

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obat-obatan topikal merupakan jenis rute pemberian yang paling banyak digunakan dalam mengatasi penyakit-penyakit okular. Diperkirakan hampir 90% kasus dapat diobati dengan obat topikal. Selain dari efektifitasnya yang telah terbukti, jenis rute pemberian ini memiliki keuntungan lain yaitu pemakaian dan penyimpanan yang mudah dan sederhana, mudah didapat, dan dapat digunakan oleh semua golongan. Setiap penetasan obat ke permukaan okular, hanya 5-10% dari obat tersebut yang berpenetrasi kedalam kornea dan mencapai struktur intraokular, sebahagian besar akan di absorpsi melalui konyungtiva dan duktus nasolakrimal. Kadar obat yang berpenetrasi ke konyungtiva dan saluran lakrimal hampir mencapai 80-90%.^(1,2,3,4)

Pemakaian obat topikal jangka lama akan memunculkan efek samping pada permukaan okular antara lain : pada kornea ditemukan menurunnya stabilitas *precorneal tear film* akibat berkurangnya sel goblet dan rusaknya lapisan lipid⁽⁵⁾. Selain itu bila dalam kondisi berat dapat ditemui keratitis pungtat superficial, penyembuhan luka kornea terhambat serta kerusakan barrier epitel. Pada konyungtiva, efek pemakaian obat topikal jangka lama akan menyebabkan berkurangnya sel goblet, keratinisasi sel epitel, metaplasia squamosa, fibrosis subepitel, penebalan membrana basement dan infiltrasi limfosit dan sel plasma ke daerah subepitel^(5,6,7). Sementara itu terhadap saluran lakrimal, efek samping pemakaian obat topikal belum banyak diteliti. Beberapa ahli berpendapat

perubahan epitel dan subepitel yang terjadi pada konyungtiva dapat pula terjadi di epitel dan subepitel saluran lakrimal sehingga menyebabkan terjadinya fibrosis dan kemudian berkembang menjadi obstruksi ⁽⁸⁾

Penderita glaukoma merupakan golongan yang beresiko mengalami efek samping pemakaian obat topikal lama, karena penderita diharuskan memakai obat seumur hidup. Efek samping pemakaian obat-obatan topikal terdiri dari efek samping lokal dan sistemik. Efek samping lokal terhadap permukaan okular lebih sering ditemukan pada pemakaian obat topikal jangka lama. Efek samping ini dapat mengenai konyungtiva, kornea dan saluran lakrimal ^(1,2,5).

Kashkouli dkk (2008) menemukan terdapat kejadian obstruksi sistem lakrimal yang bermakna antara pasien glaukoma dalam pengobatan topikal jangka lama dibandingkan dengan kontrol. Pada penelitiannya ini Kashkouli dkk mengevaluasi puntum lakrimal dari penampakan ukuran dan bentuknya pada *slitlamp*, patensi kanalis lakrimalis dievaluasi dengan *diagnostic probing*, dan patensi duktus nasolakrimal di evaluasi dengan tes irigasi. Pada penelitiannya, Kashkouli dkk menemukan kejadian obstruksi saluran lakrimal yang bermakna pada penderita glaukoma, mereka juga mengatakan bahwa saluran lakrimal atas adalah lokasi obstruksi yang paling banyak ditemukan ⁽⁸⁾. Sementara itu Seide, Miller dan Beian (2008) membandingkan jumlah penderita POAG yang ditemui pada koresponden dengan *Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction* (PANDO) dengan koresponden kontrol. Seide dkk mengemukakan bahwa frekuensi POAG lebih banyak ditemukan pada PANDO dibandingkan pada koresponden kontrol ⁽⁹⁾.

Dari beberapa penelitian, sistem lakrimal atas (pungtum dan kanalis lakrimalis) merupakan daerah obstruksi yang paling sering ditemui ⁽⁸⁾. Hal ini dapat dijelaskan dimana sistem lakrimal atas berdekatan secara anatomis dan memiliki kesamaan histologis dengan konyungtiva sehingga akan lebih terpengaruh oleh efek obat topikal dibandingkan dengan sistem lakrimal bawah ^(8,9).

Munculnya efek samping suatu obat topikal merupakan kombinasi beberapa faktor yaitu zat aktif obat, durasi pemberian dan ada tidaknya preservatif ^(2,10). Latanoprost merupakan obat topikal glaukoma golongan Prostaglandin analog (PGA), yang analog dengan prostaglandin $PGF_{2\alpha}$. Obat ini merupakan obat hipotensif yang poten dan efisien. Efek penurunan tekanan intra okular (TIO) latanoprost merupakan yang paling tinggi diantara obat topikal glaukoma golongan lain. Selain itu, penggunaannya yang cukup sekali sehari, menimbulkan kepatuhan dan rasa nyaman yang lebih pada pasien. Hal tersebut menjadikan latanoprost sebagai obat glaukoma lini pertama ^(11,12,13). Efektifitas monoterapi latanoprost dapat menyamai beberapa *fixed combination* yang dibuktikan melalui penelitian Konstas dkk (2008), dimana dalam penelitiannya efek penurunan TIO *fixed combinatuon* dorzolamid/timolol bisa diimbangi oleh latanoprost monoterapi ⁽¹⁴⁾. Selain itu TIO juga dipertahankan stabil dengan fluktuasi yang kecil, seperti yang dikemukakan Rohit Varma dkk (2009) dalam penelitiannya. Varma dkk (2009) mengatakan bahwa pasien yang menggunakan latanoprost memiliki fluktuasi TIO yang rendah bila dibandingkan dengan timolol ⁽¹⁵⁾.

Terlepas dari segala kelebihanannya, latanoprost tetap memiliki efek samping. Beberapa efek samping ini terkait dengan sifat prostaglandin yang

berperan dalam peristiwa inflamasi^(5,6). Kadar $PGF_{2\alpha}$ serum didapatkan meningkat pada kondisi inflamasi akut, subakut dan kronik. Penelitian mendapatkan kadar $PGF_{2\alpha}$ serum meningkat pada reumatoid arthritis, inflamasi paska operasi bedah jantung, dan asma bronkial⁽¹⁶⁾.

Pada okular, Guglielminetti dkk (2002) membandingkan kadar HLA-DR, suatu *marker* untuk adanya inflamasi, pada pengguna PGA (latanaprost) dan pada kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan ekspresi HLA –DR meningkat pada pengguna latanaprost dibandingkan kontrol⁽¹⁷⁾. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Rodrigues dkk (2009) yang juga menemukan kadar HLA-DR yang meningkat pada pengguna PGA⁽¹⁸⁾.

Latanoprost topikal dipercayai memiliki potensiasi untuk mencetus kondisi sikatrisasi melalui proses imunologi atau yang dikenal dengan istilah *drug induce conjunctival cicatrization* (DICC). Pada DICC atau yang disebut juga dengan *pseudopemphigus*, terjadi peningkatan aktivitas fibroblast sebagai suatu respon imunitas lokal, yang mana mekanisme detail tidak diketahui secara pasti⁽¹⁹⁾.

Inflamasi subakut dan kronis akibat pemakaian latanoprost menimbulkan perubahan pada epitel yang mana sudah mulai terlihat sejak 2 minggu pertama. Sel fibroblast terlihat menumpuk pada lapisan substantia propria subepitel beserta sel-sel inflamasi lainnya. Tampak pula fibrosis subkonyungktival yang semakin signifikan pada pemakaian obat dengan durasi pakai yang lebih lama. Pada lapisan stroma terlihat penebalan lapisan subepitel dan penebalan kolagen stroma dan subepitel serta proliferasi sel fibroblast subepitel. Perubahan stroma ini dapat terlihat setelah 3 bulan pengobatan⁽²⁰⁾. Kashkouli menemukan perubahan lakrimal

akibat pemakaian obat topikal glaukoma paling cepat terjadi dalam waktu 2 bulan⁽⁸⁾ . Bila hal ini terjadi pada saluran lakrimal maka akan terjadi stenosis hingga obstruksi⁽⁸⁾.

Kashkouli dkk (2003) menemukan dari 78 mata yang sudah di diagnosis dengan obstruksi saluran lakrimal atas didapat (pungtum, kanalis dan kanalis komunikan), terdapat 3 mata yang etiologi obstruksinya adalah pemakaian obat topikal glaukoma jangka lama (timolol dan latanaprost)⁽²¹⁾. Jennifer E. Thorne dkk (2004) menemukan prevalensi penderita glaukoma pada suatu *pseudopemphigoid* adalah 28,3 % dimana 17,1 % adalah pengguna latanaprost⁽²²⁾

Penilaian patensi pada pungtum lakrimal yang digunakan oleh Kashkouli dkk pada penelitiannya adalah *External Lacrimal Puctal Grading* (ELP *grading*). Teknik ini diperkenalkan oleh Kashkouli dkk pada tahun 2003⁽²¹⁾. Teknik ini sangat sederhana karena penilaian pungtum lakrimal berdasarkan pengamatan pungtum pada slitlamp dengan memperhatikan ukuran *orrificium* dan ada tidaknya membran⁽²¹⁾. Teknik dinilai efektif sehingga cukup diminati oleh peneliti lain, dan digunakan dalam penilaian obstruksi puntum lakrimal pada banyak penelitian, salah satunya oleh Bukhari dkk (2009)⁽²³⁾ dan Ulusoy, Atakan dan Kivanc (2017)⁽²⁴⁾

Sementara itu *diagnostic probing* masih merupakan pemeriksaan baku dalam menilai patensi kanalis lakrimalis. Interpretasi yang lazim terhadap pemeriksaan *diagnostic probing* adalah *hard stop* bila tidak ada sumbatan pada kanalis lakrimalis, dan *soft stop* bila terdapat sumbatan. *Hard stop* adalah ketika dirasakan suatu tahanan yang keras yang berasal dari tulang lakrimal, sementara

soft stop ketika dirasakan suatu tahanan sensasi *spongy feeling* yang berasal dari jaringan lunak kanalis lakrimalis⁽²⁵⁾

1.2. Rumusan Masalah

Latanoprost topikal sudah terbukti efektif dalam mengontrol tekanan bola mata pada pasien glaukoma untuk menghambat terjadinya kerusakan syaraf optik. Efektifitasnya yang baik menjadikan obat ini terapi lini pertama^(11,12,13). Disamping keuntungannya, efek samping yang mungkin terjadi perlu mendapat perhatian klinisi. Efek samping terapi ini mengenai seluruh permukaan okular yaitu kornea, konyungtiva dan saluran lakrimal⁽¹⁰⁾. Beberapa ahli berpendapat perubahan epitel dan subepitel yang terjadi pada konyungtiva dapat pula terjadi di epitel dan subepitel saluran lakrimal sehingga menyebabkan terjadinya fibrosis dan kemudian berkembang menjadi obstruksi⁽⁸⁾.

Latanoprost merupakan PGA yang diketahui berperan dalam peristiwa inflamasi. Latanoprost dapat menimbulkan inflamasi akut, subakut dan kronik⁽¹⁶⁾. Inflamasi subakut dan kronis akibat pemakaian latanoprost menimbulkan perubahan pada epitel. Tampak fibrosis subkonyungktival yang semakin signifikan seiring dengan bertambah lamanya durasi pakai. Sel fibroblast terlihat menumpuk pada lapisan substantia propria subepitel beserta sel-sel inflamasi lainnya⁽⁷⁾.

Beberapa penelitian menemukan bahwa terdapat kejadian obstruksi sistem lakrimal yang bermakna pada pasien dalam pengobatan latanoprost lama. Daerah yang paling sering mengalami obstruksi adalah saluran lakrimal atas yaitu pungtum lakrimal dan kanalis lakrimalis^(8,9,13).

Berdasarkan rumusan masalah diatas peneliti ingin mengetahui dan menilai apakah terdapat perubahan patensi saluran lakrimal atas pada pasien glaukoma yang mendapat latanoprost topikal

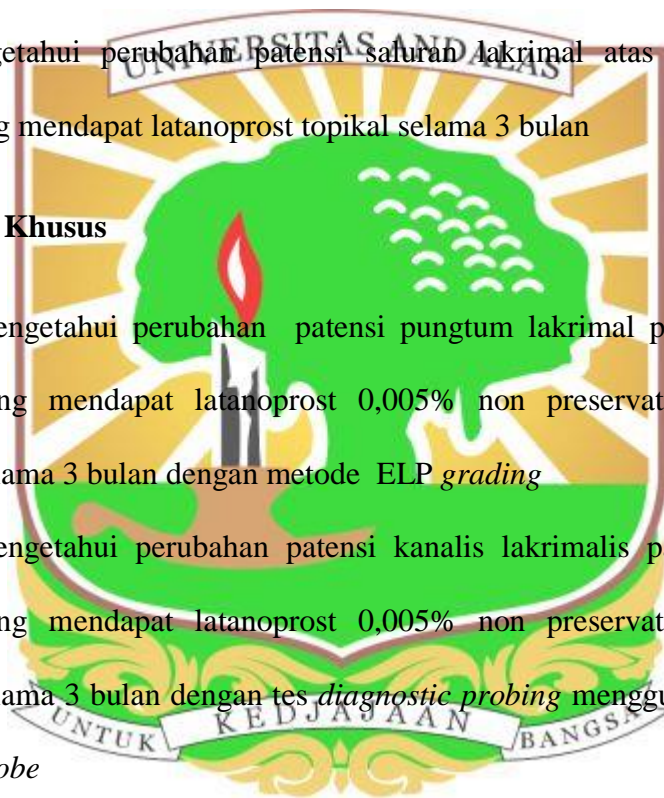
1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perubahan patensi saluran lakrimal atas pada penderita glaukoma yang mendapat latanoprost topikal selama 3 bulan

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan patensi puntum lakrimal pasien glaukoma yang mendapat latanoprost 0,005% non preservatif mono terapi selama 3 bulan dengan metode *ELP grading*
2. Mengetahui perubahan patensi kanalis lakrimalis pasien glaukoma yang mendapat latanoprost 0,005% non preservatif mono terapi selama 3 bulan dengan tes *diagnostic probing* menggunakan *Bowman probe*
3. Mengetahui letak daerah obstruksi terbanyak pada pasien glaukoma yang mendapat latanoprost 0,005% non preservatif mono terapi selama 3 bulan



1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

- Memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai pengaruh obat topikal glaukoma jangka lama terhadap saluran lakrimal

1.4.2 Bidang Klinik

- Meningkatkan ketajaman *clinical judgement* dalam diagnosis obstruksi saluran lakrimal sebagai efek samping pemakaian obat topikal
- Dapat digunakan sebagai metode untuk mendeteksi adanya obstruksi saluran lakrimal atas pada penderita glaukoma dalam pengobatan topikal

1.4.3. Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian berikutnya.

1.4.3 Bidang Masyarakat

- Memberikan informasi mengenai kondisi pasien terkait efek samping obat topikal terhadap saluran lakrimal atas
- Sekaligus berfungsi sebagai terapeutik

