Laporan Kasus

Injeksi Intrakamera Fluconazole pada Ulkus Kornea Jamur

Vera[1], Havriza Vitresia[2], Getry Sukmawati[2]

Abstrak

Fluconazole adalah salah satu anti jamur golongan azole memiliki kemampuan penetrasi okular yang cukup efektif, dapat mencapai konsentrasi akuos sama dengan konsentrasi plasma. Fluconazole dapat diberikan berupa tetes mata, subkonyungtiva atau intrakamera. Pemberian intrakamera lebih menguntungkan karena tidak melalui reaksi corneal esterase dan konsentrasi akurat langsung di Kamera Okuli Anterior (KOA). Dilaporkan empat pasien dengan ulkus kornea ec. jamur, endoftalmitis eksogen ec susp. jamur dan ulkus ateromatosus ec. jamur diberikan injeksi intrakamera fluconazole dengan dosis 0,025/0,1 ml di kamar operasi. Swab kornea (+). Terdapat perbaikan pada kasus infeksi jamur dengan rata-rata 1 hari sampai 7 minggu setelah operasi. Kasus pertama, visus membaik signifikan, ukuran infiltrat dan *endothelial plaque* berkurang, serta hipopion menghilang pada *follow up* setelah operasi hari pertama. Pada kasus kedua visus membaik serta ukuran infiltrat dan edem berkurang pada minggu kedua setelah operasi. Kasus ketiga juga terdapat perbaikan, tetapi hasil yang didapatkan tidak terlalu signifikan dimana visus sedikit membaik dengan ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea sedikit berkurang pada follow up minggu keempat setelah operasi. Kasus keempat perbaikan didapatkan pada minggu ketujuh setelah operasi. Yaitu ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea berkurang serta hipopion(-). Kultur: candida (+) (kasus 1 dan 2). Pemberian fluconazole intrakamera cukup efektif pada kasus ulkus jamur refrakter.

Kata Kunci: fluconazole, injeksi intrakamera, ulkus kornea, hifa, *yeast*

Abstract

Fluconazole, one of azole family antifungal, has effective ocular penetration ability, reaching aqueous concentration as same as plasm concentration. Fluconazole can be administered as topical eye drop, subconjunctival or intracameral injection. Intracamera injection is considered better because agent is not involved to corneal esterase reaction, reaching adequate concentration in anterior chamber. Reported four patients with fungal corneal ulcer, fungal endophthalmitis and fungal atheromatous corneal ulcer had been performed intracameral injection of 0,025 mg/0,1 ml fluconazole in operation room. Corneal swab (+). The improvement ranges 1 day to seven week post operative. Visual acuity of first patient improved significantly, infiltrate and endothelial plaque as well. Hypopion disappeared in first week post operative. Second patient also shown visual acuity improvement, infiltrate and corneal edema decreased in second week post operative. There was an improvement in third patient but not significant. Visual acuity of third patient slightly improved,endothelial plaque and corneal edema slightly decreased in fourth week post operative. Improvement of fourth patient was also slightly appeared in seventh week post operative, endothelial plaque and corneal edema decreased and hypopion disappeared. Fungal culture: candida (+) (first and second patient). Intracameral injection of fluconazole is effective to refractory fungal corneal ulcer.

***Keywords**: fluconazole, intracameral injection, corneal ulcer, hyphae, yeast*

Affiliasi penulis: 1. Dinas Kesehatan Kab. Aceh Barat Daya, Prov Aceh, 2. Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Korespondensi: veraphea@gmail.com, vitresia@gmail.com, getry_sukmawati@yahoo.co.id Telp: 085260307257

PENDAHULUAN

Infeksi jamur merupakan penyebab penting dari morbiditas okular. Sejak pertama kali dilaporkan keratitis jamur oleh Leber pada tahun 1879, jumlah kasus semakin meningkat.[1] Keratitis jamur sering sulit untuk disembuhkan dan memerlukan pengobatan

yang lama. Dibandingkan dengan antibiotik, secara umum antifungal memiliki efikasi yang lebih rendah karena penetrasi jaringan yang lebih rendah. Sebagian besar terapi antifungal menggunakan satu atau lebih preparat berikut: 1. Polyenes; 2. Azoles; atau 3.Pyrimidines.[2] Golongan azole memiliki spektrum yang luas dengan efek samping yang lebih sedikit, dibagi menjadi imidazole dan triazole. diantara golongan triazole generasi pertama yang yang sering digunakan dalam oftalmologi adalah itraconazole dan fluconazole. Fluconazole memiliki kemampuan penetrasi okular yang cukup efektif, dapat mencapai konsentrasi akuos sama dengan konsentrasi plasma. Penggunaan oral 150-300 mg perhari cukup efektif untuk terapi okular.[1,3]

Fluconazole dapat diberikan berupa tetes mata, subkonyungtiva atau intrakamera. Injeksi intrakamera untuk infeksi jamur pada kornea dan Kamera Okuli Anterior (KOA), dengan hipopion cembung.[3] fluconazole injeksi intrakamera diterima secara langsung dalam kamera okuli anterior untuk eradikasi hifa/yeast jamur, tanpa perlu dimodifikasi oleh *corneal esterase.* Konsentrasi yang dicapai juga lebih tinggi daripada diberikan secara eksternal. Keuntungan injeksi intrakamera fluconazole tidak melalui reaksi corneal esterase dan konsentrasi akurat langsung di KOA.[4]

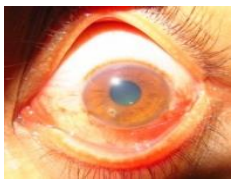
KASUS

Pada empat kasus infeksi jamur ini telah dilakukan injeksi intrakamera *fluconazole* dengan dosis 0,025 dalam 0,1 ml. *Fluconazole* yang diinjeksikan diambil dari sediaan *solution/infusion* sediaan 200 mg dalam 100 ml (2mg/ml). Persiapan obat dilakukan di kamar operasi dalam keadaan steril. *Fluconazole* diambil 1,25 ml (2,5 mg) kemudian ditambahkan aquadest sampai 10 ml, sediaan menjadi 0,25 mg/ml. Pada saat disuntikkan diambil 0, 1 ml sehingga konsentrasi akhir adalah 0,025 mg dalam 0,1 ml.

Kasus 1

Tn.F, umur 31 tahun, datang ke poliklinik mata RS Dr. M. Djamil Padang pada tanggal 14 Juni 2013 dengan keluhan ata kiri terasa kabur dan merah sejak 7 hari sebelum masuk RS. Riwayat sebelumnya mata kiri terkena lentingan serpihan kayu pada saat pasien sedang bekerja.

Pada pemeriksaan didapatkan visus mata kanan: 5/5 serta status oftalmologi lain pada mata kanan dalam batas normal, visus mata kiri: 5/7. Konjungtiva mata kiri tampak injeksi konjungtiva dan injeksi siliar. Pada kornea mata kiri tampak korpus alienum pada parasentral inferior arah jam 7 ± 3 mm dari limbus dengan penetrasi ke COA, maserasi (+) di sekitar korpus alienum. KOA mata kiri cukup dalam dan tidak terdapat hipopion Status oftalmologi mata kiri lainnya dalam batas normal.



Gambar 1. Kasus 1 hari pertama preoperasi

Pasien didiagnosis dengan korpus alienum kornea penetrasi OS, direncanakan ekstraksi korpus alienum + Jahit kornea OS dan diterapi dengan Levofloxacin ed tiap jam OS dan Ciprofloxacin 2x500 mg.

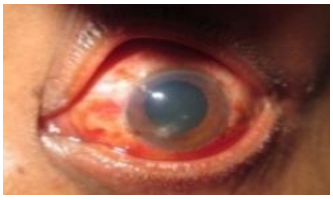
Pada follow up hari kedua visus mata kiri tiba-tiba turun menjadi 1/300, kornea tampak edem, terdapat endotelial plaque di tempat jahitan parasentral inferior arah jam 7, serta terdapat lesi satelit. Pada KOA tampak hipopion 1 mm.

Gambar 2. Follow up kasus 1 hari kedua preop dan USG OS: vitreous keruh di anterior, retina intak.

Pasien didiagnosis dengan ulkus kornea ec. jamur post ekstraksi corpus alienum kornea OS hari 1+ endoftalmitis eksogen OS ec jamur dan diterapi dengan fluconazole ed tiap jam OS, levofloxacin ed tiap jam OS, itraconazole 1x200 mg, ciprofloxacin 2x 500 mg, atropin ed 3x1 OS, acetazolamid tab 2x125

mg, dan kalium tab 1x1. Telah dilakukan injeksi intrakamera dan intravitreal fluconazole OS.

Pada kasus pertama terdapat perbaikan yang sangat signifikan dimana lesi satelit dan hipopion langsung tidak terlihat lagi pada follow up hari berikutnya, ukuran infiltrat dan *endothelial plaque* juga berkurang. Visus juga membaik dari 1/300 menjadi 5/20 pinhole 5/6, untuk follow up selanjutnya pasien tidak datang kontrol ke poli.



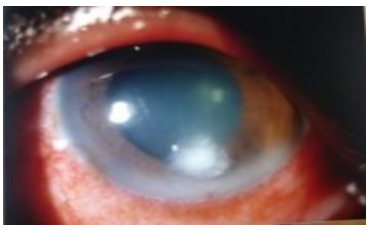
Gambar 3. Follow up hari pertama post operasi

Hasil kultur jamur ditemukan adanya c*andida*, sedangkan hasil kultur bakteri tidak ditemukan bakteri.

Kasus 2

Tn. MA umur 48 tahun, datang ke poliklinik mata RS Dr M Djamil Padang pada tanggal 16 Juni 2016 dengan keluhan mata kiri kabur sejak 10 hari sebelum masuk RS. Riwayat sebelumnya mata kiri terkena berondolan sawit. Terdapat riwayat meneteskan matanya dengan air daun sirih 7 hari yang lalu.

Pada pemeriksaan didapatkan visus mata kanan: 5/5 serta status oftalmologi lain pada mata kanan dalam batas normal, visus mata kiri: 1 ½/60. Konjungtiva mata kiri tampak injeksi konjungtiva dan injeksi siliar. Pada kornea mata kiri tampak ulkus di perifer arah jam 6 ukuran Ø 1 mm, kedalaman 1/3 stromal anterior, edem (+), infiltrat dengan pinggir *feathery.* KOA mata kiri cukup dalam dan tidak terdapat hipopion serta pupil semimidriasis.

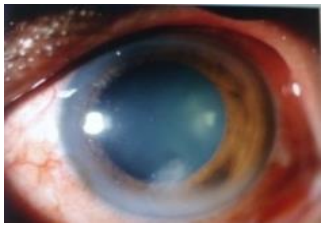


Gambar 4. Kasus 2 hari pertama preoperasi

Pada pemeriksaan gram tidak ditemukan kuman gram +/-, PMN > MN, pada pemeriksaan giemsa ditemukan PMN>MN, sedangkan pada KOH tidak ditemukan hifa/*yeast.*

Pasien didiiagnosis dengan ulkus kornea perifer OS ec susp.jamur DD/ Ulkus kornea perifer OS ec susp. Bakteri. Pasien diterapi dengan fluconazole ed tiap jam OS, ceftazidime fortified ed tiap jam OS, itraconazole 1 x 200 mg, ciprofloxacin 2 x 500 mg, atropin ed 3 x 1 OS. Telah dilakukan injeksi intrakamera fluconazole OS.

Pada kasus kedua terdapat perbaikan yang signifikan, dimana ukuran infiltratnya serta edem berkurang, visus juga membaik dari 1 ½/60 menjadi 5/30 pada keesokan harinya, kemudian menjadi 5/7 pada follow up hari 6 dan 2 minggu. Pada kultur ditemukan adanya candida dan tidak ditemukan bakteri.

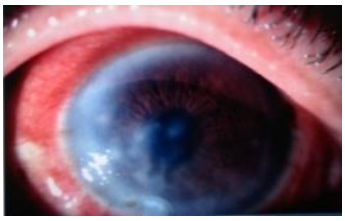


Gambar 5. Follow up minggu kedua post operasi

Kasus 3

Tn. AP umur 53 tahun, datang ke poliklinik mata RS Dr. M. Djamil Padang pada tanggal 19 Juli 2016 dengan keluhan mata kiri kabur sejak 3 minggu sebelum masuk RS. Riwayat sebelumnya mata kiri kemasukan benda asing lalu digosok-gosok. Terdapat riwayat mencuci mata dengan air daun sirih.

Pada pemeriksaan didapatkan visus mata kanan: 5/15 ph 5/5 serta status oftalmologi lain pada mata kanan dalam batas normal, visus mata kiri: 4/60. Konjungtiva mata kiri tampak injeksi konjungtiva dan injeksi siliar. Pada kornea mata kiri tampak ulkus di perifer arah jam 7 ukuran Ø 1 mm, kedalaman 1/3 stromal anterior, edem (+), endothelial plaque (+), NV (+). KOA mata kiri cukup dalam dan tidak terdapat hipopion serta pupil semimidriasis.

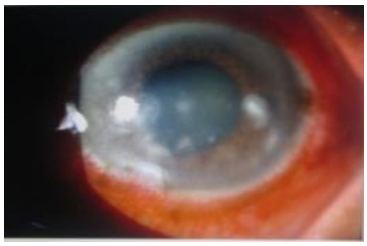


Gambar 6. Kasus 3 hari 1 preoperasi

Pada pemeriksaan gram tidak ditemukan kuman gram +/-, PMN > MN, pada pemeriksaan giemsa ditemukan PMN>MN, sedangkan pada KOH tidak ditemukan hifa/ *yeast*.

Pasien didiagnosis dengan ulkus kornea perifer OS ec susp jamur DD/ Ulkus kornea perifer OS ec susp bakteri dan diterapi dengan fluconazole ed tiap jam OS, ceftazidime fortified ed tiap jam OS, itraconazole 1 x 200 mg, ciprofloxacin 2 x 500 mg, atropin ed 3 x 1 OS. Telah dilakukan injeksi intrakamera dan Fluconazole OS.

Pada kasus ketiga terdapat juga perbaikan, tetapi hasil yang didapatkan tidak terlalu signifikan dimana ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea hanya sedikit berkurang pada follow up 4 hari dan 2 minggu. Visus pasien ini dari pertama datang adalah 4/60 sama dengan follow up 4 hari (setelah injeksi fluconazole intrakamera) dan 2 minggu, namun pada follow up 4 minggu membaik menjadi 5/60. Pada kultur tidak ditemukan adanya jamur maupun bakteri.

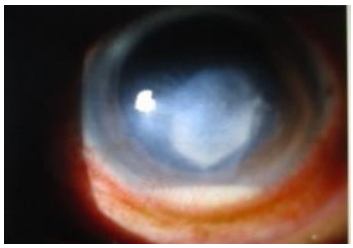


Gambar 7. Follow up minggu keempat post operasi

Kasus 4

Tn.FS umur 35 tahun, datang ke poliklinik mata RS Dr. M. Djamil Padang pada tanggal 19 Agustus 2016 dengan keluhan mata kiri merah dan bagian hitam memutih sejak satu bulan sebelum masuk RS. Keluhan tersebut dirasakan tanpa disadari sebelumnya, riwayat pernah kemasukan benda asing disangkal pasien. Mata kiri pasien pernah mengalami keluhan yang sama tahun 2010 dirawat di bangsal mata dan dilakukan amnion membran transplantation.

Pada pemeriksaan didapatkan visus mata kanan: 5/5 serta status oftalmologi lain pada mata kanan dalam batas normal, visus mata kiri: 3/60. Konjungtiva mata kiri tampak injeksi konjungtiva dan injeksi siliar. Pada kornea mata kiri tampak ulkus di sentral ukuran Ø 3 mm, kedalaman 1/3 stromal anterior, edem (+),endothelial plaque (+), sikatrik (+), descemet fold (+), NV (+). Pada KOA mata kiri tampak hipopion 2 mm dengan permukaan cembung, serta terdapat flare. Pupil mata kiri tampak semimidriasis.

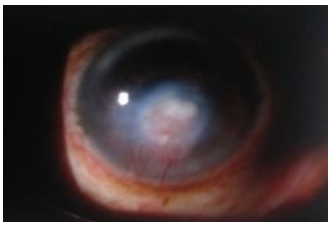


Gambar 8. Kasus 4 hari pertama preoperasi

Pada pemeriksaan gram tidak ditemukan kuman gram +/-, PMN > MN, pada pemeriksaan giemsa ditemukan PMN>MN, sedangkan pada KOH tidak ditemukan adanya hifa/ *yeast*.

Pasien didiagnosis dengan ulkus ateromatosus OS ec susp jamur DD/ Ulkus ateromatosus OS ec susp bakteri dan diterapi dengan fluconazole ed tiap jam OS, LFX ed tiap jam OS, itraconazole 1 x 200 mg, ciprofloxacin 2 x 500 mg, dan atropin ed 3 x 1 OS. Telah dilakukan injeksi intrakamera OS.

Pada kasus keempat awalnya ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea tidak mengalami perubahan dari pertama datang dengan follow up 5 hari dan 2 minggu, begitu juga tinggi hipopion. Pada minggu keempat didapatkan perbaikan dimana ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea berkurang, ukuran ulkus juga berkurang dari 3 mm menjadi 2 mm, hipopion juga berkurang dari 2 mm menjadi 1 mm. Hasil yang makin baik didapatkan pada minggu 7 dengan ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea makin berkurang, epitelialisasi (+) dan tidak terdapat lagi hipopion. Pada kultur tidak ditemukan adanya jamur maupun bakteri.



Gambar 9. Follow up minggu tujuh post operasi

PEMBAHASAN

Jamur merupakan patogen yang luas pada konjungtivitis, keratitis, endoftalmitis, dan infeksi palpebra, apparatus lakrimal serta orbita. Keratitis jamur merupakan penyebab kehilangan visus di negara tropis dan negara berkembang, pada beberapa negara panas dan lembab terdapat 50% kasus. Faktor resiko untuk infeksi adalah trauma (65% kasus di area tropis) terutama trauma dengan tumbuh-tumbuhan, defek epitel, diabetes, imunosupresif sistemik, dan lensa kontak. Di USA pemakaian lensa kontak menjadi faktor resiko sebanyak 37% dibandingkan dengan 25% kasus trauma, kebalikan terjadi di negara berkembang seperti India dan Thailand, keratitis jamur lebih sering berkaitan dengan trauma dan yang disebabkan lensa kontak kasusnya jarang. Di negara-negara ini, keratitis jamur terjadi 40 % dari kasus keratitis bakteri. Di India, estimasi insiden keratitis jamur adalah 113 per 100.000 dengan *Aspergillus* adalah etiologi yang utama.[1] Jika infeksi melibatkan kamera okuli anterior penatalaksanaan menjadi lebih sulit untuk eradikasi jamur. Keratitis jamur jenis *yeast* paling sering disebabkan oleh *candida*. Tanda klinis awal infeksi jamur cukup khas, manifestasinya berupa lesi atau ulkus dengan permukaan yang meninggi, infiltrat putih keabu-abuan bertestur kering dan kasar dengan pinggir *feathery,* lesi satelit, serta hipopion dengan permukaan mencembung. Perluasan intraokular dari kornea dapat terjadi.[5,6]

Pasien dengan keratitis jamur pada periode awal cenderung memiliki tanda-tanda inflamasi dan gejala yang lebih sedikit daripada keratitis bakteri dan mungkin terdapat hanya sedikit injeksi. Keratitis jamur filamentosa bermanifestasi sebagai infiltrat putih keabuan, kering dengan tepi irregular dan *feathery* atau filamentosa. Lesi superfisial terlihat putih keabuan, mengangkat permukaan kornea, dan memiliki tekstur yang kasar, kering, dan seperti berpasir. Kadang-kadang, infiltrat satelit atau multifokal dapat terlihat, walaupun ini jarang dilaporkan. Infiltrat stromal yang dalam dapat terjadi pada epitel yang intak. *Endothelial plaque* dan atau hipopion dapat juga terjadi jika keratitis jamur cukup dalam atau luas.[2]

Keratitis jamur *yeast* paling sering disebabkan spesies *Candida*. Bentuk keratitis ini sering terlihat dengan koloni putih superfisial yang meninggi. Sebagian besar kasus cenderung superfisial, invasi yang dalam dapat terjadi. Pemeriksaan laboratorium adalah dengan pewarnaan Gomori methamine silver, gram, kultur dengan media darah dan sabouraud.[5]

Pada empat kasus ini terdapat manifestasi klinis khas jamur yaitu *endothelial plaque*, infiltrat dengan pinggir *feathery*, tekstur kering dan kasar, lesi satelit, serta hipopion dengan permukaan mencembung. Pada kasus pertama tanda-tanda infeksi jamur berupa *endothelial plaque* dan lesi satelit muncul ± 1 hari setelah tindakan *hechting* kornea, sementara keluhan mata merah dan kabur telah dirasakan 7 hari sebelumnya, disebutkan bahwa masa inkubasi jamur secara umum adalah 7-21 hari. Pada kasus 2, 3 dan 4 keluhan dirasakan sejak kurang lebih 2 minggu - 1 bulan dan berlangsung perlahan, infeksi jamur dikenal mempunyai perjalanan penyakit yang lambat dan mungkin ini juga yang mempengaruhi respon terapinya.[2,7]

Terapi anti *fungal* terbagi menjadi 3 kelompok berikut: 1. *Polyenes*; 2. *Azoles*; dan 3.*Pyrimidines. Fluconazole* adalah anti jamur generasi pertama, yang membedakan dengan anti jamur *azole* sebelumnya adalah struktur yang mengandung cincin *triazole.* Anti jamur *imidazole* utamanya digunakan topikal, *fluconazole* dan *triazole* tertentu lebih dipilih ketika terapi sistemik diperlukan karena keamanannya dan absorbsi yang baik ketika diberikan oral. *Fluconazole* efektif melawan sebagian besar jamur golongan *yeast*, contoh; *Candida* (tetapi tidak *Candida krusei* atau *Candida glabrata*), *Cryptococcus neoformans,* beberapa jamur dimorfik dan dermatophytes. *Fluconazole* tidak mempunyai dampak signifikan terhadap jamur golongan *mold*/filamentosa, seperti Aspergillus dan *Fussarium*. Tidak seperti golongan *azole* lainnya, *fluconazole* merupakan *water soluble*.[6]

Itraconazole sama halnya dengan fluconazole memiliki spektrum yang luas, secara klinis ditemukan aktif melawan spesies Candida. Pada dewasa dipakai dosis 200 mg/hari. Efek samping sistemik dari anti jamur itraconazole adalah hipokalemia dan hipertrigliseridemia. Agen anti jamur azole yang baru, Voriconazole memperlihatkan spektrum yang luas dalam melawan Candida, Aspergillus, dan Fussarium. *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) Voriconazole kurang jika dibandingkan dengan imidazole yang lain. Voriconazole 1 % topikal dapat diberikan pada keratitis jamur yang tidak respon terhadap Natamycin dan Amphotericin-B, tetapi tidak tersedia produk komersilnya.[7]

Fluconazole dibentuk secara kimiawi sebagai 2,4-difluoro-α,α1-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzyl alcohol dengan rumus empiris C13H12F2N6O dan berat molekul 306.3. Fluconazole yang dipakai disini adalah fluconazole injeksi yang mengandung kristal putih solid yang sedikit larut dalam air dan normal salin. Fluconazole injeksi adalah larutan fluconazole isoosmotik, steril, nonpirogenik dalam larutan sodium klorida. Setiap cc mengandung 2 mg fluconazole. PH berkisar 4-8. Sediaan injeksi yang tersedia adalah kemasan 100 ml dan 200 ml.[8]

Anti jamur fluconazole sama dengan Imidazole dan Triazole lain, fluconazole menghambat enzim cytochrome P450 14α-demethylase. Aktivitas demethylase mamalia kurang sensitif terhadap fluconazole dibandingkan demethylase jamur. Penghambatan ini mencegah konversi lanosterol menjadi ergosterol, dan komponen esensial membran sitoplasmik jamur, dan akumulasi sterol 14α-methyl.[8]

Fluconazole berfungsi primer sebagai fungistatik, tetapi dapat menjadi fungisid untuk organisme tertentu yang tergantung dosis, terutama Cryptococcus. Setelah diberikan oral, Fluconazole diabsorbsi hampir komplit dalam dua jam. Bioavailabilitas tidak secara signifikan terpengaruh oleh tanpa asam lambung. Konsentrasi yang diukur dalam urin, air mata dan kulit hampir 10 kali dari konsentrasi plasma. Konsentrasi saliva, sputum hampir sama dengan konsentrasi plasma, setelah dosis standar antara 100 mg dan 400 mg perhari.[6] Fluconazole tetes mata dapat mencapai level terapetik intrakornea yang cukup baik, namun dengan injeksi intrakamera obat diterima secara langsung dalam kamera okuli anterior tanpa perlu dimodifikasi oleh corneal esterase, konsentrasi yang dicapai juga lebih tinggi daripada diberikan secara eksternal (tetes mata). MIC fluconazole pada 24 jam untuk yeast berkisar dari < 1.25 sampai 20 micrograms/ml, untuk molds dari 2.5 sampai 20 micrograms/ml. Keuntungan lainnya adalah eliminasi toksisitas dari obat tetes mata.[8] Faktor prekornealpun menjadi *barrier* anatomi yang berdampak negatif pada bioavailabilitas obat topikal. Setiap lapisan kornea memiliki polaritas yang berbeda dan struktur yang membatasi permeabilitas obat. Injeksi intrakamera juga mempunyai kerugian, antara lain toksisitas yang dapat terjadi pada konsentrasi, PH dan osmolaritas yang tidak sesuai, kemudian juga kontaminasi infeksi dan inkompatibilitas yang terganggu pada kombinasi obat multiple.[9]

Esterase merupakan enzim yang paling penting untuk biokonversi *prodrugs* pada mata. Aktifitas *esterase* dilaporkan paling tinggi levelnya di iris-korpus siliaris diikuti kornea dan akuos humor. Obat yang melewati kornea setelah pemberian topikal akan melewati membran epitel yang cenderung lipofilik dengan *tight junction*. Prodrug yang melekat pada esterase untuk bioeversi efektif untuk peningkatan penetrasi obat.[10]

Terdapat dua system transporter untuk penerimaan obat okular, yaitu *efflux transporters* dan *influx transporters*. Influx transporter yang paling *applicable* adalah asam amino dan *transporter peptide*. Protein ini mempunyai peranan penting pada penerimaan obat okular dengan peran fisiologis transport berbagai asam amino dan nutrient ke dalam jaringan okular.[10]

Rute pemberian obat intrakamera secara bertahap berkembang menjadi modalitas baru untuk manajemen keratitis terutama yang disebabkan oleh jamur. Pada kasus yang berat, hifa dapat mempenetrasi membran descemet intak dan berkoloni dalam kamera okuli anterior. Hipopion biasanya mengandung elemen fungal, biasanya sulit diterapi karena sebagian besar obat anti jamur topikal mempunyai penetrasi kornea yang kurang baik. Injeksi intrakamera obat tidak melalui reaksi corneal esterase

dan konsentrasi akurat langsung di kamera okuli anterior, sehingga menjadi pertimbangan pada kasus-kasus refrakter.[7]

Pada kasus pertama terdapat perbaikan yang sangat signifikan dimana lesi satelit, dan hipopion langsung tidak terlihat lagi pada follow up hari berikutnya dengan ukuran infiltrat dan *endothelial plaque* berkurang. Visus membaik dari 1/300 menjadi 5/20, untuk follow up selanjutnya pasien tidak datang kontrol ke poli. Pada kasus kedua pun terdapat perbaikan yang signifikan, dimana ukuran infiltratnya serta edem berkurang, visus juga membaik dari 1 ½/60 menjadi 5/30 pada keesokan harinya, kemudian menjadi 5/7 pada follow up hari 6 dan 2 minggu. Sejumlah literatur menyebutkan bahwa fluconazole merupakan terapi efektif dan aman untuk manajemen infeksi jamur baik keratitis maupun endoftalmitis.[11]

Kasus ketiga terdapat juga perbaikan, tetapi hasil yang didapatkan tidak terlalu signifikan dimana ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea hanya sedikit berkurang pada follow up 4 hari dan 2 minggu. Visus pasien ini dari pertama datang adalah 4/60 sama dengan follow up 4 hari (setelah injeksi fluconazole intrakamera) dan 2 minggu, namun pada follow up 4 minggu membaik menjadi 5/60.

Pada kasus keempat, awalnya ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea tidak mengalami perubahan dari pertama datang dengan follow up 5 hari dan 2 minggu, begitu juga tinggi hipopion. Pada minggu keempat didapatkan perbaikan dimana ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea berkurang, ukuran ulkus juga berkurang dan mulai epitelialisasi, hipopion juga berkurang dari 2 mm menjadi 1 mm. Hasil yang makin baik didapatkan pada minggu 7 dengan ukuran *endothelial plaque* dan edem kornea makin berkurang, epitelialisasi (+) dan tidak terdapat lagi hipopion.

Pada kasus ketiga dan keempat terdapatnya perbaikan yang kurang signifikan dan respon yang lambat setelah injeksi mungkin disebabkan karena infeksi yang sudah lama dan berulang sehingga lebih sulit diatasi, infeksi jamur sendiri dikenal sulit untuk dieradikasi dan memerlukan pengobatan yang lama. Disebutkan bahwa respon terhadap terapi anti jamur intrakamera dari pertama injeksi sampai resolusi komplit *endothelial plaque* berkisar dari 13 sampai 52 hari.[7]

Faktor-faktor yang membatasi keberhasilan manajemen infeksi jamur antara lain yaitu:

a. sensitifitas infeksi jamur terhadap terapi antimikroba,

b. bioavailibilitas dan respon obat, dan

c. toksisitas agen anti *fungal*.

Beberapa literatur menyebutkan bahwa anti jamur seperti fluconazole efektif terhadap infeksi jamur yang lanjut dan dalam, seperti Ispradit yang mendapatkan hasil yang baik terapi anti jamur terhadap infeksi jamur yang berat pada masing-masing penelitiannya.[8]

Hasil kultur dua kasus adalah *Candida*, dimana *Candida* merupakan jenis jamur yang sensitif terhadap *Fluconazole*. Pada tahun 1997 dan 1998, Invasi mikroorganisme yang terjadi sekunder terhadap perubahan permukaan kornea, membentuk ruang potensial untuk organisme menuju lapisan yang lebih dalam. Invasi ini memicu inflamasi yang menyebabkan nekrosis jaringan di sekelilingnya. Karena jamur mempenetrasi lapisan stroma kornea, terlihat respon imun adaptif dan *innate r*eaktif yang memicu kerusakan jaringan yang lebih lanjut, *scarring*, dan opasifikasi kornea.[11] Mikroorganisme memenetrasi lebih dalam ke stroma kornea, melalui membran descemet dan ke dalam kamera okuli anterior, eradikasi organisme menjadi sangat sulit. Diagnosis dan terapi yang dini sangat penting untuk keberhasilan terapi dan pencegahan perburukan visus yang lanjut.[3,11]

SIMPULAN

Infeksi jamur yang berat sering sulit untuk dieradikasi dan memerlukan pengobatan yang lama. Injeksi intrakamera fluconazole efektif pada kasus ulkus jamur refrakter. Keuntungan injeksi intrakamera fluconazole adalah obat tidak melalui reaksi corneal esterase dan konsentrasi akurat langsung di kamera okuli anterior.

SARAN

Injeksi intrakamera fluconazole disarankan untuk terapi ulkus kornea jamur terutama pada kasus refrakter.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Mata RS Dr M Djamil Padang yang telah membantu dalam laporan kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Trattler WB, Kaiser PK, Friedman NJ. Review of ophthalmology. Edisi ke-2. USA: Elsevier Saunders; 2012.hlm.91-228.
2. Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. External disease and cornea section 8. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2011-2012.hlm.131-72.
3. Ansari Z, Miller D, Galor A. Current thoughts in fungal keratitis: diagnosis and treatment. Curr Fungal Infect Rep. 2013;7(3):209-18.
4. Levin LA, Albert DM. Ocular disease: mechanism and management. USA: Saunders Elsevier; 2010.hlm.49-55.
5. Prajna L, Prajna VNV, Srinivasan M. Aravind's atlas of fungal corneal ulcers clinical features and laboratory identification methods. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2008.hlm.43-97.
6. Muller GG, Kara-Jose N, De Castro RS. Antifungals in eye infection: drugs and routes of administration. Rev Bras Oftalmol. 2013;72(2):133-41.
7. Sharma N, Vajpayee RB. Corneal ulcer diagnosis and management. New Delhi: Jaypee; 2008. hlm. 77-90.
8. Ispradit S. Efficacy of fluconazole subconjunctival injection as adjunctive therapy for severe recalcitrant fungal corneal ulcer. J Med Assoc Thai. 2008;91(3):309-15.
9. Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM, Kader MA, Saleh MM, Alswad MM. Assessment safety and efficacy of a combination therapy of topical amphotericin B and subconjunctival fluconazole for the treatment of fungal keratitis. Cutan Ocul Toxicol. 2010;29(3):7-193.
10. Bhadange Y, Shah B, Takkar B, Sinha R. Review of doses of important drugs in ophthalmology. Delhi Journal of Ophthalmology. Dr. Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences. 2011.21(3):23-7.
11. Tuli SS. Fungal keratitis. Journal List Clin Ophthalmol. 2011;5:275-9.