

TERAPI PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA: SEBUAH REVIEW SISTEMATIK

Nyoman Budhi Wirananda Setiawan¹, I Gusti Ayu Ratna Suryaningrum², I Wayan Eka Sutyawan², Deasy Sucicahyati Mendala³

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Mata, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

³Departemen Ilmu Kesehatan Mata, RSUD Mangusada, Badung, Bali, Indonesia

e-mail: budhiwirananda27@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang: *Pseudoexfoliation glaucoma* merupakan *secondary open-angle glaucoma* yang disebabkan oleh akumulasi protein fibril pada *trabecular meshwork*. Obat, bedah, laser, atau kombinasi terapi merupakan pilihan terapi yang tersedia saat ini. *Review* sistematis ini bertujuan untuk membandingkan beberapa terapi-terapi tersebut terhadap tekanan intraokular serta komplikasi/efek samping pada pasien dengan *pseudoexfoliation glaucoma*. **Metode:** Kami mengambil sumber data berupa studi primer dari database elektronik yaitu MEDLINE dan Cochrane dalam rentang tahun 2010-2020, berbahasa Inggris, dengan desain studi *clinical trial* atau observasional. Setelah dilakukan ekstraksi data maka dilanjutkan dengan penilaian terhadap abstrak, desain studi, partisipan, *outcome*, *risk of bias*, dan *strength of evidence*. **Hasil:** *Outcome* dalam penelitian sangat bervariasi yang kami kelompokkan menjadi dua variabel yaitu tekanan intraokular dan komplikasi/efek samping. Rerata penurunan TIO berkisar antara 4,71 mmHg (dengan SLT pada perilibus) hingga 14,00 mmHg (dengan trabekulektomi + bevacizumab). Komplikasi yang umum ditemui yaitu inflamasi pada *anterior chamber*. **Limitasi:** Banyak studi memaparkan *outcome* yang heterogen dan beberapa partisipan penelitian tidak murni menggunakan pasien *pseudoexfoliation glaucoma*. **Kesimpulan:** Beberapa terapi obat, bedah, laser, maupun kombinasi untuk *pseudoexfoliation glaucoma* efektif dalam menurunkan tekanan intraokular. Meskipun demikian, perlu adanya perhatian terkait beberapa komplikasi akibat terapi-terapi tersebut.

Kata kunci : terapi, *pseudoexfoliation glaucoma*, review sistematis.

ABSTRACT

Background: *Pseudoexfoliation glaucoma* is a secondary open-angle glaucoma caused by the accumulation of fibril protein in the trabecular meshwork. Medication, surgery, laser, or a combination of therapy are currently available therapeutic options. This systematic review aims to compare these therapies to intraocular pressure and complications/side effects in patients with *pseudoexfoliation glaucoma*. **Methods:** We took data sources in the form of primary studies from electronic databases, such as MEDLINE and Cochrane, in the period 2010-2020, in English, with a clinical trial or observational study design. After data extraction is carried out, then followed by an assessment of the abstract, study design, participants, outcomes, risk of bias, and strength of evidence. **Results:** The outcome in the study varied widely which we classified into two variables: intraocular pressure and complications/side effects. IOP reduction ranged from 4.71 mmHg (with SLT on the perilibus) to 14.00 mmHg (with trabeculectomy + bevacizumab). A common complication is inflammation of the anterior chamber. **Limitations:** Many studies have described heterogeneous outcomes and some of the participant studies did not purely use *pseudoexfoliation glaucoma* patients. **Conclusion:** Several medication, surgical, laser, or combination therapies for *pseudoexfoliation glaucoma* are effective in reducing intraocular pressure. However, it is necessary to pay attention regarding some of the complications as a result of these therapies.

Keywords : therapy, *pseudoexfoliation glaucoma*, systematic review.

1. PENDAHULUAN

Pseudoexfoliation glaucoma (PEG) adalah komplikasi dari *pseudoexfoliation syndrome* yang dicirikan dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO) yang berdampak pada kerusakan saraf optik dan lapang pandang yang disebabkan oleh akumulasi protein fibril pada *trabecular meshwork* (TM).^{1,2} Aspek epidemiologi dari PEG bervariasi tergantung pada umur, jenis kelamin, dan etnis.³ PEG ini tergolong *secondary open-angle glaucoma* (SOAG) yang paling sering ditemui di dunia.⁴

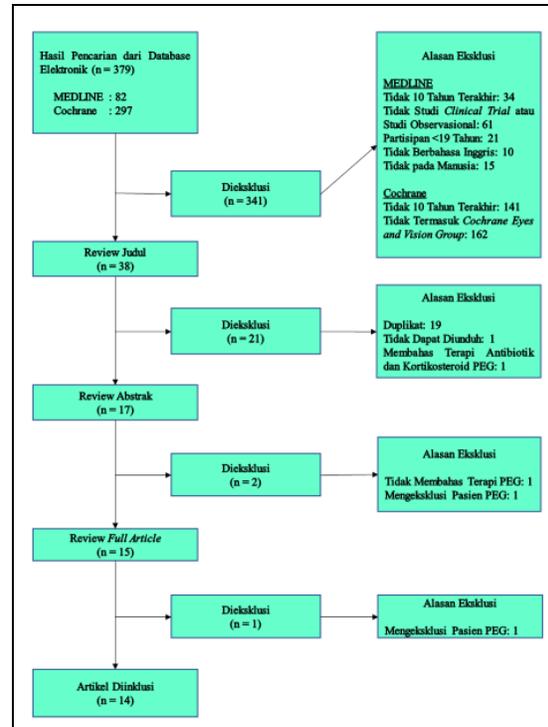
Terdapat beberapa pilihan terapi dalam tatalaksana PEG. Terapi yang tersedia untuk PEG antara lain: obat-obatan (latanoprost, travoprost, dan dorzolamide), bedah (trabekulektomi, *minimally invasive glaucoma surgery* (MIGS), trabekulektomi *ab-interno*, aspirasi trabekular, bedah katarak, viskocanalostomi, *filtering surgery*, *ExPress Implant*, dan *aqueous shunt implantation*), dan laser (*argon laser trabeculoplasty* (ALT) dan *selective trabeculoplasty* (SLT)).³ Tujuan utama terapi glaukoma ini yaitu menurunkan TIO. Hal tersebut karena dengan menurunkan TIO, maka akan menghambat progresivitas glaukoma.⁵ Dalam perjalanan alamiah penyakit glaukoma, dilaporkan bahwa insidensi kebutaan muncul 20 tahun setelah diagnosis.⁶ Adanya penurunan lapang pandang sebagai akibat kerusakan saraf optik terjadi beberapa tahun kemudian, maka penurunan TIO penting dilakukan sejak dini.⁵

Glaukoma berdasarkan kerusakan papil saraf optiknya, dibedakan menjadi 3 derajat, yaitu glaukoma ringan, glaukoma sedang, dan glaukoma berat. Glaukoma ringan yaitu glaukoma dengan *optic disc cupping* namun belum ada penurunan lapang pandang. Glaukoma sedang yaitu glaukoma yang sudah terjadi neuropati *glaucomatous* dengan penurunan lapang pandang tidak dalam 5° fiksasi. Glaukoma berat yaitu glaukoma dengan penurunan lapang pandang pada kedua hemisfer atau dalam 5° fiksasi. Terdapat beberapa target TIO berdasarkan derajat glaukoma tersebut. Derajat glaukoma ringan, target TIO awal dipertahankan 15-17 mmHg; glaukoma sedang dipertahankan 12-15 mmHg; dan glaukoma berat dipertahankan 10-12 mmHg.²⁷

Review sistematis ini akan menyajikan perbandingan terapi PEG dilihat dari hasil TIO dan komplikasi/efek samping dari pilihan terapi yang tersedia untuk PEG.

2. METODE

Tanggal 25 Oktober 2020, kami mencari laman MEDLINE dan Cochrane untuk studi primer. Selanjutnya kami memasukkan kriteria inklusi dan eksklusi terhadap studi primer tersebut.



Gambar 1. Bagan Seleksi Studi Primer

Kami melakukan skrining terhadap studi *clinical trial* dan observasional. Kami menggunakan studi dengan terapi yang digunakan pada pasien PEG seperti terapi obat, bedah, dan laser. Apabila terdapat ketidaksetujuan mengenai kelayakan artikel studi primer tersebut akan dibahas melalui bagian "Diskusi".

Data diekstraksi kemudian dilakukan penilaian kualitas data. Apabila terdapat ketidaksetujuan yang terjadi dalam proses *review* artikel akan disampaikan melalui bagian "Diskusi". Kami mengekstrak penjelasan pada tiap studi terkait populasi, intervensi, *comparison* dan *outcome*. Kami menggunakan *Cochrane Collaboration's tool* untuk menilai *risk of bias* dari studi *clinical trial* dan versi modifikasi dari *Newcastle-Ottawa Scale* untuk menilai studi observasional.

Kami menginklusi studi dengan pasien PEG berusia 19 tahun ke atas. Bagian intervensi dan *comparison*, kami menggunakan terapi obat, bedah, atau laser. Kami menginklusi studi yang mencantumkan obat-obatan, seperti: latanoprost, travoprost, dan dorzolamide. Dalam terapi bedah, studi yang diinklusi yaitu yang mencantumkan: trabekulektomi, MIGS, trabekulektomi *ab-interno*, aspirasi trabekular, bedah katarak, viskocanalostomi, *filtering surgery*, *ExPress Implant*, dan *aqueous shunt implantation*. Terapi laser yang kami inklusi antara lain: ALT dan SLT.

Outcome yang kami inklusi yaitu TIO atau komplikasi/efek samping. Desain studi yang kami inklusi yaitu studi dengan desain studi klinis, uji klinis, uji klinis fase 1-4, protokol uji klinis, uji klinis terkontrol, studi observasional, uji klinis pragmatis, atau *randomized controlled trial* (RCT).

Topik lain yang diinklusi antara lain: operasi glaukoma yang dikombinasikan dengan prosedur lain, studi terapi adjuvan, dan terapi kombinasi; dengan tahun publikasi dari 2010-2020; berbahasa Inggris.

Kami melakukan pengumpulan artikel dari studi primer yang dipublish dari tahun 2010. Karena banyaknya variabilitas intervensi, interval *follow-up*, dan *outcome*, kami hanya fokus pada sintesis kualitatif berupa *review* sistematis dan tidak mencantumkan sintesis kuantitatif berupa meta-analisis. Kami menilai *risk of bias*, konsistensi, *directness*, dan presisi dari isi studi primer yang tersedia menggunakan panduan *strength of evidence* pada pedoman “*Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*”. Kami membuat pernyataan pada *strength of evidence* berdasarkan penilaian studi primer dengan panduan tersebut. Adanya ketidaksetujuan saat

melakukan penilaian tersebut akan dibahas pada bagian “Diskusi”.

3. HASIL

Hasil pencarian ditemukan 379 publikasi dan setelah dilakukan eksklusi, didapatkan 14 artikel yang layak untuk diinklusi dalam *review* sistematis ini. Hasil studi primer disajikan ringkas dalam **Tabel 1, 2, dan 3**. Hasil-hasil berikut disajikan relevan untuk para dokter, terutama dokter spesialis mata.

Tabel 1. Rangkuman Penurunan Tekanan Intraokular

Intervensi	Penurunan TIO	Nilai P	Ref.
Tafluprost-Timolol <i>Fixed Dose Combination</i>	8,62-10,25 mmHg (31,8-36,7%)	< 0,001	[7]
Tafluprost-Timolol <i>Unfixed Dose Combination</i>	5,38-11,35 mmHg (21,3-41,2%)	< 0,001	
DTFC	7,3 ± 1,9 hingga 8,1 ± 2,0 mmHg	Tidak Berbeda Bermakna	[9]
BTFC	7,5 ± 2,0 hingga 8,6 ± 2,6 mmHg		
Bevacizumab	11,76 ± 5,51 mmHg	0,669	[11]
MMC	13,43 ± 5,92 mmHg		
Bevacizumab	14,00 ± 6,72 mmHg	0,049	[12]
Plasebo (<i>Balanced Salt Solution</i>)	10,73 ± 6,42 mmHg		
SLT + Prostaglandin	6,35 mmHg	0,31	[13]
SLT + Nonprostaglandin	5,77 mmHg		
Fakoviskokanalostomi pada PEG	12,2 mmHg (49,7%)	0,001	[15]
Fakoviskokanalostomi pada POAG	6,7 mmHg (30,9%)		
SLT pada Lokasi yang Sama	5 mmHg	0,137	[17]
SLT pada Lokasi yang Berbeda	5 mmHg		
SLT pada Perilimbus	4,71 mmHg (23,4%)	0,528	[18]
SLT pada TM	5,14 mmHg (27,1%)		
XEN45 <i>gel stent</i> + mitomycin C ± fakoemulsifikasi pada pasien PEG berat	9,5 ± 9 mmHg (32,2%)	< 0,001	[19]
XEN45 <i>gel stent</i> + mitomycin C ± fakoemulsifikasi pada pasien non-PEG berat	5,9 ± 9 mmHg (18,9%)	0,011	
Trabekulektomi dan MMC pada TIO <i>corneal compensated</i>	6,46 ± 3,5 mmHg	0,001	[20]
Trabekulektomi dan MMC pada TIO Goldmann- <i>correlated</i>	7,42 ± 3,28 mmHg	< 0,001	
Trabekulektomi dan MMC pada TIO Goldmann <i>applanation tonometer</i>	7,58 ± 2,2 mmHg	< 0,001	

Tabel 2. Bukti *Outcome* Penurunan Tekanan Intraokular

Studi Primer Diinklusi, n	Yang Dibandingkan	Hasil Utama	<i>Strength of Evidence</i>	Ref.
Terapi Obat 7 artikel 574 pasien	Kombinasi tanpa pengawet terfiksir dari tafluprost 0,0015% dan timolol 0,5% vs. Kombinasi tanpa pengawet tidak terfiksir dari tafluprost 0,0015% dan timolol 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> Kombinasi tanpa pengawet terfiksir dari tafluprost 0,0015% dan timolol 0,5% menunjukkan penurunan TIO yang signifikan pada PEG, dan unggul digunakan pada pasien PEG dengan <i>dry eye</i> karena bersifat tanpa pengawet. Penurunan TIO sama-sama signifikan bila dibandingkan dengan kondisi <i>baseline</i> pada kedua kelompok. 	<i>Moderate</i>	[7]
	Bimatoprost 0,03% QOD-HS vs. Bimatoprost 0,03% QHS	<ul style="list-style-type: none"> Perbedaan fluktuasi TIO antara bimatoprost QOD-HS dan QHS tidak berbeda bermakna, sehingga bimatoprost QOD-HS efektif untuk mengontrol TIO pada pasien POAG ataupun PEG yang memiliki masalah efek samping dengan bimatoprost 0,03% QHS. 	<i>Moderate</i>	[8]
	BTFC vs. DTFC	<ul style="list-style-type: none"> Kedua bentuk <i>fixed combination</i> sama-sama efektif dalam menurunkan TIO pada pasien PEG. TIO diurnal tidak berbeda bermakna antara BTFC dan DTFC sebagai terapi lini pertama pada pasien PEG. 	<i>Moderate</i>	[9]
	Travoprost vs. Timolol Maleat vs. Brinzolamide	<ul style="list-style-type: none"> Brinzolamide menurunkan peningkatan TIO jangka pendek (<i>spike</i> dari TIO) pascaoperasi katarak dengan lebih efektif dibandingkan travoprost atau timolol setelah 4-8 jam dilakukan fakoemulsifikasi. 	<i>High</i>	[10]

	Bevacizumab 1,25 mg <i>intracameral</i> vs. MMC	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Single dose</i> 1,25 mg <i>intracameral</i> bevacizumab lebih baik tingkat kesuksesannya dalam trabekulektomi untuk menurunkan TIO daripada MMC. 	<i>Moderate</i>	[11]
	Bevacizumab 1,25 mg <i>intracameral</i> vs. Plasebo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Single dose</i> 1,25 mg <i>intracameral</i> bevacizumab lebih baik tingkat kesuksesannya dalam trabekulektomi untuk menurunkan TIO daripada plasebo (<i>balanced salt solution</i>) 	<i>Moderate</i>	[12]
	Pasien yang diterapi SLT yang diberikan prostaglandin vs. Pasien yang diterapi SLT yang tidak diberikan prostaglandin	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan TIO tidak berbeda bermakna antara kelompok yang diberikan prostaglandin dan yang tidak diberikan prostaglandin. 	<i>Moderate</i>	[13]
<u>Terapi Bedah</u> 3 Artikel 877 pasien	Trabekulektomi pada mata kontralateral vs. Tidak mendapatkan trabekulektomi pada mata kontralateral	<ul style="list-style-type: none"> • Partisipan yang menolak pembedahan pada mata kontralateral memiliki TIO mata kontralateral yang lebih rendah. 	<i>Moderate</i>	[14]
	Fako-viskokanalostomi pada pasien PEG dengan katarak yang tidak terkontrol obat vs. Fako-viskokanalostomi pada pasien POAG dengan katarak yang tidak terkontrol obat	<ul style="list-style-type: none"> • Fakoviskokanalostomi dapat menjadi alternatif pembedahan yang efektif dan aman karena menunjukkan kontrol TIO yang bagus untuk PEG maupun POAG. • Pasien PEG memiliki penurunan TIO yang lebih besar dan kebutuhan akan obat-obatan yang lebih sedikit dibandingkan dengan pasien POAG. 	<i>Moderate</i>	[15]
	Trabectome pada PEG vs. Trabectome pada POAG	<ul style="list-style-type: none"> • Trabectome memiliki tingkat kesuksesan yang lebih baik untuk PEG dibandingkan POAG. 	<i>Low</i>	[16]

<u>Terapi Laser</u> 2 Artikel 108 Pasien	SLT pada area TM yang sama vs. SLT pada area TM yang berbeda	<ul style="list-style-type: none"> Tidak terdapat perbedaan signifikan pada TIO pasca dua prosedur SLT pada kelompok dengan lokasi SLT yang sama dan lokasi SLT yang berbeda. 	<i>Moderate</i>	[17]
	SLT pada sklera perilimbus vs. SLT pada TM	<ul style="list-style-type: none"> SLT yang dilakukan pada sklera perilimbus memiliki efikasi yang sama dengan SLT pada TM dalam 1 tahun <i>follow-up</i>. 	<i>Moderate</i>	[18]
<u>Terapi Kombinasi</u> 2 Artikel 78 Pasien	Bedah XEN45 <i>Gel Stent</i> + MMC ± Fakoemulsifikasi pada pasien PEG berat vs. Bedah XEN45 <i>Gel Stent</i> + MMC ± Fakoemulsifikasi pada pasien non-PEG berat	<ul style="list-style-type: none"> Implan <i>Gel Stent</i> XEN45 memiliki efikasi yang sama dalam menurunkan TIO PEG berat maupun non-PEG berat. 	<i>Moderate</i>	[19]
	Trabekulektomi dan MMC pada PEG vs. Trabekulektomi dan MMC pada POAG	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat penurunan yang signifikan pada TIO <i>corneal-compensated</i>, TIO <i>Goldmann-correlated</i>, dan TIO <i>Goldmann applanation tonometer</i> yang diamati setelah operasi pada kelompok PEG. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditunjukkan pada parameter TIO <i>corneal-compensated</i>, TIO <i>Goldmann-correlated</i>, dan TIO <i>Goldmann applanation tonometer</i> antara kedua kelompok. 	<i>Moderate</i>	[20]

Tabel 3. Bukti *Outcome* Komplikasi/Efek Samping.

Studi Primer Diinklusi, n	Yang Dibandingkan	Hasil Utama	<i>Strength of Evidence</i>	Ref.
<u>Terapi Obat</u> 5 Artikel 381 Pasien	Bevacizumab 1,25 mg <i>intracameral</i> vs. MMC	<ul style="list-style-type: none"> <i>Early filtering bleb</i> lebih sering terjadi pada kelompok yang diberikan bevacizumab. 	<i>Moderate</i>	[11]

	Bevacizumab 1,25 mg <i>intracameral</i> vs. Plasebo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Early filtering bleb</i> lebih sering terjadi pada kelompok yang diberikan bevacizumab. 	<i>Moderate</i>	[12]
	Pasien yang diterapi SLT yang diberikan prostaglandin vs. Pasien yang diterapi SLT yang tidak diberikan prostaglandin	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan inflamasi tidak berbeda bermakna antara kelompok yang diberikan prostaglandin dan yang tidak diberikan prostaglandin. 	<i>Moderate</i>	[13]
	Bimatoprost 0,03% QOD-HS vs. Bimatoprost 0,03% QHS	<ul style="list-style-type: none"> • Semua pasien melaporkan toleransi yang lebih baik pada bimatoprost-induced hyperemia QOD-HS dibandingkan QHS. 	<i>Moderate</i>	[8]
	BTFC vs. DTFC	<ul style="list-style-type: none"> • Setiap efek samping pada kedua kelompok, secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. • Efek samping yang paling sering diamati yaitu sensasi terbakar atau menyengat: empat pasien pada kelompok BTFC dan dua pasien dalam kelompok DTFC. • BTFC dihentikan pada dua pasien karena reaksi alergi. • Tidak ada efek samping sistemik yang dianggap terkait dengan pengobatan studi. 	<i>Moderate</i>	[9]
Terapi Bedah 2 Artikel 219 Pasien	Trabekulektomi pada mata kontralateral vs. Tidak mendapatkan trabekulektomi pada mata kontralateral	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak terdapat perbedaan signifikan pada fungsi visual dan gejala mata lokal pada mata yang dilakukan trabekulektomi dan tidak dilakukan trabekulektomi pada mata kontralateral. • Partisipan yang menolak pembedahan pada mata kontralateral cenderung mengalami hipotoni setelah trabekulektomi pada mata yang dioperasi. 	<i>Moderate</i>	[14]

	<p>Fako-viskocanalostomi pada pasien PEG dengan katarak yang tidak terkontrol obat vs. Fako-viskocanalostomi pada pasien POAG dengan katarak yang tidak terkontrol obat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Frekuensi komplikasi sebanding pada PEG maupun POAG yang dilakukan fakoviskocanalostomi • <i>Dehiscence zonular</i> hanya terjadi pada kelompok PEG. • TIO <i>spike</i> merupakan satu-satunya komplikasi yang dilaporkan pada kedua kelompok. • Tidak ada hifema pascaoperasi, deposisi fibrin, atau iritis berlebih pada kedua kelompok. • Tidak ada pendangkalan <i>anterior chamber</i>, hipotoni (TIO = 5 mmHg), pelepasan koroid, atau endoftalmitis. 	<i>Moderate</i>	[15]
<p><u>Terapi Laser</u> 2 Artikel 108 Pasien</p>	<p>SLT pada area TM yang sama vs. SLT pada area TM yang berbeda</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat inflamasi tidak berbeda signifikan pada kedua kelompok, baik 2 jam, 1, 3, ataupun 6 bulan setelah terapi SLT kedua. • Tidak ada TIO <i>spike</i> yang didefinisikan sebagai peningkatan TIO lebih dari 6 mmHg dari awal, terdeteksi pada setiap interval waktu yang diuji. 	<i>Moderate</i>	[17]
	<p>SLT pada sklera perilimbus vs. SLT pada TM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Semua komplikasi ringan dan sembuh total dalam waktu 1 minggu setelah prosedur. • Tingkat komplikasi secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol. • Tingkat inflamasi <i>anterior chamber</i> dan keratitis superfisial juga lebih tinggi secara signifikan pada kelompok kontrol. • Tidak ada kasus edema kornea yang ditemukan. 	<i>Moderate</i>	[18]
<p><u>Terapi Kombinasi</u> 2 Artikel 78 Pasien</p>	<p>Trabekulektomi dan MMC pada PEG vs. Trabekulektomi dan MMC pada POAG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Karakteristik biomekanik kornea, seperti <i>corneal hysteresis</i> terdapat perubahan selama pembedahan baik pada PEG maupun POAG. • Laju perubahan tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok. 	<i>Moderate</i>	[20]

	<p>Bedah XEN45 <i>Gel Stent</i> + MMC ± Fakoemulsifikasi pada pasien PEG berat vs. Bedah XEN45 <i>Gel Stent</i> + MMC ± Fakoemulsifikasi pada pasien non-PEG berat</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sepanjang periode <i>follow-up</i>, BCVA sedikit menurun pada kedua kelompok. • Komplikasi lain yaitu tersentuhnya iris dengan ujung <i>stent</i> dan hipotensi (TIO < 6 mmHg) yang menetap selama bulan pertama pascaoperasi. • Hipotensi tersebut tidak menyebabkan makulopati dan sembuh tanpa komplikasi lebih lanjut pada bulan berikutnya. 	<i>Moderate</i>	[19]

4. PEMBAHASAN

Beberapa terapi obat yang efektif dalam menurunkan TIO pasien PEG yakni sebagai berikut. Pertama, kombinasi tanpa pengawet terfiksir dari tafluprost 0,0015% dan timolol 0,5% menunjukkan penurunan TIO yang signifikan pada PEG, dan unggul digunakan pada pasien PEG dengan *dry eye* karena sifat *preservative-free*.⁷ Suatu studi observasional juga menunjukkan hasil serupa yaitu kombinasi tanpa pengawet terfiksir dari tafluprost 0,0015% dan timolol 0,5% sangat efektif dan aman bagi pasien glaukoma sudut terbuka.²¹ Kedua, bimatoprost yang diadministrasi QOD-HS lebih efektif untuk mengontrol TIO pada pasien PEG yang memiliki masalah efek samping dengan bimatoprost 0,03% QHS. Belum ada studi lain dengan topik serupa untuk dilakukan komparasi.⁸ Ketiga, *brinzolamide* menurunkan peningkatan TIO jangka pendek (*spike* dari TIO) pascaoperasi katarak dengan lebih efektif dibandingkan travoprost atau timolol setelah 4-8 jam dilakukan fakoemulsifikasi.¹⁰ Suatu penelitian *case-control* prospektif meneliti pengaruh *brinzolamide* yang signifikan secara statistik menurunkan *spiking* dari TIO 10 menit sampai 2 jam setelah injeksi intravitreal dari ranimizumab (ranimizumab dapat memicu peningkatan TIO).²² Keempat, *single dose* 1,25 mg *intracameral* bevacizumab lebih baik tingkat kesuksesannya dalam trabekulektomi untuk menurunkan TIO daripada MMC ataupun plasebo (*balanced salt solution*).^{11,12} Penelitian terbaru pada pasien POAG menunjukkan hasil yang sebaliknya terkait administrasi bevacizumab yaitu tidak meningkatkan laju keberhasilan pada operasi trabekulektomi dengan MMC.²³ Sebaliknya terdapat penelitian serupa yang mendukung yakni bevacizumab dapat menurunkan TIO dalam 1 tahun pascaoperasi secara signifikan lebih rendah daripada kondisi *baseline*.²⁴

Beberapa terapi bedah yang efektif dalam menurunkan TIO pasien PEG yakni sebagai berikut. Pertama, partisipan yang

menolak pembedahan pada mata kontralateral memiliki TIO mata kontralateral yang lebih rendah.¹⁴ Penelitian lain dengan topik serupa menunjukkan bahwa TIO pada mata kontralateral sebagian besar tetap tidak berubah selama 3 bulan pertama setelah dilakukan trabekulektomi. Namun, penurunan jangka pendek yang signifikan tercatat pada hari keempat, yang menunjukkan bahwa mekanisme yang tidak diketahui (mungkin mekanisme neurokrin) dapat ikut serta dalam regulasi fisiologi TIO mata.²⁵ Kedua, fakoviskokanalostomi dapat menjadi alternatif pembedahan yang efektif dan aman karena menunjukkan kontrol TIO yang bagus untuk PEG. Pasien PEG memiliki penurunan TIO yang lebih besar dan kebutuhan akan obat-obatan yang lebih sedikit dibandingkan dengan pasien POAG. Terdapat beberapa hal yang dapat menjelaskan mengapa viskokanealostomi ini lebih efektif untuk PEG. Pertama, pasien PEG lebih rentan untuk mengalami komplikasi pada prosedur yang lebih invasif seperti trabekulektomi, sehingga meningkatkan kegagalan trabekulektomi. Salah satu komplikasinya yaitu vaskulopati iris, yang dapat mengganggu *blood-aqueous barrier*. Oleh karena itu, menurunkan manipulasi iris, menghindari iridektomi perifer, dan menghindari penetrasi langsung ke dalam *anterior chamber* membuat viskokanealostomi lebih efektif pada pasien PEG dibandingkan POAG.¹⁵ Studi serupa terkait topik fakoviskokanealostomi terhadap PEG belum ada yang meneliti, sehingga penelitian dengan topik ini perlu diteliti lebih lanjut ke depannya.

Beberapa terapi kombinasi yang efektif dalam menurunkan TIO pasien PEG yakni sebagai berikut. Dalam *review* sistematik ini dipaparkan bahwa terdapat penurunan yang signifikan pada TIO *corneal-compensated*, TIO *Goldmann-correlated*, dan TIO *Goldmann applanation tonometer* setelah operasi trabekulektomi + MMC dilakukan pada kelompok PEG. Namun belum ada studi serupa untuk diperbandingkan.²⁰

Terdapat beberapa kelemahan dalam *review* sistematis ini. Salah satunya yaitu dorzolamide, yaitu meskipun dorzolamide dapat menurunkan TIO, namun terdapat masalah dalam peredaran obatnya.^{9,26} Kedua, *review* sistematis ini masih minim akan penelitian yang membahas pasien yang partisipannya hanya dari PEG. Kebanyakan penelitian yang sudah ada biasanya mencampur pasien PEG dengan POAG. Hal ini tentu saja akan menimbulkan *information bias*. Ketiga, bervariasinya usia dalam penelitian yang diinklusi dalam *review* sistematis. Kebanyakan penelitian tidak menggunakan *cut-off* usia 40 tahun ke atas untuk dilakukan penelitian agar lebih representatif bila dilakukan inferensi ke populasi. Keempat, minimnya kriteria eligibilitas partisipan dalam penelitian-penelitian tersebut untuk mengontrol variabel tajam penglihatan, karena bisa mengakibatkan *confounding* pada komplikasi/efek samping yang menilai tajam penglihatan. Kelima, *outcome* dalam penelitian tersebut sangat bervariasi, sehingga kami mengelompokkannya menjadi dua bagian besar saja, yakni TIO dan komplikasi/efek samping. Keenam, masih banyak penelitian tersebut yang tidak tergolong *high overall strength of evidence*. Empat belas artikel penelitian yang diinklusi, kami menemukan satu artikel yang tergolong *'high'*, 13 artikel yang tergolong *'moderate'*, dan satu artikel yang tergolong *'low'*. Hal tersebut dikarenakan tidak terpenuhinya satu saja dari lima kriteria RCT yang baik yaitu: *low risk of bias*, tidak presisi, tidak konsisten, *indirectness*, dan *publication bias*. Hal yang sering terjadi yaitu tidak presisi dikarenakan rendahnya jumlah sampel sehingga variabilitas menjadi tinggi. Hal tersebut akan menyebabkan RCT tersebut akan turun tingkat ke *'moderate'*. Selain itu, satu artikel observasional yang diinklusi tidak memenuhi minimal satu kriteria untuk naik tingkat ke *'moderate'* ataupun minimal dua kriteria untuk naik tingkat ke *'high'*. Kriteria tersebut yaitu: efek yang besar, ada gradien *dose-response*, dan *reverse confounding*.

5. SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan perbandingan beberapa studi tentang penatalaksanaan PEG, maka dapat disimpulkan terdapat beberapa terapi obat, bedah, laser, maupun kombinasi yang efektif dalam menurunkan TIO. Meskipun demikian, perlu adanya perhatian untuk dokter umum maupun dokter spesialis mata terkait beberapa komplikasi yang dapat muncul akibat terapi-terapi tersebut.

Studi RCT ke depannya sangat diharapkan untuk meneliti partisipan yang hanya PEG saja dan *outcome* selain TIO, seperti kondisi papil saraf optik, dan gangguan lapang pandang. Selain itu, penelitian terkait terapi terbaru seperti MIGS juga perlu diteliti untuk membantu klinisi dalam membuat keputusan terapi yang tepat di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada Dr. dr. I Wayan Eka Sutyanawan, Sp.M(K), dr. Deasy Sucicahyati Mendala, Sp.M, dan dr. I Gusti Ayu Ratna Suryaningrum, M.Biomed, Sp.M yang telah memberikan masukan terhadap *review* sistematis ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schweitzer, C. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2018;41(1):78-90.
2. Tzolaki, Fani, *et al.* Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma: is there a connection?. *Clinical ophthalmology*. 2011;5(1):887-890.
3. Plateroti, Pasquale, *et al.* Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review of the literature with updates on surgical management. *Journal of ophthalmology*. 2015;2015(1):1-9.
4. Dursun, Feyza, *et al.* Total oxidative stress, paraoxonase and arylesterase levels at patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *International journal of ophthalmology*. 2015;8(5):985-990.
5. Weinreb, Robert N., Tin Aung, dan Felipe A. Medeiros. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*. 2014;311(18):1901-1911.
6. Pan, Ying, dan Rohit Varma. Natural history of glaucoma. *Indian journal of ophthalmology*. 2011;59(Suppl1):S19-S23.
7. Holló, Gábor, dan Auli Ropo. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma. *Current medical research and opinion*. 2015;31(1):13-16.
8. Shazly, Tarek A., dan Mark A. Latina. Comparison of intraocular pressure-lowering effect of every night versus every other night dosing of bimatoprost 0.03%. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2011;27(4):369-371.
9. Yüksel, Nurşen, *et al.* Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Current eye research*. 2011;36(9):804-808.
10. Hayashi, Ken, *et al.* Effect of topical hypotensive medications for preventing intraocular pressure increase after cataract surgery in eyes with glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2019;205(1):91-98.
11. Vahedian, Zakieh, *et al.* Short-term results of trabeculectomy using adjunctive intracameral bevacizumab versus mitomycin C: a randomized controlled trial. *Journal of glaucoma*. 2017;26(9):829-834.
12. Fakhraie, Ghasem, *et al.* Short-term results of trabeculectomy using adjunctive intracameral bevacizumab: a randomized controlled trial. *Journal of glaucoma*. 2016;25(3):e182-e188.
13. Ayala, Marcelo, dan Enping Chen. The influence of topical prostaglandin analogues in inflammation after selective laser trabeculoplasty treatment. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2012;28(2): 118-122.

14. Gupta, Divakar, *et al.* Refusal of trabeculectomy for the fellow eye in Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) participants. *American journal of ophthalmology*. 2016;166:1-7.
15. Awadalla, Mohamed A., dan Khaled M. Hassan. Phacoviscocanalostomy in pseudoexfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology*. 2011;46(1):77-82.
16. Okeke, Constance O., Eydie Miller-Ellis, and Mario Rojas. Trabectome success factors. *Medicine*. 2017;96(24):e7061-e7066.
17. Ayala, Marcelo. Intraocular pressure reduction after initial failure of selective laser trabeculoplasty (SLT). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2014;252(2):315-320.
18. Geffen, Noa, *et al.* Transscleral selective laser trabeculoplasty without a gonioscopy lens. *Journal of glaucoma*. 2017;26(3):201-207.
19. Dar, Nimrod, *et al.* Efficacy and safety of the ab interno gelatin stent in severe pseudoexfoliation glaucoma compared to non-pseudoexfoliation glaucoma at 6 months. *European journal of ophthalmology*. 2020;30(5):1028-1033.
20. Sorkhabi, Rana, *et al.* Corneal biomechanical changes after trabeculectomy with mitomycin C in primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *International ophthalmology*. 2019;39(12):2741-2748.
21. Pillunat, Lutz E., *et al.* Preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study. *Clinical ophthalmology*. 2017;11(1):1051-1064.
22. Song, Shuang, Xiao-bing Yu, dan Hong Dai. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication (brinzolamide) on intraocular pressure after ranibizumab intravitreal injection: A case-control study. *Indian journal of ophthalmology*. 2016;64(10):762-766.
23. Rabina, Gilad, *et al.* Intracameral bevacizumab role in trabeculectomy: A 1-year prospective randomized controlled study. *European journal of ophthalmology*. 2019;30(6):1356-1361.
24. Vandewalle, Evelien, *et al.* Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study. *British journal of ophthalmology*. 2014;98(1):73-78.
25. Detorakis, Efstathios T., *et al.* Changes in the intraocular pressure of fellow untreated eyes following uncomplicated trabeculectomy. *Ophthalmic surgery, lasers and imaging retina*. 2011;42(2):138-143.
26. Rojas, Carin D., David M. Reed, dan Sayoko E. Moroi. Utility of Icare® Home in Telemedicine Workflow to Detect Real-World IOP Response to Glaucoma Medication Change. *Ophthalmology glaucoma*. 2020;3(5):403-405.
27. Sihota, Ramanjit, *et al.* Simplifying “target” intraocular pressure for different stages of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Indian journal of ophthalmology*. 2018;66(4):495-505.