

TESIS

**FAKTOR-FAKTOR PRO DAN ANTI INFLAMASI PADA PASIEN
RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
DENGAN TAMPONADE *SILICONE OIL***

***PRO AND ANTI-INFLAMMATORY FACTORS IN PATIENTS WITH
RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
WITH SILICONE OIL TAMPONADE***

**DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:
AHDINI ZULFIANA ABIDIN
C025192002**



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**FAKTOR-FAKTOR PRO DAN ANTI INFLAMASI PADA PASIEN
RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
DENGAN TAMPONADE *SILICONE OIL***

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

AHDINI ZULFIANA ABIDIN

C025 192 002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**FAKTOR-FAKTOR PRO DAN ANTI INFLAMASI PADA
PASIEN RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
DENGAN TAMPONADE SILICONE OIL**

Disusun dan diajukan oleh

Ahdini Zulfiana Abidin

Nomor Pokok : **C025 192 002**

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

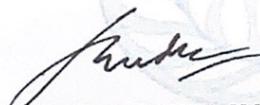
pada tanggal 31 Januari 2024

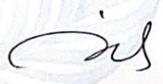
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof.dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009


Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)
NIP. 197002132008011013

Ketua Program Studi,


Dr.dr. Habibah S. Muhiddin,Sp.M(K)
NIP.19611215 198803 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasjid, M.Kes, Sp.PD, KGH, FINASIM., Sp.GK
NIP. 19680520 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Faktor-Faktor Pro dan Anti Inflamasi pada Pasien *Rhegmatogenous Retinal Detachment* dengan Tamponade *Silicone Oil*” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed., sebagai Pembimbing Utama dan Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), 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, 29 Januari 2024



AHDINI ZULFIANA ABIDIN
C025 192 002

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik.

Karya akhir ini dengan judul **“Faktor-Faktor Pro dan Anti Inflamasi pada Pasien Rhegmatogenous Retinal Detachment dengan Tamponade Silicone Oil”** diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada Ibu saya Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) dan Bapak saya Abidin Badawi, SE MM atas segala doa, kasih sayang, semangat dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini dan membantu serta mendukung dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik dan menjadi penyemangat dalam menyelesaikan penelitian ini sampai akhir, yang selalu saya jadikan panutan dan contoh dengan harapan bisa mengikuti jejak beliau.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed sebagai Pembimbing Utama dan juga Pembimbing Akademik sejak penulis masuk menjadi mahasiswa yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih juga saya ungkapkan kepada Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K) dan dr. Rusdina Bte Ladju, PhD selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.

3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Departemen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan atensinya yang diberikan kepada penulis selama masa pendidikan.
4. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dan dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes selaku penguji, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr.Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dr.dr. Noro Waspodo, Sp.M, dr. Suliati P.Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, Dr. dr.Batari Todja Umar, Sp.M (K), dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si,M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Sp.M(K), Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, dr. Sitti Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, M.Kes, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, MHPE, dr. Ratih Natasha, 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, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, MHPE, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M, dan dr. Syukriyah Sofyan, Sp. M., atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.
6. Adik saya tercinta, Akhmad Zulfikar Abidin, SH, M.Kn dan dr. Annas Zulfakhri Abidin yang selalu mendukung dan membantu saya serta menjadi tempat saya bercerita sejak masa pendidikan awal hingga terselesaikannya penelitian ini.
7. Nenek saya tersayang, Hj. Intang Daeng Baji, dan seluruh keluarga besar kakek saya Alm. Kapt. Pol. Purn. H. Pagarra Daeng Rumpa atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini yang telah banyak membantu dan mendukung dari awal masa studi hingga sekarang di penelitian dapat terselesaikan dengan baik dan menjadi penyemangat dalam menyelesaikan penelitian ini sampai akhir.
8. Teman seangkatan saya: dr. Sarah Eisy Putri dr. Sartika Stiefany Putri, dr. Annisa Ikhsaniah Ariffin, dr. Fadilah Rezki Said, dr. Aswira Aslam, dan dr. Ghulam Ahmad Mubaraq yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
9. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.

10. Seluruh staf 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 dan Nurul Puspita yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. InsyaAllah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian IK. MATA.

Makassar, 29 Januari 2024

Ahdini Zulfiana Abidin

**FAKTOR-FAKTOR PRO DAN ANTI INFLAMASI PADA PASIEN
RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
DENGAN TAMPONADE SILICONE OIL**

Ahdini Zulfiana Abidin, Budu, Andi Muhammad Ichsan, Rusdina Bte Ladju, Habibah Setyawati Muhiddin, Hasnah Eka

ABSTRAK

Pendahuluan: *Rhegmatogenous retinal detachment* (RRD) merupakan tipe ablasio yang paling sering terjadi dimana terjadi perubahan patogenik dari retina (termasuk angiogenesis dan fibrosis) yang menyebabkan inflamasi lokal dan infiltrasi leukosit ke koroid, retina, dan vitreus yang juga diperhatikan terjadi pada *proliferative vitreoretinopathy* (PVR). *Silicone oil* (SO) sebagai tamponade intraokular yang sering digunakan dapat menyebabkan gangguan metabolisme energi dan kerusakan pada jaringan okular sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar mediator inflamasi di mata.

Metodologi: Penelitian ini adalah analitik observasional dengan *cohort prospective* untuk mengevaluasi faktor pro dan anti inflamasi yaitu interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-4 (IL-4) di humor akuos pasien RRD sebelum dan setelah dilakukan vitrektomi pars plana dengan tamponade SO dengan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA).

Hasil Penelitian: Kadar IL-6 dan IL-4 ditemukan lebih meningkat pada pasien RRD yang disertai PVR dengan p -value 0.835 dan 0.647 walaupun tidak signifikan. Pada pasien RRD yang telah dioperasi dan diberikan tamponade SO juga mengalami peningkatan kadar IL-6 (p -value 0.047) dan IL-4 (p -value 0.503) yang menandakan bahwa mediator inflamasi dapat mempengaruhi proses penyembuhan pada RRD dan tidak bisa disimpulkan hanya disebabkan oleh SO.

Kesimpulan: RRD yang disertai PVR memiliki kadar IL-6 dan IL-4 yang lebih tinggi dibandingkan RRD tanpa PVR. Kadar IL-6 dan IL-4 ditemukan lebih tinggi pada RRD yang sudah dilakukan VPP dengan tamponade SO dibandingkan pada RRD yang belum dilakukan VPP.

Kata Kunci: *rhegmatogenous retinal detachment; silicone oil; interleukin-6; interleukin-4; faktor inflamasi*

***PRO AND ANTI-INFLAMMATORY FACTORS IN PATIENTS WITH
RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT
WITH SILICONE OIL TAMPONADE***

Ahdini Zulfiana Abidin, Budu, Andi Muhammad Ichsan, Rusdina Bte Ladju, Habibah
Setyawati Muhiddin, Hasnah Eka

ABSTRACT

Introduction: Rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is the most common type of detachment in which pathogenic changes in the retina (including angiogenesis and fibrosis) occur causing local inflammation and leukocyte infiltration of the choroid, retina, and vitreous which has also been observed in proliferative vitreoretinopathy (PVR). Silicone oil (SO), which is often used as an intraocular tamponade, can cause energy metabolism disorders and damage to ocular tissue, which can lead to increased levels of inflammatory mediators in the eye.

Methods: This study was an observational analytical study with a prospective cohort to evaluate pro- and anti-inflammatory factors, including interleukin-6 (IL-6) and interleukin-4 (IL-4) in the aqueous humor of RRD patients before and after pars plana vitrectomy with SO tamponade using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) method.

Result: IL-6 and IL-4 levels were found to be increased in RRD patients accompanied by PVR with p -value 0.835 and p -value 0.647 although not significant. RRD patients who had surgery and were given SO tamponade also had an increasing level of IL-6 (p -value 0.047) and IL-4 (p -value 0.503), which indicates that inflammatory mediators can influence the healing process in RRD and cannot be concluded that it is only caused by SO.

Conclusion: RRD accompanied by PVR had higher levels of IL-6 and IL-4 than RRD without PVR. IL-6 and IL-4 levels were found to be higher in RRD that had undergone VPP with SO tamponade compared to RRD that had not undergone VPP.

Keywords: *rhegmatogenous retinal detachment; silicone oil; interleukin-6; interleukin-4; inflammatory factors*

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	10
DAFTAR GAMBAR	13
DAFTAR TABEL	14
DAFTAR GRAFIK	15
DAFTAR LAMPIRAN	16
BAB I	17
PENDAHULUAN	17
1.1. LATAR BELAKANG MASALAH.....	17
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	20
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	20
1.4. HIPOTESIS PENELITIAN.....	21
1.5. MANFAAT PENELITIAN.....	21
BAB II	23
TINJAUAN PUSTAKA	23
2.1. ANATOMI RETINA DAN VITREUS.....	23
2.2. <i>RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT</i>	24
2.3.1. <i>SILICONE OIL</i> SEBAGAI TAMPONADE INTRAOKULAR.....	28
2.3.1.1. SO 1000 cs.....	29
2.3.1.2. SO 5000 cs.....	30
2.3.1.3. <i>Heavy SO</i>	30
2.3.1.4. Sifat Kimiawi SO.....	31
2.3.1.5. Sifat Fisik SO.....	31
2.3.2. <i>SILICONE OIL</i> PADA VITREORETINA.....	33
2.3.2. INDIKASI <i>REMOVAL SILICONE OIL</i>	36
2.4. VITREKTOMI PARS PLANA.....	38
2.5. LASER FOTOKOAGULASI.....	40
2.6. FAKTOR PRO DAN ANTI INFLAMASI.....	41
2.6.1. INTERLEUKIN 6.....	41
2.6.2. INTERLEUKIN 4.....	44
2.7. KERANGKA TEORI.....	46
2.8. KERANGKA KONSEP.....	47
BAB III	48

METODE PENELITIAN	48
3.1. DESAIN PENELITIAN.....	48
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	48
3.3. POPULASI DAN SAMPEL	48
3.4. KRITERIA SAMPEL	48
3.5. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	49
3.6. METODE PENGAMBILAN SAMPEL.....	50
3.7. IJIN PENELITIAN DAN KELAIKAN ETIK	50
3.8. IDENTIFIKASI VARIABEL	50
3.9. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	50
3.10. SARANA PENELITIAN	52
3.11. PROSEDUR PENELITIAN.....	53
3.12 PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA.....	55
3.13 ALUR PENELITIAN	56
BAB IV	57
HASIL PENELITIAN	57
4.1. Distribusi data.....	58
4.2. Karakteristik sampel	59
4.3. Perbandingan kadar IL-6 dan IL-4 antara kelompok RRD tanpa dan dengan PVR.....	62
4.4. Hubungan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD dengan visus dan tekanan intraokular awal	63
4.5. Hubungan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD dengan variabel klinis pada pasien RRD.....	64
4.6. Hubungan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD dan SO dengan karakteristik operasi pada RRD dengan SO.....	69
4.7. Perbandingan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD pre VPP dan RRD dan SO pasca VPP	71
4.8. Hubungan antara IL-4 dan IL-6 post operasi dengan Visus dan Tekanan Intraokular dengan RRD & SO.....	73
BAB V	74
PEMBAHASAN	74
5.1. Karakteristik Responden.....	74
5.2. Perbandingan dan hubungan kadar IL-6 dan IL-4 antara kelompok RRD tanpa dan dengan PVR75	
5.3. Hubungan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD dengan visus, TIO, dan variabel klinis preoperasi.	76
5.4. Hubungan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD dan SO dengan karakteristik operasi pada pasien RRD.....	78
5.5. Perbandingan kadar IL-6 dan IL-4 pada RRD pre VPP dan RRD dan SO pasca VPP	79
BAB VI	82
PENUTUP	82

6.1. KESIMPULAN.....	82
6.2. SARAN.....	82
DAFTAR PUSTAKA.....	84
DAFTAR LAMPIRAN.....	92

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lapisan retina potongan cross-sectional (American Academy of Ophthalmology, 2022)	23
Gambar 2. Perlekatan vitreus (Lang et al., 2000)	24
Gambar 3. Pemanjangan aksial pada RRD (Wilkinson et al., 2018).....	26
Gambar 4. Interface vitreus dan retina (Barca et al., 2014).....	28
Gambar 5. Variasi Silicone Oil (Silicone Oils – Sanoptech, n.d.).....	29
Gambar 6. Retinal detachment akibat trauma penetrans, sebelum dan sesudah injeksi SO (Abdel Hadi, 2015)	35
Gambar 7. RRD sebelum dilakukan operasi (S. Schwartz & Flynn, 2008).....	38
Gambar 8. Vitrektomi pars plana (S. Schwartz & Flynn, 2008).....	39
Gambar 9. Laser untuk melekatkan retina yang terlepas (Johansson et al., 2006)	40
Gambar 10. Kit ELISA BIOLEGEND MAX.....	53
Gambar 11. Plate IL-4 pada pemeriksaan ELISA	57
Gambar 12. Plate IL-6 pada pemeriksaan ELISA	57

DAFTAR TABEL

Tabel 1. <i>Silicone oil</i> sebagai tamponade (Spandau et al., 2018).....	29
Tabel 2. Uji Normalitas Data Numerik.....	58
Tabel 3. Karakteristik dasar sampel penelitian.....	59
Tabel 4. Perbandingan IL-4 dan IL-6 antara kelompok RRD tanpa dan dengan PVR.....	62
Tabel 5. Hubungan antara IL-4 dan IL-6 dengan visus dan tekanan intraokular awal dan luas robekan pada pasien RRD pre VPP.....	63
Tabel 6. Hubungan IL-6 dengan variabel klinis pada pasien RRD.....	64
Tabel 7. Hubungan IL-4 dengan variabel klinis pada pasien RRD.....	65
Tabel 8. Perbandingan Visus sebelum dan setelah operasi pada pasien RRD.....	68
Tabel 9. Perbandingan Tekanan Intraokular sebelum dan setelah operasi pada pasien RRD.....	69
Tabel 10. Hubungan IL-6 pasca operasi dengan karakteristik operasi pada pasien RRD.....	70
Tabel 11. Hubungan IL-4 pasca operasi dengan karakteristik operasi pada pasien RRD.....	70
Tabel 12. Perbandingan Interleukin-6 sebelum dan setelah operasi pada pasien RRD.....	72
Tabel 13. Perbandingan Interleukin-4 sebelum dan setelah operasi pada pasien RRD.....	72
Tabel 14. Hubungan antara IL-4 dan IL-6 post operasi dengan Visus dan Tekanan Intraokular dengan SO.....	73

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbandingan IL-4 dan IL-6 berdasarkan status lensa	67
Grafik 2. Perbandingan nilai IL-4 dan IL-6 berdasarkan waktu diagnosis ke operasi	67
Grafik 3. Tren visual acuity logMAR sebelum dan setelah dilakukan operasi	68
Grafik 4. Tren tekanan intraokular sebelum dan setelah dilakukan operasi	69
Grafik 5. Tren Interleukin-6 sebelum dan setelah dilakukan operasi	72
Grafik 6. Tren Interleukin-4 sebelum dan setelah dilakukan operasi	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	92
Lampiran 2. Formulir Persetujuan	93
Lampiran 3. Master Data Penelitian.....	96
Lampiran 4 Statistik Penelitian	97
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	114

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.LATAR BELAKANG MASALAH

Rhegmatogenous retinal detachment (RRD) merupakan tipe ablasio yang paling sering terjadi dibandingkan tipe lainnya yaitu eksudatif dan traksional. RRD didefinisikan sebagai terlepasnya lapisan neurosensoris retina dari lapisan epitel pigmen retina atau *retinal pigment epithelium (RPE)* yang disebabkan oleh penetrasi cairan kedalam ruang subretina melalui satu atau lebih robekan retina. (American Academy of Ophthalmology, 2022; Yoshimura et al., 2009)

Pada RRD, terjadi perubahan patogenik dari retina (termasuk angiogenesis dan fibrosis) yang menyebabkan inflamasi lokal dan infiltrasi leukosit ke koroid, retina, dan vitreus yang juga diperhatikan terjadi pada *proliferative vitreoretinopathy (PVR)* atau vitreoretina proliferatif. Walaupun reaksi infiltrasi leukosit terjadi karena adanya penyebab lain, tetapi juga dapat merusak lapisan retina. (Yoshimura et al., 2009)

Pasien dengan RRD seringkali memerlukan vitrektomi, dan *silicone oil (SO)* adalah yang paling sering digunakan sebagai tamponade intraokular. Akan tetapi penggunaannya dapat menyebabkan gangguan pada metabolisme energi intraokular dan kerusakan pada jaringan okular normal, akan menyebabkan komplikasi. (Liu et al., 2017)

Vitreus berperan untuk menjaga struktur dari bola mata dan untuk memberi nutrisi pada mata dan menjaga tekanan hidrostatik untuk melekatnya retina. Untuk operasi vitrektomi yang telah menjadi fokus utama pada operasi vitreoretinal sudah dapat dilakukan dengan desain dan teknik yang mutakhir. Tetapi karena vitreus tidak bisa regenerasi, maka diperlukan substitusi atau pengganti untuk mengisi rongga vitreus dengan sesuatu yang memiliki struktur dan fungsi yang sama dengan vitreus selama dan setelah operasi. (Kumar, 2018)

Vitreous substitutes atau substitusi vitreus seharusnya mengikuti sifat vitreus alami baik dari segi fungsi dan bentuk, jernih, dan memiliki biokompatibilitas dan tidak berdegradasi di dalam bola mata. Selain itu, sebaiknya dapat secara jangka panjang mengisi ruang vitreus setelah satu kali injeksi dengan menjaga keadaan fisiologis dari tekanan intraokular dan membantu menunjang jaringan intraokular dengan memungkinkan pertukaran ion, elektrolit,

dan nutrisi sehingga konsentrasi fisiologis dari beberapa zat dapat terjaga tanpa menginduksi reaksi toksik. (Kumar, 2018)

Substitusi vitreus sementara dalam bentuk gas atau SO diinjeksikan di rongga vitreus untuk tamponade retina hingga robekan retina tertutup karena laser atau *cryo*. SO paling sering digunakan untuk tamponade retina jangka panjang dan sering digunakan untuk operasi pada *retinal detachment*, seperti pada robekan retina, vitreoretinopati proliferasif, atau traksi pada retina. Viskositas dari SO ini bervariasi, tetapi pada umumnya memiliki viskositas dari 1000 hingga 6000 mPa s, dengan pilihan 5000 mPa s. (Colthurst et al., 2000; Su et al., 2015; Yadav et al., 2021)

Di Amerika Serikat, SO sebagai tamponade intraokular baru disetujui oleh *Federal Drug Administration* (FDA) pada tahun 1996. Sejak saat itu penggunaannya meningkat sangat cepat. Indikasi pertama adalah ablasi retina yang rumit karena PVR atau retinitis virus, robekan retina yang besar, trauma, dan retinopati diabetik proliferasif yang parah. Penggunaan SO juga dapat diindikasikan pada traksi retina setelah adanya proses inflamasi ataupun karena ada *retinopathy of prematurity* (ROP). Indikasi relatif lainnya adalah kasus *retinal detachment* dengan lubang pada polus posterior atau retina yang bergoyang, yang juga dapat diterapi dengan beberapa teknik lain dan tanpa penggunaan SO. (Pastor, 1998; Thacker et al., 2021; Zivojnovic, 1987)

Beberapa keuntungan penggunaan SO dibandingkan gas sebagai tamponade intraokular yaitu SO tetap berada di dalam mata sampai dilakukan evakuasi sehingga dapat digunakan untuk robekan retina di inferior atau pasien yang tidak kooperatif untuk melakukan posisi tertentu pasca operasi. Selain itu, volume SO tidak terpengaruh oleh tekanan atmosfer, sehingga dapat digunakan pada pasien yang harus melakukan perjalanan pada ketinggian yang ekstrim, misalnya pesawat terbang. (Tyring et al., 2018)

Selama proses inflamasi terjadi, beberapa faktor inflamasi disekresi ke dalam kavum vitreus dan konsentrasinya dapat mempengaruhi prognosis visual. Sitokin yang berperan sebagai sinyal antara sel yang berdekatan, terlibat dalam proses tersebut termasuk proliferasi, inflamasi, imunitas, migrasi, fibrosis, perbaikan jaringan, dan angiogenesis. Kemokin adalah mediator multifungsi yang bertindak untuk merekrut leukosit ke area inflamasi, mempercepat proses, meningkatkan respon imun, dan keberlangsungan hidup sel punca, perkembangan, dan

homeostasis dan diketahui juga memegang peran penting untuk proses angiogenesis dan fibrosis. (Oppenheim, 2001; Strieter et al., 2007; Struyf et al., 2003; Vilček & Feldmann, 2004)

Faktor pro inflamasi yang banyak ditemukan di RRD yaitu interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), dan *monocyte chemoattract protein-1* (MCP-1) dan saling berkorelasi. Ketiga faktor ini mengindikasikan bahwa mekanisme tertentu terlibat pada penyakit vitreoretinal. IL-6 adalah sitokin multifungsi yang secara tidak langsung meningkatkan permeabilitas vaskular dengan menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). IL-8 diproduksi oleh sel endotel dan glial di retina dengan angiogenesis iskemik. MCP-1 merekrut monosit, sel T memori, dan sel dendrit ke area luka dan infeksi pada jaringan dan upregulasi dapat menstimulasi infiltrasi sel inflamasi ke mata. (Yoshimura et al., 2009)

Penelitian lain menunjukkan bahwa *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) juga terlibat pada mekanisme RRD. TNF- α tidak hanya bersifat sitotoksik tetapi juga memiliki efek neuroprotektif pada saraf retina yang rusak. Dengan menggunakan sampel mencit, ditemukan bahwa TNF- α adalah mediator penting pada kematian sel fotoreseptor yang disebabkan oleh RRD. (Nakazawa et al., 2011)

SO sebagai salah satu tamponade memiliki biokompatibilitas yang bervariasi dan dapat terjadi reaksi pada jaringan okular serta reaksi imunologis setelah diinjeksikan. SO dapat memicu munculnya makrofag dan immunoprotein pada mata serta menginfiltrasi segmen anterior dan retina. Studi lain juga menunjukkan kadar mediator inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α meningkat di humor akuos pada pasien glaukoma yang dipicu oleh tamponade SO. (Liu et al., 2017; Versura et al., 2001)

Tamponade intraokuler telah banyak digunakan oleh dokter spesialis retina sejak lama dan salah satu yang paling sering digunakan adalah SO. Pada beberapa saat yang lalu, penelitian mengenai penggunaan *fluorinated* SOs sebagai tamponade berat ternyata meningkatkan angka terjadinya komplikasi dengan inflamasi intraokuler dan perkembangan retinopati proliferatif. (Joussen & Wong, 2008)

Oleh karena itu, penelitian ini dibuat untuk mengetahui faktor-faktor pro dan anti inflamasi yang berperan pada RRD saat dilakukan vitrektomi pars plana (VPP) dengan menggunakan tamponade SO.

1.2.RUMUSAN MASALAH

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

1. Bagaimana gambaran faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD sebelum dilakukan vitrektomi pars plana dan setelah dilakukan vitrektomi pars plana dengan tamponade SO?
2. Bagaimana gambaran faktor pro dan anti inflamasi dengan durasi operasi pasien RRD dengan tamponade SO?
3. Bagaimana gambaran faktor pro dan anti inflamasi terhadap jenis RRD dengan tamponade SO?
4. Bagaimana hubungan faktor pro dan anti inflamasi terhadap angka rekurensi terjadinya *redetachment* pada pasien RRD dengan tamponade SO?

1.3.TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum:

Mengetahui gambaran faktor pro dan anti inflamasi yang berperan dan pengaruhnya pada kejadian RRD yang dilakukan vitrektomi pars plana sebelum diberikan tamponade SO dan pada saat dilakukan operasi mata atau sesaat sebelum dilakukan evakuasi tamponade SO.

2. Tujuan Khusus:

- a. Mengetahui gambaran faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD sebelum dilakukan vitrektomi pars plana dan setelah dilakukan vitrektomi pars plana dengan tamponade SO
- b. Mengetahui gambaran faktor pro dan anti inflamasi dengan durasi operasi pasien RRD dengan tamponade SO
- c. Mengetahui gambaran faktor pro dan anti inflamasi terhadap jenis RRD dengan tamponade SO
- d. Mengetahui hubungan faktor pro dan anti inflamasi terhadap angka rekurensi terjadinya *redetachment* pada pasien RRD dengan tamponade SO

1.4. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD sebelum dilakukan vitrektomi pars plana
2. Terdapat penurunan faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD dengan SO
3. Jumlah faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD dengan PVR lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang hanya dengan RRD

1.5. MANFAAT PENELITIAN

Diharapkan penelitian ini bermanfaat dalam hal teoritis dan praktis

- Manfaat teoritis

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD sebelum dilakukan vitrektomi dengan tamponade SO
2. Memberikan informasi ilmiah mengenai faktor pro dan anti inflamasi pada pasien RRD pada saat dilakukan operasi mata atau sesaat sebelum dilakukan evakuasi tamponade SO
3. Memberikan informasi ilmiah bagi para oftalmologis untuk menilai efek SO terhadap jumlah faktor pro dan anti inflamasi

- Manfaat praktis

1. Manfaat penelitian bagi mahasiswa:

Menambah wawasan dan pengalaman langsung dalam mengaplikasikan ilmu pengetahuan tentang penggunaan SO dengan melakukan suatu penelitian ilmiah yang berlandaskan etika kedokteran

2. Manfaat penelitian bagi institusi

Menambah pengetahuan dan sumbangan pemikiran serta studi literatur mengenai ilmu kedokteran mata khususnya di bidang vitreoretina melalui riset ilmiah

3. Manfaat penelitian bagi masyarakat

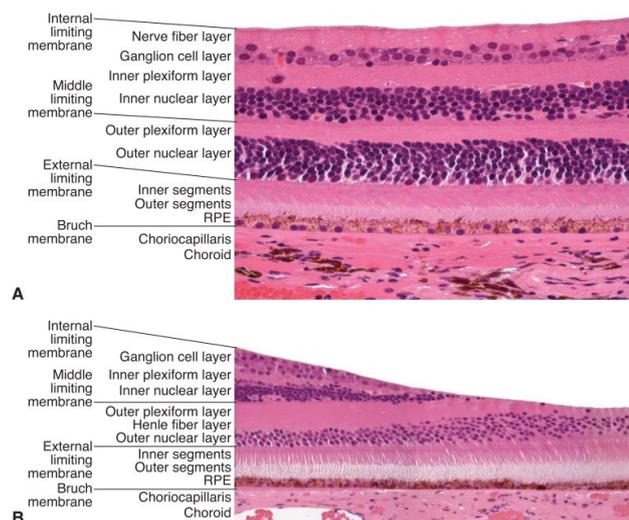
Memberikan informasi tentang keadaan atau status kesehatan pada pasien RRD yang menggunakan tamponade SO sehingga masyarakat menjadi lebih sadar terhadap pentingnya kesehatan mata

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. ANATOMI RETINA DAN VITREUS

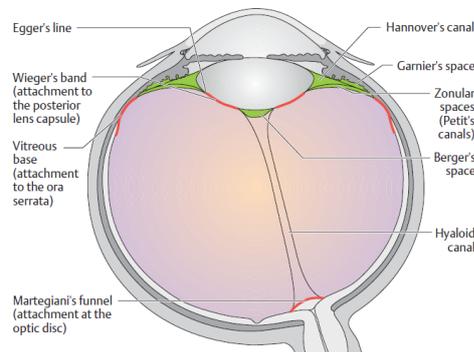
Retina adalah struktur yang tipis dan transparan yang terbentuk dari lapisan dalam dan luar optik cup. Retina memiliki 2 struktur laminar, *retinal pigment epithelium* (RPE) di bagian luar dan neural retina di bagian dalam. Lapisan retina secara histologis terdiri dari *internal limiting membrane* (ILM), *nerve fiber layer* (NFL; axon dari lapisan sel ganglion), lapisan sel ganglion / *ganglion cell layer* (GCL), lapisan plexiform dalam / *inner plexiform layer* (IPL), lapisan nuklear dalam / *inner nuclear layer* (INL), lapisan plexiform luar / *outer plexiform layer* (OPL), lapisan serabut henle / *Henle fiber layer* (HFL), lapisan nuklear luar / *outer nuclear layer* (ONL; nukleus dari fotoreseptor), *external limiting membrane* (ELM), segmen dalam dan luar sel kerucut dan sel batang / *inner segment-outer segment* (IS/OS). (American Academy of Ophthalmology, 2022)



Gambar 1. Lapisan retina potongan cross-sectional (American Academy of Ophthalmology, 2022)

Vitreus adalah komponen gelatin hidrofilik yang transparan dan mengisi sekitar 80% volume bola mata dan rongga antara lensa dan retina dengan struktur molekular dan biokimia yang akan berubah seiring bertambahnya usia. Korpus vitreus terdiri atas dua area topografi: sentral atau inti, dan perifer, atau korteks. Vitreus tersusun atas fibril kolagen

yang dipisahkan oleh molekul asam hyaluronat yang terhidrasi yang berperan sebagai pengisi dan pemisah antara fibril kolagen yang berdekatan.



Gambar 2. Perlekatan vitreus (Lang et al., 2000)

Diagram skematik vitreus dan area perlekatannya dijelaskan pada Gambar 1 dan 2. Perlekatan korpus vitreus ditandai dengan garis merah dan ruang kosong yang ada di korpus vitreus ditunjukkan dengan warna hijau. Hubungan antara korpus vitreus dan retina umumnya longgar meskipun mungkin terdapat perlekatan fokal yang kuat. Keterikatan fokus yang lebih kuat ini menyebabkan masalah selama terlepasnya vitreus karena tidak memungkinkan korpus vitreus menjadi terlepas sepenuhnya. Perlekatan fokal antara korpus vitreus dan retina menghasilkan gaya traksi fokal yang bekerja pada retina dan dapat menyebabkan robekan dan terlepasnya retina. (Lang et al., 2000)

2.2.RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT

RRD merupakan kelainan patologi pada mata yang dapat menyebabkan kebutaan yang terjadi akibat proses kompleks yang berasal dari genetik dan atau perubahan pada struktur vitreus yang disebabkan oleh usia dan dan perlekatan vitreoretina, yang mempercepat kerusakan retina sehingga mengakibatkan terlepasnya lapisan saraf retina dari pigmen epitel retina. Perlekatan retina terjadi karena ada dua faktor. Pertama adalah pigmen epitel retina memompa cairan keluar dari ruang subretina ke koriokapiler dan yang kedua adalah ikatan pada matriks intrafotoreseptor. Faktor lain yang berperan adalah adanya vitreus yang homogen,

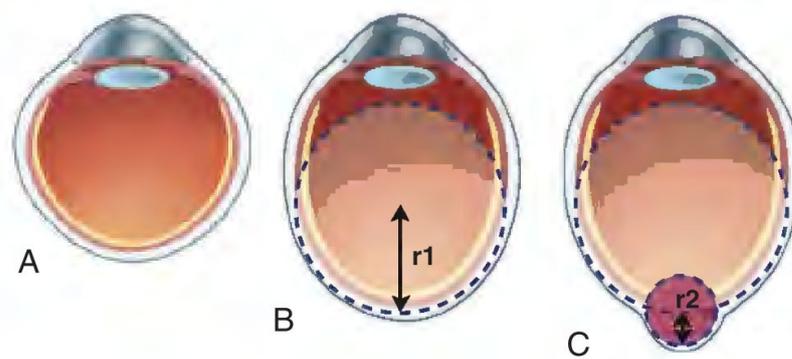
sehingga *retinal detachment* juga terjadi pada mata yang sudah dilakukan vitrektomi. (Kuhn & Aylward, 2013; Mitry et al., 2010)

RRD yaitu adanya robekan terbuka yang disebabkan oleh traksi vitreoretinal sehingga menyebabkan terlepasnya lapisan neurosensoris retina dari lapisan epitel pigmen retina dan penetrasi cairan ke dalam ruang subretina melalui satu atau lebih robekan pada retina. (American Academy of Ophthalmology, 2022; Yoshimura et al., 2009)

Myopia merupakan salah satu faktor terjadinya RRD, khususnya myopia patologis yang didefinisikan sebagai kelainan refraksi dengan sferis >-6 dioptri dan panjang aksial 26.5 mm atau lebih sebagai standarnya. Pada makula sentral, ketebalan retina pada mata dengan myopia patologis tidak terlalu berbeda dengan mata emetrop, khususnya pada individu yang lebih muda. Pada orang tua dengan penipisan bermakna dari koroid, dapat terjadi hilangnya ikatan retina luar dan penipisan dari makula sentral. Degenerasi *lattice* paling sering ditemukan pada mata myopia dan dengan bertambahnya usia, vitreus akan mulai terlepas pada semua area, dimulai dari area yang lebih kecil dan dapat pula terjadi traksi pada vitreus sehingga menyebabkan robekan dan terlepasnya retina, atau bahkan menyebabkan cairan subretina yang berhubungan dengan lubang atrofi kecil pada degenerasi *lattice*. Selain itu, myopia degeneratif juga merupakan faktor resiko untuk terjadinya *retinal detachment* dan dihubungkan dengan komplikasi lain yaitu neovaskularisasi koroid myopia (*myopic choroidal neovascularization/CNV*). (American Academy of Ophthalmology, 2022; Wilkinson et al., 2018)

Insiden tahunan *retinal detachment* berkisar dari 5.4 per 100.000 orang di Kroasia hingga 16.5 per 100.000 orang di Jepang. Insiden tahunan *retinal detachment* setiap tingkat kelainan refraksi hanya pernah diinvestigasi oleh Burton et al., yang melaporkan meningkatnya insidensi *retinal detachment* dengan menurunnya *spherical equivalent* dari 3 hingga 100.000 orang dengan myopia tinggi ($<-9D$). Studi epidemiologi yang dilakukan Haarman et al. ini juga menunjukkan bahwa myopia meningkatkan resiko tiga kali lipat terjadinya *retinal detachment* dan menambahkan bukti bahwa ada hubungan yang kuat dari myopia dan *lattice degeneration* dengan *retinal detachment*. Beberapa studi lain menunjukkan tingginya rasio *retinal detachment* pada orang dengan myopia jika dibandingkan dengan yang tidak menderita myopia. (Burton, 1989; Haarman et al., 2020)

Sineresis vitreus yang muncul sebagai *dot-like reflections* yang dapat terlihat lebih jelas di myopia dan vitreus senil dapat menunjukkan tanda terjadinya *posterior vitreous detachment* yang juga akan menjadi penyebab terjadinya *retinal detachment*. Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Kim et al. yang menemukan bahwa pasien dengan usia yang lebih muda dengan RRD memiliki panjang aksial dan prevalensi yang lebih tinggi dari myopia tinggi dibandingkan pasien yang usianya lebih tua, sehingga disimpulkan bahwa myopia adalah mekanisme utama pada RRD pada individu yang lebih muda. (Kim et al., 2019; Wilkinson et al., 2018)



Gambar 3. Pemanjangan aksial pada RRD (Wilkinson et al., 2018)

Hilangnya penglihatan juga dapat disebabkan oleh trauma pada okular dengan beberapa mekanisme yang berbeda yang menyebabkan retinal detachment secara langsung ataupun tidak langsung. Trauma juga diduga menjadi penyebab dari sekitar 40% retinal detachment, dimana trauma tumpul menyebabkan 81% retinal detachment traumatik. Cedera pada retina pada saat terjadinya trauma tumpul terjadi saat terjadi perubahan cepat yang terjadi selama dan sesaat setelah benturan objek dan bulbus okuli. Penelitian oleh Olsen et al. menunjukkan bahwa 22% kasus trauma kontusio menyebabkan *dialysis* pada superior dan nasal. (Goffstein & Burton, n.d.; Olsen et al., 1995)

Hubungan sebab akibat antara trauma dan *retinal detachment* sering tidak diketahui karena ada dua faktor berbeda yang terlibat: efek trauma dan kondisi degenerasi vitreoretinal yang sudah ada. Interval waktu antara kontusio okular dan deteksi klinis dari *retinal detachment* bervariasi, tetapi ada kecenderungan ablasio terjadi untuk terjadi sesaat setelah trauma. (Cox et al., 1966)

Terjadinya *retinal detachment* memicu pelepasan faktor pro inflamasi seperti IL-6, IL-8, TNF-alpha, MCP-1 yang berkorelasi dan mengindikasikan bahwa terjadi mekanisme tertentu di vitreoretinal. Selama proses inflamasi tersebut, penyembuhan dan prognosis visual juga dapat terpengaruhi. (Nakazawa et al., 2011; Oppenheim, 2001; Strieter et al., 2007; Struyf et al., 2003; Vilček & Feldmann, 2004; Yoshimura et al., 2009)

Manajemen dari RRD memiliki prinsip yaitu:

- Temukan seluruh robekan retina
- Membuat iritasi korioritina di setiap robekan
- Menutup seluruh robekan

Dengan elemen penting pada manajemen RD adalah pemeriksaan retina yang akurat. Robekan pada retina dapat ditutup dengan beberapa metode, yang melibatkan RPE dan koroid bertemu dengan retina cukup lama untuk membuat adhesi atau perlekatan retina sehingga menutup rongga subretina secara permanen. Proses ini terdiri dari *scleral buckling*, vitrektomi, ataupun *pneumatic retinopexy*. Untuk RD tanpa keterlibatan makula, biasanya langsung dilakukan operasi secara cepat. (American Academy of Ophthalmology, 2022)

Fixed folds atau lipatan pada retina yang muncul akibat PVR juga selalu mengindikasikan terjadinya RRD. PVR juga menjadi penyebab gagal paling sering setelah dilakukan operasi RRD. Pada PVR, RPE, sel glia, dan sel lain muncul dan migrasi ke retina bagian dalam dan luar dan juga permukaan vitreus, membentuk membran. Kontraksi membran ini menyebabkan lipatan pada retina, yang sering muncul sebagai *star-shaped folds* atau berbentuk bintang, traksi ekuatorial; terlepasnya epitel non pigmen dari pars plana, dan mengecilnya retina. Sehingga, robekan retina bisa terbuka kembali, robekan baru muncul, atau traksi terbentuk. (American Academy of Ophthalmology, 2022)

Klasifikasi PVR dapat terbagi menjadi:

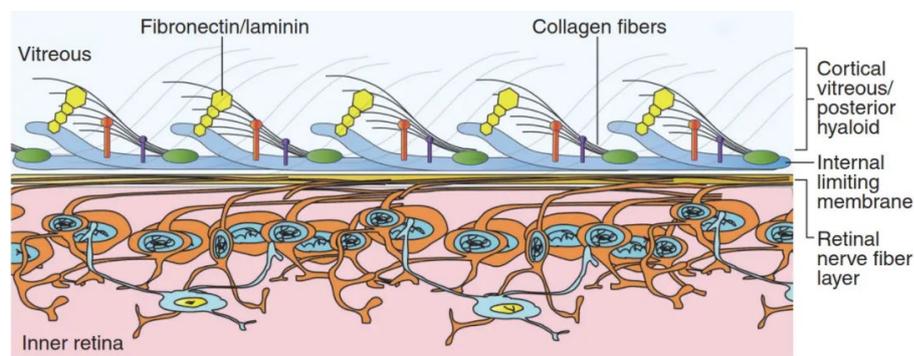
- Grade A: Kekeruhan vitreus, gumpalan pigmen di vitreus, kumpulan pigmen di retina inferior
- Grade B: Permukaan retina bagian dalam mengkerut, kekakuan retina, tortuositas pembuluh darah, robekan retina yang tergulung dan ujung yang tidak regular, penurunan mobilitas vitreus

- Grade CP 1-12: Posterior ke ekuator: fokal, difus, atau *full-thickness folds, strands* di subretina
- Grade CA 1-12: Anterior ke ekuator: fokal, difus, atau *full-thickness folds, strands* di subretina, *displacement* ke anterior, vitreus yang kental dengan *strands*

(American Academy of Ophthalmology, 2022)

2.3.1. SILICONE OIL SEBAGAI TAMPONADE INTRAOKULAR

SO sering digunakan untuk tamponade retina jangka panjang dan sering digunakan untuk operasi pada *retinal detachment*, seperti pada robekan retina, vitreoretinopati proliferasif, atau traksi pada retina. Viskositas dari SO ini bervariasi, tetapi pada umumnya memiliki viskositas dari 1000 hingga 6000 mPa s, dengan pilihan 5000 mPa s. (Colthurst et al., 2000; Su et al., 2015)



Gambar 4. Interface vitreus dan retina (Barca et al., 2014)

Menurut Scott dkk, perbaikan anatomi, tajam penglihatan, dan angka komplikasi tidak memiliki perbedaan signifikan, karena retina tetap melekat pada mata walaupun viskositas silikon yang digunakan berbeda. (Scott et al., 2005)

Tabel 1. *Silicone oil* sebagai tamponade (Spandau et al., 2018a)

Durasi <i>silicone oil</i>	Kasus Normal	Pasien usia muda	Kasus Trauma (dengan IOP yang rendah)
1000/1300 cs	1.5–3 bulan	1–3 bulan	6 bulan to ∞
5000 cs	3 bulan to ∞	1–3 bulan	6 bulan to ∞
<i>Heavy SO</i> / Densiron 68	1.5–3 bulan	1–3 bulan	6 bulan to ∞



Gambar 5. Variasi *Silicone Oil* (*Silicone Oils – Sanoptech, n.d.*)

2.3.1.1. SO 1000 cs

SO dengan viskositas 1000 cs lebih mudah dan lebih cepat untuk diinjeksikan dan dikeluarkan tetapi memiliki keterbatasan yaitu emulsifikasi yang lebih cepat dibandingkan dengan *SO* yang memiliki viskositas yang lebih tinggi. (Kartasmita et al., 2017)

Hampir semua kasus menggunakan silikon 1000 atau 1300 cs dengan durasi tamponade sekitar 2-6 bulan. Rasio emulsifikasinya masih dapat diterima dan peningkatan TIO dapat diatasi dengan pemberian obat tetes glaukoma. (Spandau et al., 2018b)

Penyerapan *SO* 1000 cs lebih baik jika dibandingkan dengan *SO* 5000 cs, walaupun secara makroskopis tidak ada tanda-tanda kerusakan *SO*, namun secara mikroskopis mungkin sudah ada perubahan struktur fisik dan kimia. Hal ini terlihat dari peningkatan absorbansi pada

kedua kelompok sampel dengan peningkatan yang lebih besar terjadi pada kelompok sampel SO 1000 cs pada studi yang dilakukan oleh Kartasasmita dkk. (Kartasasmita et al., 2017)

2.3.1.2.SO 5000 cs

SO 5000 cs memiliki kecenderungan lebih rendah untuk mengemulsi yang dapat memberikan efek tamponade lebih lama. Namun, penelitian menunjukkan bahwa SO 5000 cs berkaitan dengan hasil anatomi dan visual yang lebih buruk dibandingkan dengan SO 1000 cs. (Kartasasmita et al., 2017)

Selain itu, SO 5000 kurang menyebabkan peningkatan TIO sehingga dapat digunakan sebagai tamponade permanen seperti pada kasus hipotensi okuler, kasus trauma, dan ablasio berulang pada PVR. (Spandau et al., 2018b)

Scott dkk dalam penelitiannya menjelaskan bahwa pada 325 mata dengan kompleks ablasio retina yang kompleks tidak ada perbedaan yang diamati secara anatomis atau visual antara SO 1.000 cs dan 5.000 cs. Ulasan serupa oleh Viziri dkk diketahui bahwa dari 82 mata tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok dengan hasil atau tingkat komplikasi pada 1 tahun pertama. Namun, SO dengan viskositas lebih tinggi (5.000 cs) lebih tahan untuk emulsifikasi dari waktu ke waktu. (Scott et al., 2005; Vaziri et al., 2016)

2.3.1.3.Heavy SO

Heavy Silicone Oil atau yang biasa disebut dengan HSO (Oxane HD, B&L) dan Densiron 68 (Fluoron) agak sulit untuk dievakuasi, karena menempel pada retina dan gelembung silikon terakhir dapat jatuh ke polus posterior.(Spandau et al., 2018b)

Pada beberapa kasus yang membutuhkan tamponade retina inferior, HSO disarankan untuk digunakan karena sifat padatnya yang lebih baik dibandingkan SO biasa. Akan tetapi beberapa penelitian mengatakan bahwa HSO kurang dapat ditoleransi di intraokuler, yang menyebabkan evakuasi biasanya dilakukan sekitar 3-6 bulan. (Duan et al., 2011; Prazeres et al., 2014)

2.3.1.4.Sifat Kimiawi SO

SO dapat diklasifikasikan menjadi SO yang lebih ringan dari air dan SO yang lebih berat dari air.

Secara struktur kimiawi, di antara semua SO yang lebih ringan dari air, bentuk paling umum adalah polimer yang terbuat dari siloksan (silikon dan oksigen) yang berikatan dengan dua rantai metil membentuk polidimetilsiloksan (PDMS) dengan gravitasi spesifik 0.97 sehingga lebih ringan dari air. SO yang lebih berat dari air adalah campuran dari PDMS dan *semi fluorinated alkanes* atau *alkenes* dan bukan 2 rantai metil, dan ada juga yang disebut *fluorosilicone oil* dengan gravitasi spesifik 1.23-1.3. Ketika monomer residu yang tidak terpolimerisasi dikeluarkan, siklik membentuk siloksan, rantai oligomer atau polimer, dan katalis residual dihilangkan, maka akan menghasilkan SO resultan yang disebut *highly purified* SO, atau SO yang sangat murni. SO yang tersedia saat ini dikelompokkan berdasarkan perbedaan viskositasnya. (Kumar et al., 2018)

Perbedaan utama antara SO tergantung pada: berat molekul (*molecular weight/MW*), pada panjang rantai linier, dan pada struktur kimia sisi radikal, terminasi ujung radikal dari rantai polimer, dan distribusi ukuran rantai. Dengan demikian, setiap jenis SO memiliki karakteristik kimia dan fisik tertentu. (Barca et al., 2014)

Untuk menciptakan efek tamponade pada retina superior atau inferior, SO memiliki kemampuan untuk menjadi lebih ringan atau lebih berat daripada air dan sifat ini berasal dari sisi radikalnya. Nilai viskositas untuk SO yang paling umum digunakan adalah antara 1000 dan 30.000 cs dan disebut sebagai PDMS. (Barca et al., 2014)

2.3.1.5.Sifat Fisik SO

SO memiliki sifat fisik berbeda tergantung dari komposisi kimiawinya. Tujuan penggunaan SO sebagai substitusi vitreus adalah untuk memberikan tamponade retina jangka pendek hingga jangka panjang. Dinamika SO tergantung pada interaksi antara daya apung, tegangan permukaan dan antarmuka, dan viskositas. Untuk keefektifannya sebagai tamponade internal, SO harus memiliki kemampuan untuk menggantikan humor aquous dari permukaan retina dengan 4 parameter berikut yang akan mempengaruhinya. (Barca et al., 2014; Kumar et al., 2018)

SO dapat berfungsi sebagai tamponade pada defek retina dengan berbagai ukuran, dimanapun yang dapat diandalkan secara permanen karena tingginya tekanan pada permukaannya. Menurut teori Petersen, SO tidak dapat mengalir di bawah retina jika jarak antara retina dan RPE kecil, atau efisiensinya meningkat dengan berkurangnya jarak. Berbanding terbalik dengan gas, SO dapat stabil di mata dan memiliki efek tamponade yang permanen. Tamponade ini memiliki dua keuntungan, yaitu operator dapat melakukan manuver tanpa perlu takut untuk membuat defek di retina sehingga memudahkan untuk menghilangkan membrane epiretinal. Selain itu, tamponade ini mengeliminasi komponen *rhegmatogenous* yang muncul akibat *redetachment* retina atau membatasi pembentukan robekan baru. (Lucke et al., 1990)

Walaupun SO baik sebagai substitusi vitreus, tetapi ia juga memiliki beberapa kerugian, yaitu:

(1) Tamponade retina inferior sulit karena berat jenisnya yang rendah.

(2) Emulsifikasi dalam droplet kecil ke dalam akuos dapat menyebabkan vitreoretinopati proliferasif, ablasi retina yang gagal, peradangan, glaukoma sekunder, dan keratopati. (Barca et al., 2014)

Dengan adanya bedah mikro-insisi vitreoretinal (*micro-incision vitreoretinal surgery/MIVS*), SO yang kurang kental lebih disukai karena dapat dengan mudah dimasukkan dan dikeluarkan melalui instrumen kecil, tetapi mereka lebih mudah untuk beremulsi. Untuk alasan ini, SO *jenis* baru dengan peningkatan viskositas ekstensional sedang diselidiki.

(3) Peningkatan TIO sering terjadi setelah implantasi SO. Hal ini dapat disebabkan oleh glaukoma yang disebabkan oleh blok pupil, pengisian SO yang berlebihan, dan elevasi kronis karena emulsifikasi pada *trabecular meshwork* dan trabekulitis. (Barca et al., 2014)

(4) Penurunan ketebalan koroid tiga bulan setelah implantasi SO. Hal ini mungkin disebabkan oleh kegagalan sel Muller untuk mensirkulasi kalium dan akumulasi kalium berikutnya, degenerasi retina, dan penipisan retina bagian dalam dan koroid. (Odrobina et al., 2017; Winter et al., 2000)

(5) Migrasi intrakranial melalui nervus optikus ke lamina kribrosa dan kiasma optikum dengan perkembangan skotoma sentral. Komplikasi ini sangat jarang dan biasanya terjadi pada pasien dengan kelainan saraf optik dan glaukoma. (Alovisi et al., 2017)

Penggunaan SO menjadi ideal untuk menjadi substitusi vitreus, akan tetapi tingkat kesuksesannya tidak mencapai 100% dan hanya sekitar 70% berhasil pada beberapa prosedur operasi, sehingga digunakan hanya untuk tamponade jangka panjang untuk kondisi retina dimana metode operasi yang dilakukan sebelumnya telah gagal. (Colthurst et al., 2000)

Selain itu, komplikasi juga dapat muncul karena emulsifikasi yang menyebabkan glaukoma, katarak, kerusakan kornea, dan *silicone retinopathy*, yang dapat mengancam penglihatan karena sifat dari SO tersebut. (Colthurst et al., 2000; Su et al., 2015)

2.3.2. SILICONE OIL PADA VITREORETINA

Pada tahun 1960, Paul Cibis menjelaskan penggunaan SO untuk *retinal detachment* dengan menginjeksikan secara intraokular pada mata yang tidak dilakukan vitrektomi. Saat ini, SO menjadi komponen yang paling penting dari operasi vitreoretinal, khususnya pada kasus *retinal detachment* yang kompleks. (Kumar, 2018)

SO memiliki kemiripan dengan karet silikon, tetapi memiliki rantai polimer yang lebih pendek dan kurangnya ikatan silang kimia menghasilkan bentuk cair. SO adalah zat hidrofobik dengan berat jenis sedikit lebih kecil dari air (0,97 g/mL) dan indeks refraksi 1.4 (sedikit lebih tinggi dari indeks vitreal yang hanya 1,33). (Kleinberg et al., 2011)

SO tersedia dalam beberapa viskositas, diukur dalam *centistokes*, kelipatan dari viskositas air. Saat ini SO 1000 dan 5.000 *centistokes* (cs) yang paling sering digunakan secara klinis.

Penggunaan SO dalam operasi vitreoretinal diindikasikan terutama jika terjadi perubahan patologis yang dihasilkan oleh proses proliferasi di mana penggunaan SO yang paling umum adalah:

1. PVR yang terjadi secara spontan setelah ablasi retina yang sudah lama ada atau setelah operasi yang gagal
2. ablasi retina dengan atau tanpa PVR setelah terjadinya perforasi

3. robekan retina yang besar (*giant retinal tear*) yang berkembang secara spontan atau sekunder dengan atau tanpa *retinal detachment*,
4. traksi pada retinopati diabetik.

Studi prospektif yang dilakukan oleh Semeraro dkk yang mengevaluasi inflamasi yang berhubungan dengan SO standar atau PDMS (*polydimethylsiloxane*) dan Heavy SO pada pasien RD yang dilakukan vitrektomi menunjukkan adanya inflamasi lebih hebat yang didapatkan pada HSO dibanding PDMS. Inflamasi ini juga berkorelasi signifikan dengan durasi di kedua grup. Diduga bahwa mikroemulsi menjadi pencetus munculnya sel inflamasi dan fagositosis yang menstimulasi reaksi benda asing dan fagositosis yang berkelanjutan oleh makrofag. (Semeraro et al., 2019)

Penggunaan SO juga dapat diindikasikan pada traksi retina setelah adanya proses inflamasi ataupun karena ada ROP. Indikasi relatif lainnya adalah kasus ablasio dengan lubang pada polus posterior atau retina yang bergoyang, yang juga dapat diterapi dengan beberapa teknik lain dan tanpa penggunaan SO. (Zivojnovic, 1987)

Mekanisme perkembangan ablasio retina setelah trauma perforasi bermacam-macam dan sesuai dengan situasi patoanatomis yang berbeda, sehingga sebelum penggunaan SO harus diperiksa komponen mekanisme ini. Pada pasien yang memiliki ablasio retina dikombinasikan dengan trauma berat dan hilangnya isi dari bola mata (lensa, vitreus, iris), penggunaan SO pada operasi pertama tentu dibenarkan. Dalam kasus kegagalan pada kasus tersebut, proses proliferasi sering mulai berkembang. (Zivojnovic, 1987)

Dalam hal ini, klinisi tidak perlu ragu untuk menggunakan SO dan vitrektomi dalam operasi berikut tersebut dan dikatakan bukan hanya operasi yang sangat radikal dengan injeksi SO yang dapat memberikan peluang kecil dan sederhana untuk tingkat kesuksesannya. (Zivojnovic, 1987)



Gambar 6. Retinal detachment akibat trauma penetrans, sebelum dan sesudah injeksi SO (Abdel Hadi, 2015)

Meskipun SO adalah salah satu endotamponade intraokular yang paling umum digunakan, beberapa komplikasi, efek samping dan efek toksik seperti glaukoma, katarak, kehilangan penglihatan yang tidak dapat dijelaskan dan keratopati telah dilaporkan. Dalam sebuah studi jangka panjang tentang tamponade SO pada mata kelinci telah menunjukkan penurunan yang signifikan pada serabut saraf optik yang bermielin setelah 12 bulan tamponade, dan memperlihatkan bahwa SO memiliki efek destruktif. Migrasi dari SO ke jaringan okuler termasuk saraf optik dan menginduksi respon inflamasi yang dimediasi oleh makrofag telah dilaporkan pada berbagai penelitian pada manusia dan hewan coba (Wickham et al 2007).

Kemampuan SO menyebabkan respon proliferasif pada mata juga telah diobservasi oleh Lewis dkk yang mengatakan bahwa SO dapat meningkatkan proliferasi sel dan pembentukan membran pre retina pada mata dengan PVR *grade advance*. Laporan lain juga menunjukkan terjadinya proliferasi dimana membran dari mata dengan SO mengandung limfosit T jika dibandingkan dengan mata tanpa SO yang tidak memiliki limfosit T, mengindikasikan terjadinya respon inflamasi akibat SO dapat berkontribusi terhadap fibrosis. (Asaria, 2004; Lewis et al., 1991; Zilis et al., 1989)

Mrejen dkk juga mengemukakan bahwa dengan menggunakan optik adaptif terdapat partikel SO di saraf optik dan di tingkat fotoreseptor menggunakan optik adaptif. Beberapa studi histologis, yang dilakukan pada hewan coba dan mata enukleasi, telah mengkonfirmasi adanya vakuol SO pada retina dan saraf optik. Peneliti juga mendokumentasikan adanya proses inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi makrofag dan sel raksasa pada jaringan retinal, yang bertanggung jawab terhadap penebalan RNFL. (Mrejen S et al, 2014)

Walaupun toksisitas retina yang disebabkan oleh SO masih menjadi kontroversi, akan tetapi ada beberapa peneliti yang melaporkan terjadinya degenerasi retina pada mata kelinci yang diinjeksikan SO. Hal ini diperkirakan terjadi karena ketidakmurnian SO yang memiliki komponen molekular rendah dan adanya katalis residu yang menyatu dengan jaringan okular sekitarnya dan menimbulkan reaksi toksik. (Nakamura, Refojo, Crabtree, et al., 1991)

2.3.2. INDIKASI *REMOVAL SILICONE OIL*

SO biasanya dievakuasi setelah 3 bulan jika retina telah melekat. Pasien dipantau secara rutin untuk tekanan intraokular (TIO) dan emulsifikasi dari SO, dan penilaian status retina dilakukan sebelum keputusan evakuasi silikon diambil. Evakuasi SO (*SO removal/SOR*) wajib dilakukan, namun faktor, waktu atau pengambilan keputusan mengenai kapan evakuasinya dapat dilakukan masih belum terlalu jelas dan waktu serta teknik evakuasi biasanya berbeda tiap individu. Prosedur *SOR* juga berhubungan dengan komplikasi, yang paling penting adalah *retinal redetachment (re-RD)*. *SOR* harus dianggap sebagai prosedur penting, karena hasil akhir operasi bergantung pada keberhasilan evakuasi silikon. Kesulitan dalam evakuasi silikon selalu melibatkan risiko adanya ablasio yang terjadi kembali, yang akan membuat tindakan operasi akan menjadi sangat sulit. (Nagpal & Videkar, 2012; Zivojnovic, 1987)

Saat dilakukan prosedur evakuasi, masalah dan komplikasi dapat muncul seperti hipotoni dan atau partikel emulsifikasi dari silikon yang menetap dan difus pada retina yang dapat menyebabkan inflamasi kronis. (Donati et al., 2014)

Adhi dan Siyal dalam penelitian retrospektifnya yang mengevaluasi frekuensi dan waktu terjadinya *redetachment* setelah evakuasi silikon di rumah sakit swasta dan pemerintah di Karachi antara tahun 1996 dan 2015 menjelaskan bahwa indikasi dilakukannya evakuasi yaitu terdapatnya emulsifikasi, meningkatnya TIO secara persisten walaupun telah diberikan terapi medikamentosa, SO yang sudah berada di mata lebih dari 3-6 bulan dan menurunnya penglihatan karena kekeruhan lensa. (Adhi & Siyal, 2019)

Sebelum dilakukannya evakuasi SO, harus diketahui apakah dan mengapa silikon harus dikeluarkan dari mata. Selain alasan untuk melepas silikon untuk mencegah komplikasi, terdapat sudut pandang lain untuk dilakukannya evakuasi, yaitu, selama pasien memiliki silikon di matanya, pasien harus kontrol secara teratur. Setelah evakuasi SO yang berhasil dan

periode kontrol telah diikuti, maka pasien tidak wajib lagi untuk datang secara teratur di klinik. (Zivojnovic, 1987)

Situasi pertama untuk dilakukannya evakuasi silikon adalah pelekatan retina secara lengkap dalam waktu yang lebih lama. Waktu yang tepat sulit untuk ditentukan dan sangat bergantung dari pengalaman dan pada etiologi kasus, perjalanan penyakit, jumlah operasi dan tampilan fundus. Waktu minimum setelah silikon dapat dikeluarkan dari mata, dengan pengecualian, adalah sekitar 3 minggu. Keadaan yang paling menguntungkan adalah mata diabetes, yang karena kecenderungan yang sangat kecil untuk reprodiferasi mungkin tidak memerlukan silikon, dan pada beberapa kasus yang lain, setelah beberapa minggu. (Zivojnovic, 1987)

Keadaan ekstrem lainnya adalah pada mata setelah cedera perforasi, terutama jika terjadi hipotoni dan kerusakan pada segmen anterior, yang walaupun telah terjadi pelekatan retina yang menyeluruh, tetapi mata dapat menjadi ptisis bulbi setelah evakuasi silikon. Sehingga pemilihan kasus dengan pemeriksaan lengkap harus dilakukan sebelum evakuasi silikon. (Zivojnovic, 1987)

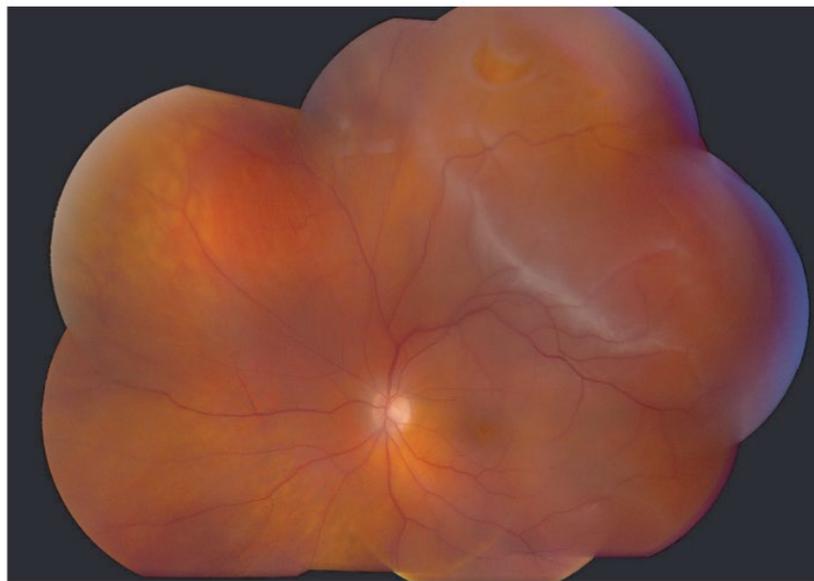
Meskipun SO adalah salah satu endotamponade intraokular yang paling umum digunakan, beberapa komplikasi, efek samping dan efek toksik seperti glaukoma, katarak, kehilangan penglihatan yang tidak dapat dijelaskan dan keratopati telah dilaporkan. Dalam sebuah studi jangka panjang tentang tamponade SO pada mata kelinci telah menunjukkan penurunan yang signifikan pada serabut saraf optik yang bermielin setelah 12 bulan tamponade, dan memperlihatkan bahwa SO memiliki efek destruktif. Migrasi dari SO ke jaringan okuler termasuk saraf optik dan menginduksi respon inflamasi yang dimediasi oleh makrofag telah dilaporkan pada berbagai penelitian pada manusia dan hewan coba (Wickham et al 2007). Mrejen et al, mengemukakan bahwa dengan menggunakan optik adaptif terdapat partikel SO di saraf optik dan di tingkat fotoreseptor menggunakan optik adaptif. Beberapa studi histologis, yang dilakukan pada hewan coba dan mata enukleasi, telah mengkonfirmasi adanya vakuol SO pada retina dan saraf optik. peneliti juga mendokumentasikan adanya proses inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi makrofag dan sel raksasa pada jaringan retinal, yang bertanggung jawab terhadap penebalan RNFL. (Mrejen S et al, 2014)

Doslak di tahun 1988 juga melaporkan bahwa ketika SO menjadi substitusi saat dilakukan VPP, fungsi elektoretinogram (ERG) akan ikut menurun mengikuti jumlah vitreus

yang dikeluarkan. Ketika SO mengganti 50% vitreus, magnitud ERG berkisar di nilai normal hingga 70% normal, jika 93.5% vitreus diganti maka penurunan ERG pun semakin terlihat hingga 15% normal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa walaupun telah dilakukan VPP dan ERG menurun, tidak berarti bahwa retinanya tidak berfungsi. (Doslak, 1988)

2.4. VITREKTOMI PARS PLANA

Prinsip dari operasi pelekatan retina yaitu seluruh robekan teridentifikasi dan traksi vitreus dilepas sebagai bagian dari strategi operasi. Salah satu jenis operasi yang paling sering digunakan saat ini adalah vitrektomi pars plana. Keuntungan lain dari vitrektomi pars plana adalah area perifer retina yang lebih terlihat, sehingga robekan retina yang lebih luas dapat teridentifikasi. Vitrektomi pars plana juga membuat kontrol drainase yang lebih baik dari cairan subretina, baik dengan perfluorocarbon ataupun teknik drainase internal. (Brazitikos et al., 2003; S. G. Schwartz & Flynn, 2006)

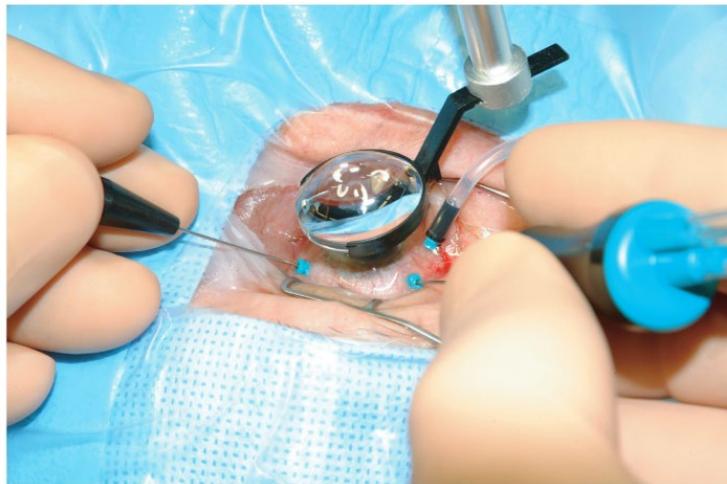


Gambar 7. RRD sebelum dilakukan operasi (S. Schwartz & Flynn, 2008)

Interval waktu antara penegakan diagnosis dari *retinal detachment* dan operasi dilaporkan oleh Ehrlich dkk pada penelitiannya tidak terlalu signifikan untuk perbedaan hasil tajam penglihatan. Penelitian ini membahas mengenai waktu operasi pada saat ditegakkan diagnosa RRD dan beberapa hari setelahnya, dengan rentang waktu penundaan operasi dari 2

hingga 5 hari (1-120 jam) dengan hasil 95.6% dari total 114 pasien mencapai perlekatan retina. Hal ini mendukung teori bahwa penundaan singkat pada operasi tidak mengganggu hasil dari operasi itu sendiri. (Ehrlich et al., 2013)

Komplikasi intraoperasi termasuk robekan retina atau *retinal redetachment* (sekitar 10%), robekan posterior iatrogenik (20% pada pasien dengan retinopati diabetik proliferasi), perforasi sklera, efusi atau perdarahan koroid, katarak karena kontak langsung instrumen (0.5%), dan suprakoroid atau injeksi subretina cairan atau gas. Robekan intraoperatif dapat diberikan *cryoretinopexy* atau laser *retinopexy*. (Garg & Alio Jorge, 2010)



Gambar 8. Vitrektomi pars plana (S. Schwartz & Flynn, 2008)

RRD dapat ditutup dengan mekanik ataupun dengan luka. Beberapa prosedur telah tersedia yang dapat digunakan sendiri ataupun dikombinasi, yaitu laser koagulasi atau *cryocoagulation* untuk memicu skar dan *scleral buckling* atau vitrektomi untuk menutup robekan. Pada laser koagulasi, cahaya laser masuk ke mata melalui pupil dan energinya akan diabsorpsi di pigmen epitel retina, dengan tingkat panas hingga 60°C. (Feltgen & Walter, 2014)

Tamponade pasca operasi vitrektomi posterior dapat menggunakan gas jangka Panjang ataupun dengan SO. Perawatan pasca tindakan operasi vitrektomi posterior dapat dilakukan sebagai berikut (Glaser, 2002)

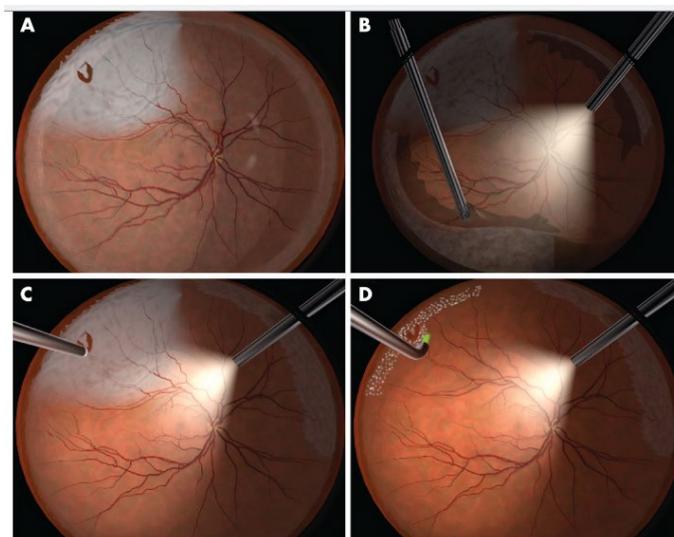
- Pada operasi vitrektomi posterior dengan tamponade gas jangka panjang, diperlukan posisi kepala khusus supaya terjadi efek tamponade terhadap retina. Posisi kepala harus dipertahankan 24 jam sehari paling sedikit 2-4 minggu pada pemakaian gas SF₆, 4-6 minggu pada pemakaian gas C₃F₈. Posisi kepala menghadap ke bawah dengan muka

melihat ke lantai. Terdapat beberapa alat bantu untuk mempertahankan posisi kepala ini dengan lebih nyaman.

- Pada operasi virektomi posterior dengan tamponade SO. Posisi kepala menghadap kebawah hanya dilakukan dalam 1-3 hari pasca operasi. Setelah itu posisi kepala penderita tidak boleh terlentang
- Apabila terdapat rasa sakit pasca operasi, segera periksakan, hal ini dapat disebabkan karena peningkatan tekanan bolamata akut yang dapat merusak penglihatan
- Pada minggu 2 pasca operasi, kelopak mata dan bolamata biasanya membengkak, merah, sekret mata berlendir dan berdarah. Pada minggu pertama penderita disarankan untuk menggunakan dop pelindung mata secara terus menerus, pada minggu kedua dop pelindung mata hanya dipakai pada malam harinya.
- Penderita tidak boleh bekerja selama 3-4 minggu
- Membasuh muka dapat dilakukan dengan lap basah
- SO harus dikeluarkan setelah 3-6 bulan.

2.5. LASER FOTOKOAGULASI

Laser fotokoagulasi dapat menginduksi ikatan yang kuat antara retina yang sudah melekat dan pigmen epitel retina. Perlekatan ini yang telah diteliti secara *in vitro* dan *in vivo* meningkat sebanyak 140% dari normal dalam jangka waktu 24 jam, dan dua kali lebih kuat antara 3 hari dan 4 minggu. Metode ini telah digunakan untuk menutup robekan retina dan area dari retina tipis untuk mencegah perkembangan dari *retinal detachment* sekunder. (Shah & Baomal, 2010)



Gambar 9. Laser untuk melekatkan retina yang terlepas (Johansson et al., 2006)

Akan tetapi, vitrektomi yang disertai dengan laser fotokoagulasi juga dikatakan dapat menjadi faktor resiko terjadinya PVR dan menyebabkan kasus *redetachment* pada beberapa pasien, walaupun dengan pencetus inflamasi yang minimal. (Johansson et al., 2006)

2.6. FAKTOR PRO DAN ANTI INFLAMASI

Sitokin berperan dalam proses infeksi dan atau inflamasi dan beberapa dapat menjadi faktor pro inflamasi atau menekan aktivitas pro inflamasi dan disebut sebagai sitokin anti-inflamasi. Sitokin pro inflamasi adalah kaskade produk genetik yang tidak diproduksi oleh orang sehat. Sitokin pro inflamasi diproduksi secara dominan oleh makrofag yang teraktivasi dan terlibat di upregulasi reaksi inflamasi. Beberapa referensi menyatakan bahwa sitokin pro inflamasi seperti IL-1Beta, inContohnya, IL-4, IL-10, dan IL-13 adalah aktivator poten dari limfosit B. Sedangkan, IL-4, IL-10, IL-13 juga merupakan agen anti inflamasi. Mereka adalah sitokin anti inflamasi oleh karena kemampuannya menekan gen untuk sitokin pro inflamasi seperti IL-1, TNF, dan kemokin. (Dinarello, 2000)

2.6.1. INTERLEUKIN 6

IL-6 ditemukan di beberapa organ di tubuh, salah satunya di mata. Secara fisiologis, kadar IL-6 tidak terdeteksi walaupun bisa ditemukan 1-5 pg/mL dan meningkat 100.000 kali pada inflamasi akut. Fungsi dari IL-6 ini yaitu memproduksi VEGF, angiogenesis, dan menginduksi inflamasi okular. Kadar IL-6 ditemukan meningkat di cairan okular salah satunya akibat dari uveitis kronis dan juga meningkat pada *retinal detachment* dimana IL-6 ini menstimulasi sel B, hematopoesis, dan juga produksi dan protein fase akut. (Ghasemi, 2018; Mesquida et al., 2014)

IL-6 berasal dari *antigen presenting cells* (APC) dan dapat menginduksi produksi awal IL-4 pada sel CD4+ naif, sehingga mempolarisasikan sel ini ke T-helper 2. Produksi IL-6 dari jaringan yang inflamasi menginduksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang menyebabkan peningkatan angiogenesis dan permeabilitas vaskular di fase akut, sehingga menyebabkan kebocoran vaskular dan peningkatan sitokin dan sel inflamasi. Sebaliknya, IL-6 juga memiliki efek protektif pada penyakit dan menghalangi manifestasi dari respon inflamasi tertentu. (Ananikas et al., 2022; Heijink et al., 2002; Mesquida et al., 2014)

Kadar IL-6 yang dideteksi pada pasien kontrol pada studi oleh Murray dkk yang diambil pada saat dilakukan operasi katarak menunjukkan kadar <10 units/mL yang juga ditemukan di semua sampel serum menandakan bahwa ini tidak terjadi akibat rusaknya *blood-aqueous barrier*. (Murray et al., 1990)

Sitokin pro inflamasi adalah produk gen yang tidak didapatkan pada orang sehat, yang dipicu oleh endotoksin, sitokin IL-1 dan TNF (pada beberapa kasus IFN-gamma) khususnya efektif dalam menstimulasi ekspresi gen ini. Terlebih lagi, IL-1 dan TNF berperan secara sinergis pada proses ini, baik itu dipicu oleh infeksi, trauma, iskemia, sel-T teraktivasi, atau toksik, IL-1 dan TNF menginisiasi kaskade dari mediator inflamasi dengan menarget endothelium. (Dinarello, 2000)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Klettner et al yang menginvestigasi kemungkinan terjadinya aktivasi pro inflamasi dari mikroglia yaitu sekresi dari IL-6, IL-1 β , dan TNF- α setelah pemberian SO. Hasil menunjukkan bahwa droplet SO diambil oleh mikroglia yang mengubah status metabolik dari sel dan menginduksi sekresi IL-6 dan IL-8. (Klettner et al., 2020)

PVR adalah penyebab utama dari kegagalan setelah operasi RRD dan terjadi pada mata dengan *retinal detachment* yang sudah berlangsung lama. Pada PVR, terjadi patogenesis kompleks dan dapat dibandingkan dengan proses penyembuhan luka yang anomali atau reaksi dari jaringan retina terhadap cedera. Beberapa reaksi dapat terjadi pada perkembangan vitreoretinopati proliferatif, seperti kemotaksis dan migrasi selular, proliferasi selular, pembentukan membran, dan kontraksi. Membran yang terdiri dari sel epitel pigmen retina, sel glial (muller dan astrosit), fibroblast, dan sel inflamasi. Sel inflamasi ini sebagian besar terdiri dari makrofag dan limfosit, adalah imunomodulator sel yang penting dan dapat memproduksi beberapa faktor pertumbuhan dan interleukin. (Charteris, 1995; Pastor, 1998; Peter, 1997; Ryan, 1993)

Ricker dkk dalam penelitiannya menemukan level yang tinggi dari IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6, VEGF, dan ICAM-1 yang cukup signifikan pada pasien yang mengalami *redetachment* karena adanya vitreoretinopati proliferatif dibandingkan dengan pasien dengan *follow up* tanpa komplikasi setelah terjadinya RRD primer. Sitokin dari cairan mata juga ditemukan cukup banyak pada pasien RRD dengan atau tanpa vitreoretinopati proliferatif. (Ricker et al., 2011)

Pada penelitian yang dilakukan oleh La Heij dkk, ditemukan bahwa kadar IL-6, BFGF, dan protein total pada vitreus ditemukan lebih tinggi pada RRD yang disertai vitreoretinopati proliferatif. IL-6, IL-8, CRP, VEGF juga ditemukan peningkatan pada PVR terutama di

minggu ke empat penelitian pada sampel tikus oleh Wong et.al. (La Heij et al., 2002; Wong et al., 2019)

Pada RRD, lapisan luar dari retina yang terlepas menjadi iskemik sehingga dapat menyebabkan kematian sel neuron dan apoptosis paling banyak terjadi di lapisan fotoreseptor dan mulai pada hari pertama sejak kejadian RRD, sementara frekuensi dari sel apoptosis meningkat pada hari ketiga dan menurun secara cepat setelah hari ke 7 hingga 14. Progresivitas, tingkat keparahan, dan resolusi dari inflamasi okular terjadi selama proses ini bergantung pada sitokin yang ada, sehingga keberadaan sitokin dan konsentrasinya juga terlibat dalam patogenesis PVR dan dapat dijadikan penanda untuk perkembangan dan tingkat keparahan masing-masing penyakit. (Ananikas et al., 2022)

Pada mata dengan robekan retina, terjadi peningkatan variasi sitokin yang dapat memediasi respon penyembuhan luka yang melibatkan pigmen epitel retina dan sel glia, fibroblast, dan sel inflamasi. Level sitokin pada mata dengan *retinal detachment* pseudofakia dan fakia menunjukkan tren yang sama di vitreus dan di humor akuos, begitu pula dengan tingkat keparahan dan durasi dari *retinal detachment*. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Jakobsson dkk, dengan total 14 sitokin termasuk IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16 dan sitokin lainnya yang memiliki nilai signifikan pada peningkatannya di mata dengan pseudofakia. Tetapi, IL-6, IL-8, IL-15, dan IL-16 menunjukkan tren yang menurun pada konsentrasinya seiring waktu. (Garweg et al., 2019; Jakobsson et al., 2015)

Untuk penggunaan tamponade retina yang aman dan efektif, harus diketahui juga mengenai karakteristik fisik, kimia, dan inflamasi, sehingga pemilihan tamponade disesuaikan oleh kebutuhan dokternya. Kadar PGE2 dan IL-1 alpha ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan tamponade *heavy SO (HSO)* dibandingkan yang menggunakan *polydimethylsiloxane (PDMS)* dan berkorelasi positif dengan durasi tamponadenya. Hal ini menunjukkan hasil yang sama dengan efek samping penggunaan jangka panjang SO pada penelitian yang dilakukan oleh Theelen dkk dan Stappler dkk. (Semeraro et al., 2019; Stappler et al., 2011; Theelen et al., 2004)

Shimizu dkk dalam penelitiannya yang mengukur kadar sitokin inflamasi dan elektrolit pada mata dengan tamponade SO dan membandingkannya dengan cairan vitreus dan bilik mata depan, menemukan bahwa ekspresi IL-8, MCP-1 lebih tinggi pada mata dengan SO. Pada *retinal detachment* dengan tamponade SO, didapatkan juga korelasi positif yang signifikan antara kadar IL-6 dan IL-8 dan durasi penggunaan tamponade. (Shimizu et al., 2019)

Cukup sulit membedakan antara inflamasi yang disebabkan oleh endotamponade dan reaksi inflamasi yang berhubungan dengan penyakit retina. Akan tetapi, inflamasi telah dibuktikan berhubungan dengan imunogenisitas dari komponen dan surfaktan yang memodifikasi tekanan antar permukaan (*interfacial tension/IT*). Mengenai imunogenisitas, droplet PDMS menginduksi reaksi benda asing yang berhubungan dengan emulsifikasi PDMS oleh pigmen epitel retina. Reaksi ini terjadi karena adanya sel epitel yang bertanggungjawab terhadap kaskade inflamasi. (Savion et al., 1996; Semeraro et al., 2019)

2.6.2. INTERLEUKIN 4

Beberapa sitokin lain, salah satunya IL-4 juga dikatakan dapat mengatur ekspresi dan aktivitas *matrix-metalloproteinase* (MMP) yang juga terdapat di mata dan berhubungan dengan patofisiologi terjadinya beberapa kelainan termasuk PVR. (Ananikas et al., 2022; Heijink et al., 2002; Mesquida et al., 2014)

Wladis dkk pada penelitiannya yang menganalisis komponen biologi molekular di vitreus pada pasien PVR menemukan kadar IL-4 pada pasien RRD tanpa dan dengan PVR yang juga sama dengan yang didapatkan oleh Yoshida dkk bahwa sekresi kemokin pada RPE distimulasi oleh IL-4, menandakan molekul ini memiliki peran penting pada perkembangan respon inflamasi pada populasi sel yang menghilangkan PVR. (Wladis et al., 2013; Yoshida et al., 2001)

IL-4 sebagai sitokin yang berperan terhadap respon imun, memiliki peran penting pada regulasi respon imun dan non imun. Di retina sendiri yang tersusun oleh lapisan neuron, sel glial, dan sel RPE, fungsi dari IL-4 cukup kompleks. Pada studi yang dilakukan oleh Zhou dkk, IL-4 dapat menginduksi aktivasi IL-4R α chain (IL4Ra) dan melindungi RPE dari degenerasi yang didapatkan secara alami atau kimia melalui sinyal *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2) dan menurunkan ekspresi Arg1, yang dikatakan memiliki fungsi untuk memediasi stress anti oksidatif atau efek anti inflamasi. Sehingga, pada konteks degenerasi retina, IL-4 memiliki sifat neuroprotektif. (Zhou et al., 2022)

Kadar IL-4 pada pasien kontrol didapatkan sebesar 0.87 ± 2.09 pg/mL yaitu pada pasien yang telah dilakukan operasi katarak tanpa komplikasi dan disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin pada studi yang dilakukan oleh Lacomba dkk. (Santos Lacomba et al., 2000)

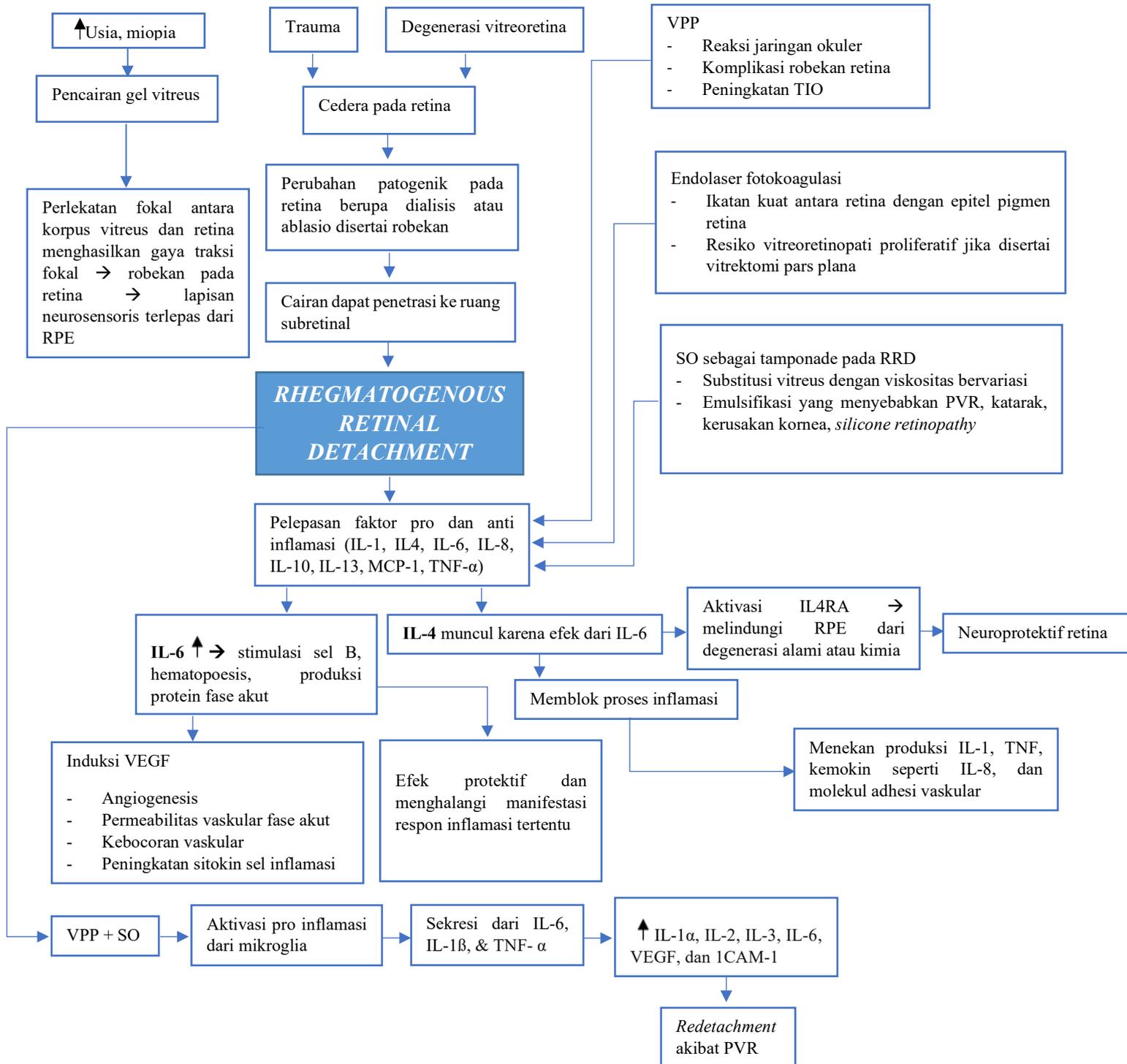
Studi yang dilakukan oleh Heijink dkk menemukan bahwa produksi IL-4 dan IL-5 kemungkinan terjadi karena efek langsung dari IL-6 dan dapat mengaktivasi aktivitas IL-4. Selain itu, efek *priming* dari IL-6 pada sekresi IL-4 (Heijink et al., 2002)

Pengobatan antiinflamasi intravitreal digunakan dalam penelitian ini bertujuan untuk manajemen *choroidal detachment* dengan cara meningkatkan kemampuan *blood-retinal-barrier*. Pengobatan antiinflamasi telah terbukti juga menghasilkan peningkatan hipotoni yang signifikan sehingga membuktikan pemulihan fungsi korpus siliar. Dalam kasus yang parah, gas C3F8 intravitreal ditambahkan untuk melawan hipotoni okular lebih lanjut. peningkatan edema korpus siliar juga disebabkan oleh efek anti-inflamasi pengobatan atau peningkatan tekanan intraokular. (Alibet, et al 2017)

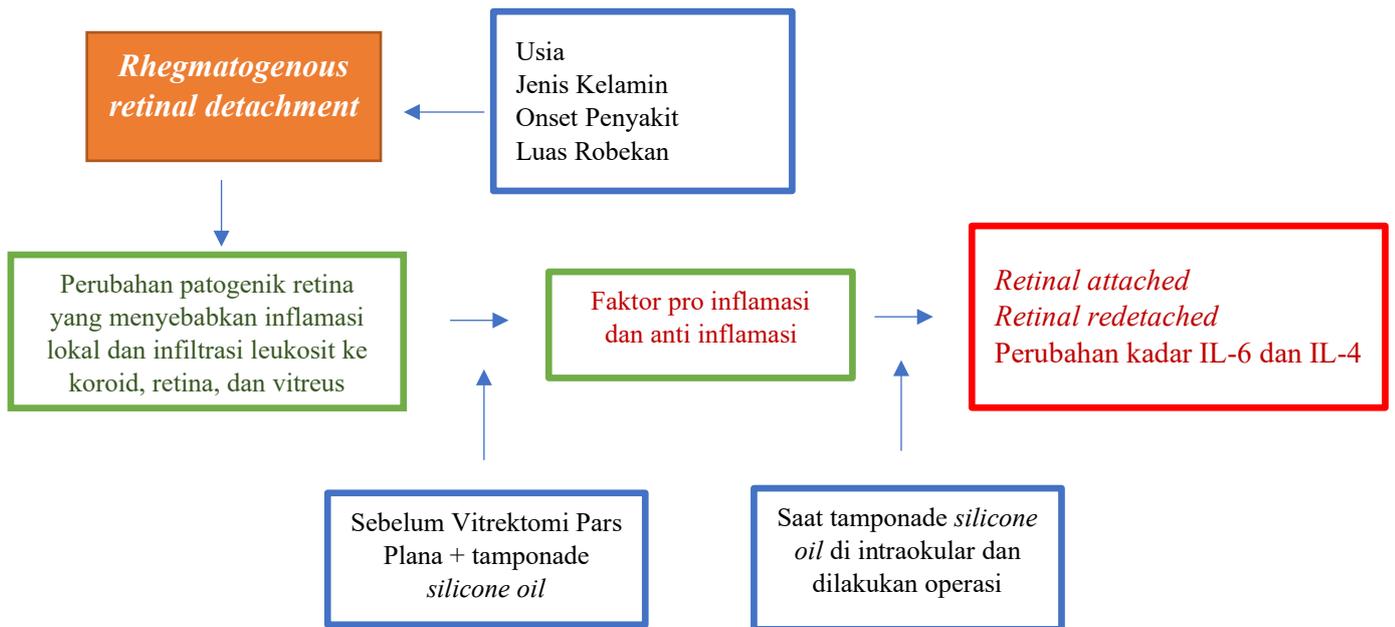
TGF- β 3 pada pasien dengan RRD biasanya disekresikan oleh sel asal mesenkimal Luty et al. menemukan ekspresi TGF- β 3 terisolasi oleh sel individu koroid dan retina, seperti mikroglia, dan menunjukkan bahwa sel lokal asal mesenchymal apat menghasilkan TGF- β 3. Selain itu, kebocoran protein dan menjadi sumber lain dari TGF- β 3 karena kerusakan dari BRB. Ada hubungan antara ekspresi abnormal isoform TGF- β dan penyakit inflamasi. ((Dai et al., 2020)

Sitokin anti inflamasi memblok proses ini atau minimal menekan intensitas kaskade. Sitokin seperti IL-4, IL-10, dan IL-13, dan *transforming growth factor* (TGF- β) menekan produksi IL-1, TNF, kemokin seperti IL-8, dan molekul adhesi vaskular. (Dinarello, 2000)

2.7. KERANGKA TEORI



2.8. KERANGKA KONSEP



- : Variabel bebas
- : Variabel luar
- : Variabel antara
- : Variabel terikat