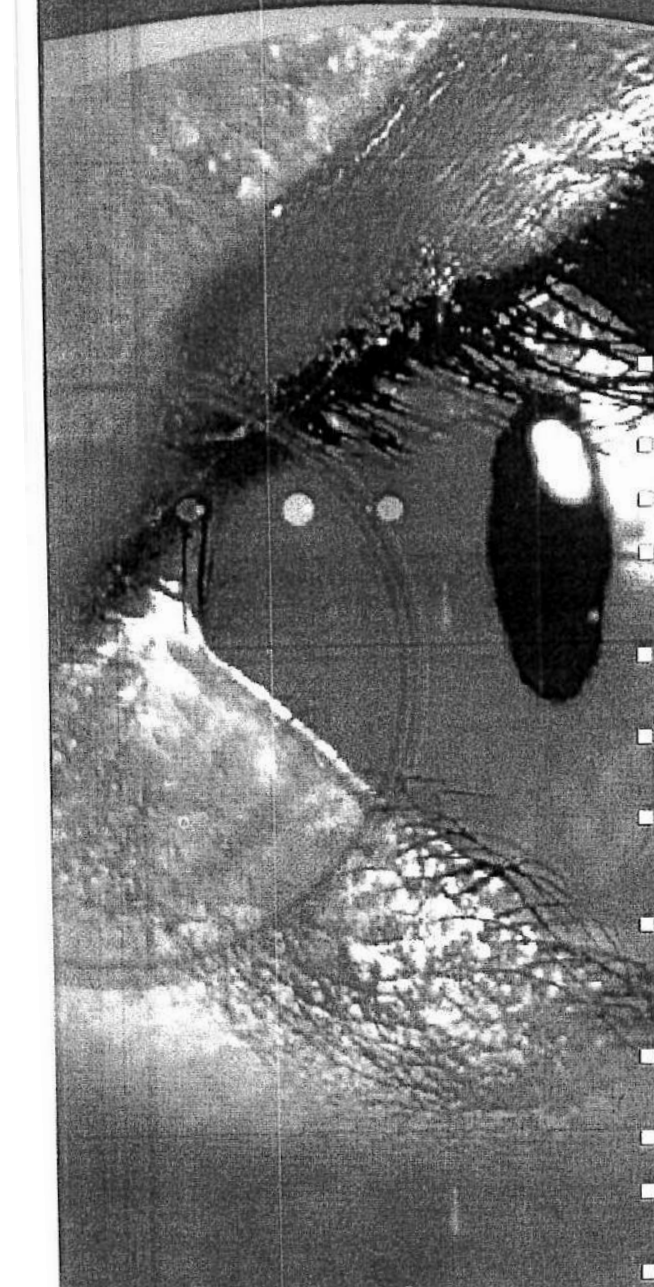
ISSN. 1693 - 2587

Jurnal Oftalmologi Indonesia

J O I

Volume 5 Nomor 1 April 2007



- LENSA BANTU UNTUK PEMERIKSAAN SEGMEN POSTERIOR DENGAN LAMPU CELAH BIOMIKROSKOP
- ALIRAN DARAH PAPIL SARAF OPTIK PADA GLAUKOMA
- MIOPIA PATOLOGI
- PENGGUNAAN BRIMONIDIN (AGONIS ALFA-2 ADRENERGIK) SEBAGAI TERAPI GLAUKOMA

- THE ROLE OF TNF-α CYTOKINE IN INCREASED INTRAOCULAR PRESSURE ON PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA
- CORRELATION BETWEEN TONOPEN XL AND SCHIOTZ TONOMETRY IN MEASURING INTRAOCULAR PRESSURE
- HUBUNGAN ANTARA BESARNYA ANISOMETROPIA DENGAN KEDALAMAN PENGLIHATAN BINOKULER DAN AMBLIOPIA PADA ANAK USIA SEKOLAH DI UNIT RAWAT JALAN MATA RSU DR. SOETOMO SURABAYA
- AKTIVITAS ANTIPROLIFERATIF EKSTRAK KLOROFORM BENALU DUKU *LORANTHACEAE DENDROPHTHOE SPEC.*, TERHADAP SEL KANKER SECARA IN VITRO

- THE MANAGEMENT OF HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS WITH SEVERE COMPLICATION IN SANGLAH HOSPITAL
- PENATALAKSANAAN UVEITIS PADA KEHAMILAN DAN PASCA PERSALINAN
- TRANS LIMBAL LENSECTOMY OF UNTREATABLE UVEITIS IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT
- BILATERAL UPPER EYELID COLOBOMA

Bag / SMF Ilmu Penyakit Mata FK Unair / RSU Dr. Soetomo, Surabaya

J O I	Vol. 5	No. 1	Hal. 1 - 84	Surabaya April 2007	ISSN 1693 - 2587

Terakreditasi (Acredited) Nomor : 55/DIKTI/Kep/2005

ISSN - 1693-2587

Jurnal Oftalmologi Indonesia

JOI

VOL. 5 NO. 1 April 2007

SUSUNAN PENGURUS JURNAL OFTALMOLOGI INDONESIA

Pelindung (Patron) :

Prof. Dr. H.M.S. Wiyadi, dr., Sp.THT(K) (Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
H. Slamet R. Yuwono, dr., DTM&H, MARS (Direktur RSU Dr. Soetomo Surabaya)

Pendiri (Founder) :

Prof. Wisnujono Soewono, dr., Sp.M(K) (Divisi Infeksi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prof. M.N.E. Gumansalangi, dr., SpM (K) (Divisi Glaukoma Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga) (Almarhumah); Prof. Diany Yogiantoro, dr., SpM (K) (Divisi Neuro Oftalmologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prof. Dr. Gatut Suhendro, dr., Sp.M(K)(Divisi Vitreo-Retina Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)Trisnowati Taib Saleh, dr., Sp.M(K) (Divisi Refraksi dan Lensa Kontak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Tjuk Suparjadi, dr., Sp.M (Divisi Vitreo-Retina Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga) (Almarhum); Prof. Rowena Ghazali Hoesin, dr., Sp.M(K), MARS (Divisi Bedah Plastik dan Rekonstruksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Penasihat (Advisors) :

Prof. Dr. Suharto, dr., Sp.PD.,MSc.,DTM&H (Pembantu Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
H. Prapto Sutjipto, dr. (Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
H. Bambang Subagjo (Pembantu Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga).
Prof. Diany Yogiantoro, dr., SpM (K) (Ketua Bag./SMF Ilmu Penyakit Mata FK. UNAIR/RSU Dr. Soetomo)

Staf Penyunting :

Ketua Penyunting (Chief Editor) :

Moestidjab, dr., Sp.M(K) (Divisi Vitreo-Retina Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Prillia Tri Suryani, dr., Sp.M (Divisi Refraksi dan Lensa Kontak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Ratna Doemilah, dr., Sp.M (Divisi Bedah Plastik dan Rekonstruksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Penyunting Ahli / Mitra Bestari (Editorial Board) :

Prof. Wisnujono Soewono, dr., Sp.M(K) (Divisi Infeksi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prof. Diany Yogiantoro, dr., SpM (K) (Divisi Neuro Oftalmologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prof. N.K. Niti Susila, dr., Sp.M (Divisi Infeksi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana); Prof. Suhardjo, dr., SU., Sp.M(K) (Divisi Katarak dan Bedah Refraktif Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada); Prof. Dr. H.H.B. Mailangkay, dr., Sp.M(K) (Divisi Glaukoma Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia); Prof. Dr. Gatut Suhendro, dr., Sp.M(K)(Divisi Vitreo-Retina Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prof. Rowena Ghazali Hoesin, dr., Sp.M(K), MARS (Divisi Bedah Plastik dan Rekonstruksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Trisnowati Taib Saleh, dr., Sp.M(K) (Divisi Refraksi dan Lensa Kontak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prof. Hamidah M. Ali, dr., Sp.M(K) (Divisi Strabismus Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Prijanto, dr., Sp.M(K) (Divisi Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Sjamsu Budiono, dr., Sp.M(K) (Divisi Katarak dan Bedah Refraktif Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Gatot Suhartono, dr., Sp.M (Divisi Neuro Oftalmologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Djiwatmo, dr., Sp.M (Divisi Katarak dan Bedah Refraktif Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Eddyanto, dr., Sp.M (Divisi Infeksi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Harijo Wahjudi, dr., Sp.M (Divisi Bedah Plastik dan Rekonstruksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Wimbo Sasono, dr., Sp.M (Divisi Vitreo-Retina Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Nurwasis, dr., Sp.M (Divisi Glaukoma Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Evelyn Komaratih, dr., Sp.M (Divisi Glaukoma Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Hendrian Dwikoloso, dr., Sp.M (Divisi Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Jamaluddin, dr, Sp.M (Divisi Oftalmologi Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga); Ismi Zuhria, dr., Sp.M (Divisi Penyakit Mata Luar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga).

Asisten Penyunting :

Moegiono M. Oetomo, dr., Sp.M (Divisi Oftalmologi Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Luki Indriaswati, dr., Sp.M (Divisi Strabismus Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Sekretaris :

Harijo Wahjudi, dr., Sp.M (Divisi Bedah Plastik dan Rekonstruksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Eddyanto, dr., Sp.M (Divisi Infeksi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Bendahara :

Evelyn Komaratih, dr., Sp.M (Divisi Glaukoma Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)
Ismi Zuhria, dr., Sp.M (Divisi Infeksi dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Pelaksana Tata Usaha :

Bag / SMF Ilmu Penyakit Mata FK Unair / RSU Dr. Soetomo, Surabaya

J O I	Vol. 5	No. 1	Hal. 1 - 84	Surabaya April 2007	ISSN 1693 - 2587

Terakreditasi (Acredited) Nomor : 55/DIKTI/Kep/2005

Jurnal Oftalmologi Indonesia Vol. 5, No. 1, April 2007 ISSN. 1693-2587

DAFTAR ISI

JOI

SYARAT PENULISAN

EDITORIAL

TINJAUAN PUSTAKA

- LENSA BANTU UNTUK PEMERIKSAAN SEGMEN POSTERIOR DENGAN LAMPU CELAH BIOMIKROSKOP
  Ihsan , Wimbo Sasono 1 - 5
- ALIRAN DARAH PAPIL SARAF OPTIK PADA GLAUKOMA
  Miftakhur R, Nurwasis 6 - 18
- MIOPIA PATOLOGI
  Agung Widodo, Prillia T 19 - 26
- PENGGUNAAN BRIMONIDIN (AGONIS ALFA-2 ADRENERGIK) SEBAGAI TERAPI GLAUKOMA
  Heni Riyanto, Nurwasis, Rahardjo 27 - 39

LAPORAN PENELITIAN

- THE ROLE OF TNF-α CYTOKINE IN INCREASED INTRAOCULAR PRESSURE ON PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA
  Admadi Soeroso 40 - 51
- CORRELATION BETWEEN TONOPEN XL AND SCHIOTZ TONOMETRY IN MEASURING INTRAOCULAR PRESSURE
  Yulia Primitasari, Wisnujono Soewono 52 - 57
- HUBUNGAN ANTARA BESARNYA ANISOMETROPIA DENGAN KEDALAMAN PENGLIHATAN BINOKULER DAN AMBLIOPIA PADA ANAK USIA SEKOLAH DI UNIT RAWAT JALAN MATA RSU DR. SOETOMO SURABAYA
  Yulianti Kuswandari, Hamidah M. Ali 58 - 64
- AKTIVITAS ANTIPROLIFERATIF EKSTRAK KLOROFORM BENALU DUKU *LORANTHACEAE DENDROPHTHOE SPEC.*, TERHADAP SEL KANKER SECARA IN VITRO
  Mochamad Lazuardi 65 - 69

LAPORAN KASUS

- THE MANAGEMENT OF HERPES ZOSTER OPHTHALMICUS WITH SEVERE COMPLICATION IN SANGLAH HOSPITAL
  Mas Putra T, Niti Susila 70 - 73
- PENATALAKSANAAN UVEITIS PADA KEHAMILAN DAN PASCA PERSALINAN
  Gilbert WS Simanjuntak, Jannes F Tan, HHB Mailangkay 74 - 76
- TRANS LIMBAL LENSECTOMY OF UNTREATABLE UVEITIS IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT
  Erni Indraswati, M. Anie, Gatut Suhendro 77 - 81
- BILATERAL UPPER EYELID COLOBOMA
  Dini Dharmawidiarini, Uyik Unari, Ratna Doemilah 82 - 84

Jurnal Oftalmologi Indonesia Vol. 5, No. 1, April 2007 : Hal. 27 - 39 ISSN. 1693-2587

PENGGUNAAN BRIMONIDIN (AGONIS ALFA-2 ADRENERGIK) SEBAGAI TERAPI GLAUKOMA

Heni Riyanto*, Nurwasis*, Rahardjo**
* Bag/SMF Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo
** Lab Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSU Dr. Soetomo

ABSTRACT

Brimonidine is a highly selective alpha2-adrenoceptor agonist which reduces intraocular pressure (IOP) by reducing aqueous humor production and increasing aqueous humor outflow via the uveoscleral pathway. Brimonidine is indicated for the topical management of open-angle glaucoma or ocular hypertension.

The recommended dose of brimonidine 0.2% is one drop in the affected eye two or three times daily, approximately three hours apart. A dose-response effect was observed after single dose administration of brimonidine to patients with glaucoma or ocular hypertension; IOP reductions from baseline of 16.1, 22.4 and 30.1% were achieved after administration of brimonidine 0.08, 0.2 or 0.5%, respectively.

The most frequent adverse events associated with brimonidine therapy were oral dryness (30.0%), ocular hyperaemia (26.3%) and ocular burning and/or stinging (24.0%).

Brimonidine may have the potential additional benefit of providing neuroprotection for glaucoma patients. Studies have already demonstrated that brimonidine meets 3 of the 4 criterion used in evaluating neuroprotective agents, and clinical trials are in progress to determine whether brimonidine also fulfills the last criterion and is there neuroprotective effect in human eyes.

Keyword: brimonidine, alpha 2 adrenoceptor agonist, IOP reduction, neuroprotection

PENDAHULUAN

Glaukoma merupakan suatu penyakit yang umumnya ditandai dengan suatu neuropati optik yang mengakibatkan hilangnya lapang pandangan dengan peningkatan tekanan intra okuler (TIO) sebagai faktor resiko primernya. Pada umumnya tingkat tekanan intra okuler normal pada populasi adalah 10-22 mm Hg.[1]

Obat-obatan glaukoma menurunkan tekanan intra okuler dengan menekan produksi humor akuos atau dengan meningkatkan pembuangan (outflow) melalui interaksi dengan reseptor-reseptor di badan siliar atau pada jalur pembuangannya. Efek reseptor alfa-2 yaitu menurunkan tekanan intra okuler dan mempunyai efek neuroproteksi. Preparat agonis alfa-2 diindikasikan sebagai terapi tahap 2 (*second line*) atau tahap 3 (*third line*) dari glaukoma, yaitu sebagai terapi tambahan atau pengganti pada pasien-pasien glaukoma tak terkontrol obat, dan juga pada pasien-pasien dengan kontraindikasi terhadap beta bloker.[1,2]

Klonidin merupakan generasi pertama obat golongan ini yang dipercaya efektif sebagai penurun tekanan intra okuler tetapi mempunyai efek hipotensi yang signifikan. Apraklonidin dan brimonidin adalah obat-obat yang bersifat agonis selektif terhadap alfa-2 yang telah dikembangkan sebagai terapi glaukoma. Tidak seperti klonidin, apraklonidin tidak mempunyai efek yang signifikan terhadap tekanan darah, tetapi berhubungan dengan tingginya kejadian alergi. Brimonidin bersifat lebih selektif terhadap reseptor alfa-2 dibanding dengan

apraklonidin. Brimonidin menurunkan tekanan intra okuler melalui dua mekanisme, yaitu menekan produksi humor akuos dan meningkatkan pembuangan humor akuos melalui jalur uveosklera.[2,3]

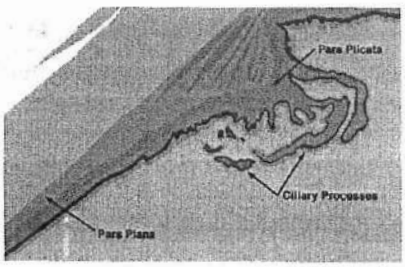
ANATOMI DAN FISIOLOGI

Anatomi

Traktus uvea terdiri dari 3 struktur: iris, badan siliar, dan koroid. Otot polos pada iris dan badan siliar tidak sama dengan otot polos pada bagian tubuh lainnya, yaitu berasal dari neuroektoderm.[4]

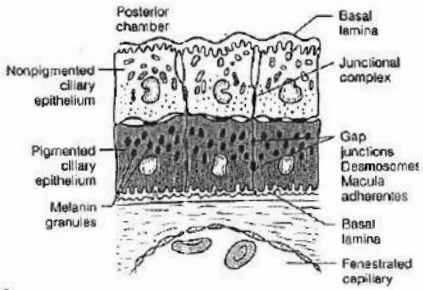
Iris adalah jaringan berpigmen yang mempunyai fungsi menggerakkan diafragma antara bilik mata depan dan belakang, mengatur jumlah cahaya yang mencapai retina. Struktur yang dinamis ini, dapat dengan tepat dan cepat merubah diameter pupil pada rangsangan cahaya dan obat-obatan.[4]

Badan siliar memanjang dari akar iris sampai ora serrata. Di sisi temporal dengan ukuran 5,6-6,3 mm dan sisi nasal 4,6-5,2 mm. Terbagi dalam dua bagian : bagian anterior pars plicata (lebar 2 mm) dan posterior pars plana (lebar 4 mm). Pars plicata mengandung 70 jari-jari yang menghadap prosesus siliaris yang membentuk bilik mata belakang.[5,6]



Gambar 1.
Badan siliar yang terdiri dari pars plicata dan pars plana.[7]

Masing-masing prosesus siliaris dibatasi oleh lapisan epitel berpigmen yang bersambungan dengan *retina pigment epithelium* (RPE) dan lapisan epitel tak berpigmen yang bersambungan dengan neuroretina. Masing-masing prosesus juga mempunyai arteriole sentral yang berakhir pada jaringan yang kaya kapiler. Kapiler-kapiler dari stroma dan tiap-tiap prosesus siliaris saling berhubungan, yang akan memudahkan jalan cairan dan makromolekul. Ikatan yang rapat antara sel epitel tak berpigmen yang berdekatan membentuk *blood-aqueous barrier.*[5,6,9]



Gambar 2.
Dua lapisan epitel yang membentuk blood aqueous barrier.[9]

Badan siliar mengatur komposisi dan produksi humor akuos dan mempengaruhi lingkungan dan metabolisme ion dari lensa, kornea, dan *trabecular meshwork.* Fungsi ini membutuhkan adaptasi dari badan siliar untuk menyesuaikan perubahan yang cepat pada daerah permukaan dari konstriksi ke dilatasi dan untuk pergerakan ion-ion. Badan siliar adalah target farmakologis utama dalam terapi glaukoma. Banyak terapi glaukoma bekerja pada penurunan tekanan intra okuler, seperti obat-obat adrenergik dan kolinergik dan prostaglandin, yang bekerja melalui reseptor-reseptor dan alur transduksi sinyal masing-masing.[4]

Iris badan siliar diperkaya dengan berbagai tipe reseptor yang berikatan dengan berbagai agonis dan antagonis temasuk adrenergik, muskarinik kolinergik, dan peptidergik, prostaglandin, serotonin, *platelet activating factor* dan *growth factor.*[4]

Dinamika Humor Akuos

Humor akuos merupakan cairan jernih tak berwarna yang secara aktif disekresi oleh prosesus siliaris. Humor akuos mengisi bilik mata depan dan belakang, dibentuk dari plasma darah dan disekresi oleh epitel siliar tak berpigmen. Humor akuos merupakan sumber makanan dari lensa dan kornea yang avaskuler dan sebagai sarana untuk pembuangan.[4]

1. Produksi Humor Akuos

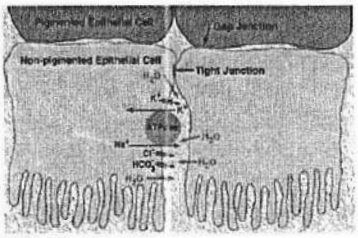
Humor akuos diproduksi melalui dua tahap :

- pembentukan filtrasi plasma dalam stroma dari badan siliar

- pembentukan akuos dari hasil filtrasi melaui *blood-aquous barrier*

Terdapat dua mekanisme yaitu :

1. Sekresi aktif dari epitel siliar tak berpigmen yang menghasilkan jumlah yang banyak.
2. Sekresi pasif melalui ultrafiltrasi dan difusi.[6]

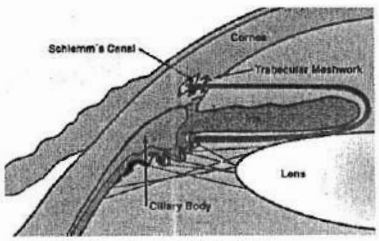


Gambar 3.
Na^+/K^+ ATPase pump.[7]

2. Pembuangan humor akuos (*Aqueous Outflow*)

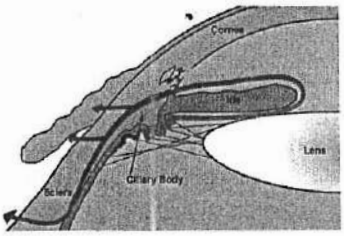
Humor akuos mengalir dari bilik mata belakang melaui pupil ke dalam bilik mata depan, dan keluar dari mata melaui dua jalur yang berbeda.[1,6]

1. Jalur trabekular (konvensional) dengan jumlah hampir 90% dari pembuangan akuos.



Gambar 4.
Pembuangan humor akuos melalui jalur konvensional (trabekular).[7]

2. Jalur uveosklera (non konvensional) dengan jumlah 10% sisa dari pembuangan akuos.

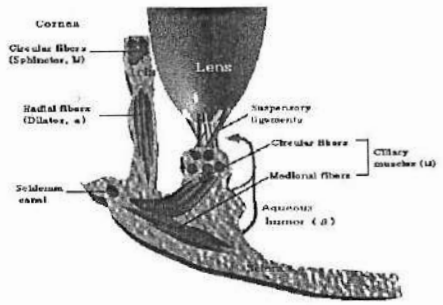


Gambar 5.
Pembuangan humor akuos melalui jalur non konvensional (uveosklera).[7]

Inervasi pada Iris Badan siliar

Otot sfingter dan muskulus siliaris pada iris-badan siliar diinervasi oleh serat parasimpatis dari nervus III (oculomotorius), dan impuls-impuls kolinergik diteruskan ke otot oleh asetikolin (Ach). Serabut otot dilator dari iris diinervasi oleh saraf simpatis dari ganglion servikalis superior, dan impuls-impuls saraf adrenergik diteruskan ke sel-sel otot oleh norepinefrin (NE).[4]

Pada irisbadan siliar terdapat dua tipe utama reseptor otonom yaitu reseptor kolinergik yang menerima impuls dari neuron-neuron kolinergik, dan reseptor adrenergik yang menerima impuls dari neuron-neuron adrenergik. Reseptor-reseptor yang terdapat pada sfingter iris dan muskulus siliaris adalah tipe kolinergik muskarinik, dan yang terdapat pada dilator iris adalah tipe alfa adrenergik.[4]



Gambar 6.
Macam reseptor dan lokasinya di jaringan okuler.[7]

Macam Reseptor

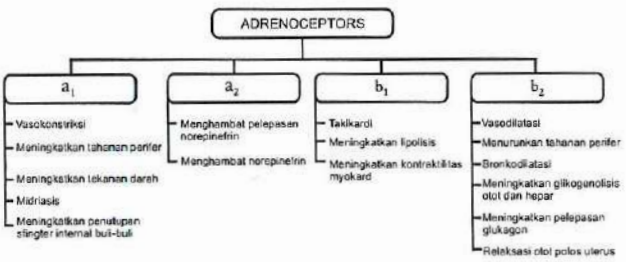
Konsep dari sebagian besar obat-obatan, hormon, dan neurotransmiter dalam menghasilkan efek biologis adalah berinteraksi dengan reseptor. Reseptor dari neurotransmiter dan hormon peptida terletak pada permukaan sel, sedangkan reseptor hormon steroid terletak intraseluler.[4]

Secara farmakologis dan molekuler, terdapat tiga tipe utama reseptor adrenergik yaitu alfa-1, alfa-2, dan beta, dimana masing-masing dibagi lagi kedalam 3 atau 4 subtipe. Reseptor alfa-1 terdiri dari 3 subtipe yaitu alfa-1A, 1B, dan 1C. Reseptor alfa-2 terdiri dari 4 subtipe yaitu alfa-2A, 2B, 2C, dan 2D. Reseptor beta terdiri dari 3 subtipe yaitu beta1, 2, dan 3.[10,11]

Reseptor alfa-1 biasanya berfungsi memperantarai kontraksi otot polos, sementara

reseptor alfa-2 berfungsi memperantarai penghambatan umpan balik dari terminal saraf simpatik dan parasimpatik presynap. Reseptor beta-1 terutama ditemukan di jantung, yang berfungsi memperantarai efek stimulasi. Reseptor beta-2 berfungsi memperantari relaksasi otot polos pada pembuluh darah dan di bronkus.[4]

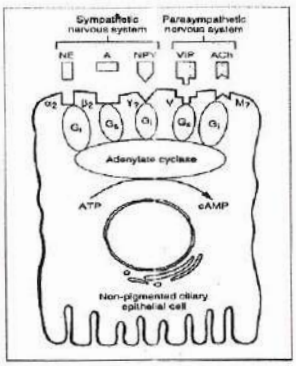
Pada mata manusia terdapat reseptor adrenergik alfa-1, alfa-2, beta-1 dan beta-2. Reseptor alfa-2 pada mata manusia terletak pada epitel iris, epitel siliar, muskulus siliaris, retina dan *retina pigment epithelium* (RPE). Pada badan siliar, iris, dan RPE didominasi oleh reseptor subtipe alfa-2B dan 2C. Sedangkan pada neurosensori retina didominasi subtipe alfa-2A dan sedikit alfa-2C.[11]



Gambar 7.
Macam reseptor adrenergik dan fungsinya.[4]

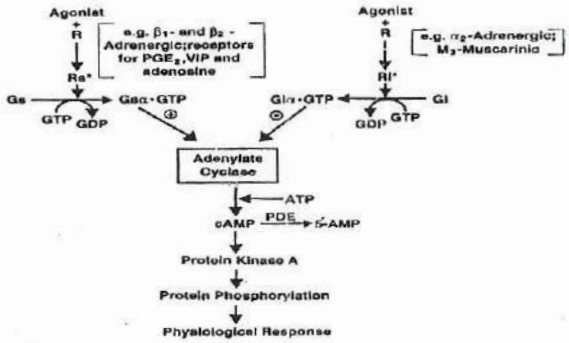
Neurofisiologi dan Proses Biokimia

Potensial aksi yang menyebar ke dalam akson menyebabkan penggabungan vesikel sinap dengan membran *presynap*. Hal ini mengakibatkan pelepasan transmiter ke dalam *synaptic cleft*. Pada badan siliar akson adrenergik ini sebagai eferen dari sistem saraf simpatik, yang berasal dari ganglion servikalis superior. Transmiter yang dilepaskan dari neuron adrenergik ini adalah suatu katekolamin, yaitu norepinefrin. Granula juga dapat melepaskan ko-transmiter yang merupakan suatu peptida. Setelah terlepas kedalam *synaptic cleft*, transmiter ini akan berdifusi melewati sinap dan berinteraksi dengan reseptor *postsynap*. Pada badan siliar, reseptor postsynap ini didominasi oleh reseptor beta-2. Reseptor beta-2 akan berpasangan dengan protein Gs yang menstimulasi adenilat siklase yang akan meningkatkan kadar adenosin 3', 5' siklik fosfatase (cAMP) yang akan meningkatkan produksi humor akuos.[12]



Gambar 8.
Sistem saraf otonom pada pembentukan cAMP dalam epitel siliar.[13]

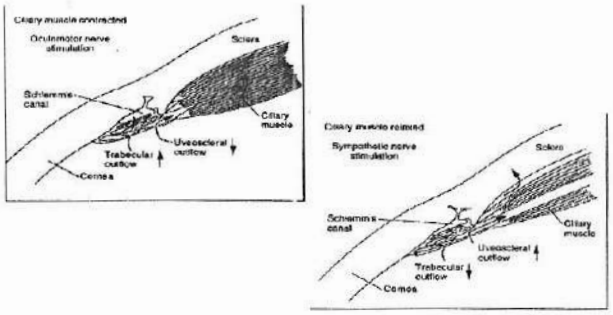
Reseptor alfa-2 memainkan peranan yang dominan pada reseptor presynap dalam neuron adrenergik. Mereka akan berpasangan dengan protein Gi yang bersifat menghambat adenilat siklase. Stimulasi pada reseptor ini mengakibatkan hambatan adenilat siklase, yang diikuti dengan penurunan kadar cAMP. Proses menurunnya pelepasan norepinefrin endogen pada gilirannya akan menurunkan produksi humor akuos.[12]



Gambar 9.
Skema aktifasi dan inhibisi dari adenilat siklase sebagai second messenger.[4]

Muskulus siliaris yang diinervasi oleh saraf parasimpatis dan simpatis menyebabkan perubahan tonus muskulus siliaris yang mempengaruhi pembuangan humor akuos baik melalui jalur trabekular maupun uveosklera. Stimulasi saraf parasimpatis menyebabkan kontraksi muskulus siliaris dan stimulasi saraf simpatis menyebabkan relaksasi. Kontraksi muskulus siliaris akan meningkatkan pembuangan humor akuos melalui jalur trabekular.[13]

Stimulasi pada saraf simpatis menurunkan pembuangan melalui jalur trabekular tetapi tidak memberikan efek pada pembuangan melalui jalur uveosklera. Agonis adrenergik tidak meniru efek dari stimulasi saraf simpatis meskipun mempunyai efek langsung pada jaringan trabekular dan meningkatkan pembuangan melalui jalur uveosklera, kemungkinan melalui proses pelepasan prostaglandin.[13]



Gambar 10.
Pengaruh tonus muskulus siliaris pada pembuangan melalui jalur trabekular dan uveosklera.[13]

PRINSIP TERAPI GLAUKOMA

Tujuan terapi glaukoma melindungi lapang pandangan pasien dan mencegah penurunan fungsi visual yang berhubungan dengan penyakit ini. Dalam pemilihan rangkaian terapi terbaik untuk mencapai tujuan ini, kita harus fokus pada tiga target terapi yaitu: tekanan intraokuler, fasilitas pembuangan (*outflow*) dan sel ganglion retina (RGC).[14]

Tekanan Intra Okuler

Yang pertama dan target yang paling nyata dari terapi glaukoma adalah tekanan intra okuler. Peningkatan tekanan intra okuler adalah faktor resiko primer sebagai perkembangan dan progresifitas glaukoma, beberapa penilitian menunjukkan penurunan tekanan intra okuler dapat membatasi progresifitas dari glaukoma dan memperlambat kerusakan fungsi visual.[14,15]

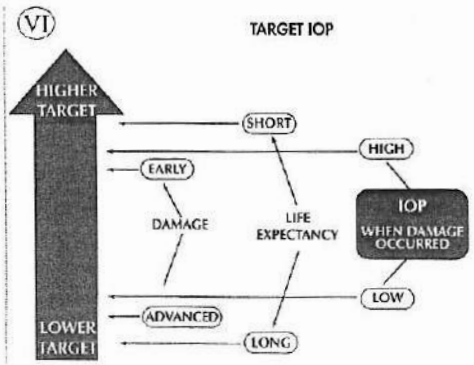
1. Target Tekanan Intra Okuler

Hubungan antara tekanan intra okuler dan kerusakan visus telah diterangkan secara jelas, penurunan tekanan intra okuler pada tingkatan yang tepat akan mengurangi resiko kerusakan visus. Suatu target tekanan intra okuler harus ditentukan sebagai tujuan terapi jangka panjang, hal ini harus diputuskan berdasarkan individu dengan mempertimbangkan manfaat dan resiko terapi pada masingmasing pasien.[16]

Target tekanan intra okuler dapat didefinisikan sebagai suatu perkiraan rata-rata tekanan intra okuler yang diperoleh dengan terapi yang diharapkan dapat mencegah kerusakan lebih lanjut.[15,17]

2. Penentuan Target Tekanan Intra Okuler

Tidak ada tingkatan baku dari tekanan intra okuler yang dianggap sebagai target ideal pada tiap-tiap pasien. Target yang ditentukan tergantung pada beberapa faktor, yaitu tekanan intra okuler awal, derajat kerusakan, harapan hidup pasien[15,17], umur pasien dan riwayat kesehatan pasien.[16]



Gambar 11.
Faktor faktor yang mempengaruhi target tekanan intra okuler.[17]

Menurut panduan *American Academy of Ophthalmology*, pasien glaukoma dengan kerusakan ringan (penggaungan papil saraf optik tanpa gangguan lapang pandangan), target tekanan intra okuler permulaan adalah 20% - 30% lebih rendah dari tekanan intra okuler awal. Pasien dengan kerusakan lebih lanjut, target tekanannya dapat diturunkan menjadi 40% atau lebih dari tekanan awal. Pasien dengan glaukoma tekanan normal (*Normal Tension Glaucoma*) target permulaannya adalah paling sedikit 30% dari tekanan awal. Pasien dengan hipertensi okuli yang mempunyai tekanan intra okuler lebih dari 30 mm Hg tanpa tanda kerusakan saraf optik, target tekanannya paling sedikit 20% dari tekanan awal.[16]

3. Variasi Diurnal

Pada individu normal tekanan intra okuler bervariasi antara 2-6 mmHg selama periode 24 jam, sesuai perubahan produksi humor akuos. Tekanan yang lebih tinggi, fluktuasi yang lebih besar, dan fluktuasi diurnal yang lebih dari 10 mmHg memberi kecenderungan kearah glaukoma.[1]

Fasilitas Pembuangan (*Outflow*)

Target kedua dari terapi glaukoma adalah fasilitas pembuangan (outflow). Bila tekanan intra okuler berada dalam keadaan stabil, produksi humor akuos sama dengan pembuangan akuos melalui jalur trabekuler dan uveosklera. Perubahan keseimbangan antara produksi dan pembuangan menghasilkan perubahan tekanan intra okuler.[14]

Pada mata yang mengalami glaukoma, fasilitas pembuangannya tidak normal. Gangguan pada fasilitas pembuangan ini akan mengakibatkan tingginya tekanan intra okuler dan besarnya fluktuasi diurnal dari tekanan intraokuler yang sering ditemukan pada pasienpasien glaukoma.[14]

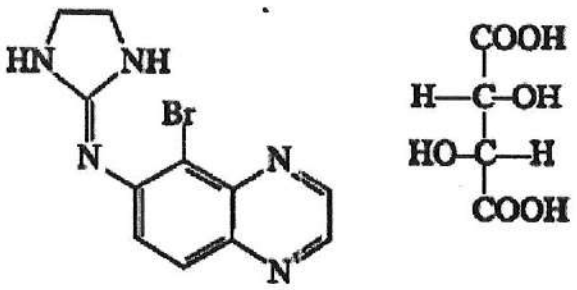
Sel Ganglion Retina (RGC)

Target ketiga dari terapi glaukoma adalan sel ganglion retina. Kematian sel ganglion retina pada glaukoma dapat terjadi karena beberapa sebab, antara lain insufisiensi vaskuler, blokade transport akson, difusi bahan-bahan toksik ke dalam sel saraf, atau pemicuan proses apoptosis. Terapi yang ditujukan secara langsung untuk melindungi sel ganglion retina dari semua jejas merupakan tujuan akhir dari terapi glaukoma karena suatu strategi dari neuroproteksi dapat menjaga fungsi visual pasien.[14]

FARMAKOLOGI

Stuktur Kimia

Brimonidin tartrat adalah golongan selektif agonis alfa-2 adrenergik. Nama kimia Brimonidin tartrat adalah 5-bromo-6-(2-imidazolidinylidene amino) quinoxaline L-tartrate. Yang mempunyai berat molekul 442.24 sebagai garam tartrat dan larut dalam air (34 mg/ml) dengan pH 6.5.
Struktur formulanya adalah : $C_{11}H_{10}BrN_5.C_4H_6O_6$



Gambar 12.
Struktur kimia brimonidin tartrat.[18]

Sebagai larutan, brimonidin tartrat 0,2% merupakan larutan yang jernih, berwarna kuning kehijauan. Mempunyai osmolaritas 280-330 mOsml/kg.[18]

Farmakodinamik

Mekanisme kerja

Brimonidin menurunkan tekanan intra okuler melalui dua mekanisme kerja yaitu mengurangi produksi humor akuos dan meningkatkan pembuangan (*outflow*) humor akuos melalui jalur uveosklera. Penurunan tekanan intraokuler diperantarai oleh stimulasi adrenoseptor alfa-2 di mata.[3]

Secara in vitro dengan autoradiografi, jumlah yang besar dari ikatan spesifik antara brimonidin dan reseptor teridentifikasi pada iris dan epitel siliar manusia. Jumlah yang lebih kecil dari ikatan juga terdapat pada muskulus siliaris, retina, *retinal pigment epithelium* (RPE) dan koroid.[3]

1. Efek pada Dinamika Humor Akuos

Aliran humor akuos mengalami penurunan 20% pada mata yang mendapat terapi dan 12% pada mata kontralateral pada pasien-pasien dengan hipertensi okuli yang mendapat terapi brimonidin 0,2% dua kali sehari selama 1 minggu. Sebagai tambahan, diperkirakan terjadi peningkatan pembuangan humor akuos melalui jalur uveosklera sebesar 5 kali pada mata yang mendapat terapi, tetapi hal ini tidak terjadi pada mata kontralateral. Brimonidin tidak mempunyai efek terhadap tekanan vena episklera.[3,19]

Brimonidin menyebabkan stimulasi pembuangan melalui jalur uveosklera. Peningkatan

produksi dan pelepasan prostaglandin endogen secara lokal merupakan sebab yang memungkinkan. Agonis adrenergik merangsang sintesa prostaglandin di jaringan okuler dan melepaskan prostaglandin kedalam bilik mata depan. Agonis alfa-2 adrenergik merelaksasi muskulus siliaris dan dengan cara ini dapat meningkatkan pembuangan akuos humor melalui jalur uveosklera.[20]

2. Efek pada Tekanan Intra Okuler

Efek dari dosis responsif brimonidin terhadap tekanan intra okuler; terjadi penurunan tekanan intra okuler sebesar 16,1%, 22,4% dan 30,1% pada pasien dengan hipertensi okuli atau glaukoma yang mendapat terapi brimonidin 0,08%, 0,2% atau 0,5%. Puncak dari efek hipotensi ini terjadi 2 jam setelah pemberian dan bertahan sampai 12 jam. Pengurangan efek dalam menurunkan tekanan intra okuler dari brimonidin terjadi selama minggu-minggu awal pemberian terapi, efek ini akan mendatar setelah 1 bulan, dan akan memberikan efek penurunan tekanan intra okuler yang signifikan dari tekanan dasar. Brimonidin tidak memberikan efek atau sedikit memberikan efek penurunan tekanan intra okuler pada mata kontralateral.[3]

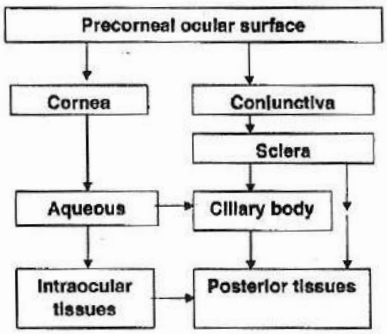
3. Efek Sistemik

Brimonidin menyebabkan penurunan ringan dari tekanan darah sistolik dan diastolik serta frekuensi denyut nadi. Dalam penelitian pada pasien-pasien dengan glaukoma dan hipertensi okuli, selama 12 bulan menggunakan brimonidin 0,2%, rata-rata tekanan darah sistolik dan diastoliknya mengalami penurunan 3,52-0,64 mmHg dan 1,7-1,04 mmHg. Rata-rata frekuensi denyut nadi menurun 0,1-3,1 kali/menit.[3]

Farmakokinetik

Absorbsi dan Distribusi

Penetrasi melalui kornea merupakan jalur primer dari obat untuk mencapai humor akuos dan segmen anterior setelah pemberian topikal. Sedangkan rute konjungtiva atau sklera dari penetrasi obat merupakan jalan masuk ke badan siliar dan jaringan posterior. Pada percobaan in vivo pada mata kelinci, pemberian brimonidin secara langsung kontak dengan kornea menunjukkan urutan konsentrasinya sebagai berikut: kornea > iris > humor akuos > badan siliar > sklera anterior > konjungtiva > lensa. Bila diberikan langsung melalui konjungtiva, urutan konsentrasinya adalah sebagai berikut: konjungtiva > kornea > sklera anterior > badan siliar > iris > humor akuos > lensa.[21]



Gambar 13.
Skema urutan penetrasi obat melalui kornea, konjungtiva ke jaringan posterior.[21]

Seperti obat-obat lain yang digunakan secara topikal pada mata, absorbsi dan retensi dari brimonidin dapat ditingkatkan oleh ikatan obat dengan melanin okuler. Brimonidin telah ditunjukkan mempunyai afinitas pada jaringan okuler yang mengandung melanin secara in vitro dan in vivo. Konsentrasi puncak (C_{max}) dari obat pada iris badan siliar diperkirakan 4 kali lebih besar pada mata kelinci yang berpigmen daripada yang albino setelah pemberian tunggal dengan brimonidin 0,5%. Waktu untuk mencapai C_{max} (t_{max}) adalah 90 dan 40 menit. Pada sukarelawan yang sehat nilai C_{max} plasma adalah < 0,3 µg/l setelah pemberian tunggal dari brimonidin 0,08%, 0,2%, atau 0,5% pada kedua mata dan nilai t_{max} berkisar antara 1 sampai 4 jam.[3]

Metabolisme dan Ekskresi

Penelitian secara in vitro dan in vivo menunujukkan bahwa brimonidin mengalami metabolisme hepatik lebih lanjut. Lebih dari 11 metabolit telah diidentifikasi pada percobaan secara in vitro menggunakan hati manusia dan mikrosome hepar. Oksidasi dari brimonidin oleh aldehid oksidase hepar telah dilibatkan oleh jalur utama metabolisme pada manusia, yang menghasilkan bentukan 2-oxobrimonidin, 3-oxobrimonidin, dan 2,3-dioxobrimonidin.[3]

Percobaan pada binatang, ekskresi urin merupakan rute utama dari eliminasi brimonidin dan metabolitnya, jumlahnya diperkirakan 60-70 % dari dosis yang digunakan secara oral atau intravena; ekskresi melaui feces diperkirakan 15-35%.[3]

Waktu paruh eliminasi plasma ($t_{1/2\beta}$) dari brimonidin dan metabolitnya berkisar antara 25 jam setelah pemberian dosis tunggal secara topikal pada mata (0,08%, 0,2% atau 0,5%) sukarelawan yang sehat. Nilai klirens dan volume distribusi adalah 2,1 l/jam/kg dan 10 l/kg pada kera setelah pemberian brimonidin secara intravena (0,05-0,26 mg/kg).[3]

Indikasi

Untuk menurunkan tekanan intra okuler pada pasien-pasien dengan glaukoma atau hipertensi okuli. Kemampuan untuk menurunkan tekanan intra okuler berkurang seiring waktu pada beberapa pasien. Hilangnya efek ini muncul pada onset yang bervariasi pada tiap pasien, dan sebaiknya dimonitor secara ketat. Pada konsentrasi 0,5%, brimonidin diindikasikan sebagai pencegah peningkatan tekanan intra okuler paska operasi pada pasien-pasien yang dilakukan *argon laser trabeculoplasty* (ALT).[18,22]

Kontraindikasi

Kontraindikasi penggunaan brimonidin adalah pada pasien-pasien yang mengalami hipersensitif terhadap brimonidin tartrat dan komponennya. Juga pada pasien-pasien yang menggunakan terapi MAO (monoamin oksidase) inhibitor. Penggunaan pada anak berumur kurang dari 2 tahun juga merupakan kontraindikasi.[17,18,22]

Peringatan dan Perhatian

Meskipun brimonidin mempunyai efek minimal pada tekanan darah secara klinis, perhatian harus dilakukan pada pasien-pasien dengan penyakit kardiovaskuler yang berat. Belum ada penelitian efek penggunaan brimonidin pada pasien dengan gangguan hepar dan ginjal. Brimonidin harus digunakan secara hati-hati pada pasien dengan depresi, insufisiensi serebral atau koroner, *Raynaud's phenomenon*, hipotensi ortostatik, atau thromboangiitis obliterans.[18,22]

Pada kehamilan, brimonidin termasuk kategori B. Penelitian yang telah dilakukan pada tikus menyatakan tidak ada pengaruh terhadap fertilitas dan fetus yang diakibatkan oleh brimonidin. Belum ada penelitian tentang penggunaan brimonidin pada wanita hamil, meskipun pada penilitian dengan binatang disebutkan bahwa brimonidin dapat menembus plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi fetus pada tingkat yang terbatas. Penggunaan brimonidin pada kehamilan sebaiknya mempertimbangkan kemungkinan risiko terhadap fetusnya. Pada ibu menyusui, belum diketahui dengan pasti tentang ekskresi brimonidin melalui air susu manusia, meskipun pada penelitian terhadap binatang menunjukkan adanya ekskresi brimonidin melalui air susu.[18,22,23]

Karena brimonidin dapat menyebabkan rasa lelah dan/atau rasa mengantuk, hal ini dapat mengganggu aktifitas dalam mengemudi atau menjalankan mesin.[3]

Interaksi obat

Meskipun belum ada penelitian khusus tentang interaksi obat terhadap brimonidin tartrat, kemungkinan terdapat efek tambahan atau peningkatan dengan golongan CNS *depresant*(alkohol, barbiturat, opiat, sedatif atau anestetik) harus diperhatikan. Golongan agonis alfa-2 dapat menurunkan denyut nadi dan tekanan darah. Perhatian dalam penggunaan secara bersamaan dengan obat-obat seperti beta bloker (topikal dan sistemik), antihipertensi, dan/atau *cardiac glycoside*.[3,18,22]

Antidepresan trisiklik telah dilaporkan dapat mengurangi efek hipotensi secara sistemik dari klonidin. Belum diketahui efek penggunaan secara bersama-sama dari brimonidin dengan antidepresan trisiklik pada manusia yang dapat memberikan hasil gabungan dengan penurunan tekanan intra okuler.[18,22]

Dosis dan Penggunaan

Sebagai terapi glaukoma sudut terbuka dan hipertensi okuli, dosis yang direkomendasikan dari brimonidin adalah 2-3 kali sehari satu tetes. Jika menggunakan lebih dari satu obat mata topikal, penggunaan obat ini sebaiknya diberi jarak waktu lebih dari 5 menit. Pada persiapan operasi *argon laser trabeculoplasty* (ALT), brimonidin diberikan satu tetes 30-45 menit sebelum operasi dan segera

setelah operasi. Benzalkonium klorida, sebagai bahan preservatif dari brimonidin dapat diserap oleh lensa kontak. Pasien pengguna lensa kontak sebaiknya menggunakan obat 15 menit sebelum pemakaian lensa kontak.[3,18,22]

Efek Samping

Efek Lokal

Efek samping lokal yang terjadi diperkirakan 10-30 % dari pasien yang mendapat terapi brimonidin adalah hiperemi konjungtiva, rasa panas dan pedih pada mata, penglihatan kabur, rasa benda asing, hipertrofi folikel konjungtiva, dan rasa gatal; 3-9% pasien mengalami perubahan warna kornea (*staining*), erosi kornea, fotofobia, eritema palpebra, rasa nyeri, xeroptalmia, mata berair, mata kering, edema palpebra, edema konjungtiva, blefaritis, konjungtiva pucat, dan visus yang abnormal. Sedangkan kurang dari 3% timbul krusta pada palpebra, perdarahan subkonjungtiva, dan timbulnya sekret.[2,18]

Rasa gatal, konjungtivitis, hipertrofi papil dan folikel, dan blefaritis merupakan tanda yang patognomonis dari reaksi alergi terhadap brimonidin. Gejala ini biasanya timbul setelah 2 minggu sejak pemakaian awal, dan akan hilang dengan dihentikan pemakaiannya. Bahan pengawet yaitu benzalkonium klorida dapat juga menyebabkan alergi. Pasien yang mengalami reaksi alergi terhadap brimonidin biasanya juga mempunyai riwayat alergi terhadap obat anti glaukoma topikal lainnya (seperti beta bloker).[24]

Uveitis anterior granulomatus juga pernah dilaporkan sebagai efek samping dari pemakaian brimonidin. Meskipun sangat jarang, efek samping ini biasanya timbul setelah 12 bulan pemakaian. Reaksi alergi seperti timbulnya konjungtivitis alergi diduga merupakan predisposisi terjadinya uveitis anterior.[25,26]

Efek paradoksal dari pemakaian brimonidin merupakan hal yang tidak umum terjadi. Efek ini ditandai dengan peningkatan tekanan intra okuler antara 28 mmHg sampai 40 mmHg. Efek ini pernah dilaporkan terjadi pada beberapa pasien lanjut usia. Mekanisme yang memungkinkan terjadinya efek ini adalah penurunan fasilitas pembuangan, terjadinya trabekulitis, peningkatan tekanan vena episklera, atau peningkatan produksi humor akuos.[27]

Efek Sistemik

Mulut kering merupakan manifestasi yang umum terjadi pada penggunaan brimonidin topikal. Keluhan ini dialami oleh 30% pasien. Perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik serta denyut nadi pernah dilaporkan terjadi pada pasien-pasien yang menggunakan brimonidin topikal, tetapi perubahan ini secara klinis tidak signifikan.[2,3,28]

Pada susunan saraf pusat efek yang timbul biasanya rasa lelah dan mengantuk pada 15,8%. Efek lain adalah sakit kepala yang dialami 18,7% pasien.[2,3]

Brimonidin merupakan agonis selektif reseptor alfa-2 yang dapat menembus *blood brain barrier*. Pada percobaan pre-klinik pada kera menunjukkan beberapa bukti bahwa brimonidin mempunyai sifat menurunkan tekanan intra okuler melalui aktivasi reseptor di susunan saraf pusat, tetapi hal ini tidak tejadi pada manusia yang mana efek penurunan tekanan intra okuler bekerja secara perifer yaitu dengan menekan produksi humor akuos dan meningkatkan pembuangan melalui jalur uveosklera.[29]

Sindroma Charles Bonnet pada orang tua pernah dilaporkan sebagai efek samping brimonidin. Sindroma Charles Bonnet (CBS) ditandai dengan timbulnya halusinasi visual yang berulang atau persisten dan disertai gangguan visus prechiasma secara signifikan.[30]

Efek pada susunan saraf pusat bila terjadi pada anak-anak dapat menimbulkan reaksi yang lebih berat seperti hipotermi, hipotoni, dan apnea.[29] Pernah dilaporkan tentang penggunaan brimonidin pada bayi yang mengakibatkan penurunan kesadaran, letargi, pucat, peningkatan frekuensi napas, dan kekeringan mukosa. Bahkan dapat terjadi depresi saraf pusat dan koma.[29,31]

Hubungan Brimonidin dengan Obat Anti Glaukoma lainnya

Perbandingan efektifitas dari brimonidin 0,2% dan betaxolol 0,25% dua kali sehari menunjukkan rata-rata penurunan sebesar 5,6 mmHg dibanding 3,5 mmHg dengan penggunaan selama 3 bulan

Secara umum prosentase penurunan tekanan intra okuler secara signifikan lebih besar brimonidin dibanding dengan betaxolol (15,1% vs 12,4%).[3]

Perbandingan efektifitas dari brimonidin 0,2% dengan timolol 0,5% dua kali sehari menunjukkan brimonidin mempunyai efek yang sama dalam menurunkan tekanan intra okuler yaitu sekitar 26% pada waktu puncak (2 jam setelah pemberian). Tetapi pada waktu 12 jam setelah pemberian atau waktu diantara dua puncak hanya terjadi penurunan sebesar 14-15% atau kurang efektif dibandingkan dengan timolol. Data jangka panjang menunjukkan peningkatan efektifitas pada waktu antara dua puncak dibandingkan dengan timolol.[1,3]

Dalam penelitian lain perbandingan efektifitas brimonidin dan timolol serta penggunaan secara kombinasi keduanya pada mata normal menunjukkan hasil bahwa kombinasi kedua obat tersebut lebih besar dalam menurunkan tekanan intra okuler dibanding penggunaan secara tunggal. Tekanan intra okuler turun sebesar 20,3% dengan brimonidin dan 22,9% dengan timolol, sedangkan dengan kombinasi keduanya sebesar 34,7%. Hal ini menunjukkan efek aditif dari brimonidin terhadap timolol dalam menrunkan tekanan intra okuler, mekanisme ini terjadi terutama dalam penekanan produksi humor akuos.[32]

Kombinasi brimonidin dengan dorzolamid memberikan efek penurunan produksi humor akuos yang lebih besar daripada pemberian tunggal masing-masing obat, yaitu 37% pada kombinasi dibanding dengan 28% dengan brimonidin dan 19% dengan dorzolamid saja.[33]

Camras dan Sheu (2005) meneliti perbandingan latanoprost dan brimonidin dalam menurunkan tekanan intra okuler diurnal. Penggunaan selama 6 bulan menunjukkan hasil penurunan tekanan intra okuler diurnal sebesar 5,7 mmHg pada kelompok latanoprost dan 3,1 mmHg pada kelompok brimonidin. Rata-rata perbedaan penurunan tekanan intra okuler diurnal sebesar 2,5 mmHg. Selama terapi kelompok latanoprost menunjukkan fluktuasi tekanan intra okuler yang lebih kecil dari brimonidin. Latanoprost memberikan penurunan tekanan intra okuler yang lebih stabil daripada brimonidin.[34]

BRIMONIDIN DAN EFEK NEUROPROTEKTIF

Neuroproteksi

Neuroproteksi adalah suatu paradigma terapi untuk memperlambat atau mencegah kematian neuron, dalam hal ini ditujukan pada sel ganglion retina dan akson-aksonnya (serat saraf optik), bertujuan untuk memelihara fungsi fisiologisnya. Neuroproteksi diarahkan pada penghambatan destruksi primer atau peningkatan mekanisme kelangsungan hidup dari sel ganglion retina atau serat saraf optik. Pada glaukoma, neuroproteksi menawarkan suatu metode untuk mencegah kerusakan sel-sel ini yang ireversibel.[35]

Kebanyakan dari penelitian tentang neuroproteksi difokuskan pada pencegahan kematian pada neuron-neuron, disamping memelihara hubungan antar neuron dan kapasitas fungsionalnya. Pada penelitian yang baru, menyatakan bahwa progresifitas dari *glaucomatous optic neuropathy* mungkin juga dapat dicegah atau diperlambat oleh obat-obatan yang memperlambat atau mencegah kematian (apoptosis) sel ganglion retina dan akson-aksonnya. Pengobatan ini ditujukan pada penghambatan proses destruktif primer atau peningkatan mekanisme kelangsungan hidup dengan dasar pemikiran bahwa glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif. Bahan-bahan berikut ini telah ditunjukkan mempunyai sifat neuroprotektif:[6,35]

- Betaxolol
- Brimonidin
- Aminoguanidin
- Memantin
- Vitamin E
- Ginkgo biloba

Reseptor alfa-2 merupakan salah satu target dari hormon stres alami yaitu norepinefrin, jadi reseptor ini mungkin berperan dalam pengaturan ketahanan sel dan/ atau adaptasi sel untuk melawan stres atau trauma. Agonis alfa-2 telah menunjukkan efek neuroproteksi pada tikus percobaan yang mengalami iskemia serebral. Aktifasi reseptor alfa-2 dengan agonis seperti brimonidin telah menunjukkan efek peningkatan kelangsungan hidup neuron retina setelah mengalami berbagai trauma seperti iskemia sesaat, kerusakan nervus opticus, degenerasi fotoreseptor, hipertensi okuli kronis.[36,37]

Terdapat banyak jalur yang diaktifkan oleh reseptor alfa-2 yang kemungkinan dapat meningkatkan ketahanan neuron terhadap trauma. Hal ini termasuk aktifasi intraseluler kinase yang meningkatkan kelangsungan hidup sel dan menghambat pelepasan glutamat dan aspartat serta masuknya kalsium ke dalam sel. Glutamat dan aspartat akan terakumulasi pada saat akhir terjadinya iskemia. Aktifasi reseptor alfa-2 akan mengakibatkan hiperpolarisasi neuron-neuron dan menghambat presynap yang melepaskan glutamat, aspartat dan norepinefrin.[36,37]

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa reseptor alfa-2 dan jalur-jalur sinyalnya merupakan target obat yang baik untuk neuroproteksi retina. Penelitian-penelitian tersebut juga memunculkan pertanyaan kriteria apa yang dapat digunakan untuk membandingkan dan mengevaluasi obat-obatan yang mempunyai potensi untuk digunakan sebagai bahan uji coba pada manusia secara klinis. Kriteria obat neuroprotektif pada retina adalah:[37]

- Harus mempunyai target spesifik di retina atau *nervus opticus*
- Dapat mencapai retina pada kadar farmakologis
- Mempunyai mekanisme kerja yang meningkatkan kelangsungan hidup neuron terhadap stres atau melindungi dari efek toksik
- Menunjukkan aktifitasnya dalam percobaan klinis pada manusia

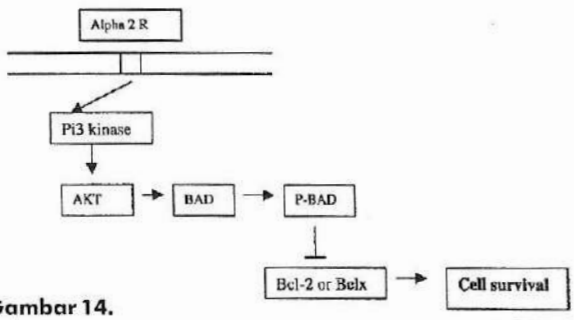
Brimonidin sebagai Zat Neuroprotektif

Brimonidin adalah agonis selektif adrenergik alfa-2 yang digunakan secara topikal untuk menurunkan tekanan intra okuler pada pasien-pasien glaukoma. Brimonidin mempunyai manfaat tambahan yang potensial dalam memberikan efek neuroproteksi pada sel ganglion retina pada pasien-pasien glaukoma.[38]

Efek seluler dari brimonidin diperantarai oleh reseptor adrenergik alfa-2. Penelitian secara imunohistokimia menunjukkan bahwa reseptor ini terdapat pada retina manusia, sapi, dan babi. Telah ditunjukkan juga bahwa reseptor adrenergik alfa-2A terdapat dalam lapisan sel ganglion dan lapisan nuklear dalam (*inner nuclear*) pada retina tikus. Oleh karena itu brimonidin memenuhi kriteria pertama sebagai zat neruroprotektif, karena mempunyai reseptor target pada retina.[38]

Brimonidin menunjukkan efek maksimal pada dosis 2 nM. Kent dan kawan-kawan melaporkan penelitian pengukuran konsentrasi brimonidin dalam vitreus setelah pemberian secara topikal selama 4 sampai 14 hari pada mata pasien yang fakik, pseudofakia, dan afakia yang direncanakan dilakukan pars plana vitrektomi. Rata-rata konsentrasi brimonidin dalam vitreus adalah 185 nM. Konsentrasi ini diatas 2 nM yang merupakan kadar yang dibutuhkan secara maksimal untuk mengaktifkan reseptor adrenergik alfa-2.[38,39]

Pada percobaan, efek neuroproteksi dari brimonidin diperantarai oleh aktifasi reseptor adrenergik alfa-2. Mekanisme dari stimulasi reseptor adrenergik alfa-2 dalam melindungi sel ganglion retina belum dimengerti sepenuhnya. Stimulasi reseptor adrenergik alfa-2 mungkin menghambat sinyal mitokondria pro-apoptosis. Selanjutnya reseptor adrenergik alfa-2 dapat mengaktifkan anti-apoptosis yaitu jalur Phosphatidyl Inositol-3 (PI-3) kinase dan protein kinase. Jalur utama ini menaikkan kelangsungan hidup sel dengan menghambat apoptosis melalui inhibisi *phosphorylation-dependent* dari sinyal molekul pro-apoptosis, termasuk BAD, caspase-9 dan aktifasi dari molekul anti-apoptosis seperti NF-Kappa B. Stimulasi adrenergik alfa-2 juga memudahkan aktifasi dari *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK) dan meningkatkan sintesis faktor *survival* seperti bFGF dan BCL-2.[38]



Gambar 14.
Mekanisme brimonidin dalam meningkatkan faktor kehidupan sel ganglion.[38]

Beberapa penilitian klinis sedang dikembangkan untuk menentukan bahwa brimonidin

mempunyai potensi sebagai zat neuroprotektif dan menunjukkan aktifitas neuroprotektif pada mata manusia. Penelitian untuk menilai efek neuroprotektif dari brimonidin pada penyakit yang berkaitan dengan glaukoma dengan membandingkan efektifitas brimonidin dan timolol dalam melindungi lapang pandangan. Dalam satu penelitian, efek neuroprotektif dari brimonidin dievaluasi pada pasien-pasien dengan glaukoma sudut tertutup akut. Penelitian kedua adalah menilai efek neuroprotektif dari brimonidin pada pasien-pasien dengan perdarahan papil. Sedangkan yang lainnya adalah penelitian-penelitian untuk mengevaluasi efek brimonidin pada pasien dengan gangguan lapang pandang yang progresif, pasien dengan hipertensi okuli, dan pasien dengan glaukoma tekanan normal.[38]

DAFTAR PUSTAKA

1. Cantor, L. 2003, 'Achieving Low Target Pressures With Today's Glaucoma Medications', **Survey of Ophthalmology**, vol. 48, supp. 1, S8 16.
2. McGhie, K. 2001, 'Brimonidine: An Alpha-2 Adrenergic Agonist for Glaucoma', **Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin**, May/June, pp. 32 36.
3. Adkins, J.C., Balfour, J.A. 1998, 'Brimonidine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension', **Drugs and Aging**, Vol. 12 (3), pp. 225 241.
4. Cibis, G.W., Abdel, A.A., Bron, A. J., et al (eds). 2003 - 2004, Basic and Clinical Science Course, Section 2, **Fundamental and Principle of Ophthalmology**, The Foundation of The American Academy Ophthalmology, San Fransisco, pp. 318 329.
5. Kanski, J.J. 2003, **Clinical Ophthalmology-A Systematic Approach**, Fifth Edition, Butterworth-Heinemann, London, UK, pp. 193 195.
6. Salmon, J.F., Kanski, J.J. 2004, **Glaucoma - A Colour Manual of Diagnosis and Treatment**. Third edition, Butterworth-Heinemann, London, UK, pp. 1 5.
7. Xalatan website, 2003, **'Glaucoma; Physiology of Aqueous Humor'**, Pfizer inc.,New York,USA accesed : May,2,2005. (www.xalatan.com/health_pro/physician_resource/ilustration/image.htm)
8. Forrester, J.V., Dick, A.D., McMenamin, P.G., et al. 2002, **The Eye - Basic Sciences in Practice**, Second Edition, WB Saunders, London, UK. Pp. 29 31, 265 288. Fraunfelder, F.W. 2004, Ocular and Systemic Side Effects of Drug, In : Riordan-Eva,P., Whitcher, J.P (eds), **Vaughan & Asbury's General Ophthalmology**, Sixteenth Edition, McGraw Hill, Boston, USA, pp. 74 79.
9. Bylund, D.B. 1992, 'Subtypes of Alpha-1 and Alpha-2 Adrenergic Receptors', **FASEB Journal**, Vol. 6, pp. 832 839.
10. Bylund, D.B., Chacko, D.M. 1999, 'Characterization of Alpha-2 Adrenergic Receptor Subtypes in Human Ocular Tissue Homogenates', **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, September, Vol. 40, No. 10, pp. 2299 2306.
11. Novack, G.D., Robin, A.L., Derick, R.J. 1993, ' New Medical Treatments for Glaucoma', International Ophthalmogy Clinics, Vol. 33, no. 4, pp.183-195.
12. Nilsson, S.F.E., Bill, A. 1994, 'Physiology and Neurophysiology of Aqueous Humor Inflow and Outflow', In : Podos, S.M., Yanoff, M (eds), **Textbook of Ophthalmology : Glaucoma**, Mosby, London, UK, pp. 1.17 1.34.
13. Brubaker, R.F. 2003, 'Introduction: Three Targets for Glaucoma Management', **Survey of Ophthalmology**, Vol. 48, Supp. 1, S1 2.
14. Migdal, C. 2004, The Concept of Target IOP at Various Stages of Glaucoma, In : Grehn, F., Stamper, R. (eds), **Essential in Ophthalmology : Glaucoma**, Springer Verlag, Berlin, Germany, pp. 139 144.
15. Goldberg, I. 2003, 'Relationship Between Intraocular Pressure and Preservation of Visual Field in Glaucoma' **Survey of Ophthalmology**, vol. 48, supp. 1, S3-7.
16. European Glaucoma Society (EGS). 2003. Terminologi and Guidelines for Glaucoma. Second Edition, Dogma. Savona. Italy.
17. Allergan Inc. 2001, Product Information, **Alphagan,** Irvine, California, USA.
18. Toris, C.B., Gleason, M.L., Camras, C.B., et al. 1995, 'Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes', **Archives of Ophthalmology**, Vol. 113(12), pp. 1514-1517.
19. Toris, C.B., Camras, C.B., Yablonski, M.E. 1999, 'Acute Versus Chronic Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Ocular Hypertensive Patients', **American Journal of Ophthalmology**, Vol.128, No. 1, pp. 8 14.
20. Acheampong, A.A., Shackleton, M., John, B., et al. 2002, 'Distribution of Brimonidine into Anterior and Posterior Tissues of Monkey, Rabbit, an Rat Eyes', **Drug Metabolism and Disposition**, Vol. 30, No. 4, pp.421 429.
21. Zimmerman, T.J. 2000, Agent for Glaucoma, In: Bartlett, J.D., et al (eds), **Ophthalmic Drug Facts**, Fact and Comparisons, St. Louis, Missouri, USA, pp. 185 18
22. Johnson, S.M., Martinez, M., Freedman, S. 2001,' Management of Glaucoma in Pregnancy and Lactation', **Survey of Ophthalmology**, vol. 45, no. 5, pp. 449 454.
23. Manni, G., Centofanti, M., Sacchetti, M et al. 2004, 'Demographic and Clinical Factors Associated with Development of Brimonidine Tartrate 0.2%-Induced Ocular Allergy', **Journal of Glaucoma**, Vol. 13, No. 2, pp. 163 167.
24. Byles, D.B., Frith, P., Salmon, J.F. 2000, 'Anterior Uveitis as a Side Effect of Topical Brimonidine' , **American Journal of Ophthalmology**, Vol.130, No. 3, pp. 287 291.
25. Cates, C.A., Jeffrey, M.N. 2003, 'Granulomatous Anterior Uveitis Associated with 0.2% topical Brimonidine', **Eye**, vol. 17, pp. 670 671
26. Mushtaq, B., Sardar, J., Matthews, T.D. 2003, 'A Paradoxical Ocular Effect of Brimonidine', **American Journal of Ophthalmology**, Vol.135, No. 1, pp. 102 103.
27. Stewart, W.C., Stewart, J.A., Jackson, A.L. 2002,

'Cardiovascular Effects of Timolol maleate, Brimonidine or Brimonidine/Timolol maleate in Concomitant Therapy', **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, Vol. 80, pp. 277 281.

29. Bowman, R.J.C., Cope, J., Nischal, K.K. 2004,' Ocular and Systemic Side Effects of Brimonidine 0.2% eye drops (Alphagan®) in Children', **Eye**, Vol.18, pp. 24 26.
30. Tomsak, R.L., Zaret, C.R., Weidenthal, D. 2003. ' Charles Bonnet Syndrome Precipitated by Brimonidine Tartrate Eye Drop', **British Journal of Ophthalmology**, vol. 87, pp. 917.
31. Carlsen, J.O., Zabriskie, N.A., Kwon, Y.H et al. 1999, 'Apparent Central Nervous System Depression in Infants After the Use of Topical Brimonidine', **American Journal of Ophthalmology**, Vol.128, No. 2, pp. 255 256.
32. Larsson, L.I. 2001,' Aqueous Humor Flow in Normal Human Eyes Treated With Brimonidine and Timolol, Alone and in Combination', **Archives of Ophthalmology**, Vol. 119, pp. 492 495.
33. Tsukamoto, H., Larsson, L.I. 2004,' Aqueous Humor Flow in Normal Human Eyes Treated With Brimonidine and Dorzolamide, Alone and in Combination', **Archives of Ophthalmology**, Vol. 122, pp. 190 193.
34. Camras, C.B., Sheu, W.P. 2005, 'Latanoprost or Brimonidine as Treatment for Elevated Intraocular Pressure', **Journal of Glaucoma**, Vol. 14, No. 2, pp. 161 167.
35. Levin, L.A. 2004, Neuroprotection in Glaucoma, In : Grehn, F., Stamper, R. (eds), **Essential in Ophthalmology : Glaucoma**, Springer Verlag, Berlin, Germany, pp. 29 50.
36. Donello, J.E., Padello, E.U., Webster, M.L., et al. 2001, 'Alpha-2-Adrenoceptor Agonists Inhibit Vitreal Glutamate and Aspartate Accumulation and Preserve Retinal Function after Transient Ischemia', **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Vol.296, pp.216 223.
37. Wheeler, L.A., Gil, D.W., WoldeMussie, E. 2001, 'Role of Alpha-2 Adrenergic Receptors in Neuroprotection and Glaucoma', **Survey of Ophthalmology**, vol. 45, supp. 3, S290 294.
38. Wheeler, L.A., WoldeMussie, E., Lai, R. 2003, 'Role of Alpha-2 Agonists in Neuroprotection', **Survey of Ophthalmology**, vol. 48, supp. 1, S47 51.
39. Kent, A.R., Nussdorf, J.D., David, R., et al. 2001, 'Vitreous concentration of topically applied 0.2% brimonidine tartrate', **Ophthalmology**, Vol. 108, pp. 784 787.