

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Lembar Pengesahan	iii
Pernyataan Bebas Plagiasi	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Bab 1: Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Pertanyaan Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Keaslian Penelitian	5
Bab 2: Tinjauan Pustaka	9
2.1. Telaah Pustaka	9
2.1.1 Astigmatisme	9
2.1.2 Biomekanika Kornea	13
2.1.3 TIMP-1 pada Kornea	16
2.1.4 Tatalaksana Astigmatisme	18
2.1.5 CXL sebagai Terapi Astigmatisme	18
2.1.6 Riboflavin	21
2.1.7 Efek CXL pada TIMP	22
2.1.8 Perubahan Anatomi Kornea pada CXL	23
2.2 Kerangka Teori	26
2.3 Kerangka Konsep	27
2.4 Hipotesis Penelitian	27
Bab 3: Metodologi Penelitian	28
3.1. Rancangan Penelitian	28
3.2 Perijinan Etik	28
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian	28
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	28
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Subjek Penelitian	29
3.6 Teknik Pengambilan dan Besar Sampel	30
3.7 Variable Penelitian	31
3.8 Definisi Operasional	31
3.9 Sarana Penelitian	33
3.10 Jalannya Penelitian	34
3.11 Alur Penelitian	38
Bab 4 : Hasil dan Pembahasan	40
4.1. Hasil Penelitian	40
4.2. Keterbatasan Penelitian	48
Bab 5 : Kesimpulan dan Saran	50
5.1. Kesimpulan	50
5.2. Saran	50

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Astigmatisme didefinisikan sebagai kondisi refraksi dalam hal ini sinar sejajar dari jarak tak terhingga, memasuki mata yang tidak berakomodasi dan difokuskan pada beberapa titik. Astigmatisme memiliki banyak pengaruh dalam kehidupan penderitanya (Read *et al.*, 2014). Astigmatisme mempengaruhi kecepatan baca seseorang (Wolffsohn, 2011), menurunkan kemampuan mengemudi malam (Wood, 2007) dan merupakan faktor pemicu strabismus (Abrahamsson, 1992). Astigmatisme juga berkaitan erat dengan kejadian nyeri kepala (Akinchi 2008).

Astigmatisme merupakan kelainan refraksi dengan prevalensi terbesar di dunia. Daerah dengan prevalensi terbesar astigmatisme ada di Asia Tenggara (44.8%), dan merupakan jenis gangguan refraksi paling umum dijumpai pada anak-anak dan dewasa. Prevalensi ini menunjukkan peningkatan selama tiga dasawarsa terakhir (Hashemi *et al.*, 2017). Peningkatan prevalensi astigmatisme menuntut perhatian secara serius. Ada potensi penurunan kualitas penglihatan seseorang baik untuk penglihatan dekat maupun jauh. Kelainan Astigmatisme 1.00 dioptri terbukti bermanifestasi dalam kualitas kerja seseorang (Read *et al.*, 2014).

Etiologi astigmatisme bersifat multifaktorial, mekanisme atigmatisme paling umum terjadi akibat kelengkungan antar meridian kornea. Perbedaan kelengkungan ini dapat disebabkan karena perbedaan biomekanika pada meridian

tersebut (Read *et al*, 2007). Kelengkungan kornea yang tidak teratur terjadi akibat perubahan pada kolagen kornea. Kolagen yang menyusun sekitar 70% dari massa kornea terdegradasi lebih besar pada pasien-pasien dengan gangguan refraksi. Kolagen merupakan penyusun matrix ekstraselular pada kornea.

Degradasi matrix ekstraselular dipengaruhi oleh sejumlah enzim, MMPs dan TIMP-1. Aktivitas MMP dan TIMP merupakan sebuah mekanisme timbal balik yang mempengaruhi ekstraselular matrix pada kornea. Pada kondisi perbaikan myopia, ditemukan kadar TIMP-1 yang meningkat dan MMPs yang menurun. Keberadaan TIMP-1 memiliki fungsi fisiologis untuk menjaga integritas kornea (Siegwart, 2001). Penurunan TIMP-1 ditemukan pada pasien-pasien dengan keratokonus (Kenney, 2005) dan ditemukan meningkat pada masa perbaikan myopia (Siegwart, 2001). Terdapat mekanisme umpan balik dari proses pendataran kornea dan TIMP-1. Konsentrasi TIMP-1 akan meningkat seiring perbaikan biomekanika kornea dan menurun pada biomekanika kornea yang lemah (Liu, 2014).

Ada beberapa tatalaksana untuk astigmatisme. Kacamata dapat mengoreksi jenis astigmatisme tipe reguler, sayangnya ketaatan penggunaan kacamata masih rendah terutama pada anak-anak (Bhandari, 2016). Tindakan bedah dilakukan dengan memodifikasi kelengkungan kornea seperti *Laser in situ keratomileusis* (LASIK), *Photorefractive keratectomy* (PRK), atau *Small incision lenticule extraction* (SMILE), hanya saja tindakan bedah refraktif membutuhkan biaya yang relatif besar. Persyaratan umur 18 tahun dan ketebalan kornea lebih dari 500 mikrometer juga membuat pelaksanaannya lebih terbatas (Press, 2018)

Atas dasar itulah diperlukan tatalaksana alternatif untuk astigmatisme. Saat ini *Collagen Cross-linking* (CXL) terbukti mampu menangani gangguan pada kornea. CXL berperan dalam memperkuat biomekanika pada kornea dan mengurangi kecuraman kelengkungan kornea pada keratoconus. CXL telah diakui FDA sebagai terapi keratoconus (Edman and Ström, 2019). Pasien-pasien dengan ulkus kornea pun telah menggunakan CXL sebagai terapi adjuvan (Hyun *et al.*, 2017).

Penelitian fungsi CXL dalam koreksi kelainan refraksi perlu terus dikembangkan. Saat ini penelitian manfaat CXL pada kasus miopia maupun astigmatisme sebagai kelainan refraksi dengan prevalensi terbesar masih sangat terbatas. Sebuah studi menyebutkan bahwa CXL secara signifikan terbukti mengurangi derajat astigmatisme secara konsisten (Seven *et al.*, 2014). Penelitian oleh Krisna (2018) di Departemen Ilmu Kesehatan Mata FKMK UGM menunjukkan bahwa terapi CXL menurunkan derajat myopia pada pasien myopia ringan (Krisna, 2018). CXL diharapkan mampu membawa perbaikan pada anatomi kornea, ditandai dengan kenaikan konsentrasi TIMP-1. Perbaikan anatomi pada kornea diharapkan mampu memperbaiki kondisi klinis pada pasien-pasien dengan astigmatisme ringan-sedang.

Pengetahuan mengenai efektifitas prosedur CXL pada kelainan atigmatisme ringan dan sedang serta perubahan TIMP-1 pada prosedur CXL tersebut belum banyak diteliti. Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya referensi keamanan dan efikasi terhadap prosedur ini sebagai bentuk terapi kelainan refraksi yang non invasif.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan bahwa:

- Astigmatisme terjadi karena perbedaan kelengkungan antar meridian kornea
- Perbedaan kelengkungan antar meridian kornea dapat disebabkan karena perbedaan biomekanik antar meridian kornea
- CXL kornea dapat meningkatkan kekuatan biomekanik kornea dengan meningkatkan ikatan antar kolagen kornea
- Aplikasi CXL pada kornea dapat menyeragamkan (homogen) topografi kornea
- Peningkatan TIMP-1 ditemukan pada perbaikan kornea, dan ditemukan menurun pada keratoconus.
- Belum didapatkan kesimpulan bagaimana perubahan kadar TIMP-1 pada perlakuan CXL

1.3. Pertanyaan Penelitian

Apakah terjadi perubahan kadar TIMP-1 pada kornea dengan astigmatisme ringan sedang yang diberi perlakuan terapi CXL?

1.4. Tujuan Penelitian

Mengetahui perubahan kadar TIMP-1 pada kornea dengan astigmatisme ringan sedang yang diberi perlakuan CXL.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memperkaya bukti ilmiah manfaat CXL untuk pasien non-keratokonus
2. Menjadi dasar ilmiah manfaat dan keamanan CXL untuk terapi astigmatisme derajat ringan sedang.
3. Mengetahui perubahan TIMP-1 sebelum dan setelah terapi CXL sebagai kandidat biomarker pada perubahan pachymetri pada kornea

1.6. Keaslian Penelitian

Penulis telah melakukan pencarian di situs pencarian ilmiah <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> dengan menggunakan kata kunci “Collagen Cross Linking”, “Astigmatism” pada tanggal 25 Januari 2020 pada judul dan abstrak, tidak didapatkan studi mengenai perubahan kadar TIMP-1 di air mata dan anatomi pada pasien astigmatisme yang menjalani terapi CXL kornea. Beberapa penelitian yang menggunakan aplikasi CXL pada kornea antara lain:

Tabel 1.1 Keasian Penelitian

No	Peneliti	Jenis Penelitian	Tahun	Hasil	Perbedaan
1.	Salouti <i>et al</i>	Prospective Case Series	2019	Pada Mata yang diterapi dengan CXL mengakibatkan perubahan signifikan pada kekuatan biomekanik pasien keratokonus	Pada penelitian ini belum membicarakan mengenai perubahan biomolekuler akibat CXL
2.	Rocha <i>et al</i>	Prospective, Clinical Trial	2019	Prosedur kombinasi dengan CXL dan PTK efektif dan aman untuk pasien dengan keratokonus moderat	Penelitian ini belum membahas mengenai CXL pada pasien dengan astigmatisme
3.	Safa <i>et al</i>	Prospective, Case Series	2018	Transeptelial CXL berpotensi memberikan manfaat pada pasien myopia rendah dengan besaran yang terbatas	Penelitian ini tidak membahas mengenai astigmatisme

4.	Richos <i>et al</i>	Retrospective, interventional case series	2013	Ekstasia setelah Lasik dan PRK ditahan oleh CXL dengan stabilisasi atau perbaikan dari CDVA dan K (max) setelah rata-rata tindak lanjut selama 25 bulan. Ada perbaikan di 4-indeks topografi menunjukkan permukaan kornea yang lebih teratur	Belum membicarakan mengenai perubahan biomolekuler akibat CXL
5.	Kick Wee	Prospective, Non Randomized Clinical Pilot Study	2017	Terdapat perbaikan ketajaman visual pada penderita myopia ringan setelah prosedur CXL dengan epi-on	Penelitian ini tidak membahas mengenai astigmatisme
6.	Shetty <i>et al</i>	Prospective, Randomize Clinical Trial	2015	Perbaikan BCVA dan <i>Spherical Equivalen</i> (SE) pada pasien keratoconus progresif dengan terapi CXL protocol standar	Penelitian ini tidak membahas mengenai astigmatisme dan biomolekuler