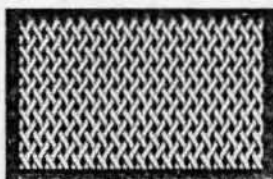


PAMERAN

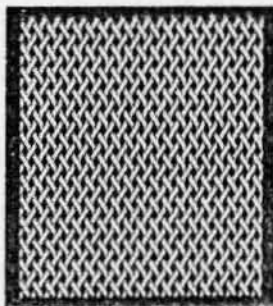
16 FEB 1995

Tinjauan kepustakaan :

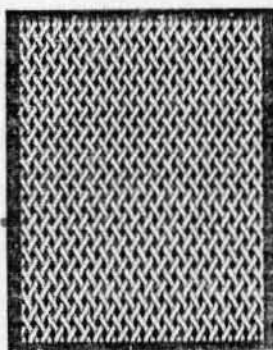
ANTAGONIS ADRENERGIK DI BIDANG OFTALMOLOGI



Oleh :
Dr. BAGAS KUMORO
Pembimbing :
Dr. ELS ASWAN GUMANSALANGI



dibacakan pada
tanggal 26 November 1993



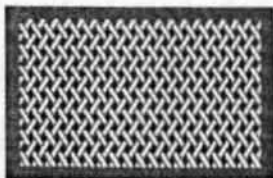
LABORATORIUM / UPF ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA/
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr.SOETOMO
SURABAYA

OPHTHALMOLOGY

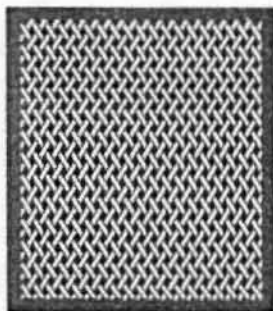
KKU
KK
617.7
KUM
a

Tinjauan kepustakaan :

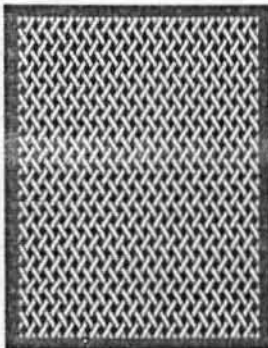
ANTAGONIS ADRENERGIK DI BIDANG OFTALMOLOGI



Oleh :
Dr. BAGAS KUMORO
Pembimbing :
Dr. ELS ASWAN GUMANSALANGI

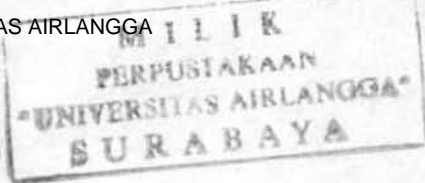


dibacakan pada
tanggal 26 November 1993



LABORATORIUM / UPF ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA/
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr.SOETOMO
SURABAYA

000171995 3 141



Tinjauan Kepustakaan

0001719953141

**ANTAGONIS ADRENERGIK
DIBIDANG OFTALMOLOGI**

Penulis : Dr. BAGAS KUMORO

Pembimbing : Dr. ELS ASWAN GUMANSALANGI

Dibacakan : 26 November 1993

LABORATORIUM - UPF ILMU PENYAKIT MATA
FK UNAIR - RSUD Dr. SUTOMO
S U R A B A Y A

Menyetujui :

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Els Aswan Gumansalangi", written over a horizontal line.

Dr. Els Aswan Gumansalangi

LEMBAR PERBAIKAN.

1. Awal kalimat, misal :

I. PENDAHULUAN.

Dalam kurun waktu \pm 15 tahun terakhir ini mulai dipakai obat ... dst.

Yang benar adalah :

I. PENDAHULUAN.

Dalam kurun waktu \pm 15 tahun terakhir ini mulai dipakai obat ... dst.

Demikian awal kalimat yang lain telah dibetulkan juga.

2. PUSTAKA ACUAN.

a. American Medical Association : ... dst.

Yang benar adalah : harus ditulis nama editor, yaitu :

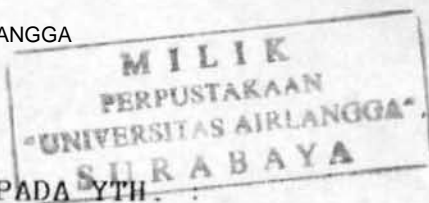
Bennet, D.R. (ed) : ... dst.

b. Nama penulis (singkatannya) :

Brazier D J, Smith S E : ... dst.

Yang dibenarkan adalah sebagai berikut :

Brazier, D.J., Smith, S.E. : ... dst.



TERIMA KASIH KAMI SAMPAIKAN KEPADA YTH.

1. Dr. Els Aswan Gumansalangi, sebagai pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan makalah ini.
2. Dr. Diany Yogiantoro, sebagai Ketua Program Studi, sekaligus sebagai ibu asuh yang telah meluangkan waktu untuk memberikan pengarahan dan dorongan hingga makalah ini selesai.
3. Dr. Rahardjo, staf Laboratorium Farmakologi FK Unair yang telah menambah kepustakaan sumbang saran dalam penyusunan makalah ini.
4. Dr. Wisnujono Soewono, sebagai Kepala Lab.-UPF Ilmu Penyakit Mata yang telah mengizinkan kami untuk menyajikan makalah ini.
5. Dr. J. Kadi dan Dr. Soemartono S, atas bahan acuan yang diberikan, sehingga menambah masukan penyusunan makalah ini.
6. Para staf Lab.-UPF Ilmu Penyakit Mata yang telah meluangkan waktu untuk menghadiri penyajian makalah ini.
7. Sejawat PPDS-I, yang telah ikut membantu dan memberikan dorongan dalam penyusunan makalah ini.

DAFTAR ISI



I. PENDAHULUAN	1
II. KLASIFIKASI ANTAGONIS ADRENERGIK	2
III. FARMAKOLOGI	3
III.1. SIFAT DAN STRUKTUR KIMIA	3
III.2. MEKANISME KERJA	8
III.3. FARMAKOKINETIK	16
III.4. FARMAKODINAMIK	18
IV. PENGGUNAAN DALAM KLINIK	26
IV.1. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK ALFA THYMOXAMIN	26 27
IV.2. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK BETA ..	28
1. TIMOLOL	28
2. BETAXOLOL	37
3. LEVOBUNOLOL	38
V. DAMPAK SAMPING DAN TOKSISITAS	40
VI. CARA PEMAKAIAN UNTUK MENGURANGI DAMPAK SAM- PING SISTEMIK	42
VII. RINGKASAN	44
VIII. PENUTUP	45
IX. DAFTAR PUSTAKA	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Thymoxamine	4
Gambar 2. Struktur Kimia Levobunolol, Timolol dan Betaxolol	7
Gambar 3. Kemanjuran hipotensif okuler dari d-Timolol	12
Gambar 4. Kurva respon penetesan dosis tunggal Timolol pada penderita glaukoma sudut terbuka	13
Gambar 5. Kurva TIO penderita Glaukoma sekunder sudut tertutup karena uveitis	15
Gambar 6. Bebasnya TIO dari dampak hipotensif Timolol	15
Gambar 7. Pengaruh Pilocarpin pada TIO yang terbebas dari efek hipotensif Timolol	33
Gambar 8. Perbandingan pengobatan TIO antara Levobunolol dan Timolol	34
Gambar 9. Kemanjuran Betaxolol, Levobunolol dan Timolol mencegah peningkatan TIO paska Katarak Ekstraksi	35
Gambar 10. Penampang melintang dari penetes obat penghambat beta topikal	36
Gambar 11. Cara penetesan obat topikal okuler	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Sebaran Adrenosentor dan kerjanya di jaringan	3
Tabel 2. Sifat-sifat penunjang antagonis adrenergik beta....	4
Tabel 3. Sifat farmakokinetik beberapa penghambat beta	16
Tabel 4. Sifat farmakologi penghambat beta sehubungan dengan potensi, efek anestesi lokal dan efek simpatomimetik intrinsik	20

I. PENDAHULUAN

Dalam kurun waktu ±15 tahun terakhir ini mulai dipakai obat Timolol yang kasiat farmakologinya untuk menurunkan tekanan intraokuli (TIO).

Pada umumnya, obat penghambat adrenoseptor atau antagonis adrenergik telah banyak digunakan terutama dalam pengobatan hipertensi (7,14,15,20,28).

Sehubungan dengan efektifitas dan adanya reaksi yang tidak dikehendaki dalam bidang oftalmologi, maka dalam literatur farmakologi okuler tidak banyak obat antagonis adrenergik dibicarakan terutama pemakaiannya pada manusia untuk menurunkan tekanan intra okuli saat ini. Dalam kepustakaan khususnya dalam bidang terapeutik okuler, berdasarkan uji klinik diberbagai pusat-pusat penelitian, sampai saat ini yang banyak dilaporkan, dan banyak digunakan adalah golongan antagonis adrenergik beta, dalam hal ini ialah Timolol, Betaxolol, dan Levobunolol (1,7,13,14,15,16,20,23,26).

Oleh sebab itu penulis dalam makalah ini banyak membicarakan mengenai timolol, namun juga ada membicarakan obat lain yang secara nyata bermanfaat dalam menurunkan tekanan intra okuli, yaitu golongan penghambat adrenergik alfa misalnya Thymoxamin, juga golongan penghambat adrenergik beta yang lain misalnya Betaxolol dan Levobunolol (1,6,18,23).

Berdasarkan hal tersebut, maka penulisan makalah ini bertujuan selain lebih memahami mengenai timolol sebagai obat anti glaukoma dalam hal farmakologi, penggunaan dalam klinik, toksisitas dan dampak sampingnya, namun juga untuk menambah wawasan mengenai obat golongan antagonis adrenergik yang lain, yang mungkin saat ini belum banyak digunakan, namun tidak menutup kemungkinan dimasa datang akan banyak dibicarakan dan digunakan. Dengan demikian dimaksudkan agar tinjauan kepustakaan ini merupakan masukan awal bila membaca literatur asing terutama mengenai antagonis adrenergik okuler, dan secara khusus agar kita tepat dalam

penggunaannya, sehingga penggunaan obat secara rasional dapat terlaksana dan tekad : pelayanan senantiasa mengutamakan kesehatan penderita dapat lebih terwujud dan lestari.

II. KLASIFIKASI OBAT ANTAGONIS ADRENERGIK

Obat antagonis adrenergik klasifikasinya berdasarkan pada afinitas obat terhadap reseptor alfa atau beta, yang berada dalam membran sel efektor organ yang ditempati (1, 7, 13, 14, 15, 28).

Selektif dalam pembagian tersebut berarti afinitas yang relatif tinggi untuk reseptor yang bersangkutan (1, 7, 9, 14, 15, 23).

Pembagiannya adalah sebagai berikut (1, 8, 9, 13, 15, 16, 23, 28):

RESEPTOR	OBAT ANTAGONIS ADRENERGIK		
1. Alfa-1 & alfa-2	- Dibenamin	- Phentolamin	- Corynanthine
2. Selektif alfa-1	- Doxazosin	- Indoramin	- Prazosin
	- Thymoxamin	- Phenoxybenzamin	
3. Selektif alfa-2	- Tolazolin	- Yohimbin	
4. Selektif beta-1	- Acebutolol	- Atenolol	- Betaxolol
	- Bisoprolol	- Metoprolol	- Practolol
5. Selektif beta-2	- Butoxamin		
6. Beta-1 & beta-2	- Alprenolol	- Befunolol	- Bupranolol
	- Dechlor-iso-proterenol		- Levobunolol
	- Metipranolol	- Nadolol	- Oxyprenolol
	- Pindolol	- Propranolol	- Sotalol
	- Timolol	- Carteolol	- Butadrin
	- Esmolol	- ACC-9447	
7. Alfa & Beta	- Clonidin	- Labetalol	

Sedangkan klasifikasi dengan sebaran sub tipe adreno-septor pada jaringan dan dampaknya, sebagaimana seperti tabel berikut (15) :

Jenis	Jaringan	Kerja
Alfa ₁	Kebanyakan otot polos pembuluh darah.	Kontraksi.
	Otot dilator pupil.	Kontraksi (mendilatasi pupil).
	Otot polos pilomotor.	Menegakkan rambut
	Hepar tikus.	Glikogenolisis.
Alfa ₂	Adrenoseptor SSP postsinap	Mungkin beberapa.
	Trombosit.	Agregasi.
	Ujung saraf adrenergik dan kolinerjik	Penghambatan pelepasan transmitter
	Beberapa otot polos vaskular	Kontraksi
	Sel lemak	Penghambatan lipolisis.
Beta ₁	Jantung, sel lemak, SSP	Mengaktivasi adenilat siklase.
Beta ₂	Otot polos respirasi, uterus dan vaskular	Mengaktivasi adenilat siklase.

Tabel 1. Sebaran adrenoseptor dan kerjanya di jaringan.

(Dikutip dari : Hoffman BB, Farmakologi Dasar dan Klinik, edisi 3, oleh : Katzung BB, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta 1989)

III. FARMAKOLOGI

III.1. SIFAT DAN STRUKTUR KIMIA

III.1A. Obat Golongan Antagonis Adrenergik Alfa

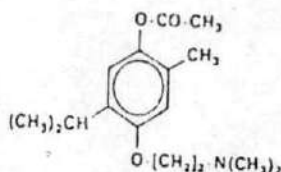
THYMOXAMIN= MOXISYLYTE HCL (ARLITENE, CARLYTENE FORT, OPILON)

Dalam Drug Evaluation Annual 1992, (1), saat ini obat tersebut masih dalam penyelidikan dan dalam evaluasi terutama di Amerika dan sampai sekarang hanya tersedia preparatnya di Eropa dan Kanada untuk mengobati penderita glaukoma (1,9,13, 16,18). Bersifat vasodilator, yang selektif mengantagonis adrenoseptor alfa-1, yang kompetitif terhadap efek norepinefrin tapi tidak mempunyai efek menghambat adrenergik beta, jadi merupakan penghambat alfa yang spesifik, yang bila dibandingkan dengan penghambat alfa yang lain digunakan

dalam klinik karena dampak samping yang lebih kecil (7,8,14,15,16).

Struktur kimia Thymoxamin adalah sebagaimana gambar berikut :

Thymoxamine (Synonym: Moxisylyte)
4-(2-Dimethylaminoethoxy) - 5 - isopropyl - 2 - methylphenyl acetate



Gambar 1 : Struktur Kimia Thymoxamine
Dikutip dari: Moffat AC et al, Clarke's Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London, 1986, p. 1022.

III.1B. Obat Golongan Antagonis Adrenergik

Beta

Kebanyakan obat penghambat beta dalam penggunaan klinis oleh obat menyebabkan aktivasi reseptor, tetapi ada yang menyebabkan aktivasi sebagian walaupun kurang dibanding agonis penuh seperti epinefrin dan norepinefrin (1,7,8,15,20, 23).

sifat farmakologi obat penghambat beta sehubungan dengan evaluasi penggunaannya di bidang oftalmologi sebagaimana dalam tabel berikut (23) :

AGENT	β -RECEPTOR SUBTYPES ANTAGONIZED	LIPOPHILICITY	ISA ₁	OPHTHALMIC CONCENTRATION (%)	HUMAN DATA ORAL POTENCY	CORNEAL ANESTHESIA
ACC 9447	β_1, β_2					
Atenolol	β_1	0.16	-	0.2-4.0		
Arotinolol	β_1, β_2		-	4.0	4.0	
Betaxolol	β_1	2.73*	-	0.5		
Befunolol	β_1, β_2		-	0.25-0.5		
Bupranolol	β_1, β_2		-	0.05-0.5		
Carteolol	β_1, β_2		+	1.0-2.0	0.5	+
Celliprolol	β_1				4.0	+
Cetamolol	β_1					
ICI-118,551	β_2					
Labetalol	β_1, β_2		+			
Levobunolol	β_1, β_2	2.40	-	0.25-0.5	1.0	
Levomoprolol	β_1, β_2			2.0	50	±
Metoprolol	β_1	1.88	-	3.0		
Metipranolol	β_1, β_2			0.1-0.5	0.5	
Nadlolol	β_1, β_2	0.93	-	2.0	10.0	±
Practolol	β_1		+	1.0	2.5	
Propranolol	β_1, β_2	3.21	-	0.5-1.0	0.3	
Pindolol	β_1, β_2		+	0.5-1.0	1.0	++
S32-468	β_2			1.0	13.0	±
Timolol	β_1, β_2	1.91	-	0.25-0.5	7.0	±

Tabel 2. (Dikutip dari: Novack GD, Ophthalmology Clinics of North America, New Ophthalmology Drugs, Vol. 2 1, WB Saunders Co. Philadelphia, 1989)

Farmakologi dari efek antagonis adrenergik yang mengenai mata ternyata sangat rumit dan kompleks (1,13).

Untuk itu penting diketahui pula mengenai sifat karakteristik reseptor adrenergik beta sebagaimana uraian berikut. Reseptor beta-1 dan beta-2 berbeda dalam hal sensitivitas relatifnya terhadap norepinefrin dan epinefrin, lokasi prinsip, dan fungsi sebagai perantara (1,13,16,20,23).

Karakteristik reseptor beta-1 :

berlokasi di postsinaptik, sangat peka terhadap hormon medula adrenal, epinefrin dan katekolamin. Oleh karena diaktivasi oleh lepasnya norepinefrin secara neuronal maka khas disebut sebagai : "innervated receptors", dan tersebar pada jaringan khusus, mempunyai aksi merangsang jantung (inotropik, kronotropik dan dromotropik), lipolisis dan pelepasan renin (1,13,14,23).

Karakteristik reseptor beta-2 :

berlokasi di ekstra sinaptik atau "hormonal", oleh sebab itu dinyatakan sebagai reseptor hormonal atau ekstra sinaptik (Russel & Moran 1980, Bryan dkk. 1981, Cohen & Coffman 1981, Willfert dkk. 1982).

Mempunyai aksi : memerantarai respon terhadap epinefrin edar, memerantarai relaksasi otot polos dan beberapa respon metabolik, tapi tidak respon terhadap rangsangan saraf simpatetik. Jadi jelas bahwa reseptor adrenergik beta-1 mempunyai afinitas relatif tinggi terhadap norepinefrin dan khas pada jaringan jantung dan adiposa, sedangkan beta-2 afinitasnya relatif rendah terhadap norepinefrin dan khas ter

dapat pada paru, vaskuler dan jaringan badan silier (1,13,15,16,18, 23,28).

Sifat farmakologis obat antagonis adrenergik beta beberapa yang bisa digunakan di bidang oftalmologi antara lain :

III.1.B.1. Antagonis Adrenergik Beta Tidak Selektif

Timolol maleate (betim, blocadren, tenserin, timacor, timolate, timophe, timoptol, timotre, timoptic).

Obat ini relatif baru, pertama kali diperkenalkan pada bulan September 1978 di Swedia dan telah disetujui pemakaiannya oleh Food and Drug Administration USA pada tahun yang sama, sebagai obat topikal tetes mata untuk menurunkan tekanan intra okuli pada penderita glaukoma (1,4,11,20,27).

Penetrasi kedalam kornea, ternyata erat hubungannya dengan lipofilisitas, setidaknya-tidaknya sampai memberikan makna (13,23, 28). Juga ada dalam ramuan dengan obat lain dengan nama dagang Moducren, Prestim dan Timolide (8).

LEVOBUNOLOL HCL (*Betagan*)

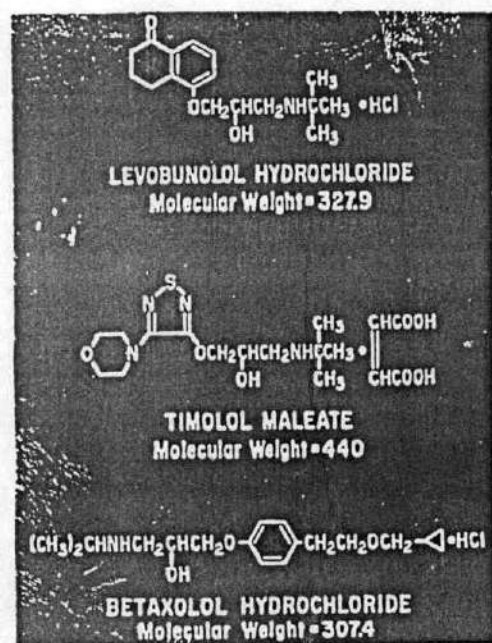
Mempunyai sifat serupa Timolol, juga mempunyai ikatan aromatik berbentuk seperti cincin yang penting dalam lipofilisitas obat. Produk dagangnya hanya

mengandung senyawa isomer levo, sama seperti timolol. Merupakan penghambat adrenergik beta-1 dan beta-2 yang tidak selektif yang kurang bersifat anestesi lokal maupun aktifitas simpato-mimetik intrinsik (8,16,18,19, 23).

III.1.B.2. Antagonis Adrenergik Beta Selektif *Betaxolol (Betoptic, Kerlone)*

Bersifat kardioselektif dengan masa kerja lama, lebih mampu sebagai penghambat reseptor beta-1 dibanding reseptor beta-2 (1,5,8,13,16,19,20,22,23).

Struktur kimia obat golongan antagonis adrenergik beta sebagai mana rumus bangun di bawah ini.



Gambar 2 : Struktur Kimia Levobunolol, Timolol, dan Betaxolol

Dikuip dari : Novack GD, Ophthalmology Clinics of North America, New Ophthalmology Drugs, Vol. 2, No. 1, WB Saunders Co. Philadelphia, 1989, p. 78.

III.2. MEKANISME KERJA

III.2.1. *GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK ALFA*

Pada umumnya obat penghambat adrenergik alfa sangat bermanfaat dalam eksplorasi percobaan atas fungsi susunan saraf otonom; yang mengherankan sejauh ini hanya mempunyai pemakaian klinik yang terbatas. Meskipun obat ini menghambat secara efektif dampak vasokonstriksi katekolamin (sehingga berdampak vasodilatasi), penggunaannya dalam hipertensi masih terbatas. Sampai saat ini tempat antagonis reseptor alfa dalam terapi penyakit vaskuler perifer belum diketahui (7,8,9,13,14,15,18,28) Dengan menghambat venokonstriksi melalui adrenergik, penghambat alfa dapat menyebabkan hipotensi dan refleks takikardia.

Dikatakan efek lain hambatan reseptor alfa dalam jaringan lain meliputi pengurangan tonus dilator pupil, penurunan pengeluaran keringat, dan tersumbatnya hidung (1,9,13,16,18,19,20). Tampaknya diantara penghambat alfa hanya thymoxamin yang agak bebas dari dampak samping yang tidak bisa diterima (9,13,16,19).

THYMOXAMINE

Obat ini bekerjanya menghambat kontraksi otot dilator iris (yang mengandung reseptor adrenergik alfa), menyebabkan miosis tetapi tidak mempengaruhi kontraksi otot silier, sehingga merubah fasilitas pengaliran keluar dan tidak menurunkan tekanan intra okuli, baik pada mata normal maupun glaukomatous (1,9,13,18) Efek miosis tanpa dampak pada tekanan intra okuler (TIO), menimbulkan pembukaan sudut yang sempit atau sudut yang menutup, oleh sebab itu bisa digunakan dalam terminasi serangan glau-

koma akut. Secara mekanik vektor daya yang ditimbulkan thymoxamin cenderung untuk membuka sudut tertutup secara lebih efektif dibandingkan pilokarpin yang meningkatkan blok pupil dengan konstriksi otot sfingter (13,18,19). Studi dengan fluorofotometrik pada mata normal, menunjukkan bahwa ia tidak menyebabkan perubahan pada kecepatan pembentuk-an humor akuos, TIO, sawar akuos maupun volume bilik mata de-pan (BMD). Dikatakan bahwa thymoxamin tidak hanya memperkecil aksi medriatik fenilefrin tapi juga menyebabkan bertambahnya miosis karena blok alfa dari norepinefrin fisiologik, selama beberapa jam lebih lama dibandingkan efek fenilefrin. Dilaporkan juga bahwa thymoxamin berpengaruh terhadap inversi simpatetik otot Muller palpebra, dikatakan adanya aktivitas lebih pada simpatetik otot Muller yang berperan dalam retraksi palpebra hipertiroid, disini thymoxamin berpengaruh terjadinya ptosis (1,9,10,13,18,19).

III.2.2. *MEKANISME KERJA GOLONGAN OBAT ANTAGONIS ADRENERGIK BETA*

Obat penghambat beta berikatan secara reversibel dengan reseptor-reseptor beta untuk menghambat respon terhadap rangsangan saraf simpatik dan katekolamin edar (1,7,15,20,28). Phillips dkk (1967) melaporkan bahwa injeksi intravena propranolol menurunkan TIO pada manusia. Dalam waktu relatif singkat peneliti-peneliti lain mendapatkan bahwa pemberian oral dan topikal propranolol bisa menurunkan TIO (13,16,18).

Selain itu sejumlah antagonis adrenergik beta lain misalnya : Atenolol, Betaxolol, Metopro-

lol, Pindolol, Nadolol, Levobunolol dan lain-lain didapatkan efektif sebagai bahan hipotensif okuler. Di USA sendiri diperkirakan lebih dari satu juta penderita diobati dengan antagonis adrenergik beta dalam jangka waktu lama (1,16,17,23,26).

Sudah menjadi kesepakatan umum bahwa antagonis adrenergik beta menurunkan TIO dengan menurunkan produksi humor akuos namun sejauh mana mekanisme kerja secara jelas sampai saat ini masih belum diketahui, termasuk pemakaian Timolol walaupun sudah meluas dan relatif cukup lama, sampai kinipun mekanisme kerja sebenarnya masih belum diketahui secara pasti serta masih diperdebatkan (1,7,8,13,15,17,18,20,23,26,28).

Studi dengan fluoro fotometrik pada manusia menunjukkan bahwa pemberian Betaxolol atau Timolol menurunkan pembentukan humor akuos 32% sampai 47% (13,16).

Penulis lain menyebutkan bahwa penghambat reseptor beta mengurangi produksi humor akuos sampai dengan 50% (23).

Mekanisme tersebut berlawanan dengan katekolamin endogen yang merangsang pembentukan humor akuos (13,15).

Banyak penyelidik-penyelidik percaya bahwa penghambat beta menurunkan produksi HA dengan menghambat "resting" dari tonus adrenergik beta dalam taju silier. Tonus tersebut mungkin mendapat bagian dari sistem saraf simpatik dan katekolamin edar. Namun bukti pendukung konsep "resting neural tone" pada taju silier masih sedikit (16).

Kesimpulan tersebut didukung oleh pengamatan bahwa Timolol menurunkan TIO pada penderita

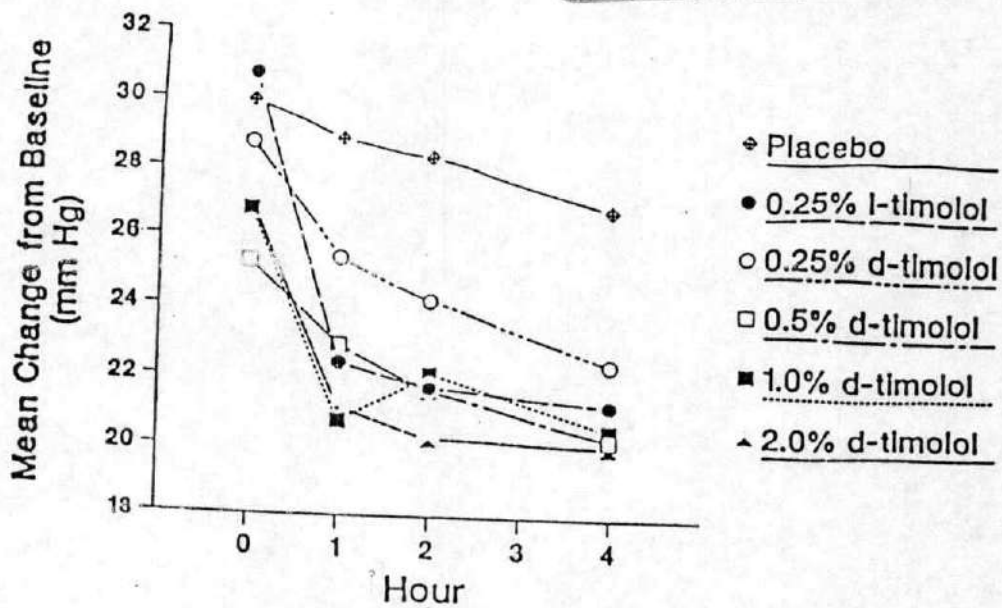
sindroma Horner. Jadi sistem sa-raf yang utuh tidak diperlukan pada antagonis adrenergik beta topikal untuk menurunkan TIO pada manusia.

Studi Brubaker dkk saat ini mencatat bahwa produksi HA menurun secara banyak selama tidur dan dengan sedikit tambahan penurunan terjadi setelah diberi Timolol (16). Ini diduga kuat bahwa katekolamin edar merangsang taju silier untuk membentuk HA, jadi selama tidur agaknya konsentrasi katekolamin edar sangat menurun dan produksi HA ternyata juga menurun (16,18, 23).

Timolol bisa bekerja dengan menghambat katekolamin yang mengimbas rangsangan produksi HA selama jam-jam sibuk, sehingga kemungkinan dampaknya kecil selama tidur ketika kadar katekolamin rendah. Teori tersebut didukung adanya irama diurnal pada aliran HA, hal yang sama dengan siklus diurnal dalam pelepasan epinefrin endogen oleh kelenjar adrenal (13,23). Beberapa penyelidik masih mempunyai pertanyaan apakah Timolol dan antagonis adrenergik beta yang lain menurunkan TIO dengan cara non adrenergik, misalnya : menurunkan transport ion, menurunkan ultrafiltrasi dan menurunkan fungsi dopaminergik pada taju silier.

Gambar berikut menunjukkan kemanjuran hipotensif okuler dari d-Timolol dan l-Timolol dalam konsentrasi tertentu pada penderita dengan TIO yang tinggi (23).

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA



Gambar 3 : Kemanjuran Hipotensif Okuler dari d-timolol.

Dikutip dari: Novack GD, Ophthalmology Clinics of North America, New Ophthalmic Drugs, WB Saunders Company, Philadelphia, 1989, p. 80.

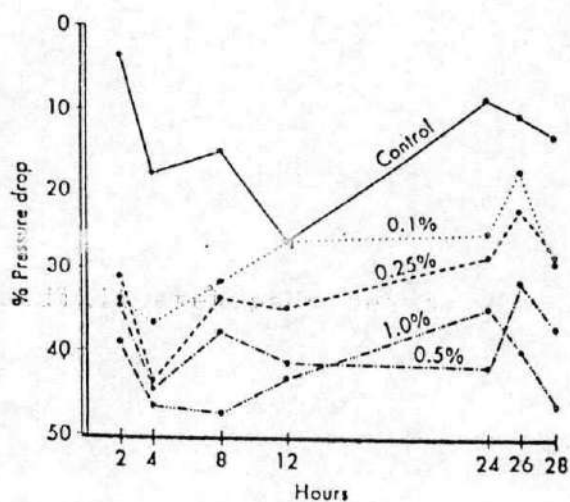
Laporan terbaru menyatakan bahwa kemanjuran selektifitas B_2 d-isomer lebih besar dibanding l-isomer, ini bisa dimengerti bahwa reseptor B adrenergik utama di badan silier adalah reseptor B_2 dan konsentrasi l-isomer mencapai HA lebih lama (23).

Beberapa bukti yang mendukung teori bahwa efek antagonis adrenergik beta pada TIO diperantarai oleh sistem adrenergik (1,9,13,14,16,18,20,23) :

1. Sejumlah besar antagonis adrenergik B menurunkan TIO.
2. Reseptor-reseptor adrenergik beta-2 didapatkan di taju silier yang kemungkinan sekali tempat produksi HA.
3. Antagonis adrenergik B mampu menghambat kerja dari agonis adrenergik B isoprotetere-

- nol, salbutamol, albuterol dan dinamika HA.
4. Dampak antagonis adrenergik B pada TIO tidak bergantung pada aktifitas simpatomimetik atau sifat penstabil membran.
 5. Antagonis adrenergik B tidak mempunyai atau sedikit efek pada sejumlah enzim epitel siliar sehubungan dengan produksi HA, meliputi sodium-potasium ATPase, Mg ATPase, Carbonic anhydrase & biosintesis prostaglandin

Pada gambar berikut menunjukkan kurva respon penetesan dosis tunggal Timolol pada berbagai konsentrasi pada mata dengan glaukoma sudut terbuka (13).



Gambar 4 : Kurva respon penetesan dosis tunggal Timolol pada penderita glaukoma sudut terbuka.

Dikutip dari: Havener WH, Ocular Pharmacology, fifth ed. The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, 1983, p.305.

Pemberian Timolol topikal pada satu mata bisa menurunkan TIO pada mata jiran (kontra lateral); kenyataan bahwa TIO pada mata jiran berkurang sedikit dibanding mata ipsilateralnya, diduga ada dampak lokal pada mata dari pada efek yang diperantarai oleh sistem saraf pusat atau penurunan tekanan darah (13, 16, 23).

Teori sekresi-defusi pembentukan HA diduga ada nya proses pemompaan ion chlorida dalam epitel silier, disebutkan bahwa timolol menurunkan pengangkutan ion chlorida kornea selama beberapa hari pada pemakaian tunggal secara topikal. Agaknya aktivitas dasar mekanisme pemompaan tersebut secara fisiologis dipelihara oleh rangsangan adrenergik B (13).

Timolol tampaknya juga tidak mengganggu fungsi barier endotel kornea, hal ini diketahui dengan mengukur permeabilitas fluoresin, setidaknya selama 1 minggu pemakaian. Secara kebetulan studi tersebut mengevaluasi permeabilitas endotel pada 9 penderita glaukoma yang diobati dengan pilokarpin atau epinefrin dan terjadi peningkatan permeabilitas sekitar 50% (13,16,23).

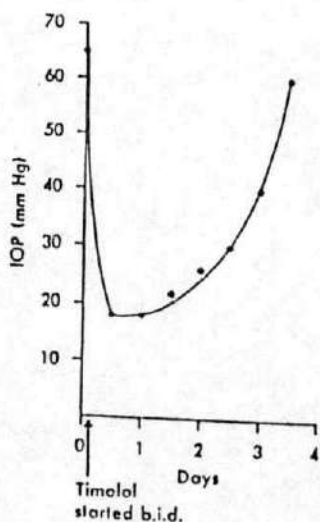
Secara radioaktif sebaran Timolol yang diberi label dalam jaringan kelinci yang diberi topikal dan intravena, ternyata tak terduga bahwa sebaran sistemik obat tidak beda besar pada kedua cara tersebut (13,23).

Scriabin dkk, juga penulis lain menyebutkan bahwa Timolol mempunyai potensi 5-10 kali lebih kuat dibanding propranolol sebagai bahan penghambat B adrenergik (18,20,28).

Sebagai antagonis adrenergik B yang tidak spesifik/tidak se-lektif agaknya timolol tidak menunjukkan dampak anestesi lokal dan hanya sedikit bersifat aktivitas simpatomimetik intrinsik (28), dan menghambat reseptor beta-1 dan beta-2 disemua tempat (1). Pada peradangan uvea, reaksi flare (cerawat) akuos bisa dihambat antara lain oleh Timolol, dimana alfa melanosit pembangkit hormon (prostaglandin) yang diduga kuat meningkatkan aktivitas adrenergik

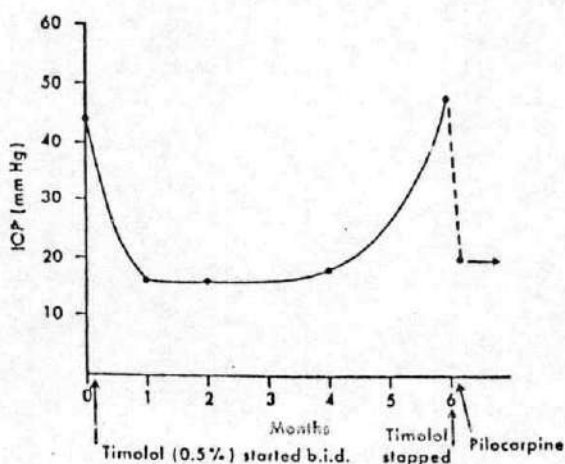
beta dan cerawat (flare) tersebut ditiadakan oleh Timolol (13,23).

Gambar berikut menunjukkan perjalanan TIO pada penderita glaukoma sekunder sudut tertutup karena uveitis (26).



Gambar 5 : Kurva TIO penderita glaukoma sekunder sudut tertutup karena uveitis Dikutip dari : Spaeth GL, Place of Timolol in The Treatment of Glaucoma, Symposium on Glaucoma, Transaction of The New Orleans Academy of Ophthalmology, The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, London, 1981, p. 370.

Sedangkan gambar di bawah ini menunjukkan terbebasnya TIO dari efek hipotensif Timolol pada penderita Pigmentary glaucoma dengan kerusakan berat (26).



Gambar 6 : Bebasnya TIO dari dampak hipotensif Timolol. Dikutip dari: Spaeth GL, Place of Timolol in The Treatment of Glaucoma, Symposium on Glaucoma, Transaction of The New Orleans Academy of Ophthalmology, The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, London, 1981, p. 370.

III.3. FARMAKOKINETIK

Sifat farmakokinetik obat antara lain berhubungan dengan : penyerapan, sebaran, metabolisme, bersihan, waktu paruh dalam plasma, ikatan protein plasma dan bioavailibilitasnya (1,8,13,15,16,20,23,28).

III.3.1. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK ALFA

Thymoxamine, diserap dengan jelek setelah pemberian peroral. Studi (Marquerc dkk 1991) menyebutkan bahwa Thymoxamin mengalami deasetilasi dalam plasma secara cepat membentuk metabolit desacetylthymoxamin (DAT) dan mengalami demethylasi membentuk metabolit des-methyl-desacetylthymoxamin (DMAT) yang kemudian dibuang terutama lewat kemih.

III.3.2. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK BETA

Sifat farmakokinetik beberapa obat golongan ini sebagaimana tampak dalam tabel berikut (1) :

Drug	Bioavailability (%)	Half-life (hours)	Lipid Solubility (Log Partition Coefficient Octanol/Water)	Volume of Distribution (L/kg)	Protein Binding (%)	Urinary Excretion of Unchanged Drug (%)	Active Metabolites
Propranolol	36	2-3 (Increased in cirrhosis)	3.65	3.9	93	0.5	Yes
Acebutolol	40	3-4 (active metabolite: 8-13)	1.87	1.6	26	30-40	Yes
Atenolol	40	6-7 (Increased in uremia)	0.23	0.7	5	85†	No
Betaxolol	89	14-22	0.59	6.1	~50	15	No
Carteolol	85	6 (Increased in uremia)	7	4.0	23-30	50-70†	Yes
Esmolol	—	0.15	7	3.4	55	2	Yes
Labetalol	25	6-8	7	9.4	50	5	No
Metoprolol	50	3-7 (Increased in poor hydroxylators)	2.15	5.6	12	5	No
Nadolol	30	20-24 (Increased in uremia)	0.71	2.1	30	76†	No
Penbutolol	~100	28	7	7	50-70	<10	?
Pindolol	95	3-4	1.75	2.0	40	35-40	No
Timolol	50	4	2.10	1.8	<10	15	No

Tabel 3 : Sifat Farmakokinetik beberapa penghambat beta.
Dikutip dari: American Medical Association, Drug Evaluations Annual 1992, Chicago, USA, p. 502.

Yang masih menjadi pertanyaan sampai saat ini adalah, bagaimana selanjutnya penghambat B secara topikal efektif pada pemberian untuk 12-24 jam (23).

BETAXOLOL

Bioavailabilitas setelah pemberian peroral berkisar 80-89%, dan agaknya tidak dipengaruhi oleh adanya makanan dalam saluran cerna, walaupun mempunyai sifat kelarutan dalam lemak yang tinggi, tetapi tidak mengalami metabolisme awal yang luas dan konsentrasi puncak dalam plasma terjadi 2-4 jam setelah pemberian (1,8, 13,16,23).

Relatif pelan dimetabolisir dalam bentuk metabolit tidak aktif yang dibuang lewat ginjal, dimana 10-15% obat tidak berubah.

Waktu paruh eliminasinya cukup lama (13-24 jam) yang bisa meningkat oleh karena usia dan disfungsi ginjal, tapi tidak oleh karena disfungsi hati (7,8,23).

LEVOBUNOLOL

Mempunyai sifat lipofilisitas lebih tinggi dibanding timolol, namun lebih rendah dibanding propranolol. Tidak mempunyai sifat aktivitas simpatomimetik intrinsik dan hampir tidak bersifat anestesi lokal. Potensinya sebagai penghambat beta sangat tinggi yaitu 50 kali lebih dibanding propranolol.

Mengalami bersihan lewat kemih dan bisa lewat air susu ibu(1).

Metabolit aktifnya mempunyai dampak hipotensif okuler (16).

TIMOLOL

Diserap secara lengkap dan konsentrasi mencapai puncaknya 1-2 jam setelah pemberian peroral. Mengalami metabolisme presistemik dalam hati cukup besar (50-75%), tetapi 20% dibuang tak berubah lewat ginjal. Disebutkan bahwa metabolismenya kurang baik, kira-kira dua kali konsentrasi dalam plasma dimetabolisir luas setelah pemberian peroral tunggal. Data mengenai ikatan protein plasma jarang dan laporan yang ada bervariasi antara 10-88%. Pada nara-coba hewan menunjukkan adanya penumpukan obat di hati, paru dan ginjal serta bisa menembus sawar darah otak (8).

Belum ada informasi apakah obat bisa melalui plasenta atau masuk air susu ibu, tetapi karena sifat lipofilisitasnya, sangat mungkin bisa masuk menembus keduanya (1,8,13,16,23).

Walaupun dimetabolisir besar-besaran dalam hati, namun waktu paruhnya tidak berubah pada penderita gagal ginjal. Data farmakokinetik pada anak dan orang tua sampai kini belum tersedia (8).

Studi pada manusia menunjukkan bahwa pada saat konsentrasi sistemik tercapai setelah pemberian okuler, mungkin tercapai pula konsentrasi pada reseptor penghambat B. Disebutkan pula pemberian peroral akan mengalami metabolisme di hati dan metabolit aktifnya tidak dijumpai, sedangkan penetesan pada mata kelinci dan kera ternyata tidak mengalami metabolisme okuler (23).

III.4. FARMAKODINAMIK

Sifat farmakodinamik obat antagonis adrenergik menyangkut dampaknya terutama pada : kardiovaskuler, res-

pirasi, gastrointestinal, sistem urinarius, potensiasi reaksi alergi, metabolik dan endokrin, neurologik, psikiatrik, neuromuskuler dan pada mata. Namun dampak tersebut dari setiap obat dalam literatur-literatur, tidak semua datanya tersedia lengkap (1,8,13,15,16,20,23,28).

III.4.1. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK ALFA

THYMOXAMIN

Moffat dkk (1986), menyebutkan bahwa obat ini menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dan diserap jelek setelah pemberian peroral (1). Sugihara dkk (1991), dalam suatu studi mendapatkan bahwa pemberian peroral bisa memperbaiki sirkulasi retina pada penderita Diabetes Mellitus. Dalam studi lain pada kelinci, pemberian 0.02% yang dimasukkan kedalam bilik mata depan (intrakameral) tidak berdampak, tapi pada konsentrasi 0.2% menyebabkan kornea bengkak dan tekanan intra okuler menurun (Gordon dkk 1990), ini menunjukkan bahwa konsentrasi yang lebih besar berpengaruh pada endotel kornea dan taju silier iris. Secara morfologis 0.2% Thymoxamin pada kornea kelinci menyebabkan banyak vakuola vakuola intra seluler baik pada endotel kornea maupun pada taju siliaris (Green K. dkk 1990).

Diehl dkk (1991), mendapatkan bahwa Thymoxamin tidak mengurangi medriasis pada mata penderita dengan iris mata coklat gelap, agaknya mirip dengan bahan adrenergik yang lain yang berikatan dengan melanin, melambatkan onset dan daya kerja.

Dampak pada pupil menyebabkan konstriksi dengan menghambat reseptor alfa dalam otot dilator iris, dengan cara demikian membiarkan dampak parasimpatik menonjol lewat otot

sphingter, tapi tidak berdampak pada otot siliaris atau sistem pembuangan HA (1), jadi mengimbangi miosis tanpa menyebabkan pendangkalan bilik mata depan, sebagaimana terjadi pada obat kolinergik (Susanna dkk 1978, Saheb dkk 1980). Disebutkan bahwa penggunaan obat ini juga erat hubungannya dengan persarafan simpatis pada otot Muller dan otot dilator iris, tapi relatif tidak ada pada otot siliaris (13)

III.4.2. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK BETA

Kebanyakan efek obat ini berhubungan dengan pemakaian dan penghambatan reseptor B. Tetapi beberapa kerjanya bisa berhubungan dengan efek lain, termasuk aktivitas agonis sebagian pada reseptor beta dan kerja anestesi lokal, sebagaimana tampak dalam tabel berikut.

Drug	Potency as beta antagonists (propranolol = 1)	Local anesthetic effect	Intrinsic sympathomimetic effect
Nonselective Antagonists			
Alprenolol	.3-1	+	++
Levobunolol	50	0	0
Nadolol	.5	0	0
Oxyphenolol	.5-1	+	++
Pindolol	5-10	±	++
Propranolol	1	++	0
Sotalol	.3	0	0
Timolol	5-10	0	0
Selective Antagonists			
Betaxolol	1-10	0	0
Atenolol	1	0	0
Metoprolol	.5-2	±	0
Practolol	.3	0	++

Tabel 4 : Sifat farmakologi penghambat beta sehubungan dengan potensi, efek anestesi lokal, dan efek simpatomimetik intrinsik.

Dikutip dari: Hoskins HD Jr., Kass MA, Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of The Glaucomas, sixth ed. The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, 1989, p. 455.

Dampak pada sistem kardiovaskuler

Obat-obat penghambat beta secara menonjol menyebabkan bradikardia dan hipotensi.

Efek tersebut merupakan akibat beberapa faktor, beberapa diantaranya belum dipahami secara menyeluruh. Faktor tersebut meliputi efek pada jantung & pembuluh darah, sistem renin angiotensin serta mungkin susunan saraf pusat (1,8, 15,20,28).

Dampak pada jantung kemungkinan berpengaruh terhadap pengaturan fungsi inotropik, kromotropik dan dromotropik.

Obat ini menghambat pelepasan renin yang disebabkan oleh sistem saraf simpatis, namun hubungan efek pelepasan renin dan tekanan darah masih diperdebatkan (10).

"Rebound" dengan meningkatnya denyut jantung, palpitasi, tremor, berpeluh bisa terjadi pada penderita hipertensi setelah pengobatan dihentikan mendadak.

Hal tersebut menandakan adanya peningkatan jumlah dan kerentanan reseptor beta (1,8,13, 28).

Penghambat beta seringkali menyebabkan ekstremitas dingin dan ada kalanya mencetuskan atau memperberat fenomena Raynaud. Vasospasme digital disebabkan oleh hambatan aktivasi hormonal (ekstra sinap) reseptor B yang memerantarai dilasi penghubung arteriovenosa pada ujung-ujung jari (Cohen & Coffman, 1981).

Dampak pada sistem respirasi

Hambatan pada reseptor beta-2 meningkatkan resistensi saluran udara nafas dan mencetuskan serangan asma pada penderita dengan riwayat asma atau bronkhitis kronis. Juga bisa memperburuk fungsi respirasi pada penderita dengan penyakit paru obstruktif menahun yang non asmatik (1,8,13,16,23,28).

Rhinitis vasomotor adakalanya dihubungkan dengan penggunaan propranolol atau timolol oftalmik (1,13,16,23).

Apnea terjadi mengikuti pemberian yang melebihi takaran.

Disebutkan bahwa Betaxolol karena terutama menghambat beta-1, sehingga kurang berdampak pada fungsi paru, yang pada timolol bisa menurunkan fungsi paru sampai 30% (23).

Potensiiasi reaksi alergi

Penghambat B bisa memperberat atau mungkin mempersering terjadinya reaksi anafilaktik terhadap obat, biologikal, injeksi alergen, sengatan insekta dan makanan serta reaksinya terbukti tahan terhadap pengobatan dengan epinefrin (Toogood, 1987) (1).

Suatu akademi jurusan alergi dan imunologi di Amerika telah mengingatkan kita mengenai potensial yang berbahaya dari reaksi sistemik terhadap ekstrak alergen pada penderita yang memakai penghambat B, dan menyarankan untuk mulai mengadakan studi prospektif untuk menjelaskan besarnya resiko (Executive Committee, American Academy of Allergy and Immunology, 1989).

Dampak pada proses metabolik

Walaupun mungkin aman digunakan pada para penderita diabetik, namun mampu dan memperpanjang imbas hipoglikemia karena insulin dan bisa menimbulkan hipoglikemia pada individu yang pulih dari anestesi, dialisis dan pada anak-anak selama masa larangan untuk makan, adakalanya juga mengimbas hipoglikemia selama latihan yang lama (1,8,13,16,23).

Kepentingan klinik dari perubahan lipid yang diimbaskan oleh obat tersebut masih dipertanyakan dan tak ada bukti bahwa mereka atherogenik (Kaplan dkk, 1987).

Arvan & Rueda (1988), menyebutkan bahwa terapi penghambat B yang menahun tidak mencegah peningkatan kolesterol yang diimbaskan oleh aktivitas latihan (1).

Reaksi neurologik, psikiatrik dan neuromuskuler

Walaupun jarang sekali terjadi, bisa menimbulkan : fatigue, lethargia, mimpi buruk (vivid dream/nightmare, dengan atau tanpa insomnia), depresi, somnolen, ingatan berkurang, halusinasi visual, delirium dan reaksi psikotik (1,8,13,16,20,23). Dampak samping sistem saraf sentral dipercaya lebih sering pada penghambat B yang lipofilik, tapi bisa juga terjadi pada bahan hidrofilik. Sedangkan sifat aktivitas agonis partial mungkin berperan terhadap gangguan tidur (Kostis & Rosen 1987). Telah dilaporkan meskipun jarang sekali terjadi : arthropathi, paresthesia dan pendengaran berkurang yang reversibel (1,8,23).

Lustgarten (1988), melaporkan bahwa 0.25% timolol bisa mengimbas arthropathy pada penderita glaukoma, dan ketika dihentikan diganti dipivefrin keluhan menghilang, hal yang sama dilaporkan oleh Fraser dan Irvine (1976) bahwa Practolol bisa mengimbas timbulnya nyeri lutut, sedangkan propranolol berhubungan dengan timbulnya polyarthritus dan oxprenolol bisa menyebabkan arthropathi psoriatik akut (21). Hal-hal tersebut tidak jelas, apakah gejala-gejala tersebut karena kardiak vaskuler atau

dampak metabolik, gangguan/kerusakan transmisi neuromuskuler, efek langsung pada sabut otot atau mekanisme sentral (1,8,13,16,23).

Disfungsi seksual, obat penghambat B bisa menyebabkan impotensia dan libido berkurang, namun mekanismenya tidak jelas (1).

Reaksi dermatologik

Dilaporkan bahwa reaksi dermatologik yang terjadi bervariasi, meliputi rash eritematous, psoriasis, pruritus, alopecia, cheilostomatitis, urtikaria sistemik dan hilangnya pewarnaan kuku (1,23).

Practolol bisa menyebabkan sindroma okulomukokutaneus yang berat, hal ini belum jelas sekali hubungannya dengan obat penghambat B yang lain (1,8,16,23).

Luis Puig dkk (1989), melaporkan terjadinya psoriasis yang di imbas oleh preparat timolol oftalmik, pada penderita glaukoma kronik simpleks yang diobati selama 9 bulan dengan 0.5% timolol dua kali sehari, dimana sebelumnya tidak sakit psoriasis dan riwayat penyakit yang sama pada keluarga disangkal, setelah obat dihentikan, gejala psoriasis menghilang (24).

Reaksi hematologik

Walaupun jarang sekali, telah dilaporkan terjadinya agranulositosis dan trombositopeni purpura (1).

Reaksi miselaneus

Telah dilaporkan pula, adakalanya terjadi gangguan gastrointestinal, demam, nyeri tenggorokan dan mata kering, serta sangat jarang

sekali bisa timbul toksisitas hepatik (1,8,16, 23).

Sindroma sklerosis dan fibrosis

Dilaporkan bahwa peritonitis sklerosis merupakan satu dari reaksi berat dampak practionolol, namun belum ada laporan dengan bukti yang kuat bahwa penghambat B yang lain menyebabkan kelainan ini (1,8,13,16,23).

Retroperitoneal fibrosis telah dilaporkan pada penderita yang menerima berbagai penghambat beta, tapi bukti yang tersedia diduga bahwa obat tersebut mungkin digunakan untuk mengobati hipertensi yang berhubungan dengan retroperitoneal fibrosis dan bukan karena obat semata (Pryor dkk 1983, Castle 1985).

Pregnansi dan laktasi

Obat-obatan penghambat B melintasi plasenta dan jarang sekali menyebabkan bradikardia, hipotensi dan hipoglikemia pada bayi baru lahir. Bersihannya juga bisa melalui air susu ibu (1,8,13,16,23).

Dampak pada mata

Dilaporkan bahwa obat penghambat reseptor beta yang berdampak hipotensi okuler adalah: Propranolol, Atenolol, Pindolol, Nadolol, Metoprolol, Metpranolol, Carteolol, Celiprolol, Practolol, Labetolol, Levobunolol, Betaxolol dan Timolol (1,16,18,19,23).

Selain berdampak menurunkan TIO, dampak okuler lainnya adalah :

- Berkurangnya jumlah reseptor adrenergik pada badan siliaris pada terapi menahun, namun bisa pulih dalam beberapa hari sampai bebe-

rapa minggu (23).

- Kerentanan kornea menurun karena sifat penstabil membran yang menimbulkan anestesi lokal dengan akibat menimbulkan keratitis pungtata superfisialis dan erosi epitel kornea.

- Reaksi alergi topikalnya menimbulkan Blefarokonjungtivitis, laporan yang masuk oleh karena Metoprolol, Levobunolol dan Timolol.

Menutupnya fisura palpebra karena reaksi okulomukokutaneus akibat pemakaian Practolol, di mana hampir seluruh membran mukous mengering dan ini berakibat pula timbulnya gejala mata kering. Dikatakan bahwa Timolol topikal bisa menurunkan "reflex tearing" dan "tear break up time" dan bisa memperburuk atau memperjelas keratokonjungtivitis sicca (16).

Efek Betaxolol dan levobunolol topikal pada fungsi air mata dan kornea sampai saat ini belum tercatat dengan baik, sedangkan Timolol dikatakan menurunkan konsentrasi lysosome air mata, inipun masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut (1,13,16).

Dalam suatu studi terbaru beberapa penderita melaporkan adanya penurunan penglihatan segera setelah terapi awal, mungkin karena hilangnya miosis, mekanisme terjadinya masih belum diketahui (13,16,23).

IV. PENGGUNAAN DALAM KLINIK

IV.1. *GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK ALFA*

Sampai saat ini yang tersedia dipasaran Eropa dan Canada hanya thymoxamin, sedangkan yang lain masih dalam uji coba pada hewan, misalnya Prazosin yang menurunkan pembentukan HA dan TIO pada hewan bila diberikan topikal pada konsentrasi 0.001% -

0.1%, dimana dampak tersebut mungkin diperantarai oleh efek penurunan tekanan darah. Sedangkan Doxazosin, Dibenamin, Indoramin, Phentolamin, Phenoxybenzamin, Corynanthine, bisa menurunkan TIO pada mata kelinci bila diberikan secara topikal atau sistemik, kebanyakan obat tersebut sangat toksik untuk manusia sebab dampaknya pada sistem kardiovaskuler dan tidak efektif menurunkan TIO pada penderita glaukoma (18).

THYMOXAMINE

Dampak miosis tanpa penurunan TIO maupun peningkatan fasilitas bersihan dan tanpa perubahan refraksi miopik, ini yang agaknya bisa dimanfaatkan dalam diagnosis banding mata dengan sudut sempit.

Jadi secara klinis berguna untuk :

1. Terminasi serangan akut pada glaukoma sudut tertutup
2. Determinasi bentuk glaukoma yaitu :
 - Glaukoma sudut terbuka : miosis tanpa perubahan TIO
 - Glaukoma sudut tertutup atau sudut sempit: miosis, sudut iridokornea melebar/terbuka, terjadi penurunan TIO.
 - Glaukoma synechia : miosis, sudut gagal melebar, TIO tak turun.
 - Pigmentary glaucoma : miosis, menaikkan iris perifer dari zonula zinnii, terjadi pengurangan dispersi pigmen.
3. Bisa juga dipakai untuk melawan medriasis karena fenilefrin mengurangi medriasis paska keratoplasti tembus, reposisi lensa intra okuler dan mengobati retraksi palpebra misalnya penyakit Thyroid mata (Dixon dkk 1979).

Dikatakan secara topikal mengimbas dengan cepat dampak medriasis karena fenilefrin dan tampaknya lebih aman dari pada Pilocarpin untuk kasus-kasus su-

dut sempit (Mapstone, 1977; Saheb dkk. 1982; Relf dkk. 1988).

Namun bagaimanapun mekanismenya sampai kini masih dipelajari dan diteliti terutama di USA (1,16).

Dampak atau reaksi yang tidak dikehendaki yang pernah dilaporkan adalah : pedih (stinging), hipere-mia konjungtiva, chemosis, iritasi okuler, ptosis, dan epistaksis.

Takaran dan sediaan : - Moxisylyte HCl (IOLAB), larutan steril 0.1%. Ada yang tersedia dalam konsentrasi 0.5% - 1.0% tetes mata. Digunakan tiap 15 menit dalam konsentrasi 0.5 % (18).

Untuk mengatasi medriasis yang diimbasi fenilefrin, 1 tetes sudah bermakna mengimbasi miosis yang menetap selama 24 jam(1).

IV.2. GOLONGAN ANTAGONIS ADRENERGIK BETA

Dari golongan ini yang berdampak menurunkan TIO cukup banyak namun dari hasil penilaian obat tahunan (1992), oleh American Medical Association yang dibahas karena banyak dipakai adalah Timolol, Betaxolol dan levobunolol.

IV.2.1. TIMOLOL

Indikasi

Timolol dapat diberikan pada semua jenis glaukoma dalam keadaan tertentu seperti :

1. Glaukoma sudut terbuka primer yang :
 - tidak terkontrol dengan pengobatan konvensional (Pilo).
 - ada dampak visual akibat Pilo
 - alergi terhadap pengobatan konvensional
 - pada orang muda atau orang tua.
2. Glaukoma sudut tertutup akut primer sebagai terapi awal bersama dengan obat hipotensi lainnya.

3. Glaukoma sudut terbuka sekunder akibat radang, trauma alfa chemotripsin, keadaan afakia yang ada kemungkinan risiko terjadi ablasi retina (bila diberi Pilo) atau makulopati (bila diberi epifrin).
4. Glaukoma sudut tertutup sekunder akibat radang, blok pupil, blok silier.
5. Glaukoma pada anak, harus sangat berhati-hati oleh karena sering terjadi komplikasi.

Boger dkk (1978), Moss dkk (1978), menyebutkan bahwa Timolol manjur seperti pilokarpin atau epinefrin pada glaukoma sudut terbuka. Dikatakan bahwa timolol lebih menguntungkan pada penderita muda yang akomodasinya aktif atau penderita lebih tua yang lensanya mulai keruh yang tidak bisa menerima miotikum.

Haimann dan Phelps (1981), menunjukkan adanya efektifitas timolol 6 jam setelah bedah intra kapsuler.

Peningkatan TIO sebesar 10 mmHg atau lebih telah dilaporkan pada paska Nd YAG Laser kapsulotomi posterior dan prosedur katarak ekstraksi terutama menyangkut penggunaan viskoelastis, dan timolol agaknya bermanfaat mencegah peningkatan TIO tersebut (23).

Namun kenyataan membuktikan TIO secara berangsur-angsur terbebas dari pengaruh penurunan tekanan karena timolol.

Fenomena tersebut oleh Krieglstein (1981) dicatat, didapatkan bahwa TIO menurun mengikuti penetasan timolol 0.25% dua kali sehari pada awalnya 47% terkontrol, setelah tiga bulan terakhir menjadi hanya 23%. Mekanisme pembebasan dari pengaruh TIO tersebut sampai kini masih belum dimengerti (26).

Kontra indikasi

Mengingat adanya dampak samping okuler dan sistemik, maka merupakan kontra indikasi dan perlu perhatian khusus pada para penderita :

1. Asma bronkhialis atau ada riwayat asma sebelumnya.
2. Penyakit paru obstruktif menahun (Emfisema, Bronkhitis kronis, Bronkiektasis, Kistik fibrosis).
3. Sinus bradikardia.
4. Atrioventricular block (Heart block)
5. Gagal jantung, misalnya gagal jantung akut atau payah jantung kongestif.
6. Renjatan kardiogenik (Cardiogenic shock).
7. Hipoglikemia (8).
8. Reaksi hipersentifitas / alergi.

Spaeth GL (26), mengemukakan bila memungkinkan agar dihindari pemakaiannya pada: Glaukoma suspect, glaukoma sekunder intermiten menahun, glaukoma tensi rendah yang bentuk iskemik fokal, glaukoma sudut tertutup primer kronik atau sudut sempit (kecuali digunakan dengan pilokarpin), penderita dengan sudut yang menutup karena epinefrin, dan bayi, serta perlu perhatian khusus pada : penyakit jantung tak stabil, penyakit paru, penyakit vaskuler perifer, myasthenia gravis, penyakit serebrovaskuler, diabetes mellitus dan wanita usia subur.

Passo dkk (1984), menyebutkan bahwa pada bayi terjadi peningkatan tekanan darah yang sangat tinggi setelah pemberian topikal okuler, dan ini mengarah pada terjadinya episode apnea dan komplikasi lain serta karena bersihannya bisa lewat air susu ibu, maka pemakaian timolol pada ibu meneteki tidak dianjurkan, juga keamanannya

pada ibu hamil belum ditetapkan oleh FDA dalam Pregnancy Category (1).

Kaitan dengan obat lain

Beberapa peneliti mendapatkan bahwa kombinasi dengan epinefrin atau dipivefrin (derivat epinefrin) agaknya oleh karena hambatan pada reseptor beta-2 di jaringan trabekula mencegah imbas epinefrin yang meningkatkan fasilitas pengaliran keluar (Allen & Epstein, 1986).

Dampaknya pada TIO bertambah dengan pemberian bersama miotikum dan penghambat karbonik anhidrase, (Boger dkk, 1978; Berson & Epstein, 1981; Dailey dkk, 1982; Kass dkk, 1982), namun takaran kombinasi yang pasti sampai saat ini masih dalam penelitian (1). Terjadinya penambahan efek hanya bila timolol ditambahkan setelah pemberian epinefrin (Schenker dkk, 1981), dan setiap penambahan efek pada awalnya mungkin tidak tampak selama pengobatan jangka lama (Thomas & Epstein, 1981; Korey dkk, 1982).

Peneliti lain menyebutkan bahwa kombinasi epinefrin atau dipivefrin dengan timolol bermanfaat sekali (Keates & Stone, 1981; Cyrilin dkk, 1982; Tsoy dkk, 1986), meskipun keduanya dalam menurunkan TIO aksi farmakologinya mungkin berlawanan (19,23,29).

Akan tetapi bagaimana obat-obat perangsang reseptor B misalnya epinefrin dan penghambat B misalnya timolol, bersama-sama menurunkan TIO, tidaklah diketahui (13,20,28).

Tsoy dkk (29) dalam suatu studi selama 1 bulan pada 18 penderita dengan glaukoma sudut terbuka primer mendapatkan bila dipivefrin ditambahkan pada terapi timolol, dipivefrin menghasilkan sedikit penurunan TIO yang secara statistik ber-

makna.

Laporan-laporan di literatur mengenai penambahan timolol dan adrenergik agonis (epinefrin & dipivefrin), masih saling bertentangan (23), sebab hambatan hanya terjadi pada adrenoseptor beta, sedangkan adrenoseptor alfa okuler akan dirangsang. Yang menarik adalah bahwa bila timolol ditambahkan pada epinefrin lebih efektif dibandingkan bila epinefrin ditambahkan dalam terapi timolol, namun beda efektifitas tersebut berakhir selama hanya 4 minggu dan setelah itu perlu penambahan efektifitasnya (23).

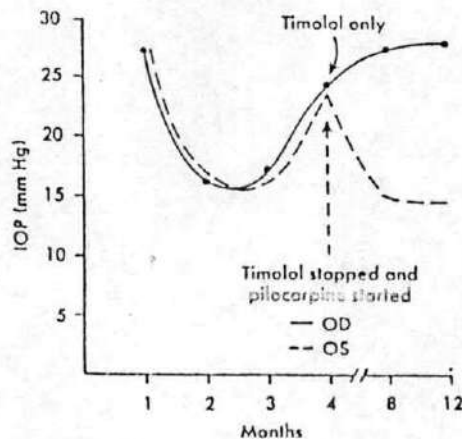
"Kombinasi acetazolamide dengan timolol", dalam suatu penelitian menunjukkan adanya penurunan aliran HA 33% dan TIO 16% dengan satu tetes timolol 0.5%, dan acetazolamide 250 mg menurunkan pengaliran HA 27% dan TIO 21%. Gabungan kedua obat bersama-sama menurunkan aliran 44% dan menurunkan TIO 35%. Timolol atau acetazolamid tidak berpengaruh pada kecepatan pengaliran keluar, permeabilitas endotel maupun kecepatan pompa endotel (13).

Kombinasi antara acetazolamid dan timolol berdampak :

- efektif mengendalikan TIO pada penderita glaukoma selama 9 bulan hingga 1 tahun, meskipun ada yang berakhir dengan bedah filtrasi (13).
- bisa menurunkan TIO yang meningkat 24 jam setelah operasi ekstraksi katarak intra kapsuler (30).

Kombinasi Pilocarpin (parasimpatomimetik miotikum non kolinergik) dengan timolol, yang digunakan dua kali sehari dilaporkan lebih efektif dibandingkan dengan pilokarpin sendirian (18).
Tampak dalam gambar dibawah perjalanan TIO pada

penderita glaukoma sudut terbuka primer yang diobati dengan timolol dan pilokarpin (26).



Gambar 7 : Pengaruh Pilokarpin pada TIO yang terbebas dari efek hipotensif Timolol
Dikutip dari: Spaeth GL, Place of Timolol in The Treatment of Glaucoma, Symposium on Glaucoma, Transaction of The New Orleans Academy of Ophthalmology, The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, London, 1981, p. 371.

Agaknya efek timolol yang berkurang bisa diatasi bila pilokarpin ditambahkan dalam pengobatan tersebut.

Soderstrom dkk (27), mendapatkan bahwa kombinasi timolol 0.5% dan pilokarpin 4% dua kali sehari, dibandingkan dengan pemberian terpisah timolol 0.5% dua kali sehari dan pilokarpin 4% tiga kali sehari, ternyata sama efektifnya dalam menurunkan TIO, tidak ada beda yang bermakna secara statistik dalam menurunkan TIO maupun dampak samping yang tak terduga.

Puustjarvi dkk (1992), dari suatu studi pada berbagai senter selama 48 minggu pada 360 penderita glaukoma sudut terbuka kronik yang diobati dengan timolol 0.5% dan pilokarpin 2% dibandingkan dengan yang diobati timolol 0.5% dan pilokarpin 4% dua kali sehari, hasilnya menunjukkan bahwa 2/3 penderita yang diobati timolol 0.5% dan pilokarpin 2% setelah 8 minggu pengobatan, memerlukan timolol 0.5% dan pilokarpin 4% untuk

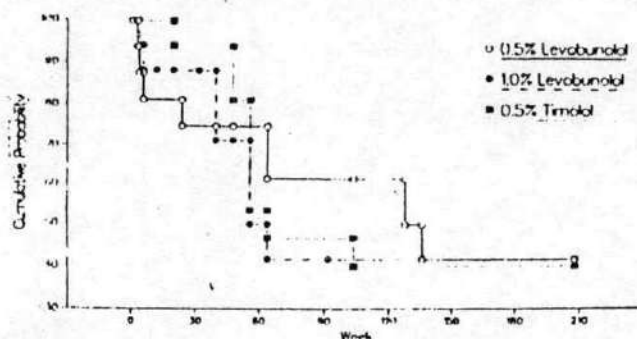
menambah penurunan TIO sebesar 2,2 mmHg pada minggu ke 12 (25).

Kombinasi Timolol dengan penghambat B yang lain

Timolol topikal tetap berdampak menurunkan TIO, bila dikombinasi dengan obat oral anti hipertensi misalnya : Carteolol, Metipranolol, Pindolol (1,2,3), dan dalam suatu penelitian pada 6 orang/mata sehat yang ditetesi Carteolol 2% dibanding dengan yang diberi timolol 0.5% didapatkan keduanya sebanding dampaknya dalam menurunkan TIO dan mengurangi takikardia akibat latihan (2).

Geyer dkk (1988), mendapatkan bahwa Levobunolol 0.5% dan 1% dengan Timolol 0,5% ternyata sama efektifnya dalam menurunkan TIO dan mengendalikan kenaikan TIO dalam jangka lama (12), sebagaimana tampak dalam gambar berikut.

Levobunolol compared with timolol: a four-year study

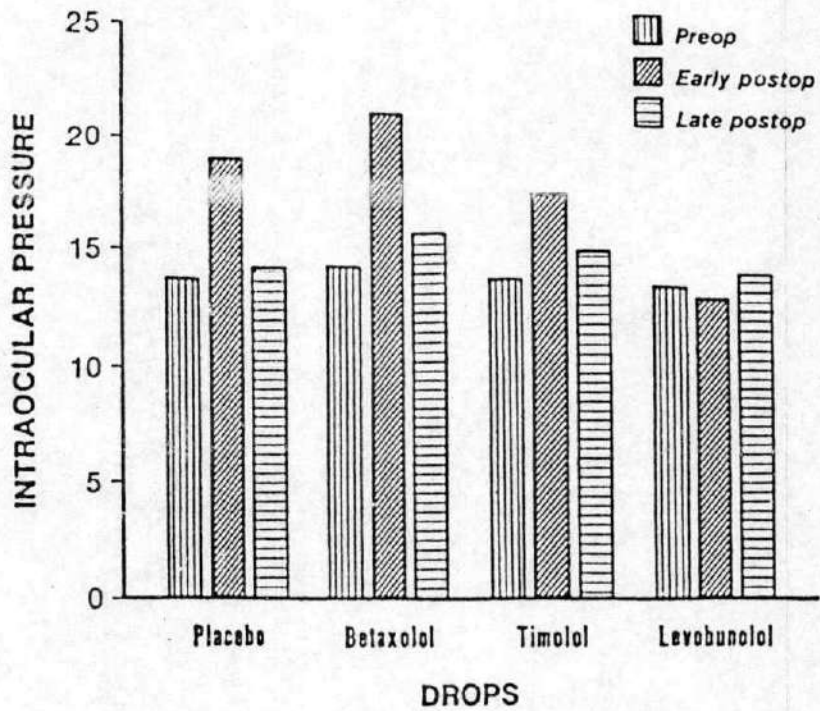


Gambar 8 : Perbandingan pengobatan tekanan intra okuler antara levobunolol dan timolol.

Disalin dari : Geyer et al., British Journal of Ophthalm., 1988, 72, 892.

West dkk (1988), membandingkan kemanjuran betaxolol, levobunolol dan timolol dalam mencegah peningkatan tekanan intra okuler sesudah katarak ekstraksi, mereka mendapatkan bahwa levobunolol terbukti lebih efektif dibandingkan dengan ti-

molol (30), boleh jadi hal tersebut menyangkut metabolit aktif dari levobunolol (29).



Gambar 9 : Kemanjuran Betaxolol, Levobunolol dan Timolol mencegah peningkatan IOP paska katarak ekstraksi.

Dikutip dar : West et al, Comparative Efficacy of The Beta Blocker for The Prevention of Increased IOP After Cataract Extraction, American Jour. Ophthal. 1988, 106, p. 170.

Kombinasi dua obat penghambat B mungkin tidak dianjurkan sebab penambahan kemanjuran tidak mungkin, sebagaimana kerja 2 obat pada reseptor yang sama dan peningkatan takaran tidak menambah kemanjuran yang berarti, justru akan meningkatkan resiko toksisitas sistemik.

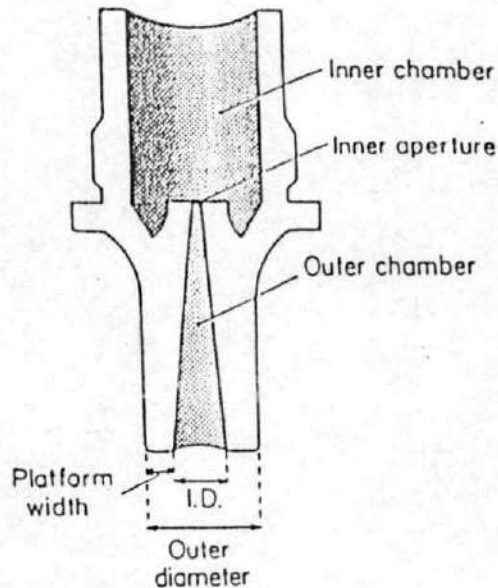
Kemasan dan takaran

Preparat Timolol tetes mata (misal Timoptic), secara komersial beredar dalam bentuk larutan : 0.25% dan 0.5%, berisi 2,5 ml, 5 ml, 10 ml, dan 15 ml, didalam botol plastik Ocu-meter oftalmik dimana tetesannya dikendalikan

pada ujung botol.

Tiap satu tetes timolol 0.5% berisi sekitar 1/50 dosis atau sekitar 0.20 mg - 0.25 mg.

Ujung botol penetes agaknya dibentuk sedemikian rupa sehingga ukuran tetesan terkendali, dengan demikian dampak samping maupun toksisitasnya bisa dicegah atau diperkecil, sebagaimana gambar penampang belah dibawah ini (3).



Gambar 10 : Penampang melintang dari penetes obat penghambat beta topikal.

Disalin dari : Brown RH, Lynch MG, Design of Eyedropper Tips for Topical Beta Blocking Agents, American Journal Ophthal., 1986, 102:123-124.

Takaran di USA diperkirakan 70% dari semua penghambat B oftalmik digunakan konsentrasi sebanyak 0.5% dua kali sehari.

Disebutkan pula dengan konsentrasi kurang dari 0.1% (kurang dari 0.25 mg) dapat efektif, namun pada penderita dengan iris yang gelap respon terbaiknya adalah pada konsentrasi 0.5% (sekitar 0.25 mg) (14). Pemberian timolol peroral 20 mg tiap 12 jam menurunkan TIO penderita glaukoma sudut terbuka rata-rata 8 mmHg, hal yang sama bila diberikan timolol 0.25% tiap 12 jam menurunkan TIO 7.6%. Ternyata tidak ada efek tambah-

an yang bermakna dalam menurunkan TIO bila dua obat diberikan bersama-sama secara oral dan topikal. Zimmerman (23), menunjukkan bahwa pada awal penetesan tunggal, respon dosis timolol di atas 0.25% mengalami masa stabil dan kemanjuran hipotensi okulernya sampai selama 24 jam.

Mills (23), mendapatkan bahwa perbandingan antara timolol 0.25% dan 0.5% dua kali sehari pada 30 penderita selama satu tahun ternyata konsentrasi yang rendah lebih efektif.

Peneliti lain Soll & Yalon dkk (23), mendapatkan bahwa timolol 0.25% atau 0.5% sekali sehari kemanjurannya sama dengan timolol yang diberikan dua kali sehari.

Saat ini belum ada bukti, bahwa pemberian lebih sering dari dua kali sehari menghasilkan peningkatan efektifitas tapi justru bisa menyebabkan dampak samping yang lebih berat (13).

Hoskins dkk (1981), menyebutkan bahwa timolol 0.25% belum terbukti untuk anak-anak, namun pernah dicoba digunakan tanpa ada dampak yang merusak yaitu sebelum operasi pada bayi sebanyak 1 tetes tiap 12 jam dalam waktu pendek.

IV.2.2. BETAXOLOL (BETOPTIC)

Secara topikal digunakan pada glaukoma sudut terbuka kronik, dengan menghambat terutama reseptor beta-1 (1,13,16,23).

Dalam suatu studi komparatif dikatakan sama efektif dengan timolol (Berry dkk, 1984; Stewart dkk, 1986), atau kurang efektif dibanding dengan timolol (Allen dkk, 1986).

Dampak hipotensif okuler pada glaukoma sudut terbuka kronik bertambah dengan miotikum dan penghambat carbonic anhydrase (1,8,16). Dalam suatu studi (5,22), dikatakan bahwa walaupun

penghambat beta pengaruhnya terhadap sistem saraf pusat (ssp) sampai kini belum jelas, tapi timbulnya dampak samping SSP kadang terjadi misalnya: depresi labilitas emosi, disfungsi seksual, insomnia, nausea, fatigue, gejala otonomik dan nyeri kepala, dalam hal ini betaxolol lebih baik dibandingkan timolol.

Dilaporkan bahwa penggunaannya lebih cocok dibandingkan penghambat B tak selektif untuk kombinasi dengan epinefrin (Allen & Epstein, 1986).

West dkk (1988), mendapatkan bahwa betaxolol tidak efektif mencegah peningkatan dini TIO setelah ekstraksi katarak ekstra kapsuler, dan dirasa lebih panas dan pedih dibanding timolol (16). Lebih sering menimbulkan iritasi lokal dibanding timolol, walaupun lebih aman dibanding penghambat B tak selektif. Namun ternyata selektifitas beta-1 tidak absolut dan bronchospasme sering terjadi pada penderita asma atau penyakit paru obstruktif menahun (Dunn dkk, 1986; Weintrob dkk, 1988).

Reaksi atau dampak samping yang tak dikehendaki sama dengan penghambat B topikal yang lain, walau jarang sekali terjadi bradikardia, syncope atau sinus arrest.

Tersedia sebagai larutan steril Betoptic (Alcon) 0.5% dalam botol berisi 2,5, 5, 10, dan 15 ml, diberikan dua kali sehari.

IV.2.3. LEVOBUNOLOL (BETAGAN)

Merupakan penghambat B yang tak selektif yang long acting untuk digunakan topikal dalam terapi glaukoma sudut terbuka kronik. Bila diteteskan dua kali sehari, sama efektif dengan timolol 0.5 (Levobunolol Study Group, 1989), dan

lebih efektif dibandingkan Betaxolol (Long dkk, 1988).

Wandel dkk (1986), mendapatkan bahwa bila dua obat diberikan sekali sehari dan TIO diukur \pm 24 jam setelah penetasan, maka Levobunolol sedikit lebih efektif dibanding Timolol 0.5%.

Bila dikombinasi dengan Dipivefrin pada glaukoma sudut terbuka, kemanjurannya sebanding dengan yang kombinasi timolol dengan dipivefrin (Allen dkk, 1988).

Disebutkan bisa mencegah peningkatan dini TIO setelah ekstraksi katarak (West dkk, 1988), dan mencegah peningkatan TIO paska kapsulotomi posterior (Silverstone dkk, 1988).

Gonzales & Clissold (1987) mendapatkan obat ini bisa menimbulkan : iritasi lokal, konjungtivitis, blefaritis, keratitis pungtata superfisial dan penurunan visus.

Dampak sistemik yang tak dikehendaki serupa dengan penghambat B topikal yang lain. Diindikasikan untuk glaukoma sudut terbuka primer dan glaukoma kronik. Tersedia dalam larutan steril 0.5% Betagan (Allergan) dalam botol 2.5, 5, 10 dan 15 ml.

PENGHAMBAT BETA YANG LAIN

Propranolol menimbulkan anestesi lokal, Atenolol (1%-4%) topikal menimbulkan tachyphylaxis, obat pertama sudah diting-galkan, sedangkan yang terakhir masih dalam penyelidikan (16). Nadolol topikal 0.3% - 2% bisa menurunkan TIO hanya sedikit kurang efektif dibanding timolol 5% (16,23).

Metaprolol topikal 3% dikatakan bisa menurunkan TIO sama efektif dengan pilokarpin 2%, sayang obat ini banyak menimbulkan iritasi lokal dan

keratitis punggata superfisialis (13,16,23).

Metipranolol 0.3% dikatakan menurunkan TIO secara efektif seperti timolol 0.25% pada mata glaukomatous (16).

Sejumlah antagonis adrenergik B yang lain misalnya : Alprenolol, Bupranolol, Butadin, Butoxamin, Carteolol dan Oxyprenolol telah ditemukan bisa menurunkan TIO, demikian juga penghambat alfa dan beta Labetolol yang bila diberikan secara topikal 0.1% - 1%, bisa menurunkan TIO tanpa perubahan fasilitas pengaliran keluar (16).

V. DAMPAK SAMPING DAN TOKSISITAS

THYMOXAMIN

Pada konsentrasi 0.5%, dikatakan bisa menyebabkan iritasi okuler. Pada konsentrasi yang lebih kuat terjadi chemosis dan ptosis (1), bahkan bisa terjadi epistaxis(16).

TIMOLOL

Dari literatur-literatur dan berbagai laporan penelitian yang tercatat, terdapat dampak samping atau reaksi yang tak diinginkan (1,5,8,10,11,13,16,18,19,20,22,23,26) :

1. Dampak samping okuler :

- Iritasi okuler : panas, pedih, nyeri, blefaritis, blefarokonjungtivitis alergika, keratitis punggata superfisialis, anestesi kornea, erosi kornea pada pemakai lensa kontak
- Sindroma mata kering, yang memberat
- Ptosis
- Gangguan visual (perubahan refraksi pada beberapa penderita dengan kombinasi terapi dengan miotikum).
- Peningkatan dilatasi pupil yang terimbas epinefrin
- Choroidal detachment dengan hipotoni pada afakia.
- Uveitis

- Penglihatan kabur sekunder kemungkinan toksisitas pada makula.
- Sudut tertutup pada penderita yang sebelumnya diberi pilokarpin
- Edema kornea, pada terapi kombinasi dengan pilokarpin.
- Ablasi retina.
- Perdarahan makula.
- Katarak progresip.

2. Sistem kardiovaskuler (efek beta-1) :

Bradikardia, aritmia, hipotensi, sinkop, blokade jantung, payah jantung kongestif, konduksi atrioventrikuler yang memanjang (dampak kombinasi dengan obat digitalis dan kalsium antagonis), kegagalan meningkatkan denyut nadi selama latihan, cerebral vascular accident, cerebral ischemia, palpitasi, cardiac arrest, infark miokard, fenomena Raynaud.

3. Sistem pulmoner (efek beta-2) :

Bronkospasme (terutama penderita yang sebelumnya telah ada penyakit bronkospastik), gagal nafas dan dyspnea, obstruksi jalan nafas, asma dan sindroma mirip asma, kongesti nasal, kegagalan respon pengobatan asma, apnea (terutama pada bayi/anak), suara parau (hoarsenes)

4. Sistem saraf pusat dan psikiatri :

Depresi, disartria, sindroma serupa stroke, myastenia gravis (diperberat), dizzines, parestesia (diperberat), konsentrasi sulit, diplopia, nyeri kepala ringan ingatan kurang, keseimbangan kurang, cemas, konfusi/disorientasi, halusinasi, fatigue/weakness/drowsiness, tinitus, sensasi rasa terganggu, emosi labil, dissociative behavior, tranquilization, lightheadedness, psikosis.

5. Sistem gastrointestinal :

Nausea, diare, cramping (painful spasmodic muscular contraction), vomiting.

6. Sistem dermatologik :

Maculopapular rash, hives, urticaria, pigmentasi kuku berubah.

7. Lain-lain reaksi yang tak dikehendaki yang hubungan penyebabnya tidak diketahui :

Hipertensi, claudicatio intermitten, lethargia, edema paru, angina pectoris memberat, alopecia, impotensia, hipoglikemia, dispepsia, anorexia, mulut kering, somnolen, aphakic cystoid macular edema, retroperitoneal fibrosis.

Mengenai toksisitas golongan antagonis adrenergik beta, dikatakan bahwa timolol mempunyai toksisitas yang relatif rendah; pada hewan coba, tidak menunjukkan perubahan yang sesuai dengan dosis yang dipakai pada manusia.

Takaran normal pada manusia, peroral adalah 1 mg/kg BB/hari (8). Dampak samping yang fatal bisa menimbulkan kematian, sedang kan toksisitas pada manusia sampai kini belum ada data laporan yang tersedia, hanya ada pada hewan coba kelinci, tikus dan golongan rodent lainnya, misalnya dengan dosis peroral 100 mg/kg/hari selama 2 tahun pengamatan, terjadi Leiomyoma uteri (1,8,23).

VI. CARA PEMAKAIAN UNTUK MENGURANGI DAMPAK SAMPING SISTEMIK

Mengingat banyaknya dampak samping yang mungkin timbul akibat pemakaian topikal tetes mata golongan antagonis adrenergik B, maka bagi calon pengguna timolol perlu suatu pendekatan yaitu (26) :

1. Sebelum mulai pengobatan : cari riwayat mengenai penyakit-penyakit kardiovaskuler, penyakit paru, diabetes melitus, myastenia gravis dan status reproduktif.

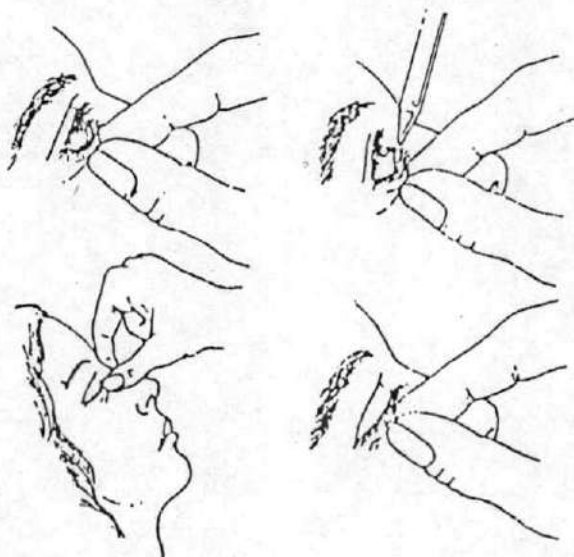
2. Setelah diputuskan memakai : ukur tekanan darah dan denyut nadi.
3. Sesudah memulai menggunakan: ukur tekanan darah dan nadi waspada terhadap dampak samping yang diketahui serta selalu ukur TIO 1 bulan mulai pengobatan dan pada kira-kira jarak 2 bulan sesudahnya selama kurang dari 6 bulan.

Bila sistem lakrimal tidak ditutup selama pemberian diperkirakan 80% tetes mata timolol diabsorbsi dari mukosa nasal dan langsung masuk ke dalam sistem vaskuler (11,13,23) Satu prinsip penting dalam menghindari dampak samping sistemik dari obat topikal oftalmik adalah mencegah kelebihan takaran (1,11,23).

Cara tepat pemberian obat topikal oftalmik adalah sebagai berikut (11) :

1. Penderita disuruh mendongakkan kepalanya ke belakang memandang keatas (tengadah).
2. kelopak mata bawah dipegang di bawah bulu mata dan dengan hati-hati kelopak mata ditarik menjauhi bola mata.
3. Satu tetes obat ditaruh pada "cul de sac" (forniks) inferior mata tanpa menyentuh bulu mata atau kelopak mata (menghindari kontaminasi).
4. Penderita disuruh melihat ke bawah dan pada saat tersebut dengan hati-hati kelopak mata bawah ditarik keatas agar dapat menempel pada kelopak mata atas.
5. Selama 2 menit atau lebih, sudut dalam kelopak mata yang tertutup ditekan dengan kuat menggunakan telunjuk atau ibu jari (mencegah kerdipan yang memompa obat ke dalam hidung dan meningkatkan serapan sistemik).
6. Obat yang berlebihan harus dibuang sebelum tekanan dilepas atau mata dibuka (pada canthus medial).

Hal tersebut tampak jelas sebagaimana pada gambar berikut (11) :



Gambar 11 : Cara penetesan obat topikal okuler.

Diambil dari : Fraunfelder FT, Ocular and Systemic Side Effect of Drugs, in : General Ophthalmology by Daniel Vaughan et al, a Lange Medical Book, 13th, ed. Prentice Hall Internat. Inc. USA, 1992, p. 76.

VII. RINGKASAN

Obat-obatan golongan antagonis adrenergik diklasifikasikan berdasarkan daya ikatannya terhadap reseptor alfa atau reseptor beta, sehingga terdapat dua kelompok obat yaitu obat penghambat adreseptor alfa dan penghambat adreseptor beta. Disebut adrenergik karena mempengaruhi kerja adrenalin (epinefrin) dan noradrenalin (nor epinefrin) endogen.

Mengetahui farmakologi dasar obat antagonis adrenergik dalam hal sifat kimiawi, mekanisme kerja, farmakokinetik dan farmakodinamik, dapatlah diketahui khususnya mengapa ada dari penghambat alfa atau beta dalam pengobatan glaukoma meskipun bisa menurunkan TIO namun tidak digunakan. Golongan antagonis adrenergik alfa bisa menurunkan TIO dikatakan karena mekanisme dampak hipotensinya (bersifat vasodilator) atau dampak miosisnya, sedangkan penghambat beta bisa menurunkan TIO karena menurunkan produksi humor akuos, meskipun mekanisme kerja yang pasti sampai kini masih belum jelas.

Thymoxamin 0.1% tetes mata bisa untuk terminasi serangan akut glaukoma, determinasi bentuk glaukoma, mengatasi medriasis karena fenilefrin maupun medriasis pasca keratoplasti tembus, mengobati retraksi palpebra pada penyakit tiroid mata.

Timolol 0.25% - 0.5% bisa untuk terapi glaukoma sudut terbuka dan sudut tertutup, dan terutama pada orang muda serta penderita yang lensanya mulai keruh, sedangkan Betaxolol 0.5% dan Levobunolol 0.5% biasanya dipakai untuk glaukoma sudut terbuka kronik. Obat tersebut dapat dikombnasi dengan obat penurun TIO yang lain tetapi takaran pasti kombinasi masih belum ada petunjuk. Dengan banyaknya dampak samping yang mungkin timbul terutama dari penggunaan penghambat beta, maka harus hati-hati terhadap adanya kontra indikasi pemakaian dan untuk itu perlu diketahui pula cara pemakaian untuk menghindari atau mengurangi dampak samping sistemik pada tetes mata topikal.

Timolol dapat digunakan untuk semua jenis glaukoma tapi terutama untuk menghindari penggunaan Pilocarpin pada orang muda (daya akomodasi kuat) dan orang tua (sudah ada katarak).

VIII. PENUTUP

Telah dibahas mengenai antagonis adrenergik di bidang oftalmologi, khususnya glaukoma, dalam hal klasifikasi, farmakologi (sifat kimia, mekanisme kerja, farmakokinetik dan farmakodinamik), penggunaan dalam klinik (thymoxamin, timolol, betaxolol dan levobunolol), dampak samping dan toksisitas, serta cara pemberian untuk mengurangi dampak samping sistemik. Terlepas dari kekurangan dan ketidak sempurnaan karena keterbatasan kemampuan dan pengetahuan kami, mudah-mudahan tinjauan kepustakaan ini bisa menjadi masukan dan menambah wawasan khususnya mengenai thymoxamin, timolol, betaxolol dan levobunolol.

Semoga bermanfaat.

PUSTAKA ACUAN

1. Bennett, D.R. (Ed) : Beta Adrenergic Blocking Drugs, Drug Used for Glaucoma, in : Drug Evaluation Annual 1992, Chicago, USA, 1992, AMA, p. 497-506, 1964-1967.
2. Brazier, D.J., Smith, S.E. : Ocular and Cardiovascular respons to Topical Carteolol 2% and Timolol 0.5% in healthy volunteers, British JO. 1988,72:101-103.
3. Brown, R.H., Lynch, M.G. . Design of Eyedropper Tips for Topical Beta Blocking Agents, American JO. July 1988, 102:123-124.
4. Chauhan, B.C., Drance, S.M., Douglas, D.R. : The Time Course of Intraocular Pressure in Timolol-treated and Untreated Glaucoma Suspects, American JO. May 1989, 107:471-475.
5. Cohn, J.B. : Comparative Study of The Central Nervous System Effects of Betaxolol Vs Timolol, Arch. Ophthal. 1989, 107:633-644.
6. Danyluk, A.W., Paton, D. : Treatment Goals, Medical Management of Glaucoma, in : Diagnosis and Management of Glaucoma, Clinical Symposia, Ciba-Geigy, Vol. 43, No. 4, 1991, p. 26-29.
7. Di Piro, J.T. : Pharmaco Therapy A Pathophysiologic Approach, London, New York, 1987, p. 933-944.
8. Dollery, S.C. : Therapeutic Drugs, Churchill Livingston, Vol. 1-2, part 1-2, 1991, p. A5-10, A54-56, B69-71, B91-95, P74-76, P80-81, P118-121, T77-80, T97-99.
9. Ellis, P.P. : Alpha and Beta-Adrenergik Blocking Agent, in : Ocular Therapeutics and Pharmacology, sixth ed. The CV Mosby Co. St. Louis - Toronto - London, 1981, p. 142-144, 261.
10. Epstein, D.L., Pavan-Langstone, D. : Manual of Ocular Diagnosis and Therapy, second ed. Little, Brown and Co. Boston/Toronto, 1988, p. 212,220.
11. Fraunfelder, F.T. : Ocular and Systemic Side Effect of Drugs, in : General Ophthalmology by Daniel Vaughan et al, a Lange Medical Book, 13th. ed. prentice Hall Internat. Inc. USA, 1992, p. 66, 72-77.
12. Geyer, O. et al : Levobunolol Compared with Timolol, a four years study. British JO, 1988, 72:892-896.
13. Havener, W.H. : Adrenergic Blockers, in : Ocular Pharmacology, fifth ed. The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, 1983, p. 3901-314.



14. Herfindal, E.T. : Clinical Pharmacy and Therapeutic, 4th. ed. Williams & Wilkins, 1983, p. 543-549.
15. Hoffman, B.B. : Obat Penghambat Adrenoseptor, dalam : Farmakologi dasar dan klinik, edisi 3, oleh : Katzung BG (Basic and Clinic Pharmacology), Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 1989, hlm. 113-123.
16. Hoskins, H.D. Jr., Kass, M.A. : Adrenergic Antagonists, in : becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of The Glaukomas, 6th. ed. The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, 1989, p. 453-464.
17. Irving, H.L. : Adrenergic Drugs in Glaucoma, Symposium on Glaucoma, Transaction of The New Orleans Academy of Ophthalmology, The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, London, 1961, p. 336-338.
18. Kolker, A.E., Hetherington, J. Jr. : Sympatholytic Agent, in : Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of The Glaucoma, fifth ed. The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, 1983, p. 195, 198, 401-407.
19. Krupin, T. : Beta Adrenergic Antagonist, in : Manual of Glaucoma Diagnosis and Management, first published, Churchill - Livingstone Inc. New York, USA, 1988, p. 123-126.
20. Lewis, R.A. : B-Adrenergic Blocking Agents, Medical Therapy of Glaucoma, in : Duane's Clinical Ophthalmology, revised ed. Vol. 3, chapter 56, 1988, p. 9-11.
21. Lustgarten, J.S. : Topical Timolol - Induced Arthropathy, American JO, June 1988, 105:687-688.
22. Lynch, M.G., Whitson, J.T., et al : Topical B Blocker Therapy and Central Nervous System Side Effect, A Preliminary Study Comparing Betaxolol and Timolol, Arch. Ophthal. July 1988, 106:908-911.
23. Novack, G.D. : Beta Blocker, in : Ophthalmology Clinics of North America, New Ophthalmology Drugs, Vol. 2, no. 1, WB Saunders Co. Philadelphia, 1989, p. 77-90.
24. Puig, L., et al : Psoriasis Induced by Ophthalmic Timolol Preparation, American JO, 1989, 108:455-456.
25. Puustjarvi, T.J., Repo, L.P. : The Scandinavian Timpilo Study Group : Timolol - Pilocarpine Fixed-Ratio Combinations in The Treatment of Chronic Open Angle Glaucoma, A Controlled Multicenter Study of 48 weeks, Arch. Ophthal. Dec. 1992, 110:1725-1729.
26. Spaeth, G.L. : Place of Timolol in The Treatment of Glaucoma, Symposium on Glaucoma, Transaction of The New Orleans Academy of Ophthalmology, The CV Mosby Co. St. Louis, Toronto, London, 1981, p. 368-376.

27. Soderstrom, M.B., et al: Timolol-Pilocarpine Combined VS Timolol and Pilocarpine Given Separately, American JO, Sept. 1989, 107:465-470.
28. Taylor, P. : Beta Adrenergic Blocking Agent, in : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th. ed. Macmillan Publishing Co. New York, 1985, p. 192-200.
29. Tsoy, E.A., et al : Comparison of Two Treatment Schedules for Combined Timolol and Dipivefrin Therapy, American JO, Sept. 1989, 102:320-324.
30. West, Dr., et al : Comparative Efficacy of The Beta Blocker for The Prevention of Increased Intra Ocular Pressure After Cataract Extraction, American J Ophthal. August 1988, 106:168-173.
31. Windholz, M., et al : Timolol, in : The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, Tenth ed. Merck & Co. Inc. Rahway, NJ, USA, 1983, p. 1353.

--ooOoo--

KK
617.7
Kum
a.

KKU
Antagonis Adrenergik di bidang oftal
mologi.
Kumoro, Bagas

No. MHS	NAMA PEMINJAM	Tgl. Kembali

