TESIS

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK 0,1% DENGAN PREDNISOLONE 1% TERHADAP KETEBALAN MAKULA PASCA OPERASI FEKOEMULSIFIKASI

Comparison of effectiveness between Topical 0,1% Sodium Diclofenac and 1% Prednisolone on Macular Thickness post Phacoemulsification Surgery

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD ANUGRAH FADHIL
C025 172 001

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

TESIS

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK 0,1% DENGAN PREDNISOLONE 1% TERHADAP KETEBALAN MAKULA PASCA OPERASI FEKOEMULSIFIKASI

Comparison of effectiveness between Topical 0,1% Sodium Diclofenac and 1% Prednisolone on Macular Thickness post Phacoemulsification Surgery

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD ANUGRAH FADHIL
C025 172 001

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK 0,1% DENGAN PREDNISOLONE 1% TERHADAP KETEBALAN MAKULA PASCA OPERASI FEKOEMULSIFIKASI

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD ANUGRAH FADHIL

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK 0,1% DENGAN PREDNISOLONE 1% TERHADAP KETEBALAN MAKULA PASCA OPERASI FEKOEMULSIFIKASI

Disusun dan diajukan oleh

Muhammad Anugrah Fadhil
Nomor Pokok : C025 172 001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 14 Juni 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

dr. Hamzah, Sp.M(K)
NIP. 19580808 198511 1 001

Pembimbing Pendamping,

Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP.196612311995031009

Ketua Program Studi,

dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP.198010162009121002

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "**Perbandingan Efektivitas antara Topikal Natrium Diklofenak 0,1% dengan Prednisolone 1% Terhadap Ketebalan Makula Pasca Operasi Fekoemulsifikasi**" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr.Hamzah, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. M. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juni 2022

M. Anugrah Fadhil
C025 172 001

PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia Nya sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis berjudul "**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANTARA TOPIKAL NATRIUM DIKLOFENAK 0,1% DENGAN PREDNISOLONE 1% TERHADAP KETEBALAN MAKULA PASCA OPERASI FEKOEMULSIFIKASI**", diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dalam bidang Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga serta penghargaan yang tulus kepada kedua orang tua tersayang, Ayahanda Arsyad Fadhil, MT dan Ibunda Nurbaya Ibrahim, MM atas segala kasih sayang, nasihat, dan do'a yang senantiasa dipanjatkan sehingga penulis dapat berada di titik ini. Kepada istri tercinta dr. Rishka Purniawati atas segala kesabaran, perhatian, dukungan, dan do'a sejak penulis mulai pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini. Tak lupa pula penulis menghaturkan terima kasih yang tak terhingga kepada Mertua, ibunda Menda yang selalu mendukung dan mendo'akan penulis. Saudara-saudara saya, M.Rizal Fadhil, M.Abdul Rachman Fadhil, dan M.Fuad Malik Fadhil yang selalu memberikan bantuannya kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan spesialis dan karya akhir ini.

Perkenankan pula penulis dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Pemerinta Daerah Kabupaten Manokwari atas dukungan bantuan beasiswa Pendidikan Dokter Spesialis Mata.
2. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
3. Dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala nasehat dan

dukungan yang tak terhingga kepada penulis sehingga dalam menjalani masa pendidikan spesialis dengan baik.

4. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua program Studi Ilmu Kesehatan Mata, guru, Penasehat akademik dan selaku Pembimbing tesis atas bimbingan, masukan, dan kemudahan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga terselesaikannya karya ini dengan baik, serta kepercayaan, dukungan dan nasehat bagi penulis, juga segala bentuk pemikiran dan upaya jerih payah demi memajukan kualitas pendidikan Dokter Spesialis Mata Universitas Hasanuddin.
5. dr. Hamzah, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, orang tua dan sekaligus pembimbing karya akhir yang banyak memberikan bimbingan, motivasi, dan dukungan terhadap penulis selama pendidikan ini dan dalam menyelesaikan penelitian.
6. dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D, selaku pembimbing statistik atas waktu dan segala bimbingan yang dicurahkan disela kesibukannya, sejak awal ide penulisan hingga terselesaikannya penyusunan karya akhir ini.
7. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, orang tua dan selaku penguji karya akhir yang banyak memberikan bimbingan, dorongan dan dukungan terhadap penulis selama pendidikan ini dan dalam menyelesaikan penelitian.
8. dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, M.Kes, Dosen baian ilmu kesehatan mata selaku penguji yang banyak memberikan masukan dan bimbingan terhadap penulis selama pendidikan ini dan dalam menyelesaikan penelitian.
9. Seluruh Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed, Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, M.edEd, Dr. dr. Batari Todja, Sp.M(K), Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K) , dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M,

M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Kiranya Allah SWT membalas semua kebaikan guru-guru kami dengan balasan yang terbaik. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

10. Saudara-saudari, teman seperjuangan Ilmu Kesehatan Mata angkatan Januari 2018, *Magnificent*; dr.Gerhanawati, dr. Arandz Ruttu, dr.Irnawanti Lestari, dr. Widodo Prima Utama, dr. Linda Minar Herawati, dr. Nur Aulia; yang senantiasa memberikan semangat, motivasi, kerjasama, keceriaan, dan kenangan indah selama pendidikan dan dalam penyusunan tesis ini. *Always be Magnificent*!
11. Seluruh senior dan sahabat, serta teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan ini.
12. Terimakasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih,SE, Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, dan Sudirman yang selalu siap membantu.
13. Seluruh paramedis di RS Pendidikan UNHAS, RS Wahidin Sudirohusodo, Klinik mata ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan dan kelemahan akibat keterbatasan kemampuan maupun pengetahuan penulis, Oleh karena itu penulis mengharapkan masukan sebagai perbaikan untuk karya ini. Kiranya Allah SWT dapat memberikan balasan yang terbaik untuk setiap doa, dukungan, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Makassar, Juni 2022
Muhammad Anugrah Fadhil

ABSTRAK

Tujuan: Menilai efektivitas topikal Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% pada pemberian pre-post atau post operasi saja terhadap perubahan ketebalan makula setelah fekoemulsifikasi

Metode: Desain penelitian adalah *RCT* dengan total sampel 64 mata, dibagi merata secara acak ke dalam grup kontrol (Prednisolon 1% post op) dan tiga grup intervensi (Prednisolon 1% pre-post operasi; Natrium Diklofenak 0,1% post operasi dan Natrium Diklofenak 0,1% pre-post operasi). Pengukuran ketebalan makula menggunakan *Optical Coherance Tomography* dilakukan pada pre operasi dan post operasi hari ke-7 dan ke-30. Variabel lain yang dinilai adalah inflmasi pada bilik mata depan; sel, flare, konjungtiva hiperemis, dan nyeri. *Best Corrected Visual Acuity (BCVA)*, *intraocular pressure (IOP)*, dan waktu fekoemulsifikasi juga dinilai pada penelitian ini.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan signifikan antara grup kontrol dan grup intervensi terhadap perubahan ketebalan makula. Natrium Diklofenak pre-post operasi menunjukkan peningkatan ketebalan makula yang lebih rendah pada hari ke-30. Tidak ditemukan pengaruh *phacotime* terhadap ketebalan makula pada ke empat grup. Natrium diklofenak pre-post operasi efektif menekan rasa nyeri dan bermakna secara signifikan dibandingkan dengan grup kontrol pada hari pertama post operasi (p=0.035). Natrium Diklofenak post operasi dan Prednisolon pre-post operasi menunjukkan peningkatan IOP yang lebih rendah dan bermakna secara signifikan (p=0.010, p=0.019) dibandingkan grup kontrol pada post operasi hari pertama. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara grup intervensi dan grup kontrol terhadap skala sel, flare, dan konjungtiva hiperemis post fekoemulsifikasi.

Kesimpulan: Topikal Natrium Diklofenak 0.1% pre-post operasi menunjukkan peningkatan ketebalan makula yang lebih rendah serta rasa nyeri yang lebih minimal.

Kata kunci: Natrium diklofenak, prednisolone, fekoemulsifikasi, edema makula

ABSTRACT

Objective: To assess the effectiveness of topical diclofenac sodium 0.1% and prednisolone 1% in pre-post or postoperative administration on changes in macular thickness after phacoemulsification.

Methods: The study design was an RCT with a total sample of 64 eyes, randomly divided into a control group (Prednisolone 1% post-op) and three intervention groups (Prednisolone 1% pre-postoperatively; Diclofenac Sodium 0.1% postoperatively and Sodium Diclofenac 0.1% pre-postoperatively). Measurement of macular thickness using Optical Coherence Tomography was performed preoperatively, on the 7th, and 30th days after surgery. Other variables assessed were inflammation of the anterior chamber of the eye; cells, flares, conjunctival hyperemia, and pain. Best Corrected Visual Acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), and phacoemulsification time were also assessed in this study.

Results: There was no significant difference between the control group and the intervention group on changes in macular thickness. Pre-postoperative Diclofenac Sodium showed a lower increase in macular thickness on day 30. No effect of phaco time on macular thickness was found in the four groups. Pre-postoperative diclofenac sodium was effective in reducing pain and significantly compared to the control group on the first postoperative day ($p=0.035$). Postoperative diclofenac sodium and pre-postoperative prednisolone showed a significantly lower and significant increase in IOP ($p=0.010$, $p=0.019$) than the control group on the first postoperative day. There was no significant difference between the intervention group and the control group in terms of post phacoemulsification cell scale, flare, and conjunctival hyperemia.

Conclusion: Topical Diclofenac Sodium 0.1% pre-postoperatively showed a lower increase in macular thickness and less pain.

Keywords: diclofenac sodium, prednisolone, phacoemulsification, macular edema

DAFTAR ISI

Halaman Sampul i
Halaman Judul ii
Halaman Pengesahan iii
Halaman Pernyataan Keaslian Penelitian iv
PRAKATA v
ABSTRAK viii
ABSTRACT ix
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR GAMBAR x
DAFTAR LAMPIRAN xv
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN xvi
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1. LATAR BELAKANG 1
1.2. RUMUSAN MASALAH 3
1.3.TUJUAN PENELITIAN 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.1 Tujuan khusus 3
1.4. MANFAAT PENELITIAN 4
1.4.1 Mafaat pengembangan ilmu 4
1.4.2. Manfaat Aplikasi 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5
2.1. *CYSTOID MACULAR EDEMA (CME)* 5
2.1.1. Definisi 5
2.1.2. Faktor resiko 6
2.1.3. Patogenesis 8
2.1.4. Diagnosis 9
2.1.5. Penatalaksanaan 17
a. Kortikosteroid 18
b. Nonsteroid anti-inflamatory drugs (NSAID) 25
2.2. KERANGKA TEORI 30

2.3. KERANGKA KONSEP 31
2.4. HIPOTESIS PENELITIAN 31
BAB III. METODE PENELITIAN 32
3.1. DESAIN PENELITIAN 32
3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN 32
3.3 POPULASI DAN SAMPEL 32
3.4. KRITERIA SAMPEL 32
3.4.1 Kriteria Inklusi 32
3.4.2. Kriteria eksklusi 32
3.4.3. Kriteria *drop out* 33
3.5. METODE PENGAMBILAN SAMPEL 33
3.6. IJIN PENELITIAN DAN KILAAN ETIK 33
3.7. IDENTIFIKASI VARIABEL 33
3.8. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF 33
3.8.1 Katarak 33
3.8.2 *Optical Coherance Tomography* 34
3.8.3 Fekoemulsifikasi 34
3.8.4 Obat tetes topikal 35
3.8.5 Inflamasi segmen anterior 35
3.8.5 Usia 36
3.8.6 Jenis kelamin 36
3.9. SARANA PENELITIAN 36
3.9.1. Alat 36
3.9.2. Bahan 37
3.10. PROSEDUR PENELITIAN 37
3.11. PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA 38
3.12. ALUR PENELITIAN 39
BAB IV. HASIL PENELITIAN 40
BAB V. PEMBAHASAN 51
BAB VI. PENUTUP 62
DAFTAR PUSTAKA 64
LAMPIRAN 70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Insidensi Pseudophacic Cystoid Macular Edema pada berbagai teknik operasi katarak tanpa komplikasi	6
Tabel 2.2.	Perbandingan fitur *optical cherence tomography.*	*10*
Tabel 2.3.	Konsenrasi kortikosteroid pada humor aquos setelah pemberian topikal dan subkonjungtiva (Bartlett, 2007)	20
Tabel 2.4.	Badan Pengawas Obat dan Makanan AS menyetujui obat antiinflamasi nonsteroid topikal	26
Tabel 4.1.	Karakteristik Usia, Jenis Kelamin, Lateralisasi Mata.	40
Tabel 4.2.	Rerata BCVA, IOP, Phacotime, Effective Phacotime, dan Durasi Operasi.	41
Tabel 4.3.	Perbandingan Pengaruh Pemberian Natrium Diclofenak 0.1% Pre-Post Op dengan Natrium Diklofenak 0.1% Post Op terhadap Ketebalan Makula Sentralis.	41
Tabel 4.4	Perbandingan Pengaruh Pemberian Prednisolon 1% Post Op dengan Prednisolon 1% Pre-Post Op terhadap Ketebalan Makula Sentral.	42
Tabel 4.5	Perbandingan Pengaruh Pemberian Natrium Diklofenak 0.1% dengan Prednisolon 1% terhadap Ketebalan Makula Sentralis.	42
Tabel 4.6:	Pengaruh *Phacoemulsion Time* terhadap Ketebalan Makula Sentralis.	44
Tabel 4.7	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap sel pada bilik mata depan (BMD).	45
Tabel 4.8:	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap flare pada bilik mata depan (BMD).	45
Tabel 4.9:	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap Konjungtiva Hiperemis.	47
Tabel 4.10.	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap Nyeri.	48
Tabel 4.11.	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap BCVA.	49
Tabel 4.12.	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap IOP.	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Alat *Spectral Domain-Optical coherence Tomography* (kiri), B.Prinsip kerja TD-OCT: cahaya yang berasal sumber objek dibagi menjadi *reference beam* dan c*central beam*. *Back reflected* yang berasal dari probe digabung dan di rekam oleh detektor. Prinsip kerja alat ini serupa dengan SD-OCT yang menggunakan *spectrometer* sebagai detektor.	11
Gambar 2.2.	Protokol yang umum digunakan untuk SD-OCT: *macular cube* (kiri), pemindaian garis radial (tengah), dan pemindaian raster (kanan).	12
Gambar 2.3.	Pemindaian radial 24 baris 30 ° (8,7 mm) dengan ART 25 diambil dalam mode kecepatan tinggi (atas) Pemindaian volume tiga dimensi kutub posterior dari 61 pemindaian garis horizontal dengan ART 10 (bawah). Gambar dari Spectralis OCT, Heidelberg.	13
Gambar 2.4.	Peta ketebalan makula menggunakan lingkaran ETDRS berukuran 1 mm, 3 mm, dan 6 mm yang menunjukkan ketebalan retina rata-rata tiap masing-masing bidang yang terdiri dari 9 subbidang.	14
Gambar 2.5.	Pseudofakik (CME). A, Foto fundus berwarna *optic nerve head* dan makula 3 bulan setelah operasi katarak. B, Gambar angiografi fluoresens pada fase pertengahan menunjukkan hiperfluoresensi kistik, dengan pola petaloid (kelopak bunga). C, OCT menunjukkan penebalan retina kistik dan lesi vitelliform subfoveal. D, Setelah 8 minggu terapi topikal steroid dan antiinflamasi nonsteroid.	15
Gambar 2.6.	CME. Mata kiri pria 64 tahun 30 hari setelah operasi fakoemulsifikasi. Ketajaman visual adalah 20/50. (A) Pemindaian fundus berwarna dengan beberapa perubahan kistik. (B, C) Angiografi fluoresens yang menunjukkan pola kebocoran petaloid yang klasik. (D) B-scan menunjukkan kista intraretinal sebagai ruang hiporeflektif di dalam retina. (E) Peta ketebalan retina menunjukkan peningkatan ketebalan retinal karena adanya kista. (F, G) Pasien yang sama setelah 45 hari pengobatan dengan obat antiinflamasi nonsteroid topikal. Ketebalan retinal menurun dan kista intraretinal menghilang.	16
Gambar 2.7.	Diagram skema untuk mengilustrasikan kortikosteroid menginduksi mekanisme anti inflamasi termasuk peningkatan sintesis lipocortin-1 dan menurunkan aktifitas sintesis COX-2 (*cyclo-ogxygenase-2).* Hasil akhir berupa pengurangan mediator inflamasi seperti prostaglandin.	21
Gambar 2.8.	Penghambatan sintesis prostaglandin. NSAIDs–Non-steroidal anti-inflammatory drugs, PGG 2 –prostaglandin G2, PGH 2 –prostaglandin H2, PGE2-prostaglandin E2 , PGFa2 –prostaglandin Fa 2 ; (+) Efek stimulasi; (–) efek inhibisi	23

Gambar 2.9.	Metabolisme asam arakidonat dan turunan mediator inflamasi.	28
Gambar 4.1.	Perbandingan pengaruh pemberian Natrium Diklofenak 0.1% dengan Prednisolon 1% terhadap ketebalan makula sentral	43
Gambar 4.2	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap BCVA.	49
Gamber 4.3.	Perbandingan Pengaruh Natrium Diklofenak 0.1% dan Prednisolon 1% terhadap *Intraocular pressure.*	*50*

DAFTAR LAMPIRAN

Persetujuan Etik 70
Format Persetujuan (*Inform Consent*) 71

Tabel

Data Pasien Penelitian 73
Output Data Analysis 81

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
CME	Cystoid Macular Edema
EPT	Effective Phacotime
OCT	Optical coherence tomography
USG	Ultrasonography
CMT	Central macular thickness/ketebalan macula sentral
VA	Visual acuity/ tajam penglihatan
BCVA	Best corrected visual acuity/ tajam penglihatan dengan koreksi terbaik
IOP	Intraocular pressure
IOL	Intraocular lens
TIO	Tekanan Intraokular
Pre-op	Sebelum operasi
Post-op	Setelah operasi

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Katarak merupakan salah satu penyebab utama kehilangan penglihatan yang berat. (Song, el al, 2018). Katarak senilis atau katarak terkait usia adalah katarak yang paling umum ditemukan sehingga tingkat prevalensi meningkat seiring bertambahnya usia populasi. (Melancia, et al 2015).

Hasil Survei Kebutaan Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) tahun 2014–2016 oleh Persatuan Dokter Spesialis Mata Indonesia (PERDAMI) dan Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan di lima belas provinsi diketahui angka kebutaan mencapai 3% dan katarak merupakan penyebab kebutaan tertinggi (81%). Survey tersebut dilakukan dengan sasaran populasi usia 50 tahun ke atas.

Operasi katarak dengan prosedur fakoemulsifikasi merupakan prosedur operasi yang sangat sukses dengan hasil visual yang baik dicapai pada 95% pasien (Alm A et al, 2011). Meskipun keberhasilan prosedur operasi tersebut, Pseudofakik cystoid macular edema (PCME) tetap menjadi salah satu komplikasi pasca operasi yang sering menyebabkan gangguan penglihatan. (Chu, et al 2016). PCME pertama kali dijelaskan oleh Irvine pada tahun 1953 dan sering disebut dengan sindrom Irvine-Gass. Patogenesis PCME tidak diketahui dengan pasti, namun sering ditandai dengan penebalan retina pada makula, terkait dengan perubahan kistik pada lapisan pleksiform luar dan lapisan inti dalam (Sigler, et al 2016). Perubahan kistik ini terjadi dari akumulasi cairan yang timbul dari gangguan kapiler pembuluh darah pada daerah perifoveal, yang dimediasi oleh sejumlah molekul inflamasi (Hernstadt, et al 2017)

Insidensi PCME berbeda pada setiap teknik operasi katarak tanpa komplikasi, ekstraksi katarak intrakapsular didapatkan insidensi 8%, setelah ekstraksi katarak ekstrakapsular 0,8-20%, setelah fakoemulsifikasi 0,1 hingga 2,35%, dan setelah operasi katarak dengan femtosecond 1.18%. (Grzybowski et al, 2006). Pseudophakic CME yang signifikan secara klinis diperkirakan terjadi pada 1-2% pasien yang menjalani operasi ekstraksi katarak. Hal ini penyebab utama gangguan penglihatan pasca operasi, bahkan pada pasien tanpa faktor risiko dan dalam kasus operasi tanpa komplikasi (Miyake, 2011).

Patogenensis CME merupakan multifaktorial, peradangan pasca operasi merupakan menjadi faktor risiko penting terjadinya CME. Mediator inflamasi yang

terlepas ke bilik mata depan, berdifusi ke posterior ke dalam vitreus dan mempengaruhi *blood retinal barrier (BRB)* atau sawar darah-retina. Hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler perifoveal sehingga terjadi akumulasi cairan di retina (Flach AJ, 1989. Miyake, 1989). Pada operasi fekoemulsidikasi terjadi trauma pembedahan pada jaringan yang memicu rangkaian kejadian inflamasi yang mengakibatkan gangguan pada *blood aquois barrier* dan *blood retinal barrier* (Sivaprasad, et al. 2005).

Pemeriksaan makula menggunakan alat OCT dapat membantu dalam menilai secara objektif dari CME dengan mengukur ketebalan dan volume retina. Tidak seperti angiografi fluorescein (FA), OCT merupakan metode non-invasif yang mampu mengevaluasi lapisan retina yang berbeda dan mengukur beberapa parameter yang terkait dengan edema makula. Selain itu, OCT memiliki resolusi tinggi dan sensitivitas lebih tinggi dibandingkan dengan FA. Beberapa penelitian melaporkan bahwa edema makula yang terjadi setelah operasi operasi katarak dapat terdeteksi dengan OCT dimana pemeriksaan klinis dengan funduskopi dan FA tidak dapat mendeteksi hal tersebut. (Brown, et al. 2004, Von,et al. 2007).

Prosedur standar untuk menekan respon inflamasi pasca operasi fekoemulsifikasi adalah dengan pemberian topikal kortikosteroid dan atau *Nonsteroid anti-inflamatory drug* (NSAID). Kortikosteroid topikal merupakan terapi yang paling sering digunakan dan efektif dalam menekan proses peradangan pada segmen aterior bola mata. Beberapa penelitian telah menunjukkan keefektifan NSAID dalam pencegahan dan pengobatan edema makula post operasi katarak. (Heier, et al. 2000)

Dampak signifikan yang dapat ditimbulkan oleh CME yang secara visual dapat mempengaruhi secara signifikan terhadap kualitas hidup setiap pasien, biaya keseluruhan dari operasi katarak kontemporer telah dilaporkan 47% lebih tinggi pada pasienyang mengalami CME (Schmier et al, 2007)

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi perbandingan efektivitas antara topikal NSAID (Natrium diklofenak) dengan kortikosteroid (Prednisolone 1% terhadap ketebalan makula sebelum dan setelah operasi fekoemulsifikasi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian, sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan pengaruh antara pemberian topikal Na. Diklofenak 0,1% sebelum dan setelah operasi dibandingkan dengan pemberian Na. Diklofenak 0,1% hanya setelah operasi fekoemulsifikasi terhadap ketebalan makula sentral?
2. Apakah ada perbedaan pengaruh antara pemberian topikal Prednisolone 1% sebelum dan setelah operasi dibandingkan dengan pemberian Prednisolone 1% hanya setelah operasi fekoemulsifikasi terhadap ketebalan makula sentral?
3. Apakah ada perbedaan pengaruh antara pemberian Natrium Diklofenak 0,1% dibandingkan Prednisolone 1% terhadap ketebalan makula sentral setelah operasi fekoemulsifikasi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbandingan efektifitas antara topikal Natrium Diklofenak 0,1% dan Prednisolone 1% terhadap ketebalan makula pre dan post operasi fekoemulsifikasi.

1.3.2. Tujuan Khusus.

a. Mengetahui perbandingan nilai ketebalan makula dalam pemberian Natrium Diklofenak 0,1% sebelum dan sesudah operasi dibandingkan dengan pemberian Natrium Diklofenak 0,1% sesudah operasi.
b. Mengetahui perbandingan nilai ketebalan makula dalam pemberian Prednisolone 1% sebelum dan sesudah operasi dibandingkan dengan pemberian Prednisolone 1% sesudah operasi.
c. Mengetahui perbandingan hasil ketebalan makula sentral antara kelompok yang menerima Natrium Diklofenak 0,1% dan yang menerima Prednisolone 1%.
d. Mengetahui perbedaan cell flare, konjungtiva hiperemis, dan nyeri post operasi fekomulsifikasi antara pemberian terapi topikal Natrium Diklofenak 0,1% dibandingkan dengan Prednisolone 1%.
e. Mengetahui pengaruh phacoemulsification time terhadap ketebalan makula antara pemberian terapi topikal Natrium Diklofenak 0,1% dibandingkan dengan Prednisolone 1%.

f. Mengetahui rata-rata visus dan tekanan intraokular post operasi fekoemulsifikasi antara pemberian terapi topikal Natrium Diklofenak 0,1% dibandingkan dengan Prednisolone 1%

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat pengembangan ilmu

a. Untuk pengembangan ilmu pengetahuan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efektivitas antara topikal Natrium Diklofenak 0,1% dan kortikosteroid terhadap ketebalan makula pra dan pasca operasi fekoemulsifikasi
b. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas antara topikal Natrium Diklofenak 0,1% dan kortikosteroid terhadap ketebalan makula pra dan pasca operasi fekoemulsifikasi

1.4.2 Manfaat aplikasi

Dengan mendapatkan data mengenai efektivitas antara topikal Natrium Diklofenak 0,1% dan Prednisolone 1% terhadap ketebalan makula sentral setelah operasi fekoemulsifikasi maka hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber rujukan untuk pemilihan penanganan pre dan pasca operasi fekoemulsifikasi.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. CYSTOID MACULAR EDEMA (CME)

Cystoid macular edema (CME) merupakan komplikasi yang umum ditemukan setelah operasi katarak. Kejadiannya telah dilaporkan antara 1% dan 30% (Tabel 1), dengan kejadian 1% -2% dari PCME yang signifikan secara klinis pada pasien tanpa faktor risiko. Meskipun dalam banyak kasus, PCME merupakan suatu gangguan yang dapat resolusi sendiri, pada kasus yang jarang terjadi, kondisi ini dapat menyebabkan gangguan penglihatan jangka panjang yang sulit tangani (Grzybowski et al, 2016). Lobo dkk. menunjukkan bahwa edema makula mencapai maksimum pada 6 minggu, setelah itu, sebagian besar kasus dapat pulih sendiri. Meskipun tujuh mata (22%) masih mengalami edema makula dalam 30 minggu. (lobo, et al 2004). Henderson et al, melaporkan bahwa PCMO pada pasien setelah operasi katarak sembuh dalam 249,0 ± 2,8 hari tanpa pengobatan. (Handerson et al, 2007)

Permeabilitas abnormal dari kapiler perifoveal retina dapat terjadi dalam berbagai kondisi, termasuk retinopati diabetik, central vein occlusion (CRVO), branch retinal vein occlusion (BRVO), semua jenis uveitis (terutama pars planitis), dan retinitis pigmentosa. Cystoid Macular Edema (CME) dapat terjadi setelah operasi mata, seperti ekstraksi katarak (Sindrom Irvine-Gass), operasi retinal detachment, vitrektomi, prosedur glaukoma, fotokoagulasi, dan kriopeksi. Ini juga dapat dipicu atau diperburuk oleh obat-obatan, misalnya analog prostaglandin yang digunakan untuk mengobati glaukoma atau obat antikanker seperti interferon. Proses penyakit subretinal (misalnya, neovaskularisasi koroid, hemangioma koroid, atau ablasi retina subklinis) juga harus dipertimbangkan ketika CME terdeteksi (AAO Retina and Vitreous, 2019)

2.1.1. Definisi

Cystoid Macular Edema (CME) dideskripsikan sebagai peningkatan permeabilitas kapiler perifoveal dengan akumulasi cairan pada retina di lapisan nukleus dalam dan pleksiform luar yang sering dikaitkan dengan peradangan intraokular dan dimediasi melalui pelepasan prostaglandin dan leukotrien. (AAO, Lens and Catarct 2019) Cystoid makular edema (CME) ditandai dengan edema intraretina yang terdapat dalam ruang sistoid seperti sarang lebah. Sumber edema adalah

permeabilitas kapiler retina perifoveal yang abnormal, yang terlihat pada angiografi fluorescein sebagai kebocoran fokal kecil multipel dan pengumpulan zat warna di ruang sistoid ekstraseluler. Temuan OCT termasuk penebalan retina difus dengan area kistik dengan reflektifitas rendah yang berada lebih dominan di lapisan inti dalam dan lapisan pleksiform luar. (AAO, Retina and Vitreus, 2019)

Berbagai metode berbeda yang telah digunakan untuk mendiagnosis CME. Hal ini dapat ditentukan dari temuan angiografi dengan fluorescein angiografi, dari temuan klinis funduskopi, penurunan ketajaman visual, dan dari hasil pemeriksaan optical coherence tomography (OCT) didapatkan penebalan makula subfield sentral. Tingkat kejadian PCME sangat bervariasi sesuai dengan metode diagnosis (Tabel 1). Selain itu, kejadiannya telah menurun dengan teknik operasi katarak yang kurang invasif dan kurang traumatis (Tabel 1). Dengan demikian, sulit untuk membandingkan kejadian PCME antara studi yang didasarkan pada teknik operasi yang berbeda dan teknik diagnostik yang berbeda (Tabel 1). (Grzybowski, et al. 2016)

Tabel 2.1. Insidensi Pseudophacic Cystoid Macular Edema pada berbagai teknik operasi katarak tanpa komplikasi (Grzybowski, et al. 2016)

Cataract extraction technique	Incidence of clinically significant PCME	Incidence of PCME defined by FA	Incidence of PCME defined by OCT
Intracapsular cataract extraction	8%[1]	36%–60%[5]	Not available
Extracapsular cataract extraction	0.8%–20%[2]	16%–32.2%[6,7]	Not available
Phacoemulsification	0.1%–2.35%[3]	20%–54.7%[8,9]	3%–41%[10,11]
Femtosecond-assisted cataract surgery	1.18%[4]		1.18%[4]

2.1.2. Faktor resiko

Risiko PCME lebih rendah pada operasi fekoemulsifikasi dibandingkan dengan ECCE (*extracapsular cataract extraction)* atau ICCE (*intracapsular cataract extraction)* hal ini karena rendahnya respon inflamasi pasca operasi (Pande et al, 1996). Respon inflamasi dan risiko CME dipengaruhi oleh energi fekoemulsifikasi yang lebih besar dari 1 Joules (Ferrari et al, 1999). Komplikasi bedah secara dramatis meningkatkan risiko CME. Ruptur kapsul posterior dikaitkan dengan kejadian CME klinis 11,5% hingga 20% pada pasien yang menjalani fakoemulsifikasi. Pada mereka yang menjalani ECCE, insidennya mungkin setinggi 30,8%. Fragmen lensa yang tertinggal semakin meningkatkan risiko klinis CME menjadi sebanyak 29% setelah fakoemulsifikasi (Scott et al 2003).

Ruptur kapsul posterior selama operasi katarak merupakan komplikasi intraoperatif yang berpotensi serius yang sangat terkait dengan peningkatan risiko

PCMO. Chu et al melaporkan risiko relatif 2,61 pada mata dengan ruptur kapsul posterior dengan atau tanpa kehilangan vitreus. Law et al, menyoroti bahwa pasien yang yang mengalami ruptur kapsul posterior akan mengalami PCME yang lebih tinggi secara statistik atau memerlukan vitrektomi intraoperatif dengan rasio odds 3,35, dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami PCMO klinis. (Law et al, 2010)

CME kronis terjadi pada operasi katarak yang mengalami komplikasi yang disebabkan oleh traksi mekanis pada retina atau inflmasi yang peresisten, hal ini dapat disebabkan oleh vitreous yang terdapat pada luka operasi katarak. Inflamasi kronis sering sering ditemukan pada implantasi IOL anterior *chamber* yang mengakibatkan trauma pada iris (Everekliogl u et al 2003)

Risiko terjadinya CME setelah operasi katarak sangat dipengaruhi oleh faktor individu pasien serta kejadian intraoperatif. Dalam literatur diabetes mellitus merupakan faktor risiko yang signifikan dalam terjadinya CME. Penelitian terbaru oleh (Chu et al, 2016) melaporkan peningkatan 4 kali lipat dalam kejadian CME pada pasien diabetes dengan tingkat 4,04%. Sebanyak 4485 mata pasien diabetes, sebelum operasi tidak memiliki edema makula dan setelah dilakukan operasi katarak, berdasarkan ETDRS (*Early treatment diabetic retinpaty study)* didapatkan edema makula 1,8 kali dapat terjadi bahkan tanpa DR *(diabetic retinopaty)*. Risiko meningkat secara signifikan menjadi 6,23 kali lebih mungkin dengan adanya DR pra operasi, dan meningkat secara proporsional dengan meningkatnya keparahan DR.

Sebuah studi dari 139.759 operasi katarak yang dilaporkan oleh Schmier et al, juga melaporkan tingkat PCMO menjadi lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes (masing-masing 3,05% dan 1,73%). Pasien dengan riwayat *Diabetic Macular Edema* memiliki risiko lebih besar untuk terjadinya edema makula pasca operasi (Schmier et al, 2007).

Uveitis merupakan faktor risiko yang umumnya terlibat dalam terjadinya CME setelah operasi. Chu et al menyatakan bahwa mata dengan diagnosis uveitis sebelumnya memiliki resiko 2,88 kali terhadap terjadinya CME, dibandingkan dengan kejadian 1,17% pada pasien yang tidak memiliki faktor risiko uveitis. Studi lain mengidentifikasi bahwa mata dengan peradangan aktif dalam 3 bulan sebelum operasi memiliki risiko 6,19 kali lebih besar terkena PCMO dibandingkan dengan mata tanpa inflamasi. Namun, pada mata dengan uveitis yang terkontrol dengan baik, hasil

yang serupa dengan mata yang sehat dapat dicapai dalam 3 bulan pasca operasi (Bélair, et al, 2009)

Oklusi vena retina sebelumnya (RVO) merupakan faktor risiko utama lain terjadinya CME. Henderson et al melaporkan bahwa riwayat RVO secara signifikan terkait dengan terjadinya CME pasca operasi pada pasien yang sebelumnya tidak didapatkan adanya edema makula melalui pemeriksaan fluorescein angiografi dan OCT sebelum operasi. Chu et al melaporkan pasien dengan RVO 4,47 kali lebih beresiko terhadap terjadinya CME. Faktor risiko lain yang dilaporkan terkait dengan peningkatan risiko PCMO termasuk membran epiretinal dan riwayat penanganan ablasi retina. (Chue et al, 2016)

Penggunaan obat glaukoma topikal merupakan faktor risiko yang berpotensi dalam perkembangan PCMO. Dalam uji coba terkontrol secara acak dalam jumlah kecil, pasien yang diacak untuk analog prostaglandin topikal (bimatoprost, latanoprost, dan travoprost), menghasilkan lebih banyak flare pada segmen anterior mata dibandingkan dengan kelompok plasebo. menurut (Handerson et al, 2005) penggunaan prostaglandin pra operasi dikaitkan dengan peningkatan risiko PCMO. Semua kasus PCMO angiografi ditangani dengan penghentian analog prostaglandin dan pemberian diklofenak topikal. (Arcieri, et al 2005)

2.1.3. Patogenesis

Meskipun CME telah dijabarkan selama bertahun-tahun yang lalu, namun berbagai patofisiologi yang dikemukakan hingga saat ini masih belum pasti. Kebanyakan peneliti setuju bahwa peradangan pasca operasi menjadi penyebab utama CME. Dikemukakan bahwa manipulasi pembedahan pada ruang anterior dapat menyebabkan pelepasan asam arakidonat dari jaringan uveal, dengan produksi leukotrien melalui jalur lipoksigenase atau prostaglandin (PG) melalui jalur siklooksigenase (COX) (Hudes, et al, 1988). Selain itu perubahan mekanik oleh karena traksi dari vitreus yang diberikan pada makula dapat mendorong terjadinya CME (Mentes, 2003)

Mediator inflamasi yang terdapat pada segmen anterior dapat berdifusi secara posterior ke dalam cairan vitreus dan mengganggu sawar darah retinal. Gangguan ini menghasilkan peningkatan permeabilitas kapiler perifoveal dan akumulasi cairan di dalam retina (Flac Aj, 1998). Proses operasi menghasilkan pelepasan mediator inflamasi yang signifikan, termasuk asam arakidonat, sumber kaskade inflamasi,

sitokin proinflamasi, lisozim atau VEGF. Hal ini menyebabkan gangguan pada sawar darah-retina dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.

Belum diketahui secara jelas mengapa cairan yang bocor dari kapiler perifoveal terakumulasi di dalam makula, meskipun produksi dan distribusi sitokin inflamasi secara masif di seluruh retina. Menurunnya reabsorpsi cairan pada makula dapat dijelaskan karena dengan tidak adanya pembuluh darah pada zona avaskuler dikombinasikan dengan aktivitas metabolik yang tinggi dari fovea (Tsilimbaris, et al, 2013)

Pasien yang memiliki tanda-tanda inflamasi pasca operasi memeliki kecenderung mengalami CME (Ursell, et al, 1999). Pengamatan ini menunjukkan bahwa tingkat peradangan menentukan keparahan CME, mulai dari bentuk yang sangat ringan hingga yang signifikan secara klinis. Karena peradangan pasca operasi terkait erat dengan setiap prosedur operasi katarak, kasus tanpa komplikasi juga menyebabkan peningkatan ketebalan *Centreal macular thickness* (CMT). Dalam sebuah studi oleh Perente et al, CMT yang diukur dengan menggunakan OCT meningkat secara signifikan antara 1 dan 6 bulan pasca operasi (Parente, et al, 2007). Peningkatan ketebalan makula yang moderat antara minggu pertama dan keenam setelah operasi diamati, tetapi tidak ada korelasi yang signifikan antara CMT dan *Best corrected visual acuity* (BCVA) (Von jagow et al, 2007). Peningkatan CMT moderat dalam 3 bulan pertama pasca operasi tidak menyebabkan gangguan penglihatan pada pasien tanpa CME dan ketebalan makula secara bertahap menurun ke nilai awal pada akhir periode 3 bulan. Ketebalan makula lebih tinggi didapatkan pada pasien setelah operasi katarak yang mengalami komplikasi dibandingkan pada mereka yang prosedur operasinya lancar (Akcay et al, 20012).

2.1.4. Diagnosis Cystoid Macular Edema

Pada CME ditemukan penurunan ketajaman pengelihatan 6/9 atau lebih buruk dengan didapatkan edema makula yang di identifikasi dengan dengan slit lamp biomikroskop, floresens angiografi, dan OCT. gejala lain yang sering dirtemukan termasuk hilangnya sensitivitas kontras, metamorfopsia dan skotoma sentral. Pada slit-lamp biomicroscopy, sebagian besar kasus PCME yang signifikan secara klinis dapat dinilai sebagai hilangnya refleks cahaya foveal yang terkait dengan hilangnya depresi foveal. Kista intraretina, peri-foveal dan bintik kuning di area foveal mungkin dapat di identifikasi. (Flach AJ, 1998)

Dalam banyak kasus, PCME mungkin tidak dapat dideteksi dengan biomikroskopi slit-lamp saja, dan edema foveal subklinis kurang dari 300 mikrometer lebih baik di evaluasi melalui pencitraan retina. (Staurenghi G, 2011) Saat ini, pencitraan OCT digunakan secara luas dalam diagnosis dan follow-up PCMO dengan pencitraan minimal invasif, cepat dan aman (Ouyang Y, 2010).

Optical coherence tomography (OCT) adalah modalitas pencitraan non-invasif dan non-kontak yang menghasilkan gambar jaringan dengan resolusi mikrometer. OCT merupakan alat diagnostik yang dapat melakukan pencitraan jaringan secara tomografi/*crosssectional* dengan resolusi aksial ≤10 mikron menggunakan gelombang cahaya. Pencitraan OCT mampu memberikan informasi mengenai tomografi retinal yang mirip dengan histopatologi retina in vivo. Teknik pencitraan konvensional termasuk fotografi fundus dan angiografi fluorescein hanya mampu menghasilkan informasi diagnostik retina secara topografi sehingga kehadiran OCT menghasilkan informasi mengenai tomografi retina yang melengkapi teknik topografi konvensional. (Staurenghi G et al, 2014). SD-OCT merupakan alat diagnostik untuk lapisan jaringan makula dan retina dengan sensitivitas 0,87% dan spesifisitas 0,98%. Pemeriksaan makula ditampilkan pada sembilan sektor menurut Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). (Tatrai E,2011)

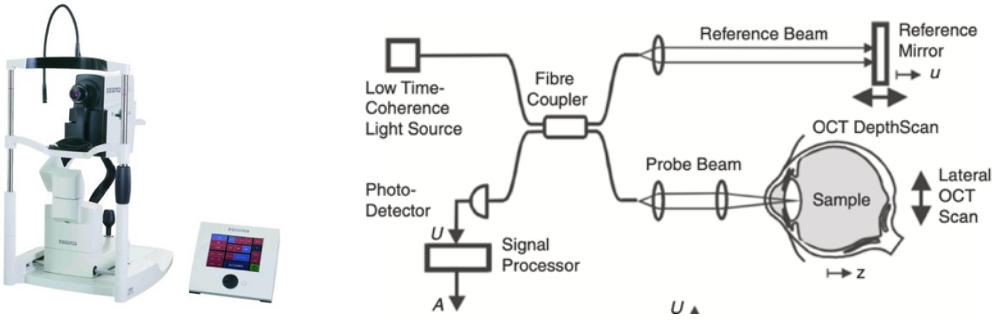
Spectral Domain OCT (SD-OCT) menggunakan sumber cahaya inframerah yang berpusat pada panjang gelombang sekitar 840 nm dengan kecepatan pemindaian sekitar 100.000 A-scan per detik. Teknik pencitraan OCT yang terbaru adalah *swept source* OCT SS-OCT yang memiliki panjang gelombang cahaya sekitar 1050 nm dan kecepatan pemindaian yang tinggi sekitar 100,000-400,000 sehingga memberikan visualisasi yang lebih baik pada struktur dibawah epitel pigmen retinal. (Wilkinson et al, 2017)

Tabel 2.2. Perbandingan fitur *optical cherence tomography* (Bhende et al, 2017)

Type of OCT	Image acquisition	Scanning speed	Axial resolution	Transverse resolution	Range of imaging
Time domain	Superluminescent diode (810 nm) single photon detector, moving mirror	400 A-scans per second	10 µm	20 µm	Vitreoretinal interface to RPE
Spectral domain	Broadband superluminescent diode source (840 nm), array of detectors, fixed mirror	27,000-70,000 A-scans per second	5-7 µm	14-20 µm	Posterior cortical vitreous to sclera using EDI mode
Swept source	Swept-source tunable laser (1050 nm), single detector	100,000-400,000 A-scans per second	5 µm	20 µm	Posterior cortical vitreous to sclera (superior to SD OCT with EDI)

RPE: Retinal pigment epithelium, EDI: Enhanced-depth imaging, SD OCT: Spectral-domain OCT, OCT: Optical coherence tomography

Prinsip kerja OCT adalah dengan menggunakan gelombang suara frekuensi tinggi yang berasal dari OCT diluncurkan ke mata kemudian dipantulkan oleh beberapa batas-batas antar mikrostruktur yang berbeda. Perangkat ini merupakan perangkat non-kontak dan non-invasif dengan memiliki panjang gelombang cahaya inframerah (820nm) yang diproyeksikan ke retina. Cahaya dipantulkan dari batas-batas antara mikrostruktur dan tersebar secara berbeda pada jaringan yang memiliki sifat optik berbeda. Cahaya yang dipancarkan masuk ke mata secara simultan akan merambat masuk ke mata dan ke sebuah cermin rujukan *(referrence mirror)*. Alat ini mengukur intensitas dan echo-time delay dari sinar yang di pancarkan kembali dari suatu jaringan. Variasi karakteristik optik jaringan retina menyebabkan perbedaan intensitas pantulan/*reflectivity*. Pola interferensi gelombang yang dihasilkan oleh superposisi gelombang dari cermin rujukan dan gelombang cahaya dari retina akan diterjemahkan oleh komputer menjadi suatu pencitraan dengan simbol warna. Gambar yang dihasilkan memiliki resolusi aksial ≤10 mikron dan resolusi transversal 20 mikron. (Bille et al, 2019)



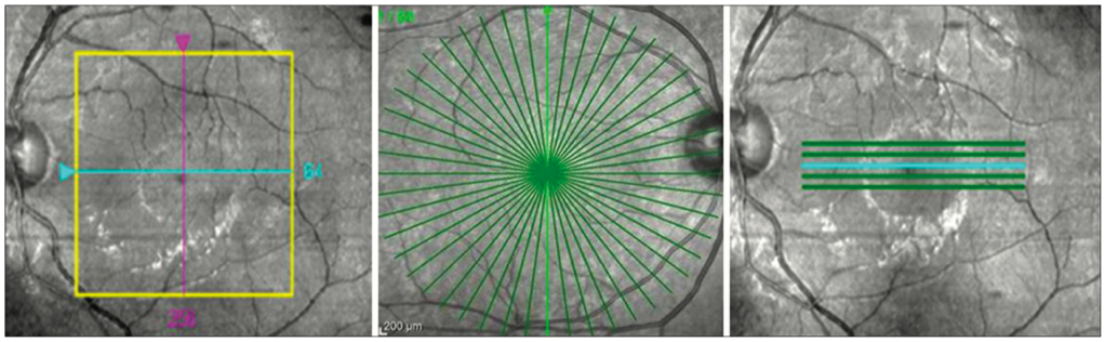
Gambr 2.1. Alat *Spectral Domain-Optical coherence Tomography* (kiri), B.Prinsip kerja TD-OCT: cahaya yang berasal sumber objek dibagi menjadi *reference beam* dan c*central beam*. *Back reflected* yang berasal dari probe digabung dan di rekam oleh detektor. Prinsip kerja alat ini serupa dengan SD-OCT yang menggunakan *spectrometer* sebagai detektor (kanan. (Bille et al, 2019)

Pengukuran ketebalan retina merupakan suatu metode kuantitatif yang dihasilkan oleh OCT dan umum digunakan untuk memantau proses penyakit atau respons pengobatan (Bressler, 2014). Berdasarkan nomenklatur internasional untuk OCT, ekspertise pencitraan retina dapat diklasifikasi berdasarkan landmark anatomi yang dapat diidentifikasi pada SD-OCT pada makula normal. (Staurenghi et al, 2014). Setiap sistem OCT memiliki segmentasi algoritme bawaan yang mampu

mengidentifikasi perbedaan reflektansi tiap lapisan dan batas retina, kemudian sistem scan menempatkan garis di atas batas dalam dan luar retina sehingga hal ini mampu menghasilkan total ketebalan retina (Bhende, et al 2017)

Beberapa mesin OCT dapat menggambarkan lapisan retina termasuk segmen luar fotoreseptor dan epitel pigmen retina (RPE). Koreksi garis segmentasi secara manual dimungkinkan jika terdapat segmentasi artefak dan ketebalan retinal dapat diukur secara manual menggunakan fungsi kaliper yang terdapat pada perangkat seperti protokol pemindaian kubus 3D, pemindaian radial menghasilkan garis ETDRS dengan nilai ketebalan yang ditampilkan di setiap zona (gambar 2) (Bhende, et al 2017).

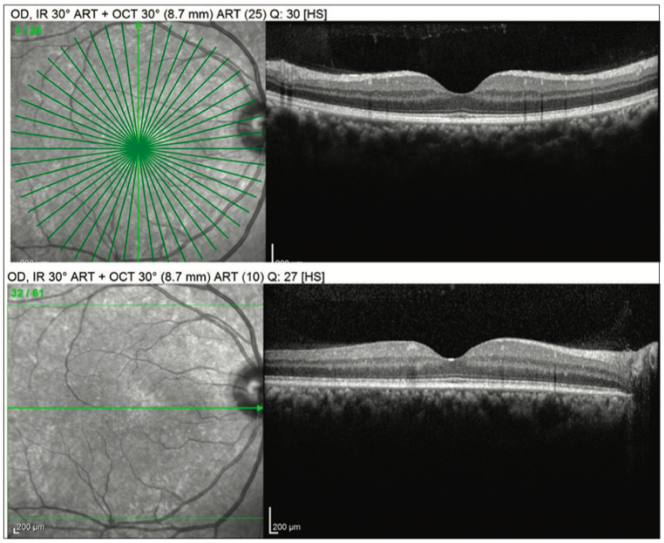
Semua instrumen OCT menggunakan *internal limiting membrane* sebagai batas retina bagian dalam. Batas retina luar dapat berupa salah satu dari tiga lapisan retina luar yang tampak berupa gambaran hiper-reflektif, misalnya SD-OCT dan Cirrus *high definition* OCT mampu mengambil gambaran pada lapisan terluar RPE, sementara alat RTVue mengambil gambar pada batas bagian dalam dari garis kedia hiper-reflektif, garis zona interdigitasi. (Wolf-schnurrbusch, et al 2009) Oleh karena itu, nilai normatif ketebalan retinal meupakan hal unik untuk mesin yang digunakan dan latar belakang etnis subjek tersebut. (Girkin, 2011)



Gambar 2.2 Protokol yang umum digunakan untuk SD-OCT: *macular cube* (kiri), pemindaian garis radial (tengah), dan pemindaian raster (kanan)

Protokol pemindaian yang digunakan di sistem SD - OCT yang umum digunakan untuk pemindaian makula adalah pemindaian tiga dimensi (3D), pemindaian radial, dan pemindaian raster (gambar 2). Pemindaian 3D terdiri dari sejumlah pemindaian garis horizontal (gambar 2, kiri) tersusun kotak persegi panjang 6 mm × 6 mm, 7 mm × 7 mm, atau 12 mm × 9 mm. Hal ini menghasilkan tampilan 3D

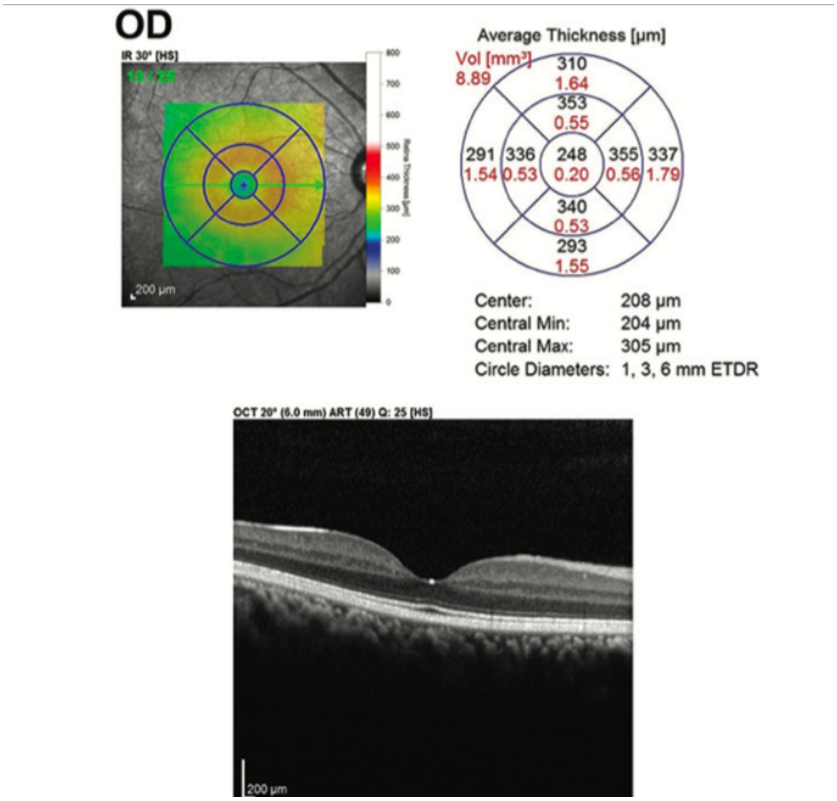
dari gambar yang memungkinkan implementasi analisis tingkat tinggi yang kompleks, misalnya, *C-scan*, peta topografi, dan volume kista dan memberikan tampilan makula secara holistik. Pemindaian radial (gambar 2 dan gambar 3) terdiri dari 24 garis yang tersusun dalam sudut 30 derajat yang sama dengan sumbu yang bertepatan pada fovea, sehingga bila terdapat lesi dapat langsung di hubungkan kemudian di dokumentasikan. Pemindaian raster (gambar 2, kanan) merupakan serangkaian pemindaian garis paralel yang dapat diorientasikan pada setiap sudut dan memiliki resolusi yang lebih tinggi. (Bhende, et al 20171)



Gambar 2.3 Pemindaian radial 24 baris 30 ° (8,7 mm) dengan ART 25 diambil dalam mode kecepatan tinggi (atas) Pemindaian volume tiga dimensi kutub posterior dari 61 pemindaian garis horizontal dengan ART 10 (bawah). Gambar dari Spectralis OCT, Heidelberg

Ketebalan makula dilaporkan dalam peta makula ETDRS diameter subbidang tengah 1 mm dan sedangkan subbidang dalam dan luar masing-masing memiliki diameter 3 mm dan 6 mm (Gambar 4). Ketebalan retina pada subbidang dalam dan luar, Central Foveal Thickness (CFT), Center Point Thickness (CPT), dan volume makula dihitung. CPT didefinisikan sebagai rata-rata 6 scan radial yang berpusat di foveola, sedangkan CFT didefinisikan sebagai rata-rata dari semua titik dalam lingkaran diameter 1 mm yang mengelilingi fiksasi. (Appukuttan, et al. 2014). CFT merupakan ketebalan retina rata-rata pada lingkaran 1 mm yang memiliki nilai diagnostik yang tinggi dan berkorelasi dengan ketajaman visual (Browning, et al 2007). Perubahan ketebalan retina antara dua kode warna membantu dalam

mengidentifikasi perubahan absolut di area penebalan/penipisan retina. Perbandingan pengukuran ketebalan retinal antar mesin OCT harus dilakukan dengan hati-hati karena perbedaan penempatan garis segmentasi yang menentukan ketebalan retinal. (Bhende, et al 2017)

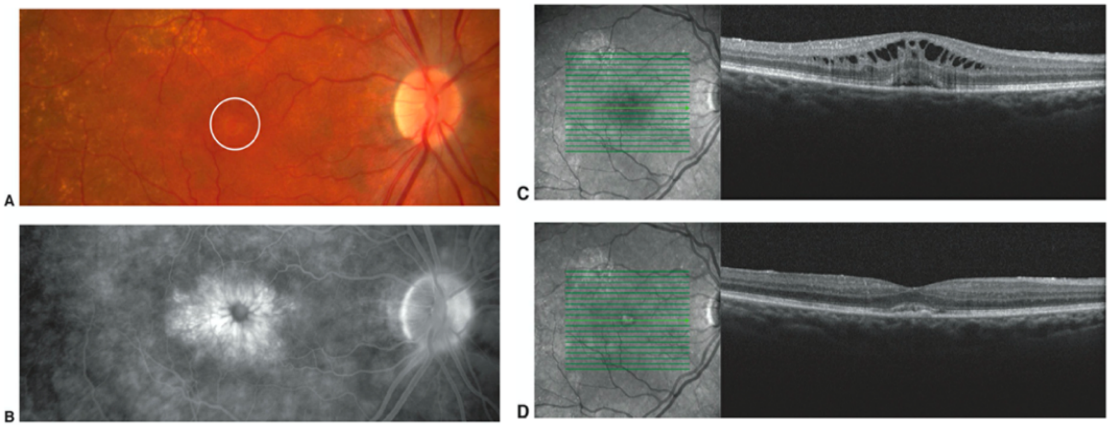


Gambar 2.4. Peta ketebalan makula menggunakan lingkaran ETDRS berukuran 1 mm, 3 mm, dan 6 mm yang menunjukkan ketebalan retina rata-rata tiap masing-masing bidang yang terdiri dari 9 subbidang.

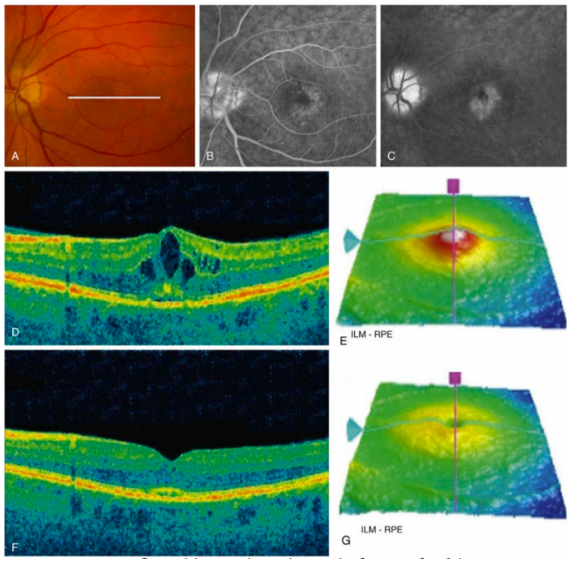
OCT memiliki keuntungan sebagai teknik pencitraan yang lebih cepat dan non-invasif, yang juga dapat memberikan penilaian kuantitatif dari ketebalan makula yang dapat digunakan untuk memantau perjalanan klinis dan untuk membuat keputusan terapeutik. CME ditandai dengan edema intraretinal yang terdapat dalam ruang sistoid yang menyerupai gambaran sarang lebah. Meskipun patogenesis CME tidak diketahui dengan pasti namun hasil akhir dari patogenesis CME berupa peningkatan permeabilitas kapiler perifoveal dengan akumulasi cairan di lapisan inti dalam dan lapisan plexiform luar. Sumber edema berasal dari permeabilitas kapiler retina perifoveal yang abnormal, yang terlihat pada fluorescein angiography tampak

beberapa kebocoran fokal kecil dan *pooling* kontras yang terlambat di ruang sistoid ekstraseluler. (AAO, Lens and cataract 2019)

Temuan OCT pada CME meliputi penebalan retina difus dengan area kistik yang memiliki reflektifitas rendah, lebih menonjol pada lapisan inti dalam dan lapisan plexiform luar. Temuan OCT berkorelasi dengan studi histologis yang menunjukkan pembengkakan pada bagian dalam di antara glia müllerian. Secara anatomi pada foveal terbentuk susunan radial glia dan serat dalam Henle, tampilan *pooling* ini secara klasik membentuk pola yang menyerupai "kelopak-bunga" (petaloid) (gambar 5). Pada kasus yang berat dapat juga dikaitkan dengan vitritis dan pembengkakan *optic nerve head* saraf optik. (AAO, Retina and vitreous 2019).



Gambar 2.5. pseudofakik (CME). A, Foto fundus berwarna *optic nerve head* dan makula 3 bulan setelah operasi katarak. B, Gambar angiografi fluoresens pada fase pertengahan menunjukkan hiperfluoresensi kistik, dengan pola petaloid (kelopak bunga). C, OCT menunjukkan penebalan retina kistik dan lesi vitelliform subfoveal. D, Setelah 8 minggu terapi topikal steroid dan antiinflamasi nonsteroid. (AAO, Retina and Vitreus 2019)



Gambar 2.6. CME. Mata kiri pria 64 tahun 30 hari setelah operasi fakoemulsifikasi. Ketajaman visual adalah 20/50. (A) Pemindaian fundus berwarna dengan beberapa perubahan kistik. (B, C) Angiografi fluoresens yang menunjukkan pola kebocoran petaloid yang klasik. (D) B-scan menunjukkan kista intraretinal sebagai ruang hiporeflektif di dalam retina. (E) Peta ketebalan retina menunjukkan peningkatan ketebalan retinal karena adanya kista. (F, G) Pasien yang sama setelah 45 hari pengobatan dengan obat antiinflamasi nonsteroid topikal. Ketebalan retinal menurun dan kista intraretinal menghilang. (Wilkinson, el al 2017)

CME dapat dikenali dengan penurunan penglihatan yang tidak dapat dijelaskan, dengan penampilan petaloid pada ruang kistik pada makula pada pemeriksaan oftalmoskopi atau fluorescein angiografi (Gambar 6B,C), atau dengan daerah kistik yang memiliki reflektifitas rendah dan penebalan retinal pada (SD-OCT) (Gambar 6B). Bukti angiografik CME terjadi pada 40%-70% mata setelah ICCE dan pada sekitar 1% -19% mata setelah ECCE melalui ekspresi nukleus atau fakoemulsifikasi. Studi OCT dapat mendeteksi penebalan makula pasca operasi hingga 41% mata setelah fakoemulsifikasi. Sebagian besar pasien yang terkena tidak menunjukkan gejala, meskipun beberapa pasien memiliki gangguan berupa kehilangan sensitivitas kontras tanpa distertai penurunan ketajaman penglihatan pada kartu Snellen. (AAO, Retina and vitreous, 2019) Pemindaian OCT pada kasus CME pada waktu yang berbeda setelah operasi katarak ditunjukkan (Gambar 14) (Grzybowski et al, 2016)

2.1.5. Penatalaksanaan Pseudofakik CME

Operasi katarak modern merupakan prosedur yang efisien dan umumnya dikaitkan dengan hasil visual yang baik. Meskipun peningkatan prosedur bedah katarak, hal ini dapat meningkatkan kejadian CME yang mengakibatkan penglihatan pasca operasi menjadi kurang optimal. Untuk mendapatkan *outcome* yang baik, dokter mata harus tahu kapan dan bagaimana menangani komplikasi ini secara efektif. Pilihan penatalaksanaan sesuai dengan berbagai mekanisme yang telah dikemukakan mengenai pembentukan CME. Kortikosteroid dan NSAID topikal, baik sebagai terapi tunggal atau terapi kombinasi, adalah pendekatan pengobatan lini pertama yang umum digunakan. (Guo s et al, 2015)

Komite klinis dari American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) menerbitkan laporan mengenai NSAID topikal sebagai regimen penting bagi ahli bedah yang melakukan operasi katarak rutin dan rumit dan menekankan efektivitas NSAID untuk mengurangi rasa sakit, mencegah miosis intraoperatif, mengurangi inflamasi pascaoperasi, dan mengurangi kejadian CME (Hofmann, 2016)

Terapi pengobatan dari CME pasca operasi biasanya dimulai dengan rangkaian obat antiinflamasi seperti kortikosteroid topikal, NSAID, atau keduanya. Durasi penanganan PCME dengan menggunakan obat topikal masih diperdebatkan, dan biasanya diresepkan dari 4 hingga 12 minggu (Handerson et al 2007). Terapi antiinflamasi topikal mungkin memerlukan waktu 3-6 bulan untuk mengatasi CME kronis, dan kondisi ini dapat akseserbasi setelah terapi dihentikan. (AAO, Lens and cataract 2019).

Pengobatan awal CME tanpa komplikasi terdiri dari kortikosteroid topikal standar tambahan pasca operasi, seperti 1% prednisolon asetat, 1% prednisolon fosfat, atau 0,1% deksametason yang diberikan empat kali sehari. Steroid topikal biasanya diberikan satu tetes empat kali sehari selama 1 sampai 2 minggu pertama dan kemudian dosis diturunkan 1 tetes tiap hari tiap 1 minggu kemudian dihentikan. Pengurangan dosis bisa lebih lama jika terjadi peningkatan inflamasi pascaoperasi yang signifikan. (Bartlett, 2007). Topikal NSAID seperti Natrium diklofenak 0,1% atau 0,5% ketorolak, dapat diberikan 3-4 kali sehari. NSAID topikal yang paling umum digunakan adalah diklofenak, ketorolak trometamin, bromfenak, flurbiprofen, indometasin dan nepafenak. (O'Brien, 2005).

Jika pengobatan topikal gagal, injeksi steroid subtenon atau hanya injeksi kortikosteroid mungkin efektif. Dalam kasus yang sulit tangani, pemberian penghambat anhidrase karbonat sistemik dapat bermanfaat. Anti-VEGF telah digunakan dengan sukses pada kasus CME kronis yang tidak berespon terhadap pengobatan konvensional. (AAO, Lens and cataract 2019)

Terapi bedah dapat diindikasikan bila edema gagal berespons terhadap terapi medis. Bila terdapat material lensa yang tertinggal maka harus di ekstraksi. Nd: YAG laser vitreolysis atau vitrectomy dapat digunakan untuk mengangkat cairan vitreus yang menempel pada daerah insisi sehingga mengurangi kelainan bentuk iris atau traksi vitreomakuler. Jika IOL mengalami malposisi dan menyebabkan uveitis kronis, maka dapat dilakukan reposisi atau pertukaran lensa dapat membantu. (AAO, Lens and cataract 2019). Jika pendekatan ini tidak efektif, aplikasi kortikosteroid intravitreal dan agen Anti-VEGF dapat menjadi pilihan. Pada mata dengan CME kronis dan disertai traksi vitreomakuler, vitrektomi pars plana dapat dipertimbangkan.

a Kortikosteroid

Kortisol telah diketahui memiliki efek anti-inflamasi sejak awal tahun 1940. Kortisol merupakan glukokortikoid utama dalam tubuh yang disekresikan oleh korteks adrenal dan terbukti bermanfaat untuk inflamasi okular. Reseptor glukokortikoid manusia terletak pada lokus kromosom 5q31-32. Terdapat beberapa variasi pada struktur dan ekspresi gen sehingga membentuk derivat yang beragam. Sampai saat ini kortikosteroid masih sering digunakan sebagai tatalaksana inflamasi berat pada segmen anterior dan posterior. Lebih efektif pada kondisi akut dan terbukti menimbulkan proteksi pada stuktur okular dari efek buruk respon inflmasi seperti pembentukan skar dan neovaskularisasi. (Barlett, 2007)

Dalam praktik klinis, merupakan prosedur standar untuk menekan respons pascaoperasi dengan obat tetes topikal steroid dan/atau tetes ant iinflamasi nonsteroid topikal dan untuk memantau resolusi inflamasi pascaoperasi setelah 4 hingga 6 minggu. Pemeriksaan menggunakan biomikroskopi slit-lamp digunakan untuk mendeteksi dan merekam respon inflamasi kornea, konjungtiva, bilik mata depan, dan makula. (Barlett, 2007)

Farmakokinetik

Kemampuan steroid menembus permukaan kornea, distribusi dan metabolismenya sangat bervariasi bergantung pada strukturnya. Untuk menembus kornea yang terdiri atas lapisan hidrofobik pada epitelium dan hidrolifik pada stroma media, struktur steroid cukup ideal karena bersifat bifasik. Namun hal tersebut bergantung pada modifikasi dari dasar struktur steroid itu sendiri apakah molekul dasarnya dicampur dengan molekul yang lebih hipofilik atau sebaliknya. Modifikasi tersebut tidak hanya berpengaruh pada kemampuan penetrasi okular dan metabolismenya akan tetapi formulasi dari produk steroid tertentu. Molekul yang bersifat larut air pada umumnya akan diformulasikan dalam bentuk sediaan solution sedangkan yang bersifat larut lemak dalam bentuk sediaan suspense dan salep. Selain itu, turunan asetat dan alcohol yang digunakan sebagai molekul dasar pada modifikasi beberapa sediaan steroid bersifat lebih lipofilik sehingga memungkinkan penetrasi pada kornea yang intak lebih baik dibandingkan dengan fosfat yang bersifat larut air. (Barlett, 2007).

Pemberian tetes topikal mata merupakan salah satu metode yang paling umum di aplikasikan, steroid dapat diukur dalam aqueous humor manusia dalam waktu 15-30 menit. (McGhee, 1989). Pemberian obat topikal (tetes dan salep) merupakan cara pemberian kortikosteroid yang paling umum digunakan pada mata. Kebanyakan kortikosteroid topikal penetrasi masuk ke mata melalui kornea. Beberapa parameter farmakokinetik kortikosteroid topikal yang menunjukkan tingkat permeasi kornea dirangkum dalam tabel 3

Tabel 2.3. Konsenrasi kortikosteroid pada humor aquos setelah pemberian topikal dan subkonjungtiva (Bartlett, 2007)

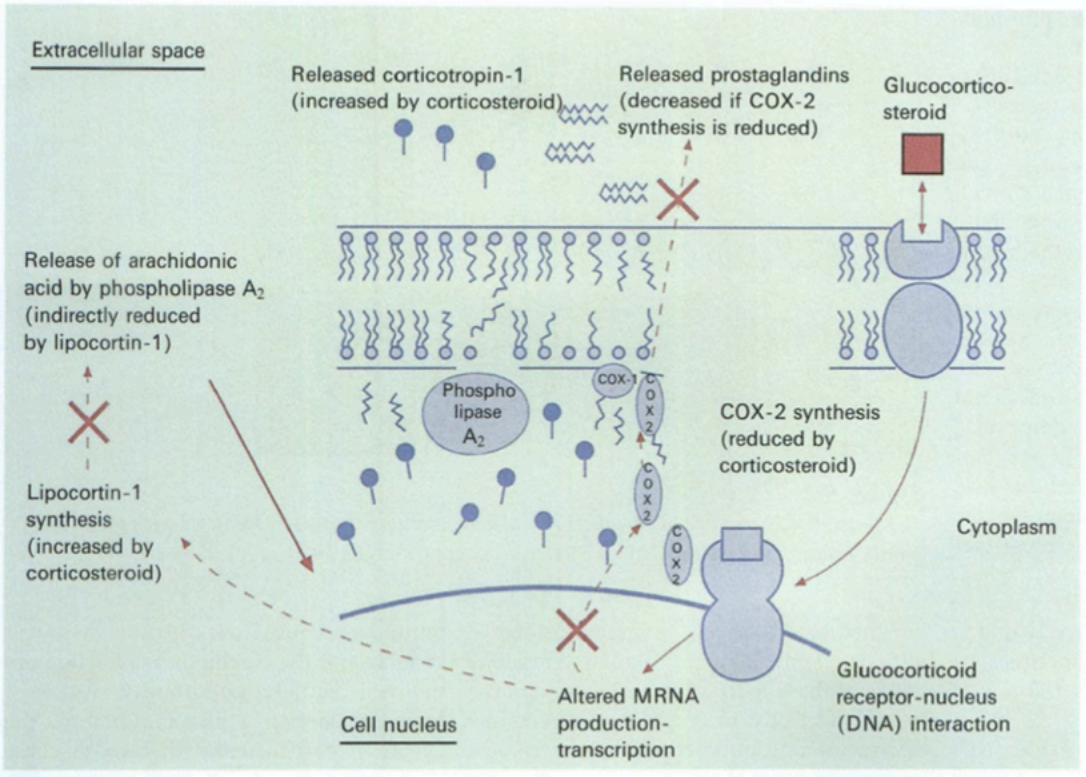
Drug	Route	Dose (Number of drops, frequency of instillation)	Mean peak aqueous concentration (ng/mL)	Time to peak concentration (minutes)	Aqueous concentration at 12 hours (ng/mL)	Aqueous concentration at 24 hours (ng/mL)
Dexamethasone alcohol	Topical (drops)	0.1% (1)	31	90–120	3.1	NA
Dexamethasone – cyclodextrin-polymer co-complex	Topical (drops)	0.32% (1)	140	150	NA	NA
Dexamethasone disodium phosphate	Topical (drops)	0.1% (10)	30.5	55	NA	NA
Prednisolone acetate	Topical (drops)	1% (1)	669.9	120	99.5	28.4
Prednisolone acetate	Topical (drops)	1% (1)	1130	30–45	NA	NA
Prednisolone sodium phosphate	Topical (drops)	0.5% (1)	25.6	90–240	0	NA
Betamethasone phosphate	Topical (drops)	0.5% (1)	7.7	90–120	2.5	0.4
Fluorometholone alcohol	Topical (drops)	0.1% (1)	5.1	31–60	NA	NA
Clobetasone butyrate	Topical (ointment)	0.1% (1)	0.1	810	0.1	NA
Betamethasone phosphate	Topical (ointment)	0.1% (1)	20.3	810	20.3	NA
Hydrocortisone acetate 2.5%	Subconjunctival	0.5 mL (1)	214×10^3	10	NA	103×10^3
Dexamethasone sodium phosphate 0.4%	Subconjunctival	0.5 mL (1)	268×10^3	10	NA	123×10^3

Farmakodinamik

Kortikosteroid bekerja dengan mempengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul kortikosteroid memasuki sel melewati membrane plasma melalui difusi pasif dan bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel dna membentuk kompleks reseptor-steroid. (FKUI). Setelah mengikat reseptor, kompleks obat-reseptor mentranslokasi ke dalam nukleus, mengikat DNA, dan karenanya mengaktifkan atau menekan transkripsi gen melalui mekanisme yang berbeda. Kompleks dapat menginduksi transkripsi mRNA yang mengarah ke sintesis protein baru (transaktivasi). Protein tersebut termasuk lipocortin, protein yang diketahui menghambat fosfolipase A2 dan, dengan demikian, memblokir sintesis prostaglandin dan leukotrien (Argawal, et al 2014) Reseptor dan mekanisme aksi kortikosteroid dijabarkan pada gambar 7.

Steroid memiliki efek pada hampir setiap komponen sistem imun. Steroid menghambat migrasi dari neutrophil ke ruang ekstrasluler dan perlekatannya pada endotel vaskular jaringan yang sedang mengalami kerusakan atau trauma. Pada dosis terapi, steroid menghambat akses makrofag ke jaringan inflamasi, mengganggu aktivitas limfosit dan mengurangi jumlah limfosit B dan T (Barlett, et al, 2007)

Bukti lain menunjukkan bahwa steroid juga mempengaruhi sel dan substansi lainnya dalam modulasi respon inflamasi di mana paparan basophil pada steroid dapat menghambat pelepasan histamin yang diinduksi oleh stimulus terikat IgE. Steroid juga menghambat fosolipase A2 yang mencegah biosintesis asam arakhidonat serta pembentukan mediator-mediator inflamasi seperti prostasiklin, tromboksan A2, prostaglandin dan leukotriens. (Barlett, 2007. Doughty 2001)

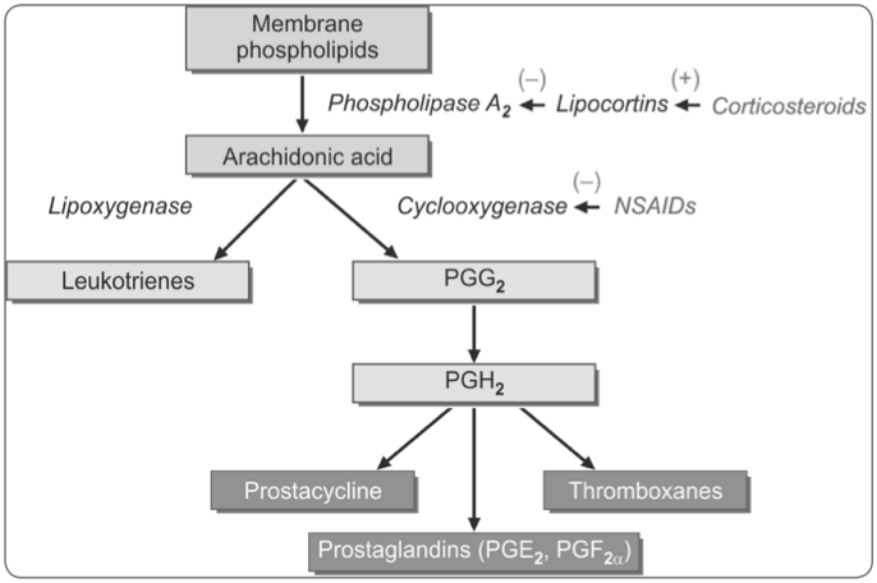


Gambar 2.7.Diagram skema untuk mengilustrasikan kortikosteroid menginduksi mekanisme anti inflamasi termasuk peningkatan sintesis lipocortin-1 dan menurunkan aktifitas sintesis COX-2 (*cyclo-ogxygenase-2).* Hasil akhir berupa pengurangan mediator inflamasi seperti prostaglandin

Efektifitas Kortikosteroid

Peran kortikosteroid dalam terapi CME melibatkan penghambatan sintesis leukotrien dan prostaglandin (PG) (Conway et al, 2003). Kortikosteroid menurunkan produksi PG dengan menghambat fosfolipase A2 dalam kaskade asam arakidonat. Selain sifat anti-inflamasi, kortikosteroid juga menghambat migrasi makrofag dan neutrofil serta menurunkan permeabilitas kapiler dan vasodilatasi (Simone, Whitacre, 2001). Karena kortikosteroid memiliki efek anti inflamasi yang luas dibandingkan dengan non steroid anti-inflamation drug (NSAID) maka banyak dokter mata menggunakan topikal kortikosteroid sebagai bagian dari manajemen peradangan setelah operasi katarak. Yang perlu diperhatikan adalah perbedaan konsentrasi, lipofilisitas, dan aktivitas glukokortikosteroid. Perbedaan-perbedaan ini penting untuk diakomodasi untuk pemilihan dengan tepat efek terapeutik dari pengobatan komparatif atau kombinasi dengan NSAID (Grzybowski et al, 2016).

Pengobatan awal CME tanpa komplikasi terdiri dari kortikosteroid topikal pasca operasi, seperti 1% prednisolon asetat, 1% prednisolon fosfat, atau 0,1% deksametason yang diberikan empat kali sehari. (barrlet, 2007). Kortikosteroid adalah agen antiinflamasi yang poten dan menghambat proses inflamasi di atas tempat kerja NSAID (Gbr.8). Kortikosteroid menghambat pembentukan prostaglandin dengan memproduksi protein yang disebut lipokortin. Lipokortin mengerahkan efeknya pada kaskade prostaglandin dengan menghambat fosfolipase A2. Efek utama adalah penghambatan migrasi sel inflamasi (termasuk neutrofil dan makrofag monosit) ke tempat peradangan. Mereka juga menghambat pelepasan enzim lisosom. Penghambatan prostaglandin E2 mungkin merupakan mekanisme dominan untuk efek anti-inflamasinya. Ada juga bukti untuk efek anti-interleukin-1 dan anti-TNFa. (Gupta SK, 2014)



Gambar 2.8. Penghambatan sintesis prostaglandin. NSAIDs–Non-steroidal anti-inflammatory drugs, PGG 2 –prostaglandin G2, PGH 2 –prostaglandin H2, PGE2-prostaglandin E2 , PGFa2 –prostaglandin Fa 2 ; (+) Efek stimulasi; (–) efek inhibisi (Gupta SK, 2014)

Terapi pengobatan dari CME pasca operasi biasanya dimulai dengan rangkaian obat antiinflamasi seperti kortikosteroid topikal, NSAID, atau keduanya. Uji klinis acak prospektif untuk pengobatan CME kronis ditemukan bahwa terapi kombinasi ketorolac 0,5% dan prednisolon asetat 1,0% empat kali sehari lebih efektif dibandingkan pemberian tunggal dalam meningkatkan ketajaman visual.

Studi oleh McColgin dan Raizman, mengamati efektivitas pemberian diklofenak topikal perioperatif dalam pencegahan CME. Pasien dengan risiko rendah seperti tanpa diabetes, penyakit retina, operasi intraokular sebelumnya, atau katarak yang padat. Kelompok studi menerima diklofenak di rumah selama 2 hari sebelum operasi dan pasca operasi selama 4 minggu, bersama dengan steroid topikal. Kelompok kontrol tidak menerima pengobatan diklofenak tetapi menerima steroid topikal saja. Dari 60 pasien tidak ada pasien dalam kelompok kombinasi yang mengalami CME. Sebaliknya, 12% dari kelompok steroid menagalami CME yang terdokumentasi melalui optical coherence tomography (OCT). Temuan penelitian ini menyarankan penggunaan terapi perioperatif topikal natrium diklofenak ditambah topikal steroid 2 hari sebelum operasi dan 4 minggu pasca operasi katarak dengan sayatan kecil dapat mengurangi kejadian CME pasca operasi dibandingkan dengan steroid saja. (McColgin, 1999)

Efek samping kortikosteroid

Meskipun efektivitas kostikosteroid telah teruji dalam pengobatan inflamasi pada mata, penggunaan kortikosteroid dapat dikaitkan dengan efek samping yang dapat terjadi pada semua rute pemberian sistemik dengan penggunaan topikal pada mata, kulit, dan mukosa saluran pernapasan bagian atas. beberapa komplikasi okular yang paling sering ditemukan pada penggunaan steroid yaitu; posterior subcapsular cataracts; Hipertensi okular atau glaukoma glaucoma; infeksi ocular sekunder; penghambatan penyebuhan epitel kornea; Keratitis; Pernipisan kornea atau melting; Penipisan sklera; dan Uveitis (Jimny, 2004)

Pemberian steroid okular topikal dapat menyebabkan perkembangan katarak pada anak-anak dan orang dewasa. Penggunaan steroid topikal selama beberapa tahun untuk menghilangkan kemerahan yang terkait dengan pemakaian lensa kontak mengakibatkan pembentukan PSC serta glaukoma dan kehilangan bidang visual. Pada kebanyakan pasien, perubahan kejernihan lensa oleh penggunaan terapi steroid tidak secara signifikan mengganggu ketajaman visual. Kurang dari 10% pasien yang mendapatkan terapi jangka panjang mengalami penurunan penglihatan hingga kurang dari 20/60 (6/18).

Peningkatan Tekanan intraokular (TIO) setelah pemberian topikal steroid dapat terjadi pada mata normal dan glaukoma yang berkembang 2 sampai 8 minggu setelah inisiasi terapi. TIO yang meningkat dikatikan dengan resistensi aliran keluar humor aquos dan umumnya reversibel kembali pada TIO semula dalam 1 sampai 3 minggu setelah pemberian steroid berakhir. Penelitian Mindel JS et al, 1980. Dengan menggunakan sukarelawan pria membandingkan peningkatan tekanan okular dengan deksametason fosfat 0,1%, fluorometolone alkohol 0,1%, dan medrysone 1% yang diberikan empat kali sehari selama 6 minggu dan pada ada akhir minggu pengobatan didapatkan peningkatan TIO rata-rata masing-masing adalah 63,1%, 33,8%, dan 8,3%. Penelitian oleh Barlett JD, dkk, 1993. Efek pemberian topikal loteprednol etabonate (LE) 0,5% dan prednisolon asetat 1,0% empat kali sehari selama 6 minggu, didapatkan peningkatan TIO sebesar 24% pada pemberian LE dibandingkan dengan TIO awal. Sebaliknya, prednisolon asetat didapatkan peningkatan TIO sebesar 50% dibandingkan dengan TIO awal.

Penggunaan steroid dapat mengurangi mekanisme pertahanan imunologis seseorang dengan menurunkan resistensi terhadap banyak jenis infeksi. Selain itu, menghambat respon inflamasi dapat menutupi gejala penyakit. Bukti menunjukkan bahwa pemberian steroid dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi virus, jamur, dan bakteri. Pada percobaan dengan kelinci telah mengkonfirmasi bahwa Steroid dapat memperpanjang perjalanan klinis keratitis dendritik yang disebabkan oleh virus herpes simpleks. Penggunaan steroid topikal meningkatkan kerentanan mata terhadap infeksi jamur. Pengobatan trauma ringan pada mata dengan topikal steroid atau kombinasi steroid-antibiotik dapat mengakibatkan keratitis jamur. Meskipun steroid menurunkan jumlah kerusakan jaringan yang disebabkan oleh respon inflamasi, namun yang terpenting adalah mempertahankan struktur okular dengan pemberian anti-infeksi khusus untuk mengeliminasi organisme yang bereplikasi. Steroid tidak boleh menjadi satu-satunya agen terapeutik pada kondisi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang masih aktif bereplikasi.

Hipertensi okular yang diinduksi kortikosteroid dan glaukoma merupakan risiko signifikan dari kortikosteroid lokal dan kortikosteroid. administrasi sistemik. Katarak subkapsular posterior, yang diamati setelah sekitar 4 bulan penggunaan kortikosteroid topikal. Penggunaan kortikosteroid topikal yang tidak tepat pada infeksi kornea juga terus menjadi penyebab morbiditas okular. Kortikosteroid dapat menyebabkan retardasi epitelisasi kornea, yaitu waktu yang dibutuhkan untuk regenerasi epitel meningkat pada mata yang diobati dengan steroid. (Gupta et al, 2014)

b. Nonsteroid anti-inflamatory drugs (NSAID)

Obat antiinflamasi non steroid (NSAID) memiliki peran penting dalam praktik mata untuk pengobatan inflamasi intraokular. Penggunaan aspirin dan senyawa salisilat lainnya untuk pengobatan peradangan mata telah dijelaskan hampir seabad yang lalu. Sejak saat itu telah terlihat perkembangan banyak obat lain dengan sifat anti-inflamasi, analgesik dan antipiretik. Meskipun secara tradisional obat-obatan ini telah digunakan melalui jalur sistemik, ketersediaan sediaan topikal telah meningkatkan penggunaannya untuk tujuan oftalmik. (Gupta SK, et al, 2014)

Pemberian NSAID topikal sebelum operasi katarak telah dilaporkan memfasilitasi prosedur bedah yang lebih aman dan lebih efisien (karena efek midriatik), mengurangi nyeri dan peradangan pasca operasi dan juga mengurangi

risiko edema makula cystoids pasca operasi. Efek menguntungkan dalam mengurangi nyeri dan peradangan juga telah dilaporkan dalam operasi refraktif. (Trattler, 2010) Pada kasus-kasus okular, NSAID diklaim lebih aman penggunaannya untuk mengurangi inflamasi dibandingkan dengan steroid karena sampai saat ini belum terbukti dapat mencetuskan peningkatan tekanan intra okular. Namun, dalam menekan respon inflamasi pada segmen anterior pasca operasi, NSAID bersifat lebih inferior. (Barlett, 2007). Penggunaan topikal NSAID umumnya lebih aman dibandingkan dengan penggunaan sistemik karena dosis yang lebih kecil dan penyerapan yang terbatas ke dalam sirkulasi sistemik. (Gupta SK, et al, 2014)

Farmakokinetik

Natrium diklofenak ditemukan dalam humor akuos pada 30 menit setelah pemberian tetesan awal dengan konsentrasi (Ellis et al, 1994). Beberapa obat topikal tetes NSAID yang sering digunakan dalam penanganan inflamasi pada mata (tabel 4). Obat tetes topikal diklofenak mencapai puncak kosntrasi pada humor aquos dalam 2.4 jam dengan kadar plasma 82,0 ng/ml (Grzybowski, et al 2019). Topikal NSAID seperti 0,1% diklofenak atau 0,5% ketorolak, dapat diberikan empat kali sehari (barrlet, 2007), sedangkan menurut Alnagdy el al, Pemberian tetes natrium diclofenak dapat diberikan 3 kali sehari. (Alnagdy, et al 2019).

Tabel 2.4: Badan Pengawas Obat dan Makanan AS menyetujui obat antiinflamasi nonsteroid topikal (Grzybowski, et al 2019)

Drug	Concentration	Pharmacokinetics[4]
Nepafenac	0.1–0.3%	Reaches peak aqueous concentration 205.3 ng/mL in 30 minutes
Bromfenac	0.07%, 0.075%, 0.09%	Reaches peak aqueous concentration 25.9 ng/mL in 240 minutes
Ketorolac	0.5%	Reaches peak aqueous concentration 57.5 ng/mL in 60 minutes
Diclofenac	0.1%	Reaches peak aqueous concentration 82.0 ng/mL in 2.4 hours
Flurbiprofen	0.03%	Reaches peak aqueous concentration 60.0 ng/mL in 2.0 hours

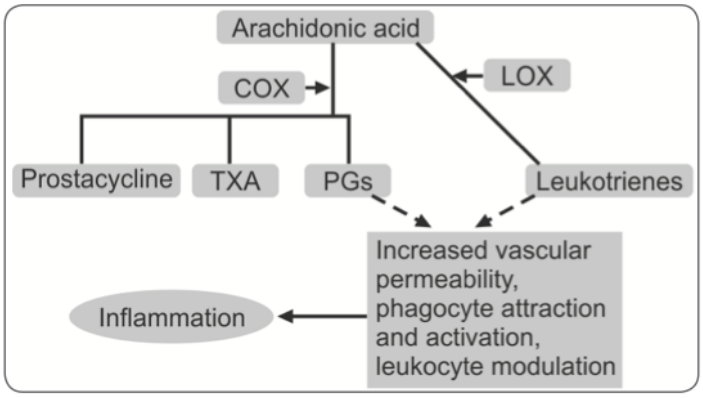
Famakodinammik

NSAID bekerja dengan cara menghambat enzim Cyclooxygenase (COX). Mereka aktif dalam proses inflamasi, mengkatalisis biosintesis eikosanoid dari asam arakidonat untuk menghasilkan prostaglandin (PG) dan tromboksan (Simone, Whitacre, 2001). PG di dalam mata memberikan efek vasodilatasi dan menggunggu sawar darah-okular (Kim et al, 2010). Isoform utama COX adalah COX-1 dan COX-2. COX-1 adalah enzim konstitutif yang terlibat dalam pengaturan proses fisiologis.

COX-2 adalah enzim yang dapat diinduksi, diekspresikan terutama dalam respons inflamasi dan dalam kaitannya dengan nyeri atau demam (Kim et al, 2010).

Beberapa formulasi NSAID tetes mata tersedia di pasaran, masing-masing dengan properti tersendiri. Keuntungan NSAID dibandingkan kortikosteroid termasuk kontrol tekanan intraokular yang baik dan stabil, penurunan risiko infeksi sekunder, dan efek analgesik tambahan. (Wright PL et al, 1998). Namun, biasanya NSAID (kecuali celecoxib dan diklofenak), berbeda dengan kortikosteroid, tidak menghambat lipoksigenase, dan dengan demikian tidak mencegah produksi leukotrien. Selain itu, NSAID terbukti memiliki efek antiinflamasi dan antiangiogenik terlepas dari penghambatan COX. Bukti menunjukkan bahwa NSAID topikal mengurangi peradangan pasca operasi setelah operasi katarak. Dikatakan bahwa efek terapeutik yang lebih besar dari NSAID ditambah kortikosteroid cenderung disebabkan oleh karena penambahan agen terapi daripada efek sinergis antara dua obat antiinflamasi tersebut. (Simone, Whitacre, 2001).

Aspirin dan NSAID lainnya menghasilkan aksi antiinflamasi terutama dengan menghambat siklooksigenase (COX), yang terlibat dalam sintesis prostaglandin (PG). PG adalah autacoids yang disintesis oleh hampir semua jaringan untuk berbagai tujuan fisiologis. Asam arakidonat, prekursor untuk PG, adalah komponen fosfolipid membran sel, dan dilepaskan oleh aksi fosfolipase A2 dan hidrolase lain pada membran sel. Asam arakidonat bebas dimetabolisme sepanjang dua jalur metabolisme yang terpisah, yaitu. Jalur COX – untuk menghasilkan PG, prostasiklin dan tromboksan (TXA) – dan jalur lipoksigenase (LOX), untuk menghasilkan leukotrien (LTs; Gambar 9). Sementara PG memiliki beragam fungsi fisiologis, mereka juga terlibat erat, bersama dengan leukotrien, dalam proses peradangan yang terjadi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan. PG menurunkan ambang nosiseptor serat C dan penghambatan sintesis PG oleh NSAID membalikkan sensitisasi reseptor nyeri ini terhadap stimulasi mekanik dan kimia. (Gupta SK, 2014).



Gambar 2.9. Metabolisme asam arakidonat dan turunan mediator inflamasi (Gupta SK, 2014)

Efektifitas NSAID

NSAID topikal dapat mencegah dan mengobati CME terkait dengan operasi katarak. Topikal Natrium diklofenak 0,1% telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan peradangan dan nyeri setelah operasi katarak, dan ketorolak trometamin (0,4%; 0,45%; 0,5%) telah disetujui untuk mengobati nyeri dan iritasi pasca operasi. NSAID topikal dapat diberikan mulai 1 hari sebelum operasi dan dilanjutkan hingga 2 minggu pertama setelah operasi. NSAID termasuk nepafenac 0,1% dapat diberikan 3 kali sehari sedangkan dengan konsentrasi 0,3% dapat diberikan 1 kali sehari dan natrium bromfenac, 0,09%, 1 kali sehari atau 2 kali sehari, dan 0,07%, 1 kali sehari. Menurut O'Brien, Dosis pemberian topikal dengan dosis pre operasi 1-2 hari dan post operasi 3-4 minggu memiliki resiko efek samping yang rendah seperti keratitis pungtata superfisial, dan defek epitel. (AAO, Fundamental and principal, 2019)

Tujuan terapi NSAID oftalmik adalah menangani peradangan pasca operasi, pencegahan dan pengobatan cystoid macular edema (CME) setelah operasi katarak, pencegahan intraoperatif miosis selama operasi katarak, dan mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan setelah operasi refraktif (Flach, 2002). Diklofenak 1% adalah turunan asam fenilasetat yang larut dalam air yang disetujui oleh FDA sebagai pengobatan untuk meminimalkan peradangan yang terkait dengan operasi katarak, dan sebagai pilihan terapi untuk pengurangan nyeri dan status fotofobia pasca operasi refraktif (Flach, 2002). Gangguan pada blood aquos barier terkait dengan perkembangan CME, dan diklofenak yang diberikan secara topikal efektif mencegah status CME pasca operasi katarak. (miyake et, al)

Penggunaan NSAID dengan pengobatan kortikosteroid pasca operasi biasa bekerja lebih baik dalam mengurangi CME yang terdeteksi oleh OCT bila dibandingkan dengan hanya kortikosteroid (O'brien, 2005 dan Wolf 2007). NSAID oftalmik topikal digunakan secara luas dalam pengelolaan peradangan mata pasca operasi. NSAID bekerja secara sinergis dengan terapi kortikosteroid untuk meminimalkan peradangan setelah operasi mata (flach,2002)

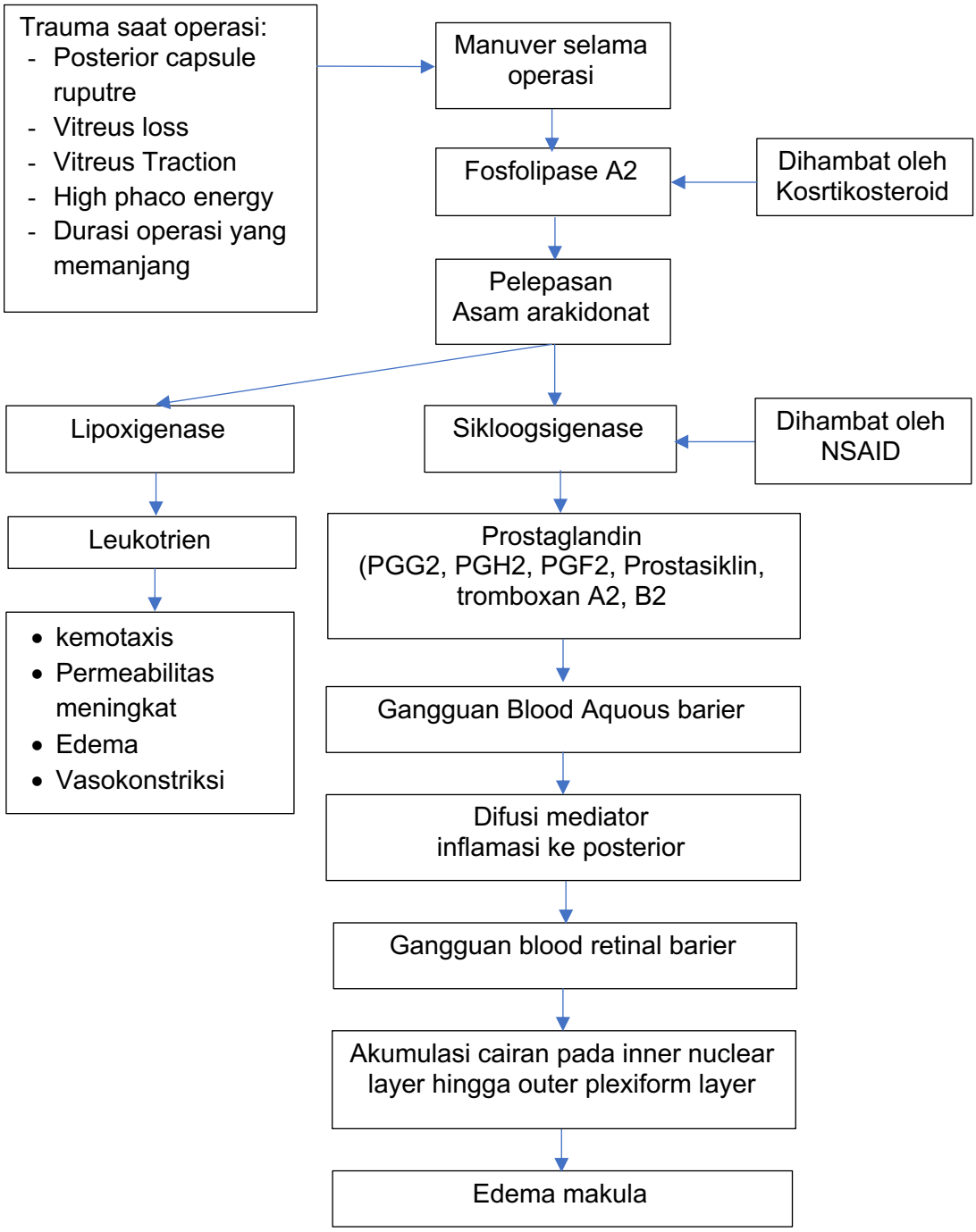
Natrium diklofenak 0.1% merupakan derivat dari asam fenil asetat dan golongan NSAID yang paling sering digunakan. Dalam RCT oleh Medic dkk, didapatkan pemberian natrium diklofenak 0.1% 4 kali sehari selama 7 hari pada pasien dengan retinopati diabetik menujukkan kadar IL-12 yang lebih rendah dibandingkan dengan placebo. Studi yang sama lainnya membandingkan ketebalan fovea sentralis 30 hari pasca operasi antara grup yang mendapatkan diklofenak 0.1% dan grup yang mendapatkan dexamethasone 0.1% dan didapatkan insidensi edema macula lebih rendah pada grup NSAID.

Tidak seperti NSAID mata lainnya, yang memiliki efek anti-inflamasi pada pengurangan sintesis prostaglandin dengan menghambat enzim siklooksigenase, diklofenak juga memiliki kemampuan untuk mempengaruhi sintesis leukotrien dengan mengurangi jumlah asam arakidonat bebas yang tersedia untuk konversi menjadi leukotrien oleh enzim lipoksigenase. Aktivitas terakhir ini disebabkan oleh peningkatan penggabungan asam arakidonat bebas ke dalam kumpulan trigliserida Scholer DW et al, 1986). Mekanisme aksi ganda ini mungkin menjadi alasan mengapa natrium diklofenak topikal 0,1% sama efektifnya atau lebih efektif daripada steroid poten seperti deksametason 0,1% dan prednisolon asetat 1% (Ilic et al, 1984) dalam mengendalikan peradangan setelah operasi katarak dan implantasi IOL

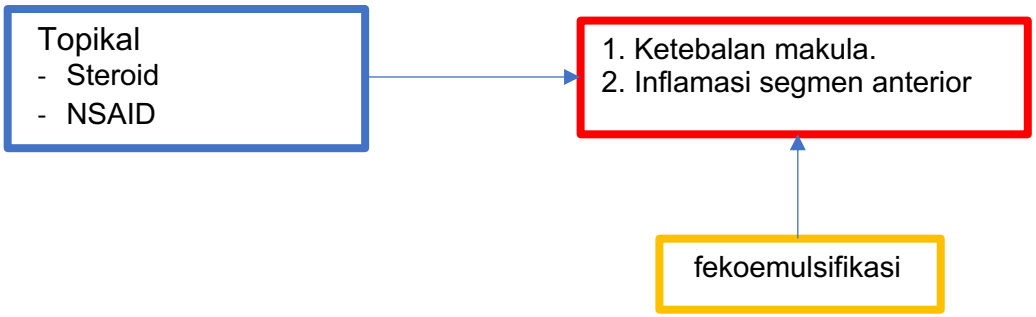
Efek samping

NSAID topikal telah dilaporkan menyebabkan komplikasi kornea seperti keratitis, kerusakan epitel, erosi, ulserasi, perforasi dan jarang, pencairan kornea. (Flach, 2001) Belum diketahui secara pasti mekanisme komplikasi tersebut, namun diperlukan pemantauan dengan pemeriksaan slit lamp untuk mengevaluasi kerusakan epitel sebagai dasar penghentian penghentian pemberian topikal NSAID (Gupta SK, 2014)

2.2. KERANGKA TEORI



2.3. KERANGKA KONSEP



Keterangan:

2.4. Hipotesis penelitian

1. Terdapat perbedaan pengaruh antara pemberian topikal Natrium Diklofenak 0,1% sebelum dan sesudah operasi dibandingkan dengan topikal Natrium Diklofenak post operasi terhadap *Central Macular Thickness (CMT)* setelah operasi fekoemulsifikasi.
2. Terdapat perbedaan pengaruh antara pemberian topikal Prednisolone1% sebelum dan sesudah operasi dibandingkan dengan topikal Prednisolone 1% post operasi terhadap *Central Macular Thickness (CMT)* setelah operasi fekoemulsifikasi.
3. Terdapat perbedaan pengaruh antara pemberian topikal Natrium Diklofenak 0,1% dan Prednisolone 1% terhadap *Central Macular Thickness (CMT)* setelah operasi fekoemulsifikasi.