

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Glaukoma mewakili sekelompok penyakit yang didefinisikan sebagai neuropati optik yang khas, konsisten dengan remodeling dari diskus optikus serta dengan hilangnya jaringan saraf yang sesuai dengan defek lapang pandang yang khas.¹ Studi *World Health Organisation*(WHO) mendapatkan bahwa glaukoma merupakan penyebab kebutaan kedua di dunia setelah katarak.² *World Health Organization* mengestimasi kebutaan akibat glaukoma pada tahun 2002 sebesar 4.4juta, dan merupakan penyebab utama kebutaan yang bersifat *irreversible*. Penderita glaukoma di Amerika serikat diestimasikan meningkat menjadi lebih dari 3 juta penderita pada tahun 2020.³ Prevalensi “*Primary open angle glaukoma*” (POAG) tertinggi di Afrika sebesar 4.2% dan “*Primary angle closure glaucima*” (PACG) di Asia sebesar 1.09%. Jumlah penderita glaukoma di seluruh dunia diestimasikan akan meningkat sampai dengan 76 juta pada tahun 2020 dan 118 juta pada tahun 2040.⁴ Data terakhir dari Riskedas 2007 menunjukkan prevelansi penderita glaukoma di Indonesia adalah 4,6 per 1000 penduduk.⁵

Kortikosteroid adalah hormon yang masuk kedalam kelas steroid yang di sekresi oleh korteks adrenal yang termasuk didalamnya glukokortikoid dan mineralokortikoid. Walau begitu penggunaan kata kortikosteroid lebih umum digunakan pada glukokortikoid. Dinamakan glukokortikoid karena perannya dalam metabolisme karbohidrat, meregulasi fungsi sel yang beragam diantaranya

perkembangan sel, homeostasis, metabolisme, dan inflamasi. Karena kemampuannya yang baik sebagai immunomodulator maka kortikosteroid merupakan obat yang digunakan secara luas di seluruh dunia. Namun, kortikosteroid memiliki efek samping yang berhubungan dengan dosis dan lama penggunaannya. Efek samping kortikosteroid diantaranya adalah osteoporosis, atrofi kulit, diabetes, obesitas, glaukoma, katarak, infeksi, terhambatnya pertumbuhan serta hipertensi.⁶

Glaukoma yang diinduksi steroid adalah bentuk glaukoma sekunder dari *Open angle glaukoma* (OAG), yang biasanya dikaitkan dengan penggunaan steroid tetes mata, periokular, intraokular ataupun sistemik,. Sekitar satu dari tiga individu mengalami peningkatan TIO (tekanan intraocular) sebagai respons terhadap pemberian kortikosteroid tetes mata. Respons peningkatan TIO setelah pemberian kortikosteroid dibagi menjadi populasi *responder* dan *non-responder*, dimana populasi responder cenderung berkembang menjadi POAG.²

Peningkatan TIO pada glaukoma yang diinduksi steroid terjadi karena peningkatan resistensi aliran humor akuos akibat malfungsi serta peningkatan deposit *extracellular matrix* dan atau sel endotelial *trabecular meshwork*. Peningkatan TIO dipengaruhi oleh jenis steroid, potensi, dosis, durasi dan rute pemberian dan biasanya terjadi 2-4 minggu setelah dimulainya pengobatan. Gambaran klinis mirip dengan gambaran kronis glaukoma sudut terbuka primer.²

Tatalaksana utama pada glaukoma yang diinduksi steroid adalah penghentian pemberian kortikosteroid.⁷ Peningkatan TIO biasanya terjadi dalam beberapa minggu setelah memulai steroid dan kembali normal 2-4 minggu setelah

penghentian. Namun kenyataannya, teori tersebut tidak berlaku pada seluruh populasi dimana meskipun paparan steroid telah dihentikan, selama 2-4 minggu, masih didapatkan TIO yang tetap tinggi pada beberapa kasus. Hal ini menyebabkan perlunya terapi antiglaukoma sampai tindakan intervensi. Tindakan dapat berupa laser maupun sampai dengan trabekulektomi tergantung pada kondisi klinis pasien.⁸

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui pengaruh lama pemberian tetes mata *dexamethasone* terhadap reversibilitas ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork*. Patofisiologi penggunaan *dexamethasone* sampai terjadinya glaukoma, khususnya pada ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* dari binatang model tikus Wistar merupakan fokus penelitian kami. Diberikan *dexamethasone* kepada hewan coba dan di evaluasi dengan pemeriksaan patologi anatomi dari *trabecular meshwork* pada pemberian 1 & 4 minggu.

I.2. Rumusan Masalah

I.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah lama paparan *dexamethasone* tetes mata berpengaruh terhadap reversibilitas penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* tikus Wistar setelah penghentian paparan 2 minggu?

I.2.1 Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* pada kelompok yang diberi paparan tetes mata *dexamethasone* 0.1% selama 4 minggu dengan penghentian paparan selama 2 minggu lebih tebal daripada kelompok yang mendapat paparan tetes mata *dexamethasone* 0.1% selama 1 minggu dengan penghentian paparan 2 minggu?

2. Apakah penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* pada kelompok yang diberi paparan tetes mata *dexamethasone* 0.1% selama 1 minggu tanpa penghentian paparan lebih tebal daripada kelompok yang mendapat paparan tetes mata *dexamethasone* 0.1% selama 1 minggu dengan penghentian paparan selama 2 minggu tanpa penghentian paparan?
3. Apakah penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* pada kelompok yang diberi paparan tetes mata *dexamethasone* 0.1% selama 4 minggu tanpa penghentian paparan lebih tebal daripada kelompok yang mendapat paparan tetes mata *dexamethasone* 0.1% selama 4 minggu dengan penghentian paparan selama 2 minggu?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh lama paparan *dexamethasone* tetes mata terhadap reversibilitas penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* tikus Wistar setelah penghentian paparan 2 minggu.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendapatkan data penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* setelah paparan *dexamethasone* tetes mata 1 minggu.
2. Mendapatkan data penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* setelah paparan *dexamethasone* tetes mata 1 minggu dan penghentian paparan selama 2 minggu.

3. Mendapatkan data penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* setelah paparan *dexamethasone* tetes mata 4 minggu.
4. Mendapatkan data penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* setelah paparan *dexamethasone* tetes mata 4 minggu dan penghentian paparan selama 2 minggu.
5. Menganalisis perbedaan penebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* antara kelompok yang diberi paparan 1 minggu dan penghentian paparan selama 2 minggu dengan kelompok yang diberi paparan 4 minggu dengan penghentian paparan 2 minggu.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat penelitian bagi ilmu pengetahuan

Hasil Penelitian diharapkan dapat memberi data ilmiah mengenai efek lama paparan *dexamethasone* tetes mata terhadap reversibilitas ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* tikus Wistar.

I.4.2. Manfaat penelitian bagi pelayanan kesehatan

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek lama pemberian *dexamethasone* tetes mata terhadap reversibilitas ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork*.
2. Melengkapi data mengenai pengaruh lama pemakaian *dexamethasone* tetes mata terhadap reversibilitas ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork*.

I.4.3. Manfaat penelitian bagi masyarakat

Hasil penelitian memberikan informasi efek lama paparan *dexamethasone* tetes mata terhadap reversibilitas ketebalan deposit *extracellular matrix* pada *trabecular meshwork* pasien.

I.5. Orisinilitas Penelitian

Penelitian ini menilai pengaruh pemberian lama pemberian *dexamethasone* tetes mata terhadap reversibilitas ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork*.

Tabel 1. Penelitian sebelumnya mengenai tikus model *steroid-induced glaukoma*

No	Peneliti, publikasi, tahun	Judul penelitian, design penelitian	Hasil penelitian	Persamaan/perbedaan
1	Overby R. Darryl and Abbot F. Clark. 2015. ⁹	<i>Animal Models of Glucocorticoid-Induced Glaukoma</i>	Pemberian <i>dexamethasone</i> 0.1% setiap 12 jam selama 62 hari meningkatkan TIO pada 80% tikus	Penelitian ini memakai preparat <i>dexamethasone</i> tetes mata dan dilakukan selama 62 hari dengan pemberian 2x/hari dan diikuti sampai penurunan TIO terjadi
2	Overby R et al. 2015. ¹⁰	<i>Ultrastructural Changes Associated With Dexamethasone-Induced Ocular Hypertension in Mice</i>	Pemberian <i>dexamethasone</i> subkutan memberikan peningkatan TIO pada minggu ke 4	Menilai <i>trabecular meshwork</i> tikus model glaukoma yang diberikan <i>dexamethasone</i> melalui subkutan <i>mini pump device</i>
3	Razali N, et al. 2015 ¹¹	<i>Anterior and posterior segment changes in rat eyes with chronic steroid administration and their</i>	Model binatang tikus <i>Dawley</i> diberikan <i>dexamethasone</i> topikal 40 hari, terdapat 80%	Penelitian menggunakan tetes mata <i>dexamethasone</i> 0.1% 2 tetes per hari selama 40 hari dengan mengukur TIO dan segmen anterior

		<i>responsiveness to antiglaukoma drugs</i>	peningkatan IOP dan penebalan <i>Trabekular meshwork</i> .	termasuk trabecular meshwork
4	Zode GS et al. 2016. ¹²	<i>Ocular specific ER stress reduction rescues glaukoma in murine glucocorticoid induced glaukoma</i>	Terdapat penurunan TIO pada tikus Wistar setelah dihentikan pemberian dexamethasone selama 2 minggu, dengan perubahan pada <i>extracellular matrix trabecular meshwork</i>	Model tikus diberikan dexamethasone topikal 0.1% diukur TIO setelah pemberian 6 minggu dengan pemberian 3x sehari, dan dihentikan 2 minggu dan Kembali diukur TIO.
5	Li Guorong, et al. 2019. ¹³	<i>in Vivo Measurement of Trabecular meshwork Stiffness in a Corticosteroid-induced Ocular Hypertensive Mouse Model</i>	Pemberian <i>Dexamethasone</i> sunkonjungtiva pada tikus menyebabkan kerusakan ultrastruktur di regio juxtakanalikular, <i>trabecular meshwork</i> , maupun <i>Schlemm canal</i>	Tikus hewan coba diberikan Glukokortikoid jenis <i>Dexamethasone</i> suconjungtiva, dan diukur deposit <i>extracellular matrix trabecular meshwork</i>
6	Lestari D et all. 2020. ¹⁴	Pengaruh durasi penghentian Dexamethasone Topikal Terhadap Ketebalan Matriks Ekstraselular Trabekular Meshwork (studi eksperimental pada tikus Wistar	Pemberian dexamethasone topikal selama 28 hari dengan penghentian paparan 28hari secara signifikan lebih tipis dibandingkan dengan penghentian paparan selama 14 hari	Tikus coba diberikan dexamethasone topikal dengan penghentian paparan selama 14 hari. Perbedaan terletak pada tidak adanya perbandingan antara ketebalan <i>extracellular matrix trabecular meshwork</i> pada tikus yang diberi paparan dan langsung diterminasi dengan yang diterminasi

				setelah periode penghentian paparan 2 minggu
7	Purnama W et all. 2020	Pengaruh Lama Paparan Dexamethasone Topikal Terhadap Ketebalan Matriks Ekstraselluler Trabekular Meshwork Tikus Wistar	Terdapat perbedaan signifikan ketebalan matriks ekstraselluler trabecular meshwork pada pemberian tetes mata 4 minggu dengan 6 minggu	Paparan dexamethasone pada tikus Wistar selama 4 minggu, namun tidak ada periode penghentian paparan untuk mengukur reversibilitas

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah waktu penghentian paparan sebelum dilakukan terminasi. Kami hendak mencari apakah lamanya pemberian *dexamethasone* tetes mata dapat menyebabkan kembalinya ketebalan deposit *extracellular matrix trabecular meshwork* yang berbeda atau tidak. Referensi yang ada mengenai *steroid induced glaucoma* menyebutkan bahwa penghentian paparan steroid tetes mata dapat menurunkan TIO menjadi normal, dengan demikian diasumsikan bahwa perubahan di *extracellular matrix trabecular meshwork* telah mengalami perbaikan.