PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

3116

Oleh :

AINUR RAHMAH
110 2003 010

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai gelar Dokter Muslim
pada

Fakultas Kedokteran Universitas YARSI

J a k a r t a

2010

ABSTRAK

PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Keratitis herpetik merupakan satu dari penyebab opasifikasi kornea dan kebutaan yang berkaitan dengan infeksi baik di Amerika Serikat dan negara industri. Salah satu penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah kortikosteroid. Pemberian kortikosteroid kontraindikasi pada keratitis epitelial virus herpes, tetapi penggunaannya pada fase akut penyakit stromal masih menjadi kontroversi.

Tujuan umum penulisan skripsi ini adalah untuk mengetahui tentang penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

Keratitis adalah suatu peradangan kornea yang disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah dengan terapi gabungan antara antiviral, kortikosteroid, dan dapat dilakukan pembedahan untuk menghilangkan jaringan parut. Pemberian kortikosteroid untuk keratitis disciform dan penyakit stromal meningkatkan *outcome* tanpa konsekuensi yang merugikan selama terapi atau enam bulan *follow up* setelah terapi.

Hukum asal penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah mubah. Steroid tidak hanya mempunyai efek yang menguntungkan tetapi terdapat juga efek yang merugikan. Penggunaan steroid topikal sebagai obat pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah halal.

Dalam pemberian terapi penting untuk mempertimbangkan terlebih dahulu kerugian dan keuntungan steroid topikal pada keratitis herpes simpleks. Penelitian sangat dibutuhkan untuk menemukan obat-obatan dan pengobatan alternatif lainnya.

Kata kunci : keratitis herpes simpleks, steroid topikal

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi dengan judul "PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM " ini telah kami setujui untuk dipertahankan dihadapan Komisi Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, September 2010

Komisi Penguji,

Ketua,

(dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes)

Pembimbing Medik,

(dr. Hj. Saskia N. M, Sp.M)

Pembimbing Agama,

(H. Irwandi M.Zen,Lc.,MA)

KATA PENGANTAR

بسم الله الرحمن الرحيم

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkah dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **"PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM".** Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariah, M.Kes, AIFM**, selaku Dekan FK YARSI Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
2. **Dr. Wan Nedra, Sp.A**, selaku Wakil Dekan I FK YARSI Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
3. **Dr. H. Insan Sosiawan A. Tunru, Phd,** selaku Wakil Dekan II FK YARSI Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
4. **Dr. Hj. Sri Hastuti, M.Kes** selaku Ketua Komisi Penguji Skripsi FK YARSI yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dan berkenan untuk menguji penulis.

5. **dr. Hj. Saskia N. M., Sp.M** selaku Pembimbing medik yang telah banyak membantu dan memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas ini. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
6. **H. Irwandi M.Zen,Lc.,MA** selaku Pembimbing Agama yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas ini. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan hidayah-Nya.
7. **Keluarga tercinta,** terima kasih atas dorongan, semangat, kasih sayang dan do'a yang tidak pernah putus yang telah diberikan sehingga skripsi ini terselesaikan.
8. **Staff Perpustakaan Universitas YARSI Jakarta**, yang telah membantu penulis dalam mencari buku sebagai bahan referensi penulisan skripsi ini.
9. **Sahabat di Universitas YARSI Jakarta**, yang telah memberikan dukungan dan semangat untuk menyelesaikan skripsi.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah mendukung dan membantu tersusunnya skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga penyusunan ini dapat lebih baik sesuai dengan hasil yang diharapkan.

Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillah, semoga Allah SWT selalu meridhoi kita semua dan tulisan ini dapat bermanfaat.

Jakarta, September 2010

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....

ABSTRAK i

LEMBAR PERSETUJUAN ii

KATA PENGANTAR iii

DAFTAR ISI vi

DAFTAR TABEL ix

BAB I. PENDAHULUAN 1

1.1. LATAR BELAKANG 1

1.2. PERMASALAHAN 4

1.3. TUJUAN 4

1.4. MANFAAT 5

BAB II. PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI KEDOKTERAN 6

2.1. KERATITIS HERPES SIMPLEKS 6

2.1.1. PENGERTIAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS 6

2.1.2. EPIDEMIOLOGI KERATITIS HERPES SIMPLEKS 6

2.1.3. ETIOLOGI KERATITIS HERPES SIMPLEKS 7

2.1.4. KLASIFIKASI KERATITIS HERPES SIMPLEKS 10

2.1.5. PATOFISIOLOGI KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 14

2.1.6. GEJALA KLINIS KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 15

2.1.7. DIAGNOSA KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 17

2.1.8. PEMERIKSAAN PENUNJANG KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 18

2.1.9. PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 20

2.2. STEROID TOPIKAL..... 27

2.2.1. PENGERTIAN STEROID TOPIKAL..... 27

2.2.2. MEKANISME STEROID TOPIKAL..... 32

2.3. PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS 37

2.3.1. INDIKASI PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 37

2.3.2. EFEK SAMPING PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 41

BAB III . PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI ISLAM 45

3.1. STEROID TOPIKAL DALAM PANDANGAN ISLAM..... 45

3.2. KERATITIS HERPES SIMPLEKS DALAM PANDANGAN ISLAM..... 49

3.3. PENGGUNAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS DALAM PANDANGAN ISLAM..... 54

BAB IV . KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN KERATITIS HERPES SIMPLEKS..... 62

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN 65

5.1. KESIMPULAN..... 65

5.2. SARAN 67

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR TABEL

TABEL 2.1 30

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Keratitis herpetik merupakan satu dari penyebab opasifikasi kornea dan kebutaan yang berkaitan dengan infeksi baik di Amerika Serikat dan negara industri. Ini juga merupakan indikasi primer untuk transplantasi kornea di Amerika. Keratitis herpes simpleks merupakan penyebab kebutaan kornea kedua setelah trauma di Amerika Serikat. Manifestasi okuler dari keratitis herpetik disebabkan dua tipe infeksi herpes, baik herpes simpleks virus (HSV) atau herpes zoster (HZ). Di seluruh dunia, diperkirakan 10 juta orang telah terinfeksi penyakit mata herpetik yang disebabkan HSV. Di Amerika Serikat saja kasus HSV kira-kira berjumlah 20.000 untuk diagnosis baru dan 28.000 kasus dengan reaktivasi setiap tahunnya (Slonim dkk,2008).

Frekuensi keratitis herpes simpleks di Amerika Serikat adalah sebesar 5% di antara seluruh kasus kelainan mata. Di Negara-negara berkembang insidensi keratitis herpes simpleks berkisar antara 5,9-20,7 per 100.000 orang tiap tahun. Di Tanzania 35-60% ulkus kornea disebabkan oleh keratitis herpes simpleks (Suhardjo, 1995).

Keratitis herpes simpleks merupakan salah satu penyebab yang umum dari ulkus kornea. Kira-kira 90% populasi adalah *carrier* herpes simpleks virus. Gambaran khas dari herpes simpleks virus yang *ubiquitous* merupakan infeksi primer yang tidak disadari yang sering sembuh secara spontan. Banyak orang

kemudian menjadi *carrier* dari virus neurotropik yang dapat menyebabkan infeksi berulang bila berada pada ganglion trigeminal. Infeksi kornea selalu terjadi berulang. Infeksi primer herpes simpleks pada mata timbul sebagai blefaritis atau konjungtivitis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Jabs, diperkirakan terdapat 50.000 kombinasi baru dan kasus kekambuhan dari penyakit HSV okuler setiap tahunnya di Amerika Serikat. Berulangnya penyakit dapat dipicu oleh pengaruh dari luar (seperti paparan dari sinar ultraviolet), stress, menstruasi, defisiensi imunologi yang umum, atau demam karena infeksi (Lang,2000).

Pengobatan keratitis herpes simpleks makin berkembang semenjak ditemukannya idoksunidina pada tahun 1962, kemudian diikuti dengan penemuan vidarabina; namun ternyata kedua obat tersebut bersifat toksik terhadap set kornea normal. Penemuan obat-obat anti viral terus berkembang dengan ditemukannya asiklovir, gansiklovir, dan penggunaan interferon tetes mata (Suhardjo,1995). Pemberian kortikosteroid kontraindikasi pada keratitis epitelial virus herpes, tetapi penggunaannya pada fase akut penyakit stromal masih menjadi kontroversi. Untuk menjelaskan isu ini, kelompok *Herpetic Eye Disease* mengevaluasi penggunaan prednisolone fosfat pada dosis yang di-*tapering* bersamaan dengan trifluridine selama sepuluh minggu periode terapi. Penelitian ini menunjukan bahwa pasien yang menerima kortikosteroid mengalami perbaikan lebih cepat daripada dengan plasebo. Sekarang ini dasar untuk penggunaan yang bijaksana antiviral pada terapi keratitis stomal akut (Halabis,2005).

Penggunaan klinik dari kortikosteroid topikal tidak tanpa resiko dari efek samping yang secara potensial dapat menjadi serius. Masalah yang paling umum

dihadapai adalah peningkatan tekanan intra okuler pada individual, disebut juga "*steroid responders*" (Halabis,2005).

Dalam Islam hukum asal benda yang berbahaya adalah haram. Di sini ada suatu kaidah yang menyeluruh dan telah diakuinya dalam syariat Islam, yaitu bahwa setiap muslim tidak diperkenankan makan atau minum sesuatu yang dapat membunuh, lambat ataupun cepat, misalnya racun dengan segala macamnya; atau sesuatu yang membahayakan termasuk makan atau minum yang terlalu banyak yang menyebabkan sakit. Sebab seorang muslim itu bukan menjadi milik dirinya sendiri, tetapi dia adalah milik agama dan umatnya. Hidupnya, kesehatannya, hartanya dan seluruh nikmat yang diberikan Allah kepadanya adalah sebagai barang titipan (amanat). Oleh karena itu dia tidak boleh meneledorkan amanat itu.

Firman Allah:

بَيْنَكُمْ بِالْبَاطِلِ إِلا أَنْ تَكُونَ تِجَارَةً عَنْ تَرَاضٍ مِنْكُمْ وَلا تَقْتُلُوا أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا

Artinya : "*Janganlah kamu membunuh diri-diri kamu, karena sesungguhnya Allah Maha Belas-kasih kepadamu.*" (an-Nisa': 29)

Namun, menurut sebagian ahli fakir membolehkan dalam keadaan darurat setelah diyakini bahwa satu-satunya obat yang mungkin didapatkan sebagai penyembuh dan tidak ada obat yang dapat menggantikannya.

Dari uraian di atas, penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks sebaiknya dilakaukan dengan bijaksana. Dokter harus menentukan dan melanjutkan eveluasi kembali kebutuhan individual pasien untuk

kortikosteroid, pemilihan dosis, rute, agen, durasi terapi, dan keuntungan terapetik relatif dibandingkan dengan efek yang mungkin berbahaya. Hal-hal tersebut menarik minat penulis untuk membahasnya lebih lanjut. Mudah-mudahan pembahasan ini dapat memberikan masukan yang berguna bagi kita semua. Amin.

1.2. Permasalahan

1. Apakah defenisi keratitis herpes simpleks ?
2. Bagaimana penatalaksanaan keratitis herpes simpleks ?
3. Bagaimana penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks ?
4. Bagaimana pandangan Islam mengenai penggunaan steroid topikal pada penetalaksanaan keratitis herpes simpleks ?

1.3 Tujuan

a. Tujuan umum

Diketahuinya penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks ditinjau dari sudut kedokteran dan Islam.

b. Tujuan khusus

1 Untuk mengetahui defenisi keratitis herpes simpleks.

2 Untuk mengetahui penatalaksanaan keratitis herpes simpleks.

3 Untuk mengetahui penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks ditinjau dari kedokteran.

4 Untuk mengetahui penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks ditinjau dari Islam.

1.4. Manfaat

1. Bagi Universitas Yarsi

   Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai bahan bacaan bagi mahasiswa/i yang lain dan dapat menambah khasanah perpustakaan serta masukan bagi Civitas akademika fakultas kedokteran Universitas Yarsi.

2. Bagi teman sejawat

   Skripsi ini diharapkan bermanfaat dalam memperkaya pemahaman kita mengenai bahaya penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks.

3. Bagi penulis

   Skripsi ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks yang InsyaAllah berguna bagi penulis kelak setelah menjadi dokter dan menambah pengalaman dalam membuat tulisan ilmiah yang baik dan benar.

4. Bagi masyarakat

   Skripsi ini diharapkan dapat memperkaya wawasan terhadap penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks.

BAB II

PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1. Keratitis Herpes Simpleks

Kelainan mata yang disebabkan oleh infeksi virus herpes simpleks meliputi bleparitis, konjungtivitis, keratitis, uveitis, dan glaukoma sekunder. Keratitis herpes simpleks merupakan radang kornea yang disebabkan oleh infeksi virus Herpes simpleks tipe 1 maupun tipe 2. Di negara-negara barat 90% dari populasi orang dewasa dilaporkan memiliki antibodi terhadap herpes simpleks. Namun demikian, hanya kurang dari 1% yang menimbulkan kelainan pada mata. Sebagian besar bersifat sub-klinis dan tidak terdiagnosis (Suhardjo,1999).

2.1.1. Pengertian Keratitis Herpes Simpleks

Keratitis adalah suatu peradangan kornea yang disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur (Vaughan dkk, 2000).

2.1.2. Epidemiologi Keratitis Herpes Simpleks

Dari beberapa variasi strain dari virus herpes simpleks, HSV-1 merupakan penyebab utama untuk infeksi herpes okuler. Sementara infeksi okuler dari HSV-2 jarang, umumnya merupakan hasil dari kontak dari sekresi genital yang infeksius. Episode awal dari keratitis herpetik dapat dimulai dari berbagai usia dan biasanya merupakan kasus ulangan. Angka kekambuhan

infeksi HSV okuler meningkat sesuai dengan lamanya setelah infeksi awal yang meningkat:

a. 20% pada 2 tahun post infeksi
b. 40% pada 5 tahun post infeksi
c. 67% pada 7 tahun post infeksi

Penelitian keratitis herpetik yang lain dilakukan di Rochester, Minnesota oleh Liesegang dkk menemukan bahwa kebanyakan kelainan pada epitel terjadi pada 63% kasus. Kelainan stroma lebih jarang yaitu 6% kasus. Kebanyakan infeksi HSV adalah subklinik. Lima puluh hingga delapan puluh persen dari orang dewasa adalah seropositif untuk HSV-1, dan 20-40% dewasa adalah seropositif untuk HSV-2. Ini diperkirakan bahwa di seluruh dunia, lebih dari 90% populasi telah terpapar HSV-1 dan menjadi seropositif sebelum usia 50 tahun. Seropositivitas dapat memperkirakan tingkat infeksi yang sebenarnya. Penelian terbaru menunjukan bahwa lebih dari 95% DNA HSV-1 berada pada air mata dan saliva. Sebagai tambahan, penelitian pada cadaver menunjukan tingkat yang sama dari positivitas HSV-1 oleh *polymerase chain reaction* (PCR) pada ganglia trigeminal (Slonim.1998).

2.1.3. Etiologi Keratitis Herpes Simpleks

Menurut Remeijer (2004) virion dari famili Herpesviridae memiliki morfologi yang khas. Kapsid ikosadeltahedral mengelilingi inti opak elektron dimana DNA *double stranded* berada. Kapsid ini sendiri dikelilingi oleh *tegument* dan *envelope* viral. *Envelope* viral merupakan permukaan terluar

dari virion dimana glikoprotein yang dikode virus, diperlihatkan seperti *spike*, dan tertanam.

Secara keseluruhan ukuran virion bervariasi dari 120 nm-300nm. Genom DNA *double stranded* berkisar 120 hingga 230 kilo *base* sepasang (kb). Genom virus herpes simpleks (HSV) atau *human herpes virus type-1* (HHV-1), prototipe dari *Alphaherpesvirinae*, memiliki sebuah organisasi yang unik. Ini terdiri dari molekul linier *double stranded* dengan beberapa rangkaian yang berulang dan terbalik. DNA memiliki dua *streches* dari rangkaian yang unik, satu panjang (*unique long sequence*,U_L) dan satu lebih pendek (*unique short sequence*, U_S). Setiap *sequence* panjang diikat oleh DNA berulang identik yang lebih pendek, DNA viral terdiri dari rangkaian yang berulang pada terminal dan internal. Karena keberagaman jumlah *reiteration*, ukuran dari genom individual ini dapat bervariasi lebih dari 10 kb. Genom dari virus herpes mengkode sekitar 80 protein. Protein ini memiliki fungsi pengaturan, (seperti polimerase DNA), atau protein struktural, (seperti glikoprotein). Glikoprotein memediasi perlekatan virus dengan sel, kapsid bertindak sebagai vektor DNA viral, dan beberapa protein *tegument* yang dilibatkan pada inisiasi replikasi viral. Baik glikoprotein dan protein struktural telah ditunjukan memainkan peranan respon imun inang.

Famili *Herpesviridae* terdiri sebuah kelompok virus DNA yang besar yang kuno adalah tersebar luas pada binatang di dunia, memiliki mamalia, ikan, burung dan reptil sebagai spesies *host* mereka. Mereka diklasifikasikan menjadi tiga sub familial α, β, dan γ, utamanya diawali pada basis *tropism*

jaringan dan patogenesis yang berkaitan, tetapi untuk memperjelas banyaknya basis homolog rangkaian DNA. Herpes virus memeiliki kisaran *host* yang relatif bervariasi, siklus replikasi yang relatif pendek, penyebaran pada kultur yang cepat, destruksi sel yang terinfeksi yang efisien, dan kecenderungan untuk membangun infeksi yang laten pada jaringan saraf. Mereka termasuk HSV-1 (HHV-1), HSV-2 (HHV-2) dan virus varicella zoster (VZV; HHV-3).

Herpes virus β memiliki variasi *host* yang terbatas. Siklus reproduksi adalah panjang dan progresi infeksinya lama pada kultur. Sel yang terinfeksi menjadi membesar (sitomegali). Latensi dibangun padasel limforetikuler, ginjal dan kelenjar secretory. *Human β herpes virus* termasuk cytomegalovirus (CMV;HHV-5), HHV-6, dan HHV-7.

Herpes virus γ memiliki variasi *host* yang sangat terbatas. Virus pada kelompok ini menginfeksi limfosit T atau B yang spesifik, menyebabkan litik atau infeksi laten. *Human γ-herpes virus*termasuk Epstein-Barr virus (EBV; HHV-4) dan HHV-8.

Infeksi HSV okuler yang berulang diduga merupakan reaktivasi dari virus HSV sebelumnya yang menetap secara dorman pada ganglion trigeminal. HSV dapat bermigrasi ke axon syaraf sehingga menyebabkan infeksi yang litik pada jaringan okuler. Sering kali pada pasien menderita penyakit mata tanpa pernah menderita infeksi mata primer sebelumnya. Bukti juga menunjukan bahwa virus berada secara laten pada jaringan korneal, yang menjadi sumber potensial untuk berulangnya penyakit. Penekanan imun dapat berperan pada pengaktivan infeksi herpes. Namun demikian teori dari infeksi

HSV kornea yang laten sebagai penyebab berulangnya penyakit masih menjadi kontroversi.

2.1.4. Klasifikasi Keratitis Herpes Simpleks

Menurut Slonim (2008), keratitis HSV dapat dibagi menjadi 4 kategori :

a. keratitis epitelial
b. keratopati metaherpetik
c. keratitis stromal
d. endotelitis

a. Infectious Epithelial Keratitis

Infectious Epithelial Keratitis adalah penyakit HSV okuler yang paling sering terjadi, merupakan infeksi yang aktif dari epitel kornea. Pada penelitian jangka panjang yang dilakukan oleh Jabs, kelainan epitel merupakan gejala okuler yang paling sering pada keratitis epitelial infeksius, yang terjadi pada 63% episode. Karakteristik kelainan ini adalah vesikel, dendritik ulkus, dan ulkus geografik. Walaupun vesikel merupakan tanda yang paling dini dari replikasi virus yang aktif pada epitelium korneal, namun jarang terlihat pada awal penyakit. Pasien dengan riwayat keratitis HSV dapat timbul vesikel tanpa adanya gejala klinik.

Ulkus dentritik berasal dari *coalescence* dari vesikel pada kornea. Ini merupakan gejala yang paling sering terjadi dari keratitis herpes HSV. Pada

ulkus dendritik aktif menunjukan pewarnaan floresens yang positif. Ulkus yang berbentuk *bulbus* terminal yang bercabang, bentuk linier, batas ulkus tampak epitel yang membengkak dan berwarna terang dengan floresens serta pinggirannya dapat terwarnai dengan Rose Bengal atau *lissamine green*. Jika terjadi proses penyembuhan, epitelium yang berbentuk dendritiform yang sedikit meninggi dan pewarnaan floresens yang negatif. Ulkus geografik berkembang ketika ulkus yang terinfeksi melebar dan bentuknya tidak lagi linier. Batas yang berkerut atau berrbentuk geografik dari ulkus geografik membedakannya dari batas yang rata dari ulkus metaherpetik. Hal ini disebabkan oleh virus yang bermultiplikasi dan merupakan efek dari terapi anti virus.

b. Metaherpetic Keratopathy

Ulkus kornea yang non-infeksius ditandai dengan kerusakan stroma yang disebabkan oleh infeksi sebelumnya. Keratitis metaherpetik merupakan proses penyembuhan yang tidak adekuat infeksi herpes yang aktif. Keadaan ini merupakan proses penyembuhan yang ditandai dengan perbaikan dari epitel korneal sebagai akibat dari inervasi yang terputus dan berkurangnya pembentukan air mata, atau oleh kerusakan stromal dibawah epithelium harusnya menyembuh.

Ini sering terlihat pada pada pasien keratitis epithelium infeksius yang berulang dan atau endotelitis disciform HSV. Keadaan tersebut menjadi

penyebab kerusakan pada membran basal dan stroma. Penggunaan jangka panjang antiviral topikal dapat mengeksaserbasi kondisi ini.

Tanda awal dari keratopati metaherpetik adalah *patch* yang ireguler pada permukaan kornea, berkurangnya *luster* korneal, erosi epitel pungtata. Erosi ini dapat berlanjut membentuk defek epitelial yang persisten, yang dapat menjadi ulkus pada stroma dan menghasilkan opasitas putih-keabuabuan. Ulkus metaherpetik umumnya berbentuk oval dengan batas yang rata dan terletak pada fisura interpalpebra, berlokasi pada daerah korneal sentral atau parasentral inferior. Komplikasi dari keratopati metaherpetik adalah parut stromal, neovaskularisasi, nekrosis dan perforasi.

Bebat kelopak mata yang diberikan lubrikasi tanpa pengawet, lensa kontak balut, serum autolog dapat digunakan sebagai penatalaksanaan keratopati metaherpetik. Penggunaan antiviral memberi sedikit manfaat untuk menghentikan multiplikasi virus tetapi dapat juga menjadi toksik. Jika dicurigai keratitis metaherpetik, tetapi tidak ditemukan adanya virus dapat diberikan antivirus oral seperti acyclovir.

c. Keratitis Stromal

Keratitis stromal melibatkan lapisan yang lebih dalam dari kornea, dapat mengakibatkan parut korneal dan hilangnya pengelihatan. Keratitis stromal terjadi pada 25% pasien dengan penyakit epitel. Episode yang sering berulang membutuhkan transplantasi kornea. Inflamasi stromal kornea dapat

menjadi gejala utama keratitis herpetik, ini juga dapat terjadi sekunder terhadap keratitis epithelial infeksius, keratopati metaherpetik, atau endotelitis.

Inflamasi intrastromal destruktif yang disebabkan oleh *necrotizing stromal keratitis* dapat menyebabkan penipisan dan perforasi dalam waktu singkat. Faktor resiko yang mungkin ada adalah penggunaan kortikosteroid topikal tanpa disertai dengan antiviral. Keratitis stromal imun mempengaruhi lapisan yang lebih dalam dari kornea dan menyebabkan parut stromal dan edema disciform.

Kortikosteroid topikal yang disertai dengan antiviral dapat digunakan untuk mengobati inflamasi stromal anterior. Ulkus yang tidak berespon terhadap terapi ini dapat dilakukan dengan *tarsorrhapy.* Lensa kontak permeabel-gas yang rigid dapat digunakan untuk mengkoreksi astigmatism ireguler yang disebabkan dari keratitis stromal kronik karena adanya sedikit resiko tambahan untuk berulangnya penyakit. *Descemetocele* atau perforasi pada mata mengalami yang inflamasi dapat diterapi dengan adesif jaringan dan kontak lensa balut.

d. Endotelitis

Endotelitis ditandai dengan *keratic precipitates* (KP), yang terdapat pada stromal dan edema epitelial, dan tidak adanya infiltrat stroma atau neovaskularisasi. Ini diduga merupakan reaksi imunologi terhadap antigen pada sel endotelial, hal ini adalah peranan virus yang hidup. Endotelitis dapat terjadi beberapa bulan hingga tahun setelah episode *Infectious Epithelial*

Keratitis. Berdasarkan pada penelitian Jabs, kelainan inflamasi intraokuler (iritis atau uveitis) terjadi pada 4% episode penyakit herpetik okuler.

Kepadatan infiltrat stroma, ulserasi dan nekrotik dapat disebabkan keratitis bakterial atau fungal. *Haze* subepitelial dan parut atau infiltrat seluler difus, *immune ring*, infiltrat stromal dengan atau tanpa neovaskularisasi, pembuluh darah *ghost* dapat terjadi pada kornea. Replikasi viral pada keratosit dan inflamasi *host* yang berat memberikan respon terhadap kaskade antibodi-komplemen yang bereaksi pada antigen virus dalam stroma. Edema disciform dan edema difus biasanya diterapi dengan kortikosteroid. Pembedahan refraktif kornea baik insisi atau laser dapat mengaktivasi keratitis HSV. Keratitis atau adanya riwayat penyakit HSV merupakan kontraindikasi relatif untuk pembedahan refraktif. Laporan kasus menyebutkan bahwa antiviral sistemik preoperatif dapat mencegah reaktivasi HSV yang terjadi setelah pembedahan refraktif. Pemakaian lensa kontak dilakukan untuk kepentingan optikal daripada tujuan kosmetik. Pasien sebaiknya mengetahui bahwa pemakain kontak lensa dapat menyebabkan peningkatan resiko infeksi sekunder terhadap keratitis epitelial. Pasien sebaiknya menghentikan pemakain kontak lensa pada gejala awal dari keratitis HSV yang berulang.

2.1.5. Patofisiologi Keratitis Herpes Simpleks

Infeksi primer HSV umumnya terjadi pada masa anak-anak setelah kontak dengan lesi yang terinfeksi atau saliva. Bila terdapat gejala orofaring yang merupakan manifestasi infeksi HSV hanya pada 1-6% kasus dan jarang

terjadi pada mata. Virus berada pada lokasi utama dari ganglion trigeminal bila virus dilepaskan menyebabkan herpes labialis, hal ini merupakan fenomena yang dapat terjadi berulang seumur hidup individu.

Episode okuler pertama umumnya adalah ulserasi dendritik. Ulkus dendritik tersebut lebih sering terjadi dan dikarateristikan dengan kekambuhan dan pada beberapa kasus yang progresif dapat mengganggu penglihatan. Prevalensi terjadinya penyakit ini adalah 149 kasus per 100.000 orang per tahun, manifestasi okuler terjadi pada kurang dari 1% populasi yang terpapar virus. Episode pertama keratitis berasal dari reaktivasi virus pada ganglion trigeminal, ini menunjukan bahwa virus dapat mencapai ganglion trigeminal pada saat infeksi non-okuler primer. Ketika virus pertama kali menginfeksi kornea, virus berasal dari cabang terminal divisi optalmik dari nervus trigeminal.

Episode pertama dapat menyebabkan penyakit stromal dan bahkan uveitis anterior. Jika lesi awal berkembang, ini memungkinkan virus dapat persisten di kornea khususnya jika virus telah memasuki stroma (Tullo,2003).

2.1.6. Gejala Klinis Keratitis Herpes Simpleks

Kelainan mata akibat infeksi herpes simpleks dapat bersifat primer dan berulang. Infeksi primer ditandai oleh demam, malaise, limfadenopati preaurikuler, konjungtivitis folikutans, bleparitis, dan 2/3 kasus adalah keratitis epitelial. Kira-kira 94-99% kasus terjadi unilateral, walaupun pada 40% atau lebih dapat terjadi bilateral khususnya pada pasien-pasien atopik. Infeksi primer dapat terjadi pada semua umur, tetapi biasanya antara umur 6

bulan-5 tahun atau 16-25 tahun. Keratitis herpes simpleks sebagian besar adalah kelompok laki-laki pada umur 40 tahun ke atas.

Pasien dengan manifestasi herpes simpleks okuler dapat berupa keluhan sebagai berikut : (Slonim,2008)

a. nyeri korneal

b. sensasi benda asing

c. fotofobia

d. pandangan buram

e. lakrimasi

f. kemerahan di sekitar mata, dahi dan kemungkinan hidung

g. ulserasi kornea dengan atau tanpa percabangan dendritik

Gejala-gejala subyektif keratitis epitelial meliputi: keluar air mata banyak, fotofobia, injeksi perikornea, dan penglihatan kabur. Berat ringannya gejala-gejala iritasi tidak sebanding dengan luasnya lesi epitel, berhubung adanya hipestesi atau insensibilitas kornea. Dalam hal ini harus diwaspadai terhadap keratitis lain yang juga disertai hipestesi kornea, misalnya pada: herpes zoster oftalmikus, keratitis akibat pemaparan dan mata kering, pengguna lensa kontak, keratopati bulosa, dan keratitis kronik. Gejala spesifik pada keratitis herpes simpleks ringan adalah tidak adanya fotofobia (Suhardjo,1995).

Infeksi HSV-1 dapat bervariasi karena virus secara genetik bervariasi dapat pula karena variasi resistensi *host*. Variasi dari HSV-1 yang diisolasi

akan menyebabkan dendritik yang besar, medium dan kecil. DNA HSV-1 menyebabkan penyakit stromal. Kecenderungan untuk berulangnya penyakit tampaknya menjadi sebuah properti dari komposisi genetik khusus dari virus.

Keratitis herpetik biasanya terjadi unilateral tetapi dapat juga bilateral. HSV okuler dapat bermanifestasi sebagai efek yang merugikan setelah operasi (seperti katarak, LASIK, transplantasi korneal) bahkan pada pasien tanpa riwayat HSV sebelumnya (Slonim,2008)

2.1.7. Diagnosa Keratitis Herpes Simpleks

Diagnosis dari keratitis herpetik dapat sulit ditegakan sehingga menyebabkan keterlambatan terapi yang tepat. Beberapa terapi dapat menyebabkan eksaserbasi pada keratitis herpetik jika pemberiannya tidak tepat. Metode diagnostik dan terapi yang terbaru dapat membantu meningkatkan *outcome* untuk penyakit ini (Slonim,2008).

Diagnosis keratitis herpes simpleks ditegakan berdasarkan pada manifestasi klinik penyakit. Beberapa penelitian laboratorium dapat membukti infeksi herpes. Beberapa pendekatan diagnostik telah digunakan untuk infeksi herpes okuler. (Remeijer,2004)

Pada umumnya diagnosis keratitis HSV adalah berdasarkan riwayat dan manifestasi klinik, biasanya dilengkapi dengan kultur viral. Virus yang diisolasi pada kultur sel untuk deteksi virus infeksi harus distandarisasi. Pemeriksaan ini tidak selalu tersedia pada praktek dokter spesialis mata. Kultur virus merupakan tehnik yang tidak sensitif, terutama untuk isolasi

HSV-1 dari lapisan kornea yang lebih dalam. Kultur hanya ditemukan positif pada keratitis herpetik dengan defek epithel. *Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan pemeriksaan laboratorium pencarian yang sensitif dan memiliki keuntungan dapat mendeteksi DNA atau RNA dalam jumlah kecil. Deteksi DNA HSV oleh PCR tidak diperlukan apabila sudah didapat virus pada pemeriksaan lain. (Remeijer,2004)

Banyak lesi lain yang menyerupai lesi dendritik atau dendriform, termasuk *epitheliopathy* yang dapat dilihat pada kornea yang mengalami penyembuhan setelah ulkus dendritik, seperti abrasi kornea yang mengalami penyembuhan, dan tahap dini dari keratitis acanthamoeba. Terdapat 66% ISK unilateral disebabkan oleh HSV. (Remeijer,2004)

2.1.8. Pemeriksaan Penunjang Keratitis Herpes Simpleks

Menurut Hahn (2000) terdapat pemeriksaan penunjang untuk menegakan diagnosa keratitis herpes simpleks :

a. Pengukuran Titer Antibodi Sirkulasi

Metode ini membandingkan titer antibodi sirkulasi HSV antara fase akut dan fase konvalensen, 4-6 minggu setelah onset. Namun kebanyakan orang memiliki antibodi HSV sirkulasi pada usia 5 tahun, sehingga ini jarang digunakan kecuali pada herpes okuler primer.

b. Pewarnaan Pulasan Kornea

Pemeriksaan sitologi dari pewarnaan Giemsa dapat menunjukan sel epitel yang mengalami degenerasi balon dengan infiltrat monositik atau polimorfonuklear. Dapat terlihat sel epitelial multinuklear atau intranuklear eosinofilik Lipschutz tipikal dari infeksi HSV. Pewarnaan Wright, eosin-hematoxylin, *Papanicolaou methylene blue* ,dan *Paragon multiple* juga dapat digunakan. Tehnik ini mudah dilakukan tetapi tidak spesifik untuk memastikan infeksi herpes.

c. Kultur Virus

Diagnosis pasti adalah dengan pemeriksaan kultur dari epitelial atau lesi stromal yang positif. Tehnik ini dilakukan pada masa akut, tingkat kultur yang positif adalah 70%. Dibutuhkan beberapa hari untuk mengetahui hasilnya dan fasilitas untuk kultur.

d. Tehnik Imunologikal

Tehnik imunomorfologikal seperti mikroskop elektron imunofloresen, pewarnaan peroksidase, *radioimmunoassay agar gel immunodiffusion* merupakan tehnik yang sensitif tetapi memerlukan tehnik dan peralatan yang lebih rumit. Seperti metode serologi, pewarnaan antibodi floresen dari kerokan kornea dapat dilakukan secara cepat dan dapat menunjukan adanya antigen herpetik. *Immune adherence haemagglutination assay,* and *enzyme-linked immunosorbent assay* (*ELISA*) juga tersedia.

e. Reaksi Rantai Polimerase

Reaksi rantai polymerase digunakan untuk diagnosis penyakit okuler herpetik. Spesimen yang digunakan adalah dasar ulkus kornea, epitel kornea, air mata, aqueous humor dan vitreus. Tehnik ini sangat sesuai untuk bidang oftalmologi. Dibandingkan dengan kultur virus, tehnik ini lebih cepat, lebih efektif dari segi biaya, sensitif, dan spesifik. Walaupun pemeriksaan ini tidak praktis di kebanyakan rumah sakit tetapi menjadi tes diagnostik yang menjanjikan untuk masa yang akan datang.

2.1.9. Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks

Menurut Slonim (2008) panduan terapi untuk keratitis herpetik telah diajukan oleh berbagai pengarang tetapi tidak digunakan secara universal. Dengan mempertimbangkan konsekuensi potensial yang akan terjadi pada keratitis herpes simpleks, maka konsultasi ke dokter spesialis mata dengan segera adalah sangat penting. Kebanyakan episode keratitis epitel HSV sembuh secara spontan dalam tiga minggu, tujuan terapi utama adalah untuk meminimalkan kerusakan stromal dan parut.

a. Antiviral

Institusi nasional *Health's Herpetic Eye Disease Study* (HEDS) melakukan beberapa percobaan klinik secara acak untuk mengevaluasi terapi antiviral oral dan steroid topikal terhadap keratitis herpetik. Hasil dari

penelitian HEDS merubah standar penatalaksanaan dengan menyatakan hasil berikut ini :

a. Acyclovir oral (400 mg perhari) yang digunakan untuk mengobati penyakit stromal dan iritis adalah tidak bermanfaat.
b. Acyclovir oral profilaksis selama tiga minggu tidak bermanfaat untuk menghentikan progesi dari penyakit epitel herpes menjadi penyakit stromal.
c. Pasien yang diobati dengan acyclovir oral memiliki 41% pengurangan tingkat kekambuhan dari semua bentuk dari infeksi HSV okuler.
d. Acyclovir oral menurunkan kejadiaan keratitis stromal HSV hingga 50% selama terapi dilanjutkan.
e. Terapi steroid prednisolon yang ditambah dengan terapi antiviral menguntungkan pada penyakit akut yang ditandai dengan tidak adanya *detriment* selama emam bulan *follow-up*.

Data HEDS menyatakan bahwa pasien dengan berulangnya penyakit memiliki resiko lebih besar untuk terjadi kekambuhan lagi. Selama episode ulangan, lamanya waktu penyakit aktif rata-rata adalah 28,4 hari dan angka kunjungan rata-rata ke dokter spesialis adalah 5,9 per episode. Pengurangan angka berulangnya penyakit yang tercatat disebabkan oleh penggunaan acyclovir oral. Penemuan HEDS menyatakan bahwa pengaruh ekonomi terhadap keratitis HSV akan menurunkan penggunaan terapi acyclovir profilaksis pada pasien dengan kekambuhan stromal yang sering. Resiko terapi jangka panjangnya lebih besar daripada manfaatnya pada pasien dengan

penyakit epitel. Pengurangan tingkat kekambuhan keratitis stromal dengan penggunaan acyclovir menunjukan bahwa replikasi virus memiliki peranan pada keratitis stromal, walaupun belum ditentukan peranan replikasi virus dan respon imun. Salah satu alasan mengapa acyclovir oral tidak memberikan proteksi yang lengkap untuk mengurangi kekambuhan adalah penyebaran dan banyaknya virus yang ada. Infeksi HSV pada permukaan dapat dihambat tetapi tidak dengan infeksi HSV pada ganglia.

Agen antiviral topikal merupakan terapi pilihan terbaru untuk mengobati keratitis herpetik HSV. Pemberian sediaan yang spesifik berdasarkan pada manifestasi dan keparahan penyakit. Pemberian dapat dilakukan walaupun tidak ada hasil kultur atau antigen yang dapat memastikan adanya infeksi.

Trifluridine topikal (trifluorothymidine, TFT, Vitrop®, Monarch Pharmaceuticals) 1% tetes digunakan 9 kali sehari untuk mengobati herpes epitel. Terapi TFT menghasilkan 97% penyembuhan dalam dua minggu jika tidak ada faktor yang mengagregasi. Derivat antiviral dari thymidine, TFT bergabung dengan DNA virus dan sel sehat sehingga dapat menyebabkan toksisitas epitel. Terapi jangka panjang sebaiknya dilakukan dibawah pengawasan untuk memonitor sitotoksik. Terapi alternatif untuk keratitis herpetik adalah *ointment* acyclovir topikal (Zovirax®, GlaxoSmithKline, generic) diberikan mulai dari lima kali sehari dengan pemberian dosis *tapering off* jika telah terdapat proses penyembuhan. *Ointment* acyclovir telah digunakan di Eropa dan memiliki efikasi baik. Namun pasien sering merasa

tidak nyaman dengan terapi ini karena pandangan yang kabur dan ketidaknyamanan dari *ointment*.

Antiviral yang berhubungan dengan acyclovir juga digunakan untuk mengobati keratitis herpetik. Valacyclovir (Valtrex®, GlaxoSmithKline) merupakan *prodrug* oral yang berubah menjadi acyclovir obat aktif sehingga mempengurangi gejala keratitis HSV. Valacyclovir lebih dipilih daripada acyclovir oral karena absorbsinya cepat sehingga menghasilkan konsentrasi di darah yang lebih tinggi. Walaupun biaya awalnya lebih mahal daripada acyclovir oral, lebih sedikit obat yang dibutuhkan sehingga membuat biaya terapi lebih murah. Ini dapat digunakan pada bersamaan dengan lensa bebat dan air mata tanpa pengawet untuk mengobati ulkus stadium lanjut. Ini merupakan alternatif atau terapi tambahan untuk pasien yang memiliki kesulitan untuk meneteskan obat seperti anak-anak. Valacyclovir juga merupakan obat pilihan untuk kekambuhan yang sering atau terapi jangka panjang karena profil keamanan yang baik.

Famciclovir (Famvir®, Novartis Pharmaceutical) adalah *prodrug* analog guanine oral yang dirubah menjadi penciclovir yang merupakan metabolit aktif. Famciclovir adalah alternatif yang efektif dibandingkan dengan acyclovir atau valacyclovir oral untuk mengobati infeksi HSV dan *varicella zoster virus* (VZV). Famciclovir dapat mengurangi produksi DNA dan replikasi virus, belum diteliti keefektivannya sebagai terapi keratitis HSV.

Ganciclovir juga menghambat infeksi dan replikasi HSV dengan mekanisme farmakologi yang sama dengan acyclovir. Gancyclovir topikal

tersedia dalam formulasi-jel akuos. Distribusi pada mata sama dengan air mata sehingga distribusinya homogen pada seluruh mata dengan retensi yang lebih lama. Formulasi ini meningkatkan toleransi terhadap sensasi perih dan terbakar dan gangguan visual dibandingkan dengan *oinment* acyclovir.

Konsentrasi trifosfat gancyclovir pada sel sepuluh kali lipat lebih tinggi daripada trifosfat acyclovir dan menurun secara lambat. Setiap penelitian menyimpulkan jel topikal gancyclovir 0,15% sama efektif dengan *ointment* acyclovir 3% dengan tolerabilitas yang lebih besar. Jel acyclovir merupakan pilihan untuk virus herpes dibandingkan dengan TFT. Ini tidak menghambat sintesis DNA seluler *host* sebagaimana TFT sehingga diharapkan memiliki profil keamanan yang terbaik. Pada penelitian awal, gancyclovir dan TFT secara sinergis potensial menghasilkan pilihan terapi yang lebih efektif di masa yang akan datang. Jel gancyclovir merupakan terapi lini pertama terapi dari keratitis herpetik superficial akut di Eropa dan telah tersedia lebih dari 10 tahun.

Terapi masa depan yang potensial lainnya adalah antiviral yang menghambat helicase-primase. Mekanisme kerjanya berbeda dari antiviral sebelumnya dengan menghambat multiplikasi DNA viral *double-stranded.* Penelitian tambahan menunjukan efektivitas yang terbaik dan keamanan terhadap terapi keratitis herpetik.

b. Kortikosteroid

Percobaan HEDS menunjukan bahwa steroid dapat efektif untuk mengobati keratitis herpetik akut. Pemberian kortikosteroid untuk keratitis disciform dan penyakit stromal meningkatkan *outcome* tanpa konsekuensi yang merugikan selama terapi atau enam bulan *follow up* setelah terapi. Kombinasi dari terapi kortikosteroid dan antiviral dapat digunakan untuk mengobati keratitis stromal dan endotelitis. Awalnya, terapi streroid topikal sering diresepkan bersamaan dengan medikasi antiviral untuk mencegah atau membatasi keratitis epitelial litik. Sediaan yang ada menggunakan agen antiviral topikal dan korstikosteroid dengan frekuensi yang sama (dimulai dengan 4x/hari) hingga pemberian dosis steroid dapat dikurangi hingga satu kali sehari atau kurang (setidaknya selama 3 bulan). Untuk pasien dengan *necrotizing stromal keratitis,* antiviral sistemik dipilih karena untuk menekankan tosisitas korneal. Penyakit stromal yang berulang dapat diterapi dengan kortikosteroid selama masa aktif tetapi penghentian prematur dapat menyebabkan parut tambahan. Dosis minimal sebaiknya diberikan kurang dari 3 bulan dan ditambah dengan antiviral oral ketika penyakit menjadi inaktif.

c. Pilihan Pembedahan

Pembedahan kornea dilakukan untuk memperbaiki parut dan aberasi yang disebabkan oleh keratitis herpetik dapat dijadwalkan ketika pasien sudah tidak memiliki gejala untuk beberapa minggu.

1. Keratoplasti

Penetrating keratoplasty (PKP) yang dilakukan untuk memperbaiki pengelihatan dapat diindikasikan pada pasien dengan :

a. opasitas korneal yang signifikan dan dapat lihat, penipisan stromal, perforasi korneal
b. parut korneal yang mengurangi penglihatan
c. pembentukan descemetocele
d. berlanjutnya inflamasi yang tidak responsif terhadap terapi

Pada mata yang tidak mengalami inflamasi setelah pembedahan sebelumnya, prognosis untuk keberhasilan *graft* hingga lebih dari 80%. Penggunaan terapi antiviral profilakstik untuk 12 bulan setelah PKP dapat menurunkan tingkat kekambuhan keratitis dendritik HSV dan dapat juga meningkatkan *survival* terhadap *graft*. Pada kasus kegagalan PKP, keratoprostesis Dohlman dapat digunakan untuk memperbaiki pengelihatan.

Teori dari infeksi HSV korneal yang laten sebagai penyebab penyakit berulang menjadi kontroversi. Graham dan Assil mencatat bahwa tingkat kekambuhan keratitis herpetik setelah PKP tidak berubah karena kekambuhan adalah hasil dari reaktivasi virus yang laten pada ganglion nervus.

2. Phototherapeutic Keratectomy/ Photorefraction Keratectomy

Laser *eximer* digunakan untuk *phototherapeutic keratectomy* (PTK), atau *Photorefraction Keratectomy*, sebuah modalitas novel dalam pengobatan dari sejumlah kelainan korneal superficial termasuk parut superficial. Ini

digunakan sebagai strategi tunggal atau sebagai strategi tambahan pada tehnik pembedahan kornea tradisional. Koreksi optikal dapat juga dilakukan menggunakan laser. Acyclovir atau valacyclovir oral profilaktik (500 mg perhari) sebaiknya diberikan setidaknya dua hari sebelum prosedur dan dilanjutkan setidaknya dua minggu setelah terapi.

3. Photorefractive Keratectomy

Photorefractive keratectomy (PRK) merupakan pembedahan refraktif lainnya yang dapat digunakan untuk mengobati keratitis herpetik. Laser *eximer* yang digunakan pada peralatan PRK merupakan sinar cahaya ultraviolet dingin yang dapat mengablasi secara akurat sedikit jaringan yang sangat tipis dari permukaan kornea untuk membentuknya kembali. Ini dipilih untuk pasien dengan pupil yang lebih lebar atau kornea yang tipis. Untuk pasien dengan parut superfisial yang ringan pada keratitis herpetik, PRK dapat menghilangkan parut dan memperbaiki kesalahan refraksi. Acyclovir atau valacyclovir oral profilaktik (500 mg per hari) sebaiknya diberikan setidaknya dua hari sebelum prosedur dan dilanjutkan setidaknya dua minggu setelah prosedur (Slonim,2008).

2.2. Steroid Topikal

2.2.1. Pengertian Steroid Topikal

Kortikosteroid merupakan hormon steroid yang dihasilkan oleh korteks adrenal yang pembuatan bahan sintetik analognya telah berkembang

dengan pesat. Penggunaan preparat kortikosteroid ini dimulai pertama kali di Amerika, kurang lebih 50 tahun yang lalu berupa hidrokortison. Sejak itu, berbagai spektrum produk dihasilkan dan berbagai upaya dilakukan agar efek terapeutiknya meningkat tetapi efek sampingnya berkurang.

Terdapat berbagai macam klasifikasi Kortikosteroid. Klasifikasi dapat dibuat berdasarkan jenis kortikosteroid itu sendiri, atau berdasarkan jenis formulasinya, maupun berdasarkan variasi konsentrasi dari satu jenis kortikosteroid tertentu. Variasi konsentrasi ini menggambarkan perbedaan jumlah bahan aktif yang terdapat dalam masing-masing sediaan. Klasifikasi yang umum dipakai, didasarkan atas efek vasokonstriksi suatu kortikosteroid. Hal ini karena potensi vasokonstriksi akan sejalan dengan efektivitas klinisnya. Terdapat berbagai klasifikasi, tetapi sebagai contoh diberikan penggolongan potensi kortikosteroid atas 7 golongan (Ardhie,2004).

Efek samping ini secara langsung bergantung pada potensi kortikosteroid dan lama serta cara penggunaannya. Secara umum, anak-anak, orang tua dan pasien dengan kelainan yang luas akan mempunyai risiko yang lebih tinggi. Pada anak-anak, disebabkan karena mereka mempunyai rasio luas permukaan tubuh terhadap berat badan yang relatif lebih tinggi. Beberapa upaya yang harus dilakukan guna mengurangi kemungkinan efek samping kortikosteroid: (Ardhie,2004)

a. Perhatikan usia pasien, lokasi kelainan, dan luasnya lesi.

b. Secara umum, gunakan kortikosteroid potensi terendah yang masih dapat mengatasi kelainan. Umumnya, aplikasi diperlukan 2 kali sehari, kecuali mometason furoat, yang cukup sekali sehari.

c. Perhatikan potensi kortikosteroid yang dipilih. Biasanya, untuk pasien anak-anak, cukup digunakan kortikosteroid grup VI atau VII. Sedangkan pada kasus dewasa, dapat kortikosteroid grup III sampai dengan VI. kortikosteroid yang lebih poten (grup I dan II) umumnya diperlukan untuk kasus yang kurang responsif atau dalam jangka pendek, untuk kasus eksaserbasi akut.

d. Selanjutnya, potensi dapat diturunkan sesuai dengan perbaikan kondisi klinis. Pasien harus diinformasikan untuk tidak menghentikan pemakaian obat secara mendadak guna mencegah kekambuhan penyakitnya, tetapi juga tidak terus menerus memakai kortikosteroid. Perlu diketahui, kadang efek samping terjadi karena pasien menggunakan kortikosteroid tidak sesuai anjuran yang diberikan, dengan mengulang pengobatan sendiri.

e. Untuk area lipatan kulit dan wajah, umumnya cukup kortikosteroid grup V sampai dengan VII, karena adanya absorbsi yang lebih tinggi.

Berikut ini adalah kortikosteroid topikal yang digunakan dalam oftalmologi : (Vaughan, 2000)

a. Salep hidrokortison, 0,5%

b. Suspensi prednisolon asetat, 0,125% dan 1%

c. Larutan prednisolon Na fosfat, 0,125% dan 1%

d. Suspensi deksametason Na fosfat, 0,1%; salep 0,05%

e. Suspensi medrysone, 1%

f. Suspensi flourometolon, 0,1% dan 0,25%

Tabel 2.1. Derajat Potensi Kortikosteroid (Ardhie,2004)

Potensi	Nama Generik	Nama Dagang, konsentrasi, vehikulum
Superpotent agents		
Kelompok I	*Betamethasone dipropionate*	*Diprosone OV 0.05%, ointment, crea, lotion*
	Clobetasol propionate	*Dermovate 0.05%, ointment, cream*
Highly potent agents		
Kelompok II	*Betamethasone dipropionate*	*Diprosone 0.05%, ointment*
	Desoximetasone	*Topcort 0.05% gel; 0.25% ointment*
	Halcinonide	*Halog 0.1%, cream*
	Mometasone furoate	*Elocon 0.1%, ointment*
Potent agents		
Kelompok III	*Betamethasone dipropionate*	*Diprosone 0.05%, lotion*
	Desoximetasone	*Topcort 0.05%, emollient cream*
	Fluticasone propionate	*Cultivate 0.005%, ointment*
	Triamcinolone acetonide	*Kenacort A 0.1%, ointment 1%, ointment*
Kelompok IV	*Fluocinolone acetonide*	*Synalar 0.025%, ointment*
	Mometasone furoate	*Elocon 0.1%, cream, lotion*
	Triamcinolone acetonide	*Kenalog 0.1%, ointment*
Kelompok V	*Fluocinolone acetonide*	*Synalar 0.025%, cream*
	Fluticasone propionate	*Cutivate 0.05%, cream*
	Hydrocortisone butyrate	*Locoid 0.1%, ointment, cream*
	Prednicarbate	*Dermatop 0.1%, cream*
	Triamcinolone acetonide	*Kenacort A 0.1%, cream*
Mildly potent agents		
Kelompok VI	*Alclometasone dipropionate*	*Perderm 0.05%, ointment, cream*
	Fluocinolone acetonide	*Synalar 0.01%, solution*
	Desonide	*Apolar 0.05%, cream OINT*
Kelompok VII	*Hydrocortisone*	*Enkacort 1% and 2.5% cream*

2.2.2. Mekanisme Steroid Topikal

Kerja kortikosteroid pada pemakaian topikal umumnya adalah sebagai berikut: (Nugroho,1978)

1. Anti inflamasi.
2. Menghambat reaksi alergi.
3. Mengurangi/membatasi permeabilitas membran.
4. Menekan terjadinya jaringan granulasi dengan jalan mencegah proliferasi sel.
5. Mengakibatkan vasokonstriksi, sehingga ektravasasi serum dicegah dan mengurangi oedem serta rasa gatal.

Pada pengamatan telah diketahui bahwa efek kortikosteroid topikal akan menurun bila dipergunakan dalam jangka lama (beberapa minggu). Tetapi efek ini akan segera muncul kembali bila digunakan preparat kortikosteroid yang lain atau bila aplikasi kortikosteroid dihentikan sementara untuk kemudian dipakai lagi. Gejala toleransi yang muncul kembali ini disebut *Tachyphylaxis.* Mengingat adanya gejala tersebut maka kortikosteroid topikal sebaiknya digunakan secara periodik dari pada dipakai secara kontinyu. Pada umumnya dianggap bahwa preparat dengan konsentrasi tinggi akan bekerja lebih baik dan mempunyai efek yang lebih kuat (Nugroho,1978).

Warner dan Hansen menggunakan preparat betamethasone valerate dalam konsentrasi 0, 1% dan 1% sebagai obat kulit, ternyata tidak ada perbedaan respons pada pengobatan Discoid Lupus Erythematosus. Alan Kupferman dan Howard M Leibowiiz dalam penyelidikannya dengan

Kupferman dan Howard M Leibowiiz dalam penyelidikannya dengan prednisolone acetate 0,125% dan 1 % sebagai tetes mata. Hasilnya tidak ada perbedaan yang bermakna dari konsentrasi kedua preparat tersebut pada kornea maupun dalam cairan humor. Juga tidak ada perbedaan yang bermakna mengenai kemampuan untuk menekan inflamasi pada kornea (Nugroho, 1978).

Dextran-Blue 2000 telah digunakan sebagai pertanda untuk menetapkan efek steroid pada transfer molekul besar melalui kornea. Pada parut kornea superfisial diaplikasikan steroid secara topikal secara hebat meningkatkan transfer kromofor melalui kornea pada keadaan *in vivo*, tetapi memiliki sedikit efek pada keadaan *in vitro*. Ini membuktikan bahwa efek steroid adalah proses aktif. Virus herpes simpleks memiliki berat molekul dan konfigurasi yang sama dengan kromofor yang digunakan, penelitian menjelaskan salah satu aspek bagaimana steroid dapat memiliki efek yang merugikan adalah ketika digunakan pada saat terdapat virus. Keratitis yang disebabkan virus herpes simpleks sering merupakan proses yang ringan dan terbatas. Pemberian steroid secara lokal dapat meningkatkan keparahan penyakit. Tujuan pemberian steroid dapat dijelaskan untuk keratitis herpetik adalah peningkatan replikasi virus, peningkatan resistensi viral, penurunan resistensi imunologikal kornea, dan penurunan resistensi pasif korneal oleh perubahan substansi dasar. Tiga pertama dari hipotesis ini telah dibantah secara eksperimental. Usaha untuk menyangkal hipotesis yang disebutkan terakhir belum menyakinkan. Penelitian *histochemical* dari kornea kelinci

yang diterapi dengan kortison tidak mengungkapkan perubahan yang dapat terlihat pada karateristik pewarnaan dari mukopolisakarida stromal atau kolagen. Ini diketahui dari sejumlah penelitian biokimia bahwa steroid menghambat pembentukan mukopolisakarida dan pewarnaan histokimia mengambarkan substansi dasar kornea, ini tidak memberikan keadaan fungsionalnya yang detil. Investigasi ini merupakan usaha untuk menguji salah satu aspek dari integritas fungsional dari substansi dasar kornea pada binatang yang diterapi dengan steroid yang diaplikasikan secara topikal. Penelitian dilakukan untuk menetapkan apakah lewatnya makromolekul yang mengandung *bound marker-dye* secara kovalen dapat terfasilitasi. Makromolekul yang dipilih memiliki dimensi yang sama dengan virus herpes virus.

Bukti dari eksperimen ini mengindikasikan bahwa steroid dapat mempercepat lewatnya molekul yang besar melalui stroma kornea pada kornea yang mengalami deepitelisasi. Kornea mengandung 200 lamela, yang terdiri dari fibril kolagen yang tertanam secara paralel pada matrix mukoid dari air dan mukopolisakarida. Fibril kolagen pada lamella umumnya berjalan paralel satu dengan yang lain, fibril pada lamelar yang berdekatan berjalan pada sudut yang berbeda satu dengan yang lain. Pengaturan *semiwoven* memungkinkan menjadi satu faktor untuk menghalangi lewatnya partikel yang besar transkorneal. Matriks mukoid yang mengelilingi fibril memberikan resistensi tambahan dengan kecenderungan untuk mengikat fibril kolagen menjadi lebih atau kurang *rigid*, dari ukuran biasanya. Ini diketahui baik

dengan penelitian binatang atau kultur jaringan bahwa steroid menghambat pembentukan mukopolisakarida dan kolagen. Sebagai contoh, sebuah perubahan yang diinduksi steroid dari integritas mukopolisakarida dapat melemahkan kolagen dan mukopolisakarida disekitarnya. Ini dapat menekan *lattice* yang relatif rigid dari fibril kolagen dan sehingga membolehkan partikel asing lebih mudah lewat melalui celah fibrilar. Derajat penetrasi dari Dextran-Blue 2000 secara linear berkaitan dengan lamanya waktu terapi steroid mendukung hipotesis bahwa steroid meningkatkan penetrabilitas kornea dengan menekan pembentukan atau perubahan kolagen atau mukopolisakarida atau keduanya, daripada dengan penghentian efek seperti penyebaran faktor langsung dan segera. Hasil dari eksperimen *in vitro* adalah sesuai. Inkubasi dengan Dextran-Blue 2000 pada semua binatang memperlihatkan lebih banyaknya penetrasi yang jelas dari molekul secara lateral pada daerah limbal yang terpapar daripada secara vertikal melalui stroma. Fibril kolagen stroma berjalan *perpendicular* dari bidang anterior-posterior kornea dan transversa stroma pada sudut *perpendicular* yang acak pada bidang ini, fibril menghalangi molekul yang berdifusi dengan *lattice* yang menutupi bidang anterior-posterior, tetapi relatif tersusun pada ujung limbus. Sehingga penetrasi lateral pada limbus lebih mudah terjadi daripada penetrasi anteroir-superior. Ini mengejutkan bahwa pada binatang yang diterapi dengan dexametasone optalmik untuk lima hari sebelumnya pada kornea yang diinkubasi secara *in vitro* tidak menunjukan peningkatan penetrasi Dextran-Blue ketika dibandingkan dengan kelinci yang tidak

diterapi. Kornea yang tidak diterapi sebelumnya tidak memperlihatkan peningkatan difusi Dextran-Blue ketika diinkubasi dengan dexametason adalah sesuai dengan bukti bahwa steroid tidak bertindak sebagai faktor yang menyebar langsung dan segera.

Pada penelitian *in vitro* perbedaan kemampuan penetrasi antara sklera dan kornea dijelaskan oleh anatomi yang diketahui dari dua struktur tersebut, sedangkan fibril kolagen dari kornea dilapisi satu dengan yang lain pada bidang paralel, lapisan dari sklera ini secara intens *interwoven* seperti pola *basket-weave*. Sehingga sklera menjadi sebuah penghalang lateral yang lebih *formidable* daripada kornea. Ini telah didukung oleh penelitian inkubasi dimana Dextran-Blue 2000 gagal untuk penetrasi pada potongan jaringan sklera yang diisolasi. Inkubasi dari *corneal-scleral junction* menunjukan penetrasi makromolekul pada sisi kornea dari limbus, tetapi tidak pada sisi sklera. Sebagaimana pengalaman yang telah dijelaskan terdahulu dengan kornea utuh, baik steroid *in vivo* maupun *in vitro* terlihat peningkatan penetrasi Dextran-Blue 2000 pada sklera. Berdasarkan data laboratorium ini, terlihat bahwa steroid yang diaplikasikan secara topikal mendorong difusi makromolekul melewati stroma kornea dengan menekan rekonstitusi fase kolagen normal dan mukopolisakarida setelah perubahan biokimia. Walaupun Dextran-Blue 2000 adalah molekul yang tidak bergerak, tidak terdapat alasan untuk mempercayai bahwa mekanisme yang sama tidak berlaku pada organisme hidup dengan molekul yang sama, seperti virus herpes simpleks. Virus ini merupakan virus *berenvelope*, ikosahedral. Virus ini umumnya

berbentuk sferikal, tetapi ini mampu menjadi *pleomorhism* karena *envelope* yang mengelilinginya tidak *rigid*. Ini membolehkan beberapa plastisitas untuk ukuran dan bentuk. Virus yang matur, ber*envelope* memiliki diameter 1.800 Angstrom; inti nukleokapsid sentralnya adalah 1.000 A. Sebagaimana yang telah dijelaskan, diameter Dextran-Blue 2000 yang efektif tidak diketahui sevara pasti tetapi mungkin diperkirakan antara 230 hingga 3.000 A. Sehingga, kemampuan streroid untuk meningkatkan penetrasi Dextran Blue 2000 pada stroma korneal dapat juga meningkatkan penyebaran virus herpes (Robbins,1975).

2.3. Penggunaan Steroid Topikal Pada Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks

2.3.1. Indikasi Penggunaan Steroid Topikal Pada Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks

Pada dasarnya ketidakseimbangan imunitas penderita dapat menyebabkan terjadinya aktivasi virus herpes dan selanjutnya mampu menimbulkan keratitis. Suatu keratitis dendritika yang akut kadang-kadang disertai dengan riwayat penurunan pertahanan penderita mengenai kesehatannya maupun imunosupresi penderita oleh penyakit yang mendasari. Kadang-kadang seseorang penderita dapat menerangkan riwayat stres yang bersifat psikogenik, adanya demam, dan lain-lain. Kondisi imunosupresi dapat juga terjadi akibat penggunaan kortikosteroid sistemik yang menimbulkan

aktivasi keratitis herpes simpleks. Pada infeksi virus mula-mula kadar IgM meningkat, kemudian kadar IgG dalam darah juga meningkat dan akhirnya tampak antibodi IgA dalam sekresi mukosa. Selanjutnya dikatakan, bahwa antibodi menghancurkan virus ekstraseluler. Virus yang bergabung dengan antibodi terutama dengan IgA akan dicegah perlekatannya dengan sel membran dan menginfeksi jaringan. Reaksi hipersensitivitas tipe II (sitotoksik) yang ditingkatkan oleh IgG antibodi memudahkan fagositosis dan netralisasi virus. Dalam keratitis virus herpes simpleks yang kambuh, terjadi kelainan kornea yang khas ialah keratitis dendritik yang kadang-kadang sebagai keratitis marginal. Virus herpes simpleks tipe stromal disertai oleh reaksi tipe IV dapat terjadi pada penderita yang mengalami depresi sistem imun akibat penggunaan kortikosteroid, karena usia lanjut, atau karena penyakit sistemik. Keratitis disiformis dapat merupakan hasil reaksi tipe IV terhadap antigen virus herpes. Dengan pemberian kortikosteroid sedikit dapat menghasilkan kejemihan kornea sebagian atau seluruhnya akibat hilangnya udem dan infiltrat. Penanganan dilakukan dcngan melakukan debridemen atau khemoterapi topikal atau keduanya akan mampu mencegah sintesa virus, terutama untuk yang akut. Obat-obat antiviral seperti asiklovir dan kortikosteroid dapat diberikan untuk keratitis stromal. Pcmbcrian vitamin A akan mcningkatkan sintesis antibodi dan dapat dibcrikan bersama-sama dcngan pcmberian hidrokortison. (Gunawan,1993)

Pendekatan yang lebih rasional difasilitasi dengan klasifikasi yang detail dari berbagai manifestasi segmen anterior yang terlibat oleh HSV.

yang tepat memiliki peranan penting pada penatalaksanaan keratitis stromal. (Tullo,2003)

Menurut Remeijer (2004) stroma kornea dapat dipengaruhi oleh infeksi HSV kornea melalui mekanisme yang bervariasi. Keratitis stromal dapat lebih berat dan manifestasinya lama sehingga menyebabkan inflamasi kronik. Ini dapat diklasifikasikan sebagai *immune stromal keratitis* (ISK) dan *necrotizing stromal keratitis* (NSK). Dua manifestasi ini secara mutual eksklusif dan mungkin sebuah *continuum*.

Immune stromal keratitis dapat bermanifestasi sebagai parut stromal superfisial atau disebut juga '*ghost scars*', keratitis stromal infiltratif yang lebih dalam. Bentuk dari ISK yang jarang terjadi adalah lesi stromal yang berbentuk cincin putih atau yang disebut *immune ring*. Respon inflamasi yang menyebabkan infiltrat seluler. Edema, neovaskularisasi dan parut korneal adalah hasil dari fibrosis dan destruksi jaringan.

Gambaran NSK yang predominan adalah nekrosis dengan kehilangan jaringan, sering dengan edema pada fase aktif. Gambaran klinik dapat muncul sedikit cepat dan terkadang diperberat dengan terapi. Edema dan neovaskularisasi lebih berat dibandingkan dengan ISK. Parut korneal sering menyebabkan astigmatisme ireguler yang dapat sangat mengganggu pengelihatan.

Keratitis disciform terjadi hingga 17% pasien dengan HSK yang berulang. Keratitis Disciform tampak sebagai area edema stromal yang berbentuk cakram. Ini dapat menyebabkan ulkus dendritik epitel yang lebih

berbentuk cakram. Ini dapat menyebabkan ulkus dendritik epitel yang lebih superficial. Ulkus dendritik dapat tidak terjadi setelah episode HSK superficial. Inflamasi stroma diduga merupakan respon imun yang dimediasi lambat terhadap paparan kornea sebelumnya terhadap virus herpes simpleks. Pasien dapat memiliki riwayat episode sebelumnya yang dapat menyebabkan parut, *ghost vessel* dan desensitivitas korneal.

Keratitis stromal herpes simpleks diduga merupakan hasil dari respon imun, terapi bertujuan pada mencegah terjadinya respon imun ini dengan pemberian steroid topikal. Jika keratitis stromal disciform terjadi bersamaan dengan ulkus dendritik penting untuk menunda pemberian steroid topikal terlebih dahulu untuk memberi kesempatan terapi antiviral bekerja. Ketika terlihat perbaikan epitel, terapi steroid topikal dapat ditambahkan. Ketika keratitis stromal terjadi tanpa disertai penyakit korneal superficial, pasien sebaiknya diberikan terapi antiviral topikal sebagai profilakasis melawan reaktivasi penyakit epitel. Pada kasus ini, banyak dokter mengobati secara empiris dan memberikan dosis steroid dengan Viroptic. *Herpetic Eye Disease Study* (HEDS) menyarankan dosis medikasi antiviral empat kali sehari adalah adekuat, steroid sebaiknya diturunkan bertahap secara lambat. Ini tidak lazim untuk pasien dengan keratitis stromal yang berulang untuk memberikan dosis pemeliharaan steroid kosentrasi rendah seperti prednisolone 0,12% untuk waktu yang lebih lama.

Terapi antiviral pada ISK diberikan bila diduga terdapatnya virus dan untuk mencegah reaktivasi berat selama terapi steroid. Antiviral topikal

antiviral oral efektif pada penyakit mata stromal. Tajam penglihatan akan membaik pada 6 bulan secara signifikan pada banyak pasien.

Terapi steroid pada keratitis stromal menurunkan resiko keratitis stromal yang resisten atau progresif hingga 68% dan menyebabkan waktu resolusi yang pendek secara signifikan. Dosis steroid tergantung pada keparahan penyakit. Pada penyakit kornea ini jarang memerlukan pemberian dosis melebihi dexamethasone 0,1% enam kali sehari. Ketika edema dan hiperemi berkurang penurunan dosis dapat dimulai secara lambat.

2.3.2. Efek Samping Penggunaan Steroid Topikal Pada Penatalaksanaan Keratitis Herpes Simpleks

Kortikosteroid dapat berfungsi sebagai penekan reaksi inflamasi okuler tetapi juga merupakan agen yang dapat membuat cedera. Pemberian kortikosteroid merubah metabolisme karbohidrat, protein dan lipid, sebagaimana mempengaruhi hampir semua sekresi endokrin lainnya, keseimbangan garam dan air, dan sejumlah besar reaksi enzimatik sehingga bahwa kortikosteroid memiliki efek samping (Becker, 1964)

Patterson dan Jones melaporkan bahwa, pasien dengan keratitis stromal herpes simpleks yang diterapi dengan kortikosteroid topikal selama 4 bulan, 42% pada kelompok plasebo berlanjut menjadi keratitis epitelial herpetik dibandingkan dengan 15% yang menggunakan *ointment* idoxuridine lima kali sehari. Lebih lanjut Sundmacher menunjukan bahwa solusio trifluridine lima kali sehari mengurangi kejadian keratitis epithelial dari 21%

lima kali sehari. Lebih lanjut Sundmacher menunjukan bahwa solusio trifluridine lima kali sehari mengurangi kejadian keratitis epithelial dari 21% pada kelompok placebo hingga menjadi 0% pada kelompok trifluridine selama 4 bulan terapi dengan dexamethasone. Virabidine dan *ointment* acyclovir juga efektif mencegah keratitis epithelial HSV selama terapi kortikosteroid. *Herpetic Eye Disease Study* (HEDS) menyetujui profilaksis trifluridin untuk semua pasien penelitian dengan keratitis stromal atau iridocyclitis dan menemukan bahwa keratitis epithelial HSV berulang pada 4,6% selama 16 minggu terapi dan *follow up.* Acyclovir oral sama efektifnya dengan antiviral topikal untuk pencegahan penyakit epitelial yang berulang selama terapi keratitis stromal HSV. Dua percobaan HEDS mengevaluasi peranan acyclovir oral sebagai terapi keratitis stromal HSV atau iridocycilitis pada pemberian dosis terapetik pada film air mata dan akuos humor. Pada evaluasi efek acyclovir oral pada keratitis epithelial yang berulang, analisa dibatasi oleh kecilnya populasi penelitian dan penggunaan trifluridine topikal pada semua pasien. Perbedaan yang tidak signifikan secara statistik menyarankan bahwa acyclovir oral yang digunakan pada percobaan HEDS memiliki efek supresi tambahan pada pasien yang menggunakan kortikosteroid topikal. Walaupun demikian kadang kala keratitis epithelial HSV dapat berulang dengan terapi kombinasi dengan agen antiviral oral dan topikal. Belum diketahui apakah resistensi antiviral memainkan peranan pada kasus yang berulang selama profilaksis antiviral.

Pada kasus NSK, baik replikasi viral dan respon imun yang berat sebaiknya diterapi secara adekuat. Pengendalian replikasi HSV dimulai dengan memodulasi respon imun. Baik antiviral sistemik dan oral sebaiknya digunakan pada dosis terapetik tinggi, dikombinasikan setelah dua hari terapi kortikosteroid.

Insiden keratitis herpetik yang sebabkan oleh streroid topikal tampaknya menjadi sangat rendah. Pemberian steroid topikal selama 6-16 minggu pada lebih dari seribu individu dengan mata normal, glaukoma sudut terbuka primer, dan dicurigai glaukoma gagal untuk menginduksi contoh tunggal dari keratitis herpetik dengan tanpa mempedulikan tonometri dan tonografi. Di lain pihak, terdapat bukti klinik dan eksperimental bahwa keratitis herpetik dapat diaktivasi atau diperburuk dengan penggunaan kortikosteroid topikal atau subkonjungtival. Ini merupakan pengalaman banyak ahli mata bahwa pasien dengan keratitis herpetik yang terlalu sering diberikan steroid topikal dapat menyebabkan *descemetocele* dan perforasi.

Banyak laporan dari glaukoma yang diinduksi oleh steroid terlihat segera setelah penggunaan obat ini. Reseptor yang mengikat steroid yang sama yang berada di kornea, sklera, iris, badan siliar juga berada di trabekula meshwork. Sementara mekanisme pasti tidak diketahui, diduga bahwa terdapat peningkatan resistensi terhadap *out flow* aqueous humor. Ini telah lama disadari bahwa agen dengan penetrasi okuler yang lebih baik memiliki aktivitas anti inflamasi yang lebih besar, tetapi juga memiliki potensi yang lebih besar untuk peningkatan IOP. Prednisolone dan dexamethasone diduga

merupakan medikasi yang sangat efektif tetapi membawa resiko terbesar untuk respon tekanan intra okuler (Halabis,2005).

Pemberian topikal glukokortikoid hanya diberikan pada kelainan-dibagian luar mata serta pada segmen anterior mata, untuk kelainan-kelainan pada segmen posterior diberikan glukokortikoid sistemik. Pemberian topical glukokortikoid dapat meningkatkan tekanan intraokular, oleh karena itu perlu pengawasan tekanan intraokular pada pemakaian glukokortikoid lokal lebih dari dua minggu (Latief).

Ini belum jelas bagaimana penyakit viral lain pada kornea dapat diagregasi oleh steroid topikal. Terdapat bukti yang menyarankan bahwa ini mungkin sesuai untuk vaksin. Terdapat juga laporan penyebaran sistemik herpes zoster setelah pemberian steroid. Infeksi trachoma dan bakterial dapat meningkat dengan steroid topikal bahkan gambaran klinik tampak seperti membaik (Halabis,2005)

BAB III

PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN HERPES SIMPLEKS DITINJAU DARI ISLAM

3.1. Steroid Topikal Dalam Pandangan Islam

Kortikosteroid pada awalnya dikenal sebagai suatu hormon yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal (*adrenal corticosteroid*) dan diketahui berasal dari metabolisme kolesterol (Agusni,2001). Hormon ini dapat mempengaruhi volume dan tekanan darah, kadar gula darah, otot dan resistensi tubuh. Berbagai jenis kortikosteroid sintetis telah dibuat dengan tujuan utama untuk mengurangi aktifitas mineralokortikoidnya dan meningkatkan aktifitas antiinflamasinya. Kortikosteroid banyak digunakan dalam pengobatan radang dan penyakit imunologik. Pemberian kortikosteroid dalam dosis farmakologik tidak hanya memberi efek antiinflamasi dan imunosupresif tetapi juga mempunyai efek yang merugikan. Kortikosteroid, baik yang diberikan secara topikal maupun sistemik dapat menekan sistem imun spesifik dan non-spesifik. Kepustakaan lain melaporkan bahwa kortikosteroid topikal juga berpengaruh terhadap sistem imun. (Roma dan Sutarman, 1993).

Meskipun masih banyak mengundang kontroversi mengenai penggunaan kortikosteroid suatu hormon korteks adrenal atau derivatnya. Kortikosteroid merupakan obat-obatan yang sangat banyak dipakai. Penggunaan klinis kortikosteroid adalah sebagai terapi substitusi terapi supressi reaksi *host versus*

graft pada transplantasi, kelainan-kelainan neoplastik jaringan limfoid dan terutama sebagai anti inflammasi sehingga diharapkan akan menghambat semua proses peradangan dan mengurangi permeabilitas kapiler yang terjadi karenanya.

Diketahui bahwa steroid memberikan efek baik pada peradangan karena :

a. Mengurangkan permeabilitas pembuluh darah
b. Mengurangkan gejala radang
c. Mengurangi pembentukan parut (Ilyas, 2006)

Dalam dunia farmasi preparat kortikosteroid dikenal sebagai tablet,spray, suntikan,supositoria, salep dan obat tetes (Nugroho,1978). Semakin maju ilmu pengetahuan semakin banyak pula ditemukan berbagai jenis kortikosteroid yang dapat digunakan secara topikal, dengan berbagai keunggulan dan efek samping yang semakin sedikit (Agusni,2001). Penggunaan preparat kortikosteroid ini dimulai pertama kali di Amerika, kurang lebih 50 tahun yang lalu berupa hidrokortison. Sejak itu, berbagai spektrum produk dihasilkan dan berbagai upaya dilakukan agar efek terapeutiknya meningkat tetapi efek sampingnya berkurang (Ardhie,2004).

Sebaiknya steroid topikal tidak dipakai pada kelainan dengan defek kornea dan tukak kornea. Steroid mempunyai efek samping sebagai berikut :

a. Menurunkan daya reaksi jaringan
b. Mengaktifkan proliferasi bakteri
c. Steroid menyembunyikan gejala penyakit lain
d. Bertambah aktif kolagenase yang merusak tukak lebih berat
e. Memberikan penyulit glukoma dan karatarak bila dipakai lama

f. Mengakibatkan midriasis pupil dan ptosis kelopak mata

g. Mengaktifkan infeksi herpes simpleks dan infeksi virus

h. Menambah infeksi herpes simpleks dan infeksi virus

i. Menambah kemungkinan infeksi jamur

j. Menambah berat radang akibat infeksi bakteri

Steroid topikal sebagai obat pada terapi berbagai penyakit hukumnya dalam Islam adalah boleh. Hal ini berdasarkan kaidah kehalalan sesuatu yang menyatakan bahwa hukum asal segala sesuatu adalah boleh dan ibahah selama tidak terdapat dalil yang mengharamkannya (Zuhroni, 2010).

وَالأَصْلُ فِيْ الأَشْيَاءِ الإِبَاحَةُ مَا لَمْ يَرِدْ دَلِيْلُ التَّحْرِيْمِ

Artinya: *"Asal (hukum) dari sesuatu (barang atau materi) adalah ibahah (boleh) selama belum ada dalil yang mengharamkannya".*

Seruan Syari' secara umum menjelaskan tentang bolehnya semua benda. Dan ibahah adalah salah satu hukum syara', karena ibahah adalah perbuatan yang di dalamnya terdapat alternatif (pilihan dari Allah) untuk meninggalkan sesuatu atau untuk melaksanakan sesuatu, sesuai dengan firman Allah Swt:

هُوَ ٱلَّذِى خَلَقَ لَكُم مَّا فِى ٱلْأَرْضِ جَمِيعًا ثُمَّ ٱسْتَوَىٰٓ إِلَى ٱلسَّمَآءِ فَسَوَّىٰهُنَّ سَبْعَ سَمَٰوَٰتٍ ۚ وَهُوَ بِكُلِّ شَىْءٍ عَلِيمٌ ﴿٢٩﴾

Artinya : *" Dia-lah Allah, yang menjadikan segala yang ada di bumi untuk kamu dan dia berkehendak (menciptakan) langit, lalu dijadikan-Nya tujuh langit. dan dia Maha mengetahui segala sesuatu. ".* (QS al-Baqarah [2]: 29)

وَسَخَّرَ لَكُم مَّا فِي ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَمَا فِي ٱلْأَرْضِ جَمِيعًا مِّنْهُ ۚ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَءَايَٰتٍ لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿١٣﴾

Artinya : *Dan dia Telah menundukkan untukmu apa yang di langit dan apa yang di bumi semuanya, (sebagai rahmat) daripada-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir.* (QS Al-Jatsiyah [45] : 13)

أَلَمْ تَرَوْا۟ أَنَّ ٱللَّهَ سَخَّرَ لَكُم مَّا فِي ٱلسَّمَٰوَٰتِ وَمَا فِي ٱلْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعَمَهُۥ ظَٰهِرَةً وَبَاطِنَةً ۗ وَمِنَ ٱلنَّاسِ مَن يُجَٰدِلُ فِي ٱللَّهِ بِغَيْرِ عِلْمٍ وَلَا هُدًى وَلَا كِتَٰبٍ مُّنِيرٍ ﴿٢٠﴾

Artinya : *Tidakkah kamu perhatikan Sesungguhnya Allah Telah menundukkan untuk (kepentingan)mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin. dan di antara manusia ada yang membantah tentang (keesaan) Allah tanpa ilmu pengetahuan atau petunjuk dan tanpa Kitab yang memberi penerangan.* (QS Luqman [31] : 20)

Jenis obat apapun boleh dipergunakan kecuali ada dalil yang mengharamkannya atau termasuk kelompok yang diharamkan. Semua bahan obat, termasuk steroid, baik yang cair maupun yang padat, setelah dilakukan penelitian merupakan bahan obat yang bermanfaat maka hukumnya boleh digunakan. Hal tersebut termasuk dalam batasan" Allah menciptakan semuanya kepadamu" di atas. Namun wajib menjauhinya jika akan mendatangkan *masyaqqat* yang diharamkan (Zuhroni, 2010).

Steroid selain bermanfaat juga mempunyai efek samping. Berdasarkan hal ini maka steroid bisa menjadi haram. Hal ini sesuai dengan prinsip bahwa segala sesuatu materi (benda) yang berbahaya, sementara tidak terdapat nash syar'i tertentu yang melarang, memerintah, atau membolehkan, maka hukumnya haram. Sebab, syariat telah mengharamkan terjadinya bahaya. Setiap yang mendatangkan mudarat hukumnya dilarang dalam syariat Islam. Seperti yang tercantum pada kaidah keharaman sesuatu yang membahayakan di bawah ini :

لا ضَرَرَ وَلاَضِرَارَ

Artinya: *"Tidak boleh membuat bahaya dan membalas bahaya."*

(H.R. Ahmad dan Ibnu Majah).

3.2. Keratitis Herpes Simplek Dalam Pandangan Islam

Keratitis adalah suatu peradangan kornea yang disebabkan oleh bakteri, virus, dan jamur. Infeksi Herpes simpleks adalah umum di seluruh dunia, di Inggris merupakan menyebabkan kebutaan paling sering, dengan 2-3% dari semua kasus yang dicatatkan di pendaftaran pusat (McGill,1987). Keratitis herpes simpleks merupakan radang kornea yang disebabkan oleh infeksi virus Herpes simpleks tipe 1 maupun tipe 2. Kelainan mata yang diakibatkan oleh infeksi virus herpes simpleks meliputi bleparitis, konjungtivitis, keratitis, uveitis, dan glaukoma sekunder (Suhardjo, 1999).

Keratitis herpes simpleks (KHS) biasanya didiagnosa berdasarkan lesi kornea yang khas atau infeksi yang kambuh. Pada kasus infeksi primer, dimana

riwayat sebelumnya tidak diketahui terdapat gambaran klinik non-spesifik dan infeksi campuran, kondisi dapat ini salah didiagnosa sebagai keratitis infeksius yang lainnya. Infeksi profunda dapat menurunkan tajam penlihatan yang disebabkan oleh opasitas korneal yang nyata dan parut. Pemahaman yang baik terhadap gambaran klinik dari HSK, penggunaan prosedur diagnosis yang cermat dan evaluasi yang seksama dari riwayat medis terdahulu memungkinkan diagnosis yang cepat dan akurat (Hahn,2000)

Infeksi HSV okuler terutama disebabkan oleh HSV-1 dan biasanya tampak sebagai infeksi berulang. HSV-1 dapat mempengaruhi area berbeda pada mata dengan berbagai tingkat keparahan tergantung pada *strain* yang dibawa pasien. *Strain* virus secara genetik ditentukan oleh lokasi spesifik pada kromosom dari berbagai *substrain* virus. HSV okuler dapat bermanifestasi sebagai *infectious epithelial keratitis*, *neurotrophic keratopathy*, *disciform stromal keratitis*, *endotheliitis*, uveitis dan retinitis (Beachkofsky dkk,2006)

Keratitis HSV dapat bermanifestasi mulai dari inflamasi superfisial dari kornea hingga penyakit okuler yang kompleks. Ini biasanya diawali dengan efek *cytopathic* dari virus dan diikuti oleh respon inflamasi, yang dapat mempengaruhi lapisan lain dari kornea. Sekuel okuler dari infeksi HSV ditentukan oleh frekuensi dan durasi episode penyakit ulangan dan respon imunologikal yang didapat. Empat kategori utama dari keratitis HSV adalah *infectious epithelial keratitis* (IEK), *neurotrophic keratopathy*, *herpetic stromal keratitis* (HSK) dan *endotheliitis*. Masing-masing terdapat subdivisi pada presentasi klinik yang lebih spesifik. (Hahn,2000)

Keratitis stromal herpetik diklasifikasikan berdasarkan patogenesis : penyakit infeksius - *viral necrotizing keratitis, ; immune disease-interstitial keratitis, immune rings, disciform keratitis,* vaskulitis limbal. (Hahn,2000)

a. *Viral Necrotising Keratitis*

Bentuk dari herpes stromal yang berat dapat bermanifestasi dari partikel virus yang infeksius atau kombinasi dari infeksi dan reaksi imun. Terapi antiviral, inflamasi korneal yang progresif dan berat dapat menyebabkan edema stromal, supurasi hipopion dan kadang kala neovaskularisasi. Ini dapat berlanjut menjadi nekrosis stromal, meleleh dengan descemetole dan perforasi. Ini sebaiknya dibedakan dengan ulkus korneal stromal yang infeksius. (Hahn,2000)

b. *Interstitial Keratitis*

Ini disebabkan oleh reaksi imun yang dimediasi-komplemen-antibodiantigen (*AAC-mediated*). *Immune rings* dan vaskulitis limbal merupakan manifestasi klinis lainnya dari penyakit AAC. Keratitis intersisial biasanya berkembang pada pasien yang memiliki herpes stromal. Pasien yang mengalami penurunan penglihatan, air mata, ketidakyamanan pada bola mata dan fotofobia. Gejala pada kornea sangat bervariasi, dari infiltrat stroma fokal hingga inflamasi nekrotik yang putih dan padat. Pembuluh darah baru dapat berkembang pada stadium apapun dan terjadi di dekat area inflamasi stroma. Opasitas stromal dan neovaskularisasi terjadi pada kornea dengan penampakan *red and white mottled.* Infeksi bakteri atau jamur sekunder harus disingkirkan. Setelah inflamasi akut

parut stromal yang *subsides, whitish* dan deposit lipid yang kekuningan sering terlihat pada lesi yang bervaskularisasi. Selama inflamasi stromal, *immune rings,* parsial atau komplit dapat terlihat fokus inflamasi stromal. Parut yang berbentuk cincin terjadi setelah keratitis aktif. Vaskulitis limbal biasanya fokal dan dikarakteristikan dengan hiperemia limbal dan edema yang nyata. (Hahn,2000)

c. *Disciform Keratitis*

Ini dapat terjadi pada pasien dengan atau tanpa riwayat herpes okuler sebelumnya. Edem stromal difus yang berbentuk cakram dapat berkembang menjadi infiltrat stromal atau neovaskularisasi. Terdapat presipitat keratik yang halus yang terdapat pada endotel. Pada kasus yang berat, terdapat lipatan Descemet dan dapat berkembangnya keratopati bullous fokal. Mungkin terdapat uveitis ringan. Pada laporan pasien, terdapat penurunan tajam pengelihatan, air mata, fotofobia dan nyeri okular tumpul. (Hahn,2000)

Keratitis herpes simpleks merupakan kelainan mata yang disebabkan oleh virus. Apabila tidak diobati maka bisa mengalami kebutaan. Oleh karena itu sebaiknya penyakit ini mendapatkan terapi yang baik. Berobat pada keratitis herpes simpleks juga sesuai dengan Islam yang memerintahkan umatnya untuk berobat apabila sakit. Pengobatan termasuk bagian sunah Nabi yang mesti diikuti, karena Nabi menganjurkan dan melakukannya, jika sakit maka harus berobat. Perintah berobat dalam sejumlah hadis juga mencakup perintah untuk mempelajari ilmu pengobatan, mengamalkan, serta memanfaatkan tenaga-tenaga

pengobatan. Seperti hadis di bawah ini yang mengisyaratkan bahwa pencarian obat sebenarnya telah tersedia (Zuhroni, 2010).

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

Artinya : *"Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan menurunkan obat dan menciptakan obat untuk setiap penyakit. Maka berobatlah dan jangan berobat dengan barang haram."* (HR Abu Dawud).

Kebolehan berobat dianggap sebagai sesuatu yang bermanfaat untuk mengurangi atau menghilangkan sakit, mengembalikannya ke keadaan normal sehingga dapat menunaikan kewajiban, tugas agama dan kehidupannya. Hukum asal berobat adalah ibahah, bahkan dalam kondisi tertentu sangat dituntut sehingga hukumnya dapat menjadi sunah atau wajib. Berobat disini hukumnya menjadi wajib karena menjaga kesehatan adalah wajib. Apabila mata sehat maka bisa beribadah dan mempelajari agama dengan baik. Tetapi semuanya dikembalikan kepada Allah karena Dia-lah Maha Penyembuh yang sebenarnya. Seperti dalam firman Allah SWT :

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya : *Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku*
(Q.S. Asy-syuara (26) : 80)

3.3. Penggunaan Steroid Topikal Pada Keratitis Herpes Simplek Dalam Pandangan Islam

Penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah dengan terapi gabungan antara antiviral, kortikosteroid, dan bisa juga dengan terapi pembedahan. Berdasarkan penelitian, terapi steroid pada keratitis stromal menurunkan resiko keratitis stromal resisten atau progresif dengan 68% dan menyebabkan waktu resolusi yang pendek secara signifikan. Terapi terbaru yang tersedia untuk kasus keratitis stromal herpetik (HSK) yang moderat dan berat termasuk kortikosteroid topikal untuk mencegah kerusakan yang ireversibel. Terapi kortikosteroid, bagaimanpun, tidak selalu efektif dan dapat diikuti dengan komplikasi seperti glukoma, katarak, infeksi dan melelehnya kornea (Heiligenhaus,1998).

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Patterson dan Jones melaporkan bahwa, pasien dengan keratitis stromal herpes simpleks yang diterapi dengan kortikosteroid topikal untuk selama 4 bulan, 42% pada kelompok plasebo berkembang keratitis epitelial herpetik dibandingkan dengan 15% diantara yang menggunakan *ointment* idoxuridine lima kali sehari.

Penelitian HEDS mengevaluasi efek steroid topikal pada keratitis stromal HSV. Regimen kortikosteroid topikal kortikosteroid topikal yang digunakan pada penelitian secara signifikan lebih baik daripada plasebo pada penggurangan persistensi atau perkembangan inflamasi stromal dan pemendekan durasi keratitis stromal HSV. Penundaan steroid selama observasi yang hati-hati untuk beberapa minggu, memperpanjang waktu resolusi tetapi tidak memiliki efek yang merusak dengan penilaian tajam pengelihatan pada 6 bulan (Liesegang,2001).

Ketika kortikosteroid diresepkan, antiviral sebaiknya digunakan bersamaan untuk mencegah reaktivasi infeksi viral. Kortikosteroid sebaiknya diturunkan dosisnya secara bertahap dalam beberapa minggu hingga bulan untuk mencegah *rebound.* Penelitian lain, bagaimanapun, menyatakan bahwa kortikosteroid dikontraindikasikan karena dapat mengeksaserbasi infeksi viral (Beachkofsky,2006).

Steroid topikal diaplikasikan pada mata dengan berbagai kondisi tetapi mereka bukan tanpa bahaya. Efek samping yang diinduksi steroid termasuk glukoma dan katarak. Lebih serius adalah pemakaian yang tidak sesuai pada keartitis infeksius, khususnya mereka dapat meningkatkan keratitis herpetik (Claoué dan Stevenson,1986). Terlihat menjadi kesepakatan umum pada banyak negara bahwa keratitis herpetik menjadi lebih sering, lebih parah, dan subjek menjadi memiliki lebih banyak komplikasi, seperti infeksi fungal sekunder, pada beberapa tahun setelah perang. Tidak ada peningkatan yang sama yang diobservasi pada frekuensi atau karakter dari manifestasi infeksi virus herpes simpleks, seperti stomatitis herpetik, *encephalitis herpetic*, hepatitis herpetik atau erupsi varicelliform Kaposi. Selama periode ini, terapi steroid topikal, dikenalkan sekitar sepuluh tahun yang lalu, telah digunakan secara luas pada terapi keratitis tetapi tidak pada herpes kutaneus dan visceral. Sejak penelitian laboratorium telah banyak menunjukan bahwa steroid topikal meningkatkan kerusakan okuler pada keratitis herpetik eksperimental pada kelinci, adanya penelitian yang dilakukan untuk usaha menentukan apakah atau tidak steroid bertanggung jawab untuk

perubahan yang tidak menyenangkan pada karakter dari penyakit korneal manusia pada dekade terakhir (Thygeson, 1960).

Berdasarkan penelitian tersebut maka dapat disimpulkan penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah halal. Hal ini sesuai dengan yang dijelaskan oleh Zuhroni, 2010 dalam bukunya tentang pandangan Islam terhadap masalah kedokteran dan kesehatan.

Hukum asal penggunaan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah mubah. Penggunaan steroid topikal sebagai obat pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah halal , hal ini berdasarkan pada kaidah di bawah ini :

﴿ الضَّرَرُ يُزَالُ ﴾

Artinya: " Kemudaratan harus dilenyapkan".

Kaidah ini menjelaskan bahwa pada prinsipnya hukum Islam adalah menghilangkan atau menjauhi yang memudaratkan, membahayakan, atau yang merusak. Efek-efek dari kemudaratan harus dihilangkan. Tidak dibenarkan memudaratkan diri sendiri dan atau orang lain (Zuhroni, 2010).

Ada dua pendapat di kalangan ulama tentang hukum berobat dengan sesuatu yang haram. Pendapat yang pertama mengharamkan secara total. Pendapat kedua membolehkan karena darurat.

a. Pendapat yang mengharamkan

Pendapat ini menyatakan bahwa apa pun dalihnya, tetap haram hukumnya bagi seorang muslim memakan hewan yang sudah diharamkan Allah untuk mengkonsumsinya. Mereka juga tidak menerima kalau dikatakan bahwa sebuah penyakit tidak ada obatnya.

Sebab ada dalil yang shahih yang menyebutkan bahwa Allah SWT tidak menurunkan penyakit kecuali disertai juga dengan obatnya.

Sesungguhnya Allah SWT menurunkan penyakit dan obat, dan menjadikan setiap penyakit ada obatnya. Hendaklah kalian berobat, dan janganlah kalian berobat dengan sesuatu yang haram." (HR Abu Dawud).

Dengan hadits ini maka penggunaan steroid pada penatalaksaan keratitis herpes simpleks hukumnya haram. Walaupun tujuannya untuk berobat atau mencari kesembuhan. Sebab tidak ada penyakit yang tidak ada obatnya. Dan obat itu sudah diturunkan Allah SWT beserta dengan turunnya penyakit. Tugas kita adalah menemukan obat yang telah Allah SWT turunkan. Bukan menggunakan obat yang diharamkan.

Bahkan ada hadits yang justru menyebutkan bahwa bila sesuatu makanan itu haram, maka pasti bukan obat. Karena Allah SWT tidak pernah menjadikan obat dari sesuatu yang hukumnya haram.

"Sesungguhnya Allah tidak menjadikan obat bagimu pada apa-apa yang diharamkankan Allah atasmu." (HR Bukhari dan Baihaqi).

Maka semakin jelas menurut pendapat ini bahwa penggunaan steroid topikal bukanlah sebuah upaya penyembuhan yang benar. Karena obat itu tidak pernah diturunkan kecuali berupa benda-benda yang halal.

b. Pendapat yang Menghalalkan

Pendapat kedua yang menghalalkan berobat dengan sesuatu yang haram, menggunakan dua dalil utama.

a. Dalil Kedaruratan

Dalam hukum syariat, ada kaidah bahwa sesuatu yang dharurat itu bisa menghalakan sesuatu yang dilarang. *Ad-Dharuratu tubihul mahdzurat.* Selain itu Allah SWT telah berfirman:

فَمَنِ ٱضْطُرَّ فِى مَخْمَصَةٍ غَيْرَ مُتَجَانِفٍ لِّإِثْمٍ ۙ فَإِنَّ ٱللَّهَ غَفُورٌ رَّحِيمٌ

Artinya : *Maka barang siapa terpaksa karena kelaparan tanpa sengaja berbuat dosa, sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.* (QS. Al-Maidah: 3)

وَمَا لَكُمْ أَلَّا تَأْكُلُوا مِمَّا ذُكِرَ اسْمُ اللَّهِ عَلَيْهِ وَقَدْ فَصَّلَ لَكُم مَّا حَرَّمَ عَلَيْكُمْ إِلَّا مَا اضْطُرِرْتُمْ إِلَيْهِ ۗ وَإِنَّ كَثِيرًا لَّيُضِلُّونَ بِأَهْوَائِهِم بِغَيْرِ عِلْمٍ ۗ إِنَّ رَبَّكَ هُوَ أَعْلَمُ بِالْمُعْتَدِينَ ﴿١١٩﴾

Artinya : *Mengapa kamu tidak mau memakan (binatang-binatang yang halal) yang disebut nama Allah ketika menyembelihnya, padahal sesungguhnya Allah telah menjelaskan kepada kamu apa yang diharamkan-Nya atasmu, kecuali apa yang terpaksa kamu memakannya. Dan sesungguhnya kebanyakan (dari manusia) benar-benar hendak menyesatkan (orang lain) dengan hawa nafsu mereka tanpa pengetahuan. Sesungguhnya Tuhanmu, Dia-lah yang lebih mengetahui orang-orang yang melampaui batas.."* (QS. Al-An'am: 119)

Namun mereka sepakat dalam menetapkan syarat-syarat yang harus terpenuhi, antara lain:

a. Terdapat bahaya yang mengancam kehidupan manusia jika tidak berobat.
b. Tidak ada obat lain yang halal sebagai ganti obat yang haram itu.
c. Adanya suatu pernyataan dari seorang dokter muslim yang dapat dipercaya, baik pemeriksaannya maupun agamanya (i'tikad baiknya).

b. *Rukhshah* (keringanan) di Masa Nabi

Selain itu mereka juga menggunakan kejadian di masa Nabi di mana - menurut mereka- ada hadits-hadits yang membolehkan berobat dengan benda najis dan haram, sebagai sebuah keringanan atau *rukhshah.*

Misalnya hadits yang menyebutkan bahwa Nabi SAW pernah membolehkan suku 'Ukl dan 'Uraynah berobat dengan meminum air

kencing unta. Hadits ini membolehkan berobat dengan najis, sebab air kencing unta itu najis menurut kebanyakan ulama. Walau pun mazhab Hanbali mengatakan bahwa air kencing unta tidak najis, karena daging unta halal dimakan.

Selain itu juga hadits dari Anas *radhiyallahu 'anhu* yang menyebutkan bahwa Rasulullah SAW memberi keringanan (*rukhsah*) kepada Zubair bin Al-'Awwam dan Abdurrahman bin Auf untuk memakai kain sutera.

Padahal begitu banyak hadits yang mengharamkan laki-laki muslim mengenakan pakaian yang terbuat dari sutera. Namun lantaran kedua sahabat itu menderita penyakit gatal-gatal, maka beliau pun memberikan keringanan untuk memakainya.

Hadits ini shahih karena terdapat di dalam dua kitab tershahih di dunia, yaitu As-Shahih ImamAl-Bukhari dan Imam Muslim.

Pada dasarnya terdapat nash bersifat umum yang menjadi patokan hukum, yakni larangan melakukan segala sesuatu yang dapat membawa kerusakan, kemudaratan atau kemafsadatan sebagaimana termaktub di dalam Al-Qur'an dan As-Sunnah sebagai berikut:

وَأَنفِقُوا۟ فِى سَبِيلِ ٱللَّهِ وَلَا تُلْقُوا۟ بِأَيْدِيكُمْ إِلَى ٱلتَّهْلُكَةِ ۛ وَأَحْسِنُوٓا۟ ۛ إِنَّ ٱللَّهَ يُحِبُّ ٱلْمُحْسِنِينَ ﴿١٩٥﴾

Artinya : "*Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, Karena Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik.*". (Q.S. Al-Baqarah (2): 195)

عَنْ ابْنِ عَبَّاسٍ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ لاَ ضَرَرَ وَلاَ ضِرَارَ

Dari Ibnu 'Abbas ra, ia berkata ; Rasulullah SAW. bersabda: *Tidak boleh berbuat kemudaratan (pada diri sendiri), dan tidak boleh berbuat kemudaratan (pada diri orang lain).* (HR. Ibnu Majah)

Bertolak dari dua nash di atas, ulama' sepakat mengenai segala sesuatu yang membawa mudarat adalah haram. Berdasarkan penjelasan di atas maka dapat disimpulkan sebagai berikut. Steroid tidak hanya mempunyai efek yang menguntungkan tetapi terdapat juga efek yang merugikan. Penggunaan steroid topikal sebagai obat pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah halal.

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGGUNAAN STEROID TOPIKAL PADA PENATALAKSANAAN HERPES SIMPLEKS

Keratitis HSV dapat bermanifestasi mulai dari inflamasi superfisial kornea hingga penyakit okuler yang kompleks. Ini biasanya diawali dengan efek *cytopathic* dari virus dan diikuti oleh respon inflamasi, yang dapat mempengaruhi lapisan lain dari kornea. Sekuel okuler dari infeksi HSV ditentukan oleh frekuensi dan durasi episode penyakit yang berulang dan respon imunologikal yang didapat. Empat kategori utama dari keratitis HSV adalah *infectious epithelial keratitis* (IEK), *neurotrophic keratopathy, herpetic stromal keratitis* (HSK) dan *endotheliitis*. Masing-masing terdapat subdivisi pada presentasi klinik yang lebih spesifik. Hilangnya pengelihatan permanen yang berkaitan dengan infeksi korneal HSV-1 disebabkan oleh respon inflamasi pada stroma kornea. Respon imun yang disebabkan oleh proses infeksi korneal HSV juga terlihat pada infeksi HSV pada lokasi non-okuler. Respon imun yang didapat oleh virus yang menginfeksi penting untuk membatasi penyebaran virus tetapi dapat memiliki efek yang merusak fungsi kornea. Terapi terbaru yang tersedia untuk kasus keratitis stromal herpetik (HSK) yang moderat dan berat termasuk kortikosteroid topikal untuk mencegah kerusakan yang ireversibel. Terapi kortikosteroid tidak selalu efektif dan dapat diikuti dengan komplikasi seperti glaukoma, katarak, infeksi dan melelehnya kornea.

Begitu banyak hasil penelitian para ahli yang menyatakan bahwa penggunaan steroid topikal bermanfaat pada keratitis herpes simpleks. Berdasarkan pada penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa penggunaan steroid pada keratitis herpes simpleks adalah halal. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT :

وَأَنفِقُوا۟ فِى سَبِيلِ ٱللَّهِ وَلَا تُلْقُوا۟ بِأَيْدِيكُمْ إِلَى ٱلتَّهْلُكَةِ ۛ وَأَحْسِنُوٓا۟ ۛ إِنَّ ٱللَّهَ يُحِبُّ ٱلْمُحْسِنِينَ

Artinya : *"Dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik"*. (Q.S. Al-Baqarah (2): 195)

عَنْ ابْنِ عَبَّاسٍ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ لاَ ضَرَرَ وَلاَضِرَا رَ

Dari Ibnu 'Abbas ra, ia berkata ; Rasulullah SAW. bersabda: *Tidak boleh berbuat kemudaratan (pada diri sendiri), dan tidak boleh berbuat kemudaratan (pada diri orang lain)*. (HR. Ibnu Majah, No.2331)

Bertolak dari dua nash di atas, ulama' sepakat mengenai segala sesuatu yang membawa mudarat adalah haram. Meskipun demikian, Islam menyuruh umatnya untuk berobat bila sakit. Berobat disini tidak hanya mempunyai arti

mengobati penyakitnya dengan datang kepada tenaga kesehatan, tetapi juga menyuruh umatnya untuk mencari dan meneliti serta menemukan obat dari penyakit. Pengobatan dalam Islam termasuk bagian sunah Nabi yang harus diikuti, karena Nabi menganjurkan dan melakukannya, jika sakit maka harus berobat. Walaupun tenaga kesehatan yang memberikan terapi, tetapi sebagai muslim haruslah diingat bahwa proses penyembuhan terhadap suatu penyakit tidak semata atas bantuan ahli pengobatan, tetapi ditentukan oleh Allah, Maha Penyembuh yang sebenarnya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.I Kesimpulan

1. Keratitis herpes simpleks adalah kelainan mata yang diakibatkan oleh infeksi virus herpes simpleks yang meliputi bleparitis, konjungtivitis, keratitis, uveitis, dan glaukoma sekunder. Keratitis herpes simpleks merupakan radang kornea yang disebabkan oleh infeksi virus Herpes simpleks tipe 1 maupun tipe 2.
2. Penatalaksanaan keratitis herpes simpleks adalah dengan terapi gabungan antara antiviral, kortikosteroid, dan dapat dilakukan pembedahan untuk menghilangkan jaringan parut. Terapi pembedahan yang dilakukan dapat berupa keratoplasti, phototherapeutic keratektomy atau Photorefraction Keratectomy, dan Photorefractive Keratectomy.
3. Keratitis yang disebabkan virus herpes simpleks sering merupakan proses yang ringan dan terbatas. Steroid topikal pada keratitis herpes simpleks diindikasikan pada keratitis stromal. Berdasarkan penenelitian, terapi steroid pada keratitis stromal menurunkan resiko keratitis stromal resisten atau progresif dengan 68% dan menyebabkan waktu resolusi yang pendek secara signifikan. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Patterson dan Jones melaporkan bahwa, pasien dengan keratitis stromal herpes simpleks yang diterapi dengan

kortikosteroid topikal untuk hingga 4 bulan, 42% pada kelompok plasebo berkembang keratitis epitelial herpetik dibandingkan dengan 15% diantara yang menggunakan *ointment* idoxuridine lima kali sehari. Lebih lanjut Sundmacher juga menunjukkan bahwa solusio trifluridine lima kali sehari mengurangi kejadian keratitis epithelial dari 21% pada kelompok placebo.

4. Penggunaan steroid topikal pada keratitis herpes simpleks tergantung dari jenis keratitisnya. Steroid topikal efektif bila diberikan pada keratitis herpes simpleks. Penggunaan steroid pada keratitis herpes simpleks adalah boleh, karena maslahah dan kebaikannya lebih utama dibandingkan dengan mudaratnya. Tetapi penggunaan steroid topikal pada keratitis jenis lainnya adalah haram hukumnya. Hal ini berdasarkan berbagai penelitian yang menyatakan bahwa penggunaan steroid topikal hanya efektif pada keratitis stromal. Hukum haram disini sesuai dengan hadis yang berbunyi :

لا ضَرَرَ وَلاَضِرَارَ

Artinya: "Tidak boleh membuat bahaya dan membalas bahaya." (H.R. Ahmad dan Ibnu Majah).

Semua tindakan pengobatan terapi kesehatan dan penggunaan metode pengobatan jika nyata-nyata bermanfaat maka hukumnya boleh, dan jika membahayakan maka hukumnya haram.

5.2 Saran

1. Untuk teman sejawat sebaiknya sebagai seorang dokter umum untuk memberikan terapi antiviral dan tidak memberikan steroid topikal pada penatalaksanaan keratitis herpes simpleks.
2. Untuk pemerintah dan instansi terkait sebaiknya instansi pemerintah maupun swasta lebih banyak melakukan dan memfasilitasi penelitian dalam bidang kesehatan untuk menemukan obat-obatan dan pengobatan alternatif lainnya.
3. Untuk alim ulama sebaiknya memberikan pengetahuan kepada masyarakat tentang hukum berobat dengan barang yang berbahaya seperti steroid topikal.
4. Untuk masyarakat bila terdapat keluhan mata yang berulang sebaiknya segera berobat ke dokter dan tidak membeli obat tanpa resep dokter.

DAFTAR PUSTAKA

Al-Qur'an dan Terjemahnya, 1998. Departemen Agama Republik Indonesia. Karya Toha Putra. Semarang.

Ardhie A, 2004. Dermatitis dan peranan steroid dalam penanganannya. Dexa media vol.17 no.4; 157-163.

Beachkotsky M, 2006. When herpes simplex won't go away. Review optometry April 15; 87-92.

Becker B, 1964. The side effects of corticosteroid. Investigative ophthalmology vol.3 no.4; 255-285.

Claoué CMP, Stevenson KE, 1986. Incidence of inappropriate treatment of herpes simpleks keratitis with steroid topical. British Medical Journal vol.292; 1450-151.

Gunawan, 1993. beberapa kelainan kornea yang berhubungan dengan imunologik. Cermin dunia kedokteran No.87;17-21.

Hahn Tae-Won, 2000. diagnosa of herpes simplex keratitis. Medical progress; 29-33

Halabis JA, 2005. Management of anterior segment pain and inflamasi. Clinical & refractive optometry vol.16 no.3; 62-63.

Heiligerhause A, 1999. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with cyclosporin A : A pilot study. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol vol.237;435-438.

Ilyas S,2006. Ilmu penyakit mata Edisi 3 Cetakan ke 3. hal 278. Balai Penerbit FKUI. Jakarta;.

Lang, 2000. Ophthalmology : a short textbook Ed.I. 132-134. Thieme . New York ;.

Liesegang TJ, 2001. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea vol.20; 1-13.

McGill J, 1987. The enigma of herpes stromal disease. British journal of ophthalmology, vol.71: 118-125.

Nugroho T, 1978. Kortikosteroid dan kelainan mata. Cermin dunia kedokteran No.13;5-7.

Remeijer L et el, 2004. Human herpes simplex keratitis : the pathogenesis revisited. Ocular immunology and inflammation vol.12 no.4;255-285.

Robbins R, 1975. A model for steroid effects in herpes keratitis. Archophthalmol vol.93; 828-830.

Slonim C, 2008. Herpetic keratitis. Ocular infection and inflammation vol.1 no.1; 3-11.

Suhardjo, 1995. diagnosis dan penatalaksanaan keratitis herpes simpleks. Cermin dunia kedokteran No.104;48-51.

Suhardjo, 1999. Penggunaan asiklovir oral pada herpes zoster oftalmikus di RSUP Dr. Sardjito. Cermin dunia kedokteran no. 122; 36-38.

Sutarman N, Roma J, 1993. Pengaruh kortikosteroid terhadap sistem imun. Cermin dunia kedokteran no. 85; 43-46.

Tullo A, 2003. Pathogenesis and management of herpes simplex virus keratitis. Eye. 17; 919-922.

Thygeson P et el, 1960. The unfavorable effect of topical steroid therapy on herpetic keratitis. Tr. Am. Ophth Soc vol.58; 245-262.

Vaughan DG,2000. Oftalmologi umum Ed.14. 136-138. Widya Medika. Jakarta.

Zuhroni, 2010. Pandangan Islam terhadap masalah kedokteran dan kesehatan. 55-63. Bagian Agama Universitas Yarsi. Jakarta.