

Profil Skala Nyeri dan Kadar Interleukin-6 pada Pasien Ulkus Kornea Bakteri di RS Mata “Dr. YAP” dan RSUP Dr. Sardjito Berdasarkan Profil Terapi: Prospective Case Series

Pain Scale and Interleukin-6 Concentration Profile in Bacterial Corneal Ulcer Patient Based on Therapy Profile: Prospective Case Series

Bani Adlina Shabrina¹, Ika Puspitasari^{2*}, Suhardjo Pawiroanu³

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan

Corresponding author: Ika Puspitasari: Email: ika.puspitasari@gmail.com

Submitted: 11-06-2021

Revised: 19-07-2021

Accepted: 23-07-2021

ABSTRAK

Ulkus kornea merupakan kondisi kegawatdaruratan mata yang sebagian besar disebabkan oleh bakteri. Parameter klinik utama ulkus kornea bakteri adalah skala nyeri, di mana interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan penting. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil skala nyeri dan kadar IL-6 pada pasien ulkus kornea bakteri di RS Mata “Dr.YAP” dan RSUP Dr. Sardjito berdasarkan profil terapi. Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan rancangan penelitian *prospective case series*. Subjek penelitian adalah pasien ulkus kornea bakteri di RS Mata “Dr.YAP” dan RSUP Dr. Sardjito selama Agustus-Oktober 2020. Parameter perbaikan klinik dalam penelitian ini adalah penurunan skala nyeri dan kadar IL-6 sebelum subjek penelitian memperoleh terapi (*pre*) dan setelah kondisi kliniknya dinyatakan membaik (*post*). Sebanyak 6 (enam) subjek penelitian diikutsertakan dalam penelitian ini. Rata-rata penurunan skala nyeri dan kadar IL-6 berturut-turut sebesar 3,17 dan -4972,60 pg/mL. Seluruh profil skala nyeri subjek penelitian mengalami perbaikan. Namun, profil kadar IL-6 hanya membaik pada 1 (satu) subjek penelitian (16,67%). Sedangkan profil kadar IL-6 dari 5 (lima) subjek penelitian lain (83,33%) mengalami perburukan akibat beberapa faktor, antara lain, tidak diberikannya terapi non farmakologi pada tingkat keparahan berat, usia lanjut, *post Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (LASIK)*, dan etiologi berupa *Staphylococcus aureus*. Disarankan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan desain penelitian *cohort* untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien dan profil terapi terhadap perbaikan klinik ulkus kornea bakteri.

Kata kunci: ulkus kornea bakteri; kadar interleukin-6; skala nyeri; profil terapi.

ABSTRACT

Corneal ulcer is an ophthalmologic emergency condition, which mostly caused by bacterial infection. The main clinical parameter in bacterial corneal ulcer is pain scale, whose interleukin-6 (IL-6) is the main pro-inflammatory cytokine. This study aimed to know pain scale profile and IL-6 concentration in bacterial corneal ulcer patient at RS Mata “Dr.YAP” dan RSUP Dr. Sardjito based on therapy profile. This is an observational study with prospective case series study design. This study involved subjects with bacterial corneal ulcer at RS Mata “Dr.YAP” dan RSUP Dr. Sardjito on August – October 2020. Clinical improvement parameters are the decrease of pain scale and IL-6 concentration which measured before therapy (*pre*) and after recovered (*post*). There were 6 (six) subjects involved in this study. The mean of the decrease of pain scale and IL-6 concentration are 3,17 and -4972,60 pg/mL consecutively. Pain scale profile in all subjects improved based on therapy profile. But, IL-6 concentration profile only improved in 1 (one) subject (16,67%). Interleukin-6 concentration profile in five other subjects (83,33%) worsened caused by some factors, such as, the absent of non pharmacological therapy, advanced age, and *post Laser-Assisted In Situ Keratomileusis (LASIK)*, *Staphylococcus aureus* etiology. Further study with larger sample and cohort study design is recommended to be conducted in order to know the relationship between patient characteristic and therapy profile to bacterial corneal ulcer clinical improvement.

Keywords: bacterial corneal ulcer; interleukin-6 concentration; pain scale; therapeutic profile.

PENDAHULUAN

Ulkus kornea merupakan inflamasi pada kornea (keratitis) yang ditandai dengan adanya infiltrat, defek epitel yang melibatkan stroma kornea, dan jaringan nekrotik (Shaikh dkk., 2013). Penyakit ini merupakan kondisi kegawatdaruratan mata yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi bakteri (Ahmed dkk., 2015; Farahani dkk., 2017). Faktor risiko ulkus kornea bakteri, antara lain, penggunaan lensa kontak, riwayat trauma mata, ocular surface disease, Diabetes Melitus (DM), Human Immunodeficiency Virus (HIV), dan defisiensi vitamin A (Bowling, 2016).

Prevalensi ulkus kornea bakteri juga memerlukan perhatian khusus. Berdasarkan The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study, sebuah penelitian multisenter keratitis infeksius di Asia, dilaporkan bahwa terdapat kasus ulkus kornea bakteri sebanyak 1.423 mata di Indonesia, 144 mata di Cina, 244 mata di Singapura, 185 mata di Filipina, 144 mata di Jepang, 150 mata di Thailand, 107 mata di Korea, dan 144 mata di Taiwan (Khor dkk., 2018).

Keterlambatan dalam diagnosis dan pemberian antimikroba yang tepat dapat menyebabkan kegagalan terapi pada 50% mata (Jones, 1981). Oleh karena itu, ulkus kornea bakteri memerlukan diagnosis segera yang meliputi pemeriksaan gram dan kultur bakteri kornea. Selain itu, kondisi patologis ini juga memerlukan terapi yang cepat serta agresif (Garg dan Rao, 1999; Green dkk., 2008a; Lin dkk., 2018; Mah-Sadorra dkk., 2005; Weisenthal dkk., 2010; World Health Organization, 2004). Terapi ulkus kornea bakteri terdiri dari terapi farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi yang direkomendasikan, antara lain, antibiotik topikal, antibiotik subkonjungtiva, antibiotik sistemik, dan agen midriatikum, dan analgetik. Sedangkan, terapi non farmakologi yang direkomendasikan, antara lain, Corneal cross-linking (CXL), Transplantasi Membran Amnion (TMA), dan keratoplasti (Bowling, 2016; Gokhale, 2008).

Parameter klinik utama pada ulkus kornea bakteri adalah skala nyeri, di mana interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan penting di dalamnya. Nyeri merupakan tanda dan gejala utama pada ulkus kornea bakteri, sehingga penurunan skala

nyeri merupakan tujuan terapi utama dari kondisi patologis ini (Lin dkk., 2018). Metode pengukuran skala nyeri pada pasien ulkus kornea bakteri adalah Visual Analogue Scale (VAS) yang merupakan metode pengukuran intensitas nyeri non dimensional (Erlangga dkk., 2018; McCormack dkk., 1988). Sementara itu, IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang paling banyak ditemukan dalam ulkus kornea bakteri (Hajihosseini dkk., 2014).

Peningkatan kadar IL-6 berhubungan dengan proses inflamasi, sedangkan penurunan kadar IL-6 berhubungan dengan perbaikan inflamasi dan proses penyembuhan luka (Ebihara dkk., 2011; Higuchi dkk., 2011). Metode pengukuran kadar IL-6 yang paling lazim digunakan adalah Schirmer Test Strips (STS) collection (VanDerMeid dkk., 2011). Interleukin-6 (IL-6) dianalisis dari Precorneal Tear Film (PCTF) dengan menggunakan Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Acera dkk., 2008).

Terdapat penelitian beberapa penelitian sebelumnya terkait ulkus kornea bakteri, namun belum ada yang memaparkan secara lengkap terkait pengaruh faktor-faktor (faktor pasien (faktor risiko dan riwayat penggunaan obat), faktor penyakit (durasi dan tingkat keparahan), dan profil terapi (terapi farmakologi dan non farmakologi)) terhadap perbaikan parameter klinik utama ulkus kornea bakteri berupa penurunan skala nyeri dan kadar IL-6. Erlangga dkk., 2018 meneliti perubahan kadar IL-6 pada air mata dan luaran klinik pasien ulkus kornea bakteri sedang hingga berat setelah *Corneal Cross-Linking* (CXL). Asrorudin dkk., 2015 meneliti faktor-faktor (trauma operasi dan non operasi, penggunaan lensa kontak, disfungsi kelopak mata dan air mata, abnormalitas kornea, penggunaan obat topikal, diabetes melitus, HIV/AIDS, gangguan imunologis, serta lokasi, ukuran, dan kedalaman ulkus) yang mempengaruhi penyembuhan ulkus kornea bakteri. Sedangkan Caca dkk., 2005 meneliti pengaruh hasil kultur dan antibiogram pada perbaikan klinik ulkus kornea bakteri. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil skala nyeri dan kadar IL-6 pada pasien ulkus kornea bakteri di RS Mata "Dr.YAP" dan RSUP Dr. Sardjito berdasarkan profil terapi.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan penelitian *prospective case series*. Pengambilan data dilakukan di RS Mata "Dr.YAP" dan RSUP "Dr. Sardjito" pada Agustus-Oktober 2020. Sedangkan pengujian kadar IL-6 dilakukan di Laboratorium Riset Terpadu (LRT) Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan (FKKMK) UGM.

Subjek Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien ulkus kornea bakteri rawat jalan dan rawat inap di RS Mata "Dr.YAP" dan RSUP "Dr. Sardjito" selama periode bulan Agustus-Oktober 2020. Kriteria inklusi sampel antara lain, bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent* sebagai bukti keikutsertaan penelitian dan kooperatif untuk dilakukan corneal scraping dan pemeriksaan lain yang diperlukan dalam penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi sampel adalah pasien ulkus kornea bakteri yang memperoleh tindakan eviserasi. Besar sampel dalam penelitian ini adalah semua pasien ulkus kornea bakteri di RS Mata "Dr.YAP" dan RSUP "Dr. Sardjito" selama periode bulan Agustus-Oktober 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yaitu sejumlah 6 (enam) pasien. Subjek penelitian diambil dengan teknik non-probabilistik dengan jenis *convenience sampling*.

Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa lembar pengumpul data yang berfungsi untuk mempermudah dalam pengambilan data penelitian. Lembar pengumpul data memuat identitas pasien, tanggal pengobatan, nomor rekam medik (RM), usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, diagnosis, durasi penyakit, tingkat keparahan penyakit, terapi, hasil uji kultur bakteri dan sensitivitas antibiotik, kadar IL-6, dan skala nyeri. Sedangkan bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa rekam medik pasien.

Tahapan Penelitian

Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Agustus-Oktober 2020. Sebelumnya, peneliti harus menyiapkan instrumen penelitian

berupa lembar pengumpul data. Kemudian peneliti meminta persetujuan pasien untuk menjadi subjek penelitian melalui pengisian *informed consent*. Setelah itu, dilakukan pengambilan data dengan menggunakan lembar pengumpul data. Data yang diambil dari rekam medis pasien pada setiap kunjungan subjek penelitian ke rumah sakit, antara lain, identitas pasien, tanggal pengobatan, nomor rekam medis (RM), usia, jenis kelamin, diagnosis, tingkat keparahan, durasi penyakit, penyebab penyakit, penyakit penyerta, skala nyeri (VAS), terapi non farmakologi, terapi farmakologi (antibiotik topikal, antibiotik subkonjungtiva, antibiotik sistemik, agen midriatikum, analgetik, terapi lain-lain), dan hasil uji kultur bakteri serta kultur sensitivitas. Sedangkan data yang diambil dari hasil laboratorium pada akhir penelitian adalah kadar IL-6.

Parameter penurunan skala nyeri dan kadar IL-6, diukur dari skala nyeri dan kadar IL-6 sebelum subjek penelitian memperoleh terapi (*pre*) dan setelah kondisi klinik dinyatakan membaik oleh dokter spesialis mata (*post*). Metode pengukuran skala nyeri yang digunakan adalah *Visual Analogue Scale* (VAS). Sedangkan, metode pengukuran kadar IL-6 yang digunakan adalah *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Analisis Data

Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, faktor risiko, riwayat penggunaan obat, etiologi, durasi, dan tingkat keparahan penyakit. Seluruh data tersebut disajikan dalam bentuk tabulasi. Selain itu, usia juga disajikan dalam bentuk mean \pm Standar Deviasi (SD). Sedangkan, jenis kelamin, faktor risiko, riwayat penggunaan obat, etiologi, durasi, dan tingkat keparahan penyakit disajikan dalam bentuk jumlah (n) dan presentase (%).

Profil Terapi

Profil terapi terdiri dari terapi farmakologi dan terapi non farmakologi. Terapi farmakologi ini, antara lain, antibiotik topikal, antibiotik subkonjungtiva, antibiotik sistemik, dan agen midriatikum, dan analgetik. Sedangkan, terapi non farmakologi yang dimaksud antara lain, *Corneal cross-linking* (CXL), Transplantasi Membran Amnion (TMA),

dan keratoplasti. Seluruh data tersebut disajikan dalam bentuk tabulasi, jumlah (n) dan presentase (%).

Profil Skala Nyeri dan Kadar Interleukin-6 (IL-6)

Profil skala nyeri dan kadar IL-6 disajikan dalam bentuk tabulasi, grafik dan mean \pm Standar Deviasi (SD)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik pasien meliputi usia, jenis kelamin, faktor risiko, riwayat penggunaan obat, etiologi, durasi, dan tingkat keparahan penyakit. Seluruh data tersebut disajikan dalam bentuk tabulasi. Selain itu, usia juga disajikan dalam bentuk mean \pm Standar Deviasi (SD). Sedangkan, jenis kelamin, faktor risiko, riwayat penggunaan obat, etiologi, durasi, dan tingkat keparahan penyakit disajikan dalam bentuk jumlah (n) dan presentase (%). Tabulasi karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Sedangkan Hasil analisis deskriptif karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel II.

Berdasarkan tabel I (satu) dan tabel II (dua) tersebut dapat diketahui bahwa rata-rata usia subjek penelitian adalah sebesar 37,83 tahun, yang terdiri dari 83,33% pria dan 16,67% wanita. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Parmar dkk., 2006, yang melaporkan bahwa pada penelitiannya di Joseph Eye Hospital, India Selatan pada 1 Januari-31 Desember 2003, rata-rata usia subjek penelitian kelompok kontrol (17-64 tahun) adalah sebesar 39,5 tahun, yang terdiri dari 62,8% pria dan 37,2% wanita. kornea bakteri laki-laki lebih besar (83,33%) daripada perempuan (16,67%). Dengan demikian, sebaran ulkus kornea bakteri terdapat pada usia produktif hingga lanjut usia dengan presentase penderita terbesar adalah laki-laki. Hal ini disebabkan karena populasi laki-laki usia produktif hingga lansia masih aktif bekerja di luar rumah, sehingga lebih rentan terkena infeksi bakteri pada mata.

Selain itu, sebagian besar subjek penelitian memiliki faktor risiko berupa trauma, yaitu sebanyak 5 subjek penelitian (83,33%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Putri dkk., 2015 di National Eye Center, Rumah Sakit Mata Cicendo, Bandung pada Januari-Desember 2011, yang melaporkan bahwa faktor risiko paling banyak adalah trauma mata (74%).

Riwayat penggunaan obat subjek penelitian terbanyak berupa antibiotik topikal, yaitu sebanyak 2 subjek penelitian (33,33%). Subjek penelitian tersebut adalah pasien dengan kode S-06 dan S-08, di mana frekuensi penggunaan tetes mata antibiotiknya kurang dari 4 (empat) kali sehari. Menurut American Academy of Ophthalmology, penggunaan tetes mata antibiotik yang kurang dari 4 (empat) kali sehari belum mencapai kadar efektif minimal dalam jaringan, sehingga berisiko menyebabkan resistensi bakteri.

Etiologi ulkus kornea bakteri pada penelitian ini mayoritas disebabkan oleh bakteri gram positif, yaitu sebanyak 5 (lima) subjek penelitian (83,33%). Hal ini sejalan dengan systematic review yang berjudul *Geographic Variations in Microbial Keratitis: An analysis of the Peer-Reviewed Literature* yang melaporkan bahwa di India terdapat sebanyak 2037 pasien ulkus kornea bakteri yang disebabkan oleh bakteri gram positif dan 788 pasien ulkus kornea bakteri yang disebabkan oleh bakteri gram negatif (Shah dkk., 2011).

Rata-rata durasi penyakit subjek penelitian adalah sebesar 20,17 hari, dengan range 3 - 30 hari. Sedangkan tingkat keparahan penyakit subjek penelitian terdiri dari tingkat keparahan ringan sebanyak 1 (satu) subjek penelitian (16,67%) dan tingkat keparahan berat sebanyak 5 (lima) subjek penelitian (83,33%). Semakin tinggi durasi penyakit menunjukkan bahwa subjek penelitian semakin lama memperoleh penanganan yang tepat di rumah sakit tempat penelitian, sehingga memperburuk tingkat keparahan penyakitnya. Namun, tingkat keparahan pada subjek penelitian S-08 yang memiliki durasi penyakit pendek (7 hari) adalah berat. Hal ini disebabkan karena etiologi subjek penelitian ini adalah *Kochuria christinae*. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Videkar, 2019 dalam jurnalnya yang berjudul *Kocuria varians - An emerging cause of ocular infections*, patogen ini berisiko menimbulkan komplikasi dari *Kocuria* konjungtivitis menjadi *Kocuria* keratitis yang berisiko menimbulkan kebutaan. Kasus pada subjek penelitian S-08 ini sejalan dengan S-15 yang juga memiliki durasi penyakit pendek (3 hari) dengan tingkat keparahan berat. Etiologi pada subjek penelitian S-15 ini adalah *Staphylococcus aureus*. Patogen ini berisiko menimbulkan kebutaan karena mampu

Tabel I. Tabulasi karakteristik subjek penelitian

Kode Pasien	Usia/Jenis Kelamin	Faktor Risiko	Riwayat Penggunaan Obat	Etiologi	Durasi Penyakit	Tingkat Keparahan Penyakit
S-06	32 tahun/ pria	Riwayat trauma mata (percikan gerinda)	<i>Levofloxacin</i> dan <i>gentamycin</i> tetes mata	<i>Staphylococcus sp. coagulase negative</i> (bakteri gram positif <i>coccus</i>)	30 hari	Berat
S-08	25 tahun/ pria	Riwayat trauma mata (patahan Patahan cutter)	<i>Gatifloxacin</i> tetes mata dan <i>gentamycin</i> salep mata	<i>Kochuria christinae</i> (bakteri gram positif <i>coccus</i>)	7 hari	Berat
S-12	61 tahun/ pria	Riwayat trauma mata (asap)	<i>Natamycin</i> dan SA 1% tetes mata dan parasetamol tablet	<i>Bacillus subtilis</i> (bakteri gram positif <i>coccus</i>)	21 hari	Berat
S-13	22 tahun/ wanita	Riwayat trauma mata (<i>post Laser-Assisted In Situ Keratomileusis</i> (LASIK))	<i>Gatifloxacin</i> dan <i>flumetholone</i> tetes mata	<i>Staphylococcus hominis</i> (bakteri gram positif <i>coccus</i>)	30 hari	Ringan
S-14	54 tahun/ pria	Riwayat trauma mata (air semen bangunan)	<i>Levofloxacin</i> , <i>moxifloxacin</i> , <i>ceftazidime</i> , <i>natamycin</i> , dan timol tetes mata	<i>Acinetobacter baumannii</i> (bakteri gram negatif batang)	30 hari	Berat
S-15	33 tahun/ pria	Tidak diketahui	<i>Tetrahydrozoline HCl</i> tetes mata	<i>Staphylococcus aureus</i> (bakteri gram positif <i>coccus</i>)	3 hari	Berat

mensekresikan protein-protein seperti, *alpha-toxin*, *beta-toxin*, *gamma-toxin*, dan *Panton-Valentine leukocidin* yang memperantarai kerusakan jaringan, sehingga menginduksi respon inflamasi (O'Callaghan, 2018). Berlawanan dengan kasus pada subjek penelitian S-08 dan S-15, tingkat keparahan pada subjek penelitian S-13 yang memiliki durasi penyakit lama (30 hari) adalah ringan. Hal ini disebabkan karena subjek penelitian ini memiliki riwayat penggunaan obat rutin berupa antibiotik topikal dan steroid topikal, sehingga mampu memperlambat perburukan tingkat keparahan penyakitnya.

Profil Terapi

Profil terapi ulkus kornea bakteri yang diamati dalam penelitian ini terdiri dari, terapi farmakologi dan non farmakologi. Profil terapi subjek penelitian dapat dilihat pada tabel III.

Berdasarkan tabel III dapat diketahui penggunaan antibiotik topikal subjek penelitian berupa *single therapy*, *duo therapy*, dan *triple therapy*. Prinsip pendosisannya adalah ketika terjadi perbaikan klinik, dosis obat diturunkan atau jumlah obat dikurangi. Prinsip ini juga diterapkan untuk penggunaan antibiotik sistemik. Selain itu, juga terdapat penggunaan antibiotik subkonjungtiva.

Tabel II. Hasil analisis deskriptif karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian	n (%)
Usia (tahun)	
<i>Mean±SD</i>	37,83±15,94
<i>Range (min-max)</i>	22-61
Jenis kelamin	
Laki-laki	5 (83,33)
Perempuan	1 (16,67)
Faktor risiko	
Penggunaan lensa kontak	0 (0)
Riwayat trauma mata	5 (83,33)
<i>Ocular surface disease</i>	0 (0)
Diabetes Melitus (DM)	0 (0)
<i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>	0 (0)
Defisiensi vitamin A	0 (0)
Tidak diketahui	1 (16,67)
Riwayat penggunaan obat	
Antibiotik topikal	2 (33,33)
Antibiotik topikal dan steroid topikal	1 (16,67)
Antibiotik topikal, antijamur topikal, dan penghambat beta topikal	1 (16,67)
Antijamur topikal, midriatikum, dan analgetik tablet	1 (16,67)
Dekongestan topikal	1 (16,67)
Etiologi	
Bakteri gram positif	5 (83,33)
Bakteri gram negatif	1 (16,67)
Bakteri Tahan Asam (BTA)	0 (0)
Durasi (hari)	
<i>Mean±SD</i>	20,17±12,32
<i>Range (min-max)</i>	3-30
Tingkat keparahan	
Ringan	1 (16,67)
Sedang	0 (0)
Berat	5 (83,33)

Antibiotik subkonjungtiva diindikasikan untuk pasien ulkus kornea bakteri dengan lokasi ulkus yang telah melebar mendekati sklera atau terjadi perforasi. Terdapat pula penggunaan agen midriatikum dan analgetik yang ditujukan untuk mengurangi nyeri dan digunakan sesuai dengan kebutuhan. Selain terapi farmakologi, terdapat pula terapi non farmakologi berupa *Corneal Cross-linking (CXL)*, *conjunctival flap*, Transplantasi Membran Amnion (TMA), dan keratoplasty. *Corneal Cross-linking (CXL)*, merupakan pilihan terapi untuk ulkus kornea bakteri yang belum teratasi hanya dengan terapi farmakologi (Chan dkk., 2016; Skaat dkk., 2014;

Sorkhabi dkk., 2013). Sedangkan, *conjunctival flap* bermanfaat untuk menstabilkan permukaan mata dan menekan inflamasi pada kornea (Zemba dkk., 2020). Selain itu, Transplantasi membran amnion (TMA) dapat dipertimbangkan untuk menurunkan inflamasi dan menstabilkan permukaan bola mata guna mencegah keratoplasti emergensi dan meningkatkan prognosis keratoplasti elektif (Abdulhalim dkk., 2015; Altay dkk., 2016; Hoffmann dkk., 2013; Kheirkhah dkk., 2012; Tabatabaei dkk., 2017). Sementara itu, keratoplasti merupakan pilihan terapi untuk penipisan stroma kornea progresif

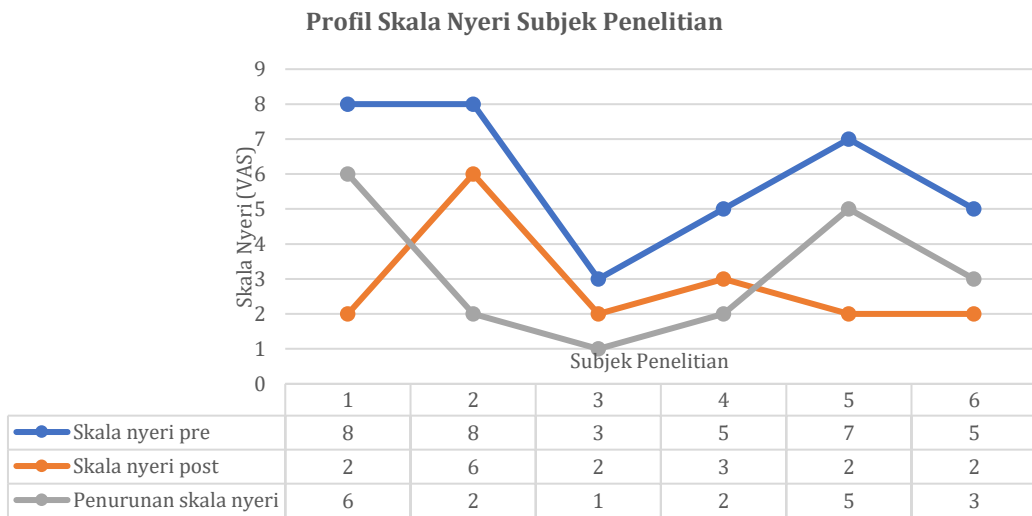
Tabel IIIa. Profil terapi subjek penelitian

Kode Pasien	Terapi Farmakologi				Terapi Non Farmakologi				
	Antibiotik Topikal	Antibiotik Sistemik	Antibiotik Subkonjungtiva	Agen Midriatikum	Analgetik	CXL	Conjunctival flap	TMA	Kerato plasti
S-06	Cefazolin dan moxifloxacin/ 30 menit; Cefazolin dan moxifloxacin/ 2 jam; Gentamycin dan moxifloxacin/ 1 jam; Gentamycin dan gatifloxacin/ 1 jam	Ciprofloxacin 750mg/12 jam p.o; Ciprofloxacin 500mg/ 12 jam p.o	-	SA 1%/ 4jam	Analsik (diazepam 2mg dan methampyr one 500mg) 1 tablet/ 12 jam p.o	-	-	-	-
S-08	Cefazolin dan moxifloxacin/ 30 menit; Moxifloxacin/ 2 jam; Moxifloxacin/ 2 jam, tobramycin dan ceftazidime/ 30 menit; Moxifloxacin dan ceftazidime/ 30 menit; Moxifloxacin, ceftazidime, dan amikacin/ 30 menit; Cefazolin dan vancomycin/ 30 menit	Ciprofloxacin 750mg/12 jam p.o; Ciprofloxacin 500mg/ 12 jam p.o; Ciprofloxacin 750mg/12 jam dan doxyycline 100mg/ 12 jam p.o; Clindamycin 300mg/ 8 jam dan doxyycline 100mg/ 12 jam dan azithromycin 500mg/ 24 jam p.o	Cefazolin dan amikacin; Ceftazidime dan amikacin	SA 1%/ 4 jam SA 1%/ 2 jam	Asam mefenammat 500mg/ 8 jam p.o	-	-	√	√
S-12	Moxifloxacin dan amikacin/ 30 menit; Dibekacin dan moxifloxacin/ 2 jam; Dibekacin dan gatifloxacin/ 4 jam	Ciprofloxacin 750mg/ 12 jam p.o dan ceftazidime 1g/ 12 jam i.v; Ciprofloxacin 500mg/ 12 jam dan doxyycline 100mg/ 12 jam p.o	-	SA 1%/ 4 jam	Analsik (diazepam 2mg dan methampyr one 500mg) 1 tablet/ 12 jam p.o	-	√	-	-

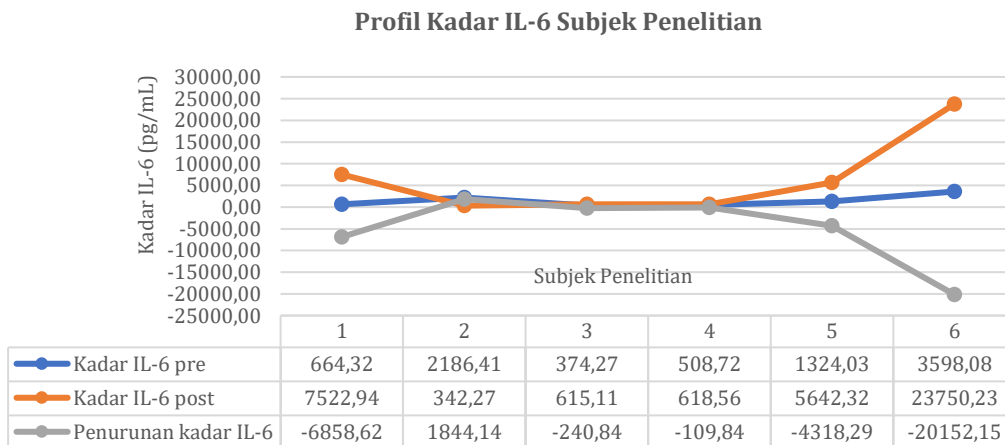
Tabel IIIb. Profil terapi subjek penelitian

Kode Pasien	Terapi Farmakologi				Terapi Non Farmakologi			
	Antibiotik Topikal	Antibiotik Sistemik	Antibiotik Subkonjungtiva	Agen Midriatikum	Analgetik	CXL	Conjunctival flap	TMA Kerato plasti
S-13	Moxifloxacin dan ceftazidime/ 2 jam; Moxifloxacin dan ceftazidime/ 3 jam;	Ciprofloxacin 500mg/ 12 jam p.o	-	-	-	-	-	-
S-14	Moxifloxacin dan amikacin / 30 menit; Moxifloxacin, amikacin, dan tobramycin/ 30 menit; Moxifloxacin, amikacin, dan tobramycin/ 15 menit; Moxifloxacin, amikacin, dan tobramycin/ 1 jam	Ciprofloxacin 750mg/ 12 jam p.o	Amikacin dan moxifloxacin	SA 1%/ 4 jam	Asam mefenamat 500mg/ 8 jam p.o	√	-	-
S-15	Moxifloxacin, amikacin, dan tobramycin/ 15 menit; Amikacin/ 2 jam; Amikacin/ 2 jam dan moxifloxacin/ 30 menit; Amikacin dan moxifloxacin/ 2 jam	Ciprofloxacin 750mg/ 12 jam dan doxyxyciline p.o	-	SA 1%/ 2 jam	Asam mefenamat 500mg/ 8 jam p.o	√	-	-

Keterangan: tanda titik koma (;) pada kolom antibiotik topikal, antibiotik sistemik dan antibiotik subkonjungtiva menandakan siklus pemberian terapi pada kunjungan rawat jalan atau rawat inap yang berbeda



Gambar 1. Profil skala nyeri subjek penelitian



Gambar 2. Profil kadar IL-6 subjek penelitian

Tabel IV. Profil skala nyeri dan kadar interleukin-6 (IL-6) subjek penelitian

Kode Pasien/ waktu <i>follow up</i> (hari)	Profil Skala Nyeri (VAS)			Profil Kadar IL-6 (pg/mL)		
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	Penurunan Skala Nyeri	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	Penurunan Kadar IL-6
S-06/ 37	8	2	6	664,32	7522,94	-6858,62
S-08/ 35	8	6	2	2186,41	342,27	1844,14
S-12/ 28	7	2	5	1324,03	5642,32	-4318,29
S-13/ 15	3	2	1	374,27	615,11	-240,84
S-14/ 35	5	2	3	3598,08	23750,23	-20152,15
S-15/ 35	5	3	2	508,72	618,56	-109,84

(Abdulhalim dkk., 2015; Altay dkk., 2016; Hoffmann dkk., 2013; Kheirkhah dkk., 2012; Tabatabaei dkk., 2017).

Profil Skala Nyeri dan Kadar Interleukin-6 (IL-6)

Parameter perbaikan klinik yang diukur dalam penelitian ini adalah berupa penurunan skala nyeri dan kadar IL-6 yang diukur sebelum subjek penelitian memperoleh terapi (pre) dan setelah kondisi kliniknya dinyatakan membaik oleh dokter spesialis mata (post). Skala nyeri diukur menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS), sedangkan kadar IL-6 diukur menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) di Laboratorium Riset Terpadu (LRT) Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FKKMK) UGM. Tabulasi profil skala nyeri dan kadar interleukin-6 (IL-6) subjek penelitian dapat dilihat pada tabel IV, grafik profil skala nyeri dan kadar interleukin-6 (IL-6) subjek penelitian dapat dilihat pada gambar 1 dan 2, serta hasil analisis deskriptif profil skala nyeri dan kadar interleukin-6 (IL-6) subjek penelitian dapat dilihat pada tabel V.

Berdasarkan tabel IV, gambar 1, dan tabel V, diketahui bahwa seluruh profil skala nyeri subjek penelitian mengalami perbaikan berdasarkan profil terapi. Hal ini dapat dilihat dari skala nyeri post yang lebih rendah daripada skala nyeri pre pada semua subjek penelitian. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa profil terapi yang diberikan, baik terapi farmakologi maupun non farmakologi sudah mampu memperbaiki parameter perbaikan klinik ulkus kornea bakteri berupa penurunan skala nyeri. Namun, belum ditemukan penelitian sebelumnya yang sejenis.

Selain itu, berdasarkan tabel IV, gambar 2, dan tabel V, diketahui bahwa hanya 1 (satu) profil kadar IL-6 subjek penelitian yang mengalami perbaikan berdasarkan profil terapi yang sesuai dengan etiologi dan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu S-08. Hal ini dikarenakan, subjek penelitian dengan tingkat keparahan berat ini memperoleh terapi non farmakologi berupa TMA dan keratoplasti. Transplantasi membran amnion (TMA) dapat dipertimbangkan untuk menurunkan inflamasi dan menstabilkan permukaan bola mata guna mencegah keratoplasti emergensi dan meningkatkan prognosis keratoplasti elektif (Abdulhalim dkk., 2015; Altay dkk., 2016;

Hoffmann dkk., 2013; Kheirkhah dkk., 2012; Tabatabaei dkk., 2017). Sedangkan keratoplasti merupakan pilihan terapi untuk penipisan stroma kornea progresif (Abdulhalim dkk., 2015; Altay dkk., 2016; Hoffmann dkk., 2013; Kheirkhah dkk., 2012; Tabatabaei dkk., 2017).

Sementara itu kadar IL-6 mengalami kenaikan pada subjek penelitian S-06, karena tidak diberikan terapi non farmakologi pada tingkat keparahan berat, sehingga inflamasinya belum dapat berkurang. Subjek penelitian S-12 dan S-14 juga mengalami kenaikan kadar IL-6 post, karena faktor usia lanjut, yaitu 61 tahun (S-12) dan 54 tahun (S-14), sehingga berisiko mengalami mata kering yang berpengaruh terhadap luka epitel pada kornea. Kondisi ini mampu menambah inflamasi pada ulkus kornea yang dideritanya (Gipson, 2013). Sejalan dengan subjek penelitian S-06, S-12, dan S-14, subjek penelitian S-13 juga mengalami kenaikan kadar IL-6 post, karena memiliki faktor risiko trauma berupa *post Laser-Assisted In Situ Keratomileusis* (LASIK). Menurut Herani, dkk., 2016, pasca Photorefractive Keratectomy (PRK) selama 7 (tujuh) hari didapatkan peningkatan kadar IL-6 yang bermakna pada kedua kelompok (inflamasi ringan $p=0,001$, inflamasi berat $p=0,006$). Subyek dengan kadar IL-6 praoperasi rendah (28 subyek) mengalami inflamasi ringan (11/28) dan berat (17/28) demikian pula subyek dengan kadar IL-6 tinggi (8 subyek); mengalami inflamasi ringan (7/8) dan berat (1/8). Penelitian selanjutnya diperlukan untuk mengevaluasi peran IL-6 sebagai biomarker keparahan inflamasi pasca PRK. Sementara itu, sejalan pula dengan subjek penelitian S-06, S-12, S-13, S-14, subjek penelitian S-15 juga mengalami peningkatan kadar IL-6. Hal ini dikarenakan etiologi subjek penelitian S-15 berupa *Staphylococcus aureus*. Patogen ini berisiko menimbulkan kebutaan karena mampu mensekresikan protein-protein seperti, *alpha-toxin*, *beta-toxin*, *gamma-toxin*, dan *Panton-Valentine leukocidin* yang memperantarai kerusakan jaringan, sehingga menginduksi respon inflamasi (O'Callaghan, 2018).

KESIMPULAN

Seluruh profil skala nyeri subjek penelitian mengalami perbaikan berdasarkan profil terapi. Namun, profil kadar IL-6 hanya membaik pada 1 (satu) subjek penelitian (16,67%). Sedangkan profil kadar IL-6 dari 5 (lima) subjek penelitian lain (83,33%)

Tabel V. Hasil analisis deskriptif profil skala nyeri dan kadar interleukin-6 (IL-6) subjek penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian	n (%)
Penurunan skala nyeri (VAS)	
Mean ± SD	3,17±1,94
Range (min-max)	1-5
Penurunan Kadar IL-6 (pg/mL)	
Mean ± SD	(-)4972,60± 8085,89
Range (min-max)	(-)20152,15-1844,14

Keterangan: IL-6: Interleukin-6; VAS: *Visual Analogue Scale*

mengalami perburukan akibat beberapa faktor, antara lain, tidak diberikannya terapi non farmakologi pada tingkat keparahan berat, usia lanjut, post Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASIK), dan etiologi berupa *Staphylococcus aureus*.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) sebagai penyandang dana dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Abdulhalim, B.-E.H., Wagih, M.M., Gad, A.A.M., Boghdadi, G., dan Nagy, R.R.S., 2015. Amniotic membrane graft to conjunctival flap in treatment of non-viral resistant infectious keratitis: a randomised clinical study. *British Journal of Ophthalmology*, 99: 59–63.

Acera, A., Rocha, G., Vecino, E., Lema, I., dan Durán, J.A., 2008. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Research*, 40: 315–321.

Ahmed, F., House, R.J., dan Feldman, B.H., 2015. Corneal Abrasions and Corneal Foreign Bodies. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 42: 363–375.

Altay, Y., Tamer, S., Burcu, A., dan Balta, Ö., 2016. Amniotic membrane transplantation in bacterial and herpetic stromal keratitis. *Turk J Med Sci*, 7.

Asroruddin, M., Nora, R.L.D., Edwar, L., Sjamsoe, S., dan Susiyanti, M., 2015. Various factors affecting the bacterial corneal ulcer healing: a 4-years study in referral tertiary eye hospital in Indonesia.

Medical Journal of Indonesia, 24: 150–5.

Bowling, B., 2016. *Kanskis Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*.

Çaça, I., Ünlü, K., Ari, S., dan Sakalar, Y.B., 2005. Therapeutic Effect of Culture and Antibioqram in Bacterial Corneal Ulcers. *Annals Of Ophthalmology*, 37: 191–194.

Chan, T.C.Y., Agarwal, T., Vajpayee, R.B., dan Jhanji, V., 2016. Cross-linking for microbial keratitis. *Current Opinion in Ophthalmology*, 27: 348–352.

Erlangga, M.D., Mahayana, I.T., Fachiroh, J., Agni, A.N., Supartoto, A., dan Pawiroanu, S., 2018. Changes in interleukin-6 tear concentration and clinical outcome in moderate-to-severe bacterial corneal ulcers after corneal collagen cross-linking. *International Journal of Ophthalmology*, 11: 1421–1424.

Farahani, M., Patel, R., dan Dwarakanathan, S., 2017. Infectious corneal ulcers. *Disease-a-Month*, 63: 33–37.

Garg, P. dan Rao, G.N., 1999. *Corneal Ulcer: Diagnosis and Management* 12: 3.

Gipson, I.K., 2013. Age-Related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54: ORSF48.

Gokhale, N.S., 2008. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 56: 215–220.

Green, M., Apel, A., dan Stapleton, F., 2008b. A Longitudinal Study of Trends in Keratitis in Australia: *Cornea*, 27: 33–39.

Hajihosseini, R., Shohrati, M., Naderi, M., Azimi, N., Esfandiari, M.A., dan Najafian, B., 2014. Evaluation of IL-6 and IL-8 in Tear Fluid of Sulfur Mustard Gas-Exposed Patients with Eye Lesions. *Advances in Bioscience*

- and Biotechnology, 05: 790–795.
- Herani, D. N., Suhardjo, Agni, A. N., Fachiroh, J., 2016, Hubungan Kadar Interleukin 6 (Il-6) Pada Air Mata Dengan Derajat Inflamasi Pasca Photorefractive Keratectomy (PRK), Karya Akhir Spesialis Ilmu Penyakit Mata FKKMK UGM.
- Hoffmann, S., Szentmáry, N., dan Seitz, B., 2013. Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Infectious Ulcerative Keratitis Before Elective Penetrating Keratoplasty: *Cornea*, 32: 1321–1325.
- Jones, D.B., 1981. Decision-making in the Management of Microbial Keratitis. *Ophthalmology*, 88: 814–820.
- Kheirkhah, A., Tabatabaei, A., Zavareh, M.K., Khodabandeh, A., Mohammadpour, M., dan Raju, V.K., 2012. A controlled study of amniotic membrane transplantation for acute Pseudomonas keratitis. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 47: 305–311.
- Khor, W.-B., Prajna, V.N., Garg, P., Mehta, J.S., Xie, L., Liu, Z., dkk., 2018. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: A Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. *American Journal of Ophthalmology*, 195: 161–170.
- Lin, A., Rhee, M.K., Akpek, E.K., Amescua, G., Farid, M., Garcia-Ferrer, F.J., dkk., 2018. 'Bacterial Keratitis PPP - 2018', *American Academy of Ophthalmology*. URL: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/bacterial-keratitis-ppp-2018> (diakses tanggal 10/5/2020).
- Mah-Sadorra, J.H., Yavuz, S.G.A., Najjar, D.M., Laibson, P.R., Rapuano, C.J., dan Cohen, E.J., 2005. Trends in Contact Lens-Related Corneal Ulcers 24: 8.
- McCormack, H.M., Horne, D.J., dan Sheather, S., 1988. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological Medicine*, 18: 1007–1019.
- O'Callaghan, R., 2018. The Pathogenesis of Staphylococcus aureus Eye Infections. *Pathogens*, 7: 9.
- Putri, A.M., Heryati, S., dan Nasution, N., 2015. Characteristics and Predisposing Factors of Bacterial Corneal Ulcer in the National Eye Center, Cicendo Eye Hospital, Bandung from January to December 2011. *Althea Medical Journal*, 2:.
- Shah, A., Sachdev, A., Coggon, D., dan Hossain, P., 2011. Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. *British Journal of Ophthalmology*, 95: 762–767.
- Shaikh, F., Lohano, M.K., dan Memon, I., 2013. Pattern of Microbes Associated to Keratitis in Patients Presenting at Liaquat University Hospital 12: 6.
- Skaat, A., Zadok, D., Goldich, Y., Varssano, D., Berger, Y., Ezra-Nimni, O., dkk., 2014. Riboflavin/UVA Photochemical Therapy for Severe Infectious Keratitis. *European Journal of Ophthalmology*, 24: 21–28.
- Sorkhabi, R., Sedgipoor, M., dan Mahdaviard, A., 2013. Collagen cross-linking for resistant corneal ulcer. *International Ophthalmology*, 33: 61–66.
- Tabatabaei, S.A., Soleimani, M., Behrouz, M.J., Torkashvand, A., Anvari, P., dan Yaseri, M., 2017. A randomized clinical trial to evaluate the usefulness of amniotic membrane transplantation in bacterial keratitis healing. *The Ocular Surface*, 15: 218–226.
- Weisenthal, R.W., Daly, M.K., Feder, R.S., Orlin, S.E., Tu, E.Y., Van Meter, W.S., dkk., 2010. Basic and Clinical Science Course, External Eye Disease. *American Academy of Ophthalmology*, San Fransisco.
- World Health Organization, R.O. for S.-E.A., 2004. Guidelines for the Management of Corneal Ulcer at Primary, Secondary and Tertiary Care Health Facilities in the South-East Asia Region.
- Zemba, M., Stamate, A.-C., Tataru, C., Branisteanu, D., dan Balta, F., 2020. Conjunctival flap surgery in the management of ocular surface disease (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*.