

GLAUCOMA

KKU
KK
617.741 06
Jiw
P

PENGOBATAN MEDIKAMENTOSA PADA GLAUKOMA KHRONIS SUDUT TERBUKA

Oleh :

Dr. DJIWATMO.

Pembimbing :

Dr. HAMIDAH M. ALI.

**dibacakan pada
tanggal 26 Januari 1990.**

**LABORATORIUM / UPF ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
R. S. U. D. Dr. SOETOMO
SURABAYA.**

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

318/LP/PWA/11/91

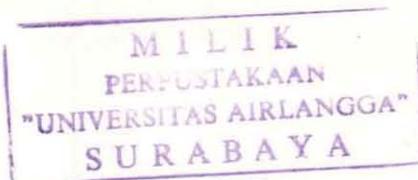
DAFTAR ISI

I.	Pendahuluan	-----	1
II.	Dinamika cairan akuos	-----	2
	1. Produksi cairan akuos	-----	3
	2. Lokalisasi hambatan pembuangan	-----	4
III.	Tekanan intra okuler	-----	5
IV.	Obat yang meningkatkan pembuangan cairan akuos	--	7
	1. Obat kholinergik	-----	8
	1.1. Pilocarpin	-----	8
	1.2. Karbakhol	-----	9
	1.3. Efek samping obat kholinergik	-----	10
	2. Obat adrenergik antagonik	-----	11
	2.1. Epinefrin	-----	12
	2.2. Dipiveprin	-----	14
	2.3. Efek samping epinefrin	-----	14
V.	Obat-obat yang menurunkan produksi akuos	-----	15
	1. Obat beta adrenergik antagonis	-----	15
	1.1. Timolol	-----	15
	1.2. Betaxolol	-----	16
	1.3. Levobunolol	-----	16
	1.4. Propanolol	-----	17
	1.5. Atenolol	-----	17
	1.6. Efek samping beta adrenergik antagonis		17
	2. Obat karbonik anhidrase inhibitor	-----	18
	2.1. Acetazolamide	-----	19
	2.2. Metazolamide	-----	20
	2.3. Efek samping karbonik anhidrase inhibitor	-----	21

VI. Penggunaan kombinasi	-----	21
VII. Indikasi pengobatan	-----	23
VIII. Langkah-langkah pengobatan	-----	26
IX. Ringkasan	-----	27
X. Penutup	-----	28
XI. Daftar Pustaka	-----	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 : Struktur depan bola mata	-----	2
Gambar 2 : Model lokasi reseptor adrenergik pada mata dan pengaruhnya terhadap dinamika akuos	-----	3
Gambar 3 : Jaring trabekula tersusun dari 3 lapisan	---	4
Gambar 4 : Variasi diurnal pada 27 mata dengan Glaukoma Khronis Sudut Terbuka	-----	6
Gambar 5 : Pembagian utama sistim saraf otonom	-----	7
Gambar 6 : Grafik variasi diurnal	-----	10
Gambar 7 : Sistim saraf simpatis	-----	12
Gambar 8 : Respon rata-rata 44 mata dengan glaukoma terhadap epinefrin 2%	-----	13
Gambar 9 : Konfigurasi enzim karbonik anhidrase dan dimensi yang identik antara H_2CO_3 dan bagian aktif acetazolamide	-----	19
Gambar 10 : Penurunan tekanan intra okuler rata-rata dengan pemberian tablet acetazolamide 250 mg dan kapsul 500 mg	-----	20
Gambar 11 : Tekanan aplanasi rata-rata 10 mata selama periode 5 jam pengobatan	-----	22



I. PENDAHULUAN

Glaukoma Khronis Sudut Terbuka merupakan neuropati optik anterior sebagai akibat kenaikan tekanan intra okuler yang ditandai dengan kerusakan papil saraf optik dan gangguan lapang pandangan yang khas (6,16). Tanpa pengobatan kerusakan papil saraf optik akan terus berlanjut dan berakhir dengan degenerasi dan atrofi (15).

Kenaikan tekanan intra okuler pada Glaukoma Khronis Sudut Terbuka terjadi karena hambatan pembuangan cairan akuos (6,11,12,15), dan hanya sedikit kasus disebabkan karena peningkatan produksi cairan akuos (12).

Tujuan pengobatan pada Glaukoma Khronis Sudut Terbuka adalah untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada papil saraf optik dengan menurunkan tekanan intra okuler secara terus menerus sepanjang hari (3,6,8,10). Pengobatan medikamentosa merupakan pengobatan utama sedang tindakan pembedahan dilakukan jika penurunan tekanan intra okuler dengan pengobatan medikamentosa tidak cukup untuk mencegah kerusakan papil saraf optik lebih lanjut (3,6).

Obat-obat yang digunakan dalam pengobatan glaukoma menurunkan tekanan intra okuler dengan menurunkan hambatan pembuangan atau menurunkan produksi cairan akuos (3). Untuk mencapai tujuan pengobatan diperlukan pengetahuan mengenai obat anti glaukoma yang dapat memperbaiki pembuangan cairan akuos dan yang dapat menurunkan produksinya.

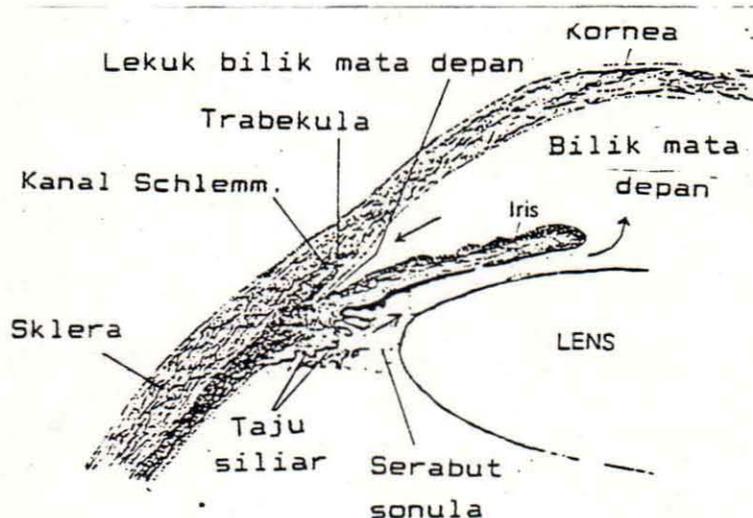
Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk membahas cara kerja dan efek samping obat yang sering dipergunakan. Disamping itu juga dibahas mengenai

langkah-langkah pengobatan sehingga dapat dipahami cara-cara pengobatan pada Glaukoma Khronis Sudut Terbuka.

II. DINAMIKA CAIRAN AKUOS

Tekanan intra okuler dipengaruhi oleh kecepatan pembentukan cairan akuos dan pembuangannya. Jika kecepatan pembentukan cairan akuos seimbang dengan pembuangannya maka tekanan intra okuler akan tetap konstan (3).

Cairan akuos yang diproduksi sel epitel taju siliar masuk kedalam bilik mata belakang dan mengalir ke bilik mata depan melalui pupil. Sekitar 83 hingga 96% cairan akuos dibuang melalui jaring trabekula, kanal Schlemm, vena intra sklera masuk ke vena episklera dan vena konjungtiva. Sedang 5 hingga 15% pembuangan cairan akuos terjadi melalui uveo sklera, sepanjang serabut longitudinal muskulus siliaris masuk ke pembuluh darah khoroid dan sklera (3, 5, 6, 11). (Gambar 1).



Gambar 1. : Struktur depan bola mata. Tanda panah menunjukkan arah aliran akuos (disalin dari General Ophthalmology hal. 186).

II.1. PRODUKSI CAIRAN AKUOS.

Cairan akuos merupakan hasil sekresi aktif sel-sel epitel tidak berpigmen taju siliar melalui mekanisme pompa Natrium yang dipengaruhi oleh enzim Na-K-ATP-ase (9,12).

Produksi cairan akuos dipertahankan oleh rangsangan adrenergik sistim saraf otonom. Rangsangan alpha adrenergik akan menekan produksi akuos melalui vaso konstriksi pembuluh darah taju siliar sedang rangsangan beta adrenergik menyebabkan peningkatan produksi akuos. Efek beta adrenergik lebih kuat dibanding alpha adrenergik (5,13).

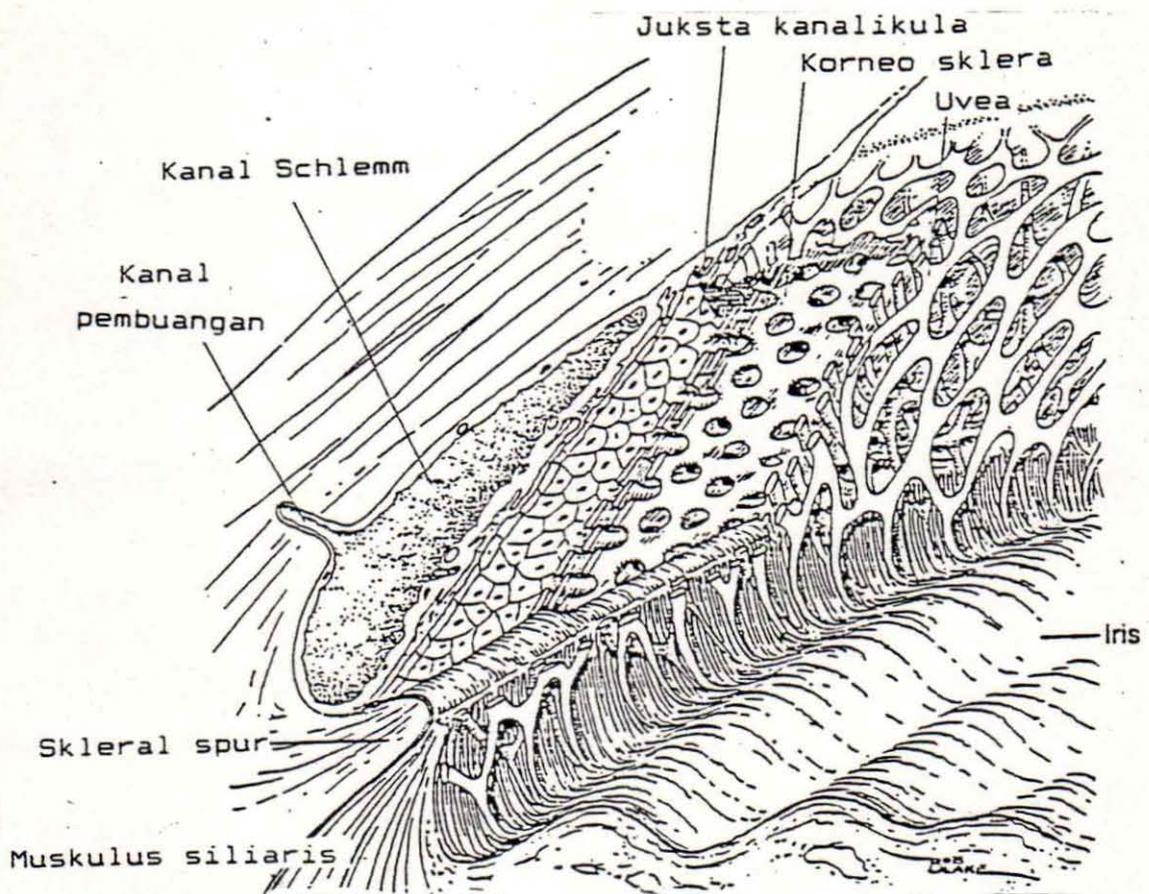
Pembuangan	Produksi
Beta	Beta + alpha
Tonus (-)	Tonus (+)
Rangsangan beta (pembuangan)	meningkatkan pembuangan
Hambatan beta (pembuangan)	efek (-)
Rangsangan beta (produksi)	meningkatkan produksi
Hambatan beta (produksi)	menurunkan produksi
Rangsangan alpha (produksi)	menurunkan produksi

Gambar 2. : Model lokasi reseptor adrenergik pada mata dan pengaruhnya terhadap dinamika akuos (disalin dari Arch Oph thalmology Vol. 99, Jan.1981 hal 94).

II.2. LOKALISASI HAMBATAN PEMBUANGAN.

Hambatan pembuangan akuos didapatkan pada daerah jaring juksta kanalikula, bagian luar jaring korneo sklera yang merupakan dinding kanal Schlemm (6,16).

Teng, Paton dan Katzin (1955) menemukan adanya degenerasi jaringan kolagen dan elastis pada daerah jaring trabekula (12). Sel endothel trabekula mengalami degenerasi dan terjadi penebalan membrana basalis. Penebalan trabekula ini menyebabkan terjadinya penyempitan ruang antar trabekula (6,11). (Gambar 3).



Gambar 3. : Jaringan trabekula tersusun dari 3 lapisan : uveal, korneo sklera dan juksta kanalikula (disalin dari A Study Guide For Glaucoma hal.17).

Pemeriksaan histologi pada mata dengan glaukoma dan pada preparat trabekulektomi menunjukkan adanya penyempitan dan menghilangnya kanal Schlemm, hal ini diduga merupakan penyebab peningkatan hambatan cairan akuos (6,16).

Penurunan tonus dan relaksasi muskulus siliaris, adanya kelemahan dinding kanal Schlemm dan skleral spur menyebabkan kolap kanal Schlemm (6,11).

Serabut longitudinal muskulus siliaris melekatkan badan siliar ke limbus pada skleral spur tampaknya memegang peranan dalam mengatur pembuangan cairan akuos. Flock dan Zweng (1957) menemukan bahwa kontraksi muskulus siliaris pada pemberian pilokarpin menyebabkan regangan pada trabekula oleh karena tarikan serabut longitudinal muskulus siliaris pada skleral spur (12).

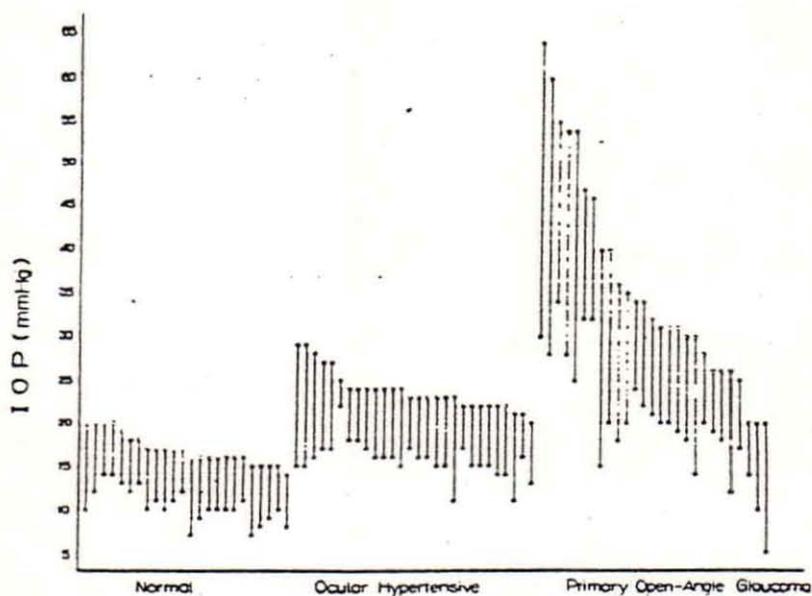
III. TEKANAN INTRA OKULER.

Tekanan intra okuler yang dianggap patologis pada Glaukoma Khronis Sudut Terbuka adalah 21 mm Hg atau lebih (2,4,6,11). Perbedaan tekanan intra okuler antara mata kanan dan kiri sebesar 4 mm Hg (tanda Downey) merupakan indikasi untuk pemeriksaan yang lebih teliti (12).

Terdapat hubungan antara resiko terjadinya kerusakan papil saraf optik dengan kenaikan tekanan intra okuler. Shaffer menyatakan bahwa penderita dengan tekanan intra okuler antara 22 hingga 30 mm Hg, 5% diantaranya mengalami gangguan lapang pandangan dalam jangka waktu 10 tahun (6).

Adanya variasi diurnal tekanan intra okuler dapat menyebabkan kesalahan penilaian, dan diduga merupakan penyebab kerusakan papil saraf optik walaupun tekanan intra okuler normal. Kenaikan tekanan intra okuler yang mendadak dapat terjadi beberapa jam sebelum atau sesudah pemeriksaan tekanan intra okuler yang normal (4,5).

Kitazawa dan Takeshi pada penyelidikan terhadap 27 penderita Glaukoma Khronis Sudut Terbuka mendapatkan adanya variasi diurnal sebesar 15 mm Hg dengan variasi terbesar 24 mm Hg (Gambar 4) Drance (1963) mendapatkan data dari 232 penderita dengan glaukoma terkontrol dengan tekanan intra okuler 19 mm Hg sepertiga diantaranya menunjukkan variasi diurnal antara 24 hingga 37 mm Hg (55,12).

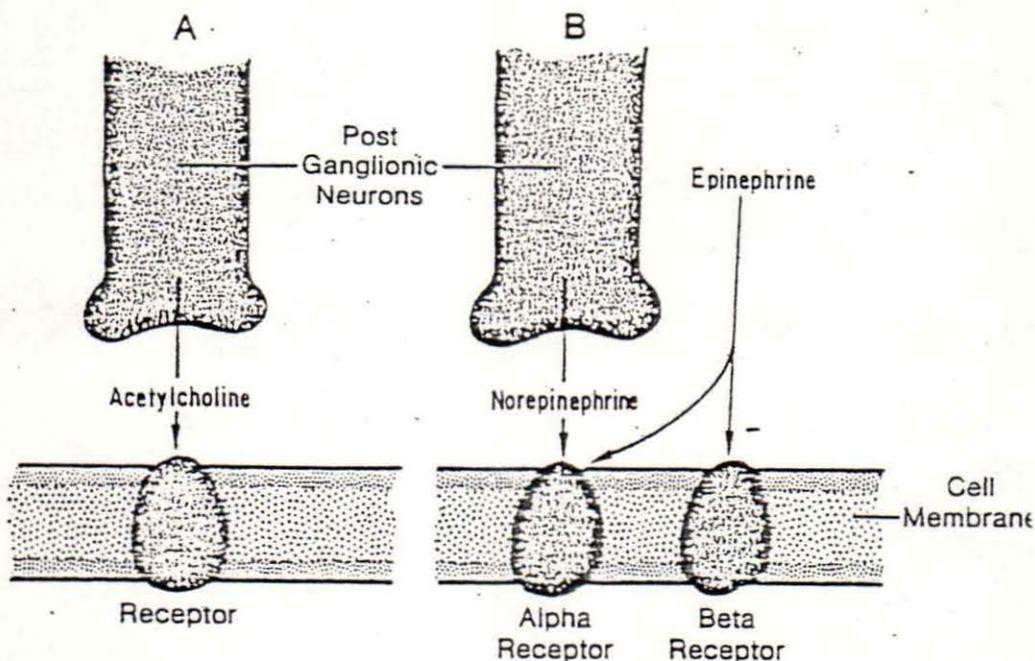


Gambar 4. : Variasi diurnal tekanan intra okuler pada 24 mata normal, 28 mata dengan hipertensi okuler dan 27 mata dengan Glaukoma Khronis Sudut Terbuka (disalin dari Ocular Pharmacology hal. 645).

IV. OBAT-OBAT YANG MENINGKATKAN PEMBUANGAN CAIRAN AKUOS.

Pembuangan cairan akuos dapat ditingkatkan dengan menggunakan obat kholinergik atau adrenergik agonis. Obat kholinergik akan merangsang reseptor kholinergik pada muskulus sphinkter pupil dan muskulus siliaris sehingga terjadi miosis dan terbukanya jaring trabekula (5,8,11,12).

Rangsangan oleh obat adrenergik menyebabkan dilatasi pupil, vaso konstiksi dan peningkatan pembuangan cairan akuos melalui mekanisme beta adrenergik (11,13). (Gambar 5).



Gambar 5. : Pembagian utama sistim saraf otonom.

A. Sistim kholinergik dengan perantara asetil kholin.

B. Sistim adrenergik dengan perantara norepinefrin.

(disalin dari A Study Guide For Glaucoma hal. 386).

IV. 1. OBAT KHOLINERGIK.

Penurunan tekanan intra okuler oleh obat kholinergik terjadi karena hambatan pembuangan cairan akuos melalui mekanisme :

1. Kontraksi muskulus siliaris menyebabkan tarikan pada skleral spur sehingga jaring trabekula terbuka (4,6,7, 8,9).
2. Kanal intra sklera dan vena perifer mengalami dilatasi aktif oleh obat kholinergik (6,7,8).

Lewis mengemukakan bahwa terbukanya kanal Schlemm disebabkan karena adanya hubungan insersi muskulus siliaris dengan jaring juksta kanalikula (8).

Peningkatan pembuangan cairan akuos oleh obat kholinergik tidak berhubungan dengan terjadinya miosis. Penurunan tekanan intra okuler tetap terjadi pada pemberian obat kholinergik setelah dilakukan sektor iridektomi atau pupil mengalami dilatasi pada pemberian penilephrin (6,8).

Obat kholinergik menyebabkan penurunan jumlah vakuol sel endothel jaring trabekula yang diduga merupakan efek sitologik langsung. Nomura dan Smelser menemukan perbandingan sebesar 6;1 antara reseptor kholinergik dan reseptor adrenergik pada bagian posterior jaring trabekula didepan insersi muskulus siliaris.

IV.1.1. PILOKARPIN

Pilokarpin merupakan parasimpatomimetik langsung berupa alkaloid yang didapat dari ekstraksi *Pilocarpus* atau *Pilocarpus microphyllus* (6,12). Memiliki struktur kimia berbeda dengan asetil kholin dan relatif lebih

kebal terhadap reaksi hidrolisa oleh kholin esterase (8).

Dipergunakan dalam bentuk larutan nitrat atau hidroklorid dan diberikan dalam bentuk tetes mata. Pilocarpin memiliki daya penetrasi kedalam kornea yang cukup baik, tetapi pelepasan kedalam akuos lambat. Diduga terdapat sistim transpor pilokarpin kedalam kornea atau kornea berfungsi sebagai reservoir obat (5,6,8,11).

Efek penurunan tekanan intra okuler oleh pilokarpin terjadi pada konsentrasi 1-4% dengan efek terbesar terjadi pada konsentrasi 2%. Penurunan tekanan intra okuler terjadi dalam 60 menit dan mencapai maksimum dalam waktu 75 menit dan berlangsung antara 2 hingga 4 jam. Untuk mendapatkan efek yang terus menerus dapat diberikan setiap 6 jam (3,8,11).

Pilocarpin meningkatkan pembuangan cairan akuos melalui jaring trabekula sebesar 90% tetapi menurunkan pembuangan melalui uveosklera sebesar 10% (5).

IV 1.2. KARBAKHOL

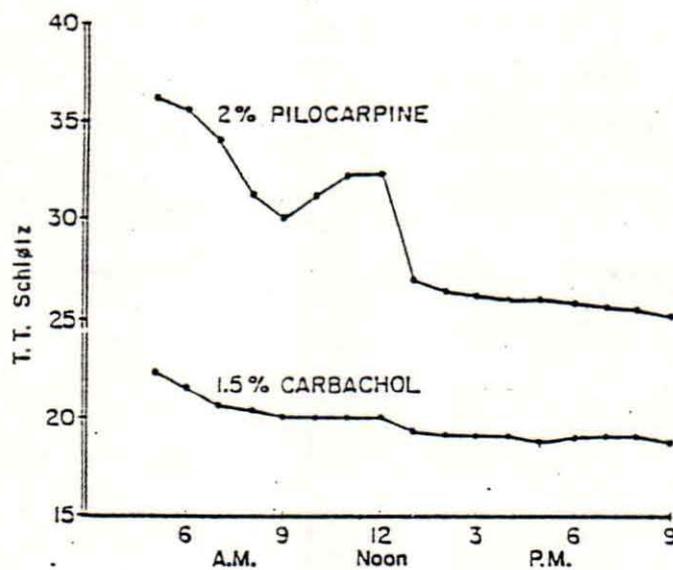
Merupakan derivat sintetik asetil kholin dan memiliki kerja ganda, langsung pada reseptor dan anti kholin esterase. (11).

Karbakhol dipergunakan dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 0,75% hingga 3%, diberikan dalam bentuk tetes mata 2 hingga 3 kali per hari. Efek hipotensi karbakhol berlangsung lebih dari 8 jam (3,5,6,8).

Daya penetrasi karbakhol kedalam kornea sangat lemah karena sifatnya yang tidak larut lemak sehingga

perlu digunakan benzalkoniumklorid atau metil selulose untuk meningkatkan penetrasinya (6,7).

Karbakhol menurunkan variasi diurnal lebih efektif dibanding pilokarpin (Gambar 6), dan dipakai sebagai pengganti pilokarpin pada kasus yang tidak toleran terhadap pilokarpin (3,5,11).



Gambar 6. : Grafik variasi diurnal 34 mata dengan Glaukoma Kronis Sudut Terbuka yang diterapi dengan pilokarpin 2% 4 kali sehari dan karbakhol 1,5% 3 kali sehari. (disalin dari Ocular Pharmacology hal. 138).

IV.1.3. EFEK SAMPING OBAT KHOLINERGIK.

A. EFEK OKULER.

Efek yang timbul pada pemberian pilokarpin dan karbakhol berdasar pada 3 efek farmakologinya (11) :

1. Kontraksi muskulus sphinkter pupil.

Miosis menyebabkan penurunan tajam penglihatan pada malam hari (6,7,16), juga pada penderita katarak aksial (3,6,7).

2. Kontraksi muskulus siliaris.

Kontraksi muskulus siliaris menyebabkan akomodasi, dan akomodasi yang berlebihan menyebabkan gangguan penglihatan pada penderita muda. Kontraksi yang terus menerus menyebabkan spasme siliar yang menimbulkan rasa nyeri pada bola mata dan nyeri periorbita.

3. Vasodilatasi pembuluh darah uvea.

Permeabilitas pembuluh darah meningkat sehingga terbentuk flare dan peningkatan tekanan intra okuler yang bersifat sementara (7,8).

B. EFEK SISTEMIK.

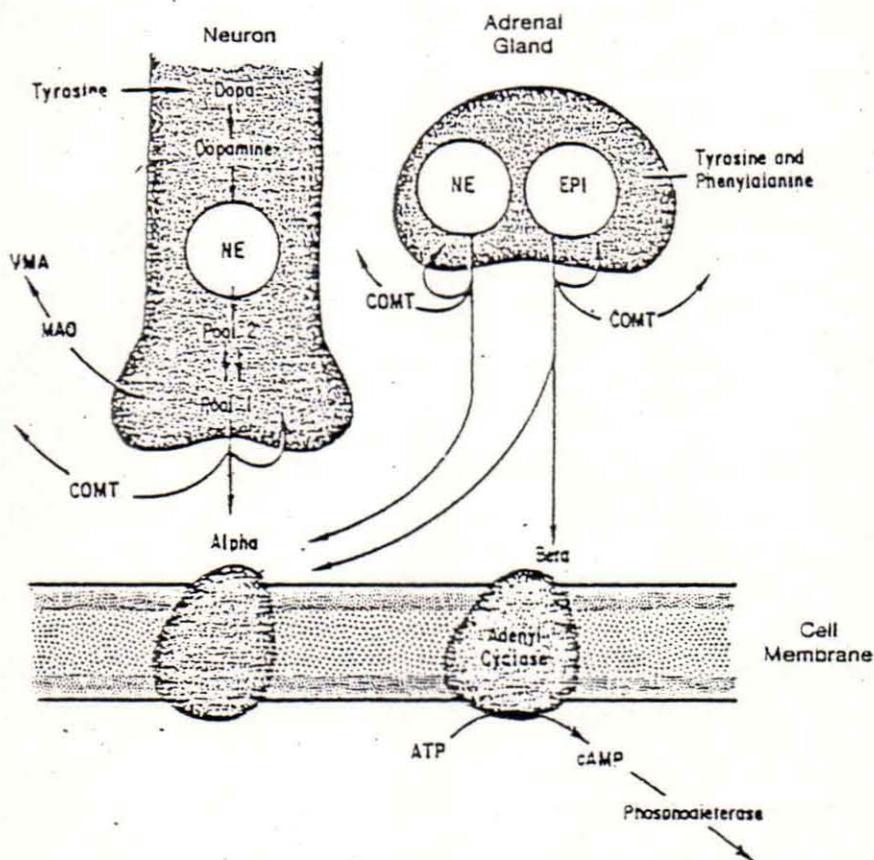
Terjadi pada pemakaian dalam dosis tinggi dan merupakan efek muskarinik (7,8).

IV.2. OBAT ADRENERGIK AGONIS.

Peningkatan pembuangan akuos melalui rangsangan adrenergik terjadi karena pengaruh beta adrenergik agonis. Rangsangan pada reseptor beta adrenergik mengaktifkan enzim adenil siklase untuk merangsang pembentukan siklik Adenosine Mono Phosphate (siklik AMP) yang menyebabkan peningkatan pembuangan akuos (5,8,11,13).

Rangsangan pada reseptor alfa adrenergik menyebabkan vaso konstriksi dan dilatasi pupil (5,6,8) (Gambar 7).

MILIK
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA



Gambar 7. : Sistem saraf simpatis (adrenergik) : Norepinefrin diproduksi saraf post ganglion dan glandula adrenal akan merangsang reseptor alfa ; Epinefrin diproduksi glandula adrenal dan merangsang reseptor alfa dan beta (disalin dari A Study Guide For Glaucoma hal. 387).

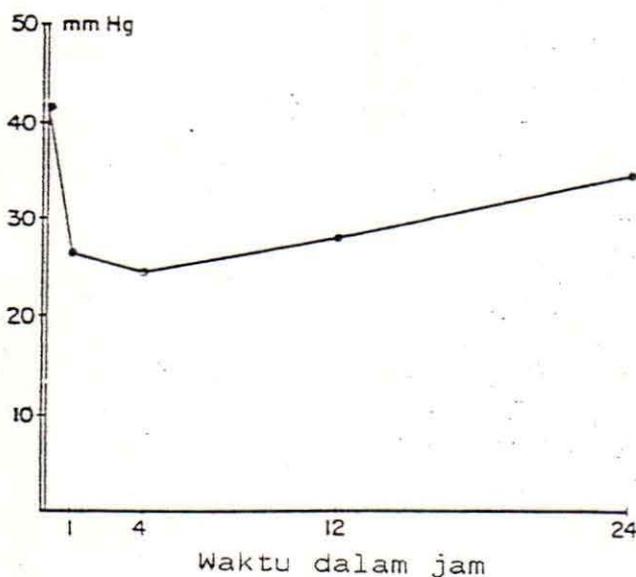
IV.2.1. EPINEFRIN

Epinefrin merangsang alfa dan beta adrenergik (5,6,,8,12). Sears dan Neufeld mengemukakan adanya 3 fase penurunan intra okuler oleh epinefrin (7,9,11) :

- a. phas awal : penurunan tekanan intra okuler karena rangsangan alfa adrenergik.
- b. phase intermediate : pelepasan siklik AMP kedalam cairan akuos meningkatkan pembuangan akuos.
- c. phase akhir : peningkatan pembuangan akuos karena penurunan bahan mukus dalam jaring trabekula.

Epinefrin dipergunakan sebagai tetes mata dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 0,5% 1% dan 2%. Efek penurunan tekanan intra okuler terjadi maksimum pada konsentrasi 2% dan penurunan intra okuler berlangsung selama 12 hingga 24 jam (3,5,6,8,11).

Penyelidikan dari Garner pada 44 mata dengan glaukoma tekanan intra okuler dapat diturunkan rata-rata 13,5 mm Hg pada pemberian 1 tetes epinefrin 2%. Penurunan tekanan intra okuler ini terjadi dalam 1 jam dan mencapai maksimum dalam 4 jam (8,11) (Gambar 8).



Gambar 8. :

Respon rata-rata 44 mata dengan glaukoma terhadap epinefrin 2 % 1 tetes (disalin dari Ocular Pharmacology hal. 276).

IV.2.2. DIPIVEPRIN

Merupakan " pro drug " dari epinefrin dan untuk menjadi aktif diperlukan reaksi hidrolisa oleh esterase dalam kornea menjadi 2 gugusan pivalic acid dan epinefrin. Ikatan dipivalic acid dan epinefrin memperbaiki penetrasi kedalam kornea karena lebih bersifat lipophilik sehingga untuk mendapatkan efek penurunan tekanan intra okuler yang sama dengan epinefrin 1% hanya diperlukan konsentrasi 0,1% dengan efek samping yang lebih kecil (3,5,7,11).

Perbandingan selama 6 bulan pengobatan pada 17 penderita dengan pemberian dipiveprin 0,1% menunjukkan penurunan tekanan intra okuler sebesar 23,7% dengan epinefrin 1% menunjukkan penurunan sebesar 27,4% (5).

Dipiveprin dipergunakan sebagai tetes mata dalam bentuk larutan 0,1% dengan pemakaian 1 tetes setiap 12 jam (3).

IV.2.3. EFEK SAMPING EPINEFRIN.

Efek samping yang timbul pada pemberian epinefrin dapat bersifat lokal atau sistemik :

1. Efek lokal.

a. Ekstra okuler : berupa rasa terbakar, reaksi hiperemi dan timbulnya pigmentasi epinefrin. Epinefrin akan menghambat mitosis dan migrasi sel epitel kornea (5,8).

b. Intra okuler : reaksi berupa edema makula yang terjadi 20 hingga 30% pada mata afaki yang mendapat pengobatan epinefrin (5,8,11).

2. Efek sistemik.

Merupakan efek kardiovaskuler berupa takhikardi, arithmia dan hipertensi sistemik (3,8,11).

V. OBAT-OBAT YANG MENURUNKAN PRODUKSI AKUOS.

Penurunan produksi akuos dapat dicapai dengan menggunakan obat adrenergik antagonis secara lokal maupun sistemik dan dengan menggunakan obat karbonik anhidrase inhibitor.

V.1. OBAT BETA ADRENERGIK ANTAGONIS.

Ikatan beta adrenergik antagonis pada reseptor beta akan menghambat rangsangan katekol amin intrinsik sehingga tidak terjadi pelepasan siklik AMP dan terjadi penurunan produksi akuos (5,8,13).

V.1.1. TIMOLOL

Timolol merupakan beta adrenergik antagonis yang bereaksi pada reseptor beta 1 dan beta 2 (6,11).

Dipergunakan sebagai tetes mata dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 0,25 dan 0,5%. Efek penurunan tekanan intra okuler antara timolol 0,25% dan 0,5% hanya sedikit berbeda dan lama kerja timolol 0,5% lebih panjang.

Penurunan tekanan intra okuler terjadi dalam 2 jam setelah pemberian topikal dan berlangsung selama 24 hingga 48 jam. Pemberian timolol topikal akan menurunkan produksi akuos sebesar 48%. Pada pemberian jangka panjang efek penurunan tekanan intra okuler akan berkurang secara

bertahap. Pada pemberian timolol 0,25% 2 kali per hari penurunan tekanan intra okuler dalam 1 bulan sebesar 40% dan pada akhir bulan ke 3 penurunan tekanan intra okuler menjadi 23% (5,6,8,10).

V.1.2. BETAXOLOL

Betaxolol merupakan kardioselektif beta 1 adrenergik antagonis yang menurunkan tekanan intra okuler dengan menghambat produksi cairan akuos. Walaupun reseptor beta pada taju siliar terutama terdiri dari reseptor beta 2 diduga betaxolol mempunyai efek hambatan sebagian pada reseptor beta 2 (2,7,11).

Dipergunakan dalam bentuk tetes mata dengan konsentrasi 0,5% diberikan 2 kali per hari (3,11,14).

Efek penurunan tekanan intra okuler betaxolol sedikit lebih rendah dibanding timolol. Van Buskirk mendapatkan penurunan tekanan intra okuler rata-rata 18% pada 11 penderita dengan pemberian betaxolol 0,5% 2 kali per hari. Sedang Robert Allen mendapatkan penurunan intra okuler sebesar 20% pada pemberian betaxolol 0,25% dan 0,5% selama 6 bulan (1,14).

V.1.3. LEVOBUNOLOL

Merupakan beta adrenergik antagonis yang tidak selektif dengan waktu paruh yang lebih lama dibanding timolol. Hasil metabolisme levobunolol mempunyai potensi yang sama dengan levobunolol berupa dihidrolevobunolol sehingga menguntungkan dalam dosis pemakaiannya (3,11).

Levobunolol dipergunakan dalam bentuk larutan 0,5% diberikan secara topikal 1 kali per hari (3).

V.1.4. PROPANOLOL

Merupakan beta adrenergik antagonis yang tidak selektif dan dipakai secara luas pada pengobatan hipertensi sistemik dan aritmi jantung. Propranolol dapat dipergunakan pada penderita hipertensi sistemik dan glaukoma, efek penurunan tekanan intra okuler akan melindungi papil saraf optik dari penurunan perfusi pada saat tekanan darah menurun (6).

Propranolol diberikan secara oral dalam bentuk tablet dengan dosis 20 mg hingga 40 mg tiga kali sehari.

Pemberian secara topikal sangat terbatas karena adanya efek samping berupa anestesi kornea (5,6,11).

V.1.5. ATENOLOL

Merupakan selektif beta 1 adrenergik antagonis yang tidak mempunyai efek anestesi kornea pada pemberian topikal. Pemberian oral dengan dosis 50 mg mempunyai efek penurunan tekanan intra okuler yang lebih baik dibanding dengan 40 mg propranolol atau 500 mg acetazolamide.

Pada pemberian topikal atenolol dengan konsentrasi 2% sebanding dengan pilokarpin 2% (15).

V.1.6. EFEK SAMPING BETA ADRENERGIK ANTAGONIS.

Efek okuler pada pemberian beta adrenergik antagonis lebih sedikit dibanding efek sistemik yang terjadi (6,11).

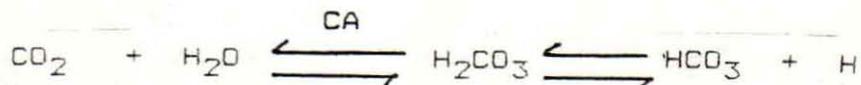
1. Efek okuler : Dapat berupa rasa terbakar, hiperemi konjungtiva; keratitis punktata superficialis dan anestesi kornea.

2. Efek sistemik. :

1. Kardiovaskuler : terjadi hambatan pada beta 1 reseptor sehingga terjadi penurunan nadi dan kontraksi otot jantung. Adanya payah jantung , atrio ventrikular blok serta bradi kardia dengan nadi dibawah 55 per menit merupakan kontra indikasi pemberian beta adrenergik antagonis (3,6,11,15).
2. Pernafasan : Blokade beta 2 reseptor menimbulkan kontraksi otot polos bronkhus sehingga menyebabkan spasme bronkhus (15).
3. Susunan saraf pusat : Merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian timolol, berupa halusinasi, kecemasan, bingung dan disorientasi yang bersifat sementara (6,15).

V.2. OBAT KARBONIK ANHIDRASE INHIBITOR.

Karbonik anhidrase inhibitor menurunkan tekanan intra okuler dengan menghambat kerja enzim karbonik anhidrase yang mengkatalisa reaksi konversi karbon dioksida dan bikarbonat (5,8,11) :



Bagian aktif karbonik anhidrase inhibitor adalah sulfonamid (6). Dimensi molekul asam karbonat dan bagian aktif dari karbonik anhidrase inhibitor mirip satu dengan yang lain sehingga molekul inhibitor dapat menempati permukaan enzim yang aktif (5,6) (Gambar 9).

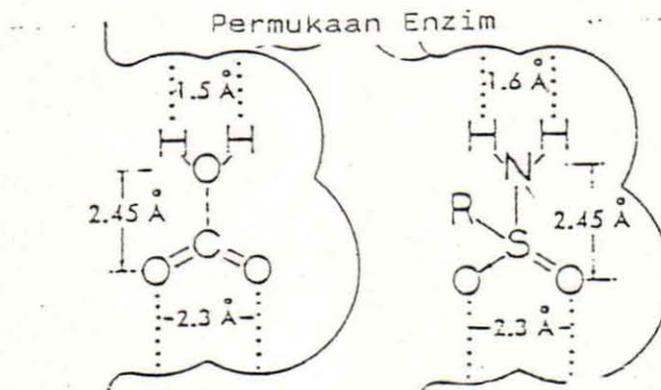


Diagram representasi substrat enzim dan enzim inhibitor

Gambar 9 :

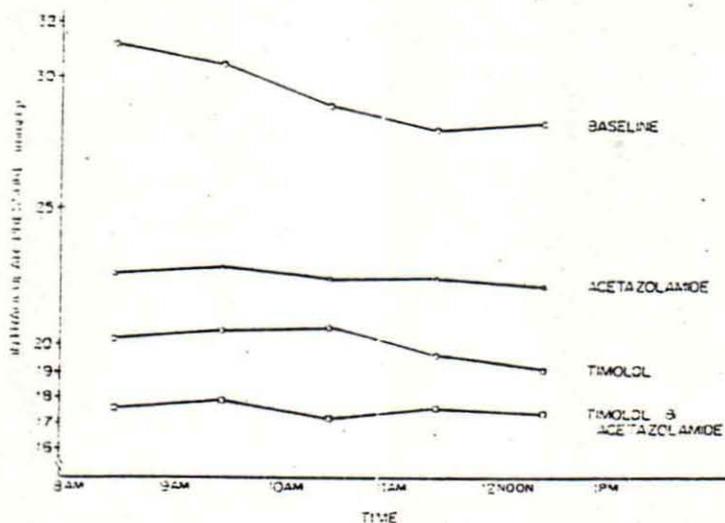
Konfigurasi enzim karbonik anhidrase dan dimensi yang identik antara H_2CO_3 dan bagian aktif acetazolamide (disalin dari Ocular Pharmacology hal. 76).

Hambatan enzim karbonik anhidrase mengakibatkan gangguan suplai ion hidrogen pada metabolisme pompa natrium sehingga kecepatan sekresi natrium ke ruang antar sel menurun (9). Gangguan sistim buffer menyebabkan perubahan pH dalam sel sehingga aktifitas enzim Na - K - ATP ase terhambat (5,6,9,11).

V.2.1. ACETAZOLAMIDE.

Pemberian secara oral akan cepat diserap dan kadar dalam plasma mencapai maksimum dalam waktu 2 jam dan dipertahankan selama 4 hingga 6 jam. Efek hipotensi okuler yang terjadi sesuai dengan kadar acetazolamide didalam plasma (5).

Dipergunakan dalam bentuk tablet 250 mg setiap 6 jam atau dalam bentuk kapsul 500 mg setiap 12 jam. Efek penurunan intra okuler pada pemberian acetazolamide terjadi 1 jam hingga 2 jam setelah pemberian dan efek maksimum terjadi selama 3 hingga 5 jam dengan lama kerja 6 hingga 8 jam.



Gambar 10. : Penurunan tekanan intra okuler rata-rata dengan pemberian tablet acetazolamide 250 mg dan kapsul 500 mg (disalin dari Ocular Pharmacology hal. 581).

V.2.2. METAZOLAMIDE

Memiliki daya penetrasi kedalam cairan akuos 3 hingga 5 kali lebih besar dibanding acetazolamide karena lebih larut dalam lemak dan mempunyai protein binding

plasma yang lebih kecil. Dipergunakan dalam bentuk tablet 25 dan 50 mg dengan penggunaan 2-3 kali sehari. Efek hipotensi okuler terjadi selama 9 hingga 10 jam (5,8,11).

V.2.3. EFEK SAMPING KARBONIK ANHIDRASE INHIBITOR.

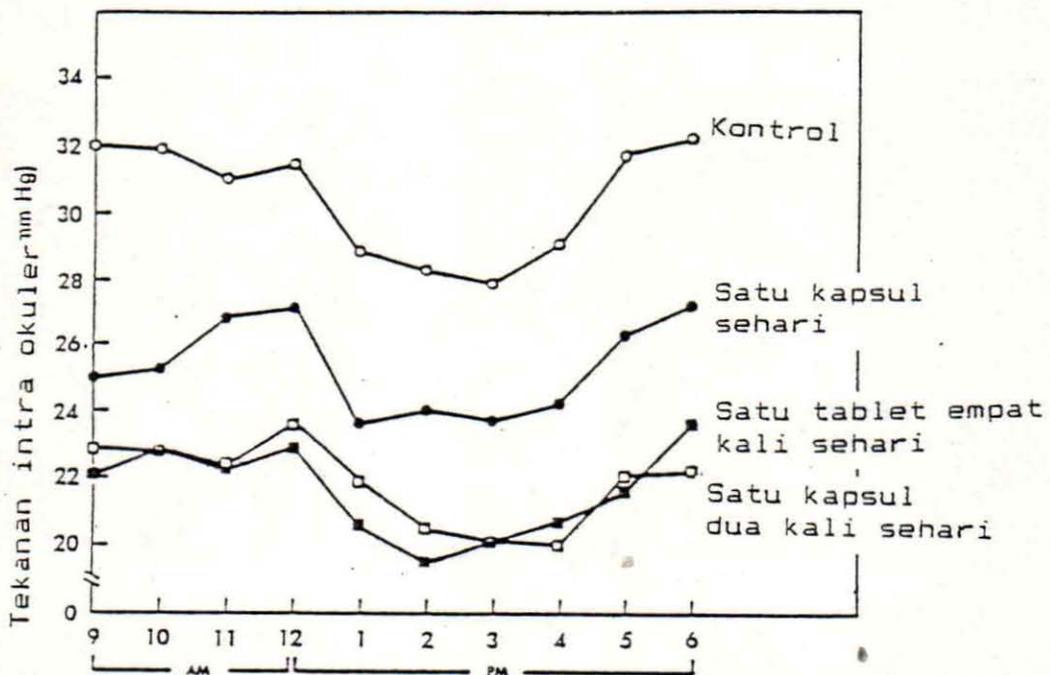
Efek yang timbul pada penggunaan karbonik anhidrase inhibitor berupa : efek yang bersifat sementara, gangguan keseimbangan elektrolit, gejala gastro intestinal dan reaksi terhadap sulfonamid (15).

1. Efek sementara : berupa parastesia pada ekstremitas yang terjadi pada dua pertiga penderita (6,11,15).
2. Gangguan keseimbangan elektrolit :
 - a. Asidosis metabolik : merupakan kumpulan gejala seperti malaise, cepat lelah, anorexia, depresi dan libido menurun (15).
 - b. Hipokalemia : terjadi pada awal pemberian karbonik anhidrase inhibitor karena meningkatkan ekskresi kalium melalui urine. Penggunaan kombinasi dengan hidrokhlorotiasid atau digitalis akan memperberat hipokalemia (11).
3. Gejala gastro intestinal : Anorexia, mual dan diare merupakan gejala yang mengganggu terutama pada penggunaan acetazolamide.
4. Efek sulfonamid : terjadinya batu ginjal merupakan efek samping pada penggunaan acetazolamide (6,11).

VI. PENGGUNAAN KOMBINASI.

Obat kholinergik, adrenergik dan karbonik anhidrase inhibitor mempunyai efek adisi bila digunakan dalam bentuk kombinasi (5,11).

Timolol dan acetazolamide menurunkan tekanan intra okuler lebih besar dari efek hipotensi masing-masing obat, walaupun efek adisinya tidak penuh. Berson dan Epstein dalam penyelidikan pada 9 penderita dengan Glaukoma Khronis Sudut Terbuka dengan tekanan intra okuler 29 mm Hg, pada pemberian acetazolamide 500 mg 2 kali per hari dicapai tekanan 22 mm Hg, dengan timolol 0,5% 2 kali perhari dicapai 20 mm Hg sedang dengan terapi kombinasi 17,5 mm Hg (2,5). (Gambar 11).



Gambar 11. : Tekanan aplanasi rata-rata 10 mata selama 5 jam pengobatan (disalin dari American Journal of Ophthalmology Vol. 92, 1981 hal. 789).

Penggunaan kombinasi antara timolol dan epinefrin memberikan efek adisi yang bersifat sementara. Pemberian timolol setelah pemberian epinefrin memberikan efek



adisi yang lebih besar dibanding pemberian epinefrin setelah pemberian timolol. Radius menyatakan efek adisi epinefrin terhadap timolol merupakan efek alpha adrenergik, sedang efek timolol terhadap epinefrin disebabkan oleh hambatan reseptor beta (5,13).

VII. INDIKASI PENGOBATAN.

Terdapatnya gangguan lapang pandangan merupakan indikasi pengobatan. Bila didapatkan kenaikan tekanan intra okuler tanpa disertai kerusakan lapang pandangan perlu dipertimbangkan kerusakan papil saraf optik dimasa mendatang (6).

Goldmann memulai pengobatan pada tekanan intra okuler 25 mm Hg sedang Chandler dan Grant memulai pada tekanan 30 mm Hg pada kasus hipertensi okuler (11).

Shaffer membagi indikasi pengobatan Glaukoma Khronis Sudut Terbuka menjadi indikasi mutlak dan indikasi relatif (6).

Indikasi mutlak :

- adanya gangguan lapang pandangan
- perluasan gangguan lapang pandangan
- perluasan penggaungan saraf optik
- kornea edema
- oklusi pembuluh darah retina disertai kenaikan tekanan intra okuler.

Indikasi relatif :

- hipertensi okuler yang berat (diatas 30 mm. Hg)

- hipertensi okuler (22 - 30 mm Hg) disertai dengan :

- * kelainan diskus optikus
- * C/D ratio yang asimetri
- * perdarahan diskus optikus
- * diabetes mellitus
- * anamnesa keluarga terdapat glaukoma
- * miopia tinggi
- * tekanan intra okuler yang meningkat
- * gangguan lapisan serabut saraf

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada pengobatan Glaukoma Khronis Sudut Terbuka adalah :

1. Keadaan penyakit :

Pada mata dengan tekanan intra okuler yang tinggi disertai kerusakan papil saraf optik yang lanjut diperlukan penurunan tekanan intra okuler hingga dibawah 18 mm Hg sedang pada kasus ini tekanan intra okuler cukup mencapai 20 mm Hg (6,8,11).

Kenneth T, Richardson menggunakan stadium glaukoma untuk menentukan pengobatan :

a. Dugaan glaukoma dengan resiko rendah:

Pada keadaan dimana tidak didapatkan gangguan lapang pandangan, diskus optikus normal, C/D ratio 0,3 tanpa adanya asimetri, tekanan intra okuler masih dianggap aman pada tekanan 24 mm Hg.

b. Dugaan glaukoma dengan risiko tinggi :

Jika didapatkan anamnesa keluarga glaukoma, penyakit vaskuler, diabetes mellitus, pengganggu saraf optik yang fisiologis, pengobatan perlu diberikan

bila tekanan intra okuler diatas 30 mm Hg dengan penurunan sebesar 5 mm H.

c. Glaukoma stadium awal :

Gambaran gangguan lapang pandangan berupa skotoma pada area Bjerrum, C/D ratio lebih besar dari 0,3 dengan cupping vertikal, asimetri dan perdarahan diskus optikus maka tekanan intra okuler diturunkan hingga dibawah 20 mm Hg.

d. Glaukoma stadium lanjut :

Jika didapatkan gangguan lapang pandangan berupa skotoma arkuat disertai C/D ratio lebih besar dari 0,6 tekanan intra okuler diturunkan hingga dibawah 16 mm Hg.

e. Glaukoma stadium akhir :

Didapatkan penglihatan sentral atau temporal dengan C/D ratio 0,9 tekanan intra okuler diturunkan hingga dibawah 16 mm Hg.

2. Keadaan penderita :

Penderita muda dan penderita dengan kekeruhan lensa sukar menerima pengobatan dengan obat kholinergik.

Penderita glaukoma dengan diabetes mellitus lebih cepat terjadi kerusakan papil saraf optik pada tekanan intra okuler yang rendah. Penurunan tekanan darah yang mendadak pada penderita hipertensi cepat terjadi gangguan lapang pandangan karena terjadinya gangguan perfusi pada papil saraf optik (6).

VIII. LANGKAH-LANGKAH PENGOBATAN.

Pemilihan obat anti glaukoma tidak hanya ditentukan oleh efektifitas obat untuk menurunkan tekanan intra okuler tetapi juga dirasakan pada keadaan penderita, efek samping yang mungkin timbul dan toleransi penderita untuk menerima pengobatan.

Pengobatan medikamentosa pada Glaukoma Kronis Sudut Terbuka didasarkan pada pencapaian efek yang diharapkan dengan menggunakan preparat yang aman dan konsentrasi serta frekwensi pengobatan serendah mungkin (6).

Pengobatan dimulai dengan obat topikal tunggal seperti pilokarpin, timolol dan epinefrin. Pengobatan dengan pilokarpin sebaiknya dilakukan dengan satu mata untuk membandingkan efek penurunan tekanan intra okuler dengan mata yang lain untuk menghindari kemungkinan bahwa penurunan tekanan intra okuler merupakan pengaruh variasi diurnal (5,6,10).

Apabila respon awal tidak memuaskan, konsentrasi dapat dinaikkan, dan bila perlu dilakukan pengobatan kombinasi. Pengobatan sistemik dengan karbonik anhidrase inhibitor dilakukan bila pemberian topikal secara kombinasi tidak cukup untuk menurunkan tekanan intra okuler (4,6).

Secara skematis pengobatan medikamentosa dapat disimpulkan sebagai berikut (6) :

1. jika penurunan tekanan intra okuler cukup baik dan efek samping minimal, pengobatan dapat dilanjutkan.

2. Jika penurunan tekanan intra okuler cukup baik tetapi didapatkan efek samping, pengobatan diubah atau konsentrasi diturunkan.
3. Jika penurunan tekanan intra okuler tidak mencukupi atau terjadi perluasan gangguan lapang pandangan sedang efek samping tidak mengganggu konsentrasi dapat dinaikkan atau obat baru ditambahkan.
4. Jika penurunan tekanan intra okuler tidak mencukupi dan terjadi efek samping, pengobatan dihentikan dan tindakan pengobatan yang baru dilakukan.

Adanya perluasan gangguan lapang pandangan pada tekanan intra okuler yang normal menunjukkan adanya faktor resiko, variasi diurnal dan penderita tidak toleran terhadap pengobatan (11).

IX. RINGKASAN

Penurunan tekanan intra okuler pada Glaukoma Khronis Sudut Terbuka dapat dilakukan dengan menggunakan obat kholinergik dan obat adrenergik agonis atau menurunkan produksi akuos dengan menggunakan obat beta adrenergik antagonis dan karbonik anhidrase inhibitor.

Pilokarpin dan karbakhol meningkatkan pembuangan akuos melalui kontraksi muskulus siliaris yang membuka jaring trabekula dan kanal Schlemm. Timbulnya miosis dan spasme siliar mengurangi penggunaannya pada penderita muda. Sedang epinefrin atau dipiveprin meningkatkan pembuangan akuos melalui pembentukan siklik AMP dan dapat dipergunakan pada penderita yang tidak tahan terhadap penggunaan miotikum.

Penurunan produksi cairan akuos oleh timolol dan beta adrenergik antagonis lain melalui hambatan pada reseptor beta pada sel epitel siliar. Penggunaan obat-obat adrenergik pada glaukoma harus dipertimbangkan keadaan kardiovaskuler dan saluran pernafasan.

Pemberian epinefrin topikal dapat menyebabkan timbulnya pigmentasi epinefrin dan edema makula pada mata afaki. Penggunaan acetazolamide dapat menyebabkan timbulnya batu ginjal.

Pada glaukoma stadium dini tekanan intra okuler dapat diturunkan hingga 20 mm Hg sedang pada stadium lanjut tekanan intra okuler sebaiknya diturunkan hingga dibawah 16 mm Hg. Pengobatan medikamentosa dimulai dengan obat topikal tunggal atau kombinasi sedang karbonik anhidrase diberikan bila pengobatan topikal tidak cukup untuk menurunkan tekanan intra okuler.

X. PENUTUP

Telah dibahas mengenai cara kerja dan efek samping obat-obat yang dipergunakan untuk meningkatkan pembuangan akuos dan menurunkan produksinya serta indikasi dan langkah-langkah pengobatan pada Glaukoma Khronis Sudut Terbuka. Semoga bermanfaat bagi kita semua.

XI. DAFTAR PUSTAKA

1. Allen, Robert C. M.D. et al : A Double Masked of Betaxolol vs Timolol in The Treatment Of Open Angle Glaucoma ; American Journal of Ophthalmology Vol. 101 p. 535 - 541, May 1986.
2. Berson, Frank G. M.D. et al : Separate and Combined Effect of Timolol Maleate And Acetazolamide In Open Angle Glaucoma ; American Journal of Ophthalmology Vol. 92, p. 788 - 791, Jan. 1981.
3. Drug Evaluations, 6 th Edition, Part 1 ; American Medical Association, Chicago, Illinois 1986, p. 327 - 342.
4. Hampton Roy, Frederick M. D. : Glaucoma Problems in Practical Management of Eye Problems ; Glaucoma, Strabismus, Visual Field, Lea & Febiger, Philadelphia 1975 p. 61 - 65.
5. Havener, William H : Ocular Pharmacology 5 th Edition ; The C. V. Mosby Company ; St. Louis, Toronto 1983, p. 231 - 257.
6. Kolker, Allan E : Becker Shaffers Diagnosis and Therapy of The Glaucomas ; The C. V. Mosby Company, St. Louis, Toronto 1983, p. 231 - 257.
7. Leopold, Irving H : Parasympatetic medications ; Adrenergic Drug in Glaucoma : Symposium on Glaucoma ; Transactions of The New Orleans Academy of Ophthalmology ; The C. V. Mosby Company. St. Louis, London, 1981.
8. Lewis, Richard ; Phelps, Charles D : Medical Therapy of Glaucoma in Clinical Ophthalmology, Duane TD :

- Jaeger Ea (Ed) Vol. 3. p. 1 - 22, Revised Edition ; Harper & Row , Philadelphia, 1988.
9. Nagasubramanian S, FRCS : Aqueous Flow in Glaucoma ; Glaucoma Concepts ; Research and Clinical Forums, International Glaucoma Association, London 1979, p. 93 - 98.
 10. Richardson, Kenneth ; Kurtzman, Charles : Evaluatio of Medical Therapy in Chronic Glaucoma : Symposium on Glaucoma : Transactions of The Orleans Academy of Ophthalmology ; The C.V. Mosby Company, St. Louis 1982 p. 322 - 331.
 11. Shields, Bruce M. M.D. : A Study Guide For Glaucoma: William & Wilkins, Baltimore/London, 1982.
 12. Sugar, H. Saul : The Glaucomas :Modern Ophthalmology, Arnold Sorsby (ed) Vol. IV, p. 575-614 : Second Edition, Butterworth/London. 1982.
 13. Thomas, John V ; Epstein, David L. M.D. : Timolol and Epinephrine in Primary Open Angle Glaucoma, Transient Additive Effect ; Arch. Ophthalmology Vol. 99 p. 91 - 95, 1981.
 14. Van Buskirk M. D.: Betaxolol in Patients With Glaucoma and Asthma; American Journal of Ophthalmology Vol. 151 p. 531 - 534, May 1986.
 15. Vaughn, Daniel M. D. : Asbury, Taylor M. D. : Glaucoma ; General Ophthalmology, 11 th Edition, Lange Medical Publications, Los Altos/California, 1986.
 16. Worthen, David M : Anatomic Studys in Glaucoma : Symposium on Glaucoma ; Transactions of The New Orleans Academy of Ophthalmology ; The C.V. Mosby Company, St. Louis, London 1981.

UCAPAN TERIMA KASIH

Rasa terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada :

1. Yth. Dr. Hamidah M Ali yang telah banyak membimbing dan memberi pengarahannya dalam penyusunan makalah ini.
2. Yth. Dr. Els Aswan Gumansalangi sebagai pakar di bidang Glaukoma yang telah banyak membantu dan membimbing penyelesaian makalah ini.
3. Yth. Dr. Priyanto sebagai bapak asuh yang telah mendorong dalam penyelesaian makalah ini.
4. Yth. Dr. Diany Yogiantoro sebagai Ketua Program Studi PPDS I. Lab./UPF. Ilmu Penyakit Mata.
5. Yth. Dr. Wisnujono Soewono sebagai Kepala Lab./UPF. Ilmu Penyakit Mata.
6. Yth. Para Staf dan Peserta PPDS I yang telah banyak membantu dalam penyelesaian makalah ini.