

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Katarak merupakan salah satu penyebab utama kebutaan di seluruh dunia. Pada tahun 2020, katarak masih menjadi penyebab pertama atau kedua kebutaan di seluruh wilayah di dunia. Prevalensi katarak meningkat seiring bertambahnya usia, mulai dari 3,9% pada usia 55-64 tahun hingga 92,6% pada usia 80 tahun ke atas. Pada tahun 2010, terdapat 10,8 juta orang buta yang diakibatkan oleh katarak, jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 40 juta pada tahun 2025 seiring dengan bertambahnya usia penduduk dunia dan harapan hidup yang lebih tinggi. Survei kebutaan Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) oleh PERDAMI dan Badan Litbangkes, tahun 2014-2016 di 15 provinsi pada penduduk berusia ≥ 50 tahun menunjukkan prevalensi kebutaan sebesar 3% dengan katarak sebagai penyebab utama.^{1,2}

Operasi katarak adalah prosedur bedah elektif yang paling sering dilakukan di banyak negara Barat, meskipun operasi katarak umumnya dianggap sebagai prosedur yang aman dan menghasilkan hasil penglihatan yang baik, tetapi komplikasi pasca pembedahan juga dapat terjadi. Komplikasi yang paling ditakuti adalah endoftalmitis pasca operasi yang merupakan kondisi infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme yang masuk ke bagian dalam mata selama atau setelah prosedur pembedahan.³

Endoftalmitis biasanya muncul dalam beberapa hari setelah operasi katarak, dan 80% kasus muncul dalam waktu 6 minggu. Gejala yang muncul meliputi penurunan tajam penglihatan, nyeri, bengkak dan kemerahan pada kelopak mata, kemerahan pada konjungtiva, kornea keruh akibat edema, dan peningkatan selularitas cairan pada bilik mata depan dengan atau tanpa hipopion. Tanda-tanda infeksi dan peradangan pada retina dan vitreus biasanya terlihat selama pemeriksaan. Meskipun endoftalmitis merupakan infeksi yang jarang terjadi, namun sering kali menyebabkan morbiditas jangka panjang yang signifikan, bahkan ketika diobati dengan tepat. Sekitar 50% orang tidak mendapatkan kembali penglihatan 20/40 atau lebih baik meskipun telah diobati, dan seringkali hampir sepertiganya memiliki tajam penglihatan yang lebih buruk dari 20/200 setelah diobati.⁴

Angka kejadian endoftalmitis sangat rendah berkisar antara 0.004-0.16% di seluruh dunia. Angka pasti kejadian endoftalmitis pasca operasi pada operasi katarak masih diperdebatkan karena merupakan komplikasi yang jarang terjadi pada operasi katarak. Di Amerika Serikat, angka kejadian endoftalmitis sebesar 0,247% dari tahun 1998 hingga 2001. Taban et al. melaporkan angka kejadian endoftalmitis secara keseluruhan sebesar 0,265% di seluruh dunia setelah melakukan meta-analisis retrospektif terhadap literatur yang dipublikasikan antara tahun 2000-2003. Di Eropa, European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS) menggambarkan angka kejadian endoftalmitis berkisar antara 0,049% hingga 0,345% pada *randomized clinical trial of antimicrobial prophylaxis* pada tahun 2003-2006.^{2,5}

Endoftalmitis merupakan suatu proses infeksi, maka seharusnya dapat dicegah dengan pengobatan antibiotik. Upaya saat ini berfokus pada pemberian profilaksis antibiotik untuk mencegah perkembangan endoftalmitis. Pertanyaannya adalah, jenis pengobatan antibiotik apa yang paling baik untuk mencegah endoftalmitis pasca operasi katarak. Pengobatan antibiotik profilaksis dapat diberikan sebagai pengobatan topikal sebelum operasi untuk mengurangi bakteri *load* pada konjungtiva sebelum operasi. Hal ini dapat diberikan selama pembedahan langsung ke dalam bilik mata depan atau sebagai injeksi subkonjungtiva, dan terakhir dapat diberikan sebagai pengobatan topikal pasca operasi.^{3,8}

Dalam konteks praktik di Indonesia, penggunaan antibiotik intrakameral masih menunjukkan variasi yang cukup luas. Berdasarkan tinjauan literatur yang ada, praktik profilaksis masih didominasi oleh penggunaan antibiotik topikal baik pada fase preoperatif maupun postoperatif, sementara adopsi antibiotik intrakameral belum merata. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain keterbatasan ketersediaan sediaan intrakameral siap pakai, kebutuhan teknik aseptik yang lebih ketat dalam proses preparasi obat, serta kekhawatiran terhadap efek samping dan komplikasi terkait. Selain itu, belum adanya pedoman nasional yang secara tegas merekomendasikan penggunaan antibiotik intrakameral juga berkontribusi terhadap heterogenitas praktik di berbagai pusat layanan kesehatan.⁹

Moxifloxacin adalah antibiotik golongan fluoroquinolone yang memiliki spektrum luas dan efektif melawan bakteri gram-positif maupun gram-negatif, yang sering menjadi

penyebab infeksi intraokular. Injeksi intrakameral antibiotik, seperti moxifloxacin, telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mencegah endoftalmitis.^{7,13}

Moxifloxacin sering digunakan dalam tetes mata dan telah terbukti efektif dalam mengatasi infeksi bakteri pada mata. Formulasi tanpa pengawet moxifloxacin sangat ideal untuk aplikasi intrakameral karena mengurangi potensi toksisitas pada jaringan intraokular. Moxifloxacin pertama kali disetujui untuk penggunaan sistemik di Amerika Serikat pada tahun 1999 dan untuk penggunaan mata topikal pada tahun 2003. Efek toksik pada bilik mata depan dilaporkan terjadi pada konsentrasi lebih dari 500ug/mL pada sel endotel kornea manusia yang dikultur. Haruki et al. mengusulkan bahwa kerusakan endotel terjadi pada konsentrasi yang melebihi 500ug/ml selama lebih dari 6-24 jam dan penurunan viabilitas sel pada 1000ug/ml selama lebih dari 24 jam.^{8,10,16,20}

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi keamanan pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin yang berasal dari sediaan tetes mata dosis tunggal steril tanpa pengawet pada mata kelinci, baik secara klinis maupun histopatologi. Studi ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah yang mendukung pemilihan antibiotik profilaksis yang aman dan efektif dalam operasi katarak.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian bagaimana tingkat keamanan antara pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin 0.5%, 0.25% dan 0.15% terhadap jaringan intraokular pada mata kelinci secara klinis dan histopatologi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui tingkat keamanan pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin terhadap jaringan intraokular pada mata kelinci secara klinis dan histopatologi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menilai tingkat keamanan pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin dengan konsentrasi 0.5%, 0.25% dan 0.15% terhadap jaringan intraokular mata kelinci berdasarkan parameter klinis dan gambaran histopatologi.

1.3.2.2. Membandingkan tingkat keamanan pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin dengan konsentrasi 0.5%, 0.25% dan 0.15% terhadap jaringan intraokular mata kelinci berdasarkan parameter klinis dan gambaran histopatologi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Ilmiah

Untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan memberikan informasi ilmiah mengenai keamanan injeksi intrakameral moxifloxacin dengan berbagai konsentrasi yaitu 0.5%, 0.25% dan 0.15%.

1.4.2. Manfaat Praktis

Dengan mendapatkan data mengenai keamanan injeksi intrakameral moxifloxacin, maka hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber rujukan untuk pemilihan antibiotik yang lebih efektif dan aman untuk profilaksis intrakameral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Endoftalmitis Pasca Operasi Katarak

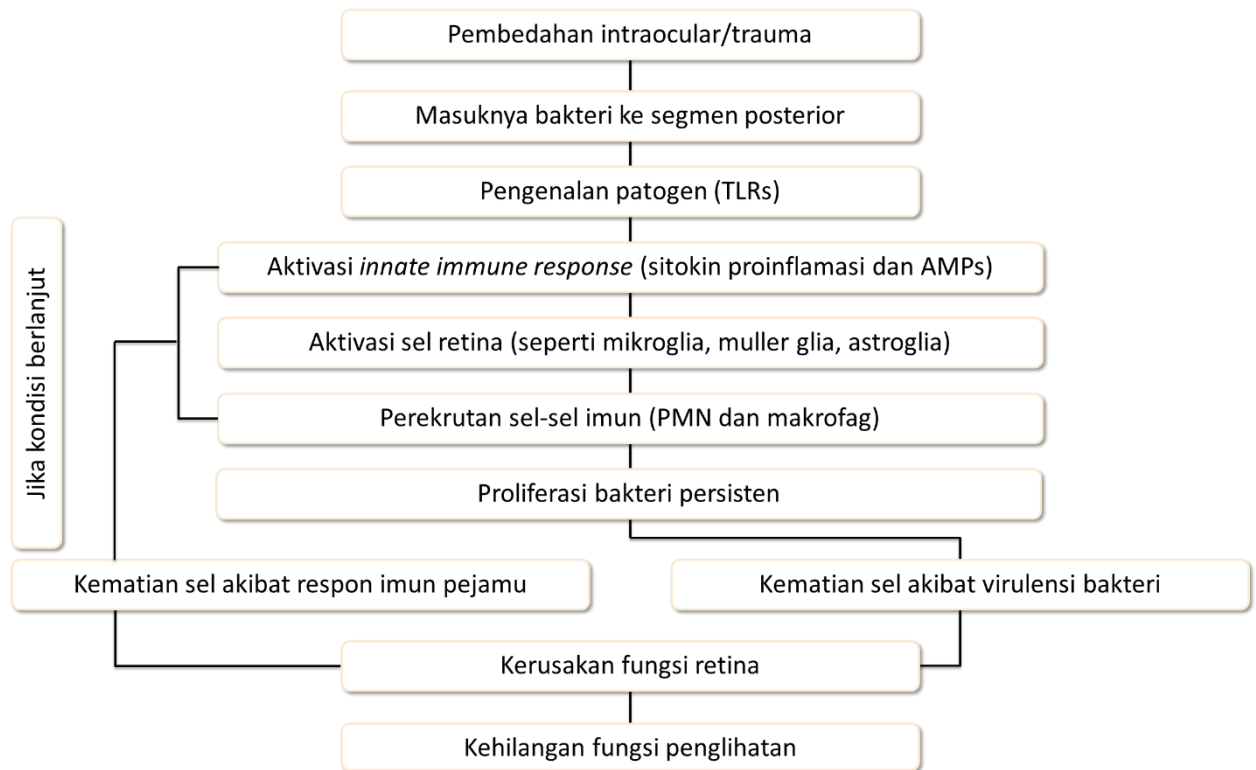
Endoftalmitis, meskipun jarang terjadi, merupakan salah satu komplikasi yang paling parah dari operasi intraokular. Karena katarak merupakan bagian terbesar dari operasi mata, sebagian besar laporan literatur tentang endoftalmitis adalah berpusat pada operasi katarak. Infeksi postoperatif endoftalmitis adalah salah satu efek samping yang paling ditakuti dari operasi katarak dan, meskipun jarang terjadi, selalu serius dan sering kali mengancam penglihatan. Populasi yang menua di seluruh dunia memerlukan peningkatan jumlah operasi katarak, menjadikan endoftalmitis pasca operasi katarak sebagai masalah kesehatan masyarakat.^{6,9}

Angka endoftalmitis yang dilaporkan sangat bervariasi, dengan beberapa pusat layanan kesehatan melaporkan tidak ada endoftalmitis dalam periode beberapa tahun, sementara pusat layanan kesehatan lainnya melaporkan angka setinggi 1 dari 200 atau 300 operasi. Sebuah *systematic review* yang mencakup penelitian dari negara berpenghasilan tinggi dan rendah menunjukkan penurunan kejadian endoftalmitis setelah operasi katarak hingga awal tahun 1990an, yang kemudian diikuti dengan peningkatan kejadian. Morbiditas yang tinggi dan biaya perawatan medis selanjutnya adalah merupakan bagian dari komplikasi ini. Hasil visual tidak sering mengecewakan; sekitar 40% pasien yang terkena Endoftalmitis mengalami gangguan penglihatan yang parah (ketajaman penglihatan jarak jauh terkoreksi kurang dari 20/200), dan hanya sepertiga kasus yang mencapai ketajaman penglihatan lebih baik dari 20/200. Eviserasi sebagai upaya terakhir juga telah digunakan dalam kasus kasus endoftalmitis.^{6,10}

Angka kejadian endoftalmitis pasca operasi yang dilaporkan bervariasi antara kisaran 0,04% hingga 0,2%. Namun, angka kejadian endoftalmitis pasca operasi katarak menunjukkan perubahan yang signifikan dari waktu ke waktu dengan adanya metode ekstraksi katarak *clear cornea* di bandingkan dengan metode insisi sklera atau limbal.⁶

2.2. Patomekanisme Endoftalmitis

Masuknya bakteri ke dalam mata terjadi akibat kerusakan *blood ocular barrier* selama operasi intraokular atau komplikasi paska operasi. Begitu terjadi infeksi di dalam rongga vitreus, sel retina yaitu Mikroglia, *Müller*, Astrosit, dan *Retinal pigment epithelium* (RPE), mengenali invasi patogen yang menyerang melalui *pathogen recognizing receptors* (PRRs) misalnya *tool like receptor* (TLR). Sel-sel retina yang diaktifkan TLR ini memulai kaskade *innate immune respons* termasuk didalamnya produksi sitokin / kemokin pro-inflamasi. Infiltrasi monosit dan neutrophil suatu sel PMN (*polymorphonuclear neutrophilic leukocyte*) selanjutnya menambah sinyal pro-inflamasi dengan mengeluarkan lebih banyak sitokin ke dalam vitreus, yang berujung pada kerusakan retina permanen dan hilangnya penglihatan.²⁵



Gambar 1. Patomekanisme endoftalmitis²⁵

Setelah invasi mikroba, sel *Muller* diaktifkan melalui TLR atau pensinyalan *innate immune respons* lainnya yang mengarah ke produksi sitokin proinflamasi, kemokin, dan peptida antimikroba. Mediator inflamasi ini mendorong perekrutan PMN ke retina. Respons bawaan awal yang dipicu oleh infeksi ini berperan penting untuk pembersihan bakteri;

namun, disregulasinya dapat menyebabkan kerusakan pada neuron retina. Untuk melawan efek ini, sel *Müller* juga menghasilkan *neurotrophins* (NTs), yang bersifat neuroproteksi melalui ikatan reseptor mereka yang diekspresikan pada neuron retina, misalnya, sel Ganglion atau sel Fotoreseptor, lapisan *Inner nuclear layer* (INL) dan lapisan *Outer nuclear layer* (ONL). Studi terus berkembang untuk memahami mekanisme yang mendasari produksi NTs pada endoftalmitis, bahwa sel *Muller* dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, namun pada saat yang sama dapat upregulasi molekul anti-inflamasi, dengan demikian mendukung lingkungan yang lebih seimbang dan *prosurvival* untuk neuron retinal.²⁵

2.3. Faktor Risiko

2.3.1. Faktor Risiko Preoperatif

Tingkat keparahan endoftalmitis pasca operasi katarak terutama bergantung pada beberapa faktor risiko yang berkaitan dengan demografi pasien seperti usia tua, terutama laki-laki dengan rasio risiko dua kali lipat, tempat tinggal, dan kondisi immunosupresif seperti diabetes melitus. Blepharitis, ektropion, dan kondisi yang melibatkan peningkatan jumlah bakteri okular dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya endoftalmitis pasca operasi. Melakukan operasi katarak pada hari yang sama dibandingkan dengan satu hari setelahnya dapat disertai dengan risiko endoftalmitis yang lebih tinggi. Dalam penelitian Nam et al. musim semi merupakan faktor risiko independen untuk perkembangan endoftalmitis. Sebuah sistematik *review* yang dilakukan oleh Cao et al. mengidentifikasi bahwa usia dan jenis kelamin laki-laki sebagai satu-satunya faktor risiko preoperatif.^{5,6}

2.3.2. Faktor Risiko Intraoperatif

Faktor risiko intraoperatif dilaporkan pada jenis operasi katarak intrakapsular, *vitreous loss*, dan vitrektomi anterior. Selain itu, angka kejadian endoftalmitis juga bervariasi sesuai dengan bahan lensa intraokular (IOL), endoftalmitis pasca operasi dilaporkan mengalami peningkatan insiden dengan IOL bahan silikon dan polimetil metakrilat (PMMA) dibandingkan dengan akrilik dengan rasio peningkatan empat kali lipat. Berdasarkan studi Weston et al. pada tahun 2015, IOL injeksi dikaitkan dengan risiko endoftalmitis yang lebih

rendah dibandingkan dengan IOL yang diberikan dengan forcep. Operasi kelopak mata atau lakrimal secara bersamaan pada waktu yang sama sama dengan operasi katarak dapat meningkatkan risiko endoftalmitis secara signifikan. Selain itu, faktor virulensi, dosis infeksi dari patogen yang diinokulasi, dan sensitivitas antibiotik memainkan peran utama dalam prognosis endoftalmitis.^{5,6}

Struktur luka menentukan potensi masuknya mikroba dari permukaan okular ke bilik mata depan. Studi laboratorium melaporkan bahwa sayatan kornea bening (*clear corneal incision*) yang tidak dijahit dapat ditembus air dan memungkinkan masuknya cairan ekstraokular, yang dapat meningkatkan angka endoftalmitis pasca operasi. Selain itu, peningkatan risiko endoftalmitis pascaoperasi sebesar dua kali lipat hingga tiga kali lipat disertai dengan komplikasi bedah, khususnya pada kasus ruptur kapsul posterior. Hubungan ini mungkin terkait dengan peningkatan penggunaan instrumentasi bedah dan waktu operasi yang lebih lama, yang selanjutnya meningkatkan paparan terhadap flora bakteri ekstraokular. Berdasarkan investigasi terbaru, penggunaan antibiotik topikal sehari setelah operasi, bukan pada hari operasi yang sama dan penggunaan antibiotik fluoroquinolone generasi lama meningkatkan risiko endoftalmitis pasca operasi.^{5,16}

2.3.3. Faktor Resiko Postoperatif

Studi terbatas menyelidiki kejadian pasca operasi yang mempengaruhi perkembangan endoftalmitis. Sejumlah faktor risiko telah diusulkan dalam studi kohort kontrol dan retrospektif termasuk memulai antibiotik topikal sehari setelah operasi bukan pada hari yang sama dengan pembedahan dan menggunakan generasi fluoroquinolone yang lebih tua.⁶

2.4. Manifestasi Klinis

Endoftalmitis biasanya muncul dalam beberapa hari setelah operasi katarak, dan 80% kasus muncul dalam waktu enam minggu. Sebagian besar infeksi terjadi dalam 1-2 minggu pertama setelah operasi. Kasus endoftalmitis yang parah dapat menyebabkan kehilangan penglihatan dalam 2-5 hari pertama dan berhubungan dengan organisme seperti spesies *Streptococcus* dan *Staphylococcus aureus*. Infeksi yang tidak terlalu parah dapat terjadi setelah minggu pertama pasca operasi dan umumnya disebabkan oleh *Staphylococcus*

koagulase-negatif. Presentasi hiperakut dalam 24 jam pertama dapat disebabkan oleh *toxic anterior segment syndrome* (TASS), yang dianggap sebagai bentuk endoftalmitis steril yang disebabkan oleh toksin yang masuk ke dalam mata pada saat pembedahan.^{7.16}

Gejala yang muncul meliputi penurunan ketajaman penglihatan, nyeri, pembengkakan dan kemerahan pada kelopak mata, kemerahan pada konjungtiva, kornea yang keruh akibat edema, peningkatan selularitas cairan di bilik mata depan dengan atau tanpa hipopion (pus), dan sensitif terhadap cahaya. Tanda-tanda infeksi dan peradangan pada retina dan vitreus biasanya terlihat selama pemeriksaan. Meskipun endoftalmitis merupakan infeksi yang jarang terjadi, namun dapat menyebabkan morbiditas jangka panjang yang signifikan, bahkan bila ditangani dengan tepat. Sekitar 50% orang tidak mendapatkan kembali penglihatan 20/40 atau lebih baik meskipun telah diobati, dan hampir sepertiganya memiliki ketajaman yang lebih buruk dari 20/200 setelah diobati.^{7.10.16}

2.5. Protokol Profilaksis

Pedoman yang paling penting untuk profilaksis endoftalmitis didasarkan pada studi European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS). Penelitian klinis multisenter ini dilakukan pada 16.603 pasien menggunakan antibiotik topikal preoperatif, intrakameral cefuroxime dan plasebo. Menurut penelitian ini, tidak menggunakan antibiotik intrakameral, komplikasi pembedahan, tunnel sklera dibandingkan dengan insisi clear cornea, jenis kelamin pria, dan implantasi IOL silikon dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya endoftalmitis. Pada sebagian besar kasus, antibiotik diberikan sebagai obat tetes mata topikal (93%), penggunaan antibiotik sistemik dilaporkan pada 14% kasus. Ofloxacin adalah antibiotik yang paling umum digunakan secara keseluruhan (32%), tetapi sangat jarang digunakan di Swedia (0,3%), Belgia (0%), dan Belanda (5%).^{6.9.13}

2.5.1. Preoperatif

Antibiotik preoperatif topikal secara teoritis dapat mengurangi flora permukaan mata yang masuk ke dalam bilik mata depan selama pembedahan. Antibiotik preoperatif menghilangkan organisme etiologi melalui mekanisme bakteristatik atau bakterisida. Agen bakteristatik menahan pertumbuhan dan replikasi bakteri yang ditemukan pada permukaan mata, kelopak mata, atau bakteri yang telah masuk ke dalam humor akuos secara iatrogenik.

Dengan demikian, obat ini membatasi penyebaran infeksi sementara sistem kekebalan tubuh menghilangkan patogen yang tidak berkembang biak. Antibiotik bakterisida membunuh bakteri secara langsung, mengurangi konsentrasi total mikroorganisme yang layak. Agen bakterisidal lebih sering digunakan dalam pembedahan mata karena dapat menghancurkan bakteri yang menyerang dengan lebih cepat. Antibiotik preoperatif yang sering digunakan dengan sifat bakterisidal termasuk fluoroquinolone, vancomycin, aminoglycoside, dan cephalosporin. Panduan ESCRS 2013 dan panduan praktik pilihan AAO 2021 menyimpulkan bahwa tidak ada manfaat yang jelas yang telah ditetapkan untuk antibiotik pra operasi, dan penggunaannya mungkin tidak perlu dan dapat meningkatkan potensi risiko resistensi bakteri.^{10.12.13.15}

Pemberian antibiotik topikal preoperatif relatif umum dilakukan oleh 90% dari responden survei ASCRS 2014 yang melaporkan secara rutin menggunakan antibiotik preoperasi. Tidak ada regimen yang disepakati secara universal, dan obat yang paling umum menurut survei ASCRS adalah fluoroquinolone topikal generasi keempat, seperti moxifloxacin atau gatifloxacin. Di seluruh dunia, fluoroquinolone generasi keempat adalah antibiotik topikal yang paling umum digunakan sedangkan antibiotik yang kurang umum digunakan termasuk fluoroquinolone generasi awal, trimethoprim-polymyxin B, gentamicin, dan tobramycin.^{8.13}

2.5.2. Intraoperatif

Tindakan intraoperatif untuk mencegah endoftalmitis meliputi penambahan antibiotik pada larutan irigasi, antibiotik intrakameral, dan injeksi antibiotik subkonjungtiva. Berkenaan dengan penggunaan antibiotik intrakameral, terdapat bukti yang semakin banyak yang menunjukkan manfaat antibiotik intrakameral dalam mengurangi tingkat endoftalmitis pasca operasi dibandingkan dengan antibiotik dalam larutan irigasi dan injeksi subkonjungtiva. Penyuntikan antibiotik intrakameral pada saat selesai operasi katarak telah menjadi topik diskusi yang semakin populer sejak European Society of Cataract and Refractory Surgeons (ESCRS) melakukan *randomized clinical trial* yang mengevaluasi penggunaan antibiotik topikal dan intrakameral secara rutin untuk operasi katarak pada tahun 2005.^{7.12.14}

2.5.3. Postoperatif

Antibiotik topikal pasca operasi umumnya lebih sering digunakan (>95%) di berbagai negara. Pedoman ESCRS merekomendasikan antisepsis pasca operasi sesuai kebijaksanaan dokter bedah berdasarkan lingkungan pasca operasi, terjadinya komplikasi bedah, dan adanya faktor risiko lain yang berhubungan dengan pasien atau prosedur operasi. Banyak pasien yang diobati dengan antibiotik topikal postoperatif, padahal tidak ada obat tetes yang disetujui oleh FDA untuk digunakan secara rutin pada operasi katarak. Tidak ada regimen yang disukai secara seragam, sehingga pilihan antibiotik tergantung pada preferensi dokter bedah, dengan pilihan yang paling umum serupa dengan yang diresepkan sebelum operasi, termasuk fluoroquinolones, aminoglycoside, dan chloramphenicol. Selain itu, trimethoprim-polymyxin B dan tobramycin memberikan cakupan yang sangat baik terhadap *Staphylococcus* spp, dengan 87,5% dan 93,6% koloni yang sensitif terhadap masing-masing antibiotik. Trimethoprim-polymyxin B memiliki manfaat tambahan untuk mengatasi *Streptococcus pneumoniae* dan *Pseudomonas*.^{8,12}

Waktu terbaik untuk memulai antibiotik pada pasien pasca-operasi belum ditentukan, dan waktunya pun bervariasi sesuai dengan preferensi dokter bedah. Dalam studi ESCRS, antibiotik topikal dimulai sehari setelah operasi, bukan segera setelah operasi. Sebuah penelitian retrospektif dari Moran Eye Center menunjukkan adanya peningkatan risiko endoftalmitis jika antibiotik dimulai sehari setelah operasi, bukan pada hari operasi.⁸

2.6. Pemilihan Antibiotik

Penggunaan antibiotik intrakameral dalam operasi katarak telah menjadi salah satu strategi profilaksis yang semakin mendapat perhatian dalam upaya pencegahan endoftalmitis pascaoperasi. Endoftalmitis merupakan komplikasi infeksi intraokular yang jarang terjadi, dengan insidensi dilaporkan berkisar antara 0,04% hingga 0,2%, namun memiliki konsekuensi klinis yang serius berupa penurunan tajam penglihatan hingga kebutaan permanen. Oleh karena itu, berbagai pendekatan profilaksis dikembangkan untuk menurunkan risiko kontaminasi intraokular, termasuk penggunaan antibiotik topikal, sistemik, serta pemberian langsung ke dalam bilik mata anterior (intrakameral).¹²

Beberapa antibiotik yang umum digunakan secara intrakameral meliputi cefuroxime, moxifloxacin, dan cefazolin. Cefuroxime merupakan antibiotik yang paling banyak diteliti

dan digunakan secara global karena efektivitasnya terhadap bakteri Gram positif yang dominan sebagai penyebab endoftalmitis. Moxifloxacin juga semakin populer karena spektrum luas dan kemudahan penggunaan tanpa perlu pengenceran kompleks. Meta-analisis menunjukkan bahwa ketiga antibiotik ini memiliki bukti efektivitas sedang hingga tinggi dalam menurunkan risiko infeksi pasca operasi katarak.²⁵

Konsep dasar penggunaan antibiotik intrakameral adalah untuk mencapai konsentrasi obat yang tinggi secara langsung pada lokasi target, yaitu aqueous humor, sehingga mampu menghambat atau membunuh mikroorganisme yang masuk selama prosedur pembedahan. Pendekatan ini dinilai lebih rasional dibandingkan pemberian topikal, mengingat penetrasi antibiotik topikal ke bilik mata anterior seringkali terbatas dan sangat bergantung pada kepatuhan serta waktu pemberian. Selain itu, inokulasi bakteri selama operasi merupakan mekanisme utama terjadinya endoftalmitis, sehingga pemberian antibiotik pada akhir prosedur diharapkan dapat memberikan efek protektif maksimal pada periode kritis tersebut.^{6,7}

Bukti ilmiah terkuat terkait efektivitas antibiotik intrakameral berasal dari studi besar European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), yang menunjukkan bahwa penggunaan cefuroxime intrakameral (1 mg/0,1 mL) secara signifikan menurunkan kejadian endoftalmitis hingga hampir lima kali lipat dibandingkan kelompok tanpa antibiotik intrakameral. Temuan ini diperkuat oleh berbagai studi observasional berskala besar dan meta-analisis yang menunjukkan konsistensi penurunan insidensi endoftalmitis dengan penggunaan antibiotik intrakameral, baik cefuroxime, moxifloxacin, maupun vancomycin. Selain itu, meta-analisis oleh Bowen et al. melaporkan angka kejadian endoftalmitis sebesar 0,0332% pada cefuroxime, 0,0153% pada moxifloxacin, dan 0,0106% pada vancomycin, yang menunjukkan efektivitas tinggi dari ketiga agen tersebut.²⁵

Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan antibiotik intrakameral saja memiliki efektivitas yang sebanding dengan kombinasi antibiotik intrakameral dan topikal. Hal ini menimbulkan pertanyaan mengenai kebutuhan penggunaan antibiotik tambahan, terutama dalam konteks efisiensi biaya dan pencegahan resistensi. Namun demikian, praktik klinis masih bervariasi dan seringkali menggunakan pendekatan kombinasi, terutama pada pasien dengan risiko tinggi.¹²

Di kawasan Asia, termasuk Indonesia, penggunaan antibiotik intrakameral menunjukkan tren peningkatan meskipun belum seragam. Studi survei menunjukkan bahwa sekitar dua pertiga institusi menggunakan antibiotik intrakameral, namun variasi praktik masih tinggi tergantung pada ketersediaan obat, regulasi, dan kebiasaan klinis. Salah satu kendala utama adalah belum tersedianya sediaan komersial khusus untuk penggunaan intrakameral, sehingga sering digunakan secara off-label dengan risiko kesalahan pengenceran dan toksisitas.¹²

Dalam konteks praktik di Indonesia, penggunaan antibiotik intrakameral masih menunjukkan variasi yang cukup luas. Berdasarkan tinjauan literatur yang ada, praktik profilaksis masih didominasi oleh penggunaan antibiotik topikal baik pada fase preoperatif maupun postoperatif, sementara adopsi antibiotik intrakameral belum merata. Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain keterbatasan ketersediaan sediaan intrakameral siap pakai, kebutuhan teknik aseptik yang lebih ketat dalam proses preparasi obat, serta kekhawatiran terhadap efek samping dan komplikasi terkait. Selain itu, belum adanya pedoman nasional yang secara tegas merekomendasikan penggunaan antibiotik intrakameral juga berkontribusi terhadap heterogenitas praktik di berbagai pusat layanan kesehatan.⁹

Sejumlah penelitian juga menyoroti bahwa meskipun antibiotik intrakameral efektif dalam menurunkan angka endoftalmitis, penggunaannya tidak sepenuhnya bebas risiko. Komplikasi yang dapat terjadi meliputi toxic anterior segment syndrome (TASS), kesalahan dosis akibat proses pencampuran obat (dilution error), reaksi hipersensitivitas, serta potensi kontribusi terhadap resistensi antibiotik. Oleh karena itu, penting untuk memastikan bahwa penggunaan antibiotik intrakameral dilakukan dengan standar prosedur yang ketat, termasuk pemilihan dosis yang tepat, teknik injeksi yang benar, serta penggunaan sediaan yang steril dan terstandarisasi.³⁴

Tabel 1. Rekomendasi Antibiotik Intrakameral pada Operasi Katarak untuk Pencegahan Endoftalmitis

Antibiotik	Golongan	Dosis Intrakameral	Spektrum Utama	Kelebihan	Kekurangan / Risiko	Tingkat Rekomendasi
Cefuroxime	Sefalosporin generasi II	1 mg/0,1 mL	Gram positif (Staphylococcus, Streptococcus)	Evidence paling kuat (ESCRS), terbukti menurunkan endoftalmitis signifikan	Perlu pengenceran, risiko kesalahan dosis, toksisitas retina bila overdosis	Kuat (Level I)
Moxifloxacin	Fluorokuinolon generasi IV	0,1–0,5 mg/0,1 mL	Gram positif & Gram negatif luas	Tidak perlu pengenceran kompleks, stabil, risiko kontaminasi lebih rendah	Bukti RCT lebih terbatas dibanding cefuroxime	Sedang–Kuat (Level II)
Cefazolin	Sefalosporin generasi I	1 mg/0,1 mL	Gram positif dominan	Alternatif bila cefuroxime tidak tersedia	Risiko alergi β -laktam, spektrum lebih sempit	Sedang (Level II–III)
Vancomycin	Glikopeptida	1 mg/0,1 mL	Gram positif (termasuk MRSA)	Sangat kuat terhadap Gram positif resisten	Risiko HORV (Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis), tidak direkomendasikan rutin	Terbatas (tidak rutin)
Gentamicin	Aminoglikosida	0,1–0,2 mg/0,1 mL	Gram negatif	Aktivitas baik terhadap Gram negatif	Risiko toksisitas retina tinggi	Tidak direkomendasikan

2.7. Antibiotik Tetes Mata Golongan Fluoroquinolone

Tetes mata fluoroquinolone adalah antibakteri spektrum luas yang secara efektif menghambat dua enzim yaitu topoisomerase IV dan topoisomerase II (DNA gyrase). Obat ini banyak digunakan untuk infeksi mata dan profilaksis perioperatif di operasi mata karena keunggulan ini. Golongan fluoroquinolone relatif aman, meskipun telah menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap topoisomerase II mamalia, yang terkait dengan DNA gyrase bakteri. Oleh karena itu, ada kemungkinan juga bahwa tetes mata fluoroquinolone memiliki beberapa pengaruh pada sel kornea. Studi in vitro fluoroquinolone menggunakan keratosit kornea manusia menunjukkan bahwa levofloxacin dan moxifloxacin mungkin bersifat sitotoksik. Namun, efek obat-obat ini secara in vivo masih belum dapat ditentukan.²²

Fluoroquinolone yang umum digunakan dalam bidang oftalmologi termasuk ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin dan lomefloxacin. Fluoroquinolone lainnya seperti levofloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, pefloxacin dan tosufloxacin mulai mendapatkan perhatian. Fluoroquinolone telah banyak digunakan dalam bidang oftalmologi karena setara dengan terapi kombinasi dan karena efektivitasnya terhadap organisme poliresisten seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan Enterobacteriaceae. Fluoroquinolone bekerja dengan menghambat DNA girase dan topoisomerase IV, dua enzim kunci dalam proses replikasi dan transkripsi DNA bakteri.^{17,18}

2.7.1. Farmakologi

Fluoroquinolone bekerja dengan mekanisme bakterisidal melalui penghambatan DNA girase (enzim penting pada bakteri Gram-negatif) dan topoisomerase IV (penting pada bakteri Gram-positif). Obat ini memiliki spektrum luas terhadap patogen Gram-negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, dan Gram-positif seperti *Staphylococcus aureus*.^{17,18}

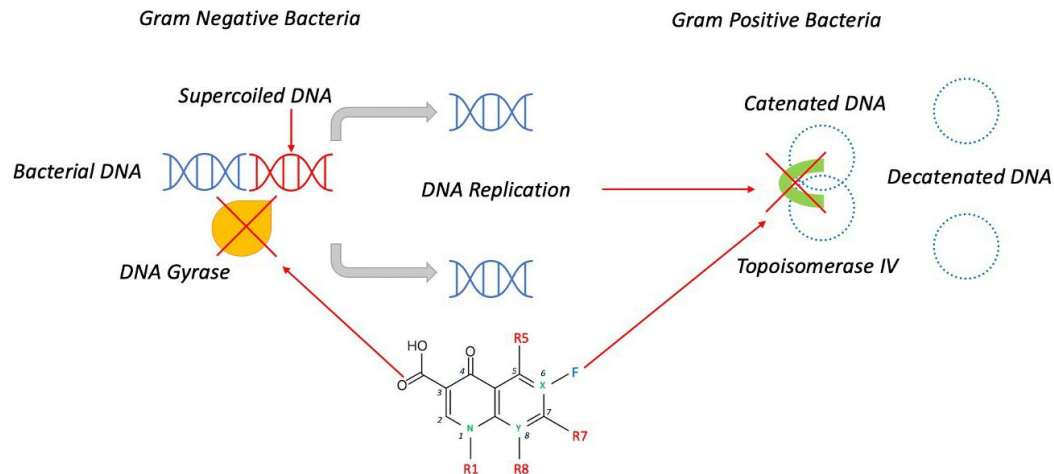
2.7.2. Farmakokinetik

- **Absorpsi:** Setelah pemberian topikal, fluoroquinolone secara langsung mencapai jaringan mata, seperti kornea, humor aqueous, dan konjungtiva. Penyerapan sistemik biasanya minimal.

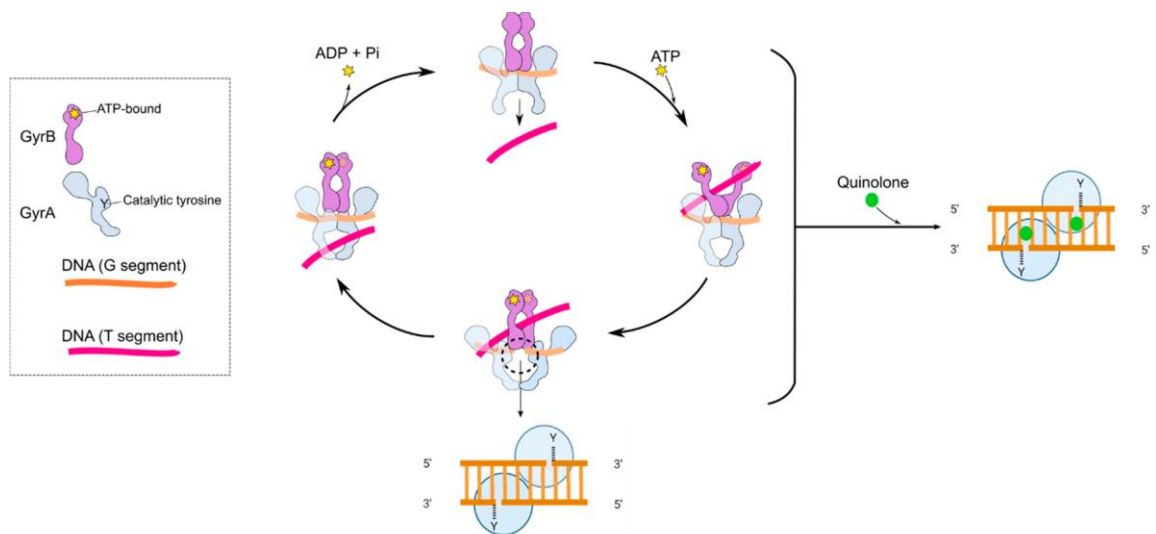
- **Distribusi:** Fluoroquinolone menembus jaringan mata dengan baik. Konsentrasi obat yang tinggi dapat dicapai di humor aqueous dan jaringan kornea.
- **Metabolisme dan Eliminasi:** Sebagian besar fluoroquinolone tidak mengalami metabolisme aktif di jaringan mata. Ekskresi terutama melalui cairan mata atau urin dalam bentuk yang tidak berubah.^{17,18}

2.7.3. Farmakodinamik

Fluoroquinolone memiliki aktivitas konsentrasi-dependent killing, di mana efek bakterisidal meningkat dengan konsentrasi obat. Rasio MIC (*minimum inhibitory concentrations*) merupakan parameter farmakodinamik utama yang menentukan efektivitas terhadap patogen mata. Hal ini mengacu pada mekanisme dimana mikroorganisme rentan terhadap suatu obat dan intensitas efek antimikroba dalam kaitannya dengan konsentrasi jaringannya. Sebagai disebutkan, hubungan antara MIC dari antimikroba yang diberikan secara topikal dan hasil klinis dapat digunakan untuk menentukan breakpoint konsentrasi oftalmik. Hasil klinis biasanya didefinisikan sebagai waktu untuk epitelisasi ulang kornea, intensitas bekas luka, atau ketajaman penglihatan yang dikoreksi dengan kacamata setelah interval yang ditentukan. Karena keterbatasan data untuk menetapkan *breakpoints* oftalmik, EUCAST merekomendasikan nilai cut-off epidemiologi sebagai alternatif untuk menunjukkan efektifitas terhadap agen topikal, ditentukan dari perbandingan distribusi MIC antimikroba yang mewakili *wild-type* dengan distribusi MIC pada populasi dengan mekanisme resistensi yang terkarakterisasi dengan baik terhadap antibiotik. Dalam pengobatan infeksi mata, fluoroquinolone generasi keempat seperti besifloxacin dan gatifloxacin memiliki aktivitas yang lebih baik terhadap bakteri Gram-positif dibandingkan generasi sebelumnya.^{17,18, 23}



Gambar 2. Mekanisme kerja fluoroquinolone. DNA blokade gyrase menghambat supercoiling DNA bakteri pada bakteri gram negatif, sedangkan penghambatan topoisomerase IV mencegah pemisahan DNA yang direplikasi dalam gram positif bakteri.²³



Gambar 3. Mekanisme supercoiling DNA oleh DNA gyrase dan bagaimana quinolone mengintervensi mekanisme ini dengan menstabilkan kompleks *cleavage*. Subunit GyrA (biru) dan GyrB (ungu). Y menunjukkan posisi situs aktif tirosin, dan bintang menunjukkan posisi *ATP-binding site*. Segmen G (oranye) mengikat melintasi GyrA dimer interface. ATP berikatan dengan domain terminal-N GyrB, yang menutup ikatan GyrB (juga dikenal sebagai gerbang-N), menangkap segmen-T. Segmen G dibuka untuk sementara, domain GyrB domain berputar (tidak ditampilkan), gerbang DNA melebar dan segmen T diangkut melalui segmen G yang dibelah. Segmen G diligasi kembali, dan segmen T keluar melalui gerbang GyrA C. Hidrolisis ATP dan keluarnya ADP + Pi mengatur ulang enzim untuk siklus lain, meskipun waktu yang tepat dari reaksi ini tidak diketahui. Lingkaran hitam dan inset bawah menunjukkan kompleks *cleavage*. Panel sebelah kanan menunjukkan pengikatan quinolone (bulatan hijau) di dalam kompleks *cleavage*.²⁴

antibakteri yang lebih luas dan potensi yang lebih besar terhadap patogen gram positif, karakteristik penetrasi okular yang superior, dan berkurangnya kerentanan terhadap perkembangan resistensi. Moxifloxacin dapat dianggap sebagai pilihan yang lebih unggul daripada gatifloxacin berdasarkan perbedaan potensi dan penetrasi, yang mana adalah dua faktor penentu utama kemanjuran antibiotik. Selain itu, tidak seperti gatifloxacin, moxifloxacin tidak mengandung pengawet benzalkonium klorida. Selain itu, konsentrasi okular moxifloxacin yang dicapai secara konsisten jauh lebih tinggi daripada topikal gatifloxacin ciprofloxacin, ofloxacin atau levofloxacin.^{7.11.13}

Moxifloxacin sering digunakan dalam tetes mata dan telah terbukti efektif dalam mengatasi infeksi bakteri pada mata. Formulasi tanpa pengawet moxifloxacin sangat ideal untuk aplikasi intrakameral karena mengurangi potensi toksisitas pada jaringan intraokular. Moxifloxacin pertama kali disetujui untuk penggunaan sistemik di Amerika Serikat pada tahun 1999 dan untuk penggunaan mata topikal pada tahun 2003. Obat ini memiliki penetrasi okular yang sangat baik setelah pemberian topikal dan mengurangi kerentanan terhadap munculnya resistensi bakteri, yang bergantung pada dosis. Moxifloxacin menghambat DNA gyrase dan topoisomerase IV, keduanya yang diperlukan untuk replikasi sel bakteri karena mereka memisahkan DNA bakteri. Di India dan beberapa negara lain di luar Eropa dan Amerika Serikat, sediaan Moxifloxacin intrakameral spesifik telah tersedia sejak tahun 2013, termasuk Auromox 0.5% (Aurolab, Madurai, India) vial 1 mL sekali pakai dan 4-Quin PFS 0.5% (Entod Pharmaceutical, India) *single use prefilled syringes*. Injeksi 0,1 mL yang mengandung 500 µg sediaan komersial siap pakai ini menghasilkan konsentrasi di bilik mata depan yang melebihi 1 mg/mL. Moxifloxacin memiliki spektrum cakupan terluas, dengan aktivitas terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa*.^{8.10.16}

Pada tahun 2019, Shorstein dan Gardner mengusulkan model pemberian injeksi intracameral. Model ini terdiri dari injeksi 0.5%/0.1 ml dan *flushing* 0.15%/0.5 ml moxifloxacin. Studi in vitro menyimpulkan bahwa injeksi memberikan konsentrasi yang cukup untuk memberikan dosis terapi yang memadai tetapi tidak cukup untuk menyebabkan kerusakan endotel kornea. Pada model *flushing*, antibiotik dapat menggantikan cairan aqueous humor yang dapat mengencerkan antibiotik sementara konsentrasi obat di bilik mata depan dipertahankan pada tingkat yang diinginkan terlepas dari volume AC.²⁰

Pada tahun 2016, Arshinoff melakukan studi retrospektif dan model matematis untuk menyimpulkan bahwa dosis akhir 150ug/0,1 ml dengan mengencerkan 3 ml 0.5% Vigamox dengan 7 ml larutan *balanced salt solution* dan memberikan 0,3 - 0,4 ml larutan yang diencerkan melalui *side port* setelah hidrasi kornea pada *main incision* akan memberikan konsentrasi dan durasi yang cukup untuk mencapai MIC90 sehingga menghasilkan efek bakterisida yang optimal.²⁰

Dua artikel tersebut menyetujui volume injeksi yang lebih besar meskipun metode yang diusulkan untuk mempertahankan dosis tersebut berbeda.²⁰

Efek toksik pada bilik mata anterior dilaporkan terjadi pada konsentrasi lebih dari 500ug/mL pada sel endotel kornea manusia yang dikultur. Haruki et al. mengusulkan bahwa kerusakan endotel terjadi pada konsentrasi yang melebihi 500ug/ml selama lebih dari 6-24 jam dan penurunan viabilitas sel pada 1000ug/ml selama lebih dari 24 jam. Beberapa penelitian prospektif menunjukkan bahwa intracameral moxifloxacin yang diuji hingga 500ug / 0,1 ml tidak terkait dengan peningkatan risiko yang signifikan pada ketajaman penglihatan akhir, tekanan intraokular, ketebalan kornea, kejernihan kornea dan edema, serta cell dan flare bilik mata depan. Miyake et al. mempelajari toksisitas pada sel endotel pembuluh darah retina manusia pada tiga antibiotik yang berbeda. Moxifloxacin tercatat menunjukkan peningkatan yang signifikan pada kerusakan membran sel mulai dari 125ug/ml ($p=0,004$) dengan cara yang bergantung pada dosis.²⁰

Efikasi dan keamanan moxifloxacin telah didukung lebih lanjut oleh berbagai penelitian observasional. Sebuah penelitian terkontrol secara acak pada tahun 2019 oleh Melega et al. melaporkan angka endoftalmitis sebesar 0,05% pada 1818 mata yang diteliti yang diobati dengan 0.5% moxifloxacin intracameral yang tidak diencerkan di akhir fakoemulsifikasi. Secara komparatif, kelompok yang dikontrol memiliki angka endoftalmitis sebesar 0,38%. ($n = 1822$, $p = 0,035$). Obat ini memiliki keuntungan tambahan berupa nilai MIC yang relatif rendah untuk sebagian besar patogen bakteri penyebab endoftalmitis.²⁰

2.9. Anatomi dan Histologi Kornea

Kornea merupakan jaringan transparan avaskular yang berfungsi sebagai media refraksi utama dan pelindung bola mata. Secara histologis, kornea terdiri atas lima lapisan,

yaitu epitel, membran Bowman, stroma, membran Descemet, dan endotel. Epitel kornea merupakan lapisan terluar yang tersusun atas epitel skuamosa berlapis non-keratinisasi yang terdiri dari sel basal, wing, dan superfisial. Lapisan ini memiliki kemampuan regenerasi tinggi dan berfungsi sebagai barier terhadap agen infeksi. Stroma merupakan lapisan tertebal kornea ($\pm 90\%$) yang tersusun atas serabut kolagen terorganisir dan keratosit. Struktur ini sangat penting dalam mempertahankan transparansi kornea. Endotel kornea terdiri dari satu lapis sel heksagonal yang berfungsi sebagai pompa aktif untuk menjaga keseimbangan cairan stroma. Kerusakan pada lapisan ini akan menyebabkan edema dan penurunan visus.^{43.44.47.}

Pemahaman histologi kornea normal merupakan landasan untuk menginterpretasi perubahan patologis. Kornea dewasa berdiameter horizontal sekitar 11,7 mm dan vertikal 10,6 mm, dengan ketebalan sentral berkisar 520–560 μm . Stroma menyusun sekitar 90% ketebalan total kornea dan mengandung kolagen tipe I yang tersusun secara lamellar, keratosit (fibroblas terspesialisasi), serta substansi dasar proteoglikan.⁵¹

Keratosit merupakan sel mesenkim yang tersebar di antara lamela kolagen stroma, dengan morfologi bercabang (stellate) dan nukleus oval pipih pada preparat histologis rutin hematosiklin-eosin (HE). Pada kondisi fisiologis, keratosit berada dalam keadaan relatif quiescent namun berperan aktif dalam sintesis kolagen, proteoglikan, serta regulasi transparansi kornea.⁵²

Endotel kornea terdiri atas selapis sel poligonal (hexagonal) yang melapisi permukaan posterior membran Descemet. Sel endotel mempertahankan deturgesen stroma melalui pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ aktif. Densitas sel endotel normal pada dewasa muda berkisar 2.500–3.000 sel/ mm^2 , dan mengalami penurunan fisiologis sekitar 0,5–1% per tahun. Sel endotel kornea manusia tidak memiliki kemampuan regeneratif bermakna secara *in vivo*, sehingga kehilangan sel bersifat ireversibel.⁵³

2.9.1. Pemeriksaan Histopatologi Kornea

Pemeriksaan histopatologi kornea merupakan metode penting untuk mengevaluasi perubahan morfologi jaringan akibat berbagai kondisi patologis. Preparat jaringan umumnya diwarnai dengan hematoksin-eosin (H&E), serta dapat menggunakan pewarnaan tambahan sesuai indikasi. Evaluasi dilakukan secara sistematis berdasarkan lapisan kornea, yaitu

epitel, stroma, dan endotel. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi lokasi lesi, jenis cedera sel, serta derajat keparahan kerusakan jaringan.^{47.}

2.9.2. Perubahan Histopatologi Epitel Kornea

Perubahan histopatologi pada epitel kornea yang sering ditemukan meliputi nuclear vacuolization, degenerasi sel, dan nekrosis epitel. Nuclear vacuolization ditandai dengan terbentuknya vakuola dalam inti sel akibat gangguan metabolisme seluler. Secara mikroskopis, tampak pembesaran inti, kromatin yang memudar, serta disorganisasi lapisan epitel. Kondisi ini merupakan indikator awal cedera sel yang dapat bersifat reversibel, namun dapat berkembang menjadi nekrosis apabila cedera berlanjut. Nekrosis epitel ditandai dengan hipereosinofilia sitoplasma, piknosis inti, dan hilangnya integritas sel, yang secara klinis dapat berkorelasi dengan ulkus kornea.^{47.48}

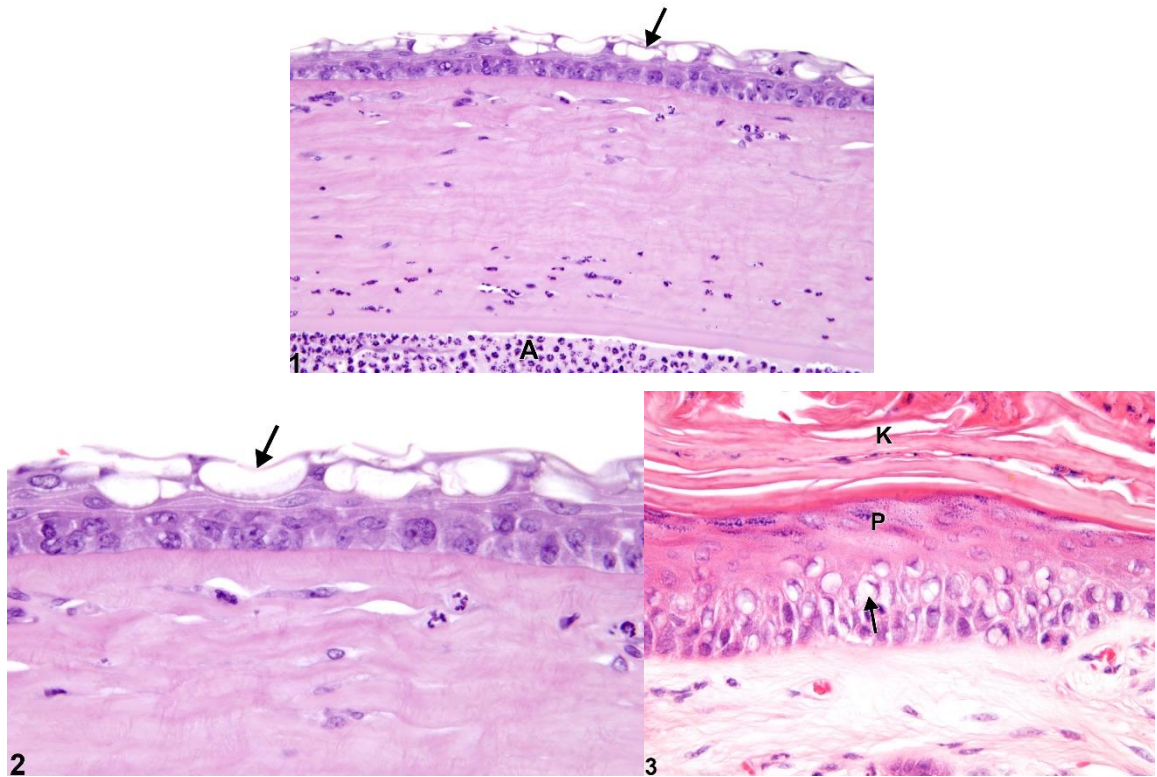
2.9.2.1. Nuclear Vacuolization

Nuclear vacuolization atau vakuolisasi inti didefinisikan sebagai pembentukan vakuola (rongga berisi cairan) di dalam inti sel, yang terdeteksi secara histologis sebagai area bulat atau oval hipokromatik di dalam nukleus. Pada pewarnaan HE, vakuola inti tampak sebagai ruang terang (clear spaces) di dalam inti sel yang normalnya padat dan basofilik.⁵⁴

Vakuolisasi inti pada keratosit kornea merupakan tanda awal cedera seluler sublethal. Mekanisme yang mendasari meliputi: (1) disfungsi pompa ion membran inti akibat deplesi ATP, (2) akumulasi cairan intra-nuklear sekunder terhadap perubahan tekanan osmotik, dan (3) disintegrasi komponen nukleoplasma akibat stres oksidatif. Paparan terhadap agen toksik, radiasi ultraviolet, dan hipoksia berkepanjangan (misalnya akibat pemakaian lensa kontak) telah terbukti menginduksi vakuolisasi inti pada keratosit.⁵⁵

Penelitian menggunakan mikroskopi konfokal *in vivo* menunjukkan bahwa vakuolisasi inti keratosit secara signifikan lebih sering ditemukan pada pengguna lensa kontak hidrogel silikonin dibandingkan non-pengguna, dengan prevalensi mencapai 23% pada pengguna lensa kontak extended-wear (Hollingsworth et al., 2001; Jalbert et al., 2003). Kondisi ini juga dijumpai pascabedah keratektomi fotorefraktif (PRK) dan laser-assisted *in situ* keratomileusis (LASIK) sebagai respons terhadap ablasi laser eksimer.⁵⁶

Nuclear vacuolization umumnya merupakan perubahan reversibel apabila penyebab cedera dihilangkan. Namun apabila vakuolisasi masif, dapat mengindikasikan progresi menuju nekrosis keratosit. Identifikasi dini temuan ini penting dalam pemantauan toksisitas okular obat topikal, komplikasi lensa kontak, serta evaluasi pascabedah refraktif.⁵⁴



Gambar 5. Vakuolisasi sitoplasma pada tikus jantan galur F344/N dari suatu studi kronis. Terlihat vakuola-vakuola jernih yang terpisah dengan jelas (panah) pada sel epitel kornea serta sel-sel inflamasi di ruang anterior (1). Perbesaran lebih tinggi dari Gambar (2). Terlihat vakuola-vakuola jernih yang terpisah dengan jelas pada sel epitel superfisial (panah). Vakuolisasi sitoplasma pada tikus jantan galur B6C3F1 dari suatu studi kronis. Terlihat adanya vakuola-vakuola jernih pada sel epitel basal (panah); juga terdapat hiperplasia epitel kornea (P) dan hiperkeratosis (K) (3).⁴⁹

2.9.3. Perubahan Histopatologi Stroma Kornea

Perubahan histopatologi pada stroma kornea meliputi keratocyte necrosis, cytoplasmic vacuolization, dan eosinophilic keratocyte. Nekrosis keratosit merupakan bentuk kematian sel ireversibel yang ditandai dengan perubahan inti berupa piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Vakuolisasi sitoplasma merupakan tanda cedera sel yang

umumnya masih reversibel, ditandai dengan terbentuknya vakuola dalam sitoplasma akibat gangguan homeostasis sel. Keratosit eosinofilik menunjukkan peningkatan afinitas terhadap eosin akibat denaturasi protein sitoplasma, yang biasanya berkaitan dengan kerusakan sel yang lebih berat dan proses nekrosis. Perubahan-perubahan ini menyebabkan disorganisasi kolagen stroma yang berujung pada hilangnya transparansi kornea.^{45.50.}

2.9.3.1.Keratocyte Necrosis

Nekrosis keratosit merupakan kematian sel tidak terprogram yang ditandai oleh pembengkakan seluler (oncosis), disintegrasi membran plasma, dan pelepasan isi sel yang bersifat inflamatorik. Secara histologis, keratosit nekrotik menampilkan kariopiknosis (kondensasi kromatin), karioreksis (fragmentasi inti), atau kariolisis (lisis inti), disertai sitoplasma yang eosinofilik dan granular.⁵⁷

Nekrosis keratosit dapat dipicu oleh berbagai mekanisme cedera, termasuk trauma mekanik, infeksi mikroba (bakteri, virus herpes simpleks, *Acanthamoeba*), toksisitas kimia, dan ablasi laser eksimer. Pada infeksi herpetik, virus menginduksi nekrosis keratosit langsung melalui efek sitopatik virus serta tidak langsung melalui respons imun seluler yang dimediasi limfosit T sitotoksik.⁵⁸

Pascaablasi laser eksimer pada prosedur PRK, nekrosis keratosit akut terjadi dalam 4–24 jam di lapisan stroma anterior sebagai respons terhadap kerusakan langsung oleh energi laser dan faktor difusibel yang dilepaskan oleh sel epitel yang terluka. Gelombang nekrosis ini kemudian diikuti oleh apoptosis keratosit pada kedalaman lebih besar, proses yang dimediasi oleh Fas ligand dan tumor necrosis factor- α (TNF- α).^{59.60}

Nekrosis keratosit merupakan faktor pemicu penting dalam pembentukan haze kornea pascaablasi refraktif. Keratosit yang bertahan kemudian bermigrasi dan berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang menghasilkan kolagen yang tidak teratur, mengganggu transparansi stroma. Intensitas nekrosis keratosit awal berkorelasi dengan derajat haze stroma yang terjadi.⁶⁰

2.9.3.2.Cytoplasmic Vacuolization

Vakuolisasi sitoplasma merujuk pada akumulasi vakuola berisi cairan di dalam sitoplasma sel kornea, terutama keratosit dan sel endotel. Pada pewarnaan HE standar,

vakuola sitoplasma tampak sebagai ruang bulat atau ireguler yang kosong (clear spaces) di dalam sitoplasma, memberi gambaran “sel berbusa” (foamy cells) pada kasus berat. Vakuola ini dapat berisi air, lipid, atau debris seluler terdegradasi.⁵⁴

Vakuolisasi sitoplasma terjadi melalui beberapa mekanisme: (1) disfungsi retikulum endoplasma (ER stress) yang mengaktivasi unfolded protein response (UPR), (2) gangguan autophagy dengan akumulasi autofagosom yang tidak terdegradasi, (3) edema seluler sekunder akibat kegagalan pompa ion membran, dan (4) akumulasi lipid pada gangguan metabolisme.⁶¹

Pada distrofi kornea hereditier seperti granular corneal dystrophy tipe I dan II (mutasi TGFB1), vakuolisasi sitoplasma keratosit ditemukan bersamaan dengan deposit hialin stromal abnormal. Dalam konteks toksisitas obat, antibiotik topikal amino-glikosida dosis tinggi dan anestesi lokal jenis tertentu (misalnya prokain) dapat menginduksi vakuolisasi sitoplasma bermakna.⁶²

2.9.3.3.Eosinophilic Keratocyte

Keratosit eosinofilik merujuk pada keratosit yang menampilkan peningkatan eosinofilia sitoplasma pada pewarnaan HE, yaitu sitoplasma berwarna merah muda-merah terang (pink-red), mencerminkan akumulasi protein denaturasi dan koagulasi sitoplasma. Perubahan ini merupakan salah satu tanda histologis cedera seluler lanjut atau kematian sel.⁵⁷

Eosinofilia sitoplasma patologis pada keratosit terjadi akibat denaturasi dan koagulasi protein intraseluler sebagai respons terhadap berbagai agen cedera. Pada apoptosis, kondensasi sitoplasma (pyknosis sitoplasmik) bersamaan dengan kondensasi kromatin menyebabkan tampilan eosinofilik intensif. Pada nekrosis koagulatif akibat iskemia atau keracunan termal, protein sitoplasma terdenaturasi secara masif, menghasilkan gambaran sel “ghost” yang sangat eosinofilik.⁵⁴

Pada keratitis akibat infeksi *Acanthamoeba*, keratosit eosinofilik ditemukan dalam zona nekrosis stromal sentral, dikelilingi oleh trofozoit dan kista ameba. Penelitian imunohistokimia menunjukkan bahwa keratosit eosinofilik dalam konteks ini mengekspresikan marker apoptosis (caspase-3 aktif, Bax) sekaligus marker nekrosis (HMGB1 nuklear yang hilang), menunjukkan spektrum kematian sel yang tumpang tindih.⁶³

Keratosit eosinofilik dijumpai pada berbagai kondisi meliputi: keratitis infeksiosa berat (bakteri, jamur, *Acanthamoeba*, herpes), trauma kimia (luka bakar alkali dan asam), termal injury, keracunan anestesi topikal, nekrosis stroma pada keratokonus lanjut, serta sebagai perubahan artifaktual akibat fiksasi jaringan yang tidak adekuat. Diferensiasi antara perubahan patologis sejati dan artefak fiksasi penting dilakukan dalam interpretasi preparat histopatologi.⁶⁴

2.9.4. Perubahan Histopatologi Endotel Kornea

Perubahan histopatologi pada endotel kornea meliputi endothelial cell loss dan endothelial cell vacuolization. Kehilangan sel endotel ditandai dengan penurunan densitas sel, polimegatisme, dan pleomorfisme. Penurunan jumlah sel endotel akan mengganggu fungsi pompa sehingga menyebabkan edema stroma. Vakuolisasi sel endotel merupakan perubahan degeneratif yang ditandai dengan terbentuknya vakuola dalam sitoplasma sel akibat cedera sel. Kondisi ini dapat bersifat reversibel pada tahap awal, tetapi dapat berkembang menjadi kerusakan permanen. Kerusakan endotel memiliki dampak klinis yang signifikan karena sel endotel tidak memiliki kemampuan regenerasi yang adekuat.^{46,49.}

2.9.4.1. Endothelial Cell Loss

Kehilangan sel endotel (endothelial cell loss/ECL) didefinisikan sebagai penurunan densitas sel endotel di bawah nilai normal yang disebabkan oleh berbagai faktor patologis. Parameter kunci yang dievaluasi meliputi: (1) densitas sel endotel (ECD, sel/mm²), (2) koefisien variasi ukuran sel (CV atau polymegathism), dan (3) persentase sel heksagonal (hexagonality). Nilai ECD di bawah 1.000 sel/mm² dikaitkan dengan risiko dekompensasi kornea.^{65,53}

Sel endotel kornea manusia kehilangan kemampuan proliferasi *in vivo* secara definitif pada tahap perkembangan postnatal, akibat blokade G1 permanen pada siklus sel yang dimediasi oleh ekspresi konstitutif inhibitor CDK (p27Kip1, p21Cip1). Mekanisme kehilangan sel endotel meliputi: apoptosis yang dipicu oleh stres oksidatif, tekanan mekanik, atau toksisitas obat; nekrosis akibat cedera langsung; serta anoikis setelah kehilangan kontak dengan membran Descemet.^{53,66}

Penyebab kehilangan sel endotel dapat dibagi menjadi beberapa kategori utama. Pertama, faktor iatrogenik akibat prosedur bedah intraokular: fakoemulsifikasi katarak merupakan penyebab ECL iatrogenik paling sering, dengan kehilangan rata-rata 5–12% sel endotel pada teknik modern. Implantasi lensa intraokular (IOL) bilik anterior dan IOL iris-claw untuk koreksi miopia tinggi juga berpotensi menyebabkan ECL progresif.^{66,67}

Kedua, penyakit endotel primer seperti distrofi endotel Fuchs, distrofi endotel posterior polimorfik (PPCD), dan sindrom iridokorneaendotel (ICE). Distrofi Fuchs ditandai oleh akumulasi guttae ekstraseluler kolagen abnormal pada membran Descemet, yang mendahului kehilangan sel endotel progresif. Ketiga, glaukoma dan hipertensi okular kronis menyebabkan kehilangan sel endotel melalui mekanisme tekanan mekanik dan stres oksidatif.^{64,68}

Sebagai respons terhadap kehilangan sel endotel, sel yang tersisa menjalani proses migrasi dan pembesaran (polymegathism dan pleomorfisme) untuk menutupi area yang ditinggalkan, mempertahankan lapisan endotel yang kontinu. Proses ini berhasil mempertahankan fungsi pompa selama densitas sel tidak jatuh di bawah ambang kritis. Transplantasi endotel selektif seperti DSAEK (Descemet stripping automated endothelial keratoplasty) dan DMEK (Descemet membrane endothelial keratoplasty) merupakan standar terapi saat ini untuk ECL lanjut dengan dekompensasi kornea.^{69,70}

2.9.4.2. Endothelial Cell Vacuolization

Vakuolisasi sel endotel adalah pembentukan vakuola sitoplasma pada sel endotel kornea, yang dapat berupa vakuola tunggal besar (macrovacuole) atau multipel kecil (microvacuoles). Secara ultrastruktural dengan mikroskopi elektron transmisi (TEM), vakuola endotel dapat berupa vakuola transpendotel (transcellular vacuoles) yang membentuk kanal sementara dari permukaan posterior ke anterior membran Descemet, atau vakuola intrasitoplasma sejati yang berisi material cair atau amorf.^{64,66}

Vakuolisasi sel endotel dapat terjadi melalui mekanisme fisiologis maupun patologis. Pada kondisi fisiologis, vakuola transpendotel berperan dalam transport cairan dari stroma ke kamera anterior (pump-leak mechanism). Pada kondisi patologis, vakuolisasi berlebihan mencerminkan: (1) kelebihan beban tekanan osmotik akibat edema stroma progresif, (2) cedera membran plasma oleh radikal bebas atau toksik langsung, (3) disfungsi mitokondria

yang mengganggu homeostasis kalsium intraseluler, dan (4) gangguan jalur autofagolisosomal.^{53,61}

Vakuolisasi endotel dijumpai pada berbagai kondisi klinis. Pada distrofi Fuchs stadium awal, vakuola sitoplasma endotel terbentuk bersamaan dengan guttae membran Descemet dan mendahului kehilangan sel bermakna. Setelah operasi katarak fakoemulsifikasi, vakuolisasi endotel akut (dalam 24–48 jam) merupakan tanda cedera endotel akibat turbulensi ultrasonik dan larutan irigasi. Toksisitas anestesi topikal (terutama prokain dan kokain dosis tinggi) menginduksi vakuolisasi endotel yang intens dan dapat berkembang menjadi kehilangan sel permanen.^{64,65}

Dalam konteks infeksi, virus herpes simpleks dan sitomegalovirus (CMV) dapat menginduksi vakuolisasi endotel melalui efek sitopatik langsung. CMV endotheliitis merupakan entitas klinis yang semakin dikenali, ditandai oleh presipitat endotel dengan gambaran koin (coin-shaped keratic precipitates) dan vakuolisasi endotel yang terbukti pada PCR cairan kamera anterior positif CMV.⁷¹

Vakuolisasi sel endotel dan kehilangan sel endotel merupakan perubahan yang berkaitan erat dalam spektrum cedera endotel, namun memiliki karakteristik reversibilitas yang berbeda. Vakuolisasi ringan hingga sedang umumnya reversibel dengan eliminasi stimulus cedera, sedangkan vakuolisasi berat yang disertai disintegrasi membran sel merupakan tanda irreversible yang mendahului kematian sel. Pemantauan perubahan vakuolisasi secara longitudinal melalui mikroskopi spekulat dan konfokal *in vivo* dapat memberikan informasi prediktif mengenai trajektori ECL pada pasien berisiko.^{65,66}

2.10. Penggunaan Kelinci sebagai Model Hewan

Kelinci sering digunakan dalam penelitian oftalmologi karena mata kelinci memiliki banyak kesamaan dengan mata manusia, baik dari segi anatomi maupun fisiologi. Mata kelinci juga cukup besar untuk memungkinkan prosedur injeksi intrakameral, dan pengamatan histopatologi pada mata kelinci dapat memberikan wawasan penting tentang efek antibiotik intrakameral pada jaringan mata.

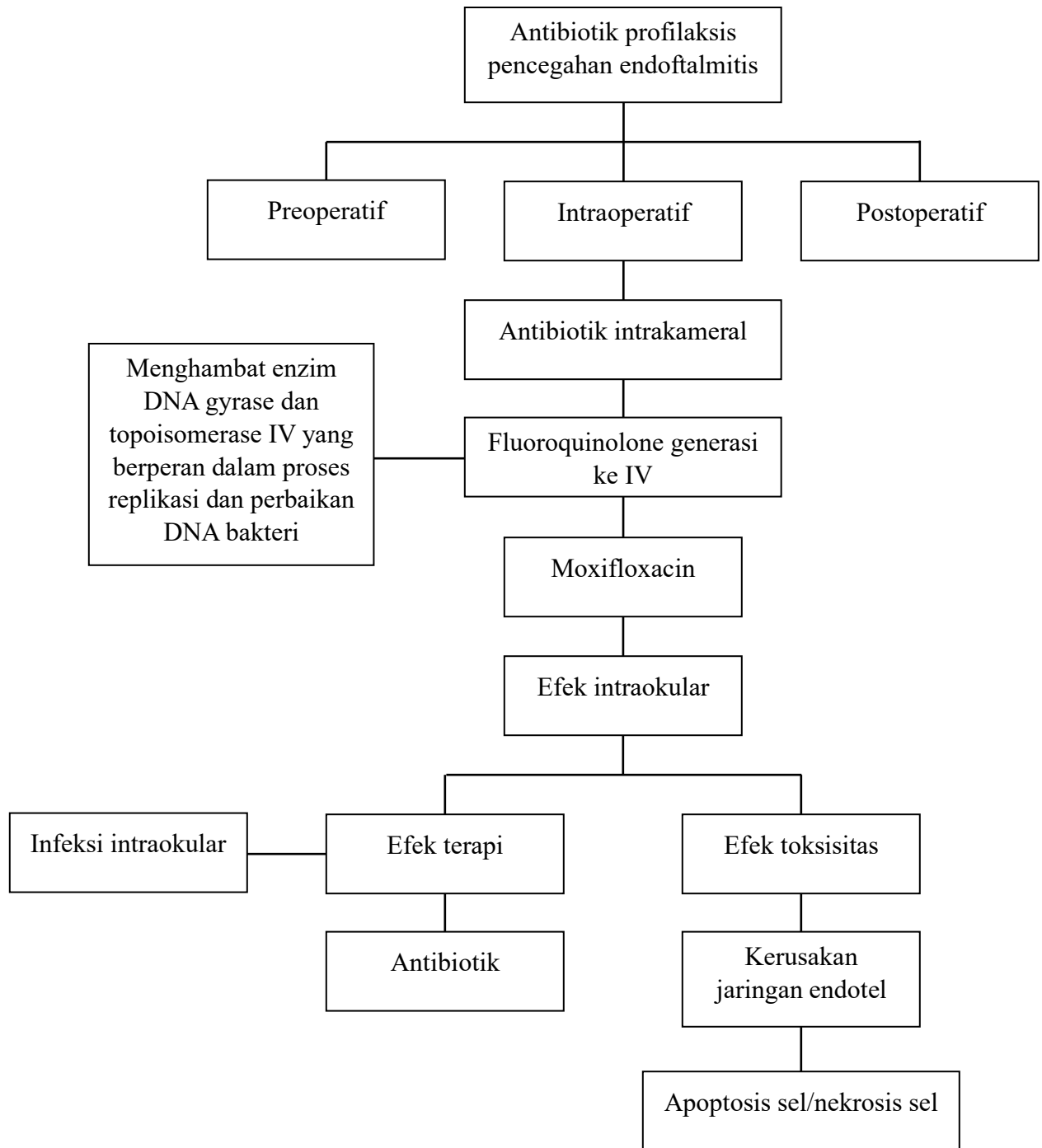
Sebagai model hewan, kelinci memungkinkan pengujian keamanan obat-obatan sebelum diterapkan pada manusia. Dalam penelitian ini, kelinci digunakan untuk

mengevaluasi keamanan pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin sediaan tetes mata dosis tunggal steril tanpa pengawet.

Tabel 2. Perubahan Histopatologi Kornea

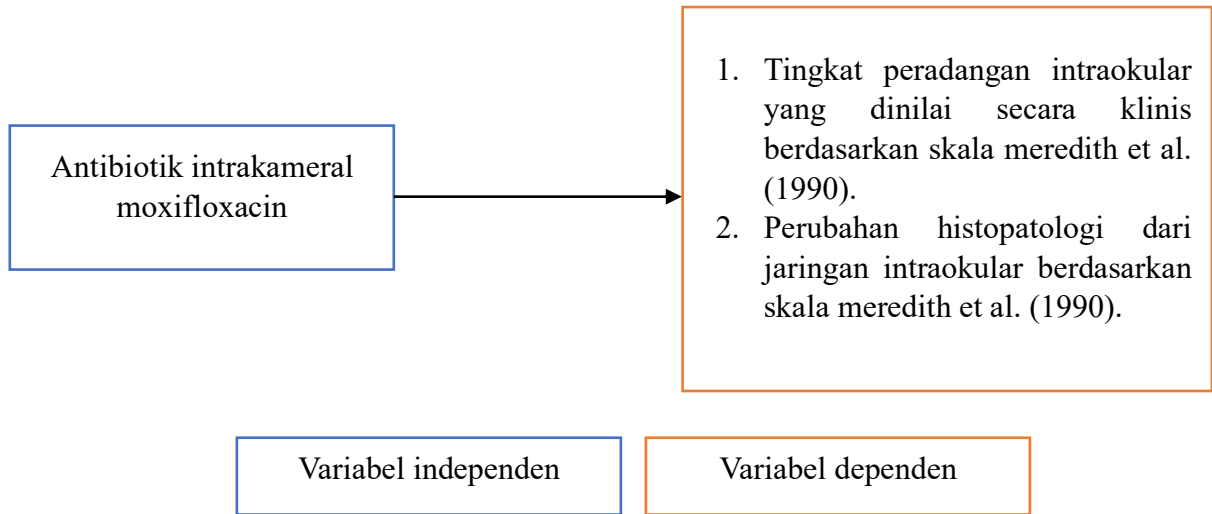
Lapisan Kornea	Jenis Perubahan	Ciri Histopatologi	Sifat Cedera	Dampak Klinis	Etiologi Utama
Epitel	Nuclear vacuolization	Vakuola dalam inti, pembesaran inti, kromatin memudar, disorganisasi epitel	Reversibel (awal), dapat menjadi ireversibel	Indikator awal cedera sel	Hipoksia, lensa kontak, ablasi laser, toksisitas obat
Stroma	Keratocyte necrosis	Piknosis, karioreksis, kariolisis	Ireversibel	Hilangnya transparansi kornea	Trauma, infeksi, laser eksimer, toksisitas kimia
	Cytoplasmic vacuolization	Vakuola dalam sitoplasma akibat gangguan homeostasis	Reversibel	Cedera sel awal	Distrofi hereditas, toksisitas obat, edema seluler
	Eosinophilic keratocyte	Sitoplasma lebih eosinofilik akibat denaturasi protein	Cenderung ireversibel	Kerusakan sel berat	Nekrosis koagulatif, apoptosis lanjut, infeksi berat
Endotel	Endothelial cell loss	Penurunan densitas sel, polimegatisme, pleomorfisme	Ireversibel	Edema stroma akibat gangguan pompa	Bedah intraokular, distrofi Fuchs, glaukoma, IOL AC
	Endothelial vacuolization	Vakuola dalam sitoplasma sel endotel	Reversibel (awal), dapat menjadi ireversibel	Disfungsi endotel	Distrofi Fuchs, bedah katarak, CMV endotheilitis, anestesi toksik

2.11. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

2.12. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.13. Hipotesis Penelitian

H₀:

Pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin 0.5%, 0.25%, dan 0.15% tidak menyebabkan perbedaan perubahan histopatologi kornea maupun tanda inflamasi bilik mata depan dibandingkan kontrol pada mata kelinci.

H₁:

Pemberian injeksi intrakameral moxifloxacin 0.5%, 0.25%, dan 0.15% menyebabkan perbedaan derajat perubahan histopatologi kornea dan/atau tanda inflamasi bilik mata depan dibandingkan kontrol pada mata kelinci, dengan derajat perubahan yang bergantung pada konsentrasi (dose-dependent).