

Perbedaan pengaruh pemberian kombinasi timolol – pilokarpin dengan acetazolamide terhadap penurunan tekanan intraokular pada glaukoma primer

Sutrisno, Budihardjo & Raniwati

Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Sutrisno, Budihardjo, & Raniwati - The effect of combined timolol maleat and pilocarpine acetazolamide on the decrease of intraocular pressure in the treatment of primary glaucoma.

The study was aimed to compare the effects of combination of timolol maleat 0.5% and pilocarpine 2% to acetazolamide 250mg in the treatment of a primary glaucoma. We studied 13 patients with open angle glaucomas and 11 patients with closed angle glaucomas. This study was carried out in a randomized double blind clinical trial. The patients were divided into two groups, A and B. Group A consisted of patients treated with 250 mg acetazolamide t.i.d. and the group B was treated with combination of 0.5% timolol maleat b.i.d. and 2 % pilocarpine q.i.d. This one-day treatment was stopped and seven days later the treatment was interchanged between the two groups. The intraocular pressures were measured just before and two hours after the treatment. The mean decrease of IOP in group A was 17.042 ± 14.212 mmHg and that of group B was 17.873 ± 9.005 mmHg. There was statistically no significant difference ($p=0.804$) between two groups. The mean decrease of IOP in primary open angle glaucoma in group A was 8.685 ± 6.389 mmHg and that of group B was 15.054 ± 5.994 mmHg. Statistically there was significant difference ($p=0.014$). The mean decrease of IOP in primary closed angle glaucoma in group A was 26.918 ± 14.748 mmHg and that of group B was 21.205 ± 10.993 mmHg. Statistically there was no significant difference ($p=0.3162$). In conclusion, there was no significant difference between the use of acetazolamide 250mg q.i.d. the combination of timolol maleat 0.5% b.i.d. and pilocarpine 2% q.i.d. in reducing the IOP of primary glaucoma.

Key words: primary glaucoma - IOP decrease - acetazolamide - timolol maleat - pilocarpine.

ABSTRAK

Sutrisno, Budihardjo, & Raniwati - Perbedaan pengaruh pemberian kombinasi timolol - pilokarpin dengan acetazolamid terhadap penurunan tekanan intraokular pada glaukoma primer

Tujuan penelitian ini adalah mempelajari pengaruh penurunan tekanan intraokular setelah pemberian acetazolamide dibandingkan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin pada glaukoma primer. Telah dilakukan penelitian uji klinis secara acak buta ganda pada penderita glaukoma primer. Penderita glaukoma sudut terbuka primer berjumlah 13 orang sedangkan glaukoma sudut tertutup primer berjumlah 11 orang. Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan A mendapat acetazolamide 3 x 250mg dan kelompok B mendapat kombinasi timolol maleat 0,5% 2 x dan pilokarpin 2% 4 x dalam 24 jam. Pengobatan dihentikan selama 7 hari kemudian dilakukan *crossing over* di mana kelompok perlakuan A mendapat perlakuan B dan sebaliknya. Sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan pengukuran tekanan intraokular pada masing-masing kelompok perlakuan. Dari penelitian didapatkan rerata penurunan tekanan intraokular kelompok perlakuan A sebesar $17,042 \pm 14,212$ mmHg dan kelompok perlakuan B sebesar $17,873 \pm 9,005$ mmHg. Dengan uji

student's test rerata penurunan tekanan intraokular tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,804$). Rerata perlakuan A sebesar $8,685 \pm 6,389$ mmHg dan perlakuan B $15,054 \pm 5,994$ mmHg. Penurunan tersebut berbeda bermakna ($p=0,014$). Rerata penurunan tekanan intraokular glaukoma sudut tertutup perlakuan A sebesar $26,918 \pm 4,748$ mmHg dan perlakuan B $21,205 \pm 10,993$ mmHg. Penurunan tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,3162$). Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian acetazolamide saja dibanding pemberian kombinasi timolol maleat dan pilokarpin pada penderita glaukoma primer menghasilkan penurunan tekanan intraokular yang tidak berbeda bermakna.

(B.I.Ked. Vol 29, No. 3:131-137, September 1997)

PENGANTAR

Glaukoma adalah penyakit mata yang ditandai dengan tekanan intraokular (TIO) yang meninggi, ekskavasi papil saraf optik, kerusakan berkas serabut saraf dan defek lapang pandang^{1,2}. Insidensi glaukoma pada populasi berusia di atas 40 tahun mencapai 1-2%. Di Amerika Serikat 60-70% kasus berupa glaukoma sudut terbuka primer. Prevalensi glaukoma sudut terbuka primer di Eropa dan Amerika 0,5 - 1% pada penduduk usia di atas 40 tahun, sedangkan insidensinya sebesar 0,2% pada usia 55 tahun dan 1,1% pada usia 70 tahun¹. Di Indonesia glaukoma merupakan penyebab kebutaan ketiga (9,7%) setelah katarak dan kekeruhan kornea. Prevalensi glaukoma sebesar 0,4%³. Di beberapa negara glaukoma menjadi penyebab kebutaan kedua setelah katarak^{4,5}.

Secara garis besar glaukoma diklasifikasikan menjadi (1) glaukoma sudut terbuka, (2) glaukoma sudut tertutup, dan (3) glaukoma kongenital yang masing-masing dibagi menjadi primer dan sekunder⁶. Menurut Phelps glaukoma diklasifikasikan berdasarkan usia (anak-anak dan dewasa), etiologi (primer dan sekunder) dan mekanismenya (sudut terbuka dan tertutup).

Glaukoma primer terjadi oleh karena kelainan degenerasi, sering bersifat herediter dan kelainannya terletak pada mekanisme *outflow* humor akuos⁷. Glaukoma primer biasanya bilateral dan asimetris⁶.

Terapi glaukoma primer dengan medikamentosa, operatif, atau keduanya. Tindakan operatif menjadi prioritas oleh karena (1) dapat menurunkan TIO secara efektif, (2) pertimbangan sosioekonomi, dan (3) ketaatan berobat pasien diragukan^{8,9}. Untuk menghindari komplikasi sebelum dilakukan tindakan operatif TIO diturunkan dengan obat untuk glaukoma.

Acetazolamide adalah derivat sulfonamide yang mempunyai aktivitas sebagai penghambat anhidrase karbonat. Obat ini menurunkan TIO dengan cara menghambat kerja enzim anhidrase karbonat yang berperan di dalam proses sekresi humor akuos.

Timolol maleat adalah penghambat non selektif yang dapat menurunkan tekanan intraokular dengan cara menurunkan produksi humor akuos. Pilokarpin merupakan obat yang bersifat parasimpatomimetik yang dapat menurunkan tekanan intraokular dengan jalan menaikkan *outflow* humor akuos^{1,2}.

Latar Belakang Penelitian

Penderita glaukoma memerlukan tindakan operasi untuk mencegah kehilangan intraokular tetap tinggi dengan terapi obat-obatan dan kerusakan lapang pandang yang progresif dengan atau tanpa terkontrolnya tekanan intraokular¹⁰. Sedangkan menurut Kass & Hoskin indikasi operasi apabila visus turun mendadak, tekanan intraokular tinggi, kornea edema, sakit pada glaukoma akut, lapang pandang menyempit progresif pada glaukoma sudut terbuka primer¹.

Untuk mencegah terjadinya komplikasi durante operasi tekanan intraokular preoperasi perlu diturunkan sampai di bawah 30 mmHg¹¹. Komplikasi tersebut dapat berupa perdarahan khoroid ekspulsif, hifema, peradangan dan lain-lain¹.

Acetazolamide adalah penghambat enzim karbonat anhidrase yang paling banyak digunakan dalam pengobatan glaukoma. Obat ini dapat menurunkan tekanan intraokular sebesar 40-60% dengan cara mengurangi jumlah produksi humor akuos yang disekresi oleh epitel silier¹².

Kontraindikasi pemberian acetazolamide adalah insufisiensi kelenjar adrenalis, asidosis respiratorius kronis, gagal ginjal, diabetes dengan

ketoasidosis, penyakit Addison, sirosis hepatis dan kadar Na & K serum rendah¹. Sedangkan efek samping pemberian acetazolamide dapat berupa paraesthesia, malaise, iritasi lambung, pembentukan batu ginjal dan sindroma Steven Johnson¹².

Timolol maleat merupakan bloker non selektif yang dapat menurunkan tekanan intraokular dengan cara menurunkan produksi humor akuos. Dalam jangka pendek timolol dapat menurunkan tekanan intraokular sebesar 40-60%¹.

Kontraindikasi pemberian timolol antara lain penderita asma bronkhiale, penyakit obstruksi saluran nafas kronis, bradikardi dan henti jantung. Efek samping pemberian timolol adalah keratopati punggata superfisial, bradikardi dan hipotensi sistemik¹².

Pilokarpin dapat menurunkan tekanan intraokular dengan menaikkan *outflow facility* humor akuos. Kontraksi otot siliaris akan menarik *scleral spur* dan *trabeculum meshwork* sehingga menaikkan fasilitas humor akuos¹.

Pada glaukoma sudut tertutup efek miotik pilokarpin mengakibatkan berkurangnya volume iris dalam sudut bilik depan dan menarik iris perifer dari *trabeculum meshwork* sehingga menaikkan *outflow* humor akuos. Pilokarpin 2% dapat menurunkan tekanan intraokular sebesar 15,2% empat jam setelah terapi dimulai¹³.

Kontraindikasi pemberian pilokarpin adalah penderita glaukoma sekunder oleh karena uveitis anterior. Hal ini akan merangsang terjadinya sinekia¹². Pemberian pilokarpin mempunyai efek samping lokal dan sistemik. Efek samping lokal berupa penurunan visus, spasme akomodasi, kekeruhan lensa, ablasi retina dan lain-lain. Efek samping sistemik berupa bradikardi, diare, keemasan dan hipersalivasi¹².

Kombinasi pemberian timolol maleat dengan pilokarpin memberi efek adiktif. Apabila pemberian acetazolamide merupakan kontraindikasi pada pengobatan glaukoma maka kombinasi timolol maleat dengan pilokarpin merupakan pengobatan alternatif dan sebaliknya.

BAHAN DAN CARA

Bahan yang diuji pada penelitian ini adalah acetazolamide tablet 250 mg produksi Lederle,

tetes mata Timolol maleat 0,5% dan Pilocarpin 2%.

Penelitian berupa uji coba klinis secara acak buta ganda (*double blind randomized clinical trial*).

Penelitian diawali dengan pemeriksaan oftalmologik secara lengkap meliputi tajam penglihatan, pemeriksaan *cupping/disc ratio*, ekskavasi papil saraf optik dan ada tidaknya nasalisasi pembuluh darah pada papil. Pemeriksaan biomikroskopis dan gonioskopis dilakukan untuk menilai segmen depan mata dan keadaan sudut bilik mata depan. Pemeriksaan lapang pandang perifer dengan menggunakan perimetri Goldman untuk menentukan ada tidaknya defek lapang pandang. Tonometer Schiottz dengan beban 5,5 gram dan 10 gram digunakan untuk mengukur TIO.

Sebelum perlakuan dilaksanakan penderita lama yang masih mendapat terapi glaukoma dilakukan penundaan 7 x 24 jam. Selanjutnya pada masing-masing diberikan terapi kombinasi timolol maleat 0,5% tetes mata dua kali dan pilocarpin 2% 4 x untuk kelompok perlakuan II. Cara penetes timolol maleat dan pilocarpin diberi selang waktu minimal lima menit.

Alokasi sampel ke dalam kelompok perlakuan I dan II pada masing-masing ditentukan secara rambang sederhana. Kelompok perlakuan I mendapat terapi acetazolamid dan kelompok perlakuan II mendapat terapi kombinasi timolol maleat dan pilocarpin. Pengobatan dihentikan selama 7 x 24 jam untuk menghilangkan efek obat-obatan tersebut kemudian dilakukan *crossing over*, yaitu kelompok perlakuan I mendapat perlakuan II dan sebaliknya.

Pengujian statistik dilakukan dengan Kruskal-Wallis dan *Student's t-test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian tahap awal

Penelitian dilakukan setelah mendapat ijin dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, dan persetujuan penderita sebagai naracoba. Pelaksanaan penelitian berlangsung selama 6 bulan mulai bulan Nopember 1995 sampai dengan April 1996 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Penelitian dilakukan terhadap penderita glaukoma primer baik sudut terbuka maupun sudut tertutup yang dirawat-inapikan. Jumlah sampel keseluruhan 48 (n=24). Naracoba terdiri dari 14 penderita laki-laki dan 10 penderita perempuan. Jumlah penderita baru 12 orang dan penderita lama 12 orang dan rerata usia $50,44 \pm 18,54$ tahun (TABEL 1).

TABEL 1. - Distribusi jumlah laki-laki/perempuan, kasus baru/lama, serta jarak dan rerata umur pada penderita glaukoma primer.

Jenis penyakit	Jenis kelamin		Jenis kasus		Umur (tahun)	
	L	P	B	L	Rentang	Rerata
Glaukoma Primer	14	10	12	12	16-80	50 ± 18.54

Keterangan: L = laki-laki; P = perempuan
B = baru; L = lama

Penderita yang telah mendapat perlakuan A pengobatan dihentikan selama 7x24 jam untuk kemudian mendapat perlakuan B dan sebaliknya penderita yang mendapat perlakuan B dilakukan *crossing over* untuk mendapatkan perlakuan A.

Pengukuran TIO dilakukan pada 24 mata glaukoma untuk masing-masing kelompok perlakuan. Rerata TIO awal antara kedua kelompok perlakuan secara statistik tidak berbeda bermakna (TABEL 2).

Hasil Penelitian Tahap Akhir

Dilakukan pemeriksaan TIO sebelum dan 2 jam setelah perlakuan masing-masing dan dilakukan pengamatan terhadap kemungkinan timbulnya penyulit selama perlakuan.

TABEL 2. - Rerata tekanan intraokular awal, TIO 2 jam setelah perlakuan dan penurunannya pada glaukoma sudut terbuka primer dan glaukoma sudut tertutup primer.

Kelompok perlakuan	Jumlah mata	Rerata tekanan intraokular (mmHg)		
		T0	T1	T0-T1
A	24	$34,40 \pm 10,20$	$17,37 \pm 5,32$	$17,04 \pm 14,21$
B	24	$35,12 \pm 9,50$	$17,24 \pm 7,14$	$17,87 \pm 9,01$

Keterangan:
A : acetazolamide
B : timolol maleat + pilokarpin
T0 : tekanan intraokular awal
T1 : tekanan intraokular setelah pengobatan
T0 - T1 : rerata besar penurunan

Penderita glaukoma primer rata-rata berusia di atas 40 tahun. Di Amerika Serikat glaukoma sudut terbuka primer terbanyak diderita pada usia 45 sampai dengan 64 tahun, sedangkan glaukoma sudut tertutup primer pada usia 55 sampai dengan 65 tahun. Pada penelitian ini usia penderita antara 16 sampai dengan 80 tahun (rata-rata $50,44 \pm 18,54$ tahun).

Tinggi rendahnya tekanan intraokular awal dapat mempengaruhi hasil perlakuan. Perlakuan terhadap TIO yang tinggi akan memberi hasil yang berbeda dibandingkan perlakuan pada TIO awal yang rendah¹⁰.

Rerata TIO awal antara kedua kelompok perlakuan secara statistik tidak berbeda bermakna. Keadaan tersebut menunjukkan bahwa perbedaan TIO awal yang mungkin berpengaruh terhadap hasil perlakuan dapat diabaikan.

Pemberian timolol pada mata unilateral dapat menurunkan TIO mata kontralateral^{11,11}. Kerusakan saraf optik dipengaruhi oleh tingginya TIO secara bermakna¹¹. Berdasarkan kedua alasan tersebut maka penelitian ini dilakukan pada satu mata yang mempunyai TIO tinggi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata penurunan TIO dengan acetazolamide sebesar 17,04 mmHg (49,54%), dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin 17,87 mmHg (50,89%). Penurunan TIO kedua kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna secara statistik ($p=0,084$) (TABEL 2).

Penelitian ini dilakukan pada penderita glaukoma primer yang terdiri atas glaukoma sudut terbuka primer dan glaukoma sudut tertutup primer baik akut maupun kronis. Acetazolamide dalam jangka pendek dapat menurunkan TIO sebesar 40%, timolol maleat 40% dan pilokarpin 15%¹. Penulis lain menyebutkan bahwa acetazolamide dan timolol maleat mempunyai efek penurunan TIO yang setara pada glaukoma sudut terbuka primer¹². Acetazolamide dan timolol maleat menurunkan TIO dengan cara mengurangi produksi humor akuos, sedangkan pilokarpin menurunkan TIO dengan menaikkan *outflow* humor akuos. Pengaruh kombinasi timolol maleat dan pilokarpin bersifat adiktif^{7,13,14}.

Faktor-faktor yang mempengaruhi ketidakbermaknaan tersebut dapat berupa iris yang iskemik sehingga tidak berespon terhadap pilokarpin, tersumbatnya *trabeculum meshwork* oleh karena

material asing sehingga tidak berespon terhadap obat yang berefek menaikkan *outflow* humor akuos dan terbentuknya reseptor-reseptor yang baru sehingga obat timolol menjadi tidak efektif^{1,7}.

TABEL 3. - Rerata TIO sebelum dan 2 jam setelah perlakuan pada penderita glaukoma sudut terbuka primer.

Perlakuan	Jumlah mata	Rerata TIO (mmHg)		
		T0	T1	T0-T1
A	13	25,15±9,053	16,46±4,95	8,69±6,39
B	13	27,69±8,59	12,63±5,91	15,05±5,99

Keterangan

- A : Acetazolamide
- B : Timolol maleat + pilokarpin
- T0 : TIO awal
- T1 : TIO setelah pengobatan
- T0 - T1 : Rerata besar penurunan

Rerata besar penurunan TIO glaukoma sudut terbuka primer perlakuan B lebih besar daripada perlakuan A. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p=0,014$). Pemberian pilokarpin pada glaukoma primer sudut terbuka menurunkan TIO dengan cara menaikkan *outflow* humor akuos. Pilokarpin memberikan efek aditif apabila diberikan bersama-sama obat yang berpengaruh terhadap penurunan produksi humor akuos^{1,28}.

TABEL 4. - Rerata TIO sebelum dan 2 jam setelah perlakuan pada glaukoma sudut tertutup primer.

Perlakuan	Jumlah mata	Rerata TIO (mmHg)		
		T0	T1	T0-T1
A	11	45,35±11,35	18,43±10,61	26,92±14,75
B	11	43,90±10,40	22,69±12,53	21,21±10,99

Keterangan:

- A : Acetazolamide
- B : Timolol maleat + pilokarpin
- T0 : TIO awal
- T1 : TIO setelah pengobatan
- T0 - T1 : Rerata besar penurunan

Penurunan TIO pada glaukoma sudut tertutup dengan terapi acetazolamide sebesar 26,82 mmHg (59,36%) dengan kombinasi pilokarpin dan timolol maleat sebesar 21,21 mmHg (48,3%). Secara statistik kedua perlakuan tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,3162$) (TABEL 4). Pada glaukoma sudut tertutup sering ditemukan iris yang iskemik oleh karena TIO yang tinggi sehingga pemberian pilokarpin tidak efektif.

Semakin tua usia individu semakin banyak sel-sel endotel trabekulum *meshwork* mati. Ke-

matian sel-sel endotel semakin bertambah banyak pada penderita glaukoma^{15,16}. Sel-sel endotel berperan sebagai fagosit. Kematian sel-sel endotel menyebabkan penumpukan material pigmen, glikosaminoglikan, protein dan lain-lain yang dapat menyumbat *outflow* humor akuos^{1,16}. Dengan demikian obat-obat yang berperan dalam menaikkan *outflow* humor akuos menjadi kurang efektif. Pada penelitian ini rerata penurunan TIO pada glaukoma sudut terbuka primer penderita baru dengan acetazolamide sebesar 10,96 mmHg dan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin sebesar 15,20 mmHg. Kedua perlakuan tersebut berbeda bermakna secara statistik ($p=0,05$), sedangkan pada penderita lama rerata penurunan TIO dengan acetazolamide sebesar 12,51 mmHg dan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin sebesar 13,533 mmHg. Kedua perlakuan tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,080$) (TABEL 5).

TABEL 5. - Rerata penurunan TIO penderita baru dan lama glaukoma sudut terbuka primer untuk masing-masing perlakuan.

Jenis perlakuan	n	Rerata TIO (mmHg)	
		Penderita baru	Penderita lama
A	13	10,96±5,34	12,51±8,82
B	13	15,20±2,49	13,53±6,91

Keterangan:

- A : Acetazolamide
- B : Timolol maleat + pilokarpin

Timolol maleat dapat menurunkan TIO secara efektif dalam jangka lama, tetapi ada beberapa pasien menjadi tidak responsif dalam beberapa hari yang disebut *short term escape*. Beberapa pasien lain tidak responsif dalam beberapa tahun, keadaan ini disebut *long term drift*^{1,6,7,17}. Hal tersebut disebabkan oleh karena kompensasi jaringan dengan membentuk reseptor-reseptor baru⁷. Pada penelitian ini tampak pada penderita lama glaukoma sudut terbuka primer rerata penurunan TIO antara acetazolamide dan kombinasi timolol maleat dengan pilokarpin tidak berbeda bermakna.

Rerata penurunan TIO glaukoma sudut tertutup primer baik penderita baru ($p<0,762$) maupun lama ($p<0,540$) pada kedua kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna (TABEL 6.). Pada glaukoma sudut tertutup kenaikan TIO disebabkan menurunnya *outflow* humor akuos oleh karena trabekulum *meshwork* tertutup iris. Tekanan in-

traokular glaukoma sudut tertutup tinggi sehingga menyebabkan iris iskemik. Pemberian pilokarpin pada keadaan iris iskemik tidak menimbulkan respon baik pada penderita lama maupun baru⁷.

TABEL 6 - Rerata penurunan TIO penderita baru dan lama glaukoma sudut tertutup primer untuk masing-masing perlakuan.

Jenis perlakuan	n	Rerata TIO (mmHg)	
		Penderita baru	Penderita lama
A	11	20,92±12,21	23,08±11,84
B	11	18,67±10,90	13,53±9,75

Keterangan:

A : Acetazolamide

B : Timolol maleat + pilokarpin

TABEL 7. - Rerata penurunan TIO penderita glaukoma primer (terbuka & tertutup) yang berusia ≤ 40 tahun dan 40 tahun pada masing-masing kelompok perlakuan.

Jenis perlakuan	n	Rerata TIO (mmHg)	
		Usia < 40 tahun	Usia > 40 tahun
A	24	10,91±9,43	16,98±12,36
B	24	14,02±6,06	17,69± 8,25

Keterangan:

A : Acetazolamide

B : Timolol maleat + pilokarpin

TABEL 8. - Jenis dan jumlah penyulit pada masing-masing kelompok perlakuan.

Jenis penyulit	Kelompok perlakuan		Jumlah kasus
	A	B1	
Uveitis	-	2	2
Parestesia	6	1	7
Nausea	1	-	1
Anoreksia	1	-	1
Sakit kepala	2	1	3

Efektivitas pengobatan baik dengan acetazolamide maupun kombinasi timolol maleat dan pilokarpin dipengaruhi oleh faktor usia. Pada penelitian ini rerata penurunan TIO pada usia kurang dari 40 tahun dengan acetazolamide sebesar 10,91 mmHg dan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin 14,02 mmHg. (TABEL 7) Perbedaan penurunan tersebut secara statistik tidak bermakna. Hal ini dapat disebabkan oleh pengaruh penurunan TIO karena acetazolamide sangat responsif atau pengaruh salah satu atau kedua kombinasi timolol maleat dan pilokarpin yang kurang responsif.

Rerata penurunan TIO pada usia lebih dari 40 tahun dengan acetazolamide sebesar 16,99 mmHg dan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin 17,69 mmHg. Secara statistik efek kedua perlakuan tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,846$). Penambahan pilokarpin tidak memberi efek tambahan pada usia lebih dari 40 tahun, atau pemberian acetazolamide sangat responsif terhadap penurunan TIO, atau timolol maleat kurang responsif pada usia di atas 40 tahun. Belum ada bukti yang mendukung penelitian tersebut kecuali degenerasi pada *trabeculum meshwork* yang menyebabkan gangguan *outflow* humor akuos. Pemberian pilokarpin menjadi kurang menimbulkan respon pada keadaan tersebut.

Penyulit terbanyak yang timbul dari 24 penderita selama penelitian ialah pada kelompok dengan terapi acetazolamide (22,9%), sedangkan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin sebesar 8,33%. (TABEL 8) Komplikasi yang berat terdapat pada kelompok perlakuan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin sebanyak 2 orang berupa uveitis anterior akut. Uveitis ini timbul oleh karena pengaruh pilokarpin yang dapat menaikkan permeabilitas dinding pembuluh darah yang diikuti eksudasi ke dalam bilik depan mata¹. Timolol juga dapat menaikkan permeabilitas dinding pembuluh darah sehingga menaikkan kadar protein dalam humor akuos¹⁸. Betaxolol lebih aman dibandingkan dengan timolol maleat tetapi efek menurunkan TIOnya lebih kecil. Kedua penderita ini tidak dikeluarkan dari penelitian oleh karena uveitis yang timbul setelah mendapat perlakuan yang kedua (*crossing over*). Dengan pemberian terapi uveitis kedua pasien tersebut membaik secara dramatis.

Komplikasi terbanyak berupa paraestesia yang diderita oleh 7 orang (14,58%) yang terdiri dari 6 orang dari kelompok perlakuan dengan acetazolamide dan 1 orang dari kelompok perlakuan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin.

Penyulit terbanyak pada pemberian acetazolamide jangka pendek berupa paraestesia¹⁵. Menurut Ellis paraestesia terjadi pada hampir semua penderita tetapi keadaan ini cenderung berkurang dengan berlanjutnya pengobatan¹⁴. Parestesia timbul oleh karena adanya gangguan keseimbangan elektrolit berupa hipersekresi kalium dalam urin oleh acetazolamide³⁵. Sedangkan parestesi oleh pemberian pilokarpin tidak diketahui meka-

nismenya⁶.

KESIMPULAN DAN SARAN

Besar penurunan TIO oleh acetazolamide dibandingkan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin tidak berbeda bermakna pada terapi penderita glaukoma primer. Pada glaukoma sudut terbuka primer terapi dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin menurunkan TIO yang lebih besar daripada terapi dengan acetazolamide ($p=0,014$). Pada penderita glaukoma sudut tertutup primer penurunan TIO oleh acetazolamide dibanding kombinasi timolol maleat dan pilokarpin tidak berbeda bermakna ($p=0,3162$).

Terapi kombinasi timolol maleat dan pilokarpin menurunkan TIO lebih besar secara bermakna dibandingkan dengan acetazolamide pada penderita baru glaukoma sudut terbuka primer ($p=0,05$), tetapi pada penderita lama kedua terapi tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,80$).

Pada penderita glaukoma sudut tertutup penderita baru penurunan TIO setelah terapi acetazolamide dibandingkan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin tidak berbeda bermakna ($p=0,76$). Pada penderita lama kedua terapi tersebut juga tidak berbeda bermakna ($p=0,54$).

Berdasarkan pengelompokan usia penderita baik yang kurang dari 40 tahun maupun yang lebih dari 40 tahun penurunan TIO dengan acetazolamide dibandingkan dengan kombinasi timolol maleat dan pilokarpin tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Apabila terdapat kontraindikasi pemakaian acetazolamide maka timolol maleat dapat digunakan dan sebaliknya. Pemberian pilokarpin memberi efek adiktif oleh karena titik tangkapnya berbeda, tetapi apabila tidak terdapat kontraindikasi, ketiga obat tersebut dapat dikombinasikan.

Penyulit yang terjadi umumnya dapat ditoleransi oleh penderita kecuali dua kasus uveitis yang memerlukan pengobatan.

KEPUSTAKAAN

1. Hoskins HD, Kass MA. Becker Shafer's. diagnosis and therapy of the glaucomas. Saint Luois: The C.V.Mosby Company. 1989.

2. Leopold IH, Duzman E. Observations on the pharmacology of glaucoma. *Ann Rev Pharmacol. Toxicol.* 1986; 26:401-26.
3. Hamurwono GB. Upaya kesehatan mata dan penurunan kebutaan di Indonesia. In: Gunawan, B Kusniomalebari, M Ghozi, Hartono, editor: Kumpulan Makalah Kongres Nasional V Perdami. Yogyakarta 1984.
4. Budihardjo. Diagnosa Glaukoma Secara Dini. Dalam: Pencegahan kebutaan akibat glaukoma. Pertemuan Ilmiah Regional Perdami Jateng dan DIY. Semarang 1996.
5. Reddy S. Epidemiology of glaucoma in Asia Pacific Region. In: Shimizu, editor. Current aspect in ophthalmology. Elsevier Science Publishers 1992.
6. Krupin T. Manual of glaucoma diagnosis and management. New York: Churchill Livingstone, 1988.
7. Vogel WH, & Vogel CU. Pharmacology of anti-glaucoma medications. In: Lewis TL, Fingeret M, editors. Primary care of the glaucomas. Connecticut: Appleton & Lange, 1993.
8. Supartoto A, Budihardjo dan Sarodjo R. Tinjauan kasus glaukoma sudut sempit di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta, Dalam: Gunawan, Kusniomalebari B, Ghozi M, Hartono, editor. Kumpulan Makalah Kongres Nasional V Perdami, Yogyakarta 1984.
9. Sherwood MB, Migdal CS, Hitchings RA, Sharir M, Zimmerman TJ, Schultz JS. Initial treatment of glaucoma: Surgery or medications. *Surv-Ophthalmol.* 1993; Jan-Feb; 37(4):293-305.
10. Becker B. Diamox and other inhibitors of aqueous secretion, In: WB Clark, JM Carmichael, editors. Symposium on glaucoma. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1985.
11. Ailen RC. Medical Management of glaucoma, In: Jakobiec, A, editor. Principles and practice of ophthalmology. Vol. 3, Clinical Practice. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994.
12. Berson FG, Epstein DL. Separate and combined effects of timolol maleat and acetazolamide in open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92:788-791.
13. Zimmerman TJ, Sharir M, Nardin GF, Fugua M. Therapeutic index of pilocarpine carbachol, and timolol with nasolacrimal occlusion. *Am J Ophthalmol.* 1992; 114:1-7.
14. Ellis PP, Wu PY, Riegel M. Aqueous humor pilocarpine and timolol levels after instillation of the single drug or in combination. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:3.
15. Spencer WH. Glaucoma, In: Spencer WH, editor. Ophthalmic pathology, an atlas and textbook, Vol.3, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985.
16. Lewis TL, Chronister CL. Etiology and pathophysiology of primary open angle glaucoma, In: Lewis TL, & Fingeret M, editors. Primary Care of the Glaucomas, Connecticut, Appleton & Lange, 1993.
17. Budihardjo. Glaucoma, Dalam: Ilmu penyakit mata, Bab VI. Laboratorium Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada 1989.
18. Bardsley TL, Shields MB. Effect of timolol on aqueous humor protein concentration in humans. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95:448-450.