

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Alkohol dikenal sebagai faktor utama penyebab sejumlah besar penyakit di dunia. Data dari WHO pada tahun 2012 menyebutkan alkohol merupakan penyebab 3,3 juta kematian (5,9%) dari seluruh angka kematian global dan 159 juta angka kesakitan (5,1%) dari seluruh beban kesehatan dunia. Minuman beralkohol dalam distribusinya terbagi menjadi 2 yaitu *recorded alcohol* dan *unrecorded alcohol*. *Recorded alcohol* adalah minuman beralkohol yang diproduksi secara legal. *Unrecorded alcohol* merupakan minuman beralkohol yang diproduksi secara tradisional, alkohol yang diproduksi secara ilegal, dan minuman alkohol yang apabila dikonsumsi berbahaya bagi manusia. Konsumsi *unrecorded alcohol* terbanyak terdapat di negara asia tenggara dan mediterania timur (lebih dari 50%).

1,2,3,4

Metanol merupakan alkohol yang tidak memiliki warna, memiliki bau dan sifat memabukkan seperti minuman alkohol umumnya (etanol). Metanol digunakan untuk bahan industri pada cairan pembersih kaca, zat pelarut cat, pencampur cairan fotokopi, pencampur plastik, dan penambah oktan pada bensin. Rasa yang menyerupai etanol, ketersediaan, akses yang mudah, serta harga yang murah menjadikan metanol paling banyak dikonsumsi. Intoksikasi metanol disebabkan oleh produk metabolik akhir dari methanol yang berupa asam format. Asam format menyebabkan hipoksia histotoksik, asidosis metabolik, kerusakan ganglia basalis dan

gangguan penglihatan, terutama apabila konsentrasinya mencapai 0,9-1,1 mmol/L. Nervus optikus sangat rentan terhadap hipoksia histotoksik karena serabut saraf dan selubung mielin dari nervus optikus memiliki jumlah mitokondria yang sedikit, serta kadar sitokrom C yang rendah.^{5,6,7,8}

Intoksikasi metanol ini tidak mempunyai predileksi ras, dimana semua ras dapat mengalaminya. Untuk jenis kelamin ditemukan lebih banyak pada laki-laki, dan dapat mengenai semua umur.^{9,10} Pada penelitian Ravichandran dkk di Bombay didapatkan penderita intoksikasi metanol sebagian besar berusia 30–40 tahun. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa sebagian besar subjek adalah laki-laki (94%).¹¹ Hassanian-Moghaddam menyatakan onset kedatangan penderita keracunan metanol di Teheran rata-rata 24–30 jam setelah terpapar metanol.¹²

Di Indonesia belum didapatkan angka pasti yang menunjukkan besarnya insidensi keracunan metanol. Hal ini disebabkan karena banyaknya kasus yang belum dilaporkan, hal ini menyebabkan data korban keracunan metanol di Indonesia sulit ditentukan. Di Yogyakarta pada tahun 2016, terdapat kasus keracunan akibat miras oplosan yang menyebabkan 26 orang meninggal dan 17 orang dirawat. Dari 17 orang pasien yang dirawat, 2 orang diantaranya mengalami kebutaan.³

Prinsip penatalaksanaan intoksikasi metanol adalah menurunkan konsentrasi asam format. Pada Penanganan fase awal intoksikasi metanol adalah dengan pemberian antidotum etanol atau fomepizol yang bertujuan menghambat metabolisme metanol menjadi asam format. Penanganan lainnya yaitu pemberian sodium bikarbonat untuk memperbaiki kondisi asidosis, dan hemodialisis untuk mempercepat eliminasi metanol serta memperbaiki efek sistemik asidosis yang terjadi. Etanol

memiliki afinitas berikatan dengan enzim *aldehyd dehydrogenase* (ADH) 10 kali lebih besar dibandingkan metanol, dan seperti fomepizol menginhibisi enzim ADH sehingga mencegah atau setidaknya mengurangi terbentuknya asam format. Fomepizol lebih disarankan karena efek samping yang minimal dan pemberian yang lebih mudah, namun memiliki kelemahan dengan harganya yang sangat mahal. Efek samping etanol yang menyebabkan hipoglikemi, depresi susunan saraf pusat dan pemberian yang rumit menyebabkan etanol tidak menjadi pilihan.^{6,13,14,15,16}

Intoksikasi metanol sebagian besar merupakan proses inflamasi, sehingga pemberian kortikosteroid dosis tinggi intravena diberikan pada kasus akut bertujuan untuk menekan proses inflamasi pada nervus optikus dengan cara menghambat proses demielinisasi, sehingga diharapkan dapat mencegah kebutaan permanen.^{17,18} Penelitian oleh Triningrat MP dkk (2010) didapatkan perubahan tajam penglihatan setelah mendapat terapi hemodialisis, metilprednisolon dan prednison yang bermaknan secara klinis dan statistik.¹⁹ Penelitian di RSUP Sarjito Yogyakarta selama Januari 2008- April 2013 didapatkan kasus Neuropati Optik Toksik Metanol (NOTM) sebanyak 18 kasus dan setelah pemberian metilprednisolon intravena terdapat perbaikan tajam penglihatan sebanyak 33%.¹⁹ Penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) selama Desember 2014 – Januari 2015 didapatkan kasus NOTM sebanyak 17 pasien dan setelah pemberian kortikosteroid intravena terdapat perbaikan tajam penglihatan pada 7 pasien dan terdapat 1 pasien yang diberikan terapi inisial neurotropik (citicholine) menunjukkan perbaikan tajam penglihatan.⁹

Salah satu obat neuroprotektan yang sering digunakan adalah citicholine (CDP-choline). Citicholine terbukti memberikan efek yang menguntungkan pada

penyakit neurodegenerasi. Dalam perkembangan penelitian eksperimental dan klinis, citicholine dianggap sebagai molekul yang menjanjikan untuk strategi neuroprotektif dan anti-apoptotik. Dalam beberapa penelitian uji klinis, citicholine telah diberikan baik secara oral maupun intravena. Pada manusia, citicholine adalah satu-satunya neuroprotektan yang menunjukkan hasil yang signifikan dalam berbagai jenis penelitian dan telah menunjukkan efikasi dalam meta-analisis dengan keamanan yang mirip dengan plasebo. Efek yang ditunjukkan menjelaskan beberapa aksi neuroprotektif dari citicholine yang telah ditinjau secara menyeluruh diantaranya stimulasi sintesis fosfatidilkolin, pemeliharaan peningkatan sintesis glutathion dan perbaikan aktivitas $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ serta efek antiapoptotik dengan menghambat pengeluaran efektor yang mengaktifkan cascade apoptosis.^{24,25,26}

Citicholine juga telah digunakan pada beberapa penelitian terhadap saraf mata antara lain *ischemic optic neuropathy*, kasus glaukoma, dan hasilnya menunjukkan efek terapi yang signifikan. Parisi V dkk (2007) melakukan penelitian terhadap pasien dengan *non-arteritic ischaemic optic neuropathy* diberikan terapi citicholine selama 6 bulan didapatkan hasil peningkatan tajam penglihatan pada pasien yang diterapi dengan citicholine.²⁰ Mossadeq dkk (2015) meneliti pengaruh pemberian citicholine, metilprednisolon dan kombinasi keduanya terhadap densitas sel ganglion retina pada tikus model trauma nervus optikus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa densitas sel ganglion retina pada kelompok tikus model trauma nervus optikus dengan pemberian terapi metilprednisolon tunggal lebih rendah secara signifikan bila dibandingkan dengan dengan kombinasi metilprednisolon dan citicholine.²¹

Trauma mengakibatkan kerusakan sel berupa terjadinya vakuola dan nekrosis. Vakuola merupakan perubahan morfologi yang pertama kali terjadi pada semua trauma sel (*hydropic swelling*). Vakuola dapat dialami oleh nervus optikus yang mengalami kerusakan akibat suatu proses iskemik, zat toksik seperti metanol atau etambutol. Vakuola terjadi akibat terganggunya pengaturan pompa ion Ca^{+2} di sitoplasma sehingga terjadi peningkatan ion Ca^{+2} intraselular. Vakuola mengakibatkan gangguan regulasi volume sel terganggu dan metabolisme sel.^{27,28} Penelitian mengenai gambaran histopatologis nervus optikus akibat intoksikasi metanol pada hewan coba dan manusia telah diteliti. Baumbach dkk (1977) meneliti nervus optikus kera yang mengalami intoksikasi metanol dan menemukan edema dan vakuola pada akson.²⁹ Penelitian oleh Hayreh dkk (1989) menemukan terdapat edema pada nervus optikus retrolaminar dan intraorbita nervus optikus kera yang mengalami intoksikasi metanol.³⁰ Peter Naeser dkk (1988) meneliti nervus optikus seorang laki-laki yang meninggal setelah 20 hari mengalami intoksikasi metanol, hasil otopsi terdapat nekrosis pada nervus optikus intraorbita,³¹ sedangkan Sharpe (1982) mendapatkan gambaran pucat pada mielin retrolaminar dan vakuola pada akson.³² Verawati dkk (2014) meneliti nervus optikus tikus yang mengalami intoksikasi metanol dan menemukan terjadinya vakuola difus pada seluruh hewan coba setelah 8 jam dilakukan prosedur intoksikasi metanol.³³ Heriadi dkk (2017) meneliti nervus optikus tikus yang mengalami intoksikasi metanol dan menemukan terjadinya vakuola difus pada seluruh hewan coba setelah 8 jam dilakukan prosedur intoksikasi methanol.³⁴ Pada saat ini, belum ada penelitian yang melihat pengaruh pemberian

metilprednisolon dan citicholine terhadap histopatologi nervus optikus yang mengalami intoksikasi metanol.

1.2 .Rumusan Masalah

Penilaian terhadap neuropati optik toksik metanol dapat dilakukan dengan menilai histopatologi nervus optikus pada hewan model seperti tikus. Keuntungan dari menggunakan tikus model dikarenakan kemiripannya dengan struktur mata manusia, mudah didapatkan dan dipelihara, serta adanya penelitian yang telah dilakukan untuk penilaian histopatologi nervus optikus. Penatalaksanaan neuropati optik toksik metanol merupakan suatu tantangan dan sering memberikan hasil yang tidak memuaskan. Adanya penelitian yang menunjukkan terdapatnya perbaikan tajam penglihatan setelah pemberian metilprednisolon dan citicholine membuat peneliti ingin melihat pengaruh pemberian 2 jenis obat ini terhadap histopatologi nervus optikus berdasarkan gambaran vakuola yang terjadi pada tikus yang mengalami intoksikasi metanol akut dengan pemberian metilprednisolon dan citicholine.

1.3 .Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan gambaran histopatologi nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi metanol terhadap pemberian metilprednisolon, citicholine serta kombinasi keduanya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai persentase vakuolisasi pada nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi methanol.
2. Menilai persentase vakuolisasi pada nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi methanol setelah mendapatkan terapi metilprednisolon.
3. Menilai persentase vakuolisasi pada nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi methanol setelah mendapatkan terapi citicholine.
4. Menilai persentase vakuolisasi pada nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi methanol setelah mendapatkan kombinasi metilprednisolone dan citicholine.
5. Membandingkan persentase vakuolisasi pada nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi methanol tanpa terapi dengan yang mendapatkan terapi metilprednisolon, citicholine serta kombinasi metilprednisolon dan citicholine.
6. Membandingkan persentase vakuolisasi pada nervus optik tikus yang mengalami intoksikasi metanol dengan yang mendapatkan metilprednisolon dan yang mendapat citicholine.
7. Membandingkan persentase vakuolisasi nervus optik pada tikus yang mengalami intoksikasi metanol dengan yang mendapat metilprednisolon, yang mendapat citicholine dan yang mendapat kombinasi metilprednisolon dengan citicholine.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Klinis

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan dasar pertimbangan untuk pemberian metilprednisolon dan citcholine terhadap kasus intoksikasi metanol akut.

1.4.2. Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian intoksikasi metanol selanjutnya.

1.4.3. Masyarakat

Sebagai pengobatan pada kasus intoksikasi metanol akut untuk mendapatkan hasil pengobatan yang lebih baik dan mencegah komplikasi lebih lanjut.

