

1 - SEP 1991

Dr.

Tinjauan kepustakaan

PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA MATA

oleh :

Dr. KRIDO RESTIADI

pembimbing :

Dr. TRISNOWATI TAIB SALEH

DIBACAKAN PADA
TANGGAL 8 FEBRUARI 1991

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

UCAPAN TERIMA KASIH.

Terima kasih yang tak terhingga kami sampaikan kepada yang terhormat :

1. Dr. Trisnowati Taib Saleh, sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan perbaikan dari awal sampai selesainya makalah ini.
2. Dr. Ny. S. Moch. Mochtar, sebagai staf ahli yang telah memberi saran dan perbaikan dalam penyusunan makalah ini.
3. Dr. Rowena Ghazali Hoesin, sebagai ibu asuh yang telah memberi dorongan dan saran dalam penyusunan makalah ini.
4. Dr. Diany Yogiantoro, sebagai Ketua Program Studi yang telah memberi pengarahan dan dorongan sehingga makalah ini dapat diselesaikan.
5. Dr. Wisnujono Soewono, sebagai Kepala Laboratorium/UPF. Ilmu Penyakit Mata.
6. Seluruh staf Laboratorium/UPF. Ilmu Penyakit Mata yang ikut membantu penyusunan makalah ini.
7. Teman-teman sejawat PPDS I yang telah memberi bantuan sehingga makalah ini dapat diselesaikan.

VII.	Cara pemberian dan dosis -----	17
	VII.1. Pemberian topikal -----	17
	VII.2. Pemberian sistemik -----	19
	VII.3. Cara pemberian lainnya -----	20
VIII.	Komplikasi -----	21
	VIII.1. Pengaktifan infeksi oleh kortikosteroid -	21
	VIII.1.1. Efek yang kurang baik pada infeksi herpes simpleks -----	22
	VIII.1.2. Efek yang kurang baik pada infeksi virus lainnya -----	23
	VIII.1.3. Efek memperbanyak jamur -----	24
	VIII.1.4. Respon terhadap infeksi bakteri -	24
	VIII.1.5. Pengaktifan terhadap tuberkulosa	26
	VIII.2. Glaukoma karena kortikosteroid -----	26
	VIII.3. Katarak karena kortikosteroid -----	27
	VIII.4. Perforasi kornea -----	30
	VIII.5. Penebalan kornea -----	30
	VIII.6. Retinopatia karena kortikosteroid (Corticosteroid Retinopathy) -----	30
	VIII.7. Hipersensitifitas -----	30
IX.	Ringkasan -----	30
X.	Penutup -----	31
XI.	Daftar pustaka -----	32

DAFTAR TABEL DAN DIAGRAM.

	Hal
1. Tabel I : Penggolongan preparat kortikosteroid berdasarkan masa paruh biologiknya -----	3
2. Tabel II : Perbandingan potensi beberapa preparat kortikosteroid -----	6
3. Tabel III : Potensi relatif dari kortikosteroid -	6
4. Diagram I : Mekanisme dari aksi glukokortikoid di dalam sel -----	5
5. Diagram II : Insidens katarak subkapsuler posterior pada penderita yang menerima pengobatan kortikosteroid -----	28

I. PENDAHULUAN.

Kortikosteroid adalah hormon yang diproduksi oleh bagian korteks kelenjar adrenal dan dibentuk dari kolesterol. (4, 5, 6, 7, 8, 15).

Sejumlah steroid telah diisolasi dari jaringan adrenal tetapi steroid yang bermakna dalam fisiologi adalah glukokortikoid, mineralokortikoid dan androgen. (1, 5). Dikenal ada dua macam hormon kortikosteroid yang mempunyai khasiat berlainan yakni : glukokortikoid dan mineralokortikoid. Glukokortikoid terutama berpengaruh pada metabolisme karbohidrat sedang mineralokortikoid terutama terhadap keseimbangan air dan elektrolit.(1,4,5,6,7,8,10).

Glukokortikoid mempunyai khasiat anti inflamasi yang nyata sedangkan mineralokortikoid pada umumnya tidak mempunyai khasiat anti inflamasi yang berarti. (7, 8).

Efek fisiologis yang penting dari kelenjar adrenal dikenal sejak Addison (1855) dapat melihat gejala klinik penderita dengan kerusakan kelenjar tersebut. Untuk mempertahankan keutuhan fungsi kelenjar rupanya bagian korteks lebih penting peranannya dari pada medulanya. (6, 7).

Perlu diketahui juga bahwa disamping kortikosteroid yang disekresi secara alamiah terdapat juga sejumlah steroid sintetik. (5, 6, 7, 15).

Kortikosteroid mempunyai aneka macam efek terhadap tubuh. Ada efek yang memang diperlukan oleh tubuh tetapi ada juga efek toksiknya atau efek yang merugikan. Umumnya potensi kortikosteroid baik preparat alam maupun sintetik ditentukan oleh besarnya retensi natrium (efek hambatan terhadap ekskresi natrium oleh ginjal), penyimpanan

glikogen dihati dan khasiat anti inflamasinya (efek penghambatan kerja zat-zat yang dapat menimbulkan inflamasi). (6, 7).

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk mengetahui kegunaan kortikosteroid lebih jauh dan juga efek-efek yang merugikan terutama pada mata mengingat pemakaian kortikosteroid yang luas di dunia kedokteran. Oleh karena pentingnya efek anti inflamasi dalam ilmu penyakit mata maka pembahasan terutama ditekankan pada glukokortikoid.

II. PENGGOLONGAN.

Kortikosteroid secara klinis umumnya dibedakan atas dua golongan besar yakni :

1. Glukokortikoid

misalnya : kortisol dan kortison.

2. Mineralokortikoid

misalnya : aldosteron. (4, 5, 6, 7, 10).

Sejumlah steroid dapat diisolasi dari jaringan adrenal tetapi steroid yang normal disekresi dalam jumlah yang bermakna secara fisiologis adalah glukokortikoid (misal : kortisol dan kortikosteron), mineralokortikoid (misal : aldosteron) dan androgen (misal : dehidroepiandrosteron). Steroid lain yang disekresi dalam jumlah sedikit adalah 18 - hidrosikortikosteron, pregnenolon, progesteron. Disamping itu kelenjar adrenal juga mensekresi sedikit estrogen (sebagian besar estrogen diproduksi oleh ovarium) (5). Pada manusia dewasa yang tidak mengalami stres, sekresi kortisol tiap hari adalah

20 mg (15). Tetapi ada yang menyebut 25 mg (6). Selain kortikosteroid yang dibuat secara alamiah oleh kelenjar adrenal (misal : kortisol, kortikosteron dan aldosteron) terdapat juga kortikosteroid yang sintetis. Sebagai contoh kortikosteroid yang sintetis adalah : 9 fluorokortisol, prednisolon, deksametason, prednison, triamsinolon, betametason dan lain-lain. 9 fluorokortisol walaupun mempunyai khasiat anti inflamasi namun didalam klinik tidak pernah dipakai sebagai obat anti inflamasi. (4, 5). Kortikosteroid sintetis mempunyai arti yang penting secara farmakologis dan terapi karena efek anti inflamasi dan anti alerginya. (15). Contoh yang penting adalah deksametason. Deksametason mempunyai efek anti inflamasi 30 - 50 kali dari pada kortison. Contoh lain lagi adalah prednison dan prednisolon, obat-obat ini tidak hanya 5 - 10 kali lebih kuat dari pada kortison tetapi lebih penting lagi adalah efek anti inflamasinya lebih besar dari pada efek samping metabolisemenya. (9).

Tetapi penggolongan lain preperat kortikosteroid dapat dilakukan atas masa kerjanya yaitu berdasarkan masa kerja masing-masing preperat dalam melakukan aktivitas biologik. (6).

1. Preperat kerja singkat : mempunyai masa paruh (biologik) kurang dari 12 jam.
2. Preperat kerja sedang : mempunyai masa paruh antara 12 - 16 jam.
3. Preperat kerja lama : mempunyai masa paruh lebih dari 48 jam.

Sebagai contoh dapat dilihat tabel berikut ini :

Tabel I : Penggolongan preparat kortikosteroid berdasarkan masa paruh biologiknya.

Kerja singkat	Kerja sedang	Kerja lama
Hidrokortison	Prednison	Parametason
Kortison	Prednisolon	Betametason
	Metil prednisolon	Deksametason
	Triamsinolon	

(Tabel disalin dari Gan Sulistia : Farmakologi dan Terapi, Edisi 2, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1981, hal. 364)

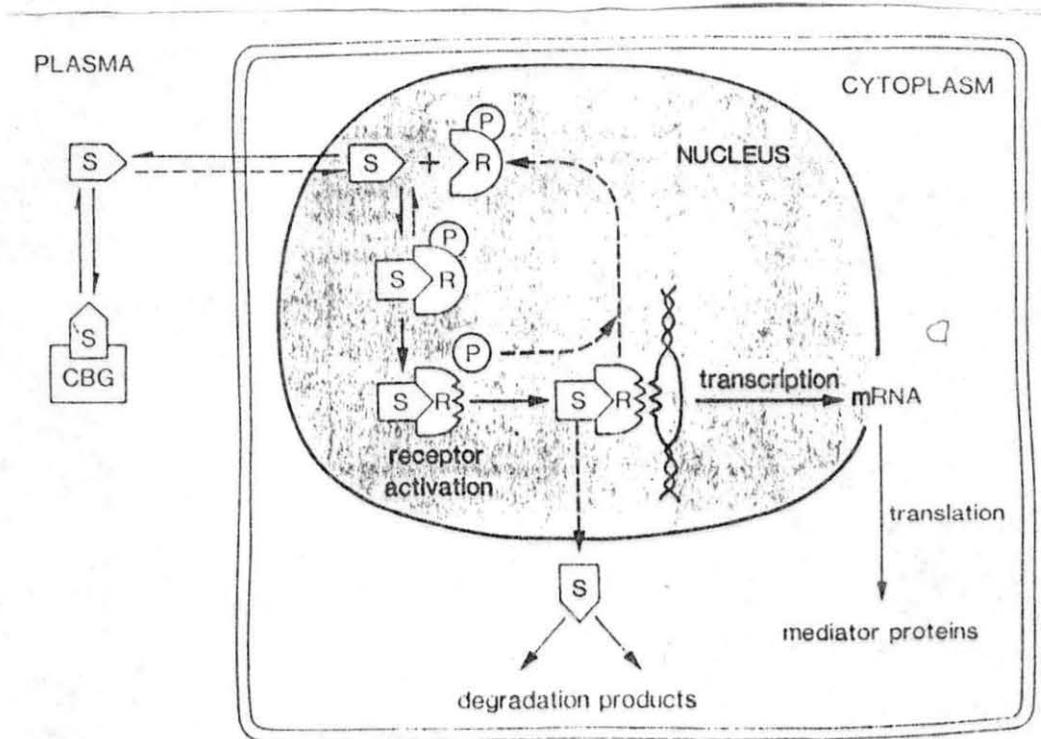
III. FARMAKOLOGI..

Pada kebanyakan jaringan, glukokortikoid setelah masuk sel berikatan dengan reseptor yang spesifik di inti sel. Ikatan ini menjadi aktif. Reseptornya adalah protein yang mengalami fosforilasi (phosphorilated receptor protein).

Ikatan ini berkaitan dengan asam amino dasar dan berinteraksi dengan DNA dimana hasilnya akan memproduksi mRNA yang spesifik.

Untuk mengetahui lebih jelas mengenai kerja kortikosteroid, disajikan diagram mengenai aksi mekanisme glukokortikoid tingkat seluler, yang mana akan menerangkan bagaimana pengaruh kortikosteroid didalam sel dan kaitannya dengan protein yang mengikatnya (kortikosteroid binding globulin). (17).

Diagram I : Mekanisme dari aksi glukokortikoid di dalam sel.



(Diagram diambil dari Rang HP, Dale MM : Pharmacology, Longman Singapore Publishers Pte Ltd, Singapore, 1988, p. 399).

Meskipun kortikosteroid mempunyai bermacam-macam aktifitas biologik umumnya potensi preparat alam maupun sintetik ditentukan oleh besarnya retensi natrium (efek hambatan terhadap ekskresi natrium oleh ginjal), penyimpanan glikogen di hati dan juga khasiat anti inflamasi (sebagaimana telah disebut pada pendahuluan makalah ini). (6, 7).

Karena kortikosteroid ini penting untuk kelangsungan hidup organisme, maka dikatakan bahwa korteks adrenal berfungsi homeostatik artinya : peranan kelenjar ini sangat penting bagi organisme untuk dapat mempertahankan diri apabila menghadapi perubahan sekelilingnya yang konstan.

Disajikan tabel mengenai hal-hal tersebut diatas :

Tabel II : PERBANDINGAN POTENSI BEBERAPA PREPARAT KORTIKOSTEROID.

	Retensi natrium	Penyimpanan glikogen hepar	Khasiat anti-inflamasi
Steroid alam :			
Kortisol	1	1	1
Kortison	0.8	0.8	0.8
Kortikosteron	15	0.35	0.3
11-Desoksikortikosteron	100	0	0
Aldosteron	3000	0.3	?
Steroid sintetik :			
Prednisolon	1	4	4
Triamsinolon	0	5	5
Parametason	0	10	10
Betametason	0	25	25
Deksametason	0	25	25

(Tabel diambil dari Gan Sulistia : Farmakologi dan Terapi, Edisi 2, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1981, hal.363).

Penulis lain yakni William H. Havener dalam buku Ocular Pharmacology, fifth edition juga telah membandingkan efek anti inflamasi bermacam-macam kortikosteroid baik preparat alamiah maupun sintetik.

Tabel III : Potensi relatif dari kortikosteroid. (9).

	Anti inflammatory potency	Sodium retention
Desoxycorticosteron	0.0	100.0
Cortisone	0.8	0.8
Hydrocortisone	1	1.0
Prednisone	4	0.8
Methyl prednisolone	5	0.5
Triamcinolone	5	0.0
Fludrocortisone	10	125.0
Bethamethasone	25	0.0
Dexamethasone	25	0.0

(Tabel disalin dari Havener, William H : Ocular Pharmacology fifth edition, The CV Mosby Company, St. Louis Toronto, 1983, p. 437).

Mekanisme khasiat anti inflamasi kortikosteroid sangat kompleks dan belum diketahui secara keseluruhan. Disini glukokortikoid dapat mencegah atau menekan timbulnya tanda peradangan yang disebabkan oleh mikroorganisme, zat kimia atau iritasi termik, trauma dan alergi.

Penggunaan klinis kortikosteroid sebagai anti inflamasi hanyalah bersifat paliatif, penyebab peradangan masih ada. Hanya tanda peradangan yaitu rasa panas setempat, kemerahan, pembengkakan dan nyeri tekan yang dapat dicegah atau dihilangkan. (5, 6, 7, 9, 15).

Pada inflamasi, permeabilitas kapiler bertambah, menyebabkan cairan edema dan protein keluar ke daerah inflamsi. Kortikosteroid dapat mencegah gangguan permeabilitas tersebut sehingga pembengkakan dapat ditiadakan atau berkurang dan juga terjadi penghambatan eksudasi sel lekosit dan sel mast. Kortikosterid dapat mempertahankan keutuhan membran sel dan membran plasma sehingga kerusakan sel oleh toksin, enzim proteolitik atau sebab mekanik dapat diatasi. Membran lisosom dapat distabilkan sehingga pengeluaran enzim hidralase yang dapat menghancurkan isi sel dan menyebabkan perluasan reaksi inflamasi dapat dihambat. (5, 6, 7, 15). Aktifitas anti inflamsi ini secara kualitatif tergantung pada kadar hormon didaerah yang meradang. (6).

Glukokortikoid juga mempunyai efek terhadap reaksi alergi. Bila jenis antibodi tertentu bergabung dengan antigen akan terangsanglah pelepasan histamin dari berbagai jaringan dan ini selanjutnya menyebabkan banyak gejala-gejala alergi. Glukokortikoid tidak mempengaruhi penggabungan antigen dan antibodi dan juga tidak menghambat pengeluaran histamin akibat reaksi antigen-antibodi melainkan reaksi anafilaksis

dan respon jaringan terhadap pengeluaran histamin yang dihambat. (5, 6, 7, 8).

IV. FARMAKOKINETIK.

IV.1. Absorbsi.

Absorbsi kortisol baik pada pemberian oral. Tujuan pemberian kortisol intramuskuler adalah untuk memperoleh kadar tinggi dalam cairan tubuh dengan cepat. Dengan preparat suspensi, karena absorbsi setelah suntikan intramuskuler lambat, mula kerja juga lambat dan dapat terjadi kumulasi. Pemberian oral menghasilkan efek terapi yang cepat. Absorbsi kortison melalui saluran cerna sama seperti kortisol. Sedangkan kortikosteroid sintetis yang diberikan secara oral pada kebanyakan kasus akan diabsorbsi secara lengkap dan cepat. Preparat kortikosteroid selain dapat diberikan secara oral, parenteral (intravena, intramuskuler, intrasinovial dan intralesi) dapat juga diberikan secara topikal pada kulit dan mata (dalam salep, krim, losio) atau aerosol melalui jalan nafas. Semua cara pemberian topikal dapat diabsorbsi dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan efek sistemik dan menyebabkan penekanan adrenokortikosteroid. (6).

IV.2. Metabolisme dan ekskresi.

Kortikosteroid dalam plasma 90 % terikat protein plasma dan sisanya dalam bentuk bebas. Protein plasma yang mengikat kortikosteroid adalah globulin pengikat kortikosteroid atau transkortin

dan albumin plasma. (1, 6, 15). Afinitas globulin tinggi tetapi kapasitas ikatannya rendah, sebaliknya afinitas albumin rendah tetapi kapasitas ikatannya relatif tinggi karena itu pada kadar rendah atau normal sebagian kortikosteroid terikat globulin. Bila kadar meninggi maka jumlah hormon yang terikat albumin dan yang bebas juga akan meninggi, sedangkan yang terikat globulin sedikit mengalami perubahan.(6)

WF Ganong dalam bukunya Review of Medical Physiology edisi ke 10 menyatakan bahwa sebagian kortisol didalam hati diubah menjadi kortison. Kortison adalah glukokortikoid aktif dan dikenal dengan baik karena pemakaiannya yang luas dalam pengobatan, tetapi ia tidak disekresi dalam jumlah banyak oleh kelenjar adrenal. Sedikit dari kortison yang dibentuk dalam hati masuk dalam sirkulasi sebab ia dengan cepat direduksi dan dikonjugasi untuk membentuk tetrahidrokortison glukoronida. Jadi hati adalah tempat yang bertanggung jawab untuk reduksi atau katabolisme dari glukokortikoid. (4, 5, 6, 8).

Kecepatan penginaktifan glukokortikoid menurun pada penyakit hati juga waktu pembedahan dan stres lainnya. Pada manusia yang dalam keadaan stres kadar kortisol bebas di plasma meningkat lebih tinggi dari pada kadar dengan perangsangan ACTH (hormon adrenokortikotropin) maksimum tanpa adanya stres. Konsentrasi kortisol dalam plasma ditentukan oleh jumlah sekresinya, aktivasinya dan eksresi dari kortisol bebas. Dikatakan bahwa eksresi kortikosteroid adalah di ginjal. (8).

V. PENGARUH KORTIKOSTEROID PADA MATA.

V.1. EFEK ANTI INFLAMASI.

Efek anti inflamasi kortikosteroid telah banyak digunakan oleh para ahli ilmu penyakit mata karna struktur-struktur mata yang halus dan transparan sangat peka terhadap kerusakan-kerusakan fungsional yang diakibatkan oleh proses inflamasi dan jaringan parut. Dengan penggunaan yang baik kortikosteroid akan secara nyata mengurangi sejumlah jaringan parut yang permanen dan mungkin membuat perbedaan antara penglihatan yang dapat digunakan dan yang tidak. Secara umum respon pengobatan didapat pada inflamasi yang bukan piogenik di klinis seperti uveitis, skleritis dan segala bentuk alergi pada mata. Walaupun peradangan yang piogenik mula-mula berkurang keganasannya, kerusakan jaringan akhirnya akan lebih berat karena hilangnya mekanisme pertahanan tubuh.(9).

Kortikosteroid mengurangi resistensi pada beberapa macam mikroorganisme umpama bakteri, virus, jamur dan sebagainya. (3, 6, 7, 9). Sebaiknya tidak digunakan pada infeksi kecuali bersama-sama dengan suatu antibiotika yang efektif atau obat anti bakteri yang lainnya.

Pada konjungtivitis kortikosteroid dapat menimbulkan " masking effect " yaitu keadaan dimana gejala klinik berkurang tetapi sebenarnya infeksi justru menjadi lebih berat karena resistensi menurun.

Penyakit-penyakit degeneratif benar-benar sulit diobati dengan kortikosteroid. Kenyataan ini

menunjukkan arti besar dari diagnosa banding yang tepat.

Gejala peradangan pada mata ini baik pada gangguan mata bagian luar maupun pada segmen anterior dapat diatasinya. Kortikosteroid yang diberikan pada kantung konjungtiva dapat mencapai kadar terapi dalam cairan mata, untuk gangguan pada bagian mata posterior lebih baik obat diberikan sistemik.

Secara lebih terinci efek anti peradangan kortikosteroid adalah sebagai berikut ; normalnya kapiler-kapiler intraokuler adalah tidak permeabel. Peradangan merusak tahanan " blood aqueous " yang normal ini dan mengakibatkan bocornya protein dan sel ke dalam akuos. Secara klinis dan percobaan kortison akan menurunkan peningkatan permeabilitas dari kapiler-kapiler ini. Jadi keuntungan pengobatan adalah menghentikan protein dan sel yang abnormal bocor kedalam akuos. (9).

V.2. EFEK FIBROBLAS - KOLAGEN.

Penyembuhan luka dan perawatan dari struktur jaringan normal tergantung pada hubungan antara kolagen dan sel (fibroblas) yang menyusunnya. Kornea adalah suatu contoh yang unik dari satuan fungsional jaringan keratosit-kolagen. Mungkin dalam keadaan normal atau tepatnya setelah kerusakan, kolagen akan terlepas (oleh kolagenase) dan diperbaharui (oleh keratosit). Luka bakar kornea merusak keratosit dan pemulihan dari bekas kolagen yang rusak adalah tanpa kemampuan untuk memperbaharui jaringan ini.

Kortikosteroid mungkin menolong atau malah membahayakan proses ini.

Kortikosteroid melemahkan aktifitas fibroblastik dan keratositik. Efeknya memperlambat penggantian kolagen yang memperbaiki penyembuhan luka. Juga memperlambat perbaikan keratosit pada luka bakar kornea. Dalam penatalaksanaan/perawatan luka bakar pada kornea manusia tetap diperlukan antibiotika yang tepat.

V.2.1. Penambahan kolagenase.

Keratosit terbukti membentuk suatu prekursor kolagenase yang dapat diaktifkan oleh enzim lisosom leukosit polimorfonuklear (yang mana mempunyai kemampuan kolagenolitik) dan oleh deksametason. Kortikosteroid juga menstabilkan membran lisosom dan menghambat pengeluaran lisosom leukosit. Jadi kortikosteroid mungkin mempunyai efek yang berlawanan antara mengaktifkan dan menghambat pembentukan kolagenase. Kolagenase juga diproduksi oleh sel epitel kornea yang mengalami trauma. (3).

V.2.2. Penghambatan penyembuhan luka.

Penghambatan aktifitas fibroblastik oleh kortikosteroid jelas berhubungan dengan penyembuhan luka dikornea. Hambatan berkaitan dengan dosisnya. Proses penyembuhan luka secara umum adalah sebagai berikut :

1. hari pertama : gumpalan fibrin mengelilingi

- luka, regenerasi epitel terjadi cepat.
2. hari kedua : polimorfonuklear dan makrofag agak banyak menginfiltrasi keluka.
 3. hari ketiga : perubahan keratosit ke fibroblas.
 4. hari kelima : aktifitas fibroblastik lebih jelas, proliferasi endotel dapat dilihat.
 5. hari ketujuh : fibroblas menutup separuh luka sebelah luar dengan pemindahan epitel yang baru.
 6. hari kesepuluh : ketebalan kornea yang normal diperbaiki oleh jembatan fibroblastik.

Pengobatan kortison bahkan dalam jumlah yang kecil menghambat semua proses diatas. (9).

V.2.3. Stabilisasi lisosom.

Lisosom korpus siliaris distabilkan oleh kortikosteroid. Karena lisosom mengandung enzim yang mampu memutus struktur mukopolisakarida, rangsangan kortikosteteroid untuk meningkatkan mukopolisakarida dapat terjadi dan mungkin berhubungan mekanisme glaukoma karena kortiko-steroid. (3, 9, 11, 13, 19).

V.2.4. Respon terhadap lekosit.

Tidak hanya keaktifan dari lekosit saja tetapi juga migrasinya dipengaruhi oleh kortikosteroid. Keberadaan lekosit ini dikurangi oleh 1% prednisolon (hitung jenis

sel berkurang). Kortikosteroid juga melemahkan mobilisasi fagosit dan kemampuan pertahanannya.

V.2.5. Permeabilitas membran.

Secara umum kortikosteroid merawat permeabilitas membran.

V.2.6. Respon syaraf.

Pemberian 40 mg prednison perhari dalam waktu 3 minggu akan meningkatkan sensitifitas retina Mekanisme efek ini tidak diketahui jelas. Kepekaan korteks serebri juga ditingkatkan oleh kortukosteroid. (9).

V.2.7. Penghambatan neovaskularisasi.

Kortison mempunyai efek yang tidak spesifik yang boleh jadi menunjang dalam penghambatan neovaskularisasi dan mungkin merangsang regresi dari pembuluh darah baru. (9, 18).

V.2.8. Proliferasi pembuluh darah.

Pertumbuhan sel-sel endotel pembuluh darah retina tikus dikurangi sampai 50% oleh deksametason 0,2 mg /kg/hari.

V.2.9. Penghambatan regenerasi epitel.

Kortikosteroid mampu menghambat regenerasi epitel dan endotel. Ini bukan hanya pemberian kortikosteroid secara topikal saja namun juga dapat terjadi pada pemberian suntikan intra muskuler dari kortison. (9).

VI. INDIKASI.

VI.1. PADA PENYAKIT-PENYAKIT MATA TERTENTU.

Glukokortikoid cukup efektif untuk mengobati sejumlah besar penyakit-penyakit mata termasuk dibawah ini :

1. Dermatitis kontakta pada kelopak mata dan konjungtiva.
2. Blefaritis alergika dan konjungtivitis.
3. Konjungtivitis vernalis.
4. Konjungtivitis fliktenularis dan keratitis.
5. Pemfigus mata.
6. Lesi mukokutan konjungtiva.
7. Keratitis akne rosasea (acne rosacea keratitis).
8. Keratitis interstitial.
9. Oftalmia simpatetik.
10. Herpes zoster.
11. Episkleritis dan skleritis.
12. Psedotumor di orbita.
13. Arteritis temporalis (giant cell arteritis).
14. Keratitis sklerotik.
15. Keratitis yang tidak spesifik.
16. Keratitis pungtata superfisialis.
17. Xantogranuloma juvenil.
18. Ulkus kornea marginal.
19. Keratitis disiformis.
20. Iritis dan iridosikklitis.
21. Berbagai bentuk dari uveitis posterior.
22. Neuritis optika (berbagai macam bentuk akut dan tipe distiroid/dysthyroid types).
23. Reaksi imun setelah keratoplasti.
24. Eksoftalmos tiroid yang progresif.

25. Hemangioma neonatus pada kelopak mata.

26. Rudapaksa kimia tertentu pada kornea. (3).

VI.2.PADA BEDAH MATA.

VI.2.1. Katarak.

Kebanyakan penderita yang selesai menjalani ekstraksi katarak mengalami peradangan. Biasanya setelah operasi mata akan sangat merah, bengkak dan tidak enak. Umumnya kesulitan timbul karena iridosi-klitis pasca operasi, jika kortikosteroid dipakai mata akan jernih dengan cepat.

Betametason fosfat 0,1 % diteteskan 5 kali sehari dalam 2 minggu pasca operasi katarak pada keradangan yang sedang sampai berat.

VI.2.2. Glaukoma.

Efek penghambatan fibrosis oleh kortison secara logis diduga kuat meningkatkan keberhasilan operasi filtering pada glaukoma. Tetapi dikatakan bahwa kortikosteroid topikal dapat menyebabkan kenaikan tekanan berulang setelah trabekulektomi. Lebih diyakini bahwa gagal atau berhasilnya operasi filtering lebih berkaitan dengan tehnik bedahnya dari pada penggunaan kortikosteroid.

VI.2.3. Ablasio retina.

Pengobatan kortikosteroid dapat mengurangi parahnya keradangan dan ketidak nyamanan setelah prosedur operasi. Bagaimanapun penanganan jaringan dengan halus lebih baik dari pada penggunaan kortiko-

steroid.

VI.2.4. Strabismus.

Rudapaksa yang sedikit pada operasi strabismus pada umumnya tidak selalu membutuhkan pengobatan kortikosteroid. Operasi ulangan adalah lebih sulit dan mungkin memberikan rudapaksa tambahan. Disamping itu alergi terhadap " cat gut " dapat menyebabkan reaksi lokal yang parah dan hebat pada anak yang mengalami operasi ulang. Disini kortikosteroid dapat digunakan.

VI.2.5. Penolakan jaringan kornea (corneal graft rejection).

Keefektifan dan pentingnya pemakaian rutin kortikosteroid topikal untuk mencegah penolakan kornea telah banyak diketahui.

Pada benda asing intraokuler kortikosteroid tidak bernilai secara praktek dalam penatalaksanaannya bahkan dapat mendorong infeksi. (9).

VII. CARA PEMBERIAN DAN DOSIS.

VII.1. PEMBERIAN TOPIKAL.

pemberian pengobatan topikal efektif untuk penyakit-penyakit segmen anterior termasuk kerusakan kelopak mata, konjungtiva, kornea, iris dan korpus siliaris. Mudah pemberiannya, relatif murah dan kurang menimbulkan efek sistemik. (3, 9, 20). Pemberian kortikosteroid dapat menghasilkan suatu keuntungan yang dramatis pada beragam penyakit dan

tampaknya mempunyai efek yang besar terutama pada penyakit kornea dan konjungtiva. (14).

Pada penyakit-penyakit segmen posterior (khorio retinitis, neuritis optika dan skleritis posterior) kurang bermanfaat diberikan kortikosteroid topikal lebih baik diberikan pengobatan sistemik dengan jalan suntikan atau peroral. Puncak konsentrasi steroid plasma adalah satu jam setelah pemberian kortikosteroid oral (kortison) sampai delapan jam setelahnya konsentrasi kembali normal. Jadi dalam sehari dosis lebih baik diberikan terbagi setiap 4 - 6 jam.

Pada umumnya pemberian obat topikal suspensi kortison 0,5 %, hidrokortison, prednison, prednisolon cukup adekwat. Untuk proses yang lebih berat/parah suspensi kortison 2,5 % mungkin lebih baik.

Frekwensi pemakaian yang ditingkatkan biasanya lebih efektif dari pada jika menggunakan dosis yang besar. Secara umum efek hidrokortison mirip dengan kortison tetapi hidrokortison lebih kuat dalam menghadapi peradangan di permukaan. (9).

Perlu diperhatikan juga bahwa pemberian obat mata secara topikal juga diabsorpsi secara sistemik. Yang membedakan antara penatalaksanaan dengan topikal dan sistemik adalah dengan cara topikal hanya membutuhkan jumlah yang sedikit. (9, 14).

Penderita yang mendapat kortikosteroid topikal harus diperiksa tonometri ulangan. Sebagai tambahan, pemeriksaan lampu celah terhadap kornea untuk tanda-tanda dini herpes atau keratitis karena jamur adalah

penting. Aspek-aspek subkapsuler posterior lensa harus diperhatikan benar, begitu terdapat perubahan pada lensa kortekosteroid harus dihentikan. (13).

VII.2. PEMBERIAN SISTEMIK.

Pada penyakit-penyakit segmen posterior bola mata, syaraf optik atau orbita pemberian secara sistemik dapat dilakukan. (3). Pada peradangan yang berat obat yang dapat diberikan adalah prednison dengan dosis berkisar \pm 60 - 80 mg per hari. Pada awal pemberian obat penderita harus diobservasi termasuk pemeriksaan oftalmoskopi dan perimetri jika lesi atau penyakit masih berjalan tambah parah dosis harus segera ditingkatkan dengan konsultasi pada ahli penyakit dalam terlebih dahulu (dosis terbagi 3 kali sehari mungkin aman bagi penderita dibawah pengawasan para ahli).

Prednison adalah kortikosteroid pilihan utama karena tidak mahal, kerjanya singkat (short acting) dan relatif tidak menimbulkan retensi sodium. Dapat diberikan dalam dosis terbagi, dosis tunggal ataupun dosis tunggal dengan hari yang berselang-seling. (9).

Pemberian kortikosteroid sistemik dapat diberikan sebagai pilihan utama untuk pengobatan awal pada kebanyakan pasien dengan uveitis endogen bilateral yang parah dan mengancam penglihatan. (16). Untuk pemakaian jangka panjang tetapi butuh dosis yang rendah misal pada uveitis kronika pemberian dosis tunggal pada pagi hari mungkin paling cocok. Tidak ada alasan yang tepat untuk menggunakan

kortikosteroid yang kerjanya lama (long acting corticosteroid) misalnya deksametason, betametason dan triamcinolon dalam dosis terbagi harian hal ini adalah mengingat masa/waktu paruhnya yang lama. (9).

Suntikan intramuskuler suspensi kortison asetat mulai memeperlihatkan efeknya setelah 12 jam, maksimal efek dicapai dalam 24 jam dan berlanjut untuk 48 sampai 96 jam. Sedangkan suntikan metil prednisolon memeperlihatkan efeknya untuk 1 sampai 5 minggu. (3).

VII.3. CARA PEMBERIAN LAINNYA.

Dokter-dokter mata yang menyukai pemberian kortikosteroid dengan cara suntikan subkonjungtiva supaya mempertimbangkan penggunaan metil prednisolon asetat (Depo Medrol). Bentuk suspensi prednisolon ini memberi sumber kortikosteroid yang konstan selama 2 - 4 minggu. Caranya adalah dengan menyuntikkan 0,5 ml (20 mg) dibawah kapsula Tenon, disekitar ekuator pada kwadran atas dengan sebelumnya diberi anestesi topikal. Kwadran lainnya adalah untuk suntikan berikutnya.

Rasa sakit dan perlunakan jaringan akan terjadi dalam waktu 6 - 12 jam yang dapat diatasi dengan obat analgetik dan kantong es. Kemosis konjungtiva sesaat dapat terjadi. Suntikan triamsinolon asetonida (Kenalog) dibawah kapsul Tenon 0,5 ml dilaporkan menguntungkan untuk bermacam penyakit peradangan mata yang khronis. Pada percobaan dengan kera suntikan kortikosteroid retrobulber

(Depo Medrol) dapat diharapkan memberikan konsentrasi yang tinggi pada syaraf optik, sklera, khoroid dan retina untuk jangka waktu seminggu atau lebih. (3).

Pemberian kortikosteroid dengan cara suntikan periokuler biasanya efektif pada keadaan radang yang berat/parah. Pilihan preparat yang digunakan adalah yang kerjanya lama (long acting preparations) dan yang kerjanya lebih singkat, preparat yang encer. Untuk jangka pendek suntikan ini dapat diberikan setiap 1-2 minggu. Memberikannya adalah dengan melalui daerah temporal bola mata sebagaimana diuraikan oleh Schlaegel. Pemberian cara ini mengurangi kemungkinan tembusnya bola mata juga secara tepat menempatkan obat dibawah kapsul Tenon dan daerah makula. Jika tidak ada kontra indikasi biasanya yang digunakan adalah preparat yang kerjanya lama, suspensi metil prednisolon asetat dengan dosis 20 - 40 mg dalam 0,5 cc. Beberapa ahli menyarankan mencampur preparat kortikosteroid ini dengan satu preparat anestesi lokal, tetapi ada yang menyatakan bahwa penambahan volume akan menambah rasa nyeri. Setelah penyuntikan dapat diberikan analgetika ringan (16).

VIII. KOMPLIKASI.

VIII.1. PENGAKTIFAN INFEKSI OLEH KORTIKOSTEROID.

Oleh karena kortikosteroid mengurangi daya tahan tubuh maka penggunaannya pada penyakit-penyakit infeksi sedapat mungkin dihindarkan. (1,2,6,9,12,15).

Pengecualian terhadap hal ini adalah jika infeksi dapat dikendalikan oleh antibiotika.

VIII.1.1. Efek yang kurang baik pada infeksi herpes simpleks.

Telah disetujui secara umum bahwa pengobatan kortikosteroid baik sistemik maupun topikal adalah kontra indikasi untuk infeksi karena herpes simpleks.(2,3,5,9,12). Hal yang akan timbul adalah jaringan parut pada kornea akan lebih hebat dari pada yang diperkirakan. (9, 12).

Jika tampak keratitis metaherpetik atau ulkus geografika yang khronis biasanya penderita mempunyai riwayat yang berkaitan dengan keratitis dendritika yang diobati dengan kortikosteroid oleh dokter yang kurang waspada. (2, 9). Yang dikaitkan biasanya adalah pemakaian kortikosteroid topikal (2, 13), atau suntikan subkonjungtiva. (9).

Pada percobaan dengan kelinci yang memang terbukti bahwa keratitis herpetik menjadi lebih parah dengan pengobatan kortikosteroid dan ini dihubungkan dengan interferon. Interferon adalah suatu protein yang diproduksi oleh sel yang terinfeksi oleh virus yang mana fungsinya adalah menghambat pertumbuhan virus. Steroid akan menghambat produksi interferon ini. (12).

Jika tanda dini suatu keratokonjungtivitis herpetik tidak dilihat dengan lampu celah diharapkan dokter tidak memberikan kortikosteroid untuk setiap mata merah. Sayangnya "shotgun therapy" untuk mata merah dengan produk-produk komersial campuran antibiotika-kortikosteroid yang diiklankan cukup umum sehingga mungkin dapat menyebabkan beberapa kasus keratitis metaherpetik yang serius.

VIII.1.2. Efek yang kurang baik pada infeksi virus lainnya.

Kortikosteroid mempunyai pengaruh buruk pada infeksi oleh vaksinia (vaccinia). Inokulasi virus pada kornea kelinci menjadikan mata tersebut lebih buruk setelah pemberian kortison subkonjungtiva atau topikal. Keratokonjungtivitis yang lebih hebat atau bahkan ensefalitis dapat terjadi dengan pengobatan kortison ini.

Virus trakhoma diaktifkan oleh pengobatan kortison topikal. Pada kasus khronis yang lama tidak menunjukkan adanya badan inklusi (inclusion bodies) yang khas kortikosteroid dapat mengakibatkan timbulnya badan inklusi ini kembali. Penemuan ini sebenarnya dapat dipakai sebagai uji provokatif untuk trakhoma.

VIII.1.3. Efek memperbanyak jamur.

Penggunaan kortikosteroid topikal meningkatkan kepekaan mata terhadap infeksi jamur. Ada laporan kasus klinis yang menguraikan terjadinya keratitis karena jamur yang khas akibat dari pengobatan dengan kortikosteroid atau antibiotika-kortikosteroid. Infiltrat pada kornea akan berkembang secara bertahap dan akibatnya jaringan parut para kornea menjadi lebih hebat atau bahkan kebutaan.

Sebuah laporan dari India menyatakan pada 71 mata yang diketahui tidak ada jamurnya setelah mendapat perawatan dengan hidrokortison 1 % tiga kali dalam sehari selama sebulan kemudian dilakukan biakan, maka 41 % didapat positif berjamur.

Biakan *Candida albican* pada kornea kelinci percobaan yang dirawat dengan hidrokortison 1 % dan tanpa hidrokortison 1 % didapat 75 % dari yang dirawat dengan hidrokortison tersebut menjadi keratitis sedangkan pada yang tanpa hidrokortison hanya 31 %.

VIII.1.4. Respon terhadap infeksi bakteri.

Tidak hanya infeksi kornea oleh virus dan jamur saja yang menjadi buruk oleh kortikosteroid tetapi juga infeksi bakteri. Pada ulkus kornea percobaan oleh *Pseudomonas*

yang mendapat obat kortikosteroid terjadi ulserasi dan jaringan parut yang lebih hebat.

Beberapa bakteri gram negatif mempunyai lipopolisakarida (toksin/racun). Toksin ini dapat membunuh binatang percobaan, tetapi jika sebelum binatang-binatang percobaan ini terkena toksin bakteri gram negatif diberi kortikosteroid, kematian dapat dicegah. Ini dapat dicatat bahwa kortikosteroid adalah obat yang ajaib yang dapat digunakan terhadap infeksi bakteri gram negatif yang memproduksi endotoksin ini. (9).

VIII.1.5. Pengaktifan terhadap tuberkulosa.

Para klinisi tentunya telah mengenal benar tentang bahaya pengaktifan infeksi tuberkulosa oleh pengobatan kortison. (4,9). Pengobatan kortikosteroid untuk penyakit tuberkulosa mata adalah sangat kontraindikasi sekalipun dibarengi oleh pengobatan anti tuberkulosa. Pemakaian kortikosteroid jangka panjang dapat mengaktifkan infeksi tuberkulosa sistemik yang laten. Untuk mencegahnya pada penderita yang dicurigai setiap 2 minggu pemberian kortikosteroid harus dilakukan tes-tes untuk penyakit tuberkulosa ini (foto toraks, tes kulit tuberkulin). (9).

VIII.2. GLAUKOMA KARENA KORTIKOSTEROID.

Suatu kenyataan bahwa kortikosteroid dapat menimbulkan glaukoma. (1, 3, 13, 15). Gambaran klinisnya adalah suatu glaukoma khronik primer (chronic simple glaucoma). (3, 9).

Pemakaian topikal kortikosteroid yang terus menerus yang akan menyebabkan glaukoma khronik ini tetapi pemberian sistemik dan subkonjungtivaupun dapat pula jadi penyebab. (3). Bentuk glaukoma ini ditandai dengan tiadanya rasa sakit disertai peningkatan tekanan intraokuler pada mata yang kelihatan putih. Setelah ini terjadi atrofi n. optikus dan lapang pandangan akan menghilang. (9). Penyebab peningkatan tekanan intraokuler ini dikaitkan dengan fasilitas pengaliran akuos yang berkurang. (3, 9).

Telah dilakukan pemeriksaan pada penderita-penderita yang memakai kortikosteroid sistemik jangka panjang ternyata didapatkan peningkatan tekanan yang bermakna secara statistik dan diketahui pula fasilitas pengaliran akuos berkurang. Dikatakan bahwa penderita-penderita ini menerima pengobatan kortikosteroid untuk jangka waktu lebih dari 4 tahun dan kurang dari 1 tahun. (9).

Penyebab glaukoma yang utama adalah kortikosteroid yang mempunyai daya penetrasi yang baik kedalam bola mata dan mempunyai aktifitas anti radang yang baik misalnya : betametason 0,1 %, deksametason, tetapi kortikosteroid yang lebih lemahpun dapat juga menyebabkan pada sejumlah kecil

penderita. (3).

Peningkatan tekanan intraokuler oleh deksametason dan betametason yang diberikan topikal ini terjadi pada sepertiga penderita yang mendapat pengobatan selama 3 atau 4 minggu. Kurang lebih 10 % dari penderita yang menerima pengobatan ini tekanannya meningkat lebih dari 12 mm Hg. (14).

Dilaporkan ada dua kasus yang tekanannya meningkat menjadi 40 - 60 mm Hg setelah penggunaan harian deksametason tetesan selama 4 - 6 bulan. Glaukoma menghilang dalam beberapa hari setelah pemakaian kortikosteroid tidak dilanjutkan.

Medrysone (hidrokortiesteron) 1 % dan fluorometolon dikatakan hampir tidak dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokuler. Medrysone tidak menembus ke dalam mata dan digunakan hanya untuk penyakit dipermukaan mata. Fluorometolon sangat kurang penetrasinya. (9). Pemakaian Medrysone 1 % 4 kali sehari untuk beberapa bulan tidak menyebabkan kenaikan tekanan intraokuler bahkan pada penderita yang peka sekalipun. (13).

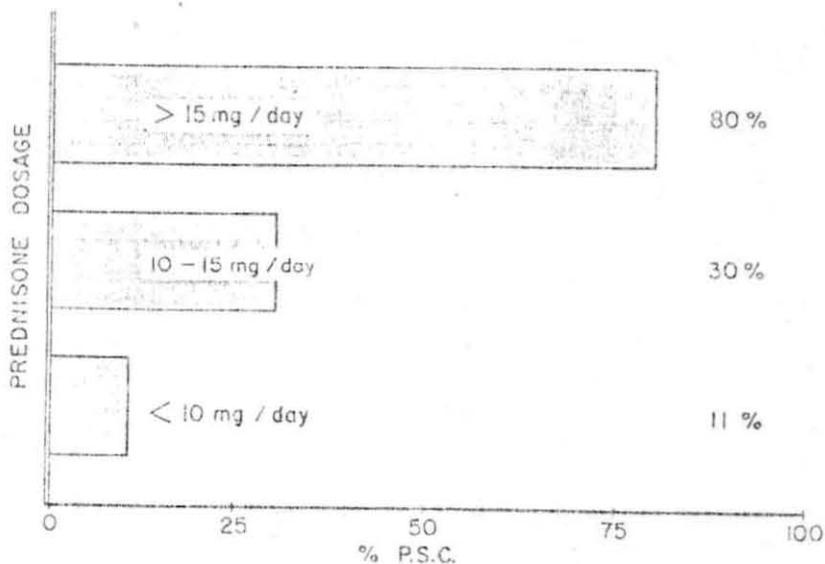
Pengobatan pada keadaan tersebut diatas selain penghentian kortikosteroid sangat tepat jika disertai dengan pembedahan dan obat-obat anti glaukoma. (9).

VIII.3. KATARAK KARENA KORTIKOSTEROID.

Katarak telah dilaporkan sebagai salah satu komplikasi untuk pemakaian kortikosteroid jangka panjang dengan dosis yang tinggi. Kataraknya adalah katarak subkapsuler posterior. (1, 2, 9, 13, 15).

Pada suatu laporan yang mengevaluasi 72 penderita artritis rematoid yang memakai kortikosteroid sistemik jangka panjang diketahui bahwa pada penderita yang memakai kortikosteroid kurang dari satu tahun tidak ditemukan katarak sedang pada penderita yang memakai 1 - 3 tahun, 42 % menderita katarak subkapsuler posterior dan yang memakai 4 tahun atau lebih ditemukan 58 % menderita katarak ini. (9). Kejadian katarak ini juga erat kaitannya dengan dosis kortikosteroid. Disajikan diagram mengenai hal ini.

Diagram II : Insidens katarak subkapsuler posterior pada penderita yang menerima pengobatan kortikosteroid.



(Diagram diambil dari : Havener WH : Ocular Pharmacology, 5 th Edition, The C.V. Mosby Company, St. Louis Toronto, 1983, p. 486).

Hanya 11 % dari penderita yang menerima kurang dari 10 mg prednison perhari menderita katarak dibanding dengan 30 % penderita yang menggunakan 10 - 15 mg perhari atau 80 % penderita yang memakai lebih dari 15 mg perhari.

Disamping kortikosteroid sistemik pengobatan dengan kortikosteroid topikalpun dapat menyebabkan katarak subkapsuler posterior. (3,9,13). Ada dua kasus mengenai pemakaian kortikosteroid topikal. Dua orang gadis yang berumur 17 dan 20 tahun memakai kortikosteroid tetesan karena mata merah akibat memakai lensa kontak. Seorang memakai prednisolon selama 2 tahun dan seorang deksametason atau prednisolon 2 kali perhari selama 4 tahun. Keduanya menjadi penderita katarak subkapsuler posterior dan glaukoma.

Katarak ini tidak dapat dibedakan secara biomikroskopis dengan katarak tahap dini, katarak karena radiasi, katarak yang berhubungan dengan penyakit mata, katarak subkapsuler posterior karena usia tua (senile posterior subcapsular cataract). Secara histologis katarak ini terdiri vakuola-vakuola yang merupakan akibat cairan nekrose dan penyimpangan migrasi dari sel-sel epitel berinti ke kutub posterior dari lensa.

Fosfolipid dan adenosin trifosfat berkurang pada lensa dengan katarak subkapsuler posterior akibat kortikosteroid. Adenosin trifosfat penting untuk sistem transport yang memelihara kejernihan lensa.

VIII.4. PERFORASI KORNEA.

Kortikosteroid topikal mungkin mengaktifkan kolagenase sehingga dapat memacu perlunakan kornea.

VIII.5. PENEHALAN KORNEA.

Mungkin berkaitan dengan efek peningkatan tekanan intraokuler.

VIII.6. RETINOPATIA KARENA KORTIKOSTEROID (CORTICOSTEROID RETINOPATHY).

Deksametason 1,0 mg/kg/hari selama 10 hari pada kelinci muda dan tikus retinanya mengalami neovaskularisasi berbentuk kipas (fan shaped neovascularization) dan pembuluh darahnya berkelok-kelok. Pembuluh-pembuluh darah ini sama dengan janin manusia umur 6 bulan.

VIII.7. HIPERSENSITIFITAS.

sangat jarang. (9).

IX. RINGKASAN.

Kortikosteroid adalah hormon yang diproduksi oleh korteks kelenjar adrenal dan dibentuk dari kolesterol. Dikenal ada dua macam hormon kortikosteroid yang mempunyai khasiat berlainan yakni glukokortikoid dan mineralokortikoid. Glukokortikoid mempunyai khasiat anti inflamasi yang nyata sedangkan mineralokortikoid tidak. Disamping kortikosteroid yang disekresi secara alamiah (contoh : kortisol, kortikosteron dan aldosteron) terdapat juga yang sintetik (contoh : prednison, deksametason, betametason dan

lain-lain). Kortikosteroid sintetik mempunyai arti yang penting dalam pengobatan mengingat efek anti inflamasi dan anti alerginya.

Didalam ilmu penyakit mata selain efek anti inflamasinya juga perlu diketahui efek fibroblas-kolagen yang berkaitan dengan penyembuhan luka. Selain kegunaan pada penyakit-penyakit mata tertentu dan pada bedah mata, kortikosteroid mempunyai komplikasi-komplikasi yang tidak boleh diabaikan, misalnya : efek yang kurang baik pada infeksi herpes simpleks, virus lainnya, jamur, bakteri dan tuberkulosa juga pengaktifan infeksi. Pada beberapa penderita mungkin dapat terjadi glaukoma dan katarak setelah memakai obat ini. Tetapi bagaimanapun kortikosteroid adalah obat yang sangat berguna dan umum di dunia kesehatan.

X. PENUTUP.

Demikian telah dibahas mengenai kortikosteroid, penggolongan, farmakologi, farmakokinetik juga pengaruh pada mata dan komplikasinya. Semoga ini semua bermanfaat bagi kita.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Bevan JA, Thompson JH : Essential of Pharmacology, 3 rd Edition, Los Angeles Department of Ophthalmology California, 1983, p. 356 - 362.
2. Easty DL, Jackson WF, Cerio R : Color Atlas of Allergy, Schering Corporation USA, Wolfe Medical Publications Ltd, London, 1987,p. 61 - 62.
3. Ellis Philip P : Ocular Therapeutics and Pharmacology 5 th Edition, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1977, p. 19 - 30.
4. Gallant C, Kenny P : Oral Glucocorticoids and Their Complications, Journal of the American Academy of Dermatology, Vol. 14 members 2 part 1, February 1986, p. 161 - 171.
5. Ganong WF : Review of Medical Physiology, 10 th Edition, Lange Medical Publications, Los Altos California 94022, 1981, p. 284 - 307.
6. Gan Sulistia : Farmakologi dan Terapi, Edisi 2, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 1981, hal. 358 - 377.
7. Goodman and Gilman's : Thee Pharmacological Basis of Therapeutics, 7 th Edition, Mac Millan Publishing Company, New York, 1985, p. 1459 - 1483.
8. Harrison's : Principles of Internal Medicine 2, 11 th Edition, Mc Graw-Hill Book Company, Hamburg, 1987, p. 1753 - 1758.

9. Havener WH : Ocular Pharmacology, 5 th Edition, The C.V. Mosby Company, St. Louis Toronto, 1983, p. 433 - 492.
10. Heller M : International Family Health Encyclopedia, Vol. 1, AFE Press A Division of American Family Enterprises Inc, Los Angeles, 1971, p. 72.
11. Hida T, Chandler D, Arsena JE, Macheimer R : Experimental and Clinical Observation of the Intraocular of Commercial Corticosteroid Preparations, American Journal of Ophthalmology, Vol. 101, February 15, 1986 p. 190.
12. Kimura SJ, Goodner EK : Ocular Pharmacology and Therapeutics and the Problems of Medical Management, FA Davis Co, Phila PA, 1963, p. 80 - 86.
13. Leopold IH : Ocular Therapy Complication and Management, Vol. 2, the C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1967, p. 76 - 78.
14. Leopold IH : Symposium on Ocular Therapy, Vol. 4, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1969, p. 39 - 43.
15. Meyer FH, Jawetz E, Goldfien A : Review of Medical Pharmacology, 6 th Edition, Lange Medical Publication, California, 1978, p. 352 - 364.
16. Nuissenblatt RB, Palestine AG : Uveitis Fundamental and Clinical Practice, Year Book Medical Publisher Inc, Chicago London Boca Raton Littleton Mass, 1989, p. 114.

17. Rang HP, Dale MM : Pharmacology, Longman Singapore Publishers Pte Ltd, Singapore, 1988, p. 399.
18. Smolin G, Thoft RA : The Cornea Scientific Foundation and Clinical Practice, Little Brown and Company, Boston/Toronto, 1986, p. 87.
19. Zimmerman TJ, Kooner KS : Ophtahlmology Clinics of North America, Vol. 2/Number 1, The Maple-Vail Book Manufacturing Group, Pennsylvania, March 1989, p. 40-41.
20. Zubaidi J : Obat-obat Penyebab Penglihatan Kabur, Majalah Dokter Indonesia, Majalah Bulanan ISSN 0216 - 1362, Vol. 9 No. 6, Juli 1990, Hal. 25.

PAMERAN

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
KOLEKSI KAMPUS : U T A R A
JL. DHARMAHUSADA 47, TELP. 44509
S U R A B A Y A

1 = SEP 1991

HARUS DIKEMBALIKAN TANGGAL

KK
617.706 1 Restiadi, Krido
Res Tinjauan kepustakaan
t penggunaan kortikosteroid pada
mata

No. MHS	NAMA PEMINJAM	Tgl. Kembali

No. MHS :
 Nama Peminjam :
 Tanggal Kembali :
 No. MHS :
 Nama Peminjam :
 Tanggal Kembali :
 No. MHS :
 Nama Peminjam :
 Tanggal Kembali :

