

## Research Article

# Potential Ripasudil as Renewable Therapy to Overcome Uveitis Glaucoma through Inhibition of the Rho Kinase Pathway (ROCK)

Ilham Dhiya R<sup>1</sup>, Iskandar Purba G<sup>1</sup>, Khartika Mahardini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta-Depok

### Abstract

**Background:** Uveitis is an inflammatory disease that accounts for 300 thousand new cases of blindness each year in America, and is responsible for 5-10% of vision changes worldwide. First-line therapy for uveitis is topical corticosteroids. Unfortunately, corticosteroid use is a risk factor for glaucoma. About 20-40% of patients experience an increase in pathological intra-ocular pressure that requires secondary glaucoma therapy. To reduce this pressure, the first therapy is beta-blockers and adrenergic agonists. But in inflammatory conditions, therapeutic side effects decrease. Over the years, a new glaucoma therapy agent, Ripasudil, has emerged. Research shows that Ripasudil can not only reduce intraocular pressure in glaucoma, but also has the anti-inflammatory effect needed to treat uveitis.

**Methods:** The study of the potential of Ripasudil using literature obtained from the database publications of the journal Pubmed, Clinical Trials and Science Direct. Supporting articles are sought based on specific keywords by the inclusion criteria of articles won in the UK, publications of the past 10 years (except basic science), EBM articles level 1-3 and support the discussion of literature review.

**Results:** Ripasudil can release inflammatory cell infiltration and exudation proteins in aqueous humor. In addition, MCP-1 protein levels and IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , and MCP-1 mRNA levels in the iris-ciliary body decreased after Ripasudil administration. Clinical trials also show that Ripasudil can be used as a glaucoma therapy agent.

**Conclusion:** Ripasudil can be an updated therapy to treat glaucoma uveitis through inhibition of the ROCK pathway and treatment of proinflammatory mediators.

**Keywords** : Uveitic Glaucoma, ROCK Inhibitor, Ripasudil, Inflammation.

**Correspondence** should be addressed to M. Ilham Dhiya ; m.ilhamdhiya@gmail.com

## **Abstrak**

**Latar Belakang:** Uveitis merupakan penyakit inflamasi yang menyumbang 300 ribu kasus kebutaan baru setiap tahunnya di Amerika, serta menjadi penyebab 5-10% gangguan penglihatan di seluruh dunia. Terapi lini pertama uveitis adalah kortikosteroid topikal. Sayangnya, penggunaan kortikosteroid menjadi faktor resiko timbulnya glaukoma. Sekitar 20-40% pasien uveitis mengalami peningkatan tekanan intra okular patologis yang memerlukan terapi glaukoma sekunder. Untuk menurunkan tekanan tersebut, lini pertama terapi adalah pemberian beta-bloker dan adrenergik agonis. Namun pada kondisi inflamasi, penyerapan serta efek terapeutik obat glaukoma menurun. Beberapa tahun belakangan, muncul agen terapi glaukoma baru yaitu Ripasudil. Penelitian menunjukkan bahwa Ripasudil tidak hanya dapat menurunkan tekanan intraokular pada glaukoma, namun juga memiliki efek anti-inflamasi yang berpotensi digunakan untuk mengatasi uveitis.

**Metode:** Kajian mengenai potensi Ripasudil menggunakan literatur yang diperoleh dari pencarian secara sistematis pada database jurnal Pubmed, Clinical Trials dan Science Direct. Artikel pendukung dicari berdasarkan kata kunci spesifik dengan kriteria inklusi artikel berbahasa Inggris, publikasi 10 tahun terakhir (kecuali ilmu dasar), artikel EBM tingkat 1-3 dan mendukung bahasan kajian literatur.

**Hasil:** Ripasudil dapat menekan infiltrasi sel inflamasi dan eksudasi protein pada aqueous humor. Selain itu, kadar protein MCP-1 dan kadar mRNA IL-1b, IL-6, TNF-a, dan MCP-1 di badan iris-siliar menurun setelah pemberian Ripasudil. Uji klinis juga menunjukkan bahwa Ripasudil dapat digunakan sebagai agen terapi glaukoma.

**Kesimpulan:** Ripasudil dapat menjadi terapi terbaru untuk mengatasi uveitis glaukoma melalui penghambatan jalur ROCK dan penekanan mediator proinflamasi.

**Kata kunci** : Uveitic Glaucoma, ROCK Inhibitor, Ripasudil, Inflammation.

**Korespondensi** penulis ditujukan kepada M. Ilham Dhiya ; m.ilhamdhiya@gmail.com



## PENDAHULUAN

Uveitis merupakan penyakit inflamasi yang mengenai daerah uvea dan dapat menyebabkan gangguan penglihatan. Uveitis menjadi penyebab munculnya 300 ribu kasus kebutaan baru di Amerika.<sup>1,2</sup> Tidak hanya itu, uveitis juga menjadi penyebab gangguan penglihatan pada 5-10% populasi di dunia. Dari keseluruhan penderita uveitis, 35% diantaranya mengalami gangguan penglihatan yang signifikan hingga kebutaan.<sup>3,4</sup> Sekitar 30% kasus uveitis bersifat idiopatik atau tidak diketahui penyebabnya. Di sisi lain, 25-50% kasus uveitis terdapat penyakit kronis yang mendasari, sehingga timbul uveitis non-infeksi.<sup>1,5</sup> Prevalensi dan ekspresi fenotip dari berbagai tipe uveitis bergantung pada usia, gender, ras, distribusi geografis, pengaruh lingkungan, faktor genetik dan kebiasaan sosial.<sup>4,6,7</sup> Seiring berjalannya waktu, kecenderungan munculnya berbagai tipe uveitis berubah. Penelitian di Tokyo pada tahun 2015 menunjukkan adanya perubahan tipe uveitis dari sarkoidosis pada tahun 2004 menjadi herpetic iridocyclitis pada 2015.<sup>8</sup>

Apabila tidak ditangani dengan adekuat, uveitis dapat memicu timbulnya glaukoma yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan.<sup>9</sup> Studi klinis menunjukkan bahwa terjadi peningkatan tekanan intra-okular (TIO) patologis pada 20-40% pada pasien dengan uveitis dan pemberian terapi glaukoma sekunder pada 10-40% pasien.<sup>10-13</sup> Pada beberapa kasus,

glaukoma dapat menjadi komplikasi dari uveitis berulang.<sup>12</sup> Umumnya pada saat terjadi uveitis, terjadi penurunan TIO akibat berkurangnya produksi aqueous dan meningkatnya aliran uveoskleral. Apabila terjadi peningkatan TIO, maka hal ini disebabkan oleh adanya hambatan pada jalan keluar aqueous sehingga terjadi ketidakseimbangan produksi dan aliran keluar.<sup>14,15</sup> Mekanisme yang mendasari terjadinya peningkatan TIO hingga terjadi glaukoma pada uveitis sangat beragam bergantung pada kondisi pasien. Pada sudut terbuka, dapat terjadi perubahan morfologis TM, perubahan komposisi aqueous hingga pengaruh steroid sebagai terapi uveitis. Sedangkan pada sudut tertutup, peningkatan TIO terjadi karena pupil block dan sinekia anterior perifer.<sup>16</sup>

Hingga saat ini, terapi uveitis glaukoma bertujuan untuk meredakan inflamasi dan menurunkan TIO. Kortikosteroid menjadi terapi lini pertama untuk mengatasi peradangan, sedangkan agen untuk menurunkan TIO adalah beta-bloker topikal dan adrenergik agonis. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada uveitis dapat meningkatkan TIO. Selain itu, pada kondisi peradangan, penyerapan obat glaukoma dapat menurun dan efek hipotensi menurun secara bermakna (0-80%).<sup>16-18</sup>

Ripasudil hidroklorida hidrat (K-115), derivat dari *isoquinolinesulfonamide*, merupakan inhibitor Rho kinase (ROCK) yang

pertama kali diakui di Jepang sebagai agen terapi glaukoma dan hipertensi okular. Ripasudil bekerja dengan menghambat ROCK-1 dan ROCK-2 sehingga mendepolimerisasi aktin intraseluler pada *trabecular meshwork* (TM) dan Kanal Schlemm. Inhibitor ROCK juga berperan menurunkan produksi matriks ekstraseluler pada TM.<sup>19</sup> Selain efeknya sebagai anti-glaukoma, Ripasudil juga menunjukkan efek anti-inflamasi. Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa Ripasudil dapat mengurangi inflamasi melalui penghambatan ekspresi ICAM-1 dan MCP-1.<sup>20</sup> Melihat dari efek anti-hipertensi dan anti-inflamasi yang dimiliki, Ripasudil dapat menjadi terapi alternatif uveitis glaukoma, dengan tetap mempertahankan efikasi dan efek samping yang mungkin ditimbulkan.

## DASAR TEORI

### A. Uveitis Glaukoma

Glaukoma merupakan komplikasi berbahaya dari uveitis dimana kondisi inflamasi intraokular, respon terhadap pengobatan kortikosteroid, dan abnormalitas sudut mata berperan dalam patogenesisnya. Dampak akhir dari terjadinya uveitis glaukoma adalah kerusakan nervus optikus dan gangguan penglihatan. Mekanisme terjadinya glaukoma pada uveitis sangat beragam. Glaukoma sudut terbuka dapat terjadi karena obstruksi mekanis pada TM oleh sel radang, debris maupun protein. Inflamasi secara langsung pada TM dan respon pengobatan dengan kortikosteroid juga dapat menjadi

penyebab glaukoma sudut terbuka. Di sisi lain, glaukoma sekunder sudut tertutup dapat terjadi karena adanya neovaskularisasi dan penutupan sinekia. Karena mekanisme peningkatan TIO yang kompleks, pasien dengan uveitis glaukoma menunjukkan perubahan TIO yang labil dan respon pengobatan yang beragam.<sup>21,22</sup>

### B. Ripasudil (K-115)

Rho merupakan protein G kecil yang aktif ketika terikat dengan guanosin trifosfat (GTP). Rho diaktifkan juga oleh berbagai sitokin seperti endotelin-1 (ET-1), thrombin, angiotensin II, dan *transforming growth factor* (TGF)  $\beta$ . Rho berperan dalam regulasi morfologi sel, proliferasi, adhesi, gerakan, sitokinesis, dan apoptosis. Efektor rho adalah rho kinase yang terdiri dari Rho associated protein kinase (ROCK) 1 dan 2. Aktivasi rho kinase oleh rho diawali dengan pengikatan rho kinase oleh rho. Rho dapat mengikat rho kinase hanya ketika rho dalam bentuk terikat dengan GTP serta faktor independen lainnya seperti asam arahidonat. Rho kinase kemudian akan mengaktifkan sejumlah protein target seperti memfosforilasi *myosin light chain* (MLC), menstimulasi interaksi aktin-miosin, dan mempromosikan kompleks fokal adhesi. Terdapat sejumlah efek sitoskeletal lain seperti peningkatan stabilitas aktin dan meningkatkan kontraktilitas sel. Penghambat rho kinase memiliki beragam efek seperti relaksasi otot polos pembuluh darah, menghambat motilitas sel, dan menghambat mitosis

sel, serta dapat menghambat degenerasi akson. Salah satu penghambat rho kinase yang masih baru ditemukan adalah Ripasudil. Ripasudil atau dikenal juga K-115 merupakan inhibitor selektif ROCK baru dan bersifat poten.<sup>20,23</sup>

Ripasudil menunjukkan selektivitas tingkat tinggi sebagai inhibitor ROCK terutama ROCK 2. 50% konsentrasi inhibisi Ripasudil terhadap ROCK 1, ROCK 2, ROCK 3, PKAC $\alpha$ , PKC, dan CaMKII $\alpha$  adalah 0,015  $\mu$ M, 0,019  $\mu$ M, 2,1 mikroM, 2,7  $\mu$ M, dan 0,37  $\mu$ M. Sementara dibandingkan dengan inhibitor ROCK lainnya seperti Y-27632 dan fasudil, Ripasudil dua hingga delapan belas kali lebih tinggi konsentrasi inhibisi pada 50% (IC50).<sup>24</sup> Selektivitas yang tinggi berkontribusi terhadap keamanan Ripasudil karena banyak jenis protein kinase yang memiliki struktur mirip akan tetapi mengatur jalur persinyalan yang berbeda.<sup>20</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa Ripasudil merupakan agen topikal pereduksi tekanan intraokular pada glaukoma yang bersifat aman.<sup>23,25</sup> Dilaporkan juga bahwa Ripasudil memiliki efek neuroprotektif untuk sel ganglion retina setelah diadministrasikan pada nervus optikus tikus yang sudah dirusak.<sup>26</sup>

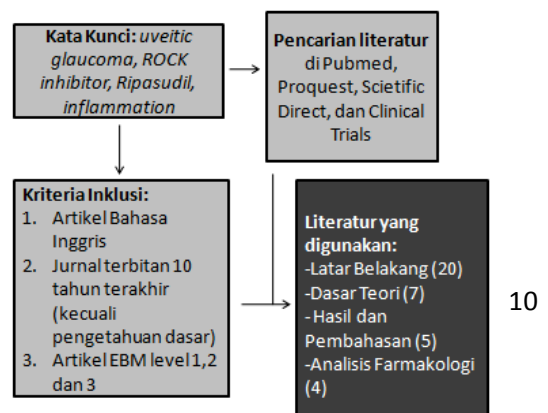
Penelitian oleh Yasuda (2017) menemukan bahwa selain memiliki kemampuan dalam menurunkan tekanan intraokular, pada glaucoma sudut terbuka yang diakibatkan oleh uveitis, Ripasudil juga menunjukkan efek menghambat inflamasi pada kompartemen anterior.<sup>27</sup> Penelitian yang

dilakukan oleh Kusuhara (2017) juga menunjukkan bahwa Ripasudil dapat digunakan pada glaukoma akibat uveitis dan tidak menunjukkan efek perburukan inflamasi.<sup>4</sup> melihat dari peranan jalur Rho/ROCK persinyalan Rho/ROCK dianggap memainkan peranan penting dalam inflamasi mengingat adhesi dan migrasi makrofag menuju endothelium merupakan langkah penting dalam proses inflamasi.<sup>20</sup>

## METODE

Tinjauan pustaka ini dibuat melalui penelusuran sumber terbaru yang berkaitan dengan terapi uveitis glaukoma. Hal pertama yang dilakukan adalah pencarian literatur utama di mesin pencari Science Direct dan NCBI. Beberapa kriteria inklusi yang digunakan seperti artikel dengan tahun terbit kurang dari 5 tahun terakhir, menggunakan bahasa inggris dan berupa artikel orisinal. Kata kunci yang kami gunakan adalah uveitis glaukoma, ROCK inhibitor, Ripasudil, dan inflamasi. Literatur utama yang kami dapatkan berupa artikel orisinal tahun 2017 yang membahas mengenai efek anti-inflamasi Ripasudil pada percobaan in vivo pada tikus dengan uveitis anterior akut terinduksi endotoksin.

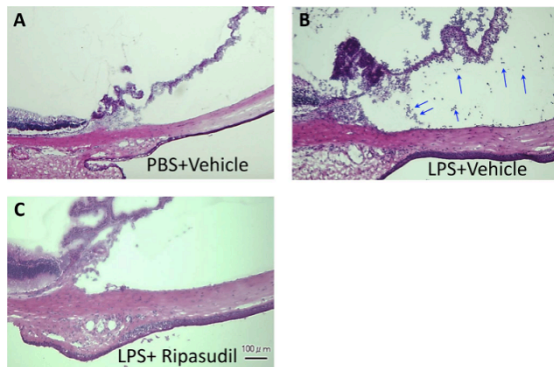
Penelusuran literatur pendukung membahas mengenai patogenesis uveitis glaukoma, terapi yang ada saat



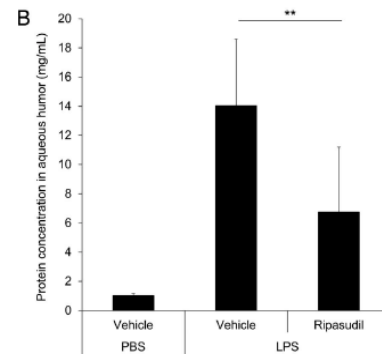
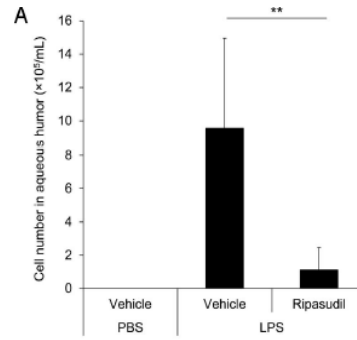
ini, dan fitur farmakologi Ripasudil. Kriteria inklusi yang kami gunakan untuk literatur pendukung adalah literatur dengan tahun terbit 10 tahun terakhir, artikel lengkap berbahasa Inggris, kecuali untuk teori dasar dan data yang jarang diteliti.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Temuan Histopatologis



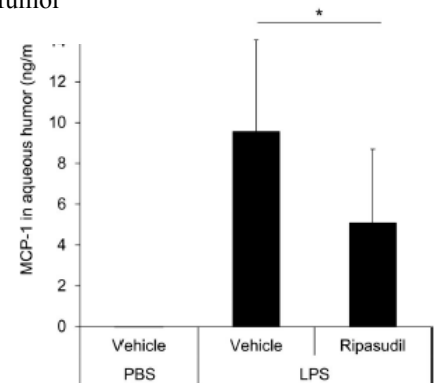
Untuk mengetahui peranan Ripasudil dalam menghambat inflamasi, Takatoshi (2017) melakukan penelitian terhadap properti anti-inflamasi Ripasudil terhadap tikus model EIU dan pada sel RAW264.7 tikus yang menyerupai makrofag. Pada pemeriksaan histologi didapatkan terjadi infiltrasi seluler berlebihan pada kamera okuli anterior dan badan siliaris pada grup yang diberikan lipopolisakarida (LPS) tanpa pemberian Ripasudil 24 jam setelah injeksi LPS. Sementara sel inflamasi pada kamera okuli anterior dan badan siliaris pada grup yang diobati dengan Ripasudil mengalami penurunan signifikan.<sup>20</sup>



**Gambar 2.** (A) Efek Ripasudil pada Infiltrasi Sel Inflamasi. (B) Efek Ripasudil pada Kadar Protein Aqueous Humor

Selain itu, dilakukan juga pengukuran jumlah sel yang menginf

iltrasi dan konsentrasi protein pada aqueous humor. 24 jam setelah injeksi LPS, jumlah sel yang menginfiltrasi meningkat pada grup yang tidak diberikan Ripasudil. Sementara pada grup yang diobati dengan Ripasudil menunjukkan adanya reduksi signifikan pada jumlah sel infiltrasi aqueous humor. Konsentrasi protein pada aqueous humor juga meningkat pada grup yang tidak diberikan Ripasudil. Sementara pada grup yang

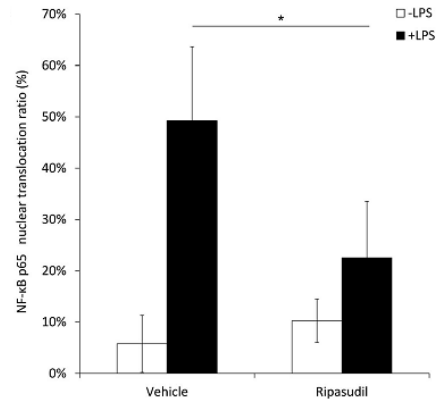


diberikan Ripasudil terjadi penurunan protein pada aqueous humor secara signifikan.<sup>20</sup>

## B. Analisis Efek Ripasudil pada Mediator Proses Inflamasi

Sejumlah besar mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , prostaglandin E2, IL-1 $\beta$ , IL-6, dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) dilaporkan berpengaruh pada perjalanan penyakit EIU di model tikus. Efek pemberian Ripasudil terhadap konsentrasi MCP-1 pada aqueous humor diukur menggunakan ELISA. MCP-1 tidak dapat terdeteksi pada grup yang tidak diberikan LPS. Injeksi LPS menimbulkan peningkatan kadar MCP-1 dan dengan pemberian Ripasudil menunjukkan penurunan kadar MCP-1 pada cairan aqueous humor. Selain itu, pemberian LPS menginduksi produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, dan ICAM-1 pada retina. Sitokin pro-inflamasi memainkan peranan penting dalam aktivasi dan migrasi leukosit serta respons fase akut. Pemberian Ripasudil menunjukkan terjadinya penurunan kadar mRNA IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan MCP-1, sehingga menghambat juga proses inflamasi. Penurunan kadar mRNA terhadap MCP-1 dan ICAM-1 juga menghambat adhesi dan infiltrasi leukosit.<sup>20</sup>

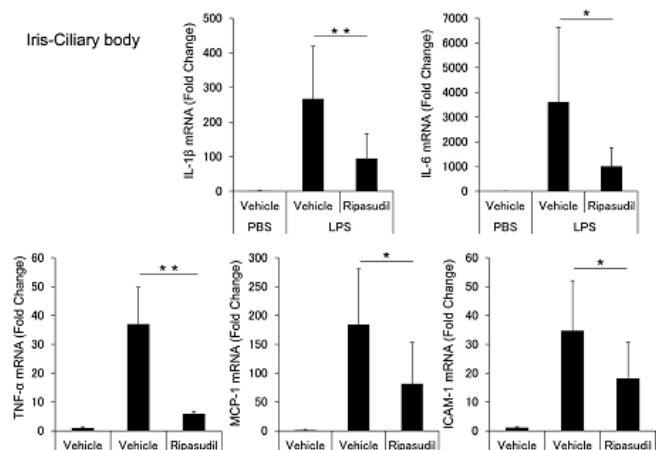
## C. Efek Supresi Translokasi Nuklear NF- $\kappa$ B oleh Ripasudil



**Gambar 3.** Efek Ripasudil pada Kadar MCP-11 dan Translokasi Nuklear NF- $\kappa$ B

**Gambar 4.** Efek Ripasudil terhadap Kadar mRNA IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, dan ICAM-1 pada Badan Iris Siliaris yang sudah diberikan LPS.

Seperti diketahui pada respons inflamasi, terdapat banyak gen pro-inflamasi penting dengan salah satunya adalah siklooksigenase-2 (COX-2), *inducible nitric oxide* (iNOS), dan matrix proteinase. Ketiga gen tersebut dikontrol melalui persinyalan NF- $\kappa$ B.<sup>20</sup> Penelitian menyebutkan bahwa inhibisi ROCK dapat mengurangi kerusakan ginjal akibat paparan LPS melalui mekanisme inhibisi terhadap aktivasi NF- $\kappa$ B p65.<sup>28</sup> Kemampuan Ripasudil untuk menghambat translokasi nuklear NF- $\kappa$ B p65 pada makrofag RAW 246,7 diperiksa dengan menggunakan mikroskop fluoresens. Pemberian Ripasudil menunjukkan penurunan signifikan translokasi nuklear NF- $\kappa$ B p65 dari sitosol sel RAW 246,7 dibandingkan dengan grup yang





tidak diberikan Ripasudil.<sup>20</sup>

#### **D. Efek Ripasudil pada Kadar mRNA Molekul Adhesi dan Mediator Proinflamasi pada Badan Iris Siliaris dan Retina**

Efek inhibisi Ripasudil pada produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, dan ICAM-1 pada badan iris siliaris diukur dengan menggunakan PCR kuantitatif. Sitokin inflamasi tersebut memainkan peranan penting dalam aktivasi dan migrasi leukosit serta aktivasi protein fase akut. Penggunaan Ripasudil menunjukkan supresi kuat terhadap kadar mRNA IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , dan MCP-1 pada badan iris siliaris yang telah diberikan LPS dibandingkan dengan tanpa pemberian Ripasudil seperti pada gambar 4.<sup>20</sup>

#### **E. Uji Klinis Ripasudil sebagai Agen Terapi Glaukoma**

Pada uji klinis fase 1 dan 2 ditemukan konsentrasi Ripasudil 0,4% merupakan konsentrasi yang paling optimal apabila ditinjau dari segi efikasi dan keamanan. Efek samping yang dapat muncul mencakup konjungtiva hiperemis yang ditemukan pada 70% pasien dan bersifat *dose dependent*. Fenomena ini biasanya terlihat segera setelah pemakaian obat, kemudian memuncak hingga 10 menit pertama dan hilang dalam waktu 2 jam. Efek samping ini disebabkan dari relaksasi dan

dilatasi pembuluh darah. Selain konjungtiva yang hiperemis, efek samping yang dapat ditemukan berupa konjungtivitis alergi yang ditemukan pada 10% pasien dengan penggunaan yang lebih panjang (>8 minggu), akan tetapi masalah ini dapat teratasi dengan baik. Terkait reaksi alergi masih dilakukan studi klinis lebih lanjut.<sup>19,29,30</sup>

Penggunaan Ripasudil sebagai terapi glaukoma dapat digunakan sebagai monoterapi atau terapi kombinasi (sebagai *adjuvant* bersama obat glaukoma lainnya). Pada uji klinik fase 3 ditemukan penggunaan Ripasudil sebagai monoterapi dapat menurunkan TIO hingga 4 mmHg dari kondisi awal. Hasil tersebut bahkan didapat dalam waktu 2 jam setelah administrasi dan masih dapat menurunkan tekanan hingga 7 jam selanjutnya. Apabila dibandingkan dengan obat glaukoma yang lain, bahkan dalam waktu satu jam setelah pemakaian Ripasudil 0,4% ditemukan penurunan TIO yang signifikan dibandingkan penggunaan timolol, pilokarpin maupun dorzolamide.<sup>19,32</sup>

Penggunaan kombinasi Ripasudil sebagai *adjuvant* dengan obat glaukoma lainnya, ditemukan efek sinergistik penurunan TIO sekitar 3.2 mmHg apabila dikombinasi dengan latanoprost dan 2.9 mmHg apabila dikombinasikan dengan timolol. Penggunaan Ripasudil sebagai monoterapi maupun terapi *adjuvant* sama baiknya dinilai dari

observasi dimana keduanya menunjukkan penurunan TIO yang konsisten selama studi dilakukan.<sup>19,29</sup>

Hingga saat ini, Ripasudil masih belum tersedia di Indonesia. Akan tetapi sejak 2014, Ripasudil 0,4% sudah digunakan untuk mengatasi glaukoma di Jepang. Harga dari Ripasudil sekitar US\$67.65 atau sekitar 1 juta rupiah/ kemasan (5ml). Akan tetapi apabila dilihat dari efikasi obat dibandingkan dengan obat glaukoma lainnya, manfaat neuroprotektif serta temuan terbaru berkenaan dengan potensi kegunaannya sebagai obat uveitis, penggunaan obat ini dapat menjadi alternatif yang cukup menjanjikan terutama untuk mengatasi glaukoma sebagai komplikasi dari uveitis.<sup>19,29</sup>

## ANALISIS FARMAKOLOGI

Studi Isobe (2016) mencoba mencari profil farmakokinetik Ripasudil yang diberikan dengan menggunakan administrasi topikal. Penelitian tersebut menggunakan penilaian radioaktivitas setelah pemakaian Ripasudil pada hewan uji kelinci. Hasil menunjukkan bahwa Ripasudil diserap dengan cepat pada kornea dan terdistribusi menuju seluruh bagian mata setelah pemakaian topikal. Jaringan okular yang mengandung melanin seperti badan iris siliaris dan koroid-retina menunjukkan konsentrasi tinggi kandungan Ripasudil. Kandungan Ripasudil juga mencapai bagian posterior koroid-retina. Diamati

juga kandungan Ripasudil paling tinggi pada jaringan okular dibandingkan pada darah. Kemudian setelah tujuh hari penggunaan dua kali sehari, konsentrasi menjadi lebih tinggi pada jaringan okular dibandingkan pemakaian sehari sekali. Pemeriksaan radiokromatogram juga menunjukkan sebagian besar Ripasudil tidak berubah menjadi metabolitnya pada jaringan okular. Permeabilitas Ripasudil lebih tinggi bila dibandingkan obat anti glaukoma lainnya seperti latanoprost dan timolol pada pengamatan secara in vitro.<sup>24</sup>

Ripasudil akan dimetabolisme menjadi M1 yang merupakan metabolit utama dan juga berperan dalam inhibisi ROCK-1 dan ROCK-2. Meskipun demikian metabolit M1 memiliki potensi yang lebih rendah sekitar satu per enam hingga satu per delapan apabila dibandingkan dengan Ripasudil. Konsentrasi plasma Ripasudil meningkat cepat segera setelah pemakaian atau instalasi sekitar 0.08-0.25 jam. Eliminasi Ripasudil dari sirkulasi sistemik juga cukup cepat dengan waktu paruh 0.6-0.7 jam, tetapi metabolit M1 bertahan lebih lama pada plasma sekitar 2.1-2.6 jam. Setelah administrasi, Ripasudil (bukan metabolit M1) ditemukan di berbagai jaringan mata. Distribusi dan penetrasian Ripasudil ditemukan lebih tinggi konsentrasinya pada jaringan berpigmen (*melanocyte containing tissue*). Selain itu setelah pengaplikasian distribusi Ripasudil juga dapat mencapai bagian posterior bola mata. Ripasudil diekskresikan melalui ginjal<sup>19,29-31</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Ripasudil hidroklorida hidrat (K-115), merupakan inhibitor Rho kinase (ROCK) yang pertama kali diakui di Jepang sebagai agen terapi glaukoma dan hipertensi okular. Mekanisme kerja Ripasudil adalah dengan menghambat ROCK-1 dan ROCK-2 sehingga terjadi depolimerisasi aktin intraseluler pada TM dan Kanal Schlemm. Inhibitor ROCK juga berperan menurunkan produksi matriks ekstraseluler pada TM.<sup>19</sup> Selain efeknya sebagai anti-glaukoma, Ripasudil juga menunjukkan efek anti-inflamasi. Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa Ripasudil dapat mengurangi inflamasi melalui penghambatan ekspresi ICAM-1 dan MCP-1. Tidak hanya itu, Ripasudil juga mampu menurunkan infiltrasi sel inflamasi pada kamera okuli anterior dan badan siliaris. Administrasi Ripasudil juga menurunkan kadar mRNA sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$ .<sup>20</sup>

Untuk kedepannya, perlu dilakukan studi klinis mengenai peran Ripasudil sebagai agen antiinflamasi pada pasien uveitis glaukoma. Perlu dilakukan penelitian komparatif antara Ripasudil dengan agen kortikosteroid dan agen anti-glaukoma lain dalam mengatasi uveitis glaukoma. Apabila penelitian tersebut telah dijalankan, Ripasudil diharapkan dapat masuk ke Indonesia dan menjadi salah satu pilihan terapi untuk pasien uveitis glaukoma di Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gonzalez MM, Solano MM, Porco TC, Oldenburg CE, Acharya NR, Lin Sc, et al. Epidemiology of uveitis in a US population-based study. *J Ophth Inflamm Infection*. 2018; 8(6): 1-8
2. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 1405–12
3. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23: 705–17.
4. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(1): 2–16.
5. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80:844–8
6. Chang JH, Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002; 10: 263–79.
7. Vadot E. Epidemiology of intermediate uveitis: a prospective study in Savoy. *Dev Ophthalmol*. 1992; 23: 33-4.
8. Shirahama S, Kaburaki T, Nakahara H, Tanaka R, Takamoto M, Fujino Y, et al. Epidemiology of uveitis (2013–2015) and changes in the patterns of uveitis (2004–2015) in the central Tokyo area: a retrospective study. *BMC Ophthalmology*. 2018; 18(189): 1-8.
9. Yeo TK, Ho SL, Lim WK, Teoh SC. Causes of visual loss associated with uveitis in a Singapore tertiary eye center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013; 21 (4): 264–9.
10. Merayo-Llodes J, Power WJ, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. Secondary glaucoma in patients with uveitis.

- Ophthalmologica. 1999; 213(5): 300–4.
11. Takahashi T, Ohtani S, Miyata K, Miyata N, Shirato S, Mochizuki M. A clinical evaluation of uveitis-associated secondary glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46(5): 556–62.
  12. Herbert HM, Viswanathan A, Jackson H, Lightman SL. Risk factors for elevated intraocular pressure in uveitis. *J Glaucoma.* 2004; 13(2): 96–9.
  13. Iwao K, Inatani M, Tanihara H. Success rates of trabeculotomy for steroid-induced glaucoma: a comparative, multicenter, retrospective cohort study. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151(6): 1047–56.
  14. Toris CB, Pederson JE. Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 1987; 28(3): 477–81.
  15. Moorthy RS, Mermoud A, Baerveldt G, Minckler DS, Lee PP, Rao NA. Glaucoma associated with uveitis. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41(5): 361–94.
  16. Sng CC, Ang M, Barton K. Uveitis and glaucoma: new insights in the pathogenesis and treatment. *Prog Brain Res.* 2015; 221: 243–69.
  17. Sung VC, Barton K. Management of inflammatory glaucomas. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004; 15(2): 136–40.
  18. Uchiyama E, Papaliadis EN, Lobo A, Sobrin L. Side-effects of Anti-Inflammatory Therapy in Uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2014; 29(5-6): 456–67.
  19. Inoue T, Tanihara H. Ripasudil hydrochloride hydrate: targeting Rho kinase in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(15): 1669–73.
  20. Uchida T, Honjo M, Yamagishi R, Aihara M. The Anti-Inflammatory Effect of Ripasudil (K-115), a Rho Kinase (ROCK) Inhibitor, on Endotoxin-Induced Uveitis in Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 5584–93.
  21. Munoz-Negrete FJ, Moreno-Montanes J, Hernandez-Martinez P, Rebolledo G. Current Approach in the Diagnosis and Management of Uveitic Glaucoma. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 742792.
  22. Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58(1): 1–10
  23. Tanna AP, Johnson M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2018; 125(11): 1741–56.
  24. Isobe T, Kasai T, Kawai H. Ocular penetration and pharmacokinetics of Ripasudil. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(7): 405–14.
  25. Kusuhara S, Katsuyama A, Watsumiya W, Nakamura M. Efficacy and safety of Ripasudil, a Rho-associated kinase inhibitor, in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018; 256(4): 809–14.
  26. Wada Y, Higashide T. Effects of Ripasudil, a rho kinase inhibitor, on blood flow in the optic nerve head of normal rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257: 303–11.
  27. Yasuda M, Takayama K, Kanda T, Taguchi M, Someya H. Comparison of intraocular pressure-lowering effects of Ripasudil hydrochloride hydrate for inflammatory and corticosteroid-induced ocular hypertension. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0185305.
  28. Meyer-schwesinger C, Dehde S, Ruffer C Von, Gatzemeier S, Klug P, Wenzel UO, et al. Rho kinase inhibition attenuates LPS-induced renal failure in mice in part by attenuation of NF- $\kappa$ B p65 signaling. *Am J Physiol Ren.* 2009; 296(46): 1088–99.
  29. Kamaruddin MI, Nakamura-Shibasaki M, Mizuno Y, Kiuchi Y. Ocular hypotensive effects of a Rho-associated protein kinase inhibitor in rabbits. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017; 11: 591–7.
  30. Ripasudil [Internet]. [cited 2019 May 18]. Available from:

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB13165>

31. Isobe T, Ohta M, Kaneko Y, Kawai H. Species differences in metabolism of Ripasudil (K-115) are attributed to aldehyde oxidase. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* 2016; 46(7): 579–90.
32. Isobe T, Kasai T, Kawai H. Ocular Penetration and Pharmacokinetics of Ripasudil Following Topical Administration to Rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(7): 405–14.