

UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBERSIHAN SIDEROSIS KORNEA
DENGAN LARUTAN DEFEROKSAMIN 10%**

PERCOBAAN KELINCI

TESIS

RIKALINE B. HUTAPEA br. PANJAITAN

NIP : 140 091 087

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA**

JAKARTA

1993



Disetujui Pembimbing,

Tjahjono D. Gondhowiardjo

Dr. TJAHJONO D.GONDHOWIARDJO, PhD

KATA PENGANTAR

Makalah ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam penyelesaian Pendidikan Dokter Spesialis pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Ilmu Penyakit Mata.

Dengan mengucapkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala perkenaanannya, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulis sepenuhnya menyadari bahwa hasil penelitian yang dituangkan dalam makalah ini tak luput dari berbagai kekurangan dan keterbatasan. Namun berkat petunjuk dan arahan yang diberikan oleh Dr. Tjahjono D.Gondhowiardjo, PhD dari Bagian Ilmu Penyakit Mata FKUI-RSCM selaku pembimbing utama, maka penulisan laporan penelitian ini akhirnya dapat diselesaikan. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga.

Selanjutnya penulis juga ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- o Dr. Istiantoro, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Mata FKUI-RSCM, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk dapat menyelesaikan pendidikan, memberikan fasilitas, bimbingan, nasehat dan pengetahuan yang berharga.
- o Dr. Srinagar M. Ardjo, Koordinator Pendidikan, yang terus menerus memberikan dorongan, petunjuk dan nasehat yang amat berharga selama masa pendidikan, khususnya dalam pembuatan makalah ini.
- o Prof.Dr. Sidarta Ilyas, Prof.Dr. Hilman Taim, Dr. Muzakir Tanzil, Dr. Gilang Pamekar, Dr. Nila F. Moeloek, Dr. Lumongga S, Dr. Soedarman S. beserta seluruh staf Bagian Ilmu Penyakit Mata FKUI-RSCM yang telah memberi petunjuk dan bimbingan selama masa pendidikan.



- o Drs. Sutan Yenis dan Dra. Kurniasih dan seluruh staf Bagian Farmasi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo atas bantuan dan kerjasama yang diberikan selama penelitian ini.
- o Drh. Soetarman dari Taman Margasatwa Ragunan yang banyak membantu dan memberikan arahan dalam hal obat-obat pelali bagi hewan.
- o Dr.Pandu Riono MPH, staf jurusan Biostatistik FKMUI, yang telah memberikan bantuan dan bimbingan dalam analisis data penelitian ini.
- o Seluruh sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Mata FKUI-RSCM, khususnya bagi TS Dr.Safitri Dewi dan Dr. Agah Gazali atas kerja sama, bantuan dan pengertian yang telah diberikan selama masa pendidikan, khususnya selama penulis melakukan penelitian ini.
- o Seluruh tenaga medik, paramedik dan non medik Bagian Ilmu Penyakit Mata FKUI-RSCM, terutama bagi Pak Sakim yang banyak membantu penulis selama masa penelitian ini.

Selain ini secara khusus penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada suami, anak dan orang tua yang tercinta, atas semua perhatian, pengertian dan dorongan yang telah diberikan selama masa pendidikan.

Akhir kata, besar harapan penulis agar makalah ini dapat bermanfaat untuk menambahkan khasanah ilmu pengetahuan.

Jakarta, Juni 1993

Penulis

Rikaline B. Hutapea

br.Panjaitan

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI	iii
BAB I. PENDAHULUAN	1
- Latar Belakang.....	1
- Permasalahan	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
A. KERANGKA TEORI	3
- Anatomi dan fisiologi kornea.....	3
- Patofisiologi peradangan dan penyembuhan kornea.....	4
- Deferoksamin	6
B. KERANGKA KONSEP	9
C. TUJUAN PENELITIAN	9
D. HIPOTESA PENELITIAN.....	9
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	10
BAB IV. HASIL PENELITIAN	14
BAB V. PEMBAHASAN.....	16
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	18
KEPUSTAKAAN.....	19
LAMPIRAN.....	21

BAB I PENDAHULUAN

Fungsi utama kornea adalah sebagai bagian refraktif mata. Fungsi ini dapat terlaksana karena kejernihan, kelengkungan serta permukaan kornea yang halus. Gangguan yang kecil pada permukaan epitel kornea berupa kekeringan, sembab ataupun defek, sudah dapat menurunkan tajam penglihatan. Transparansi kornea dapat dipertahankan bila struktur kolagen stroma kornea normal (1,2). Benda asing berupa gram pada kornea dapat menyebabkan kerusakan membran Bowman dan sebagian stroma yang akan menimbulkan sikatrik dari bentuk nebula yang ringan sampai makula kornea.

Dari hasil rekam medis penderita rawat jalan di poliklinik Mata FKUI RSCM dari tahun 1990 s/d 1991 didapatkan 520 kasus dengan kasus benda asing gram kornea (3). Angka ini menunjukkan kasus benda asing gram cukup banyak dijumpai dan mungkin meningkat dengan berkembangnya era industri di Indonesia saat ini, terutama bila perhatian terhadap perlindungan kerja belum dijalankan sepenuhnya.

Penatalaksanaan terhadap kasus benda asing gram telah dilakukan dengan cara sederhana menggunakan kapas, jarum sampai penggunaan bor. Walaupun demikian tidaklah disangkal tindakan tersebut dapat mengakibatkan kerusakan yang lebih luas daripada lesi awalnya. Kerusakan ini akan lebih luas bila sudah disertai terbentuknya karat pada jaringan sekitar. Karat yang berikatan dengan protein jaringan kornea disebut juga siderosis kornea. Siderosis adalah bentuk ferrous hidroksida atau $\text{Fe}(\text{OH})_2$ yang tak larut dalam air (4). Siderosis yang terbentuk pada lamina basalis lapisan epitel dan disekitar keratosit stroma kornea akan menghambat terjadinya reepitelisasi kornea karena ion Fe berperan sebagai katalisator terbentuknya radikal bebas. Disamping itu adanya benda asing akan mengundang sel-sel makrofag yang juga menghasilkan radikal bebas. Adanya radikal

bebas akan memperberat reaksi peradangan serta meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi (4), yang berarti memperberat sikatrik yang akan terbentuk.

Didalam melakukan tindakan pembersihan siderosis diperlakukan kemampuan khusus bagi seorang dokter untuk menghindari kerusakan yang lebih besar, sehingga jaringan parut yang terbentuk tidak memberikan keluhan terhadap fungsi penglihatan.

Dalam penelitian ini dicoba tindakan alternatif non invasif tambahan untuk menghilangkan sisa siderosis pada jaringan kornea sehingga dapat dihindari timbulnya sikatrik yang lebih luas/dalam.

PERMASALAHAN

Jumlah kasus akibat gram kornea cukup banyak dijumpai di Rumah Sakit Cipto Mangunkusomo. Penatalaksanaan dengan cara mekanik seringkali memberikan keluhan silau akibat terbentuknya jaringan parut di kornea penderita.

Metode pengobatan siderosis dengan menggunakan Deferoksamin sudah pernah dilakukan dan ternyata memberikan hasil yang baik (5). Namun pada kenyataannya metode ini kurang dikenal sehingga tidak berkembang sebagai salah satu cara penatalaksanaan benda asing gram kornea. Hal ini dapat terjadi, karena dinegara maju cukup tersedia tenaga dokter mata serta kesadaran perlindungan kerja sudah cukup tinggi. Berbeda dengan Indonesia dimana tenaga dokter mata masih terlalu sedikit sedangkan kasus gram kornea cukup sering terjadi.

Disamping itu penelitian dengan membandingkan pemakaian larutan Deferoksamin 10% dan plasebo pada mata kelinci yang ditanam gram setelah 2 hari dengan cara skoring belum pernah dilakukan, sehingga penulis ingin melakukan penelitian terhadap pengaruh penetesan obat tersebut dalam membersihkan siderosis yang terbentuk setelah 2 hari pada mata kelinci.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

KERANGKA TEORI

Anatomi dan fisiologi kornea

Kornea adalah permukaan depan bola mata yang memiliki kekuatan refraksi paling kuat dalam sistem optik mata. Bayangan tajam pada retina hanya dapat terbentuk bila kornea dalam keadaan jernih serta kekuatan refraksi kornea yang sesuai.

Kornea terdiri dari lima lapisan; epitel, membran Bowman, stroma atau substansi propria, membrana Descemet, dan endotel. Sel epitel merupakan 6-7 lapisan sel yang seragam dalam ketebalannya dan sangat teratur. Permukaan epitel sangat licin dan halus. Epitel bersama air mata bertindak sebagai cermin konveks. Membran sel epitel yang paling atas memiliki mikrovili. Mikrovili ini menonjol ke arah air mata dan menangkap air mata tersebut, sehingga epitel tidak mengalami kekeringan. Mikrovili ini dilapisi oleh "glycocalycal processes" yang terdiri dari glikoprotein yang berfungsi menstabilkan air mata (2). Membrana Bowman merupakan sehelai jaringan transparan aselular yang dibentuk oleh serabut kolagen tipe IV, VI, VII. Stroma atau substansi propria terdiri dari beberapa lapis lamela yang masing-masing lapisan meliputi seluruh permukaan kornea. Setiap lapisan saling berhubungan namun selalu sejajar dengan permukaan. Badan sel yang disebut korpuskel atau keratosit berbentuk gepeng dan selalu sejajar dengan permukaan yang berfungsi sebagai fibroblast atau makrofag. Hal ini memberikan kesamaan optik pada kornea. Stroma merupakan 90% ketebalan kornea. Stroma ini dibentuk oleh air (75-80%), berkas serat-serat kolagen yang terdiri dari kolagen tipe I, III, V, protein lain dan glikosaminoglikans. Glikosaminoglikans (keratan dan dermatan sulfat) juga berperan dalam kejernihan kornea. Membrana Descemet terdiri dari kolagen tipe IV, VI, VIII dan memisah-

kan endotel dengan stroma paling dalam. Tebal membran Descemet sekitar 10 mikron, dengan bagian posterior merupakan produk sekresi endotel. Endotel terdiri dari selapis sel yang dibasahi oleh cairan akuos. Lapisan ini mempunyai daya reproduksi yang terbatas pada manusia. Berkurangnya sel akibat ketuaan, trauma, inflamasi atau tindakan bedah, diatasi dengan bertambah besarnya ukuran sel serta berkurangnya densitas endotel (1,2).

Patofisiologi peradangan dan penyembuhan luka kornea.

Benda asing atau trauma terhadap kornea dapat menimbulkan reaksi inflamasi pada kornea. Hal ini terjadi akibat vasodilatasi pembuluh darah disekitar kornea yang dikenal sebagai injeksi siliar. Kemudian terjadi kebocoran (leaking) pembuluh darah dan keluarnya serum serta sel-sel polimorfonuklear (PMN). Sel-sel PMN dan keratosit akan berusaha mengeliminasi benda asing tersebut (6). Pada saat proses fagositosis akan dilepaskan radikal bebas (superoksid anion, hidroksil radikal, peroksid). Apabila benda asing tersebut adalah besi (Fe^{++}), jumlah radikal bebas akan semakin banyak karena besi merupakan katalisator bagi terbentuknya "active oxygen species" berupa gugus hidroksil bebas. Disamping itu oleh karena komposisi biokimianya dan fungsi kornea sebagai bagian sistim optik bola mata yang selalu menyerap sinar ultra violet, secara langsung juga menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas ini melalui proses peroksidasi lemak membran sel epitel dan keratosit akan membentuk aldehid yang sitotoksik. Aldehid yang terbentuk selanjutnya akan menyebabkan reaksi "cross link" pada struktur protein intrasel dan ekstrasel, termasuk kolagen (7,8, 9). Hal ini akan mempermudah proses destruksi serabut-serabut tersebut oleh enzim kolagenase dan protease. Mediator peradangan (histamin, bradikinin, dll) yang terbentuk juga akan mengakibatkan sel epitel dan keratosit dan PMN mengeluarkan enzim-enzim kolagenase dan protease yang akan menghancurkan kolagen (6).



Selain itu besi juga memberi pewarnaan pada kornea yang akan menghasilkan perbedaan transparansi kornea dan menimbulkan keluhan silau (glare). Zuckerman dkk (10) dalam penelitian penanaman gram besi pada kornea tikus menemukan bahwa pengangkatan gram setelah 24 jam memberikan gambaran epitel kornea terbebas dari besi. Membrana Bowman, substansi propria, Descemet dan endotel terwarnai oleh siderosis besi. Struktur fibrilar substansi propria yang terwarnai tetap utuh. Daerah perifer dari lesi menunjukkan sekumpulan sel PMN yang masif dan peningkatan "Corpuscle" di substansi propria.

Galim dkk.(5) berpendapat bahwa besi pada stadium netral merupakan zat yang agak sukar larut. Hasil oksidasi berupa besi oksida merupakan zat yang lebih mudah larut. Hal yang mungkin terjadi pada pembentukan siderosis kornea adalah oksidasi terhadap permukaan gram membentuk besi oksida yang mudah larut pada cairan jaringan kornea dan kemudian diendapkan pada jaringan kornea sekitarnya.

Luka akibat trauma atau tindakan bedah pada satu atau keseluruhan lapisan kornea meningkatkan hidrasi dan menghilangkan transparansi kornea. Penyembuhan luka yang cepat dan tepat akan mengurangi terbentuknya sikatrik yang mengganggu kejernihan kornea. Beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan penyembuhan kornea adalah letak anatomi luka (limbal atau sentral), besar luka, lapisan kornea yang terkena (epitel, stroma, endotel), ada tidaknya jahitan, ada tidaknya infeksi, pemberian obat topikal.

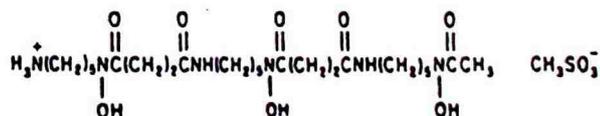
Adapun proses penyembuhan luka kornea adalah sebagai berikut; beberapa jam setelah terjadinya luka kornea, luka akan diisi oleh fibrin (sel-sel peradangan, keratosit yang mati) dan terjadi sembab dibibir luka. Kemudian terjadi pergerakan sel-sel epitel akibat mitosis lapisan sel basal epitel dari daerah limbus. Apabila luka sudah tertutup akan terjadi hambatan pertumbuhan sel basal ini. Perubahan ini terjadi dalam waktu 24-28 jam dan terlihat secara klinis sebagai sembab kornea saja. Pada tingkat stroma, segera setelah perlukaan, keratosit-keratosit yang berdekatan akan kehilangan tonjolan sitoplasmanya

dan mengalami peningkatan kandungan RNA serta endoplasmic reticulum system, kemudian dimulailah proses sintesa protein (pengaktifan keratosit). Dalam 24 jam sintesa DNA dan tritiated thymidine uptake oleh keratosit telah mencapai maksimum. Dalam 3 hari keratosit yang aktif (fibroblast) telah mencapai tepi luka, dan mulai menghasilkan kolagen terutama tipe III serta glycosaminoglikans jenis dermatan sulfat (11, 12). Dalam satu minggu fibroblast dan PMN telah memasuki bekuan fibrin. Kolagen terus dibentuk dan secara bertahap timbullah "tensile strength" pada luka. Kolagen yang baru terbentuk ini akan tersusun secara acak dengan ukuran yang lebih besar dari normal. Dengan bertambahnya waktu makin banyak kolagen yang dibentuk serta terjadi proses pengaturan serabut-serabut dan struktur sel pada luka. Apabila serabut kolagen dan proteoglikan telah menjadi lebih matang dan teratur, cahaya dapat menembus dengan efek "scattered" yang lebih kecil, sehingga stroma kornea tampak lebih transparan. Proses remodelling ini tidak pernah mencapai tingkatan pengaturan jaringan asal. Secara histopatologis jarak antar serabut dan diameter serabut tersusun secara acak. Selain itu, jaringan parut kornea mempunyai kandungan glycosaminoglikans interfibrilar yang berbeda dengan stroma normal (11, 12). Keadaan ini secara klinis terlihat sebagai jaringan parut nebula, makula dan lekoma, tergantung besar, lokasi dan intensitasnya.

Ehlers (13) mengatakan adanya perbedaan anatomis, biokimiawi dan fungsional pada kornea manusia dan berbagai macam mamalia.

Deferoksamin : rumus bangun, farmakologi, farmakodinamik

Deferoksamin Mesilate dengan rumus bangun (14, 15):



30-Amino-3,14,25 trihidroxy-3,9,14,20,25- Pentaazatriacontane - 2,10,13,21,24-pentaone-methane sulphonate ($C_{25}H_{48}N_6O_8CH_3SO_3H$), adalah senyawa yang didapat dari *Streptomyces pilosus* yang berpotensi sangat spesifik sebagai khelasi besi. Deferoksamin dengan ion Ferri akan membentuk kompleks ferioksamin. Ferioksamin adalah khelasi yang stabil dan larut dalam air, serta berafinitas rendah terhadap ion ferro dan Calcium (14,15). Untuk berikatan dengan ion ferri bebas, Deferoksamin dapat memindahkan besi dari ferritin dan hemosiderin, tetapi tidak dari sumsum tulang. Deferoksamin kurang efektif terhadap transferin dan tidak mengikat besi dari sitokrom, mioglobin atau hemoglobin. Seratus miligram Deferoksamin dapat mengikat 8,5 mg besi (14).

Walaupun Deferoksamin dapat ditolerir tubuh dengan baik, pemberian intravena yang terlalu cepat dapat mengakibatkan hipotensi, takhikardi, eritema dan urtikaria. Pemberian secara subkutan kadang-kadang memberi reaksi lokal histamin. Pemberian secara intramuskular tidak menimbulkan reaksi lokal histamin. Rasa nyeri sesaat dapat timbul pada tempat injeksi. Gangguan penglihatan dan pendengaran yang reversibel dapat terjadi dengan pemberian intravena jangka panjang dalam dosis tinggi (lebih dari 50-60 mg/kg BB) pada penderita usia muda. Hambatan pertumbuhan dapat terjadi pada penderita berusia kurang dari 3 tahun (15).

Tidak terdapat kontraindikasi absolut pada pemberian Deferoksamin pada penderita intoksikasi besi akut atau hemokromatosis. Kontraindikasi umum adalah pada penderita penyakit ginjal berat, kecuali bila penderita menjalani dialisis. Transfusi tukar atau hemodialisis dibutuhkan pada penderita gagal ginjal akut atau simptom yang mengancam kematian (terutama shock) akibat pemberian Deferoksamin yang refrakter. Sebaiknya pengobatan khelasi intravena tidak diberikan selama kehamilan (14,15,16).

Larutan tetes mata Deferoksamin 10%

Larutan tetes mata Deferoksamin 10% dibuat dengan cara melarutkan 500 mg bubuk Deferoksamin dalam botol steril yang berisi :

- 0,5% methylcellulose,
- 1% benzyl alkohol,
- Aquabidest sampai 5 ml.

Larutan bening ini mempunyai pH \pm 6 dan harus segera dipakai setelah pembuatan. Dianjurkan untuk membuang larutan tetes mata ini setelah jangka waktu 1 minggu. Penyimpanan sebaiknya dilakukan pada suhu \pm 4°C pada tempat yang kedap udara dan terlindung dari cahaya (botol berwarna gelap).

Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Deferoksamin bereaksi dengan ion Ferri membentuk kompleks oktahedral dimana besi akan terbungkus dalam amplop Deferoksamin. Kombinasi kompleks mempunyai berat molekul 613 dan dengan adanya asam amino basa, terbentuklah garam yang dapat larut dalam air (5).

Deferoksamin dapat didistribusi sampai 60% berat badan. Dimetabolisir secara cepat oleh jaringan dan plasma. Waktu paruh adalah lebih kurang satu jam (15).

Deferoksamin sebagai "chelating agent" akan mengikat ion-ion Ferri pada siderosis akibat gram kornea, dan diharapkan dapat berperan untuk memutuskan mata rantai reaksi terbentuknya radikal bebas diatas. Adanya ikatan antara Deferoksamin dan ion Ferri mengakibatkan siderosis menjadi bahan yang dapat larut dalam air dan kemudian hilang melalui proses keseimbangan cairan dan metabolit kornea yaitu keluar melalui epitel, limbus dan endotel.



Kerangka Konsep

1. Pembersihan siderosis akibat gram besi pada kornea biasanya dilakukan dengan cara pengikisan siderosis (karat) dengan jarum atau bor yang juga akan merusak jaringan sehat.
2. Tindakan tersebut selain meninggalkan jaringan parut, hanya dapat dilakukan oleh dokter mata dengan bantuan biomikroskop.
3. Suatu penelitian yang memakai zat Deferoksamin dalam bentuk salep telah dicoba pada mata kelinci dan menunjukkan adanya pembersihan siderosis kornea yang baik, namun sayangnya efektivitas secara statistik tidak dilakukan.
4. Penulis berkeinginan meneliti efektivitas zat Deferoksamin dalam bentuk larutan 10% sebagai tindakan alternatif untuk menghilangkan siderosis di kornea kelinci.
5. Sepanjang pengetahuan penulis, penelitian seperti tersebut diatas belum pernah dilakukan hingga saat ini.

TUJUAN PENELITIAN

Membuktikan efektivitas klinis larutan Deferoksamin 10 % secara topikal dalam member sihkan siderosis pada kornea kelinci.

HIPOTESA PENELITIAN

Pemberian larutan Deferoksamin 10 % topikal secara klinis, akan memberikan efektivitas pembersihan siderosis jaringan kornea yang lebih baik dibandingkan dengan tindakan pemberian plasebo.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

1. Tempat Penelitian; Laboratorium Kornea, Bagian Ilmu Penyakit Mata FKUI/RSCM.
2. Waktu Penelitian : 17 Maret s/d 23 Maret 1993, selama 7 hari.
3. Disain Penelitian eksperimental dengan kontrol, secara randomisasi. Penelitian dilakukan secara tersamar ganda terhadap dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat obat Deferoksamin dan kelompok kontrol yang mendapat plasebo. Randomisasi dilakukan sebagai berikut :
11-22-21-21-21-12-21-21-21-22-11-21-21-21-21-12-12-21-21-11-22-12-12-21-12-21-12-21-22-11.
(Keterangan: 1: group Deferoksamin dan 2 grup plasebo/kontrol).
4. Besar sampel: sampel dihitung dengan asumsi pada $\alpha 0,05$ dan $\beta 0,2$ untuk mendeteksi besar perbedaan keberhasilan Deferoksamin dibanding kontrol sebesar 40% dibutuhkan sampel minimal 24.
5. Seleksi subjek. Subjek yang disertakan dalam penelitian; Subjek dengan siderosis paling tebal diantara 3 penanaman partikel besi. bila terjadi atau kematian subjek/kelinci, dikeluarkan dari penelitian. Apabila jumlah sampel $<$ nilai n minimal maka dilakukan substitusi.
6. Variabel Penelitian
Variabel penelitian berupa intensitas siderosis. Untuk perhitungan analitik digunakan sistim skor sebagai berikut:

intensitas siderosis	skoring
bersih	0
coklat muda	2
coklat agak tua	4
coklat gelap	6

skoring antara : 1,3 dan 5

Dalam hal ini dipakai standar warna coklat (foto standar), untuk skor 0, 2, 4 dan 6. Disamping itu dilakukan standarisasi individual dengan pembuatan foto keadaan siderosis pada hari pertama dan terakhir. Pengamatan/penilaian skoring siderosis kornea dilakukan pada hari 1, 2, 3, 4, dan 5 setelah pengangkatan partikel besi.

7. Definisi Operasional

- o Siderosis: pewarnaan kornea akibat penanaman partikel besi selama 2 x 24 jam yang kemudian dilakukan pengangkatan partikel besi tersebut, tanpa merusak jaringan.
- o Infeksi adalah bila media kaldu (+) dalam 24 jam.
- o Penentuan waktu hilang siderosis adalah intensitas siderosis skor 0.
- o Waktu penilaian terakhir adalah hari kelima setelah pengangkatan gram.

8. Peralatan dan bahan penelitian :

- 8.1. Kelinci percobaan 30 ekor dengan berat badan lebih kurang 2 kg.
- 8.2. Larutan Deferoksamin 10% yang dibuat dibagian Farmasi RSCM, yang dibuat dengan melarutkan 0,5 gram Deferoksamin dalam metilselulose 0,5%, benzyl alkohol 1% dan air sampai 5 mililiter (17). Plasebo adalah larutan diatas tanpa Deferoksamin.
- 8.3. Pelali Zoletil 50 (Tiletamin 125 mg dan Zolazepam 125 mg).
- 8.4. Jarum suntik disposibel 2,5 cc.

- 8.5. Partikel besi yang disterilkan dalam otoklaf. Partikel besi di dapat dengan cara khusus menggerinda batang besi.
- 8.6. Portable Mikroskop lampu celah Kowa.
- 8.7. Foto dan slide dibuat dengan kamera lampu celah Hagstreet yang terdapat di poliklinik sub bagian retina. Laboratorium foto yang dipakai adalah Mata Photo.

Cara kerja

1. Mata kelinci percobaan diberi salep antibiotik sehari sebelum penanaman benda asing dimulai, serta dilakukan pemberian nomor pada tiap kelinci.
2. Hari pertama dilakukan penyuntikan dengan pelali Zoletil 10 - 15 mg/kg BB intra muskular di paha kelinci, diikuti dengan tindakan a dan antiseptik Betadine 1% & 10% daerah mata. Pada kedua mata kelinci diteteskan cairan anestetikum topikal Tetrakain 1% kemudian ditanamkan partikel besi steril dengan penorehan jarum disposibel 2,5 cc sampai kedalaman stroma anterior di kornea parasentral pada 3 tempat. Semua kelinci diberi antibiotik tetes 4 kali sehari sejak hari pertama penelitian untuk menghilangkan kemungkinan terjadinya infeksi.
3. Hari kedua dilakukan swab dan penanaman dalam media kaldu guna pemeriksaan bakteriologis untuk menyingkirkan faktor infeksi.
4. Hari ketiga, dilakukan pelalian ulang dan penetesan tetrakain 1%, kemudian dilakukan pengangkatan partikel besi dengan jarum disposibel 2,5 cc. Sampel adalah kornea kelinci yang mempunyai siderosis paling tebal, dan ditentukan oleh orang kedua. Kemudian kelinci dibagi dalam 2 grup. Pada studi grup pertama (kontrol) diberikan penetesan plasebo 6 kali sehari. Pada studi group mata lainnya diberikan tetesan Deferoksamin 10%, 6 kali sehari.

Perubahan yang terjadi dinilai setiap hari dan hasil akhir dinilai pada hari kelima setelah pengangkatan gram. Penilaian dilakukan oleh orang kedua (2 orang).

Penilaian dilakukan dengan mikroskop lampu celah terhadap ketebalan siderosis setiap hari. Sebagai data dilakukan pemotretan tiap kelinci pada hari pertama setelah pengangkatan gram dan hari kelima, atau sebelumnya bila terdapat perbedaan hasil penilaian hilangnya siderosis secara klinis oleh kedua observer. Kelinci yang mati atau mengalami infeksi kornea dikeluarkan dari penelitian ini.

Analisa data :

Data diolah dilakukan dengan bantuan program komputer. Uji yang dilakukan adalah uji non parametrik yaitu Wilcoxon Rank Sum Test (Mann Whitney).



BAB IV HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 30 ekor kelinci albino dengan berat badan lebih kurang 2 kg dari tanggal 16 Maret sampai dengan 23 Maret 1993. Mata kelinci (sampel) dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kelola (penetesan Deferoksamin 10%) dan kelompok kontrol (Pasebo) secara randomisasi sesuai pola yang direncanakan. Sampel nomor 5 dikeluarkan dari penelitian, karena tidak terbentuk karat. Sampel nomor 44 dikeluarkan dari penelitian karena terjadi infeksi. Sampel nomor 59 dan 60 dikeluarkan karena kelinci mati. Besar sampel yang disertakan pada perhitungan analitik awal pengamatan adalah 28. Pada akhir pengamatan jumlah sampel 27, karena sampel nomor 53 dan 54 mati pada hari terakhir pengamatan.

TABEL 1
PERBANDINGAN NILAI MEDIAN SKOR

	KELOLA (n=28)	KONTROL (n=28)	P
Hari 1	6	5	0,2446
Hari 2*	3	5	0,0029
Hari 3	2	4	0,00005
Hari 4	2	4	0,00005
Hari 5	1	4	0,00005

* Hari dimana perbedaan skor siderosis secara statistik bermakna.

TABEL 2
BEDA NILAI MEDIAN SKOR SIDEROSIS ANTARA KELOMPOK
DEFEROKSAMIN DAN KONTROL

	Beda nilai median skor	95% CI beda median nilai skor	Nilai P
Hari 1	0	(-1, 0)	0,2124
Hari 2	1	(1, 2)	0,00294
Hari 3	2	(1, 3)	P <0,001
Hari 4	3	(2, 3)	P <0,001
Hari 5	3	(2, 4)	P <0,001

Hari pertama pengamatan, perbedaan skor kelinci grup Deferoksamin dengan grup kontrol secara kasus per kasus, menunjukkan median 0. Makin lama hari pengamatan, makin besar perbedaan skor kedua grup tersebut. Pada seluruh populasi kelinci yang mengalami siderosis kornea, dapat diyakini bahwa 95% diantaranya, akan menunjukkan perbedaan skor sebesar -1 atau 0 bila dilakukan pengobatan Deferoksamin dibanding tanpa pemberian Deferoksamin pada hari pertama. Perbedaan skor tersebut akan bertambah besar dengan bertambahnya waktu pengobatan.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ternyata Deferoksamin dapat membersihkan siderosis kornea. Pada pengamatan hari kedua tampak bahwa median skor siderosis menurun dari 6 menjadi 3 pada kelompok kelola. Penurunan skoring median siderosis yang terbaik terjadi pada hari 2. Pada kelompok kontrol median skor hari 1 sama dengan hari 2. Hal ini dapat terjadi dengan melakukan penetasan Deferoksamin 10% enam kali sehari setiap jam. Mengingat kepustakaan yang mengatakan bahwa waktu paruh Deferoksamin adalah 1 jam (15), agaknya hasil yang diperoleh dalam penelitian ini sudah menggambarkan hasil kerja maksimal yang mungkin dapat dicapai dengan penetasan Deferoksamin 10%. Dengan pengamatan selama 5 hari tampak bahwa 11 kasus kelola (39,28%) dapat mencapai skor 0. Namun dipihak lain hanya satu kasus kontrol (No.7) yang mencapai skor 0. Hal ini menggambarkan bahwa pembilasan dengan plasebopun dapat menurunkan intensitas karat, bahkan dapat membersihkan sama sekali bila intensitas siderosis tidak tebal. (dalam kasus kontrol nomor 7, intensitas siderosis awal: 3). Hal ini menunjukkan bahwa disamping kerja agen khelasi Deferoksamin 10% (pengikatan ion Ferri oleh Deferoksamin), juga terjadi efek mekanik dari penetasan tersebut terhadap siderosis kornea. Bagaimana cara kerja deferoksamin dalam menghilangkan karat, belum terungkap dalam penelitian ini. Namun agaknya Deferoksamin mengikat ion Ferri yang belum terikat dengan jaringan kornea, sekaligus membebaskan ion Ferri dari siderosis yang sudah terikat dengan jaringan kornea, (4,14,15). Sesuai dengan patofisiologi penyembuhan luka kornea (1,2,6), pada hari kedua pengamatan (setelah pengobatan selama 24 jam), terlihat penurunan intensitas siderosis yang tajam pada grup Deferoksamin. Hal ini terjadi karena Deferoksa-

min dapat dengan leluasa mengikat ion Ferri dari siderosis kornea. Proses pengikatan ion Ferri tersebut mengakibatkan berkurangnya pembentukan radikal bebas. Ion Ferri dikenal sebagai katalisator terbentuknya radikal bebas (8,9). Disamping itu, epitelisasi kornea yang belum sempurna pada hari pertama (11,12) memungkinkan efek mekanik pembilasan berlangsung dengan baik. Hal ini yang mungkin terjadi adalah berkurangnya kerja keratosit sebagai makrofag untuk menelan benda asing (besi) (8), karena Deferoksamin telah membantu pelarutan benda asing tersebut. Dengan berkurangnya makrofag, pembentukan radikal beaspun makin kecil. Keadaan-keadaan tersebut diatas menguntungkan bagi proses penyembuhan kornea.

Oleh karena itu pada pengamatan selanjutnya, setelah hari kedua terlihat penurunan skor siderosis tidak sebesar hari sebelumnya.

Tampaknya cara pemberian Deferoksamin dalam bentuk larutan mempunyai kelebihan dalam hal waktu pembersihan secara klinis yang lebih cepat (2 hari) dibandingkan dengan 1 minggu pada media salep (4,5).

Dari penelitian ini tampak bahwa dengan penetasan Deferoksamin 10% 6 kali sehari memberikan hasil pembersihan siderosis kornea yang cukup ($P < 0.05$). Hal ini memperkuat hasil penelitian terdahulu, yang dilakukan oleh peneliti lain yang menggunakan bentuk salep.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian klinis diatas dapat disimpulkan bahwa larutan Deferoksamin 10% dapat dipergunakan sebagai larutan pembersih siderosis kornea pada kelinci, tanpa melakukan tindakan yang dapat merusak jaringan kornea lebih luas (dengan jarum atau bor).

Hal ini dapat menjadi pertimbangan bagi penelitian lebih lanjut tentang efektifitas obat ini terhadap siderosis kornea manusia.

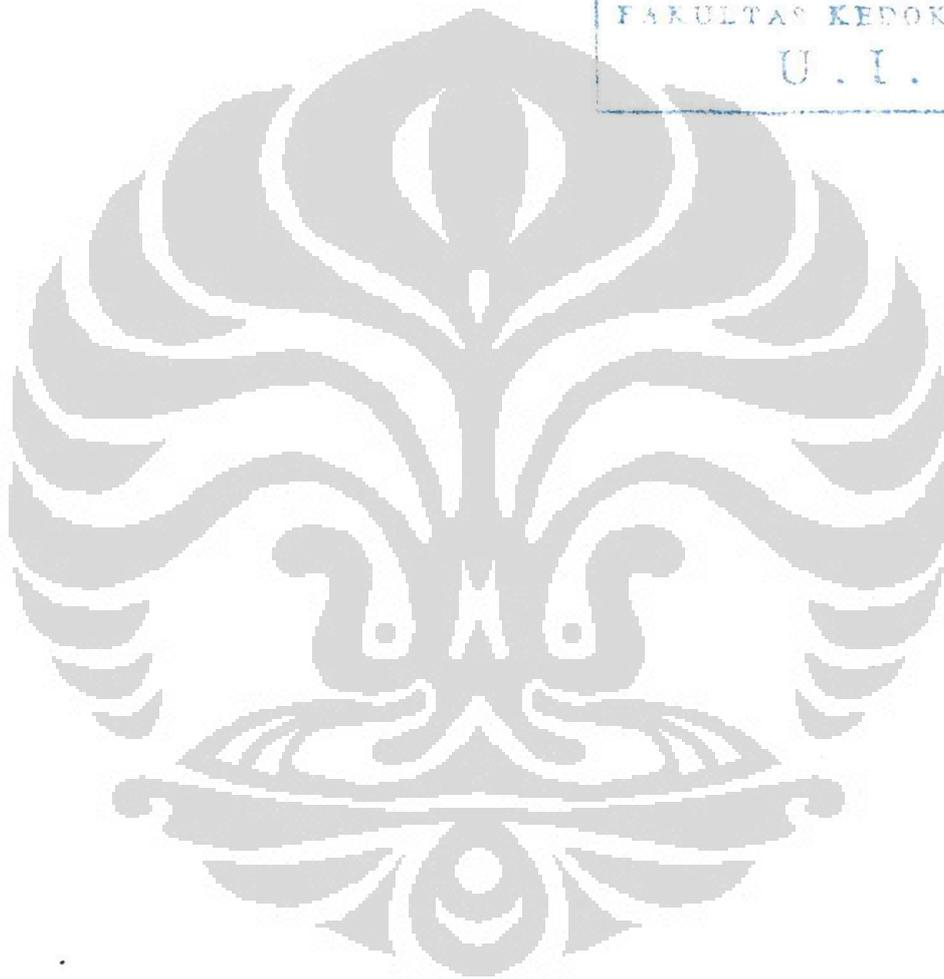
Selanjutnya hasil pembersihan siderosis kornea yang secara klinis tampaknya baik (hasil penelitian diatas), perlu didukung oleh hasil pemeriksaan Pathologi Anatomi.

KEPUSTAKAAN

1. Judith Friend : Physiology of the cornea. In Smolin G, Thoft RA (eds), The Cornea, 1st ed Little, Brown and company, 1983, Boston/Toronto Pp 17-28
2. Waltman SR, Hart WM.: The cornea. In Moses RA, Hart WM (eds). Adler's Physiology of the eye, 8th ed Mosby company, St Louis, 1987, Pp 36-58.
3. Buku registrasi tindakan di kamar bedah kecil poliklinik Mata FKUI-RCSM 1990-1991.
4. Valvo A.: Deferrioxamine in Ophthalmology Am.J. Ophthalmol 1967;63:68-103.
5. Galian MA, Harris LS, Papariello GJ.: Nonsurgical removal of rust stains. Arch Ophthalmol 1965;74:674-78.
6. Clayton T, Miller D.: Response of the eye, In miller D, Stegman R (eds). Treatment of anterior segment Ocular Trauma. Medicopea, Montreal, 1986, Pp 54-56.
7. Carubelli R. Nordquist RE, Rowsey JJ.: Role of active Oxygen Species in Corneal ulceration. Cornea 1990;9:161-169.
8. Berman ER.: Biochemistry of the eye Chapt.1. Selected topic in biochemistry relevant to the eye. Plenum Press, New York-London 1991 Pp 36-42.
9. Halliwell b, Gutteridge JMC.: Free radicals in biology and medicine. Clarendon Press, Oxford 1985, Chapt 4 Lipid peroxidation; a radical chain reaction Pp.147-54
10. Zuckerman BD, Lieberman TW.: Corneal rust ring Arch Ophthalmol 1960; 63:254-65.
11. Leibowitz HM.: Cornea disorders. WB Saunders, Philadelphia, 1984 Pp 273-286.
12. Gondhowiardjo TD.: Pengecatan vital pada reaksi penolakan kornea, Skripsi akhir, Ilmu Penyakit Mata FKUI RSCM, 1988.
13. Ehlers N.: Some comparative studies on the mammalian corneal epithelium. Acta Ophthalmol 1970;48:821-28.
14. Klaassen CD.: Heavy metals and heavy metals antagonists in Goodman & Gillman (eds) The Pharmacological basis of Therapeutics, 7th ed. Program Press New York 1990, pp 1611-1612.

15. Anonymous : drugs Evaluations Am Med Ass 1992 Pp 57-60.
16. Anonymous : drugs Evaluations Am Med Ass 1992 Pp 2008
17. Reynolds JEF.: Martindale The Extra Pharmacopoea, 29 The Pharmaceutical Press,
1989 London Pp 837-39.

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
U. I.



LAMPIRAN 1

RENCANA KERJA

	hari 1	hari 2	hari 3	hari 4	hari 5	hari 6	hari 7	hari 8
TANAM GRAM ANTI BIOTIK	■							
SWAB / KALDU		■						
ANGKAT GRAM SKOR SIDEROSIS FOTO DEFEROKSAMIN KONTROL			■					
DEFEROKSAMIN KONTROL HILANG SIDEROSIS FOTO				■	■	■		
SKOR SIDEROSIS FOTO							■	
EVALUASI								■

LAMPIRAN 2

FORMULIR KODE KELINCI

NOMOR	DEFEROKSAMIN	KONTROL
1	+	
2	+	
3		+
4		+
5		+
6	+	
7		+
8	+	
9		+
10	+	
11	+	
12		+
13		+
14	+	
15		+
16	+	
17		+
18	+	
19		+
20		+
21	+	
22	+	
23		+
24	+	
25		+
26	+	
27		+
28	+	
29		+
30	+	
31	+	
32		+
33	+	
34		+
35		+
36	+	
37		+
38	+	
39	+	
40	+	
41		+
42		+
43	+	
44		+
45	+	
46		+
47		+
48	+	
49	+	
50		+
51		+
52	+	
53	+	
54		+
55		+
56	+	
57		+
58		+
59	+	
60	+	

FORMIR

LAMPIRAN 3

FORMULIR PENILAIAN

Penilai :

NOMOR	SKOR INTENSITAS KARAT					HARI HILANGNYA KARAT	INFEKSI
	hr.1	hr.2	hr.3	hr.4	hr.5		
1	4	4	1	0	0	4	
2	6	6	4	3	3		
3	4	4	4	4	4		
4	5	5	5	5	3		
5	0					1	
6	6	4	4	4	4		
7	3	2	1	1	0	5	
8	6	5	4	1	0	5	
9	4	4	4	4	3		
10	4	4	4	4	3		
11	6	4	3	2	2		
12	6	6	6	6	6		
13	6	6	6	4	4		
14	6	1	1	1	0	5	
15	6	6	6	6	6		
16	6	3	3	2	2		
17	6	6	6	6	6		
18	5	3	2	1	1		
19	6	6	6	6	6		
20	4	4	4	4	4		
21	2	1	0	0	0	3	
22	6	5	4	3	2		
23	6	6	6	6	6		
24	6	4	3	3	3		
25	4	4	4	4	4		
26	6	5	4	3	3		
27	4	4	4	3	2		
28	6	2	2	2	0	5	
29	4	3	3	2	2		
30	6	2	1	1	0	5	
31	6	3	2	2	0	5	
32	4	4	4	4	4		
33	5	1	1	1	1		
34	4	4	4	4	4		
35	6	6	6	6	6		
36	5	3	3	3	2		
37	6	6	6	6	6		
38	5	5	2	1	0	5	
39	5	3	3	3	1		
40	5	3	2	2	2		
41	1	1	1	1	1		
42	3	3	3	2	2		
43	3	1	1	1	1		
44							+
45	6	5	2	2	2		
46	6	5	5	5	5		
47	6	2	2	2	2		
48	6	2	0	0	0	3	
49	4	3	3	3	3		
50	6	6	6	6	6		
51	6	6	5	5	5		
52	6	5	2	1	0	5	
53	4	2	0	0	+	3	
54	5	5	5	5	+		
55	3	3	3	3	3		
56	5	3	2	1	1		
57	5	5	5	5	5		
58	5	5	3	3	3		
59	6	3	+				
60	6	3	+				

FORM01

LAMPIRAN 4

Hari I

```
MTB > Mann-Whitney 95.0 C7 C8;  
SUBC> Alternative 0.
```

Mann-Whitney Confidence Interval and Test

```
C7          N = 28      Median =      5.000  
C8          N = 28      Median =      6.000
```

```
Point estimate for ETA1-ETA2 is      0.000  
95.2 pct c.i. for ETA1-ETA2 is (-1.000,-0.000)
```

W = 726.5

```
Test of ETA1 = ETA2 vs. ETA1 n.e. ETA2 is significant at 0.2446  
The test is significant at 0.2124 (adjusted for ties)
```

Cannot reject at alpha = 0.05

Hari II

```
MTB > Mann-Whitney 95.0 C9 C10;  
SUBC> Alternative 0.
```

Mann-Whitney Confidence Interval and Test

```
C9          N = 28      Median =      5.000  
C10         N = 28      Median =      3.000
```

```
Point estimate for ETA1-ETA2 is      1.000  
95.2 pct c.i. for ETA1-ETA2 is (1.000,2.000)
```

W = 980.5

```
Test of ETA1 = ETA2 vs. ETA1 n.e. ETA2 is significant at 0.0029  
The test is significant at 0.0024 (adjusted for ties)
```

Hari III

```
MTB > Mann-Whitney 95.0 C11 C12;  
SUBC> Alternative 0.
```

Mann-Whitney Confidence Interval and Test

```
C11         N = 28      Median =      4.500  
C12         N = 28      Median =      2.000
```

```
Point estimate for ETA1-ETA2 is      2.000  
95.2 pct c.i. for ETA1-ETA2 is (1.000,3.000)
```

W = 1071.0

```
Test of ETA1 = ETA2 vs. ETA1 n.e. ETA2 is significant at 0.00005  
The test is significant at 0.00005 (adjusted for ties)
```

Hari IV

MTB > Mann-Whitney 95.0 C13 C14;
SUBC> Alternative 0.

Mann-Whitney Confidence Interval and Test

C13 N = 28 Median = 4.000
C14 N = 28 Median = 2.000
Point estimate for ETA1-ETA2 is 3.000
95.2 pct c.i. for ETA1-ETA2 is (2.000,3.000)
W = 1090.5
Test of ETA1 = ETA2 vs. ETA1 n.e. ETA2 is significant at 0.00005
The test is significant at 0.00005 (adjusted for ties)

Hari V

MTB > Mann-Whitney 95.0 C15 C16;
SUBC> Alternative 0.

Mann-Whitney Confidence Interval and Test

C15 N = 27 Median = 4.000
C16 N = 27 Median = 1.000
Point estimate for ETA1-ETA2 is 3.000
95.1 pct c.i. for ETA1-ETA2 is (2.000,4.000)
W = 1019.0
Test of ETA1 = ETA2 vs. ETA1 n.e. ETA2 is significant at 0.00005
The test is significant at 0.00005 (adjusted for ties)

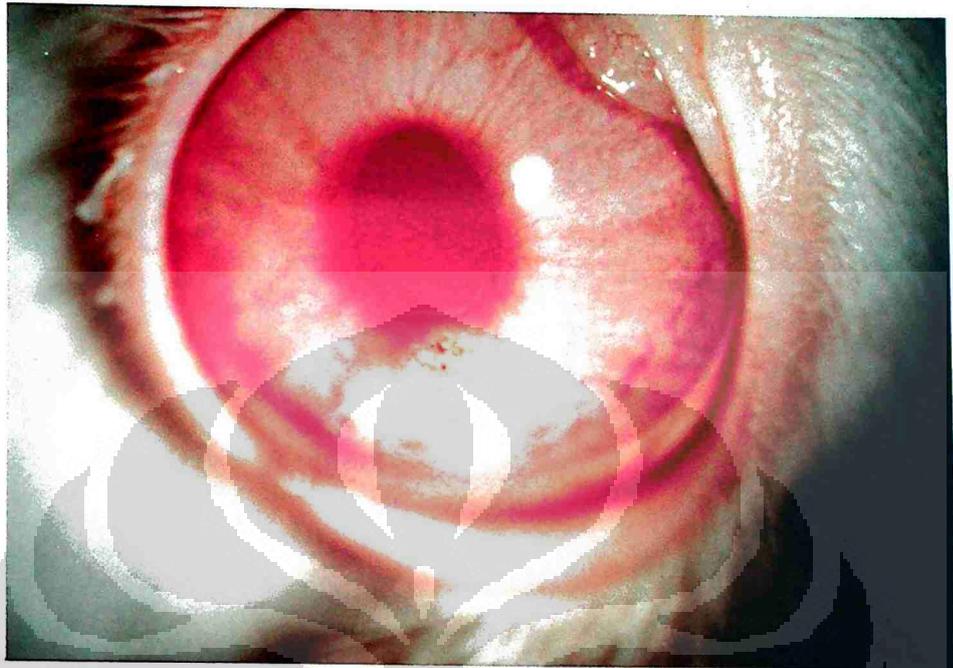
MTB > Batch.
MTB > Save 'rika2'.

Worksheet saved into file: rika2.MTW

MTB > Stop.

*** Minitab Release 8.2 *** Minitab, Inc. ***
Storage available 16174

inlri P.
Pada ini .



Siderosis Skor 2



Siderosis Skor 4

MILIK PERPUSTAKAAN
FAKULTAS KEDOKTERA
U. I.



Siderosis Skor 6