

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tujuan terapi glaukoma adalah mempertahankan fungsi visual pasien serta terkait kualitas hidupnya. Terapi medikamentosa dipertimbangkan sebagai cara efektif untuk mengontrol glaukoma pada tahap awal. Kualitas hidup berkurang pada pasien dengan glaukoma lanjut dapat juga diakibatkan efek samping terapi. Pasien dengan glaukoma pada pemakaian obat topikal jangka panjang memiliki prevalensi tanda dan gejala *dry eye* yang lebih tinggi. <sup>(1-3)</sup>

Terapi lini pertama pada glaukoma primer sudut terbuka/ POAG ( *Primary Open Angle Glaucoma*) adalah terapi medikamentosa topikal yang berfungsi menurunkan produksi akuos humor dan/atau memfasilitasi outflownya. Obat-obat tersebut yaitu: analog prostaglandin, *adrenergic antagonists (beta blocker)*, *adrenergic agonists*, dan *carbonic anhydrase inhibitors*. Analog prostaglandin dan *beta blocker* adalah yang paling banyak diresepkan sebagai terapi lini pertama. Sama halnya dengan banyak obat tetes mata lainnya, obat-obatan ini secara umum mengandung preservatif untuk menjamin keamanannya, bahan aktif dan beberapa zat preservatif yang digunakan dalam obat-obatan ini, mempunyai beberapa efek samping. <sup>(4,5)</sup>

Pasien-pasien glaukoma mempunyai toleransi yang berbeda-beda terhadap terapi topikal dan untuk yang bersamaan dengan *dry eye*, pemberian obat dengan preservatif dapat menimbulkan tanda dan gejala *dry eye* dan lebih lanjut lagi menurunkan kualitas hidup. Selain itu, efek samping terapi dan intoleransi terhadap

obat dapat mengurangi kepatuhan terhadap terapi dan berkontribusi terhadap progresifitas penyakit.<sup>(1)</sup>

Timolol merupakan golongan *beta blocker* yang digunakan secara luas sebagai monoterapi ataupun dengan kombinasi dengan agen lain sebagai manajemen medikamentosa glaukoma. Di Afrika, timolol merupakan terapi lini pertama dan *gold standar* berdasarkan efikasinya dibandingkan dengan agen anti glaukoma lainnya. Timolol merupakan preparat hipotensif dengan harga ekonomis sehingga diresepkan secara luas di berbagai tempat. Timolol tersedia dengan kemasan tanpa preservatif dan dengan preservatif *benzalkonium chloride* (BAK) untuk mencegah kontaminasi mikroba dan mencegah biodegradasi untuk mempertahankan potensi obat. Bahan aktif timolol sendiri telah diamati mengganggu kestabilan tear film dan instabilitas tear film pada *ocular surface* merupakan tanda terjadinya *dry eye*.<sup>(6)</sup>

Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Zimmerman, frekuensi iritasi pada mata didapatkan setelah beberapa minggu pemakaian obat topikal anti glaukoma, dan didapatkan lebih tinggi pada obat dengan preservatif daripada tanpa preservatif. Secara *in vitro* efek toksik dari preservatif sangat cepat terjadi, 0,007 % *benzalkonium chloride* menginduksi lisisnya 50 % sel-sel epitel yang dikultur dalam waktu kurang dari 2 menit.<sup>(3)</sup>

Kerusakan klinis tear film dan penurunan densitas sel goblet terlihat setelah pemberian timolol 0,5 % dengan preservatif. Hal ini disebutkan oleh Hereras et al pada tahun 1992, didapatkan nilai schirmer dan tear *break up* time secara signifikan menurun dalam bulan pertama terapi dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>dikutip dari kepustakaan no.(7)</sup> Ramli et al pada tahun 2013 mendapatkan nilai TBUT abnormal

pada pasien yang menggunakan timolol 0,5 % tanpa preservatif setelah pemakaian obat timolol 0,5 % selama 3 bulan.<sup>(8,9)</sup>

Ishibasi T et al pada tahun 2002 melakukan penelitian membandingkan efek timolol dan levobunolol terhadap *ocular surface* dan menemukan kelompok pemakai timolol nilai TBUTnya menurun secara signifikan pada minggu keempat.<sup>(10)</sup>

Pemeriksaan sitologi impresi dilakukan oleh Turakli E et al pada tahun 1997 untuk menilai 32 pasien yang menggunakan timolol, dimana ditemukan terdapatnya metaplasia konyungtiva dibandingkan dengan kelompok kontrolnya.<sup>(11)</sup> Sementara Verde JE pada tahun 2016 dalam penelitiannya menyatakan sudah terdapat penurunan sel goblet dengan pemeriksaan sitologi impresi pada bulan pertama pada pasien yang memakai timolol, disertai penurunan nilai TBUT dan schirmer.<sup>(12)</sup>

Obat-obat topikal berhubungan dengan efek samping yang tidak hanya disebabkan oleh bahan aktif tetapi juga oleh zat pengawet. *Benzalkonium chloride* (BAK) merupakan pengawet yang paling banyak digunakan, memiliki efek sitotoksik dan proinflamasi pada *ocular surface* dan menginduksi metaplasia skuamos epitel konyungtiva, juga menurunkan jumlah sel goblet.<sup>(1,13)</sup>

Ilechie A meneliti populasi di Afrika pada tahun 2016 dan menemukan nilai TBUT yang lebih rendah pada pemakaian timolol dengan preservatif dibandingkan dengan nilai TBUT pada pemakaian timolol tanpa preservatif.<sup>(6)</sup>

*Tear film* adalah elemen kunci untuk kualitas bayangan dan kesehatan *ocular surface* dan dapat berubah oleh beberapa kondisi yang mengganggu homeostasis yang diatur oleh *neuroimmunoendocrine network*.<sup>(14)</sup>

*Dry eye* merupakan penyakit kronis dan multifaktorial dari *tear* dan *ocular surface* yang menyebabkan gejala ketidaknyamanan, gangguan visual, dan instabilitas *tear film* dengan gangguan potensial terhadap *ocular surface*, disertai dengan peningkatan osmolaritas *tear film*, dan inflamasi *ocular surface*. (8,15-18)

Studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien yang memakai sejumlah obat tetes mata dengan pengawet dalam jangka waktu lama memiliki tanda dan gejala *ocular surface disease* yang lebih serius.<sup>(1,3)</sup>

Beberapa studi telah melaporkan semakin tingginya persentase pasien dengan tanda dan gejala klinis *dry eye*. Pisella et al pada tahun 2002 melakukan survey epidemiologik 4107 pasien dengan glaukoma untuk menentukan tingkat gejala okular dan tanda konyungtiva, kornea, dan palpebra pada praktik klinis rutin. Di antara pasien-pasien yang menggunakan obat-obatan dengan preservatif, prevalensi gejala yang ditemukan adalah 43 % dengan ketidaknyamanan selama pemakaian obat, 40 % dengan rasa terbakar atau tersengat, 31 % dengan sensasi benda asing, 21 % dengan mata berair, dan 18 % dengan gatal. Insidensi tanda dan gejala yang berhubungan dengan jumlah obat dengan preservatif yang diteteskan secara signifikan lebih rendah, dengan hubungan terhadap semua kriteria studi, dalam sekelompok pasien yang diobati dengan *beta blocker* tanpa preservatif, dan lebih rendah ketika ditukar menjadi obat tanpa preservatif atau ketika menghentikan pemakaian sejumlah obat yang mengandung BAK.<sup>(3)</sup> Studi yang sama telah dilakukan oleh Jaenen et al tahun 2007 di Italia, Belgia, dan Portugal, dan semuanya mendapatkan hasil yang relatif sama. Data yang dikumpulkan dari 9658

pasien memperlihatkan insidensi gejala okular berkisar dari 30 sampai 50 %.<sup>(dikutip dari kepustakaan no.(7))</sup>

Prevalensi *dry eye* pada pasien dengan terapi glaukoma topikal juga dievaluasi Ramli et al di Malaysia pada tahun 2013 dimana didapatkan hasil yang bervariasi dari 37 sampai 91 %, tergantung dari jenis tes klinisnya.<sup>(8)</sup>

Pada tahun 2015 oleh Cvenkel B et al di Slovenia meneliti 109 pasien glaukoma dan kontrol, didapatkan nilai TBUT yang lebih rendah dan *grading* Nelson yang lebih tinggi pada pemeriksaan sitologi impresi pada pasien glaukoma daripada kelompok kontrol. Saade CE et al di Kanada mendapatkan hasil yang serupa, pasien glaukoma memiliki TBUT yang abnormal dan pewarnaan daripada kelompok kontrol.<sup>(1,19)</sup>

Terapi anti glaukoma topikal sering berhubungan dengan gejala dan tanda toksisitas, perubahan inflamasi *ocular surface* dan penurunan *tear break up time* (TBUT). TBUT adalah pemeriksaan untuk mengevaluasi stabilitas *precorneal tear film*, gangguan stabilitas *tear film* dipicu oleh penurunan osmolaritas *tear film* karena evaporatif (lapisan lipid), gangguan ekspresi musin, serta kehilangan sel goblet. Untuk defisiensi musin dan kehilangan sel goblet yang lebih spesifik dapat dievaluasi dengan pemeriksaan sitologi impresi. Begitu pula dengan tes *Schirmer* dapat dilakukan untuk mengevaluasi *aqueous tear deficiency*.<sup>(13,22-24)</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

Glaukoma dan *dry eye* merupakan dua kondisi yang sering dihadapi secara bersamaan, dan prevalensinya dapat lebih tinggi dari yang awalnya dipikirkan. Dalam praktik klinis, terapi glaukoma dapat berlangsung dalam jangka waktu yang lama. *The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* menyatakan 75

% pasien menggunakan dua atau lebih obat dalam dua tahun awal terapi glaukoma.<sup>(25,26)</sup>

Timolol merupakan obat topikal anti glaukoma yang digunakan secara luas sebagai monoterapi. Selain preservatif, bahan aktif timolol sendiri mengganggu kestabilan tear film, dimana instabilitas tear film pada *ocular surface* adalah tanda dari *dry eye* dan berpotensi menurunkan kualitas hidup dan memicu ketidakpatuhan terhadap medikasi anti glaukoma.<sup>(6)</sup>

BAK merupakan zat preservatif yang paling banyak dipergunakan dalam preparat oftalmik, termasuk timolol. BAK mengandung *detergent*, berefek negatif pada *ocular surface*, yaitu menurunkan stabilitas *precorneal tear film* dan meningkatkan evaporasi. Selain itu, bahan aktif obat anti glaukoma sendiri diketahui berperan dalam terjadinya gejala *dry eye* pada pasien glaukoma.<sup>(3,27,28)</sup>

Pada evaluasi klinis pasien *dry eye* tidak ada *gold standar* yang ditetapkan. Karena gangguan pada *ocular surface* tidak hanya menyebabkan mata kering, mata merah, gatal, fotofobia, dan ketidaknyamanan lainnya, sehingga penting untuk evaluasi klinis yang baik dan lengkap (pertimbangan untuk pemeriksaan *tear film*, *tear break up time*, sitologi impresi, dan pewarnaan konyungtiva dan kornea) serta evaluasi kualitas hidup pasien secara menyeluruh.<sup>(28,29)</sup>

Berdasarkan rumusan masalah diatas peneliti ingin menilai pengaruh pemakaian timolol 0,5 % tanpa dan dengan BAK terhadap perubahan *tear fim*.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui perubahan *tear film* akibat pemberian timolol 0,5% tanpa dan dengan BAK.

#### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui pengaruh timolol 0,5 % tanpa dan dengan BAK terhadap perubahan nilai *Schirmer I*.
2. Mengetahui pengaruh timolol 0,5 % tanpa dan dengan BAK terhadap perubahan nilai *Tear Break Up Time*.
3. Mengetahui pengaruh timolol 0,5 % tanpa dan dengan BAK terhadap perubahan sitologi impresi konyungtiva.

### **1.4 Manfaat penelitian**

#### **1.4.1 Bidang Pendidikan**

Dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam mendeteksi perubahan *tear film* pada pasien glaukoma yang memakai timolol 0,5 % tanpa dan dengan BAK.

#### **1.4.2 Bidang Klinik**

Meningkatkan ketajaman *clinical judgement* dalam diagnosis dan mampu mengoptimalkan terapi serta memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai pengaruh timolol 0,5 % tanpa dan dengan BAK terhadap perubahan *tear film*.

#### **1.4.3 Bidang Penelitian**

Dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

#### 1.4.4 Bidang Masyarakat

Memberi edukasi kepada masyarakat khususnya penderita glaukoma tentang pengaruh obat anti glaukoma (timolol 0,5 %) dan bahan pengawet obat terhadap lapisan air mata dan *dry eye* yang akan mempengaruhi kualitas hidup.

