

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Keratitis infeksi atau keratitis mikrobial adalah kondisi infeksi pada lapisan kornea yang terjadi akibat adanya mikroorganisme yang menginvasi stroma sehingga menyebabkan peradangan dan kerusakan pada struktur kornea. Jamur menjadi salah satu penyebab keratitis yang sulit didiagnosis dan diterapi. Keratitis jamur masih menjadi tantangan di bidang kesehatan mata mengingat angka kejadian yang semakin tinggi dan kemungkinan komplikasi yang dapat menyebabkan kebutaan. Studi yang dilakukan oleh Wong *et al.* (1997) menyebutkan keratitis jamur lebih mungkin menyebabkan perforasi kornea dibandingkan dengan keratitis bakteri. Penegakan diagnosis dan pemberian terapi secara dini pada keratitis jamur sangat penting untuk mencegah terjadinya komplikasi yang mengancam penglihatan (Acharya, Acharya & Karki, 2017; Ansari, Miller & Galor, 2013).

Keratitis jamur merupakan keadaan infeksi yang disebabkan oleh invasi dan kolonisasi jamur yang menginfiltrasi permukaan kornea. Keratitis jamur paling banyak disebabkan oleh jamur berfilamen (*filamentous fungi*), yaitu jenis *Aspergillus* dan *Fusarium*. Di negara-negara beriklim tropis yang cenderung hangat dan lembab, seperti di Amerika Serikat bagian selatan, Asia Selatan dan Asia Tenggara, jamur jenis *Aspergillus* merupakan etiologi kausatif yang paling banyak ditemukan. Dalam 20 tahun terakhir, terjadi peningkatan insidensi keratitis jamur dari 17% ke 36% di seluruh dunia. Di Amerika, terdapat lebih dari 900 ribu

kunjungan dokter dan 58 ribu kunjungan ke instalansi gawat darurat terkait dengan keratitis setiap tahunnya, dengan penggunaan lensa kontak menjadi faktor resiko pada 37% pasien. Di negara-negara berkembang, keratitis jamur merupakan penyebab utama morbiditas okuler. Namun berbeda dengan di negara maju, kejadian keratitis jamur di negara berkembang biasanya berhubungan dengan adanya trauma okuli, terutama trauma vegetatif. Di India, keratitis jamur menyumbang 40% dari total insidensi mikrobial keratitis dengan kasus 113 per 300 ribu orang. Jumlah tersebut diprediksi akan terus meningkat seiring dengan luasnya penggunaan kortikosteroid dan antibiotik spektrum luas serta meningkatnya penggunaan lensa kontak. Di Indonesia sendiri data keratitis jamur belum banyak dilaporkan. Pada studi yang dilakukan di RS Saiful Anwar Malang, didapatkan 22.5% dari total 107 pasien yang menunjukkan hasil spora dan hifa pada pemeriksaan KOH. Sedangkan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya terdapat 21 pasien yang menunjukkan hasil jamur positif pada pemeriksaan KOH selama tahun 2017 (Acharya *et al.*, 2017; Ansari *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2015; Mayasari, 2018; Mravivic *et al.*, 2012).

Pada awal proses infeksi, sel jamur yang menempel pada permukaan kornea akan dikenali oleh *pattern recognition receptor* (PRR) yang terdiri dari *Toll-like receptor* (TLR), *C-type lectin receptor* (CLR) dan *NOD-like receptor* (NLR) yang memicu produksi berbagai sitokin proinflamasi dan neutrofil. Pada keadaan keratitis, kemampuan neutrofil sangat bergantung pada SOD dan faktor transkripsi Yap1, mengakibatkan adanya peningkatan regulasi produksi gen dengan kandungan antioksidatif seperti *thioredoxin* dan berujung pada penurunan kemampuan neutrofil dalam membunuh jamur. Pada keratitis jamur, kadar dari

sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-23 and IFN- α pada *aqueous humor* akan meningkat signifikan. Diketahui bahwa sitokin proinflamasi *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-6* (IL-6), diekspresikan berlebih pada keadaan infeksi kornea dengan ulkus dan atau perforasi. Pada kondisi inflamasi, TNF- α berinteraksi dengan reseptor-reseptor seperti *tumor necrosis factor receptor 1* (TNFR1) dan *tumor necrosis factor receptor 2* (TNFR2) yang menginisiasi aktivasi dari *activation protein-1* (AP-1) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). NF- κ B yang teraktivasi menginduksi sitokin dan memicu respon imun seperti IL-1, IL-6 dan IL-8 serta sel adesi molekul yaitu *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan *intracellular cell adhesion molecule 1* (ICAM-1) yang mengarah pada perekrutan leukosit di area inflamasi. TNF- α dan IL-6 juga diketahui merupakan kontributor penting terhadap proses *angiogenesis* dan *lymphangiogenesis* dengan meningkatkan ekspresi VEGF dan *matrix metalloproteinase* (MMP)-9 yang dapat memicu terjadinya neovaskularisasi pada kornea (Arbab *et al.*, 2017; Bryant-Hudson *et al.*, 2014; Niu *et al.*, 2019).

Tatalaksana keratitis jamur yang saat ini banyak digunakan adalah dengan pemberian obat topikal *Natamycin*. Sebagai satu-satunya terapi antijamur yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat dan tersedia secara komersial, *Natamycin* menjadi terapi medikamentosa lini pertama untuk keratitis jamur. Namun, sediaan *Natamycin* yang berupa topikal menjadi keterbatasan karena hanya mampu digunakan pada kasus keratitis jamur superfisial. Sedangkan obat-obatan antijamur topikal yang lain seperti amphotericin B dan antijamur golongan azole sampai saat ini belum tersedia di Indonesia. Modalitas terapi lain yang juga efektif untuk kasus keratitis jamur adalah *penetrating*

keratoplasty dan *lamellar keratoplasty*. Namun, terbatasnya ketersediaan pendonor, tingginya kejadian rejeksi pasca tindakan, dan mahal biaya operasional mengakibatkan realisasi penggunaan modalitas ini memerlukan banyak pertimbangan. Oleh karena itu, alternatif modalitas terapi lain masih sangat dibutuhkan untuk tatalaksana yang lebih baik pada keratitis jamur (Acharya *et al.*, 2017; Ansari *et al.*, 2013; Qiu *et al.*, 2015; Zhong *et al.*, 2016).

Cryotherapy telah banyak digunakan dalam tatalaksana penyakit inflamasi sebagai terapi adjuvan. Efek *cryotherapy* akan menghambat dan menurunkan ekspresi TGF- β 1, mengurangi ekspresi kolagen pada jaringan, serta menurunkan ekspresi TNF- α pada hari ke-3 pasca terapi. *Cryotherapy* juga secara signifikan mereduksi ekspresi IL-6. Pada kasus keratitis jamur, pemberian *cryotherapy* mampu mengeliminasi jaringan kornea yang nekrosis dan menyebabkan denaturasi dan degradasi protein pada sel jamur sehingga menurunkan jumlah hifa dan mengurangi inflamasi. Beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian *cryotherapy* yang dikombinasikan dengan obat anti jamur atau graf korneoskleral pada kasus skleritis jamur, keratoskleritis dan ulkus kornea akibat jamur memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi medikamentosa saja (Chen *et al.*, 2015; Gombos, 2007; Guillot *et al.*, 2019; Ramos *et al.*, 2016; Unger, 2015).

Penggunaan *cryotherapy* untuk keratitis belum banyak dilaporkan. Dengan melihat potensi *cryotherapy* sebagai penanganan pada kasus keratitis, peneliti tertarik untuk meneliti efek *cryotherapy* pada keratitis jamur *Aspergillus flavus* dengan membandingkan ekspresi TNF- α dan IL-6 sebagai bagian dari proses penyembuhan luka kornea untuk mempertahankan fungsi anatomis bola mata. Dengan mengetahui efek *cryotherapy* sebagai terapi alternatif, maka diharapkan

dapat digunakan sebagai salah satu prosedur tatalaksana keratitis jamur yang tidak respon terhadap terapi topikal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah didapatkan penurunan ekspresi TNF- α pada kornea tikus yang mengalami keratitis karena jamur *Aspergillus flavus* setelah diberikan *cryotherapy*?
2. Apakah didapatkan penurunan ekspresi IL-6 pada kornea tikus yang mengalami keratitis karena jamur *Aspergillus flavus* setelah diberikan *cryotherapy*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis efek *cryotherapy* terhadap ekspresi TNF- α dan IL-6 pada keratitis yang disebabkan oleh jamur *Aspergillus flavus*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan penurunan ekspresi TNF- α pada kornea tikus yang mengalami keratitis karena jamur *Aspergillus flavus* setelah diberikan *cryotherapy*.
2. Membuktikan penurunan ekspresi IL-6 pada kornea tikus yang mengalami keratitis karena jamur *Aspergillus flavus* setelah diberikan *cryotherapy*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pengetahuan dan referensi bagi oftalmologis untuk memberikan *cryotherapy* pada keratitis yang disebabkan oleh jamur.
2. Memberikan wawasan ilmiah tentang ekspresi TNF- α dan IL-6 pada keratitis yang disebabkan oleh jamur *Aspergillus flavus* yang diberikan *cryotherapy* dan yang tidak diberikan terapi alternatif.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai salah satu dasar penelitian lanjutan yang berkaitan dengan keratitis yang disebabkan oleh jamur *Aspergillus flavus*.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan informasi tentang pengaruh *cryotherapy* terhadap proses penyembuhan keratitis yang disebabkan oleh jamur *Aspergillus flavus* sehingga *cryotherapy* dapat menjadi salah satu terapi alternatif untuk mempertahankan bola mata secara anatomis.
2. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai efektivitas pemberian *cryotherapy* dalam menurunkan angka kekambuhan dan kejadian komplikasi pada keratitis yang disebabkan oleh jamur.