

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Glaukoma merupakan kumpulan penyakit yang ditandai dengan neuropati optik, gangguan lapang pandang yang khas dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO) sebagai salah satu faktor risiko. Glaukoma merupakan penyebab kedua kebutaan di dunia setelah katarak. Namun kerusakan atau kematian sel ganglion retina yang bersifat permanen pada glaukoma menyebabkan hilangnya penglihatan bersifat progresif dan ireversibel.^{1,2}

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan permanen secara global. Tahun 2010 diperkirakan 60,5 juta orang mengalami glaukoma primer sudut terbuka dan glaukoma primer sudut tertutup. Di Amerika Serikat diperkirakan prevalensi glaukoma primer sudut terbuka pada individu dengan usia lebih dari 40 tahun adalah 1,86%. *World Health Organization* (WHO) melakukan analisis literatur dan mengungkapkan bahwa insidensi glaukoma primer sudut terbuka diperkirakan 2,4 juta orang per tahun. Prevalensi kebutaan untuk semua jenis glaukoma diperkirakan 8 juta orang. Salah satu jenis glaukoma sekunder sudut terbuka adalah *steroid induced glaucoma*. Secara spesifik Armaly dan Becker⁴ mengelompokkan steroid responder sebagai berikut: responder tinggi (4-6% dari populasi), responder sedang (sekitar 1/3 dari populasi), non responder (sekitar 2/3 dari populasi).^{1,3,4}

Hubungan steroid dan glaukoma pertama muncul pada awal tahun 1950-an, Armaly dan Becker⁵ melaporkan peningkatan TIO setelah pemberian kortikosteroid topikal pada glaukoma suspek dan glaukoma primer sudut terbuka. Pasien glaukoma primer sudut terbuka (sebanyak 90%) mengalami peningkatan TIO lebih besar dari 6 mmHg setelah 4 minggu pemberian deksametason topikal. Cubey⁶ menggambarkan sebuah kasus pada usia muda dengan pemberian *fluocinolone acetonide* selama 7 tahun mengalami edema kornea sekunder dengan TIO 60 mmHg.^{5,6}

Trabecular meshwork (TM) dianggap berperan dalam menghambat aliran humor aquos, meskipun jalur alternatif maupun jalur uveoskleral memiliki kontribusi terhadap drainase humor aquos total. Modulasi aliran trabekular yang resisten bertanggung jawab atas sebagian besar pengaturan TIO. Peningkatan TIO adalah faktor risiko utama terhadap neuropati optik glaukoma yang berhubungan dengan kehilangan penglihatan progresif. Beberapa studi menunjukkan gangguan pada matriks ekstraselular dengan adanya resistensi yang menyebabkan akumulasi *glycosaminoglycan* atau peningkatan produksi protein pada matriks ekstraselular di TM akibat adanya respon induksi dari *glucocorticoid*. Respon yang muncul menyebabkan obstruksi aliran humor aquos dan menghambat penghilangan *glycosaminoglycan*. Bertambahnya aliran humor aquos juga dapat disebabkan oleh adanya inhibisi protease dan supresi fungsi fagositosis sel endotel di matriks ekstraselular TM.⁷⁻⁹

Steroid dapat meningkatkan TIO terutama karena berkurangnya aliran humor aquos. Steroid menyebabkan stabilisasi membran lisosom dan akumulasi dari *polymerized glycosaminoglycans* (GAGs) di TM. *Glycosaminoglycans* ini menjadi terhidrasi dan meningkatkan resistensi aliran humor aquos. *Glucocorticoid* juga meningkatkan ekspresi protein fibronektin matriks ekstraselular, GAGs, elastin dan laminin dalam sel-sel TM yang mengarah pada peningkatan resistensi TM. Kortikosteroid menyebabkan penghambatan sifat fagositosis sel endotel yang melapisi TM yang merupakan akumulasi dari debris humor aquos.¹⁰

Becker dan Mills⁶ menunjukkan bahwa pada individu normal TIO meningkat setelah pemberian kortikosteroid topikal. Kejadian ini umumnya dijumpai pada pasien dengan riwayat keluarga penderita glaukoma primer sudut terbuka. Armaly, Becker dan Hahn⁶ memiliki hipotesis bahwa respon tekanan intraokular terhadap kortikosteroid topikal diwariskan secara autosomal resesif. Becker⁶ memberikan deksametason topikal 4 kali sehari selama 6 minggu dan menggunakan hasil TIO akhir sebagai ukuran respon TIO terhadap steroid. Armaly⁶ menggunakan deksametason 3 kali sehari selama 4 minggu dan mengidentifikasi respon yang sesuai dengan perubahan TIO.⁶

Penelitian oleh Li G dkk¹¹ menyatakan bahwa pada pemberian deksametason, ekspresi matriks metaloproteinase meningkat 28-48% dan kembali pada kondisi awal setelah 3 minggu penghentian obat. Ekspresi fibronektin meningkat 1.52 kali dan kembali pada level normal setelah

penghentian obat selama 4 minggu. Ekspresi MYOC meningkat 3.5 sampai 26.3 kali dan menurun setelah 2 minggu penghentian obat.¹¹

Tikus merupakan binatang model percobaan yang sering digunakan karena memiliki anatomi yang mirip dengan manusia. Qin Y dkk⁷ meneliti bahwa pada tikus memiliki suseptibilitas terhadap reseptor kortikosteroid di organ mata. Percobaan yang telah dilakukan membuktikan bahwa pemberian kortikosteroid dengan durasi lebih dari 2 minggu dengan berbagai rute baik oral, topikal, injeksi intravitreal sampai dengan injeksi intravena diketahui dapat meningkatkan TIO tikus percobaan. Peningkatan TIO pada akhirnya juga mengakibatkan defek *excavation glaucomatosa* pada tikus percobaan. Overby⁸ melakukan penelitian terhadap 8 jenis spesies binatang yang diberikan kortikosteroid selama 4 minggu dan didapatkan hasil peningkatan TIO lebih dari 15 mmHg dari *baseline*.^{7,8}

Fluorometolon merupakan preparat kortikosteroid dan mulai digunakan dibidang oftalmologi pada tahun 1990. Fluorometolon merupakan immunosupresan yang tidak mudah diserap pada segmen posterior mata. Penggunaan fluorometolon secara luas sering digunakan pada kasus infeksi imunologi. Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Shokoohi-Rad dkk¹² menunjukkan bahwa fluorometolon memiliki efek dalam meningkatkan TIO dan lebih berat bila terjadi pada pasien sebagai steroid responder.^{10,12}

I.2. Rumusan Masalah

Apakah durasi penghentian flurometolon 0,1% topikal berpengaruh terhadap densitas matriks ekstraselular *trabecular meshwork* tikus Wistar.

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh durasi diskontinuitas fluorometolon 0,1% topikal terhadap ketebalan matriks ekstraselular *trabecular meshwork* tikus Wistar.

I.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui ketebalan matriks ekstraselular *trabecular meshwork* setelah 4 minggu pemberian fluorometolon 0,1% topikal dan penghentian selama 0 minggu.
- b. Mengetahui ketebalan matriks ekstraselular *trabecular meshwork* setelah 4 minggu pemberian fluorometolon 0,1% topikal dan penghentian selama 2 minggu.
- c. Mengetahui ketebalan matriks ekstraselular *trabecular meshwork* setelah 4 minggu pemberian fluorometolon 0,1% topikal dan penghentian selama 4 minggu.
- d. Membandingkan dan menganalisis perbedaan matriks ekstraselular *trabecular meshwork* pada kelompok tikus Wistar yang diberi saline dan

fluorometolon 0,1% topikal 4 minggu setelah dihentikan selama 2 dan 4 minggu.

- e. Membandingkan dan menganalisis perbedaan matriks ekstraselular *trabecular meshwork* pada kelompok tikus Wistar yang diberi fluorometolon 0,1% topikal 4 minggu setelah dihentikan selama 2 dan 4 minggu.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh fluorometolon 0,1% topikal terhadap matriks ekstraselular *trabecular meshwork* tikus Wistar pada periode waktu 4 minggu.

I.4.2. Manfaat Bagi Klinisi

Diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah mengenai pemberian fluorometolon 0,1% topikal terhadap pasien.

I.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat

Diharapkan dapat memberikan pemahaman terhadap masyarakat mengenai manfaat dan efek obat fluorometolon 0,1% topikal.

I.5. Orisinalitas Penelitian

Penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini, sebagai berikut:

Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian

No	Nama Penulis, Tahun Publikasi, Judul	Subjek dan Desain	Hasil
1	Qin Yi dkk. 2012. <i>A Rabbit model of age-dependant ocular hypertensive response to topical corticosteroids</i>	Desain: Eksperimental Subjek penelitian: Kelinci	Didapatkan peningkatan TIO dan penebalan maktrijs ekstraselular terutama pada kelinci muda (usia 7 minggu) yang diberikan steroid topikal baik deksametasone, rimexolone dan flourometolon.
2	Overby dkk. 2015. <i>Animal model of glucocorticoid-induced glaucoma</i>	Desain: Eksperimental Subjek penelitian: Kelinci, mencit, kucing, anjing, sapi, domba, tikus, monyet	8 model binatang kelinci, mencit dan kelinci dengan spesies yang berbeda, terbukti mengalami peningkatan tekanan intraokular dan defek glaukomatosa saat dilakukan pemberian kortikosteroid dengan jalur topikal, injeksi intravena maupun oral selama 12 hari
3	Li Guorong dkk. 2019. <i>In vivo measurement of trabecular meshwork stiffness in a corticosteroid-induced ocular hypertensive mouse model</i>	Desain: Eksperimental Subjek penelitian: Tikus	Ditemukan peningkatan TIO dan perubahan biomekanikal TM meliputi struktur dinding kanal Schlem yang disebabkan karena efek steroid

Penelitian diatas dilakukan pemberian beberapa jenis kortikosteroid dengan cara pemberian yang berbeda untuk menilai peningkatan tekanan intraokular dan

perubahan biomekanikal seperti penebalan dan kekakuan *trabecular meshwork* pada rentang waktu tertentu, sedangkan penelitian yang akan dilakukan dengan menggunakan flourometolon topikal untuk menilai ketebalan dan efek durasi diskontinuitas matriks ekstraselular *trabecular meshwork* dengan dilakukan pemberian flourometolon topikal selama 4 minggu kemudian dihentikan selama 0 minggu, 2 minggu dan 4 minggu. Penelitian ini untuk mengetahui apakah terdapat efek durasi diskontinuitas matriks ekstraselular *trabecular meshwork* dengan dihentikannya pemberian flourometolon topikal secara histopatologis dengan pewarnaan *hematoxcilin eosin*.