejalan dengan turunnya kadar kalsium intraselular. *Curcumin* juga terbukti memberikan efek proteksi terhadap nekrotik dan apoptosis kematian sel yang diinduksi oleh eksitotoksitas NMDA pada retina tikus.<sup>12,13</sup> Dalam beberapa literatur disebutkan

bahwa *curcumin* memiliki peran protektif terhadap banyak gangguan pada mata, seperti degenerasi makula terkait usia, retinitis pigmentosa, retinopati diabetik, glaukoma, hal ini karena efek aktivitas antioksidan lokalnya.<sup>14</sup>

Ekstrak *curcumin* sebagai neuroprotektif dan anti apoptosis terhadap retina menggunakan rentang dosis dan waktu pemberian yang bervariasi. Ekstrak *curcumin* oral lebih mudah dikonsumsi dan ditemukan dibandingkan *curcumin* injeksi. Sebuah studi melaporkan bahwa ekstrak *curcumin* dengan dosis 300mg/kgBB dapat mencegah terjadinya neural apoptosis. Pada penelitian Benjamin et al, dilakukan pemberian ekstrak *curcumin* secara oral 10 mg/kgBB/hari pada tikus model *ocular hypertension* (OHT) dan hasil yang didapatkan yaitu berkurangnya kematian microglial retina yang signifikan. Pada studi Lopez et al, dikatakan bahwa ekstrak *curcumin* dapat mencegah apoptosis fotoreseptor pada tikus model retinitis pigmentosa dengan pemberian ekstrak *curcumin* oral 100mg/kgBB dan ekstrak *curcumin* injeksi 200mg/kgBB pada tikus dapat memperbaiki morfologi kerusakan retina. Pada penelitian Nippon et al, dilakukan pemberian ekstrak *curcumin* secara oral dosis 2,5 mg/kgBB setiap hari selama 4 minggu pada tikus *Sprague Dawley* model *methanol toxic neuropathy* dan diamati vakuola fotoreseptor pada retina secara histologi. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa ekstrak *curcumin* oral dapat mengembalikan morfologi histologi retina yang rusak diakibatkan oleh methanol.<sup>15-18</sup>

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.<sup>15-19</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

### **1.2.1 Rumusan Masalah Umum**

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

### **1.2.2 Rumusan Masalah Khusus**

1. Apakah ekspresi reseptor NMDA lebih rendah pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan *curcumin* oral dibandingkan dengan kelompok kontrol?
2. Apakah densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan *curcumin* oral dibandingkan dengan kelompok kontrol?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan *curcumin* oral dibandingkan dengan kontrol?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh pemberian *curcumin* 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 *curcumin* oral dibandingkan dengan kontrol.
2. Menganalisis densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan *curcumin* oral dibandingkan dengan kontrol.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika yang diberikan *curcumin* oral.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian *curcumin* 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 *curcumin* oral 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 *curcumin* 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 <sup>15-21</sup>

No	Peneliti, Judul, Tahun terbit	Desain dan Subjek penelitian	Hasil penelitian
1	A.Metteucci et al. <i>Curcumin treatment protects rat retinal neuron against excitotoxicity: effect on N-methyl-D- aspartate-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> increase.</i> 2010	Studi eksperimental terhadap kultur retina tikus Wistar yang diberikan <i>curcumin</i> 24 jam sebelum administrasi NMDA	Pemberian <i>curcumin</i> dapat mengurangi aktifitas NMDA reseptor yang berakibat berkurangnya $Ca^{2+}$ influx, yang dapat menghambat apoptosis
2	Nippon C, et all. <i>The effect of Coenzyme Q10 and Curcumin on Chronic Methanol Intoxication Induced Retinopathy in Rats.</i> 2012	Studi eksperimental pada tikus <i>Sprague-Dawley</i> model <i>methanol toxic optik neuropathy</i> yang diberikan koenzim Q10 dan <i>curcumin</i> oral 2,5 mg/kgBB	Pemberian koenzim Q10 dan <i>curcumin</i> oral dapat mengembalikan morfologi histologi retina yang rusak akibat metanol
3	Kriskhi V, et all. <i>Therapeutic potential of curcumin in major retinal</i>	Studi observasional menganalisa pengaruh	Beberapa penelitian menunjukkan efek

	<i>pathologies</i> , 2017	pemberian <i>curcumin</i> pada <i>aged related macular degeneration</i> , <i>diabetic retinopathy</i> , <i>retinitis pigmentosa</i> , <i>proliferative vitreoretinopathy</i> , dan <i>retinal cancers</i>	terapi <i>curcumin</i> pada kelainan retina
4	Guo J, et all. <i>The anti-apoptotic, antioxidant and antiinflammatory effects of curcumin on acrylamide induced neurotoxicity in rats</i> . 2019	Studi eksperimental pada tikus model acrylamide neurotoxicity, menganalisis secara histopatologi efek <i>curcumin</i> oral pada otak tikus	Efek anti apoptosis, antioksidan, dan antiinflamasi dari <i>curcumin</i> pada beurotoksisitas yang diinduksi ACR pada tikus, dan mempertahankan fungsi anti apoptosis terkait TERT yang mendasari efek <i>curcumin</i> pada ACR-intoxicated brains.
5	Khalil M, Khedr F. <i>Curcumin Protects against Monosodium Glutamate Neurotoxicity and Decreasing NMDA2B and mGluR5 Expression in Rat Hippocampus</i> . 2016	Studi eksperimental pada tikus wistar yang diberikan monosodium glutamate dan <i>curcumin</i>	Pemberian <i>curcumin</i> menurunkan level glutamate dan menurunkan ekspresi NMDA

Penelitian terdahulu telah melaporkan *curcumin* terbukti memiliki efek neuroprotektif, efek menghambat eksitotoksisitas glutamat dan antioksidatif melalui jalur mitokondria sehingga dapat memperbaiki sel yang mengalami kerusakan pada retina seperti pada penyakit neurodegeneratif termasuk neuropati optik pada glaucoma, *aged related macular degeneration*, *diabetic retinopathy*, *retinitis pigmentosa* sehingga berperan dalam mekanisme survival sel ganglion retina. Namun, penelitian yang mengkaji efek neuroprotektif-antioksidatif dan inhibitor eksitotoksisitas glutamat dari *curcumin* pada neuropati optik traumatika masih terbatas.

Penelitian ini akan menilai pengaruh pemberian *curcumin* 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*.