

R1  
G17. fuz  
WID  
P e



**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS DORZOLAMID  
TOPIKAL DAN ASETAZOLAMID ORAL UNTUK  
MENURUNKAN TEKANAN INTRA OKULER  
PRA BEDAH EKSTRAKSI KATARAK**

**LAPORAN PENELITIAN**

Diajukan guna melengkapi persyaratan dalam mengikuti  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I  
Ilmu Penyakit Mata

Oleh :

**WAHID HERU WIDODO**

Pembimbing :

**Dr. NORMA D. HANDOJO, SpM(K)**

**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT MATA FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO/RSUP DR. KARIADI  
SEMARANG**

**2002**

## LAPORAN PENELITIAN

Judul Penelitian : Perbandingan Efektifitas Dorzolamid Topikal Dan Asetazolamid Oral Untuk Menurunkan Tekanan Intra Okuler Pra Bedah Ekstraksi Katarak

Nama Peneliti : dr. Wahid Heru Widodo

Bagian : Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Pembimbing : dr. Norma D Handoyo, SpM (K)

Tempat Penelitian : Instalasi Rawat Inap SMF Mata RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Balai Kesehatan Mata Masyarakat Jawa Tengah di Semarang

Lama Penelitian : 9 (sembilan) bulan

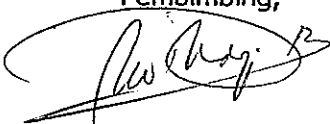
Semarang, Maret 2002

Peneliti,

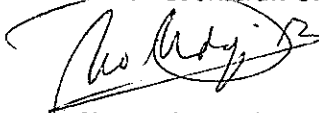
  
dr. Wahid Heru Widodo

Menyetujui,

Pembimbing,

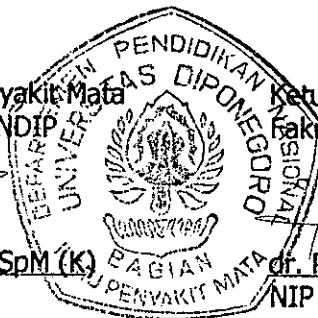
  
dr. Norma D Handoyo, SpM (K)  
NIP 130 675 158

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Mata  
Fakultas-Kedokteran UNDIP

  
dr. Norma D Handoyo, SpM (K)  
NIP 130 675 158

Ketua Program Studi PPDS I I.P. Mata  
Fakultas Kedokteran UNDIP

  
dr. Pramanawati, SpM  
NIP 130 529 420



## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan YME karena dengan izin dan ridloNya saya dapat menyelesaikan penelitian dengan judul "**Perbandingan Efektivitas Dorzolamid Topikal Dibanding Asetazolamid Oral Pada Pramedikasi Operasi Ekstraksi Katarak**" guna memenuhi salah satu syarat dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Mata.

Pada kesempatan ini saya ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada guru-guru saya yang telah memberikan arahan, bimbingan dan suri tauladan selama masa pendidikan, juga rasa terima kasih kepada keluarga dan berbagai pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan pendidikan spesialis ini :

1. **Prof. Dr. Wilardjo, SpM(K)**, sesepuh di Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP.
2. **Dr. Norma D. Handojo, SpM(K)**, Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi dan pembimbing penelitian.
3. **Dr. Siti R. Tjahjono, SpM(K) (Almarhumah)**, sebagai pembimbing pada awal penelitian.
4. **Dr. Pramanawati, SpM** dan **Dr. Siti Sundari Sutedja, SpM**, Ketua dan Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP.
5. **Dr. PA Dewi Sarjadi, SpM, Dr. Winarto, SpM(K), Dr. Sukri Kardani, SpM, Dr. Suwido Magnadi Widagdo, SpM, Dr. Inakawati, SpM dan Dr. Fifin Luthfia Rahmi, SpM**, staf pengajar Bagian Ilmu Penyakit Mata FK UNDIP.
6. **Drg. Henry Setiawan**, staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat FK UNDIP, pembimbing statistik.
7. **Dr. Siti Wahyuni, SpM**, Kepala BKMM Jawa Tengah beserta seluruh staf medis maupun paramedis, yang telah memberi kesempatan untuk pengambilan sebagian besar sampel penelitian ini.
8. Orang tua saya, **Bapak Badawi AZA (Alm)** dan **Ibu Marchajati** yang telah memberikan bimbingan, dukungan dan doa kepada saya, juga kepada

almarhum bapak dan almarhumah ibu mertua, **Bapak Ir. Soekarno R** dan **Ibu Suharti**.

9. Isteriku tercinta **Dr. Retno Noor Wulandari** yang telah memberikan pengorbanan, dukungan dan doanya, serta anak-anakku tersayang semua **Adiguno Suryo Wicaksono, Hutomo Suryo Wasisto** dan **Artsanto Suryo Husodo**.
10. Para sejawat residen, staf medis dan paramedis di ruang IRNA A 4 dan IRJA SMF Mata RSUP Dr. Kariadi, Semarang.

Dengan segala kerendahan hati saya menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna dan banyak kekurangannya oleh karenanya dengan lapang dada saya akan menerima kritik yang diberikan, tetapi bagaimanapun kecilnya semoga penelitian ini ada manfaatnya bagi kita semua yang berkecimpung di bidang oftalmologi.

Semarang, Maret 2002

Penulis

## ABSTRAK

**Tujuan :** Membandingkan efektifitas dorzolamid 2% topikal dengan asetazolamid oral untuk menurunkan tekanan intra okuler pada pra bedah ekstraksi katarak.

**Metoda :** Uji klinik acak terkontrol dengan tersamar ganda. Pada 60 sampel yang dibagi dalam 2 kelompok perlakuan, kelompok A diberikan asetazolamid oral 500 mg 3 jam pra bedah sedang kelompok B diberikan 1 tetes dorzolamid 2% topikal 3 jam pra bedah. Sebelum diberi obat diukur tekanan intra okuler (TIO) pada mata yang dioperasi sebagai tekanan intra okuler awal, kemudian 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat tekanan intra okulernya diukur kembali. Efek samping sistemik obat dicatat segera setelah pengukuran TIO terakhir dan 24 jam setelah pemberian obat.

**Hasil :** Besarnya rerata penurunan TIO pada 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat pada kelompok A adalah  $3,3 \pm 1,9$  mmHg ( $p 0,0001$ ) dan  $4,1 \pm 1,7$  mmHg ( $p 0,0001$ ), sedangkan besarnya rerata penurunan TIO pada 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat pada kelompok B adalah  $2,9 \pm 1,4$  mmHg ( $p 0,0001$ ) dan  $3,5 \pm 1,6$  mmHg ( $p 0,0001$ ). Besarnya rerata penurunan TIO pada 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat antara 2 kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan :** Dorzolamid 2% topikal sama efektifnya dengan asetazolamid oral dalam menurunkan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak.

## DAFTAR ISI

	Halaman
BAB I	
PENDAHULUAN .....	1
1.1. LATAR BELAKANG MASALAH .....	1
1.2. RUMUSAN MASALAH .....	2
1.3. HIPOTESIS .....	3
1.4. TUJUAN PENELITIAN .....	3
1.5. MANFAAT PENELITIAN .....	3
BAB II	
TINJAUAN KEPUSTAKAAN .....	4
II.1. DINAMIKA HUMOR AKUOS .....	4
II.1.1. Pembentukan humor akuos .....	4
II.1.2. Aliran keluar humor akuos .....	8
II.1.3. Tekanan vena episklera .....	10
II.2. TEKAMAN INTRA OKULER .....	11
II.2.1. Faktor-faktor yang mempengaruhi tekanan intra okuler .....	11
II.2.2. Pengukuran tekanan intra okuler .....	13
II.3. PENGHAMBAT KARBONIK ANHIDRASE .....	15
II.3.1. Mekanisme kerja penghambat karbonik anhidrase ..	15
II.3.2. Asetazolamid .....	16
II.3.3. Dorzolamid .....	18
II.4. PENGGUNAAN PENGHAMBAT KARBONIK ANHIDRASE PADA OPERASI EKSTRAKSI KATARAK.....	19
II.5. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	20
BAB III	
METODOLOGI PENELITIAN .....	23
III.1. Ruang lingkup penelitian .....	23
III.2. Jenis penelitian .....	23
III.3. Populasi dan sampel .....	23
III.4. Cara kerja penelitian .....	25
III.5. Identifikasi variabel .....	26
III.6. Bahan dan alat .....	27
III.7. Pengolahan dan analisis data .....	27
III.8. Definisi operasional .....	27

	III.9. Jadwal Penelitian .....	28
	III.10. Bagan urutan kerja .....	29
BAB IV	HASIL PENELITIAN .....	30
	IV.1. Karakteristik sampel.....	30
	IV.2. Analisis univariate tekanan intra okuler.....	31
	IV.3. Analisis bivariate.....	32
BAB V	PEMBAHASAN.....	36
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
	DAFTAR PUSTAKA .....	41
	Lampiran 1 .....	45
	Lampiran 2 .....	46
	Lampiran 3 .....	47

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Pada operasi ekstraksi katarak, agar diperoleh hasil yang optimal diperlukan persiapan pra operasi, teknik operasi dan perawatan pasca operasi yang baik.<sup>(1)</sup>

Persiapan pra operasi ekstraksi katarak dengan anestesi lokal meliputi melebarkan pupil pada mata yang dioperasi, memberi sedasi sebelum dilakukan injeksi anestesi lokal, memberi anestesi lokal, menurunkan tekanan intra okuler, melakukan desinfeksi kulit dan konjungtiva serta menutup daerah operasi dengan duk lubang agar mendapat medan operasi yang baik.<sup>(1)</sup>

Menurunkan tekanan intra okuler pra operasi ekstraksi katarak adalah salah satu langkah terpenting untuk meminimalkan kesulitan-kesulitan atau komplikasi durante operasi. Kesulitan atau komplikasi yang bisa timbul durante operasi dan bisa dihindari dengan adanya kondisi *soft eye* antara lain pendangkalan bilik mata depan karena penonjolan diafragma lensa-iris, prolaps korpus vitreum dan perdarahan koroid.<sup>(1-3)</sup>

Menurunkan tekanan intra okuler dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu dengan menekan bola mata dari luar atau dengan memberi obat-obatan.<sup>(1-3)</sup> Cara menekan bola mata dari luar yang paling banyak dilakukan saat ini adalah dengan cara memasang balon Honan, sedangkan obata-obatan yang sering dipakai adalah asetazolamid, manitol dan gliserol.<sup>(1-3)</sup> Cara-cara untuk menurunkan tekanan intra okuler di atas dapat dilakukan secara tunggal atau secara kombinasi. Di Bagian Mata RSUP Dr. Kariadi pra medikasi operasi ekstraksi katarak dilakukan dengan cara memberikan asetazolamid dosis 2 kali 250 mg mulai 1 hari pra operasi atau 500 mg dosis tunggal 2 jam pra operasi, hal ini sesuai dengan penelitian Widagdō SM yang menunjukkan bahwa pemberian asetazolamid yang paling efektif dan efisien untuk pra medikasi operasi intra okuler adalah dengan dosis 500 mg yang diberikan 1-2 jam pra operasi.<sup>(4)</sup>

Asetazolamid adalah derivat penghambat karbonik anhidrase yang dipakai per oral dan selama ini telah diketahui sangat poten untuk menurunkan tekanan intra okuler, baik pada orang normal maupun pada penderita glaukoma, akan tetapi preparat obat ini mempunyai kekurangan berupa efek samping sistemik yang cukup



banyak, apalagi kalau dipakai dalam jangka panjang.<sup>(5,6)</sup> Efek samping sistemik yang banyak dijumpai pada awal pemberian obat berupa parestesi, inisial diuresis dan *metallic taste*, sedangkan pada pemakaian jangka panjang dapat timbul malaise, mual, anoreksia, depresi, pembentukan batu ginjal, depresi sumsum tulang sampai anemia aplastik.<sup>(5-11)</sup> Disamping efek samping terdapat beberapa kontraindikasi relatif pemakaian asetazolamid, antara lain sirosis hati, penyakit paru obstruktif menahun, gagal ginjal, diabetik ketoasidosis, urolitiasis, penyakit Addison dan insufisiensi adrenal.<sup>(5,6)</sup>

Banyaknya efek samping sistemik dan beberapa kontraindikasi relatif pada pemakaian penghambat karbonik anhidrase oral maka diusahakan untuk mendapatkan derivat penghambat karbonik anhidrase yang dipakai secara topikal sehingga efek samping sistemiknya minimal. Setelah 40 tahun sejak asetazolamid dipergunakan pertama kali pada tahun 1954 barulah ditemukan derivat penghambat karbonik anhidrase yang dipakai secara topikal yaitu dorzolamid.<sup>(7)</sup>

Dari penelitian-penelitian klinik yang telah dilakukan menunjukkan bahwa dorzolamid efektif secara signifikan dalam menurunkan tekanan intra okuler baik pada penderita glaukoma maupun orang normal, meskipun dibandingkan dengan asetazolamid hasil yang diperoleh para peneliti berbeda-beda, ada yang menyatakan sama atau kurang efektifitasnya.<sup>(7-19)</sup> Beberapa penelitian klinik juga menunjukkan bahwa dorzolamid efektif dalam mencegah kenaikan tekanan intra okuler pasca operasi katarak dan operasi intra okuler lain.<sup>(20-25)</sup>

## I.2. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah ada perbedaan yang bermakna besarnya penurunan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak dengan pra medikasi dorzolamid topikal dibanding asetazolamid oral ?
2. Apakah ada perbedaan yang bermakna efek samping sistemik pada pra medikasi dengan dorzolamid topikal dibanding asetazolamid oral ?

### I.3. HIPOTESIS

1. Ada perbedaan yang bermakna besarnya penurunan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak dengan pra medikasi dorzolamid topikal dibanding asetazolamid oral.
2. Ada perbedaan yang bermakna efek samping sistemik pada pemberian pra medikasi dengan dorzolamid topikal dibanding asetazolamid oral.

### I.4. TUJUAN PENELITIAN

1. Untuk mengetahui besarnya perbedaan penurunan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak dengan pra medikasi dorzolamid topikal dibanding asetazolamid oral.
2. Untuk mengetahui efek samping sistemik dorzolamid topikal dibanding asetazolamid oral.

### I.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Mendapatkan data tentang obat penghambat karbonik anhidrase (dorzolamid) yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak secara topikal.
2. Mendapatkan data tentang obat penghambat karbonik anhidrase (dorzolamid) yang dapat digunakan untuk menurunkan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak dengan efek samping sistemik minimal.

## **BAB II**

### **TINJAUAN KEPUSTAKAAN**

#### **II.1. DINAMIKA HUMOR AKUOS**

Humor akuos diproduksi oleh prosesus siliaris yang kemudian akan mengalir dari bilik mata belakang melalui pupil masuk ke dalam bilik mata depan. Humor akuos keluar dari mata melalui jaring trabekula masuk ke kanal Schlemm dan kemudian mengalir keluar melalui vena episklera. Dinamika humor akuos ini mempunyai peran yang penting dalam menentukan dan mempengaruhi tinggi rendahnya tekanan intra okuler, yaitu meliputi :

1. Pembentukan humor akuos
2. Aliran keluar humor akuos
3. Tekanan vena episklera <sup>(26-30)</sup>

##### **II.1.1. Pembentukan Humor Akuos**

Pembentukan humor akuos merupakan proses yang kompleks, meliputi ultrafiltrasi dan difusi atas air dan substansi-substansi terlarut dalam plasma darah di prosesus siliaris, kemudian melalui transpor aktif substansi-substansi tadi sampai di bilik mata belakang. Humor akuos selanjutnya dengan cara difusi dan transpor aktif akan sampai di jaringan mata seperti kornea, lensa, iris dan jaring trabekula. <sup>(26)</sup>

Beberapa peneliti telah melakukan pengukuran jumlah produksi humor akuos pada orang normal, hasilnya berkisar antara 2-3  $\mu\text{l}/\text{mnt}$ , sedangkan volume humor akuos yang mengisi bilik mata depan dan bilik mata belakang kira-kira 250  $\mu\text{l}$ . Pada kondisi normal kecepatan aliran masuk sama dengan aliran keluar, sehingga humor akuos akan mengalami pergantian secara keseluruhan setiap 1 – 2 jam. <sup>(27,31)</sup>

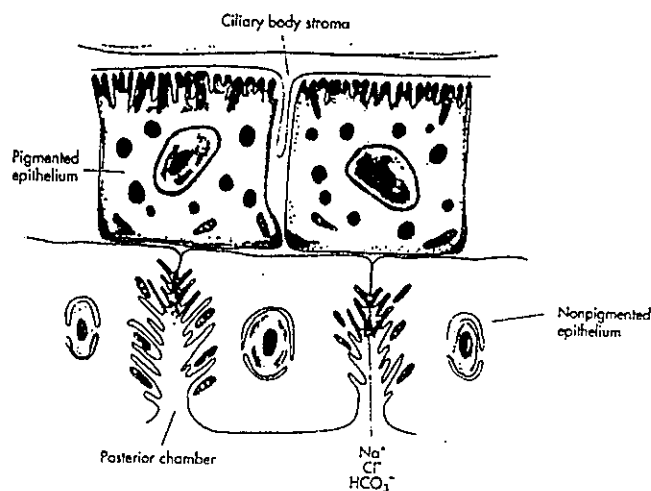
- **Ultrafiltrasi**

Kira-kira 150  $\mu\text{l}$  darah mengalir melalui prosesus siliaris setiap menitnya. Ketika darah melalui kapiler prosesus siliaris, kira-kira 4% plasma difiltrasi melalui fenestra kapiler ke ruang interstisial antara kapiler dan epitel prosesus siliaris. Proses dimana cairan dan substansi terlarutnya menembus membran semipermeabel karena adanya perbedaan tekanan disebut sebagai ultrafiltrasi. Di prosesus siliaris

perbedaan tekanan tersebut adalah perbedaan tekanan hidrostatis kapiler darah dengan tekanan cairan interstisial. Ultrafiltrasi hanya membantu menggerakkan cairan dari kapiler ke ruang interstisial stroma, tetapi tidak cukup untuk menggerakkan cairan dari stroma ke bilik mata belakang, oleh karena itu perlu kerjasama ultrafiltrasi dan sekresi aktif untuk membawa cairan sampai di bilik mata belakang.<sup>(26)</sup>

- Transpor aktif

Transpor aktif (sekresi) adalah proses *energy dependent* yang secara selektif menggerakkan substansi-substansi melawan perbedaan elektrokemis melalui membran sel. Diduga sebagian besar pembentukan humor akuos terjadi dengan cara ini, dimana ion-ion secara aktif disekresi ke celah intersel epitel tak berpigmen prosesus siliaris di dekat zonula okluden ( Gambar 1 ).<sup>(26-28)</sup> Ion-ion yang secara aktif disekresi adalah natrium, klorida dan bikarbonat. Proses ini didukung oleh kurang lebih 1 juta sel epitel tak berpigmen yang masing-masing mensekresi humor akuos kira-kira sepertiga volume intraselnya per menit. Di epitel tak berpigmen prosesus siliaris terdapat aktifitas  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase yang cukup untuk mendukung pembentukan humor akuos.<sup>(26)</sup>



Gambar 1. Epitel berpigmen dan tak berpigmen korpus siliaris. Ion-ion disekresi di celah interseluler sel-sel epitel tak berpigmen korpus siliaris. (Diambil dari 26 hal. 27)

- Difusi

Difusi adalah gerakan dari substansi-substansi menembus membran ke arah konsentrasi yang lebih tinggi dan proses ini adalah *non energy dependent*.<sup>(26)</sup>

#### Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Produksi Humor Akuos

Jumlah produksi humor akuos pada berbagai waktu antara kedua mata pada satu individu adalah sama (koefisien variasi 15%). Seperti fungsi fisiologis lain, produksi humor akuos juga tidak statis (koefisien variasi 23%).<sup>(26)</sup> Beberapa faktor penting yang mempengaruhi produksi humor akuos antara lain :

- Variasi diurnal

TIO berfluktuasi sepanjang hari. Pola variasi diurnal bermacam-macam, pada umumnya tekanan tertinggi terjadi pada waktu bangun pagi hari dan tekanan terendah terjadi pada waktu larut malam. Jumlah produksi humor akuos selama tidur kira-kira setengah jumlah produksi waktu bangun. Diduga penurunan produksi ini akibat penurunan stimulasi sel-sel epitel korpus siliaris oleh katekolamin.<sup>(26)</sup>

- Usia dan Jenis Kelamin

Produksi humor akuos pada laki-laki dan wanita adalah sama, sedangkan dengan bertambahnya usia maka produksi humor akuos akan menurun, terutama setelah usia lebih dari 60 th. Penelitian Brubaker dkk menunjukkan terjadinya penurunan produksi humor akuos pada orang dewasa sebesar 3,2 % per dekade. Penyebab penurunan ini belum jelas, tetapi satu penelitian menduga bahwa hal ini disebabkan oleh adanya perubahan ultrastruktur karena proses penuaan pada sel-sel epitel prosesus siliaris.<sup>(26)</sup>

- $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase

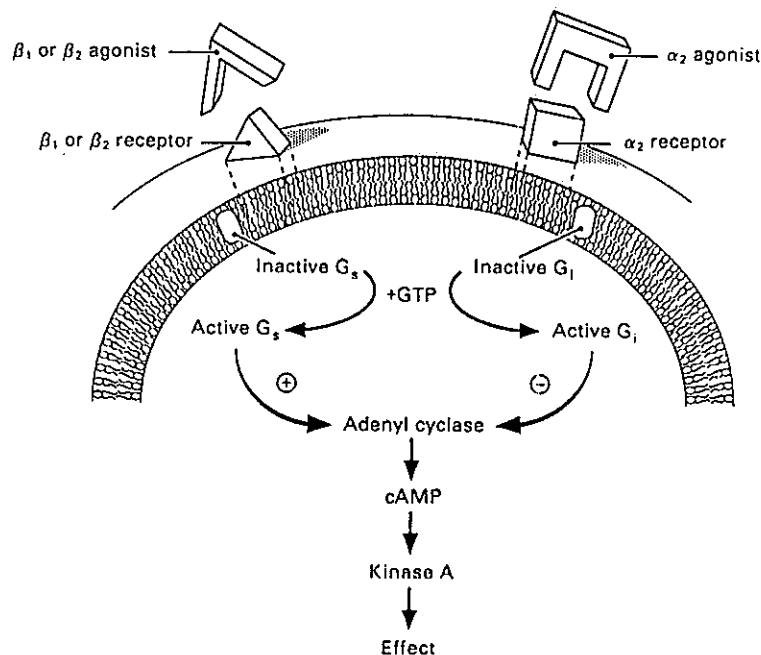
Transpor ion mempunyai peranan penting pada pembentukan humor akuos.  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase akan meningkatkan produksi humor akuos.  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase memompa ion  $\text{Na}^+$  keluar dari sel, pada saat yang bersamaan ion  $\text{K}^+$  dipindahkan dari humor akuos ke dalam sel. Penghambatan pada enzim ini akan mengurangi jumlah sekresi humor akuos.<sup>(27,28)</sup>

- Karbonik anhidrase

Karbonik anhidrase mempunyai peran penting pada proses sekresi humor akuos dengan memproduksi ion bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ). Bikarbonat yang terbentuk mempengaruhi transportasi air dengan cara mengatur pH yang optimum bagi pengangkutan natrium. Kerja penghambat karbonik anhidrase adalah mengurangi masuknya ion bikarbonat dan ion natrium ke bilik mata belakang sehingga akan menurunkan produksi sekresi humor akuos.<sup>(28)</sup>

- Reseptor beta adrenergik

Reseptor beta adrenergik terletak di epitel tak berpigmen korpus siliaris, bekerjanya diperantarai oleh kompleks enzim adenil siklase reseptor. Jika reseptor terangsang aktivitas dimulai dengan pengaktifan protein G, kemudian dengan diperantarai oleh kompleks enzim adenil siklase berakibat pada peningkatan siklik adenosin monofosfat ( s AMP ) yang bekerja memfosforilasi protein kinase A ( Gambar 2 ). Proses selanjutnya yang berakibat meningkatnya aliran humor akuos ke bilik mata belakang belum jelas. Pemberian penghambat reseptor beta adrenergik ( beta adrenergik antagonis ) akan menurunkan aliran humor akuos ke bilik mata belakang dan menurunkan tekanan intra okuler.<sup>(28)</sup>



Gambar 2. Diagram reseptor beta adrenergik dan reseptor alfa adrenergik di epitel tak berpigmen korpus siliaris. ( Diambil dari 28, hal. 33.)

- Reseptor alfa adrenergik

Reseptor alfa<sub>2</sub> adrenergik juga terdapat di epitel tak berpigmen korpus siliaris, dan merupakan pasangan yang berlawanan dengan adenil siklase ( Gambar 2 ). Reseptor alfa adrenergik dapat menghambat peningkatan sAMP yang dipacu oleh  $\beta$  agonis. Jika reseptor adrenergik terangsang oleh alfa adrenergik agonis akan menurunkan tekanan intra okuler dengan mengurangi sekresi humor akuos, sedangkan alfa adrenergik antagonis akan menurunkan tekanan dengan meningkatkan aliran keluar uveosklera.<sup>(28)</sup>

### II.1.2. Aliran Keluar Humor Akuos

Humor akuos diproduksi oleh prosesus siliaris, kemudian mengalir dari bilik mata belakang ke bilik mata depan melalui pupil dan keluar dari bola mata melalui sudut iridokorneal.<sup>(26)</sup>

Sebagian besar humor akuos masuk ke sistem vena melalui jaring trabekula dan kanal Schlemm sehingga disebut sebagai aliran keluar trabekuler atau kanalikuler, sedangkan sebagian kecil akan masuk sistem vena melalui struktur lain di segmen anterior seperti otot siliaris dan iris untuk sampai di ruang suprasiliaris dan ruang suprakoroid kemudian menembus sklera melalui sela-sela jaringan ikat di sekeliling vasa darah atau saraf sehingga disebut sebagai aliran keluar uveosklera atau ekstra kanalikuler.<sup>(26-28)</sup>

Jaring trabekula dan saluran keluar humor akuos mempunyai beberapa fungsi penting, antara lain fungsi utamanya sebagai saluran keluar humor akuos, kemudian endotel jaring trabekula bertindak sebagai sistem retikuloendotelial yang dapat memfagosit partikel-partikel atau debris, sedangkan taju sklera, jaring trabekula dan otot siliaris mendukung struktur yang dapat mencegah kolapsnya kanal Schlemm.<sup>(26)</sup>

Volume humor akuos yang bergerak melewati sudut iridokorneal kira-kira sama dengan volume humor akuos yang melewati pupil. Sebagian besar humor akuos akan meninggalkan mata pada keadaan gradien tekanan normal dengan proses *non energy dependent*. Nilai rerata fasilitas aliran keluar humor akuos pada mata normal 0,22 – 0,28  $\mu$ l/mnt mmHg.<sup>(26,27)</sup>

- Aliran Keluar Trabekulo-kanalikuler

Sebagian besar humor akuos keluar dari bola mata melalui jaring trabekulo-kanal Schlemm-sistem vena. Jaring trabekula secara histologi dapat dibagi dalam 3 zona yaitu uveal, korneoskleral dan jukstakanalikuler. Resistensi terhadap aliran keluar terutama terjadi di jaringan jukstakanalikuler.<sup>(26,27)</sup>

Jaring trabekula berfungsi seperti katup satu arah, dimana bisa memberi jalan keluar bagi sebagian besar humor akuos dan menahan aliran dari arah sebaliknya dengan proses *non energy dependent*. Dalam keadaan normal jaring trabekula memungkinkan aliran keluar humor akuos tetap berlangsung dengan TIO tetap terjaga.<sup>(26-28)</sup>

Jaring trabekula merupakan bagian penting dari barier darah-akuos normal. Ketika TIO rendah, jaring trabekula kolaps sehingga dapat mencegah sel-sel darah merah dan protein plasma masuk ke kamera okuli anterior, dengan demikian kejernihan media refrakta tetap terjaga.<sup>(26)</sup>

- Aliran Keluar Uveosklera

Sebagian kecil humor akuos keluar dari bola mata melalui jalur alternatif. Humor akuos masuk ke otot siliaris melalui jaring trabekula zona uveal, permukaan korpus siliaris dan akar iris, kemudian berjalan ke arah posterior diantara serabut-serabut otot siliaris sampai mencapai ruang suprasiliaris dan suprakoroid, kemudian keluar dari bola mata melalui celah-celah dimana vasa darah dan saraf menembus sklera. Humor akuos yang melalui jalur uveosklera pada manusia antara 5% - 25% dari total humor akuos dan aliran ini adalah *pressure independent*.<sup>(26-28)</sup>

Resistensi aliran uveosklera terutama terjadi di otot siliaris. Faktor-faktor yang menyebabkan kontraksi otot siliaris (seperti pilokarpin) menurunkan aliran uveoskleral, sedangkan faktor-faktor yang menyebabkan relaksasi otot siliaris (seperti atropin) menaikkan aliran uveosklera.<sup>(26-28)</sup>



## Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Fasilitas Aliran Keluar

- Usia

Terdapat penurunan fasilitas aliran keluar dengan bertambahnya usia, dimana penurunan ini sesuai dengan penurunan produksi humor akuos. Penelitian histologi menunjukkan adanya perubahan di jaring trabekula seperti penebalan dan fusi lembaran-lembaran trabekula, degenerasi kolagen, hilangnya sel-sel endotel, hiperpigmentasi sel endotel, akumulasi organel-organel intrasel, akumulasi dan perubahan matriks ekstrasel serta penurunan jumlah vakuol.<sup>(26)</sup>

- Tonus otot siliaris

Kenaikan tonus otot siliaris menaikkan fasilitas aliran keluar total. Kenaikan tonus dapat disebabkan karena akomodasi, rangsangan pada saraf okulomotor atau pemberian obat-obat parasimpatikomimetik. Kenaikan tonus otot siliaris menarik taju sklera ke posterior dan ke dalam sehingga membuka celah antar trabekula dan kanal Schlemm.<sup>(26)</sup>

- Obat-obatan

Pilokarpin dan obat-obat kolinergik menaikkan fasilitas aliran keluar. Epinefrin, dipivefrin dan  $\beta$ -adrenergik agonis menaikkan aliran keluar trabekuler maupun uveoskleral. Obat-obat parasimpatolitik menurunkan fasilitas aliran keluar. Prostaglandin menaikkan aliran keluar uveoskleral.  $\alpha$  adrenergik agonis menurunkan produksi humor akuos dan menaikkan aliran keluar uveoskleral.<sup>(26)</sup>

### II.1.3 Tekanan Vena Episklera

Humor akuos meninggalkan bola mata melalui aliran keluar trabekulo-kanalikuler kemudian melewati sistem vena. Tekanan di vena yang menerima humor akuos disebut sebagai tekanan vena episklera.<sup>(26)</sup>

Penelitian pada mata manusia normal menunjukkan besarnya tekanan vena episklera berkisar 8-11,5 mmHg. Tingginya tekanan vena episklera dipengaruhi oleh posisi tubuh, tetapi tidak ada korelasi antara tekanan vena episklera dengan usia.<sup>(26)</sup> Setiap kenaikan tekanan vena episklera 1 mmHg akan menaikkan TIO sebesar 0,8 mmHg. Kenaikkan tekanan vena episklera yang akut akan menambah fasilitas aliran

keluar, sedangkan kenaikan yang kronis akan menciptakan perubahan sekunder pada struktur sudut dan mengurangi fasilitas aliran keluar.<sup>(27)</sup>

## II.2. TEKANAN INTRA OKULER

Tekanan intra okuler (TIO) adalah tekanan dalam bola mata yang besarnya dipengaruhi oleh dinamika humor akuos.<sup>(27)</sup>

Dari beberapa penelitian menunjukkan TIO pada populasi normal kira-kira 16 mmHg dengan simpang baku ( SB ) 3 mmHg.<sup>(26,27)</sup> Leydhecker dkk melakukan pengukuran TIO dengan tonometri Schiötz pada lebih dari 10.000 individu normal, hasilnya rerata TIO  $\pm$  SB 15,8  $\pm$  2,6 mmHg.<sup>(26)</sup>

### II.2.1 Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Tekanan Intra Okuler

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi TIO yaitu demografi, sistemik dan okuler.<sup>(26)</sup>

#### Demografi

- Usia

Kebanyakan penelitian menunjukkan dengan bertambahnya usia maka akan terjadi kenaikan TIO. Meskipun ada penelitian yang menunjukkan hasil sebaliknya, seperti penelitian pada pekerja di Jepang yang menunjukkan penurunan TIO dengan bertambahnya usia.<sup>(26)</sup>

- Jenis kelamin

Dilaporkan bahwa TIO pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki terutama setelah usia lebih dari 40 tahun.<sup>(26)</sup>

- Herediter

Sejumlah penelitian menemukan adanya faktor genetik pada penderita glaukoma sudut terbuka primer.<sup>(26)</sup>

## **Sistemik**

- Variasi diurnal

Kebanyakan individu normal mempunyai variasi diurnal dan paling banyak puncak TIOnya terjadi pagi hari dan terendah pada malam hari. Pada orang normal bervariasi antara 2-6 mmHg.<sup>(26-28)</sup>

- Tekanan darah

Sejumlah penelitian menunjukkan adanya korelasi antara kenaikan tekanan darah sistemik dengan TIO. Korelasinya adalah bahwa adanya kenaikan tekanan darah sistemik akan diikuti sedikit perubahan TIO.<sup>(26)</sup>

- Latihan

Latihan yang berat menyebabkan sedikit penurunan TIO. Fenomena ini disebabkan adanya asidosis dan perubahan osmolalitas serum.<sup>(26)</sup>

- Posisi tubuh

Pada individu normal TIO dari posisi berdiri kemudian tidur terlentang akan terjadi kenaikan TIO sebesar 6 mmHg, sedangkan individu normal dengan posisi kepala di bawah dan kaki di atas akan terjadi kenaikan TIO sebesar 16,8 mmHg - 32,9 mmHg.<sup>(26,28)</sup>

- Hormon

Pemberian kortikosteroid baik topikal, periokuler maupun sistemik akan menaikkan TIO. Penderita DM mempunyai rerata TIO yang lebih tinggi dari populasi normal.<sup>(26)</sup>

- Obat-obat dan makanan

Anestesi umum menurunkan TIO sesuai dengan tingkat kedalaman anestesi. Alkohol akan menurunkan TIO, sedangkan kafein akan sedikit meningkatkan TIO. Meminum air lebih dari 500 ml akan menaikkan TIO.<sup>(26)</sup>

## **Okuler**

- **Kelainan refraksi**

Beberapa penelitian melaporkan bahwa penderita miopia secara individual mempunyai TIO yang lebih tinggi.<sup>(26)</sup>

- **Penutupan kelopak mata**

Penutupan kelopak mata secara paksa menaikkan TIO sebesar 10-90 mmHg. Pelebaran fisura palpebra menaikkan TIO kira-kira 2 mmHg, tetapi pada Bell's palsy terjadi sedikit penurunan TIO.<sup>(26)</sup>

- **Inflamasi**

TIO biasanya turun apabila mata mengalami inflamasi di korpus siliaris karena produksi humor akuos menurun, tetapi apabila inflamasi di fasilitas aliran keluar lebih berat dari korpus siliaris akan terjadi kenaikan TIO.<sup>(26)</sup>

- **Pembedahan**

Pada umumnya TIO akan menurun sesudah operasi mata intraokuler, tetapi apabila aliran keluar humor akuos terganggu karena inflamasi atau operasinya sendiri ( misalnya oleh viskoelastik atau insisi yang merusak jaring trabekula ) maka TIO akan meningkat.<sup>(26)</sup>

### **II.2.2. Pengukuran Tekanan Intra Okuler**

Pengukuran TIO secara langsung dapat dilakukan dengan menggunakan manometer, tetapi cara pengukuran ini tidak digunakan untuk kepentingan klinik. Untuk kepentingan klinik kebanyakan teknik pengukuran TIO dilakukan secara tak langsung dengan didasarkan pada respon bola mata terhadap tekanan tertentu, yaitu teknik digital, teknik aplanasi atau teknik indentasi.<sup>(26)</sup>

#### **Teknik digital**

Pengukuran tekanan intra okuler dengan teknik digital adalah cara yang paling mudah, sederhana dan murah tetapi kurang dapat dipercaya karena bersifat

sangat subyektif dan hanya dapat memperkirakan antara tekanan intra okuler normal dan tidak normal.<sup>(26,28,30,32)</sup>

#### Tonometri Aplanat

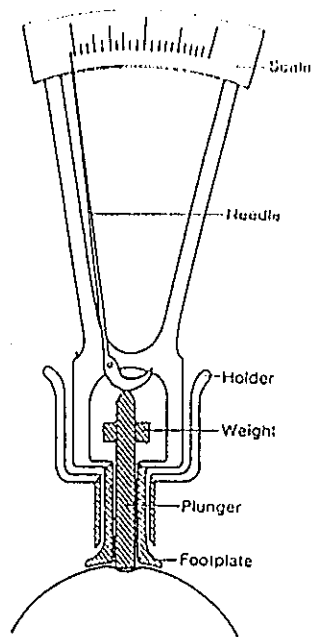
Tonometer Goldman adalah contoh tonometer aplanat yang saat ini diakui sebagai standar klinik internasional untuk pengukuran TIO karena nilainya tidak terpengaruh oleh rigiditas okuler. Tonometri Goldman menentukan besarnya TIO berdasar pada tenaga yang digunakan untuk mendatarkan daerah kornea yang konstan dengan diameter 3,06 mm.<sup>(26,28,32)</sup>

#### Tonometer Indentasi

Tonometri indentasi didasarkan pada pemberian beban tertentu yang diletakkan pada kornea dan TIO diperkirakan dengan mengukur deformasi atau indentasi dari bola mata, contohnya adalah tonometer Schiötz.<sup>(26)</sup>

Tonometer Schiötz terdiri atas *plunger* yang bergerak melalui lubang pada *foot plate*. *Plunger* mendukung *hammer* yang dihubungkan dengan jarum penunjuk yang menunjukkan skala ( Gambar 3 ). *Plunger*, *hammer* dan jarum beratnya 5,5 g, berat beban dapat ditambah menjadi 7,5 g dan 10 g. Besarnya TIO diperkirakan berdasarkan skala yang ditunjuk oleh jarum penunjuk, kemudian hasilnya dikonversikan pada tabel skala kalibrasi.<sup>(26,27)</sup>

Tonometer Schiötz adalah tonometer portabel, kuat, relatif tidak mahal, mudah menggunakannya dan cukup akurat. Skala kalibrasi didasarkan pada rigiditas okuler yang normal, oleh karena itu pengukuran tonometri Schiötz pada rigiditas okuler yang tinggi seperti pada hipermetropia tinggi memberikan angka pembacaan yang *falsely* tinggi, sedang pengukuran pada rigiditas okuler rendah seperti pada miopia tinggi dan ablasio retina memberikan angka pembacaan TIO yang *falsely* rendah. Untuk menghindari kesalahan dalam pembacaan hasil akibat pengaruh rigiditas okuler dapat dipakai pemeriksaan dengan menggunakan 2 beban ( 5,5 g dan 10 g ) kemudian hasilnya dilihat pada monogram Friedenwald.<sup>(26)</sup>



Gambar 3. Tonometer Schiötz (Diambil dari 27, hal. 23)

### II.3. PENGHAMBAT KARBONIK ANHIDRASE

Penghambat karbonik anhidrase ( PKA ) adalah salah satu golongan obat derivat sulfonamid yang dapat menurunkan tekanan intra okuler dengan cara menurunkan produksi humor akuos.<sup>(5-11)</sup>

Asetazolamid mulai diperkenalkan di praktek klinik sebagai PKA sistemik pada tahun 1954, obat-obat lain yang termasuk pada golongan ini antara lain metazolamid, etazolamid dan diklorfamid, sedangkan PKA topikal diperkenalkan 40 tahun kemudian, yakni dorzolamid dan brinzolamid.<sup>(5)</sup>

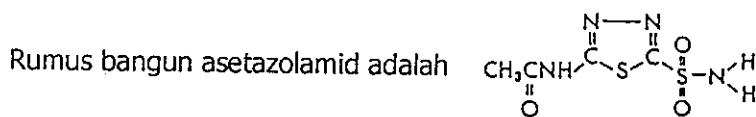
#### II.3.1. Mekanisme Kerja Penghambat Karbonik Anhidrase

Enzim karbonik anhidrase (KA) mengkatalisis reaksi  $\text{CO}_2 + \text{OH}^- \xrightleftharpoons{\text{KA}} \text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  kemudian terdapat bersama dengan sekresi  $\text{Na}^+$  di bilik mata belakang.

Enzim KA terdapat di berbagai jaringan tubuh seperti korteks ginjal, mukosa lambung, sel darah merah, paru, pankreas dan sistem susunan saraf pusat. Enzim ini juga terdapat di berbagai jaringan mata antara lain endotel kornea, epitel tak berpigmen iris, epitel berpigmen dan tak berpigmen prosesus siliaris, sel Muller dan epitel berpigmen retina.<sup>(5)</sup> KA di jaringan mata terdapat dalam bentuk isoenzim I dan II. Di endotel kornea dan lensa KA terdapat dalam bentuk isoenzim I dan II sedang di epitel korpus siliaris hanya terdapat dalam bentuk isoenzim II.<sup>(5,32)</sup> KA II merupakan bentuk aktifitas tinggi yang membantu transpor CO<sub>2</sub> pada eritrosit dan sekresi elektrolit pada sel epitel sekretoris, sedangkan karbonik anhidrase I merupakan bentuk aktifitas rendah.<sup>(33)</sup> KA terdapat dalam jumlah yang sangat besar jauh di atas kebutuhan untuk aktifitas transpor HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, di korpus siliaris terdapat 100 kali lipat dari jumlah yang dibutuhkan.<sup>(5)</sup> PKA pada dosis penuh hanya dapat menekan produksi humor akuos sebesar 40% atau dengan kata lain 60% produksi humor akuos tidak terpengaruh oleh PKA.<sup>(5)</sup>

Dari berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa mekanisme sebenarnya dari PKA belum dimengerti betul, bukti paling kuat menduga bahwa PKA menurunkan tekanan intra okuler dengan menurunkan aliran bikarbonat dan pembentukan humor akuos melalui efek langsung pada KA di epitel korpus siliaris. Respon hipotensi okuler mungkin diperbesar dengan adanya asidosis sistemik, meskipun hal ini hanya lebih bisa menerangkan PKA sistemik dari pada PKA topikal.<sup>(5)</sup>

### II.3.2. Asetazolamid



Sediaan yang tersedia adalah tablet 125 mg, 250 mg, 500 mg *sustained release* dan injeksi 500 mg/ ampul.<sup>(5)</sup>

Setelah pemberian tablet oral, asetazolamid segera diabsorpsi, konsentrasi maksimum obat di plasma sebesar 4 - 20 µg/ml tercapai setelah 2 jam dan bertahan selama 4-6 jam, kemudian secara cepat akan turun karena diekskresi melalui urin. Asetazolamid tidak dimetabolisir dan secara aktif diekskresi melalui tubulus ginjal, secara pasif diresorpsi dengan difusi non ionik.<sup>(5,34)</sup>

Efek hipotensi asetazolamid paralel dengan konsentrasi obat di dalam plasma. Efek maksimal obat oral dosis tunggal tercapai setelah 2 jam pemberian dan bertahan 2-6 jam setelah pemberian, kemudian kembali ke *base line* setelah 4-12 jam, sedangkan efek obat oral *sustained release* bisa bertahan selama 24 jam.<sup>(5,34)</sup>

Dosis asetazolamid oral untuk dewasa 12-25 mg/kgBB/hari dan untuk anak-anak 5-10 mg/kgBB/hari. Pada pengobatan glaukoma, dosis dimulai 62,5 mg diberikan 4 kali sehari, kemudian dosis ditingkatkan apabila penderita toleran sampai didapat penurunan TIO yang diharapkan, tetapi dosis biasanya tidak melebihi 1000 mg/hari.<sup>(5)</sup>

Indikasi terutama untuk menurunkan tekanan intra okuler pada penderita glaukoma, mencegah prolaps korpus vitreum pada operasi intra okuler, mencegah peningkatan tekanan intra okuler pada pemasangan *scleral buckle* dan menurunkan tekanan intra okuler pada pseudo tumor serebri.<sup>(35)</sup> Kontra indikasi relatif untuk penyakit Addison, sirosis hati, penyakit paru obstruktif menahun, gagal ginjal, diabetik ketoasidosis dan urolithiasis.<sup>(5,6)</sup>

Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya efek samping asetazolamid belum jelas tetapi mungkin berhubungan dengan asidosis atau retensi karbon dioksida.<sup>(5)</sup> Pada awal terapi dengan asetazolamid akan terjadi *renal metabolic acidosis* yang disebabkan *alkaline diuresis* yaitu meningkatnya ekskresi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dan  $\text{HCO}_3^-$  bersama urin. Efek diuresis ini akan hilang dalam beberapa hari dengan terjadinya keseimbangan elektrolit baru, dimana akan terjadi reabsorpsi  $\text{HCO}_3^-$  oleh ginjal sehingga akan mengurangi derajat asidosis, diuresis dan ekskresi  $\text{K}^+$ .<sup>(6)</sup>

Alkalinisasi urin pada awal pemberian asetazolamid menghambat ekskresi  $\text{NH}_4^+$  melalui hati, sehingga pemberian asetazolamid perlu dipertimbangkan pada penderita sirosis hati. Asidosis metabolik ini juga bisa menyebabkan eksaserbasi diabetik ketoasidosis. Pada penderita penyakit paru obstruktif menahun dapat terjadi *respiratory acidosis* yang disebabkan gangguan transpor  $\text{CO}_2$  dari pembuluh darah paru ke alveoli paru.<sup>(6)</sup>

Efek samping yang paling sering dikeluhkan adalah parestesi dan inisial diuresis, sedangkan efek samping lain yang biasanya muncul pada pemakaian yang lebih lama antara lain *metallic taste*, malaise, mual, anoreksia, depresi, pembentukan batu ginjal, depresi sumsum tulang, dan anemia aplastik. Untuk



mengurangi efek samping pada permulaan terapi diberikan dosis paling minimal.<sup>(5-11)</sup> Pemberian suplemen kalium membantu mengurangi efek samping hipokalemi.<sup>(35)</sup>

### II.3.3. Dorzolamid

Rumus kimia dorzolamid adalah (S,S-5,6-dihidro-4H-4etilamino-6metiltieno [2,3-b] tiopiran-2-sulfonamid-7,7-dioksid HCl).<sup>(36)</sup>

Berbeda dengan asetazolamid yang lebih bersifat larut lemak sehingga apabila digunakan secara topikal daya penetrasinya ke kornea rendah, maka dorzolamid disamping mempunyai sifat larut lemak yang diperlukan untuk menembus epitel dan endotel kornea juga mempunyai sifat larut air yang diperlukan untuk menembus stroma kornea dan humor akuos untuk mencapai epitel korpus siliaris.<sup>(5,7)</sup>

Setelah pemberian secara topikal dorzolamid akan melakukan penetrasi melalui kornea dan sklera untuk mencapai epitel tak berpigmen prosesus siliaris, kemudian menurunkan produksi humor akuos dan  $\text{HCO}_3^-$  dengan cara menekan enzim karbonik anhidrase II. Penghambat karbonik anhidrase oral seperti asetazolamid akan bekerja efektif menurunkan TIO apabila konsentrasi obat bebas di dalam plasma  $\pm 2,5 \mu\text{M}$ , sedangkan penghambat karbonik anhidrase topikal seperti dorzolamid, meskipun konsentrasi obat bebas yang beredar di dalam plasma darah hanya seperdua ratus dari asetazolamid ternyata sudah bekerja efektif menurunkan TIO karena konsentrasinya di prosesus siliaris sudah mencapai  $2 - 10 \mu\text{M}$ .<sup>(15)</sup> Dorzolamid sebagian besar diekskresi melalui ginjal dengan tanpa dimetabolisir, sedang sebagian kecil dimetabolisir di hati menjadi bentuk des-ethyl.<sup>(5)</sup>

Dorzolamid bekerja menurunkan TIO baik pada penderita glaukoma maupun pada individu normal.<sup>(5,6,8-10)</sup> Penelitian Yamazaki dkk (1994) pada subyek normal yang diberi 1 tetes dorzolamid 1% menunjukkan adanya penurunan TIO 2 jam setelah pemberian obat dan mencapai penurunan maksimum setelah 3 jam.<sup>(12)</sup> Penelitian Nakagami dkk (1995) pada subyek normal yang diberi 1 tetes dorzolamid 1% menunjukkan penurunan TIO setelah 30 menit dari saat pemberian dan menunjukkan penurunan yang signifikan setelah 1 jam.<sup>(13)</sup> Penelitian Grunwald dkk (1997) menunjukkan adanya penurunan TIO sebesar 12% pada subyek normal yang diberi 1 tetes dorzolamid 2% dan tidak dijumpai perubahan hemodinamik.<sup>(14)</sup> Penelitian Maus dkk (1997) yang membandingkan dorzolamid 2% dengan asetazolamid oral pada subyek normal, hasilnya dorzolamid menurunkan TIO sebesar 13 % sedang asetazolamid menurunkan TIO sebesar 19 % dengan kata

lain dorzolamid tidak seefektif asetazolamid dalam menurunkan TIO.<sup>(16)</sup> Penelitian Vanlandingen dkk (1998) menunjukkan pada pemberian dorzolamid 2% terjadi penurunan aliran humor akuos pada subyek normal di malam hari sebesar 9%, sedang di siang hari sebesar 13%.<sup>(17)</sup> Penelitian Larsson dan Alm (1998) yang membandingkan dorzolamid 2% dengan asetazolamid oral menunjukkan adanya penurunan produksi humor akuos sebesar 17% pada kelompok dorzolamid dan 29% pada kelompok asetazolamid atau dengan kata lain dorzolamid tidak sekuat asetazolamid dalam menekan produksi humor akuos.<sup>(18)</sup> Penelitian Martinez dkk (1999) menunjukkan bahwa pemberian dorzolamid 2% tidak menimbulkan perubahan hemodinamik atau bahkan memperbaiki suplai darah okuler baik pada subyek normal maupun penderita glaukoma.<sup>(19)</sup>

Sediaan yang tersedia saat ini adalah dorzolamid 2% karena berdasar penelitian Sugrue (1996) konsentrasi dorzolamid kurang dari 2% kurang efektif sedang konsentrasi lebih dari 2% tidak meningkatkan efektifitasnya lagi.<sup>(36)</sup> Efek maksimal ( *peak effect* ) obat dicapai setelah 3 jam pemberian obat dan memberikan penurunan TIO maksimal sebesar 21%.<sup>(5)</sup>

Indikasi utama adalah untuk mengontrol glaukoma baik jangka pendek maupun panjang, sebagai obat tunggal maupun kombinasi.<sup>(5)</sup> Indikasi lain bisa untuk mencegah kenaikan TIO pasca bedah intra okuler.<sup>(20-25)</sup>

Dosis untuk mengontrol glaukoma bisa diberikan 1 tetes 3 kali sehari karena lama bekerjanya obat 8 jam.<sup>(5)</sup>

Efek samping yang dijumpai umumnya lokal pada mata seperti pedih, keratopati punktata superfisial dan reaksi alergi. Meskipun jarang efek samping sistemik yang kadang dijumpai adalah *metallic taste*, gangguan gastrointestinal dan urtikaria. Untuk mengurangi efek samping sistemik bisa dilakukan penutupan pungtum lakrimalis segera setelah penetesan obat.<sup>(5-11)</sup>

#### II.4. PENGGUNAAN PENGHAMBAT KARBONIK ANHIDRASE PADA OPERASI EKSTRAKSI KATARAK

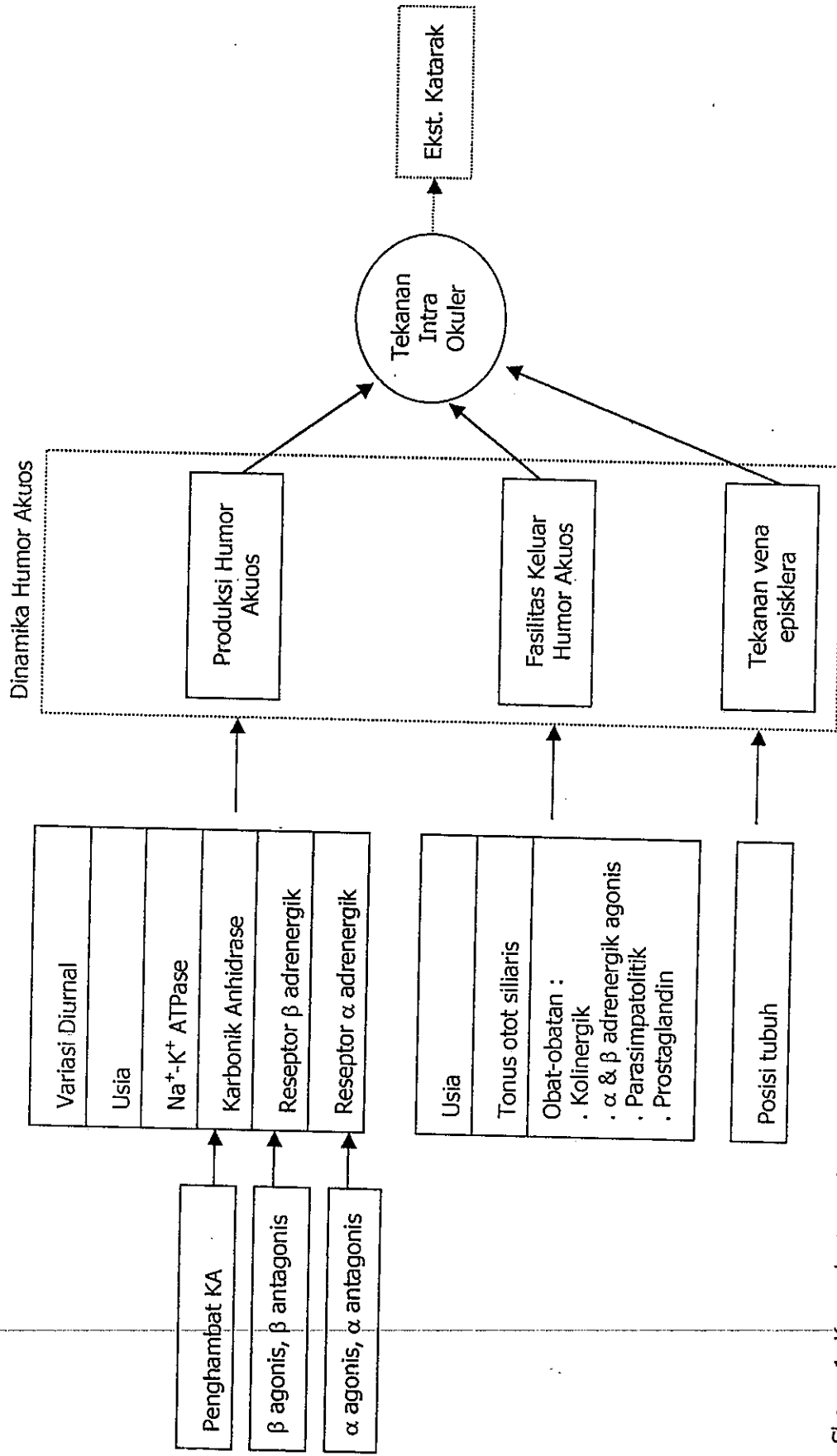
Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya terbukti bahwa asetazolamid efektif untuk menurunkan tekanan intra okuler pada pra bedah operasi intra okuler, termasuk operasi ekstraksi katarak.<sup>(1-3,35)</sup> Penelitian Widagdo (1989) juga

menunjukkan bahwa pemberian asetazolamid 500 mg dosis tunggal 1-2 jam pra operasi paling efektif untuk menurunkan TIO pada individu normal yang akan dilakukan operasi intra okuler.<sup>(4)</sup>

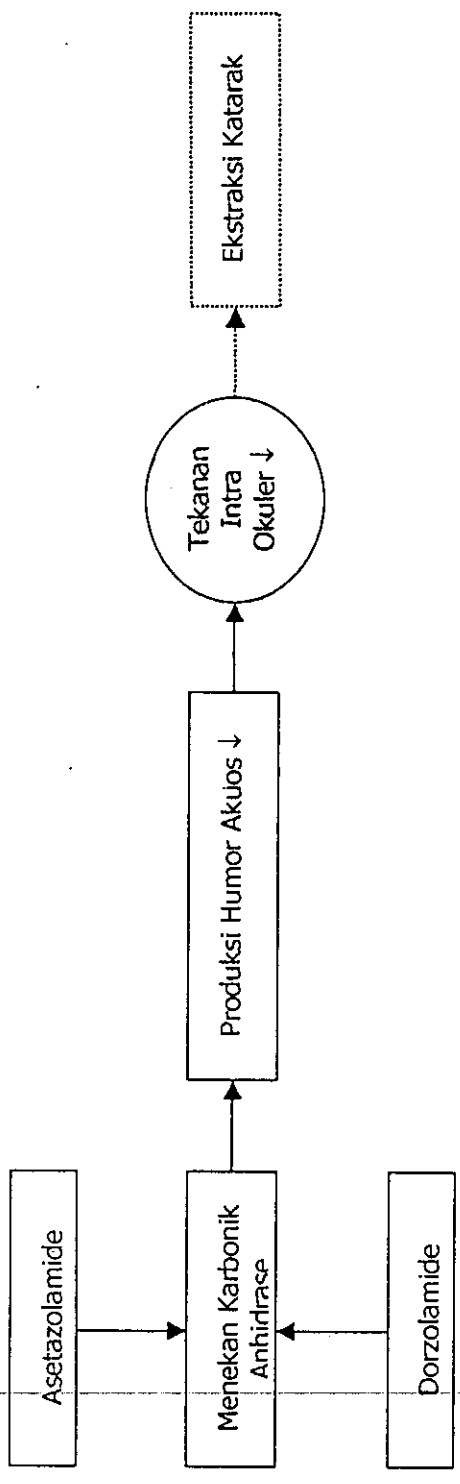
Penelitian-penelitian terakhir menunjukkan bahwa dorzolamid sama efektifnya dengan asetazolamid dalam mencegah kenaikan TIO pasca bedah ekstraksi katarak maupun operasi intra okuler lain. Zohdy dkk (1998) membandingkan dorzolamid 2 % topikal 1 tetes dengan asetazolamid oral 250 mg SR yang diberikan segera setelah operasi ekstraksi katarak dengan fakoemulsifikasi menunjukkan bahwa dorzolamid lebih efektif dalam mencegah kenaikan TIO pasca operasi pada 24 jam pertama.<sup>(20)</sup> Ranier dkk (1999) membandingkan efek dorzolamid dan latanoprost pada TIO pasca operasi ekstraksi katarak dengan insisi kecil, hasilnya dorzolamid efektif mencegah kenaikan TIO pada 24 jam pertama pasca operasi sedangkan latanoprost hanya efektif pada 6 jam pertama pasca operasi.<sup>(21)</sup> Penelitian Abbasoglu dkk (2000) menunjukkan bahwa dorzolamid 2 % topikal 1 tetes 3 kali sehari selama 3 hari lebih baik dalam mencegah kenaikan TIO pasca operasi ekstraksi katarak dari pada asetazolamid 250 mg oral 3 kali sehari selama 3 hari.<sup>(22)</sup>

Penelitian-penelitian lain tentang penggunaan dorzolamid topikal untuk mencegah kenaikan TIO pasca operasi intra okuler lain misalnya dilakukan oleh Ladas dkk (1997) yang membandingkan dorzolamid 2 % topikal 1 tetes dengan asetazolamid oral 125 mg yang diberikan 1 jam sebelum kapsulotomi posterior dengan Nd YAG laser, keduanya menunjukkan efikasi dan keamanan yang sama untuk mencegah kenaikan TIO pasca tindakan.<sup>(23)</sup> Penelitian Lachman dkk (1998) menunjukkan bahwa dorzolamid 2 % topikal 1 tetes segera setelah kapsulotomi posterior Nd YAG laser dapat menurunkan TIO secara signifikan dibandingkan dengan plasebo, peneliti ini juga menyatakan bahwa dengan pemberian dorzolamid profilaksi sangat baik untuk mencegah kenaikan TIO dan menghindari kerusakan mata yang fatal.<sup>(24)</sup> Penelitian Hartenbaum dkk (1999) menunjukkan bahwa dorzolamid 2 % 1 tetes 1 jam sebelum dan segera setelah operasi segmen anterior dengan laser efektif untuk mencegah kenaikan TIO pasca operasi.<sup>(25)</sup>

## II.5. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP



Skema 1. Kerangka teori dari faktor-faktor yang mempengaruhi tekanan intra okuler



Skema 2. Kerangka konsep dari faktor yang menurunkan tekanan intra okuler sebelum dilakukan operasi ekstraksi katarak.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **III.1. Ruang Lingkup Penelitian**

1. Tempat penelitian : penelitian dilakukan di instalasi rawat inap SMF Mata RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Balai Kesehatan Mata Masyarakat (BKMM) Jawa Tengah di Semarang.
2. Waktu penelitian : 9 bulan ( Juli 2001 sampai Maret 2002 ). Pengambilan sampel dilakukan selama 6 bulan ( September 2001 – Februari 2002 ).

#### **III.2. Jenis Penelitian**

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian eksperimental atau uji klinik acak terkontrol dengan tersamar ganda.

#### **III.3. Populasi dan Sampel**

1. Populasi

Populasi Target :

Penderita katarak senilis imatur dan matur yang akan dilakukan operasi ekstraksi katarak dengan atau tanpa pemasangan lensa intra okuler dan memakai anestesi lokal.

Populasi Terjangkau :

Penderita katarak senilis imatur dan matur yang akan dilakukan operasi ekstraksi katarak dengan atau tanpa pemasangan lensa intra okuler dan memakai anestesi lokal di instalasi rawat inap SMF Mata RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Balai Kesehatan Mata Masyarakat Jawa Tengah di Semarang.

2. Sampel

Sampel yang dipakai adalah penderita katarak senilis yang memenuhi kriteria inklusi untuk dilakukan ekstraksi katarak dengan menggunakan anestesi lokal.

- a. Kriteria inklusi :

. penderita katarak senilis imatur atau matur

- . usia penderita  $\geq 40$  tahun
- . tekanan Intra okuler dalam batas normal
- . tidak menderita penyakit mata lain
- . tidak menderita penyakit sistemik selain hipertensi essensial ringan
- . kooperatif
- . bersedia mengikuti penelitian

b. Kriteria eksklusi :

- . penderita glaukoma primer atau sekunder
- . penderita hipertensi okuler (tekanan intra okuler  $\geq 21$  mmHg)
- . penderita hipertensi sedang dan berat
- . kornea abnormal (sikatrik)
- . pernah operasi intra okuler sebelumnya
- . penderita memakai obat yang mempengaruhi tekanan intra okuler
- . ada riwayat hipersensitiv terhadap obat golongan sulfonamid

c. Besar sampel

Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang diberikan asetazolamid 500 mg per oral dengan tetes mata plasebo 1 tetes dan kelompok yang diberikan kapsul plasebo dengan dorzolamid 2% topikal 1 tetes.

Dari hasil penghitungan didapat besar sampel setiap kelompok pada penelitian ini adalah 30 sampel.

Adapun rumus yang dipakai adalah :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(z_\alpha + z_\beta) S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(1,96 + 0,842) 2,1}{1,5} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(5,884)}{1,5} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \times 15,388$$

$$n_1 = n_2 = 30,388 \text{ dibulatkan } 30$$

s	: simpang baku kedua kelompok → 2,1
$X_1 - X_2$	: perbedaan klinis yang diinginkan → 1,5
$\alpha$	: tingkat kemaknaan 0,05 → $z_\alpha$ : 1,96
$\beta$	: power 80% → $z_\beta$ : 0,842

#### III.4. Cara Kerja Penelitian

Semua penderita yang memenuhi syarat penelitian dicatat dalam daftar penderita, dilakukan alokasi penderita untuk mendapatkan perlakuan A ( TIO awal – asetazolamid 500 mg per oral + tetes mata plasebo 1 tetes – TIO 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat ) dan perlakuan B ( TIO awal – dorzolamid 2% topikal 1 tetes + 1 kapsul plasebo – TIO 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat ) yang ditentukan secara randomisasi blok, dimana setiap blok terdiri 6 subyek atau besar blok adalah enam. Dicatat tekanan intra okuler sebelum dan sesudah perlakuan juga efek samping sistemik dari obat yang diberikan.

Sebelumnya setiap penderita yang termasuk pada penelitian ini dibuatkan formulir penelitian, dicatat identitas penderita, anamnesis, status generalis dan status oftalmologis. Rencana jumlah sampel yang akan dikumpulkan sebanyak 60 penderita dengan masing-masing kelompok perlakuan sebanyak 30 penderita.

Kelompok perlakuan tersebut dibagi dalam :

- Kelompok A : dilakukan pengukuran TIO sebagai tekanan intra okuler awal, kemudian diberi 1 kapsul asetazolamid 500 mg per oral dan tetes mata plasebo 1 tetes, 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat dilakukan pengukuran TIO ulang ( perlakuan A )
- Kelompok B : dilakukan pengukuran TIO sebagai tekanan intra okuler awal, kemudian diberi dorzolamid 2% topikal 1 tetes dan 1 kapsul plasebo, 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat dilakukan pengukuran TIO ulang ( perlakuan B )

Pengukuran :

Cara pengukuran tekanan intra okuler dengan tonometer Schiötz :

- Penderita berbaring terlentang dengan dagu dan dahi pada satu bidang horisontal serta kornea juga dalam posisi horisontal
- Mata yang akan diperiksa ditetesi dengan anestesi topikal Pantocain 0,5%



- Kedua mata penderita difiksasi dengan melihat lurus ke atas, kelopak mata dibuka secukupnya dengan tidak menekan bola mata
- Pemeriksa memegang tonometer Schiötz vertikal dan diletakkan tepat di tengah kornea sampai *footplate* menyentuh kornea dan *holder* diturunkan sampai di tengah silinder
- Dibaca skala yang ditunjukkan, lalu tonometer diangkat dari kornea
- Bila skala yang ditunjukkan kurang dari 3, prosedur pengukuran diulang dengan menambah beban yang lebih berat yaitu 7,5 g atau 10,0 g
- Angka skala dicocokkan ke dalam tabel skala kalibrasi yang menunjukkan nilai tekanan intra okuler dalam mmHg. Pembacaan angka skala yang rendah menunjukkan tekanan intra okuler yang lebih tinggi.

Pengukuran tekanan intra okuler pada masing-masing perlakuan dilakukan 3 kali yaitu tekanan intra okuler awal ( sebelum perlakuan ), tekanan intra okuler 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat.

Pengukuran tekanan intra okuler dilakukan dengan menggunakan tonometer Schiötz oleh peneliti atau pembantu peneliti.

Dicatat semua keluhan efek samping sistemik dari obat yang diberikan segera setelah pengukuran tekanan intra okuler terakhir dan 24 jam setelah pemberian obat.

### III.5. Identifikasi Variabel

#### 1. Variabel bebas

Pada penelitian ini variabel bebasnya adalah pemberian asetazolamid 500 mg per oral dan 1 tetes dorzolamid 2% topikal. Variabel bebas ini mempengaruhi tekanan intra okuler penderita yang akan dilakukan operasi ekstraksi katarak.

#### 2. Variabel tergantung

Pada penelitian ini variabel tergantungnya adalah tekanan intra okuler sesudah perlakuan dengan pemberian asetazolamid 500 mg per oral atau dorzolamid 2% topikal 1 tetes.

### III.6. Bahan dan Alat

1. Asetazolamid 250 mg tablet dalam kapsul ( Glaucon<sup>R</sup>, Cendo )
2. Kapsul plasebo ( Sacharin lactis )
3. Tetes mata dorzolamid 2% ( Trusopt<sup>R</sup>, Merck )
4. Tetes mata plasebo ( Na Cl 0,9%, Cendo )
5. Tetes mata tetracain 0,5% ( Pantocain<sup>R</sup>, Cendo )
6. Tetes mata kloramfenikol 0,5% ( Cendofenicol<sup>R</sup>, Cendo )
7. Tonometer Schiötz
8. Kapas basah
9. Jam tangan
10. Formulir *informed consent*
11. Formulir penelitian dan pencatatan atau kuesener serta alat tulis

### III.7. Pengolahan dan Analisis Data

Setelah diperoleh jumlah sampel yang direncanakan, kemudian data dikumpulkan (*collecting*), disunting (*editing*), diberi kode (*coding*) dan disusun tabulasinya (*tabulating*) untuk dianalisis dengan bantuan program komputer SPSS for Window versi 10.0 dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Distribusi data tekanan intra okuler dinilai dengan analisis Kolmogorov-Smirnov Z. Perbedaan rerata TIO serta besarnya perubahan TIO di dalam satu kelompok perlakuan diuji dengan uji Wilcoxon Signed Ranks, sedang perbedaan rerata TIO serta besarnya perubahan TIO di antara dua kelompok perlakuan diuji dengan uji Mann-Whitney.

### III.8. Definisi Operasional

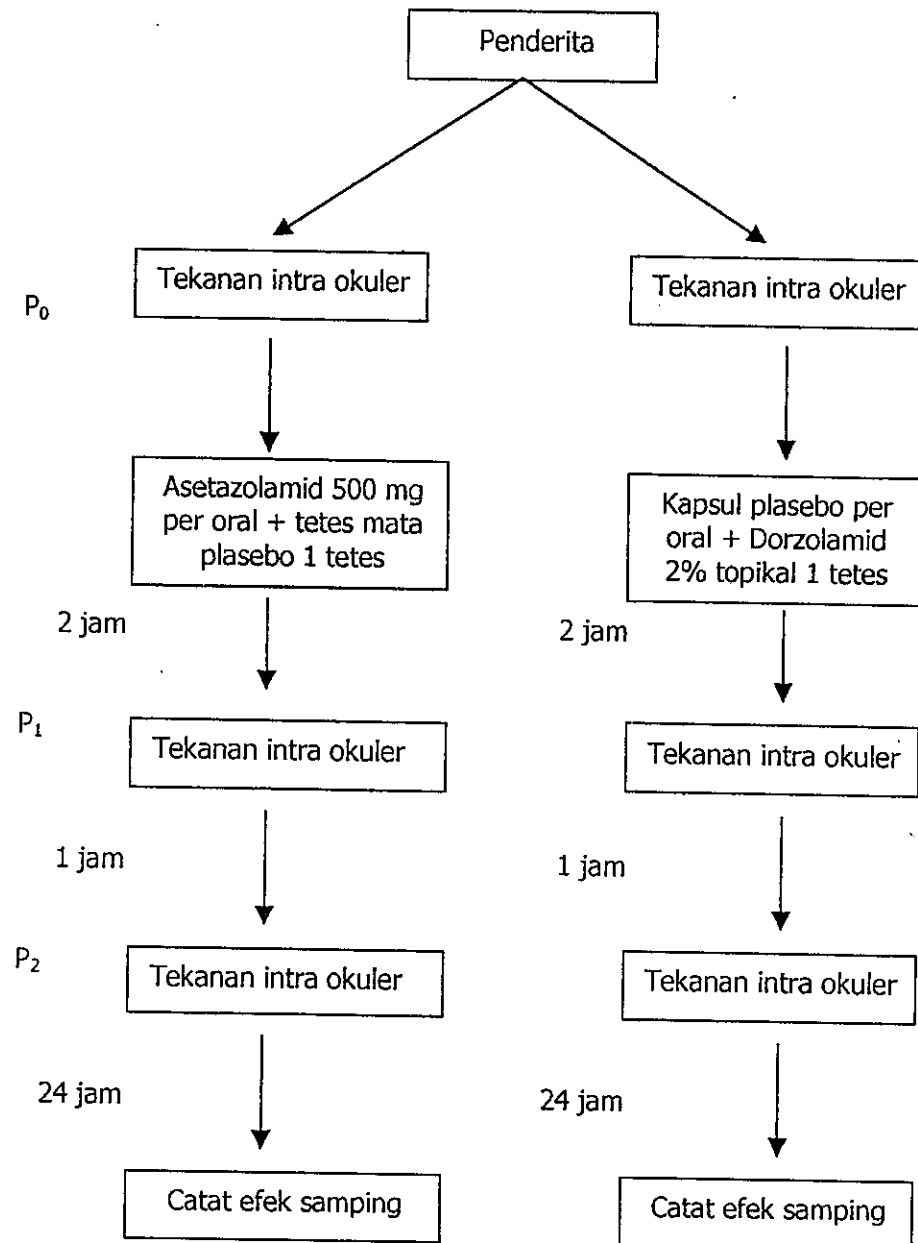
- Sampel adalah semua penderita katarak senilis imatur dan matur dengan tekanan darah normal atau hipertensi ringan, tanpa penyakit mata lain yang akan dilakukan operasi ekstraksi katarak dengan atau tanpa pemasangan lensa intra okuler dengan anestesi lokal serta memenuhi kriteria inklusi penelitian.
- Tekanan darah adalah mekanisme pompa jantung dan tekanan yang tinggi mendorong darah sampai ke seluruh organ tubuh melalui sistem pembuluh darah.

- . Normal adalah penderita dengan tekanan darah sistolik antara  $\geq 100 - \leq 139$  mmHg atau diastolik antara  $\geq 70 - \leq 89$  mmHg
- . Hipertensi ringan adalah penderita dengan tekanan darah sistolik antara  $\geq 140 - \leq 159$  mmHg atau diastolik antara  $\geq 90 - \leq 99$  mmHg
- . Diukur dengan tensimeter dan mansetnya dipasang pada bagian tengah lengan atas kanan atau kiri, dinilai tekanan darah sistolik dan diastolik dalam mmHg.<sup>(37)</sup>
- Tekanan intra okuler adalah tekanan dalam bola mata yang besarnya dipengaruhi oleh dinamika humor akuos.<sup>(27)</sup>
  - . alat pengukur yang dipakai adalah tonometer Schiötz, nilai normal tekanan intra okuler adalah  $10 - 21$  mmHg dengan rerata  $16 \pm 3$  mmHg.
  - . pada setiap kali pengukuran paling banyak diulang 2 kali pada setiap mata.
  - .  $P_0$  : tekanan intra okuler yang diukur sebelum diberikan pra medikasi
  - .  $P_1$  : tekanan intra okuler yang diukur 2 jam setelah pemberian pra medikasi
  - .  $P_2$  : tekanan intra okuler yang diukur 3 jam setelah pemberian pra medikasi
- Pra medikasi adalah obat-obatan yang diberikan pada penderita sebelum operasi berlangsung dengan tujuan untuk membuat kondisi operasi yang ideal durante operasi. Obat yang diberikan adalah asetazolamid 500 mg per oral atau dorzolamid 2% topikal 1 tetes.
- Efek samping obat adalah efek non terapeutik dan merugikan yang timbul karena pemberian suatu preparat obat.

### III.9. Jadwal Penelitian

	Jul	Ag	Spt	Okt	Np	Ds	Jan	Fb	Mrt
1. Penyus + presentasi proposal penelitian									
2. Pengumpulan data									
3. An. data+ penyusunan lap penelitian									
4. Prsnts lap penelitian									

### III.10. Bagan Urutan Kerja



Skema 3. Bagan urutan kerja yang dilakukan pada penelitian ini.

## BAB IV HASIL PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan dari tanggal 13 September 2001 sampai dengan 19 Februari 2002. Penelitian dilakukan pada 60 orang yang memenuhi kriteria sampel. Sampel dibagi 2 kelompok, 30 sampel mendapat perlakuan A (tekanan intra okuler awal - asetazolamid 500 mg oral – tekanan intra okuler 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat) sedang 30 sampel mendapat perlakuan B (tekanan intra okuler awal – 1 tetes dorzolamid 2% topikal – tekanan intra okuler 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat).

Penelitian dilakukan di dua tempat yaitu RSUP Dr. Kariadi Semarang sebanyak 8 sampel (13,3%) dan BKMM Jawa Tengah Semarang sebanyak 52 sampel (86,7%). Jumlah sampel di RSUP Dr. Kariadi jauh lebih sedikit karena sejak pertengahan bulan Oktober 2001 sampai bulan Februari 2002 kamar operasi di RSUP Dr. Kariadi direnovasi sehingga tidak layak untuk melakukan bedah ekstraksi katarak.

### IV.1. Karakteristik Sampel

Tabel 1 menggambarkan distribusi karakteristik sampel menurut jenis perlakuan, yaitu sebagai berikut :

Tabel 1. Karakteristik Sampel Menurut Jenis Perlakuan

Karakteristik	Jenis Perlakuan	
	Asetazolamid oral	Dorzolamid topikal
Jenis kelamin		
• Laki-laki	16 ( 53,3% )	18 ( 60,0% )
• Wanita	14 ( 46,7% )	12 ( 40,0% )
Rerata Umur ( tahun )	62,1 ± 9,9	61,6 ± 8,4
Distribusi Umur ( tahun )		
• 40 – 50	5 ( 8,3% )	3 ( 5,0% )
• 51 – 60	6 ( 10,0% )	12 ( 20,0% )
• 61 – 70	14 ( 23,3% )	11 ( 18,3% )
• 71 – 80	5 ( 8,3% )	4 ( 6,6% )

#### IV. 2. Analisis Univariate Tekanan Intra Okuler

Pengukuran tekanan intra okuler dilakukan sebanyak tiga kali, yaitu pada saat mulai penelitian ( awal ), 2 jam setelah pemberian obat dan 3 jam setelah pemberian obat. Untuk kepentingan analisis juga dihitung penurunan tekanan intra okuler setelah 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat terhadap tekanan intra okuler awal.

Hasil analisis univariate tekanan intra okuler tersebut dapat dilihat pada tabel 2 sebagai berikut :

Tabel 2. Ringkasan Hasil Analisis Univariate Tekanan Intra Okuler

<b>Tekanan Intra Okuler</b>	<b>Rerata ± SB (mmHg)</b>	<b>Median (mmHg)</b>	<b>Kolmogorov-Smirnov Z</b>	<b>Nilai-p</b>
Awal	15,6± 2,4	15,9	1,7	0,005
2 jam	12,5± 2,5	12,2	1,5	0,019
3 jam	11,8± 2,4	12,2	1,1	0,162
Penurunan stlh 2 jam	3,1± 1,7	2,7	1,3	0,083
Penurunan stlh 3 jam	3,8± 1,6	3,9	0,9	0,317

Dari tabel di atas terlihat bahwa nilai rerata tekanan intra okuler menunjukkan penurunan pada 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat. Penurunan tekanan intra okuler pada 3 jam setelah pemberian obat lebih besar daripada 2 jam setelah pemberian obat. Analisis distribusi data tekanan intra okuler dengan Kolmogorov-Smirnov Z menunjukkan bahwa tekanan intra okuler awal dan 2 jam setelah pemberian obat berbeda bermakna dibandingkan dengan distribusi normal, sehingga tidak layak dianalisis dengan teknik statistik parametrik.

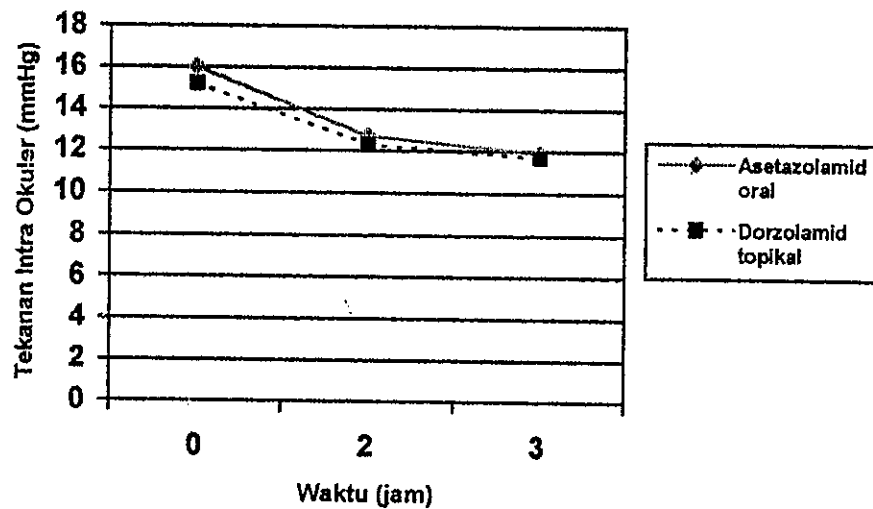
### IV.3. Analisis Bivariante

IV.3.1. Gambaran Tekanan Intra Okuler Menurut Kelompok Perlakuan  
Analisis deskriptif tekanan intra okuler menurut jenis perlakuan diringkaskan pada tabel 3 sebagai berikut :

Tabel 3. Ringkasan Analisis Deskriptif Tekanan Intra Okuler Menurut Jenis Perlakuan.

Jenis Perlakuan	Tek Intra Okuler	n	Nilai Minimum (mmHg)	Nilai Maksimum (mmHg)	Rerata±SB (mmHg)	Median (mmHg)
<b>Asetazolamid oral</b>	Awal	30	10,2	18,9	16,0± 2,4	17,3
	2 jam	30	8,5	18,9	12,7± 2,5	12,2
	3 jam	30	7,2	17,3	11,9± 2,3	12,2
	Penurunan stlh 2 jam	30	7,1	0,0	3,3± 1,9	3,3
	Penurunan stlh 3 jam	30	7,1	1,0	4,1± 1,7	4,3
	<b>Dorzolamid 2% topikal</b>	Awal	30	10,2	18,9	15,2± 2,4
2 jam		30	7,1	17,3	12,3± 2,5	12,2
3 jam		30	6,5	17,3	11,7± 2,4	12,2
Penurunan stlh 2 jam		30	6,1	0,0	2,9± 1,4	2,6
Penurunan stlh 3 jam		30	7,1	1,3	3,5± 1,6	2,8

Gambaran perbandingan penurunan tekanan intra okuler antara kedua jenis perlakuan dapat dilihat pada Grafik 1 dibawah ini :



Grafik 1. Gambaran rerata penurunan tekanan intra okuler setelah pemberian obat pada masing-masing perlakuan.

#### IV.3.2. Uji Beda Terhadap 2 Kelompok Menurut Masing-masing Perlakuan

Hasil uji beda antara 2 kelompok menurut masing-masing perlakuan diringkaskan pada tabel 4. Karena data yang diperoleh merupakan data tergantung dengan distribusi tekanan intra okuler awal dan 2 jam tidak normal maka uji statistik yang digunakan adalah uji Wilcoxon Signed Ranks.

Tabel 4. Ringkasan uji beda rerata tekanan intra okuler awal, 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat menurut jenis perlakuan ( digunakan uji Wilcoxon Signed Ranks ).

Jenis Perlakuan	Nilai statistik	TIO awal - TIO 2 jam	TIO awal – TIO 3 jam	TIO 2 jam – TIO 3 jam
Asetazolamid Oral	Nilai Z	-4,633	-4,789	-2,858
	Nilai-p	0,0001	0,0001	0,004
Dorzolamid 2% topikal	Nilai Z	-4,710	-4,788	-3,062
	Nilai-p	0,0001	0,0001	0,002

Dari tabel 4 di atas terlihat bahwa semua uji statistik menunjukkan hasil signifikan ( $p < 0,05$ ), artinya perbedaan tekanan intra okuler awal dengan 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat, maupun tekanan intra okuler 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat pada kedua perlakuan bermakna.



IV.3.3. Uji Beda Terhadap Tekanan Intra Okuler Berdasarkan Jenis Perlakuan  
 Hasil uji beda antara 2 jenis perlakuan terhadap tekanan Intra okuler diringkaskan pada tabel 5 sebagai berikut :

Tabel 5. Ringkasan Hasil Uji Beda Jenis Perlakuan Terhadap Tekanan Intra Okuler (digunakan Uji Mann-Whitney )

Tekanan Intra Okuler	Nilai Mann-Whitney U	Nilai-p
Awal	352,0	0,134
2jam	431,5	0,780
3 jam	425,5	0,713
Penurunan stlh 2 jam	397,5	0,436
Penurunan stlh 3 jam	346,5	0,125

Dapat dilihat pada tabel 5, jenis perlakuan tidak berpengaruh terhadap tekanan intra okuler awal, 2 jam setelah pemberian obat, 3 jam setelah pemberian obat, maupun besarnya penurunan tekanan intra okuler setelah 2 jam dan 3 jam, artinya pasien diberi asetazolamid 500 mg per-oral maupun 1 tetes dorzolamid 2% topikal efeknya terhadap tekanan intra okuler baik pada awal, 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat maupun besarnya penurunan tekanan intra okuler setelah 2 jam dan 3 jam sama efektifnya.

#### IV.3.4. Analisis Efek Samping Obat

Efek samping obat yang dinilai adalah efek samping sistemik yang dapat berupa parestesi, inisial diuresis dan nausea dan terlihat pada tabel 6 berikut ini.

Tabel 6. Efek samping obat

Efek Samping	Asetazolamid oral	Dorzolamid topikal
Parestesi	2 ( 6% )	0 ( 0% )
Diuresis	2 ( 6% )	0 ( 0% )
Nausea	0 ( 0% )	0 ( 0% )

Ternyata efek samping obat hanya terjadi pada 4 sampel, yaitu meliputi 2 kasus ( 6% ) parestesi dan 2 kasus ( 6% ) diuresis dan keempatnya terjadi pada kelompok yang mendapatkan perlakuan A ( asetazolamid oral ), sedangkan pada kelompok

yang mendapatkan perlakuan B ( dorzolamid topikal ) tidak terdapat kasus yang mengalami efek samping.

#### IV.3.5. Analisis Harga Obat

Harga obat asetazolamid oral 250 mg ( Glaucon<sup>R</sup> ) per tablet di dua apotik di lingkungan RSUP Dr. Kariadi per September 2001 adalah Rp.1.370,- dan Rp.1.270,-. Karena setiap sampel membutuhkan asetazolamid 500 mg ( 2 tablet ) maka biaya minimal setiap sampel adalah Rp.2.540,-.

Harga obat dorzolamid 2% topikal ( Trusopt<sup>R</sup> ) per botol berisi 5 ml di apotik Jakarta Eye Centre per September 2001 adalah Rp.140.000,-. Dengan asumsi bahwa setiap 1 ml dapat dipakai 20 tetes sehingga per botol dorzolamid 2% dapat digunakan untuk 100 tetes maka biaya untuk setiap sampel adalah Rp.1.400,-.

## BAB V PEMBAHASAN

Dari data yang terkumpul, karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 1 dimana tampak bahwa jenis kelamin dan rerata umur sampel antara kedua jenis perlakuan hampir sama. Distribusi umur sampel juga hampir sama dengan kelompok asetazolamid oral paling banyak berumur antara 61 – 70 tahun ( 23,3% ), sedangkan kelompok dorzolamid topikal paling banyak berumur antara 51 – 60 tahun ( 20,0% ), jadi karakteristik sampel untuk kedua jenis perlakuan hampir sama.

Dari semua sampel sebanyak 60 orang semuanya dilakukan pengukuran tekanan intra okuler sebanyak tiga kali yaitu pada saat mulai penelitian ( awal ), 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat. Dari tabel 2 terlihat bahwa nilai rerata tekanan intra okuler menunjukkan penurunan pada 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat, sedang penurunan tekanan intra okuler 3 jam setelah pemberian obat lebih besar daripada penurunan tekanan intra okuler 2 jam setelah pemberian obat. Untuk menilai distribusi data tekanan intra okuler dilakukan analisis dengan Kolmogorov-Smirnov Z dimana hasilnya menunjukkan bahwa tekanan intra okuler awal dan 2 jam setelah pemberian obat berbeda bermakna dibandingkan dengan distribusi normal sehingga data ini tidak layak dianalisis dengan teknik statistik parametrik.

Gambaran deskriptif dari tabel 3 menunjukkan bahwa pada kedua kelompok perlakuan rerata tekanan intra okuler awalnya hampir sama yaitu  $16,0 \pm 2,4$  mmHg untuk kelompok perlakuan A dan  $15,2 \pm 2,4$  mmHg untuk kelompok perlakuan B. Pada 2 jam setelah pemberian obat kedua kelompok perlakuan tampak mengalami penurunan rerata tekanan intra okuler masing-masing menjadi  $12,7 \pm 2,5$  mmHg untuk kelompok perlakuan A dan  $12,3 \pm 2,5$  mmHg untuk kelompok perlakuan B ( Grafik 1 ). Demikian juga 3 jam setelah pemberian obat kedua kelompok perlakuan tampak mengalami penurunan rerata tekanan intra okuler dibanding 2 jam setelah pemberian obat dimana masing-masing menjadi  $11,9 \pm 2,3$  mmHg untuk kelompok perlakuan A dan  $11,7 \pm 2,4$  mmHg untuk kelompok perlakuan B ( Grafik 1 ). Besarnya penurunan tekanan intra okuler 2 jam setelah pemberian obat masing-masing adalah  $3,3 \pm 1,9$  mmHg untuk kelompok perlakuan A dan  $2,9 \pm 1,4$  mmHg untuk kelompok perlakuan B, sedangkan untuk 3 jam setelah pemberian obat

masing-masing kelompok turun sebesar  $4,1 \pm 1,7$  mmHg untuk kelompok perlakuan A dan  $3,5 \pm 1,6$  mmHg untuk kelompok perlakuan B. Dari data di atas jelas bahwa pada masing-masing perlakuan terdapat penurunan tekanan intra okuler dari tekanan intra okuler awal ke 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat, juga tampak adanya penurunan tekanan intra okuler dari 2 jam setelah pemberian obat ke 3 jam setelah pemberian obat.

Karena data yang diperoleh adalah data tergantung dengan distribusi data tekanan intra okuler awal dan 2 jam setelah pemberian obat tidak normal maka untuk mengetahui apakah penurunan tekanan intra okuler pada masing-masing kelompok perlakuan tersebut bermakna digunakan uji Wilcoxon Signed Ranks.

Hasil uji statistik pada masing-masing kelompok perlakuan yang tampak pada tabel 4 menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan A penurunan tekanan intra okuler dari awal ke 2 jam setelah pemberian obat turun secara bermakna (  $p < 0,0001$  ), penurunan tekanan intra okuler dari awal ke 3 jam setelah pemberian obat turun secara bermakna (  $p < 0,0001$  ) demikian juga penurunan tekanan intra okuler dari 2 jam setelah pemberian obat ke 3 jam setelah pemberian obat turun secara bermakna (  $p < 0,004$  ). Pada kelompok perlakuan B penurunan tekanan intra okuler dari awal ke 2 jam setelah pemberian obat turun secara bermakna (  $p < 0,0001$  ), dari awal ke 3 jam setelah pemberian obat turun secara bermakna (  $p < 0,0001$  ), demikian juga dari 2 jam setelah pemberian obat ke 3 jam setelah pemberian obat juga turun secara bermakna (  $p < 0,002$  ). Jadi pada kedua kelompok perlakuan terjadi penurunan tekanan intra okuler dari tekanan intra okuler awal yang bermakna, dimana penurunan terbesar terjadi pada 3 jam setelah pemberian obat.

Untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna antara kedua perlakuan dalam menurunkan tekanan intra okuler digunakan uji Mann-Whitney. Dari tabel 5 tampak bahwa jenis perlakuan tidak berpengaruh terhadap tekanan intra okuler awal, 2 jam setelah pemberian obat, 3 jam setelah pemberian obat, maupun besarnya penurunan tekanan intra okuler setelah 2 jam dan 3 jam karena semua nilai  $p$ -nya  $> 0,05$ , artinya pasien diberi asetazolamid 500 mg per oral maupun 1 tetes dorzolamid topikal efeknya terhadap tekanan intra okuler baik pada awal, 2 jam dan 3 jam setelah pemberian obat maupun besarnya penurunan tekanan intra okuler setelah 2 jam dan 3 jam sama efektifnya atau dengan kata lain dorzolamid topikal dengan asetazolamid oral tidak berbeda bermakna efeknya dalam menurunkan tekanan intra okuler. Karena efektifitasnya sama maka

dorzolamid 2% topikal dapat dipakai sebagai substitusi asetazolamid oral untuk menurunkan tekanan intra okuler pada pra bedah ekstraksi katarak.

Efek maksimal obat untuk asetazolamid oral dicapai setelah 2 jam dan bertahan selama 4 sampai 6 jam.<sup>(5,34)</sup> Efek maksimal dorzolamid 2% topikal dicapai dalam 3 jam dan memberikan penurunan tekanan intra okuler sebesar 21%.<sup>(5,36)</sup> Pada penelitian ini pemberian asetazolamid oral memberikan penurunan tekanan intra okuler sebesar 20,6% pada 2 jam setelah pemberian obat dan 25,6% pada 3 jam setelah pemberian obat, sedangkan pemberian dorzolamid 2% topikal memberikan penurunan tekanan intra okuler sebesar 18,9% pada 2 jam setelah pemberian obat dan 22,9% pada 3 jam setelah pemberian obat. Penurunan tekanan intra okuler sebesar 22,9% pada 3 jam setelah pemberian obat pada penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian Sugrue (1996) yang mendapatkan hasil efek maksimal penurunan tekanan intra okuler sebesar 21% pada 3 jam setelah pemberian obat. Pada penelitian ini efek penurunan tekanan intra okuler pada pemberian dorzolamid 2% topikal dengan asetazolamid oral tidak berbeda bermakna, hasil ini berbeda dengan hasil penelitian Maus dkk (1997) yang menunjukkan penurunan tekanan intra okuler sebesar 13% untuk pemberian dorzolamid dan 19% untuk pemberian asetazolamid sehingga perbedaannya bermakna.

Penelitian yang membandingkan efektifitas dorzolamid 2% topikal dengan asetazolamid oral untuk menurunkan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak belum pernah dilakukan sehingga hasil penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Penelitian-penelitian sebelumnya membandingkan dorzolamid 2% topikal dengan asetazolamid oral untuk mencegah kenaikan tekanan intra okuler pasca bedah ekstraksi katarak dengan insisi lebar maupun dengan fakoemulsifikasi dan iridotomi dengan Nd:YAG laser.<sup>(20,21,23-25)</sup> Hasil-hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa dorzolamid 2% topikal sama efektifnya dengan asetazolamid oral atau bahkan lebih baik dalam mencegah kenaikan tekanan intra okuler pasca bedah, sehingga secara umum dapat dikatakan bahwa dorzolamid 2% topikal dengan asetazolamid oral tidak berbeda bermakna efektifitasnya dalam menurunkan tekanan intra okuler pra bedah maupun mencegah kenaikan tekanan intra okuler pasca bedah ekstraksi katarak.

Pada penelitian ini untuk menilai keamanan obat dinilai efek samping sistemik yang berupa parestesi, insial diuresis dan nausea. Dari tabel 6 tampak

bahwa efek samping yang muncul adalah parestesi 2 kasus ( 6% ) dan insial diuresis 2 kasus ( 6% ) yang semuanya berasal dari kelompok perlakuan A, sedangkan kelompok perlakuan B tidak ada yang mengalami efek samping sehingga keduanya tidak dapat diuji secara statistik. Secara biologis tampaknya dorzolamid lebih aman karena pada penelitian ini tidak muncul efek samping sistemik. Penelitian Strahlman dkk (1995), menunjukkan adanya efek samping parestesi sebesar 2% pada pemberian dorzolamid 2% topikal selama 1 tahun.

Beaya yang harus dikeluarkan per pasien berdasarkan analisis harga obat pada penelitian ini tampak dorzolamid 2% 1 tetes yang berharga Rp.1.400,- jauh lebih murah dibandingkan dengan asetazolamid 500 mg yang berharga Rp.2.540,-, sehingga substitusi asetazolamid oral dengan dorzolamid topikal sangat rasional.

## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **KESIMPULAN :**

1. Asetazolamid oral maupun dorzolamid 2% topikal keduanya dapat menurunkan tekanan intra okuler secara bermakna baik pada 2 jam maupun 3 jam setelah pemberian obat.
2. Besarnya penurunan tekanan intra okuler kedua macam obat pada 3 jam setelah pemberian obat lebih besar daripada 2 jam setelah pemberian obat.
3. Dorzolamid 2% topikal dan asetazolamid oral efektifitasnya tidak berbeda bermakna dalam menurunkan tekanan intra okuler pra bedah ekstraksi katarak, sehingga dorzolamid 2% topikal dapat dipakai sebagai substitusi asetazolamid oral.
4. Keamanan obat dorzolamid topikal lebih baik dibanding asetazolamid oral karena tidak dijumpai efek samping sistemik.
5. Biaya yang harus dikeluarkan untuk setiap pasien pada penggunaan 1 tetes dorzolamid 2% topikal lebih murah dibanding asetazolamid oral 500 mg.

#### **SARAN :**

Dengan efektifitas yang sama, keamanan obat lebih baik dan harga obat yang lebih murah maka penggunaan dorzolamid 2% topikal untuk menurunkan tekanan intra okuler pada pra bedah ekstraksi katarak sangat rasional dan dianjurkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lawrence MG. Extracapsular cataract extraction, In : Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology, 1<sup>st</sup> ed., vol.1, W.B Saunders Company, Philadelphia, 1994; 621-40
2. Weinstein GW. Cataract surgery, In : Duane TD, Jaeger FA, eds. Clinical ophthalmology, Revised ed., vol.5, chapter 7, Harper & Row Publisher, Philadelphia, 1986: 1-52
3. Weinstein GW. Cataract surgery, In : Spaeth GL, eds. Ophthalmic surgery principles and practice, W.B Saunders Company, Philadelphia, 1982: 131-90
4. Widagdo SM. Efektifitas asetazolamide sebagai premedikasi operasi intra okuler, Laporan penelitian di Bagian I.P Mata Fak. Kedokteran UNDIP, 1988.
5. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the glaucomas, 7<sup>th</sup> ed., chapter 25, Mosby Inc., St Louis, 1999: 483-97
6. Tripathi RC, Chalam KV, Chew EY, Cibis GW, Kardon RH, Tripathi BJ, et al. Fundamentals and principles of ophthalmology, In: Weingest TA, Liesegang TJ, Slamovits TL, eds. Basic and clinical science course, 2<sup>nd</sup> section, American Academy of Ophthalmology, San Fransisco, 1997: 409-12
7. Palmberg P. A topical carbonic anhydrase inhibitor finally arrives, editorial, Arch Ophthalmol, 1995; 113: 985-6
8. Lippa EA, Carlson LE, Ehinger B, Eriksson LD, Finstorm K, Holmin C, et al. Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, Arch Ophthalmol, 1992; 110: 495-9
9. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, Esposito D, Deasy D, Panbianco D, et al. Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel active topical carbonic anhydrase inhibitor, Arch Ophthalmol, 1993; 111: 1343-50
10. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A six-week dose response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with a one-year extension, Am J Ophthalmol, 1996; 122: 183-94
11. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol and betaxolol, Arch Ophthalmol, 1995; 113: 1009-16



12. Yamazaki Y, Miyamoto S, Sawa M. Effect of topical carbonic anhydrase inhibitor (MK-507) in intraocular pressure of normal human eyes, *Nippon Ganka Gakkai*, 1994; 98(3): 293-7. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1994
13. Nakagami T, Yamazaki Y, Miyamoto S, Sawa M. The time required topical carbonic anhydrase inhibitor (MK-507) to take effect in intraocular pressure of normal human eyes, *Nippon Ganka Gakkai Zashi*, 1995; 99(9): 1022-5. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1995
14. Grunwald JE, Mathur S, DuPont J. Effects of dorzolamide hydrochloride 2% on the retinal circulation, *Acta Ophthalmol Scand*, 1997; 75(3): 236-8. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1997
15. Maren TH, Cavoy CW, Wynns GC, Levy NS. Ocular absorption, blood levels and excretion of dorzolamide, a topically active carbonic anhydrase inhibitor, *J. Ocul Pharmacol Ther*, 1997; 13(1): 23-30. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1997
16. Maus TL, Larsson LI, Mc Laren JW, Brubaker RF. Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans, *Arch Ophthalmol*, 1997; 115(1): 45-9. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1997
17. Van Landingham BD, Mans TL, Brubaker RF. The effect of dorzolamide on aqueous humor dynamics in normal human subjects during sleep, *Ophthalmology*, 1998; 105 (8): 1537-40. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1998
18. Larsson LI, Alm A. Aqueous humor flow in human eyes treated with dorzolamide and different doses of acetazolamide, *Arch Ophthalmol*, 1998; 116(1): 19-24. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1998
19. Martinez A, Gonzales F, Capeans C, Perez R, Sanchez-Salorio M. Dorzolamide effect on ocular blood flow, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40(6): 1270-5. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1999
20. Zohdy GA, Pagers ZA, Lukaris A, Sells M, Robert Harry TJ. A comparison of the effectiveness of dorzolamide and acetazolamide in post operative intraocular pressure rise following phacoemulsification, *JR Coll Surg. Edinb*, 1998; 43(5): 344-6. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed). 1998
21. Rainer G, Menapace R, Schanetterer K, Findl O, Georgopoulos M, VassC. Effect of dorzolamide and latanoprost in intraocular pressure after small incisions cataract

- surgery, *J Cataract Refract Surg*, 1999; 25(12): 1624-9. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1999](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1999)
22. Abbasoglu E, Tekeli O, Celiledogan A, Gursel E. A topical or oral carbonic anhydrase inhibitor to control ocular hypertension after cataract surgery, *Eur J Ophthalmol*, 2000; 10(1): 27-31. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.2000](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.2000)
23. Ladas ID, Baltatzis S, Panagiotidis D, Zafikaris P, Kokolokis SN, Theodossiadis GP. Topical 2,0% dorzolamide vs oral acetazolamide for prevention of intraocular pressure rise after Neodymium: YAG laser posterior capsulotomy, *Arch Ophthalmol*, 1997; 115(10): 1241-4. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1997](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1997)
24. Lachman C, Jorg KM, Trinkmann R. Post operative behaviour of intraocular pressure after posterior capsulotomy in critical evaluation in preventive administration of carbonic anhydrase II inhibitor dorzolamide hydrochloride, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1998; 213(6): 326-30. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1998](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1998)
25. Hartenbaum D, Wilson H, Maloney S, Vacaralli L, Arillac R, Sharpe. A randomized study of dorzolamide in prevention of elevated intraocular pressure after anterior segment laser surgery, *J Glaucoma*, 1999; 8(4): 273-5. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1999](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.1999)
26. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Aqueous humor dynamics, In : Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas, 7<sup>th</sup> ed., Mosby Inc., St Louis, 1999: 21-82
27. Cantor L, Berlin MS, Hodapp EA, Lee DA, Wilson MR. Glaucoma. In : Weingest TA, Liesegang TJ, Slomovits TL, eds. Basic and clinical courses, 10<sup>th</sup> section, American Academy of Ophthalmology, San Fransisco, 1997: 14-24
28. Freddo TF. Ocular anatomy and physiology related to aqueous production and outflow. In : Lewis TL, Ingeret M, eds. Primary care of glaucomas, chap 3, Appleton & Lange, Norwalk, 1993: 23-44
29. Kaufman PL. Aqueous humor dynamics. In : Duane TD, Jaeger EA, eds. Clinical ophthalmology, chap 45, vol. 3. Harper & Row Publisher, Philadelphia, 1986: 1-5
30. Sears ML. Formation of aqueous humor. In : Albert DM, Jacobiec FA, Robinson NL, eds. Basic science principles and practice of ophthalmology, chap 11, vol. 1. WB Saunders Company, Philadelphia, 1994: 182-9

31. Vaughan D, Eva PR. Glaucoma. In : Vaughan DG, Asbury T, Eva PR, eds. *General Ophthalmology*, 14<sup>th</sup> ed., Appleton & Lange, East Norwalk, Connecticut, 1995: 208-25
32. Lalle PA. Tonometry. In : Lewis TL, Fingeret M. eds. *Primary care of the glaucoma*, chap 7. Appleton & Lange, Norwalk, 1993: 107-19
33. Wistrand PJ, Schenholm M, Lönnerholm G. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Invest Ophthalmol & Visual Science*, 1986; 27: 419-28. [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed.1986](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed.1986)
34. Vogel WH, Vogel CU. Pharmacology of antiglaucoma medication. In : Lewis TL, Fingeret M, eds. *Primary care of the glaucomas*, chap 13. Appleton & Lange, Norwalk, 1993: 242-5
35. Havener WH. *Ocular pharmacology.*, 5<sup>th</sup> ed., chap 23, CV Mosby Company, 1983: 575-97
36. Sugrue MF. The preclinical pharmacology of dorzolamide hydrochloride, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *J Ocul Pharmacol Ther*, 1996; 12(3): 363-76 [On line]: URL. [www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed.1996](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed.1996)
37. Mukhtar Z, Liastuti DL, Amahorseja AH. *Perubahan hemodinamika dan terapi hipertensi dari aspek kardiovaskuler*. Bamboedoea, Jakarta, 1996: 25-6