

MEMAHAMI ASPEK MOLEKULAR MACULAR EDEMA

by Dr Habibah Muhiddin

FILE	BUKU_MEMAHAMI_ASPEK_MOLEKULAR_MACULAR_EDEMA.PDF (1.45M)		
TIME SUBMITTED	24-FEB-2021 07:57AM (UTC+0700)	WORD COUNT	7318
SUBMISSION ID	1516595475	CHARACTER COUNT	48032

MEMAHAMI ASPEK MOLEKULAR
MACULAR EDEMA

**MEMAHAMI ASPEK MOLEKULAR *MACULAR*
*EDEMA***

Penulis:

Meiliaty A Angky
Habibah S Muhiddin
Budu
Andi Muhammad Ichsan

Editor

Noro Waspodo
Batari Todja Umar
Muhammad Abrar Ismail

Cetakan Pertama 2017

ISBN : 9786022692249

Desai cover & layout isi:

Halaman Moeka Publishing

Penerbit:

Halaman Moeka Publishing

Alamat Penerbit:

Jalan Manggis IV no.2, Tanjung Duren Selatan, Grogol
Petamburan, Jakarta Pusat

Hak Cipta © Meiliaty A Angky

All rights reserved. HakCipta dilindungi Undang-Undang

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga Buku “Memahami Aspek Seluler *Macular Edema*” telah dapat diselesaikan. Buku ini diharapkan mampu menjadi bahan acuan dalam memahami mekanisme selular *macular edema* secara lebih terperinci sehingga mampu menjadi pengantar dalam memahami *macular edema* secara lebih komprehensif.

Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada Tim Penyusun dan pihak-pihak yang membantu terselesainya buku ini. Semoga amalnya di terima Allah sebagai amal jariyah dan buku ini dapat bermanfaat dalam dunia pendidikan.

Demikian sedikit kata sambutan dan pengantar untuk para pembaca. Kami mengharapkan adanya saran dan kritik yang membangun, sehingga kami dapat menjadi semakin baik.

Makassar, September 2017

Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M
Ketua Departemen IK Mata FK Unhas

DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	i
Pendahuluan	1
Anatomi dan Histologi Makula	3
Fisiologi Makula.....	6
<i>Blood Retinal Barrier</i> (BRB).....	8
Aspek Molekular dari <i>Blood Retinal Barrier</i> (BRB) Normal	14
Unit Neurovaskular: Jenis sel lain yang terlibat dalam regulasi BRB.....	23
Macular Edema	
Mekanisme Molekular Kerusakan BRB	27
Peningkatan permeabilitas jalur trans-selular	30
Kerusakan dan kematian sel endothelial	32
Kerusakan dan Disfungsi <i>Pericyte</i>	32
Hilangnya <i>glycocalyx</i> endothelial	33
Mekanisme Akumulasi cairan retina dan kerusakan <i>Blood- Retinal Barrier</i>	33
Slit-Lamp Biomikroskopi	39
<i>Optical Coherence Tomography</i> (OCT)	40
Fluorescein angiography (FA)	41
Autofluorescence	43
<i>Optical Coherence Tomography Angiography</i> (OCT-A)	44
Manajemen <i>Macular Edema</i>	49

BAB I

PENDAHULUAN

¹ *Blood Retinal Barrier (BRB)* terdiri dari *innerblood retinal barrier* (IBRB) dan *outerblood retinal barrier* (OBRB). OBRB mengacu pada sawar darah yang dibentuk oleh *retinal pigment epithelial* (RPE) dan berperan dalam pengaturan pergerakan zat terlarut dan nutrisi dari koroid ke ruang sub-retina. Sebaliknya, IBRB - mirip dengan *brain blood barrier* (BBB), terletak di mikrovaskular retina bagian dalam dan terdiri dari endotel mikrovaskular yang melapisi pembuluh darah. Tautan rapat yang berada di antara sel-sel ini memediasi difusi molekul yang sangat selektif dari darah ke retina dan pembatas yang sangat penting dalam mempertahankan homeostasis retina.^{1,2}

Edema edema bukanlah suatu penyakit, tetapi merupakan suatu kondisi dimana cairan abnormal terakumulasi (sama hanya pada edema tungkai, edema paru, dan alergi). *Macular edema* dapat disebabkan oleh banyak faktor termasuk: gangguan metabolik (diabetes), gangguan pembuluh darah (oklusi vena), penuaan (degenerasi makula), penyakit herediter (retinitis pigmentosa), traksi makula, kondisi inflamasi, toksik, keganasan, trauma, kausa operasi, dan idiopatik.³

Macular edema terjadi akibat dari kerusakan *Blood Retinal Barrier* (BRB), dan merupakan penyebab utama penurunan visus pada pasien dengan diabetes dan pada pasien post operasi katarak. *Macular edema* juga merupakan penyebab penurunan visus pada penyakit mata lainnya. Mekanisme terjadinya *macular edema* masih tidak diketahui dengan pasti tetapi diduga kuat adanya kerusakan dari BRB merupakan penyebab utama terjadinya *macular edema*.

Berikut akan dibahas lebih mendalam mengenai *macular edema* baik dari segi anatomi dan fisiologi makula, fisiologi BRB, prinsip molekular dari *macular edema*, mekanisme *macular edema*, beberapa pemeriksaan diagnosis *macular edema* dan terapi dari *macular edema*.

BAB II ANATOMI DAN FISILOGI

II.1 Anatomi dan Histologi Makula

Makula merupakan bagian dari retina posterior. Batas makula secara histologis merupakan wilayah dengan 2 atau lebih lapisan sel ganglion dengan diameter 5.5 mm dan terletak antara diskus nervus optik dengan arkade vaskular temporal. Makula mengandung karotenoid yang terdiri dari *lutein* dan *zeaxanthin* yang menumpuk di dalam makula sentral dan menyebabkan warna kuning. Karotenoid memiliki kemampuan antioksidan yang berfungsi untuk menyaring sinar gelombang biru dan berguna mencegah terjadinya kerusakan.^{4,5}

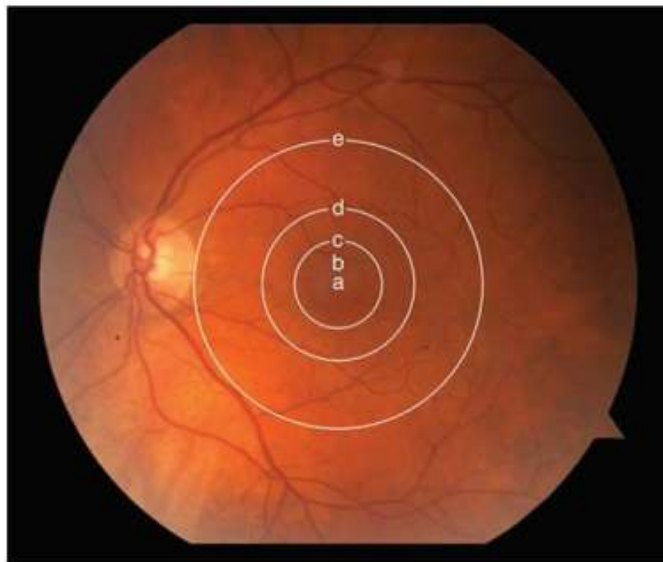
Fovea sentralis adalah pusat makula dengan diameter 1,5 mm. Fungsi khusus fovea sentralis adalah untuk ketajaman penglihatan dan penglihatan warna. Fovea adalah wilayah tanpa pembuluh darah retina yang dikenal sebagai *foveal avascular zone* (FAZ). Pusat geometris FAZ ini sering diambil untuk menjadi pusat makula dan dijadikan titik fiksasi pada pemeriksaan FFA dan OCT.⁴⁻⁶

Fovea memiliki cekungan di daerah pusat yang disebut *foveola*, daerah dengan diameter 0,35 mm dimana terdapat sel-sel kerucut yang ramping dan padat, dengan umbo yang

terletak di dalamnya. Umbo merupakan daerah depresi dengan diameter 150-200 μm . Sekitar fovea adalah cincin dengan lebar diameter 0,5 mm disebut *parafoveal*, dimana pada daerah ini lapisan sel ganglion, lapisan *inner nuclear*, dan lapisan *outer plexiform* (dikenal dengan sebutan “lapisan Henle”) adalah yang paling tebal. Sekitar zona ini terdapat cincin dengan lebar sekitar 1,5 mm disebut *perifoveal*.⁴⁻⁶

Tabel 1: Terminologi anatomi dari makula
(dikutip dari kepustakaan 4)

Table 1-1 Anatomical Terminology of the Macula (Area Centralis)			
Term	Synonym	Histologic Definition	Clinical Observation and Size
Macula	Posterior pole Area centralis	Contains 2 or more ganglion cell layers	Area between vascular arcades 5.5 mm in diameter centered 3.0 mm temporal and 0.8 mm inferior to the center of the optic disc
Perifovea		From the outermost limit of the parafovea to the outer limit of the macula	Ring 1.5 mm in width surrounding the parafovea
Parafovea		Margin, where the ganglion cell layer, inner nuclear layer, and Henle layer are thickest (ie, the retina is thickest)	Ring 0.5 mm in width surrounding the fovea
Fovea	Fovea centralis	A depression in the inner retina; has a margin, slope, and floor, the photoreceptor layer of which is entirely cones	A concave central retinal depression seen on slit-lamp examination 1.5 mm in diameter (about 1 disc diameter, or 5°)
Foveola		The floor of the fovea features cones only, arranged in the shape of a cake (<i>gâteau nucléaire</i>), where the inner nuclear layer and ganglion cell layer are laterally displaced	0.35 mm in diameter, usually smaller than the foveal avascular zone
Umbo	Fixation Light reflex	Small (150–200 μm) center of the floor of the foveola; features elongated cones forming a bouquet of cones	Observed point corresponding to the normal light reflex but not solely responsible for this light reflex



Gambar 1 Anatomi Makula atau sering juga disebut polus posterior

(dikutip dari kepustakaan 4)

Fovea tidak memiliki fotoreseptor batang, hanya kerucut dan pendukungnya yaitu sel *Muller*. Fovea mengandung fotoreseptor kerucut yang tersusun padat melebihi 140.000 sel/mm². Jumlah fotoreseptor kerucut menurun drastis di perifer, sebaliknya fotoreseptor batang memiliki kepadatan yang tinggi di perifer yaitu 160.000 sel/mm².⁴⁻⁶

Nerve fiber layer (NFL) merupakan perpanjangan dari lapisan sel ganglion sepanjang bagian dalam retina untuk bersatu dalam bagian posterior untuk membentuk nervus optik. *Internal limiting membrane* (ILM) dibentuk oleh dasar (kaki) sel *Muller*, berdampingan dengan bagian

posterior dari vitreus. Perlekatan zonula antara sel-sel fotoreseptor dan sel *Muller* pada tingkat ini membentuk external limiting membrane (ELM), sehingga sel *Muller* melalui hampir seluruh ketebalan retina.^{4,7}

II.2 Fisiologi Makula

Molekul peka cahaya pada fotoreseptor kerucut berasal dari vitamin A dan diikat dengan protein dikenal sebagai *opsin*, pada sel batang dikenal sebagai *rhodopsin*. Sel kerucut memiliki 3 *opsin* berbeda yang selektif memberi kepekaan terhadap sinar merah, hijau dan biru. Molekul-molekul ini terkandung dalam segmen luar fotoreseptor. Kebanyakan sel saraf mengalami depolarisasi sementara menghasilkan potensial aksi “*spike*”. Fotoreseptor melanjutkan respon bertahap dengan perubahan polarisasi membran yang sebanding dengan jumlah cahaya yang merangsang.^{4,7}

Fotoreseptor bersinapsis dengan sel-sel bipolar. Fotoreseptor kerucut memiliki 1-1 sinapsis dengan sel bipolar. Lebih dari 1 sel batang dan kadang-kadang lebih dari 100 sel batang bersinapsis pada setiap sel bipolar. Sel-sel bipolar memiliki respon bertahap dengan perubahan polarisasi sama seperti fotoreseptor. Sel-sel bipolar

bersinapsis dengan sel-sel ganglion. Sel amakrine membantu dalam pemrosesan sinyal dengan merespon perubahan spesifik pada stimuli retina, seperti perubahan intensitas cahaya yang mendadak. Respon sel-sel ganglion yang berasal dari sel bipolar dan sel amakrin kemudian dikembangkan dan dihubungkan dengan nukleus genikulata dorsolateral di otak.^{4,7}

Kebutuhan metabolisme retina luar dipenuhi oleh koriokapilaris yang merupakan sistem kapiler dari arteri koroid cabang dari arteri siliaris. Pembuluh darah retina termasuk kapilernya mempertahankan sawar darah retina (SDR) bagian dalam dengan ikatan yang ketat antara sel-sel endotel kapiler ini.⁴

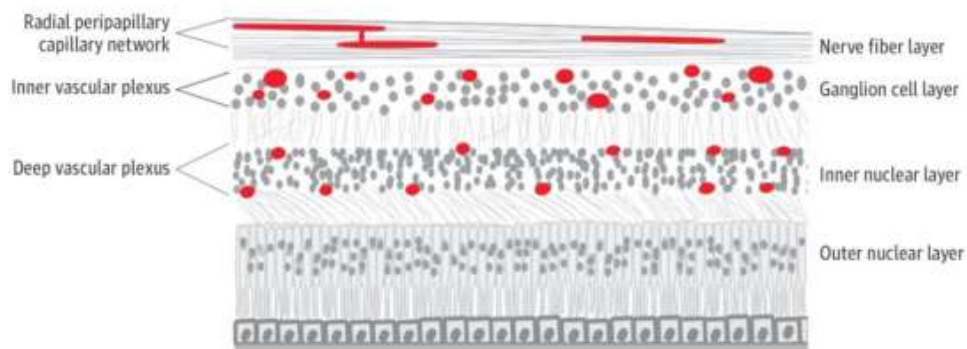
Retinal pigmen epithelium (RPE) adalah lapisan sel kuboid berbentuk heksagonal terletak diantara membran *Bruch* dan retina. Lapisan ini terbentang dari tepi diskus optik sampai ora serrata dan berlanjut dengan epitel pigmen badan siliar. Bagian apikal RPE terletak berdekatan dan berhubungan erat dengan lapisan sel fotoreseptor. Sel RPE pada makula lebih tinggi dan lebih padat dibandingkan di daerah perifer. Permukaan lateral sel-sel RPE berikatan erat dan bergabung dengan kompleks *junctional* (*zonula occludentes*), kompleks ini membentuk *outer BRB*^{4,5,8}

Retinal pigment epithelium (RPE) berfungsi menyerap cahaya, mempertahankan ruang subretina, fagositosis segmen luar fotoreseptor, berpartisipasi dalam metabolisme asam lemak tak jenuh ganda, membentuk *outer* BRB, menyembuhkan dan membentuk jaringan parut. Fungsi sawar RPE adalah mencegah difusi metabolit antara koroid dan ruang subretina. RPE memiliki kapasitas tinggi untuk transportasi air, sehingga cairan tidak mudah menumpuk di ruang subretina dalam keadaan normal. Respon dari trauma, inflamasi, atau rangsangan lain dapat mengganggu fungsi RPE, sehingga RPE dapat berproliferasi, migrasi, atrofi atau mengalami metaplasia^{4,9}

II.3 Blood Retinal Barrier (BRB)

Arteri retina sentral (cabang pertama dari arteri oftalmika) memasuki mata dan terbagi menjadi 4 cabang, masing-masing memasok darah ke empat quadran retina. Cabang arteri ini berlokasi di bagian dalam retina dan terbagi menjadi cabang-cabang yang lebih kecil. Arteri silioretina (cabang dari arteri siliaris) akan memasok ke bagian dalam retina antara nervus optik dan pusat makula.

4,9



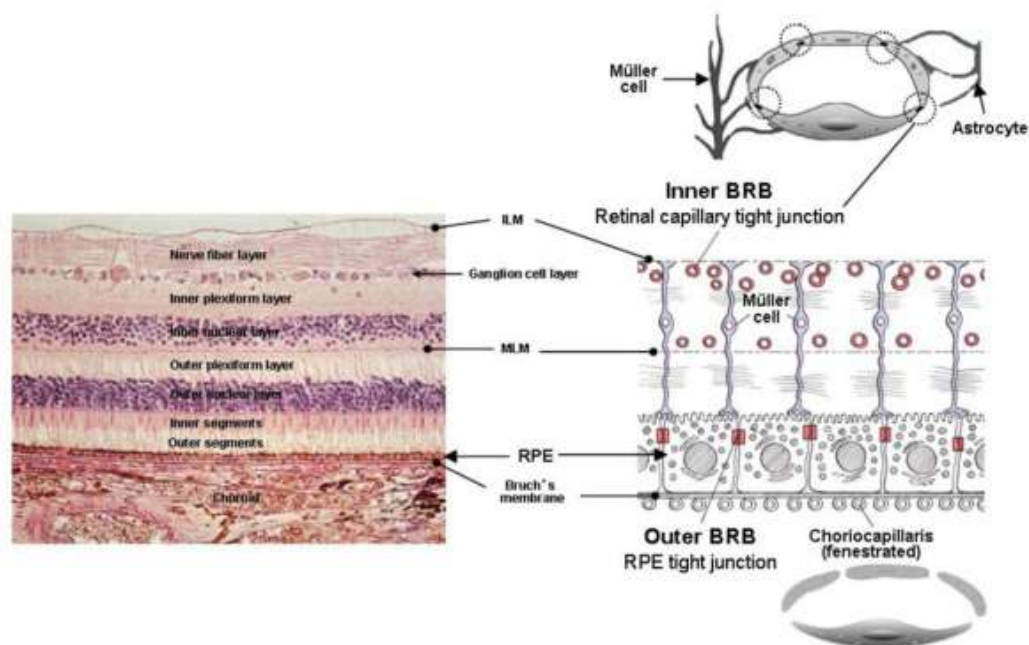
Gambar 2. Lapisan vaskular di retina (Dikutip dari kepustakaan no.10)

Retina dipasok oleh 2 lapis kapiler, satu pada lapisan sel ganglion superfisial dan NFL, satu yang lebih dalam pada lapisan *inner nuclear*. Darah dikumpulkan dari kapiler dalam vena retina cabang yang pada akhirnya membentuk vena retina sentral. Sistem pembuluh darah retina diperkirakan memasok sekitar 5% dari oksigen yang digunakan dalam fundus dan sisanya dipasok oleh koroid.^{4,8}

Retina memiliki suatu barier fungsional yang disebut *Blood Retinal Barrier (BRB)*. Retina menerima suplai darah dari pembuluh darah retina dan pembuluh darah koroid. BRB berfungsi sebagai *barrier* pemisah selektif antara struktur retina dengan sirkulasi darah, dan juga untuk mempertahankan kondisi lingkungan yang khusus bagi neural tight junction. Adanya BRB bukanlah merupakan penghalang pertukaran molekul dari sirkulasi ke retina atau sebaliknya, namun hanya berfungsi sebagai mekanisme

selektif, sehingga retina dapat mengatur kondisi lingkungannya sebagai respon terhadap kebutuhan metabolisme. Secara khusus, retina harus mampu mengatur keseimbangan osmotik, konsentrasi ion dan nutrisi, termasuk glukosa, lemak dan sel-sel imun yang bersirkulasi.⁶

¹ Integritas BRB telah dikenali sebagai komponen penting dalam mempertahankan fungsi visual normal dan gangguan pada BRB ini dapat memberikan manifestasi pada berbagai penyakit, seperti *macular edema* sebagai akibat kebocoran cairan albumin dan protein, dengan akibat akumulasi eksudat intraretina.¹ Terdapat dua komponen pembentuk *blood retinal barrier (BRB)*, yakni *inner blood retinal barrier (IBRB)* dan *outer blood retinal barrier (OBRB)*. *IBRB* merupakan suatu *tight junction* antara endotel vaskuler retina, sementara *OBRB* merupakan suatu *tight junction* antara *retinal pigment epithelium*.



Gambar 3. Blood Retinal Barrier

20

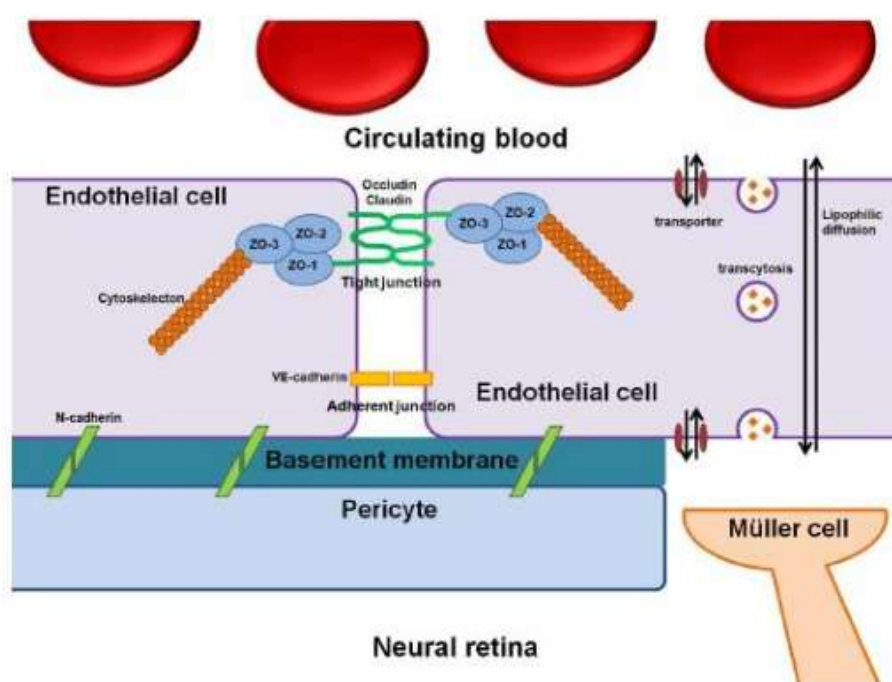
(Dikutip dari <http://www.mdpi.com/2073-4360/3/1/193>)

Inner Blood Retinal Barrier (IBRB)

IBRB tersusun atas komponen seluler termasuk sel-sel endotel, *pericyte* dan sel muller. Kapiler retina terdiri atas endotel yang tidak berfenestra dengan membran basemen yang bersambung. Endotel vaskuler retina membentuk suatu hubungan homositik dengan sel-sel yang melekat melalui *tight junction* dan *adherent junction*. *VE-cadherin* merupakan molekul mayor yang terlibat dalam kompleks *adherent junction* antara sel-sel endotel. Sel endotel kapiler retina berperan sebagai barier selektif dalam pertukaran molekul antara retina dan sirkulasi darah. Selain itu, aktivitas enzimatik endotel juga berkontribusi dalam fungsi

barier ini melalui pengaturan metabolisme substansi dari sirkulasi darah ke retina dan sebaliknya.^{7,11,12}

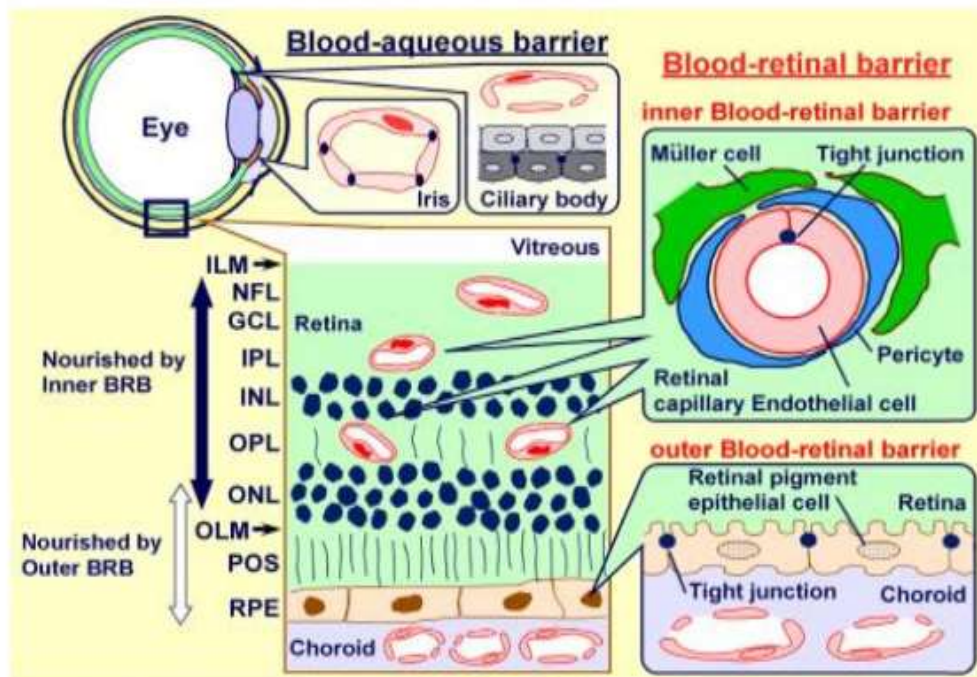
Pertukaran molekul melalui *inner BRB* terjadi melalui jalur paraseluler dan jalur transseluler. Jalur paraseluler dibatasi oleh *tight junction* dan pertukaran substansi terjadi berdasarkan gradien konsentrasi. Jalur transseluler melibatkan difusi molekul lipofilik, *carrier mediated transport* dan transitosi.^{7,12}



Gambar 4. Skema *inner blood-retinal barrier*
(Dikutip dari kepustakaan 13)

Outer Blood Retinal Barrier

Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, salah satu fungsi RPE adalah membentuk komponen *outer blood-retinal barrier* dan berfungsi dalam berbagai proses yang penting dalam mempertahankan penglihatan. Salah satu fungsi lapisan ini adalah mengatur komposisi dan volume elektrolit dari ruang subretina. Fungsi ini didukung oleh adanya regulasi trans-epithelial dari koroid ke dalam lapisan subretinal yang difasilitasi oleh pergerakan air.⁸



Schematic diagram of the blood-ocular barrier

Gambar 5. Skema *outer blood-retinal barrier*

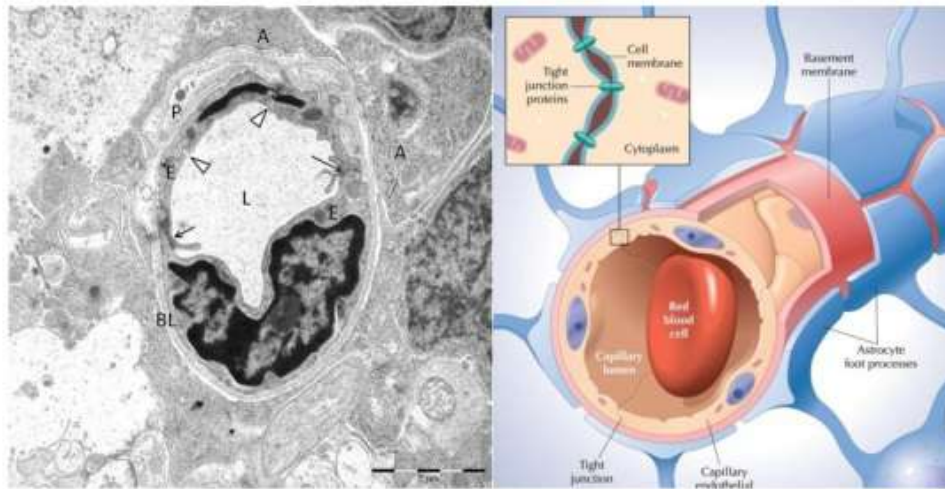
(Dikutip dari <http://www.mersi.com/wp-content/uploads/2016/04/macular-edema-1.png>)

II. 3 Aspek Molekular dari *Blood Retinal Barrier* (BRB) Normal

II. 3.1. Sel endotel

Sifat spesifik dari struktural vaskulatur retina merupakan dasar dari fungsi BRB. Kapiler retina yang terbentuk BRB terdiri dari satu lapisan sel endotel yang ketat, lamina basal (BL) dan *pericyte*, astrosit dan mikroglia di sekitarnya. Kompleks ini disebut satuan neurovaskular. Transpor molekul yang diatur secara selektif pada sawar ini. Terdapat dua jalur transport yaitu :^{13, 14}

- jalur paraselular yang diatur oleh pembukaan dan penutupan dinamik dari persimpangan inter-endotel, dan
- jalur transkapular yang melibatkan vesikel transportasi khusus (*caveolae*) dan transportasi dengan mediasi reseptor



Gambar 6. Ultrasonografi dari penampang kapiler retina di lapisan nuclear dalam. Gambar mikroskop elektron menunjukkan kapiler retina dengan sel endotel (E), dikelilingi oleh lamina basal (BL), prosesus *pericyte* (P) dan prosesus astrokit (A). Kompleks *tight junctional* muncul sebagai lapisan hitam padat di perbatasan sel endotel (panah). Invaginasi *caveolar* ditunjukkan oleh kepala panah. L, lumen.

(Dikutip dari kepustakaan 13)

II.3.1.1 Jalur paraselular: *inter-endothelial cell junctions*

Rute paraselular mengatur pelepasan zat terlarut dengan radius yang lebih besar dari 3 nm dan merupakan jalur untuk cairan dan molekul yang larut air. *Inter-endothelial cell junctions* adalah kompleks yang terdiri dari *tight junctions*, *adherens junctions* dan *gap junctions*. Selain perannya dalam adhesi antar sel, struktur ini juga mengatur inhibisi kontak dari *endothelial cell growth*, kelangsungan

hidup sel, pemeliharaan polaritas sel dan permeabilitas paraseluler.^{13, 14}

Dalam *adherens junctions* dan *tight junctions*, adhesi dimediasi oleh interaksi homofilik antara protein adhesi yang membentuk kompleks di lokasi kontak antar sel yang disusun dalam struktur seperti ritsleting di sepanjang batas kontak antar sel. Sel endotel mengekspresikan protein transmembran tipe-spesifik yang terlibat dalam adhesi, seperti *vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)* di *adherens junctions* dan *claudins* di *tight junctions*. Sambungan endothelial adalah struktur yang dinamis. Komposisi molekuler mereka tidak hanya bervariasi selama pematangan dan stabilisasi sambungan endotel tetapi siklus molekul adhesi terus-terus berputar antara membran plasma dan kompartemen intraselular, dan juga pada membran plasma. Organisasi molekuler persimpangan endotel telah dijelaskan dengan sangat rinci dalam penelitian yang berfokus pada sawar darah. Banyak molekul yang terlibat juga telah ditemukan pada sel endotel retina.¹³⁻¹⁵

Tabel 3: Molekul sambungan endotel pada retina yang telah teridentifikasi (dikutip dari kepustakaan 13)

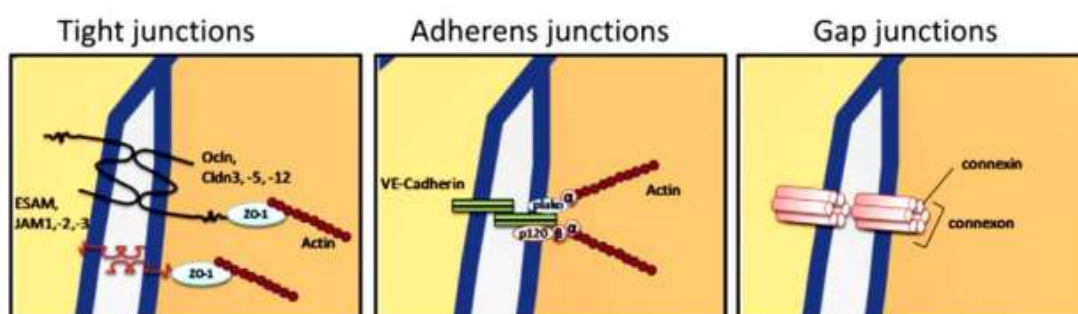
Category	Name	Gene name
Tight junctions	Occludin	OCLN
	Claudin 1	CLDN1
	Claudin 2	CLDN2
	Claudin 5	CLDN5
	Claudin 12	CLDN12
	F11 receptor (Jam1)	F11R
	Junction adhesion molecule 2	JAM2
	Junctional adhesion molecule 3	JAM3
	Endothelial cell adhesion molecule	ESAM
	Poliovirus receptor-related 1 (Nectin)	PVRL1
	Tight junction protein 1 (Zona occludens 1)	TJP1
	Tight junction protein 2 (Zona occludens 2)	TJP2
	Adherens junctions	VE-Cadherin
β -Catenin		CTNNBIP1
N-Cadherin		CDH2
Gap junctions	Gap junction protein, alpha 1, 43 kDa	GJA1

II.3.1.1.1. *Tight junctions*

Tight junctions merupakan kompleks multifungsi, yang bertindak sebagai (1) gerbang dalam regulasi transportasi ion paraselular, zat terlarut dan cairan dan diapedesis sel, (2) pemisah basolateral dari domain membran sel apikal, dan (3) pusat pemberi sinyal pada sel yang mempengaruhi differensiasi, proliferasi dan polaritas sel.^{13, 14}

Sel endotel retina (dan otak) memiliki jumlah *tight junctions* terbanyak dengan kompleksitas tertinggi dan celah interselular paling rapat dibanding sel endotel di jaringan lainnya. Protein pertama yang ditemukan secara eksklusif terkait dengan *tight junctions* adalah ZO-1, dinamai

berdasarkan "*zonula occludens*". Kemudian menyusul penemuan dua protein yang berkaitan erat, ZO-2 dan ZO-3. ZOs adalah adaptor protein yang menghubungkan molekul *tight junctions* secara intraselular melalui sitoskeleton-sitoskeleton aktin. Protein pertama yang terkait dengan fungsi penghalang parasel adalah occludin. Occludin diekspresikan dalam sel epitel dan endotel. Occludin diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi pada endotel barrier dibanding pada endotel non-barrier.¹³



Gambar 6. *Tight Junction, Adherens Junction, dan Gap Junction* pada *BRB* (Dikutip dari kepustakaan 13)

Penemuan bahwa sel yang kekurangan *occludin* ternyata masih dapat membentuk *tight junctions* dan bahwa *occludin* pada tikus percobaan masih dapat membentuk *tight junctions*, mengindikasikan bahwa fungsi *occludin* dapat digantikan oleh protein lain. Wawasan baru mengenai protein lain tersebut terjadi pada tahun 1998 dengan identifikasi *claudin* 1 dan 2.¹³⁻¹⁵

Claudins merupakan molekul transmembran kecil berukuran 18-27 kDa. *Claudin-1* tersebar di seluruh tubuh, sedangkan *claudin-5* terbatas pada sel endotel. Pada tikus dengan defisiensi *claudin-5*, morfologi pembuluh darah normal dapat terbentuk, namun bersifat lebih permeabel untuk molekul yang berukuran 800 Da atau kurang. Hal ini menunjukkan bahwa *claudin-5* juga terlibat dalam *barrier* untuk molekul yang lebih kecil.¹³⁻¹⁵

Di seluruh retina, ditemukan mRNA untuk *claudin-1*, -2, -3, -4, -5, -12, -22, dan -23, namun hanya *claudin-1*, -2, dan -5 yang terletak di *tight junctions* pembuluh darah retina. Protein *tight junctions* endotel lainnya termasuk *junctional adhesion molecule* (JAMs), keluarga molekul *immunoglobulinlike*, termasuk JAM-A, JAM-B, JAM-C, JAM4, JAM-Like (JAML), *endothelial selective adhesion molecule* (ESAM), dan *coxackie- and adenovirus receptor* (CAR). Hanya sedikit yang diketahui berperan dalam pembentukan BRB.¹³⁻¹⁵

² 3.1.1.2. *Adherens junctions*

Adherens junctions adalah jenis lain dari *junction* antara sel endotel BRB, yang terbentuk di awal tahap kontak antar sel, sebelum pembentukan *tight junctions*, baik dalam

pengembangan jaringan embrio dan pada sel kultur. Akibatnya, gangguan eksperimental dari organisasi *adherens junctions* seperti yang terjadi pada tikus yang kekurangan gen komponen *adherens junctions* menyebabkan cacat utama pada tahap awal perkembangan. *VE-cadherin* adalah senyawa utama *adherens junctions* endotel, dan terikat pada beberapa pasangan intraselular, termasuk β -catenin, p120, plakoglobin, *density-enhanced phosphatase 1 (DEP-1)* dan *vascular endothelial protein tyrosine phosphatase (VE-PTP)*. Kehadiran *adherens junctions* menstimulasi pembentukan *tight junctions*, karena *VE-cadherin* pada *adherens junctions* menginduksi ekspresi *claudin-5*. Oleh karena itu, setiap perubahan sifat perekat *VE-cadherin* akan berdampak pada beberapa tingkatan pada fungsi barrier endotel.¹³

3.1.1.3. *Gap junctions*

Tipe ketiga persimpangan interselular yang terlibat dalam BRB adalah *gap junctions*, terdiri dari *hemichannel* (atau *connexon*) pada masing-masing dua sel berdampingan yang melakukan kontak. Saluran *hemichannel* dibentuk oleh enam *connexins* identik atau berbeda, yang membentuk *connexons* homomer atau heteromer. *Gap junction* memediasi komunikasi elektrik dan kimia antar sel dan

bersifat sangat permeabel terhadap molekul kecil (<1000 Da). *Gap junctions* kemungkinan terlibat dalam fungsi *barrier* endotel karena *gap junctions* berperan dalam pembentukan *tight junctions* dan *adherens junctions*. Ekspresi berlebihan *connexins* pada sel endotel menginduksi ekspresi *occludin* dan *claudins* yang dicegah oleh penghambat *gap-junction*.¹³

Peningkatan kalsium intraselular ($[Ca^{2+}]_i$) dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas. Baru-baru ini, saluran *connexin* ditemukan berperan dalam regulasi dinamika $[Ca^{2+}]_i$. Diperlukan lebih banyak lagi penelitian untuk dapat memahami secara penuh kontribusi *gap-junction* dalam regulasi permeabilitas BRB.¹³

3.1.1.4. Hubungan persimpangan dengan sitoskeleton dan nukleus.

Singkatnya, endotel BRB membentuk kompleks *junctional* yang canggih yang mengatur permeabilitas paraselular dan melindungi lingkungan neuronal terhadap zat berbahaya dari darah. Pembukaan dan penutupan dinamis pada *junctional* ini nampaknya penting dalam mengatur transportasi paraselular, terutama molekul dan zat terlarut yang lebih kecil. Seperti yang dinyatakan di atas,

tight junctions berkaitan erat dengan *adherens junction* pada sel endotel dan *tight junctions* terbentuk setelah pembentukan *adherens junction*. Jauh lebih sedikit yang diketahui tentang peran *gap junction* sel endotel. Sejauh ini, protein *junctional* yang dapat dikarakteristik dengan baik adalah occludin dan claudins yang membentuk *barrier* dan mengatur permeabilitas, dan ZO-1, protein adaptor yang terhubung dengan sitoskeleton yang mungkin memiliki peran dalam kontraksi sel dan dengan demikian mengatur pembukaan yang dinamis dari *tight junctions*. Banyak protein *junctional* yang telah diidentifikasi, namun peran pastinya tetap perlu dijelaskan.¹³

3.1.1.4. Jalur transkapular: *transcytosis* endotel

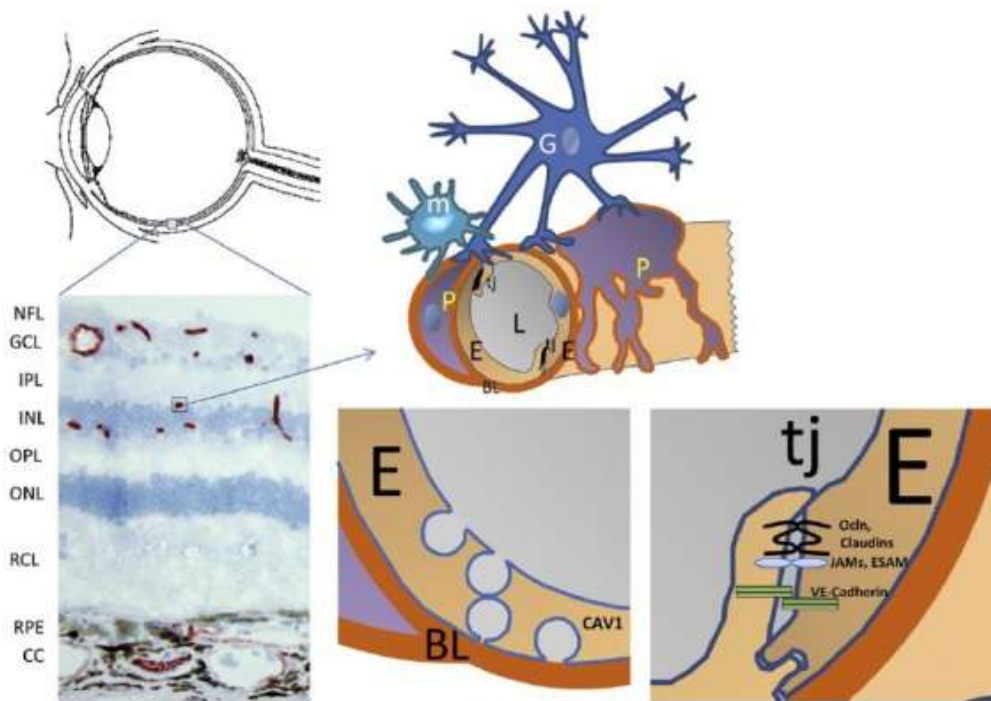
Secara umum, transpor yang melintasi sel endotel BRB bersifat selektif dan diatur oleh transporter membran dan mekanisme vesikular. Namun, untuk berbagai macam molekul larut lipid transpor pasif dapat terjadi di BRB dan sebanding dengan lipofilisitasnya. Garis tren lipofilisitas yang tersedia memungkinkan prediksi permeabilitas BRB terhadap obat-obatan. Semua jenis transpor trans-selular bergantung pada energi dan dapat diklasifikasikan ke dalam lima kategori utama: 1) *carrier-mediated transport*, 2) *ion*

transport, 3) *active efflux transport*, 4) *receptor-mediated transport*, dan 5) *caveolae-mediated transport*.¹³

II.4. Unit Neurovaskular: Jenis sel lain yang terlibat dalam regulasi BRB

II.4.1 *Pericyte*

Pericyte membungkus kapiler retina dengan sangat ketat, menyokong struktur fisik dan secara aktif berkomunikasi dengan sel endotel, astrosit, microglia, dan neuron di unit fungsional sehingga disebut sebagai unit neurovascular. *Pericyte* melapisi endotel mikrovaskular retina dan saling berbagi lamina basal dengan sel-sel endotel. *Pericyte* dihubungkan dengan sel-sel endotel melalui *N-cadherin mediated adherent junction* dan berkomunikasi dengan sel-sel endotel melalui mediator-mediator seperti ¹⁴ *transforming growth factor- β (TGF- β)*, *platelet-derived growth factor-B (PDGF-B)*, angiopoietins, dan sphingosine-1-phosphate (S1P).^{13,16}



Gambar 7 : Skema *Blood Retinal Barrier* (BRB). Panel atas: BRB terdiri dari sel endotel kapiler retina (IBRB) dan sel epitel pigmen retina (RPE, OBRB). Sel endotel kapiler retina dikelilingi oleh prosesus sel *pericyte* dan glial. Panel kiri menunjukkan *cryosection* retina manusia yang diwarnai untuk claudin-5 (merah). Panel bawah: Dua rute transportasi mengendalikan jalannya molekul, rute paracellular dan transcellular. Rute paracellular disegel oleh persimpangan yang ketat termasuk occludin (Ocln), claudins, *junction adhesion molecules* (JAMs) dan molekul adhesi spesifik endotel (ESAM) dan oleh persimpangan yang melekat, termasuk VE-Cadherin. Rute transletular dibatasi oleh transportasi selektif oleh vesikel caveolar, yang caveolin-1 (CAV1) adalah penyusun utama. BL, lamina basal; CC, choriocapillaries; E, endothelial sel; G, sel makrogial (sel astrosit atau Müller); GCL, sel ganglion; INL, lapisan nuklir dalam; IPL, lapisan plexiform dalam; L, lumen; M, mikroglia; ONL, lapisan luar nuklir; OPL, Lapisan plexiform luar; P, *pericyte*; RCL, batang dan lapisan kerucut; RPE, epitel pigmen retina (dikutip dari kepustakaan 13)

Dewasa ini, *pericyte* dianggap sebagai pemeran utama dalam perkembangan dan mempertahankan fungsi BRB. Berdasarkan penelitian-penelitian terkini, adanya

pericyte memegang peranan penting dalam integritas sel-sel endotel dan sel-sel muller. Sinyal reseptor TGF- β antara *pericyte* dan sel endotel memegang peranan penting dalam meningkatkan fungsi BRB.^{13,16}

II.4.2 . Sel Glial

Selain *pericyte*, sel glia juga terlibat dalam regulasi BRB. Ada 2 jenis sel glial di retina yaitu sel Müller dan astrofit. Somata dari sel Müller terletak di lapisan nuclear dalam dan memiliki prosesus yang membungkus semua neuron dan bersinaps hingga ke dalam di membran limitans eksterna. Kedua jenis sel glial memiliki prosesus yang membungkus pembuluh darah retina. Sel glial dan sel endotel retina hanya dipisahkan oleh lamina basalis.^{13,17}

Sel Muller merupakan sel glial retina yang membentuk unit neurovaskuler dengan sel endotel dan neuron untuk meregulasi sirkulasi retina dan dalam fungsi BRB. Substansi *src-suppressed C kinase (SSeCKS)* yang diproduksi sel muller meregulasi integritas barrier melalui regulasi kadar VEGF (mediator paten untuk permeabilitas vaskuler) dan angiopoietin-1 (terlibat dalam maturasi vaskuler dan barrierogenesis).^{7,13}

Fungsi utama dari sel glial adalah mengangkut neurotransmitter dari terminal saraf. Sel glial juga mengsekresi agen neuroaktif, termasuk neurotransmitter, eicosanoid, steroid, dan neuropeptida serta *growth factor* seperti VEGF. Sel glial memiliki fungsi penting dalam formasi dan mempertahankan BRB dalam transport nutrisi dan eliminasi produk sisa dalam kondisi normal.^{13,17}

BAB III

MACULAR EDEMA

III.1 Mekanisme Molekular Kerusakan BRB

Pada kerusakan dan kebocoran dari BRB, kerja dari unit neurovaskular mengalami gangguan. Sel endotel pada BRB yang normal memiliki *tight junction* yang berkembang baik, vesikel *caveolar* yang sedikit dan terletak disisi albuminal dan mengekspresikan transporter yang selektif. Pada kerusakan BRB, semua properti tersebut mengalami gangguan meskipun mekanisme terjadinya pada masing-masing penyakit okular masih tidak dimengerti jelas. *Tight junctions* dan peningkatan transport paraselular telah dipelajari dengan rinci namun bukti bahwa akumulasi dari transpor *caveolar* juga memegang mekanisme penting dalam kerusakan BRB. Di samping sel endotel, *pericyte* dan sel glial juga berkontribusi signifikan dalam BRB sebagai bagian dari unit neurovascular. Oleh karena itu, hilangnya fungsi dari sel paravaskular ini diduga turut berperan dalam kerusakan BRB.¹⁷

III.1.1 Peningkatan permeabilitas paraselular

Jalur paraselular diatur oleh *tight junctions*, *adherens junctions* dan *gap junctions*. Umumnya, protein *junctional* mengalami gangguan pada kondisi patologis sehingga berujung pada gangguan permeabilitas endotel.

III.1.1.1 Modulasi dinamik dari *tight junctions*

Gangguan dari *tight junctions* telah dikenali dalam mekanisme yang mengakibatkan kerusakan BRB pada sejumlah kondisi patologis seperti retinopati diabetic, retinopati prematuritas, oklusi vena retina, *aged related macular degeneration*, dan inflamasi. Banyak *growth factors*, sitokin, dan mediator lainnya yang terlibat dalam kondisi patologis ini. Berkurangnya kadar protein *occludin* (tidak termasuk *claudin-5*) paling banyak dilaporkan dalam kerusakan BRB, terutama hubungannya dengan VEGF.^{13,17}

VEGF memberi sinyal pada molekul inaktivasi termasuk PKC dan Src kinase yang menginduksi *phosphorylation*, *ubiquitination*, dan *internalization* dari *occludin*. Glucokortikoid memiliki efek langsung pada ekspresi protein *tight junction* dimana hal ini dapat menjelaskan peranannya dalam penanganan *macular edema*.

Percobaan *in vitro* menggunakan hidrokortison dan dexamethasone meningkatkan integritas barrier dari sel endotel retina dengan meningkatkan regulasi dari ekspresi claudin-5 dan occludin.^{13,17}

III.1.1.2 Gangguan *adherens junctions*

Pada percobaan *in vitro*, ekspresi protein VE-cadherin dan β -catenin menurun setelah penyuntikan VEGF dan AGEs. Phosphorylation dari kompleks VE-cadherin/ β -catenin berhubungan dengan peningkatan permeabilitas endotel. Phosphorylation yang diinduksi VEGF terhadap VE-cadherin melalui sinyal VEGFR2 memicu pemindahan VE-cadherin dari *adherens junctions* dan mengakibatkan internalization, berujung pada terganggunya fungsi BRB. Beberapa *growth factors* mendukung efek dari VEGF terhadap VE-cadherin.^{13,17,18}

Pigment epithelium derived factor (PEDF) menghalangi permeabilitas yang diinduksi oleh VEGF melalui α -secretase. PEDF berperan dalam (a) mencegah disosiasi dari protein adherens dan *tight junction*, (b) regulasi reseptor VEGF dengan protein adherens junction (VE-cadherin dan β -catenin) dan phosphorylation dari protein tersebut. Juga telah dilaporkan mengenai *placental*

growth factor (PIGF)-1 yang dapat mencegah induksi permeabilitas oleh VEGF serta stabilisasi dari VE-cadherin.^{13,17}

III.1.2 Peningkatan permeabilitas jalur trans-selular

III.1.2.1. Perubahan dari transpor caveolar

Kerusakan BRB dapat terjadi pada kondisi patologis akibat dari peningkatan permeabilitas transselular dengan atau tanpa perubahan pada jalur paraselular. Pada penelitian Feng et al, VEGF meningkatkan permeabilitas dengan menstimulasi transpor transitotik dengan mediasi caveolar pada poses NO-dependent.^{13,17}

Yang menarik adalah temuan bahwa kerusakan BRB terkait perubahan dari transpor caveolar ditandai dengan pergeseran distribusi caveola dari lokalisasi abluminal ke lokalisasi luminal yang meniru distribusi normal. Selain itu, Lightman dan Greenwood (1992) menunjukkan bahwa kerusakan pada selubung endotel retina tidak terjadi pada tahap uveoretinitis autoimun eksperimental, namun transport vesikular merupakan mekanisme dari ekstrasvasasi protein.^{13,17}

Singkatnya, sejumlah besar penelitian menunjukkan bahwa peningkatan permeabilitas vaskular yang disebabkan

oleh VEGF atau AGEs di retina dikaitkan dengan peningkatan transport caveolar, dengan pergeseran distribusi caveolar utamanya ke lokalisasi luminal, (mungkin) tanpa mempengaruhi jalur *paracellular*.^{13,17}

III.1.2.2. Modulasi aquaporins

Edema patologis pada retina umumnya dianggap akibat kebocoran zat terlarut plasma melalui BRB disfungsi ke interstitium retina. Baru-baru ini, teori alternatif menunjukkan bahwa melalui interaksi sel endotel retina dan sel Müller, perubahan regulasi homeostasis cairan terjadi di retina, yang melibatkan aquaporin 4 (AQP4). Hal ini akan menyebabkan edema intraselular dan pembengkakan sel Müller.^{13,19}

Gangguan pergerakan cairan pada *glio-vascular interface* (ruang antara sel glial dan endotel) dapat menyebabkan edema. Dalam kondisi fisiologis, sel Müller menyerap cairan dari jaringan retina dan mensekresikannya ke dalam darah dengan difasilitasi oleh saluran cairan AQP4 dan osmolit, terutama ion potassium yang difasilitasi oleh saluran Kir4.1. Sebagai kesimpulan, dalam kondisi patologis, seperti iskemia retina, peradangan okular, ablasio retina, dan diabetes, transportasi cairan melalui sel Müller

terganggu dan menyebabkan edema intraseluler dengan pembengkakan masif dari sel Müller.^{13,19}

III.1.3. Kerusakan dan kematian sel endothelial

Pada retinopati diabetik, kerusakan sel endotel retina, seperti yang terjadi dalam mikroaneurisma, juga menjadi penyebab langsung disfungsi BRB. Dalam keadaan hiperglikemik dan lingkungan hipoksia, sel endotel memiliki tingkat proliferasi yang lebih tinggi daripada kondisi normal dan mungkin berakhir pada keadaan penuaan replikatif dan blok siklus sel yang irreversible.^{13,19}

III.1.4. Kerusakan dan Disfungsi *Pericyte*

Dalam beberapa tahun terakhir, wawasan baru mulai bermunculan mengenai kontribusi *pericyte* terhadap pengaturan dan integritas BRB. Temuan bahwa kerusakan *pericyte* berpengaruh pada aliran darah menunjukkan bahwa sifat kontraktil *pericyte* bertanggung jawab atas regulasi aliran darah kapiler. Kontraksi *pericytes* dapat menyebabkan kerusakan BBB. Analisis *microarray* terhadap pembuluh darah yang kekurangan *pericyte* mengidentifikasi peningkatan ekspresi beberapa faktor terkait permeabilitas, termasuk VEGF-A, Ang-2 dan PLVAP, sedangkan pada

Ang-1 terjadi penurunan. Hilangnya *pericyte* bukan saja akibat dari apoptosis tetapi juga diduga akibat migrasi dari *pericyte* akibat induksi dari Ang-2.¹³

III.1.5.Hilangnya *glycocalyx* endotelial

Hilangnya atau disfungsi dari *glycocalyx* endotel juga bisa berkontribusi pada peningkatan permeabilitas dan peradangan pembuluh. *Glycocalyx* adalah jaringan membrane yang terikat dengan proteoglikan dan glikoprotein di sisi luminal endotel, yang merupakan barrier permeabilitas pertama untuk protein plasma dan leukosit. *Glycosaminoglycan hyaluronan* di *glycocalyx* telah terbukti menjadi penentu utama permeabilitas vaskular karena eliminasi selektif hyaluronan dari hyaluronidase dari dinding pembuluh darah menyebabkan peningkatan transportasi makromolekuler. Di bawah kondisi hiperglikemik, *glycocalyx* secara signifikan berkurang ketebalannya. Ini bertepatan dengan disfungsi endotel.^{13,19}

III.2 Mekanisme Akumulasi cairan retina dan kerusakan *Blood-Retinal Barrier*

Gambaran histopatologi pada *macular edema* menunjukkan akumulasi cairan pada lapisan pleksiform luar

dan lapisan nuclear dan plexiform dalam retina. Peningkatan cairan dalam jaringan retina menyebabkan edema intraselular atau ekstraselular. Edema intraselular (edema sitotoksik) merupakan ketidakseimbangan dari distribusi ion dalam sel. Edema ekstraselular merupakan akibat dari gangguan BRB dan lebih relevan secara klinis dengan *macular edema*.^{15,19}

Edema Intraselular

Terjadi ketika BRB intak dan sel retina mengalami edema akibat dari gangguan distribusi ion sel, mengakibatkan akumulasi ion sodium dalam sel. Edema ini dikenal juga dengan edema sitotoksik. Biasanya diakibatkan segera pada keadaan iskemik, trauma, dan kerusakan toksik. *Macular edema* terjadi akibat akumulasi dari cairan di lapisan fleksiform luar dan lapisan nuclear dalam pada makula serta adanya edema intraselular dari sel Muller.^{15,19}

Lokasi anatomis dari *macular edema* masih diperdebatkan. Penelitian Yanoff dkk (1984) mengemukakan bahwa edema ekstraselular terjadi pada tahap lanjut sebagai akibat dari edema intraselular yang berkepanjangan, kematian sel, dan disrupsi. Penelitian

lainnya mengemukakan bahwa edema yang terjadi adalah edema ekstraselular.¹⁵

Edema ekstraselular

Dihubungkan langsung dengan kerusakan BRB (kerusakan *inner* atau *outer* BRB). Peningkatan volume jaringan diakibatkan oleh peningkatan ruang ekstraselular. Kerusakan BRB dapat diidentifikasi dengan kebocoran fluorescein. Hukum Starling dapat menjelaskan mekanisme dari edema ekstraselular ini. Setelah kerusakan BRB, progresifitas edema retina bergantung pada perbedaan tekanan hidrostatis (ΔP) dan tekanan osmotik ($\Delta \pi$). Dalam kondisi ini, komplians jaringan menjadi penting dalam progresifitas edema. Oleh karena penting untuk mengetahui apakah *macular edema* terjadi akibat kerusakan BRB atau bukan.^{15,19}

Kerusakan BRB mengakibatkan *macular edema* mungkin dimediasi oleh pelepasan lokal sitokin dan memicu respon inflamasi yang berlanjut pada pelepasan sitokin dan *growth factors*. Sel BRB (sel endotel retina dan RPE) merupakan target dan produsen eucosanoid, *growth factors*, dan sitokin. Pada tahun 1896, Starling mengemukakan awalnya edema terjadi pada jaringan saat laju filtrasi

kapiler melebihi laju pelepasan cairan dari interstitium perivaskular. Limfatik mengeluarkan cairan dari jaringan perifer, tapi cairan dari kapiler retina harus merembes melalui retina untuk mencapai vitreus atau kembali ke sirkulasi. Hukum Starling tersebut memenuhi persamaan berikut:¹⁵

$$(\text{flow}) = L_p [P^{\text{plasma}} - P^{\text{tissue}} - \sigma(\pi^{\text{plasma}} - \pi^{\text{tissue}})]$$

Faktor utama yang mempengaruhi pembentukan edema retina adalah:^{15,19}

1. Permeabilitas BRB. Peningkatan permeabilitas BRB diinduksi oleh kerusakan langsung pada dinding kapiler retina dan / atau kompleks koroid-RPE. Mekanisme lainnya adalah hilangnya autoregulasi dari aliran darah. Peningkatan permeabilitas dalam persamaan di atas diakibatkan sebagai kenaikan dalam konduktivitas hidrolis dan penurunan σ . Kedua hal ini menyebabkan peningkatan laju filtrasi BRB.
2. Tekanan hidrostatis kapiler. Kenaikan tekanan darah sistemik biasanya tidak menghasilkan edema retina karena adanya autoregulasi dari aliran darah untuk mencegah hipertensi kapiler, dilatasi, dan kerusakan barrier. Namun, edema sering berkembang saat

autoregulasiterganggu dan menyebabkan permeabilitas abnormal dari BRB sehingga efek dari tekanan darah sistemik yang tinggi menyebabkan akumulasi cairan di retina.

3. Tekanan hidrostatik jaringan

Dalam situasi ini terdapat lebih banyak cairan di ruang antar sel, cairan di jaringan kurang, dan peningkatan komplians jaringan. Meningkatnya komplians jaringan memungkinkan akumulasi cairan lebih mudah terjadi pada situasi peningkatan ruang ekstraselular dan bila ada traksi vitreoretinal. Rendahnya komplians dari jaringan tercermin dari resistensi terhadap deformasi dan akumulasi cairan. Retina memiliki banyak persimpangan antara sel glial, dan ruang ekstraselular yang kurang. Sel Müller membentuk kerangka yang relatif kaku yang menyatukan jaringan retina.

4. Tekanan osmotik jaringan.

Dengan mengasumsikan bahwa protein dalam vitreous sama dengan di ruang ekstraseluler retina, tekanan osmotik protein di retina mendekati nol. Pembukaan barrier memungkinkan protein untuk memasuki retina, berkontribusi terhadap

pembentukan edema. Tekanan osmotik jaringan juga dapat meningkat sebagai akibat dari peningkatan zat terlarut non-protein seperti jaringan laktat atau produk sitolisis sel. Peningkatan tekanan osmotik jaringan ini merupakan kontributor utama peningkatan filtrasi kapiler dan akumulasi cairan abnormal di retina.

5. Tekanan osmotik plasma.

Di otak, edema terjadi bila ada pengurangan osmolaritas plasma sebesar 35 mOsmol secara cepat. Ambang batas pembentukan edema di retina mungkin mencerminkan rendahnya komplians jaringan retina.

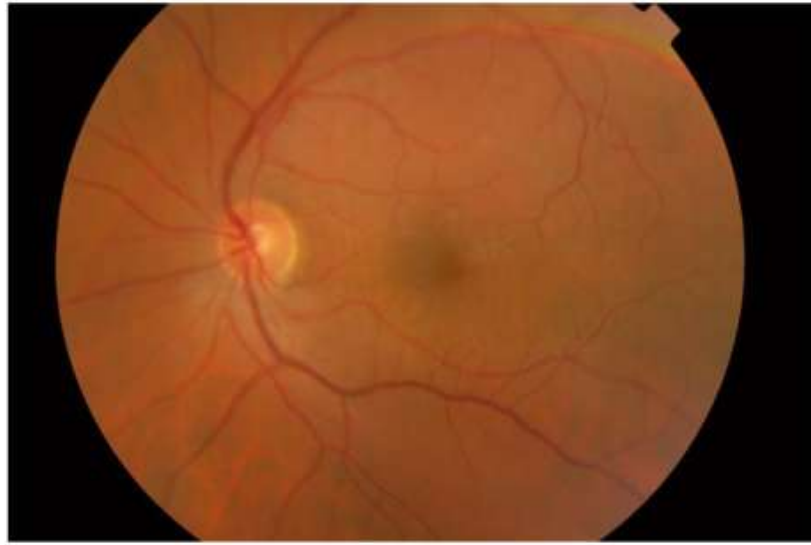
BAB 4

DIAGNOSA *MACULAR EDEMA*

Ada berbagai tes diagnostik untuk mengonfirmasi *macular edema* seperti slitlamp biomikroskopi, fundus fluorescein angiography (FA) atau pencitraan autofluorescence, *Optical Coherence Tomography* (OCT), dan *Optical Coherence Tomography Angiography* (OCT-A).

IV.1 Slit-Lamp Biomikroskopi

Pada biomikroskopi retina tampak hilangnya refleksi fovea, penebalan retina dan multiple kistik di daerah neurosensori retina yang lebih mudah diamati jika menggunakan filter merah. Pemeriksaan biomikroskop menyeluruh harus selalu dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain dari penurunan penglihatan setelah operasi seperti *macular hole*, oklusi cabang vaskular (BRVO) dan epiretinal membran.^{5, 15,}

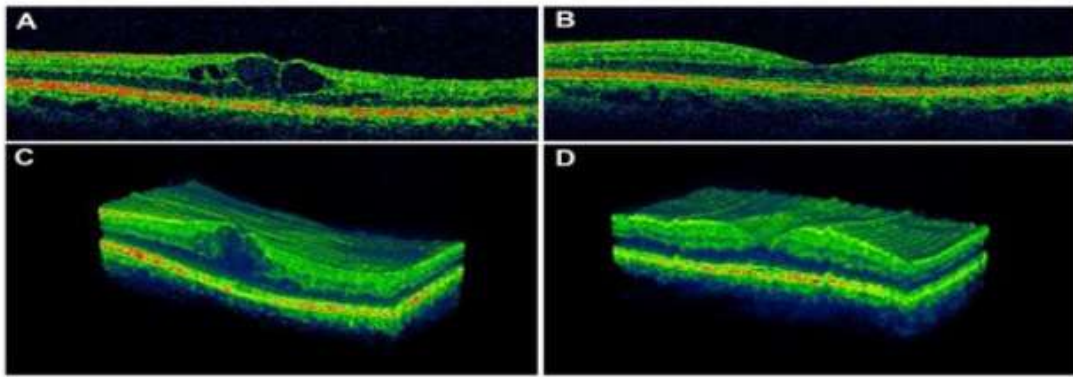


Gambar 8. Gambaran biomikroskop makula dengan *cystoid macular edema* (Dikutip dari kepustakaan 20)

IV.3 *Optical Coherence Tomography (OCT)*

Mengukur ketebalan retina sangat penting karena ada yang korelasi negatif antara ketebalan di bagian tengah makula dan visus. Hal ini karena neuroretina membutuhkan sel bipolar tetap utuh untuk menjaga hubungan antara fotoreseptor dan sel ganglion, sehingga saat terjadi akumulasi cairan dalam kista melebihi elastisitas sel bipolar, akson akan putus dan transmisi saraf terputus.^{15,18,21}

Beberapa penulis menyatakan bahwa ketika kista menyatu dan memisahkan bagian dalam dan lapisan luar retina, hilangnya transmisi saraf mungkin menyebabkan tidak tercapainya perbaikan visus, bahkan saat CME telah menghilang, yang juga terkait dengan perubahan atrofi dan penipisan makula, keduanya dapat diamati dengan OCT.^{15,18}



Legend: Original images from the image bank of the "Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo (UCM)".

Gambar 9. Gambaran OCT: (A) DME pada pasien diabetes melitus tipe II, menunjukkan adanya kista di dalam lapisan inti dalam. Hilangnya *foveal contour* juga terlihat. (B) Pemulihan morfologi setelah laser fotokoagulasi dan kontrol sistemik. (C, D) rekonstruksi tiga dimensi dari fovea sebelum (C) dan setelah (D) pengobatan. (Dikutip dari kepustakaan 18)

OCT adalah tes objektif yang sangat sensitif terlepas dari etiologi CME (sensitivitas 95% untuk deteksi pasti CME, bila dibandingkan dengan fluorescein angiography (44%).Keuntungan besar dari teknik ini adalah pemeriksaan yang cepat, tidak invasif dan tidak menimbulkan ketidaknyamanan pada pasien.^{12,21} OCT dianggap sebagai standar emas saat ini untuk diagnosis CME dan juga digunakan untuk memantau pengobatan.¹⁸

IV.4. Fluorescein angiography (FA)

Peredaran di retina dan choroid dapat dipelajari dengan cara menyuntikkan kontras yang bersinar saat dirangsang

dengan cahaya di kisaran panjang gelombang biru antara 265 dan 490nm (fluorescein). Pemeriksaan ini menyediakan informasi fungsional dan informasi kualitatif yang memungkinkan dokter untuk mencari dan menggambarkan pola kebocoran vaskular. FA menunjukkan ekstravasasi cairan dari kapiler perifoveal di tahap awal dan akumulasi kontras pada tahap selanjutnya berupa lesi petaloid, honey comb, atau pola berdifusi.^{18,21}

Beberapa kerugian FA adalah bersifat invasif dan interpretasinya tergantung pada dokter. Kontras ekstravasasi tidak selalu menyiratkan akumulasi cairan intraretinal, karena mungkin ada situasi dimana cairan tidak terakumulasi meski perembesan kontras sama cepatnya dengan pemompaan ke RPE. Situasi sebaliknya juga dimungkinkan; sebagai contoh, mungkin ada akumulasi cairan tanpa hiperfluoresensi. Hal ini terjadi saat titik kebocoran sangat kecil, sehingga molekul lolos perlahan dan menyebar dengan cepat pada ruang kistik dan dengan demikian tidak terdeteksi oleh FA di periode waktu standar (10 menit). Diagnosis juga bisa sulit ditegakkan jika tidak memungkinkan untuk mengetahui apakah cairan yang diamati termasuk kista di retina atau kondisi patologis retina

mana kontrasnya terjadi ekstrasvasasi (seperti neovaskularisasi koroid atau RPE).^{18,21}

IV.5. Autofluorescence

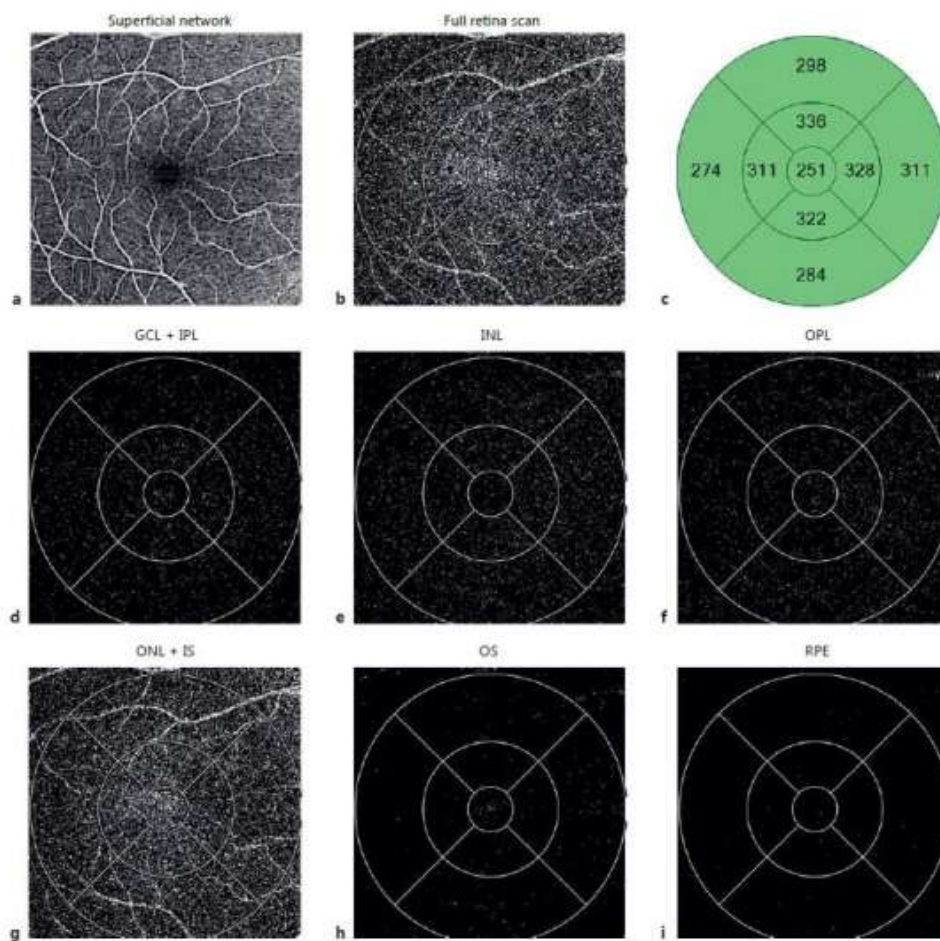
Autofluorescence terjadi melalui penyerapan gelombang pendek ringan oleh lipofuscin dari sel RPE dan emisi pada panjang gelombang cahaya yang lebih panjang. Hal ini disebabkan adanya lipofuscin (zat autofluorescent yang meningkat dengan usia, stres sel dan kerusakan oksidatif) pada lisosom. Bila RPE tidak autofluorescence yang layak dari sel tersebut lenyap. Biasanya autofluoresensi RPE ditutupi oleh pigmen di membran plexiform luar; Namun, ini tidak terjadi di CME, dimana cairan terakumulasi di dalam kista bertribusi di serat Henle di lapisan itu, memungkinkan kita untuk mengamati fluoresensi alami RPE.^{15,18,21}

Teknik ini bisa digunakan untuk memantau pasien dengan CME dan bisa menjadi alternatif untuk pasien yang memiliki riwayat reaksi alergi saat fluorescein disuntikkan (sensitivitas 81%, spesifisitas 69%) . Tes ini juga merupakan tes minimal invasif dan cepat untuk melakukan. Namun, teknik ini memiliki beberapa kelemahan: pertama, lensa (yang keruh seiring usia) dapat

mengganggu fluoresensi dari RPE karena panjang gelombang yang serupa sehingga kontras tinggi tidak bisa didapatkan. Kedua, tidak dapat dengan akurat menilai tingkat keparahan CME.^{15,18,21}

IV.6 Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A)

OCTA adalah metode baru yang menjanjikan untuk divisualisasikan pembuluh darah retina dan lapisan vaskular choroidal di daerah makula. Keuntungan utama OCTA dibanding FA adalah bahwa hal itu memberikan informasi mengenai kedalaman aliran darah.^{15,22}

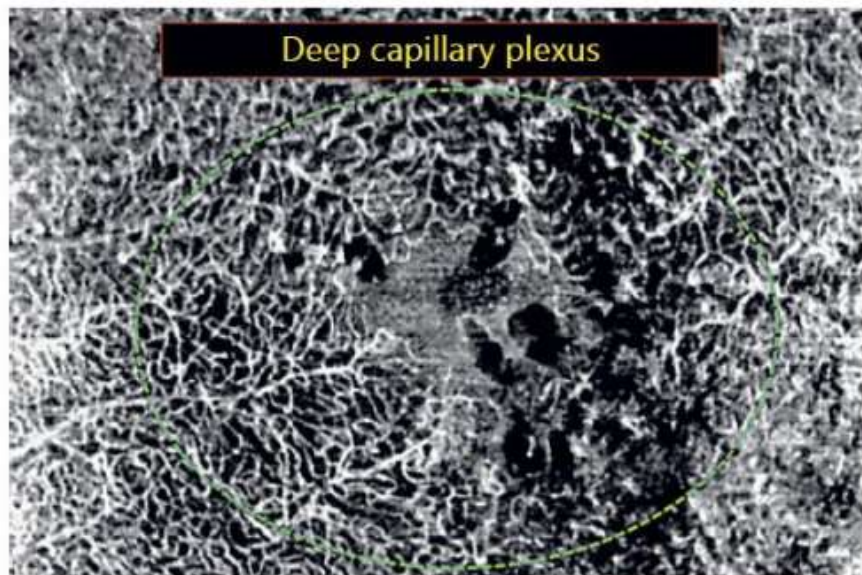


Gambar 10. Gambaran OCT-A di setiap lapisan retina pada mata normal. (Dikutip dari kepustakaan 22)

Pleksus kapiler superfisial muncul sebagai jaringan kapiler halus dengan hyperintel pada tingkat lapisan sel ganglion, sedangkan pleksus kapiler dalam ditunjukkan di Bagian C-scan diambil pada tingkat inner nuclea. Gambaran edema makula pada OCTA dapat berupa: ^{14,15,22}

Ruang Intraretinal Hipointens

Ruang intraretinal hipointens adalah pola yang paling umum dari ME pada OCT-A, terutama pada kasus akumulasi cairan intraretinal. Ruang intraretinal hipointens adalah struktur bulat, yang dapat bervariasi dalam dimensi dan lokasi tergantung pada kedalaman bagian C-scan. Temuan ini disebabkan adanya ruang cystoid intraretinal (gambar 2) dan terutama terletak di dekat daerah yang tidak berawan. Temuan ini umumnya didahului oleh pelebaran kapiler fokal dan zona nonperfusi kapiler.¹⁴



Gambar 11. Gambaran OCT-A C scan pada pleksus kapiler profunda pada pasien macular edema. OCT-A diambil pada lapisan nuclear dalam menunjukkan berkurangnya vascular secara difus pada daerah FAZ, dilatasi fokal kapiler, dan area non-perfusi. (Dikutip dari kepustakaan 22)

Ruang Intraretinal Keabuan

Ruang cystoid intraretinal yang besar terkadang muncul dengan aspek keabu-abuan. Pola khusus ini mungkin membingungkan saat menafsirkan sebuah OCT-A, karena keduanya sama-sama memiliki intensitas sinyal yang sama dengan ruang intervaskular. Kapiler non-perfusi biasanya tidak terdeteksi dengan OCTA karena tidak ada sinyal pengarah dari aliran darah: perbedaan dalam hal intensitas sinyal antara pembuluh darah ini dan ruang cystoid keabu-abuan membuat mereka dapat dibedakan dengan jelas.^{14,22}

Gumpalan Hiperintens Fokal

Pada angiogram C-scan OCT pada pasien dengan penyakit vaskular retina, struktur *roundish* atau fusiform yang umumnya diartikan sebagai mikroaneurisma atau kelainan vaskular intraretinal seringkali dapat terlihat. Sinyal hiperintens fokal ini mungkin juga berhubungan dengan lesi *non-decorrelated* seperti hard exudate.²²

Lesi intraretinal karena *hard exudate* tampak hiperintens pada OCT-A karena sepenuhnya merefleksikan sinyal refraksi yang berasal dari non-perfusi (decorrelated) di atas. Tidak seperti RPE dan lesi perfusi sejati (yaitu

mikroaneurisma), gumpalan intraretinal ini terkait dengan OCTA B-scan dengan bayangan belakang yang khas dan gelap, menyiratkan bahwa cahaya yang menyentuh endapan ini sebagian besar terpantul.^{14,22}

BAB 5

MANAJEMEN *MACULAR EDEMA*

V.1. Obat anti inflamasi non-steroid (NSAID)

NSAID menghambat konversi asam arachidonat menjadi endoperoksida dan dengan demikian menghambat sintesis prostaglandin, yang mengurangi kebocoran cairan dari kapiler. Beberapa NSAID, seperti diklofenak, bertindak pada mediator lain untuk menghambat pembentukan produk lipoksigenase.^{14,18}

NSAID saat ini tersedia dalam berbagai formulasi dan rute administrasi, seperti oral, topikal atau intravitreal. Penetrasi okular NSAID yang diobati telah diamati saat diberikan secara topikal dan bukan secara sistemik. NSAID topikal yang paling banyak digunakan adalah ketorolac 0,5%, indomethacin 1% dan diklofenak 1%, yang berguna untuk pengobatan dan pencegahan *macular edema* post operasi.^{14,18}

V.2. Glukokortikoid

1 Glukokortikoid menghambat produksi prostaglandin dan LT dengan menghambat enzim phospholipase A2. Selain sifat vasokonstriktornya, steroid mengurangi edema intraseluler dan ekstraselular serta membajak limfosit T dari peredaran, menghambat perekrutan dan aktivitas sitotoksik.

Mereka juga menekan aktivitas makrofag dan sel polimorfonuklear dan mengurangi produksi limfokin.
14,18,24,25

V.3. Agen immunosupresif

Pada kasus uveitis berat yang memerlukan perawatan jangka panjang dengan kortikosteroid dosis menengah sampai tinggi, penggunaan obat immunosupresif harus dipertimbangkan, karena penelitian menunjukkan bahwa metotreksat intravitreal dapat mengurangi CME dan memperbaiki visus.^{14,18}

V.4. Penghambat anhidrase karbonat: Acetazolamide

Penghambat anhidrase karbonat meningkatkan pengangkutan cairan melalui RPE dari ruang subretinal ke choroid, mengurangi edema.¹⁴

V.5. Anti-VEGF

Obat anti-VEGF menghalangi efek dari faktor inflamasi VEGF, sehingga mengurangi permeabilitas vaskular dan kebocoran cairan ke dalam makula. Kelompok obat ini mencakup pegaptanib (selektif), ranibizumab dan bevacizumab (nonselektif).^{14,18,23}

V.6. Terapi oksigen hiperbarik

Oksigen hiperbarik telah diusulkan oleh beberapa penulis sebagai terapi untuk CME karena efek

vasokonstriktornya yang potensial, yang dapat mengurangi tekanan vena, yang memungkinkan stabilisasi tight junction. Tidak ada studi konklusif mengenai keefektifan terapi ini.¹⁴

V.7. Fotokoagulasi

Beberapa teori telah dikemukakan untuk menjelaskan efek menguntungkan laser pada pasien dengan CME. Di satu sisi, tampak bahwa sel merespons kerusakan dengan menciptakan koneksi baru dalam beberapa minggu, yang mengembalikan integritas RPE. Di sisi lain, hipotesis alternatif menunjukkan bahwa laser menghancurkan fotoreseptor, sehingga mengurangi konsumsi oksigen di bagian luar retina dan dengan demikian membatasi hipoksia. Semua perubahan ini meningkatkan vasokonstriksi, yang menyebabkan pengurangan tekanan hidrostatis, selanjutnya mengurangi tekanan dan diameter pembuluh dan karenanya mengurangi aliran keluar cairan dari vena.^{14,18,23}

V.8. Vitrektomi

Teknik ini dicadangkan untuk kasus refrakter. Kegunaannya pada CME terletak pada efeknya untuk menghilangkan adhesi vitreoretinal, dan mediator inflamasi yang ada pada humor vitreous, dan memungkinkan akses steroid lebih baik. Hal ini berguna untuk CME dengan traksi vitreo-macular pada pasien *pseudophakic*, *phakic*, atau

diabetes (yang memiliki insidensi detasemen vitreus lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-diabetes).^{14,18,23}

Sangat penting untuk menghilangkan adhesi untuk mengatasi CME ini, dan sebagainya. Perlu melengkapi detasemen vitreus; Hal ini dapat terjadi secara spontan atau dapat dicapai dengan operasi (vitrektomi), walaupun penelitian terbaru melaporkan hasil yang baik dengan vitreolisis farmakologis. Dibandingkan dengan perawatan laser, vitrektomi tampaknya memperbaiki visus secara signifikan. Beberapa penelitian telah menyimpulkan bahwa teknik ini tidak menghasilkan hasil yang lebih baik daripada pemberian triamcinolone intravitreal pada pasien pseudophakic dalam jangka panjang. Meskipun efektifitasnya, vitrektomi dapat menyebabkan komplikasi seperti katarak, ablasi retina, perdarahan vitreous dan glaukoma rekuren sekunder akibat kenaikan IOP.^{14,18,23}

DAFTAR PUSTAKA

1. Campbell M, Humphries P. *The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation*. Adv Exp Med Biol. 2012;763:70-84, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397619>
2. Hosoya K, Tachikawa M. *The inner blood-retinal barrier: molecular structure and transport biology*. Adv Exp Biol. 2012;763:85-104, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397620>
3. The Foundation of the American Society of Retina Specialists. *Macular edema*. Diakses 17 Juli 2017, dari <https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/20/macular-edema>
4. McCannel, CA, Atebara NH, Kim SJ, et al. *Retina and Vitreous*. In: Cantor LB, Rapuano CJ, Cioffi GA. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course. 2016. American California: Academy of Ophthalmology.
5. Kanski JJ, Milewski SA, et al. *Introduction*. In: Disease of the Macula – A Practical Approach. 2003. ISBN: 0-7234-3241-4. Mosby. Pp.1-2
6. Jayasuganthi ¹⁵ *Anatomy and physiology of macula with applied aspects* [PPT document]. Retrieved from Lecture Notes Online Web site: <http://www.eophtha.com/eophtha/ppt/Anatomy%20and%20physiology%20of%20macula%20with%20applied%20aspects.html>
7. Binder S. *The Macula: Diagnosis, Treatment and Future Trends*. 2004. Springer: Newyork. p1-17
8. Dick J.S.B., Jampol L.M. dan Haller J.A. *Macular edema*. In: Ryan S.J., Editor-in-Chief. *Retina*. Fourth Edition. . 2006. Mosby. p. 967-983
9. ¹⁶ Framme C. dan Wolf S. *Retinal Complication after Damaging the Vitreolenticular Barrier*. 2012. *Ophthalmologica*, 227: 20-33

- 4
10. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. *Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography*. JAMA Ophthalmol. 2015;133(1):45-50.
11. Kaufman, P. L., MD, Albert, MD, *Adler's Physiology of the Eye Clinical Application*, 10th ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 2002. Hal 3-7
- 3
12. Klaassen I, Van Noorden CJF, Achilingemann RO. *Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions*. Elsevier. 2013; *Progress in Retinal and Eye Research xxx* (2013) 1e30
- 7
13. Lee, B.J, Kim, J.H, *The Molecular Pathogenesis of Diabetic Retinopathy- A Spectrum of Pathology Caused by the Disruption of Inner Blood-Retinal Barrier*. 2012. www.intechopen.com
- 9
14. Coscas G (ed): *Macular Edema*. 2nd, revised and extended edition. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2017, vol 58 (DOI: 10.1159/000455265)
- 11
15. G Dorothee, Yu ASL. *Claudins and the Modulation of Tight Junction Permeability*. *Physiol Rev*. 2013 Apr; 93(2): 525–569, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768107>
- 8
16. Wallez Y, Huber P. *Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1778 (2008) 794–809, from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000527360700346X>
- 21
17. lb H. *Glial cells of the Retina*. Diakses 7 Agustus 2017, dari: <http://webvision.med.utah.edu/book/part-ii-anatomy-and-physiology-of-the-retina/glial-cells-of-the-retina/>
- 10
18. Alcobendas NB, Zulueta J, García ES, et al. *Cystoid Macular Edema: Causes, Diagnosis and Treatment*. *Int J Med Students*. 2015. Sep-Dec .Vol 3: Issue 3.
- 13
19. latet AD, Cohen FB. *Mechanisms of Macular Edema*. In: Schaal S, Kaplan HJ. *Cystoid Macular Edema : Medical and Surgical Management*. 2017. Springer. P7-23
- 6

20. ¹² Benitah NR, Arroyo JG. *Pseudophakic Cystoid Macular Edema*. Intl Ophthalmol Clinics. 2010;50,1:139-153.
21. Kanski JJ, Milewski SA, et al. *Acquired Macular Disorder*. In: Disease of the Macula – A Practical Approach. 2003. ISBN: 0-7234-3241-4. Mosby. P 19-35
22. De Calo TE, Romanp ³ A, Waheed NK, Duker JS. *A review of optical coherence tomography angiography (OCTA)*. International Journal of Retina and Vitreous. 2015:1(5)
23. Reid Turner R, Del Priore LV. ⁶ *Medical Management of CME Associated with Diabetes*. In: Schaal S, Kaplan HJ. *Cystoid Macular Edema : Medical and Surgical Management*. 2017. Springer. P77-87.
24. Prasad PS, Devgan U. *Evaluating and managing post-op CME*. 2014. Diakses pada: 8 Agustus 2017, dari <http://www.ophtalmologymanagement.com/issues/2014/august-2014/evaluating-and-managing-post-op-cme>
25. ⁵ Conway MD, Canakis C, Rallatos CL, Peyman GA. *Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema*. Jour of cataract and refractive surgery. 2003: 29(1).p27-33

MEMAHAMI ASPEK MOLEKULAR MACULAR EDEMA

ORIGINALITY REPORT

% **7**

SIMILARITY INDEX

% **5**

INTERNET SOURCES

% **4**

PUBLICATIONS

% **3**

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	qdoc.tips Internet Source	% 1
2	Klaassen, Ingeborg, Cornelis J.F. Van Noorden, and Reinier O. Schlingemann. "Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions", Progress in Retinal and Eye Research, 2013. Publication	% 1
3	cwww.intechopen.com Internet Source	% 1
4	bmcophthalmol.biomedcentral.com Internet Source	<% 1
5	www.update-software.com Internet Source	<% 1
6	Submitted to University of Melbourne Student Paper	<% 1
7	Submitted to AUT University Student Paper	<% 1
8	Submitted to University of Birmingham Student Paper	<% 1
9	learn.karger.com Internet Source	<% 1
10	tel.archives-ouvertes.fr Internet Source	<% 1

11	Internet Source	<% 1
12	odpcli.com Internet Source	<% 1
13	www.ijms.info Internet Source	<% 1
14	worldwidescience.org Internet Source	<% 1
15	hdl.handle.net Internet Source	<% 1
16	"Macular Surgery", Springer Science and Business Media LLC, 2020 Publication	<% 1
17	e-catalog.nlb.by Internet Source	<% 1
18	nih.brage.unit.no Internet Source	<% 1
19	indo-investasi.com Internet Source	<% 1
20	www.syros.aegean.gr Internet Source	<% 1
21	Daniel X. Hammer, Zhuolin Liu, Jenna A. Cava, Joseph Carroll, Osamah Saeedi. "On the axial location of Gunn's dots", American Journal of Ophthalmology Case Reports, 2020 Publication	<% 1
22	doku.pub Internet Source	<% 1
23	idoc.pub Internet Source	<% 1

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 5
WORDS