

Pengaruh pemberian indometasin per oral terhadap insidensi edema makula kistoid pascaoperasi katarak dengan pemasangan lensa intra-okular

Suhardjo

Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Suhardjo - The effect of oral indomethacin on the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery with implantation of an intraocular lens.

Cystoid macular edema after cataract extraction with implantation of an intraocular lens is considered to be the most frequent and troublesome complication. The advantage of topical indomethacin had been previously proven, but the influence of oral administration had not been investigated. The purpose of this study is to investigate the effect of the using of indomethacin on the incidence of cystoid macular edema after cataract surgery with an intraocular lens implantation. Two groups of patients with matured and immatured senile cataract undergone extracapsular cataract extraction with implantation of an intra ocular lens had been reported. Each group consisted of 40 patients. Indomethacin group received 25 mg indomethacin orally 2 hours preoperatively, as well as at 2, 6, and 10 hours postoperatively then continued for 5 days postoperatively. Ocular examinations were performed on postoperative days 1, 3, 7, 14, 28, 60, and 90. No incidence of cystoid macular edema in group indomethacin was found and in placebo group was 2,5% ($\chi^2 = 0,001$; $p > 0,05$). After seven days observation on the effect of indomethacin to the postoperative inflammatory reaction demonstrated that there was insignificantly difference between indomethacin and placebo group ($\chi^2 = 2,15$; $p > 0,05$). Observation on the therapeutic side effect phenomenon indicated that Indomethacin was relatively safe even if used in the aged patients.

Key Words : oral indomethacin - cystoid macular edema - cataract operation - intra-ocular lens - inflammatory reaction

ABSTRAK

Suhardjo - Pengaruh pemberian indometasin per oral terhadap insidensi edema makula kistoid pascaoperasi katarak dengan pemasangan lensa intra okular.

Edema makula kistoid pasca ekstraksi katarak dengan pemasangan lensa intra-okular dikenal sebagai komplikasi yang paling sering dijumpai dan menimbulkan permasalahan. Keuntungan penggunaan indometasin secara topikal telah lebih dulu dibuktikan, tetapi pengaruh penggunaan secara oral belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan indometasin terhadap insidensi edema makula kistoid pasca operasi katarak dengan pemasangan lensa intra-okular. Telah dilakukan penelitian terhadap 2 kelompok katarak senilis matur maupun imatur yang dilakukan ekstraksi katarak ekstrakapsular dengan pemasangan lensa intra-okular. Masing-masing kelompok terdiri atas 40 penderita. Kelompok indometasin mendapat indometasin 25 mg per oral 2 jam pra operasi, diikuti 2 jam, 6 jam, dan 10 jam pasca operasi, kemudian dilanjutkan tiap hari sampai hari ke 5. Dilakukan pemeriksaan mata pada hari 1, 3, 7, 14, 24, 60, dan 90 pasca operasi. Edema makula kistoid pada kelompok indometasin tidak dijumpai, dan pada kelompok plasebo sebesar 2,5% ($\chi^2 = 0,001$; $p > 0,05$). Berdasarkan hasil pengamatan reaksi radang pasca operasi dalam 7 hari, didapatkan hasil perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok indometasin dan kelompok plasebo ($\chi^2 = 2,15$; $p > 0,05$). Berdasarkan pengamatan terhadap fenomena efek samping pengobatan, ternyata indometasin relatif aman digunakan pada pasien berusia lanjut.

PENGANTAR

Edema makula kistoid merupakan salah satu kelainan makula yang ditandai oleh penumpukan cairan yang berbentuk kistik dan secara oftalmoskopik ditandai oleh hilangnya lekukan fovea. Gejala spesifik edema makula kistoid berupa kemunduran tajam penglihatan pada beberapa minggu pasca-bedah katarak. Gangguan penglihatan ini dapat berkelanjutan sehingga mengganggu kemampuan melihat. (cit. Jaffe)¹ melaporkan insidensi edema makula kistoid pasca bedah katarak sebesar 69%. Angka tersebut akan meningkat mana kala bedah katarak itu disertai pemasangan lensa intra-okular².

Penyakit katarak merupakan penyebab kebutaan terbesar di Indonesia, dengan prevalensi sebesar 0,76% dari jumlah penduduk³. Sampai saat ini belum ada cara efektif guna menghilangkan katarak selain dengan pembedahan. Operasi katarak di Bagian Mata FK UGM/RSUP Dr. Sardjito selama kurun waktu 1992-1994 sebanyak 837 kali, atau merupakan 65% dari seluruh jenis pembedahan mata. Salah satu komplikasi pasca bedah katarak dengan pemasangan lensa intra-okular adalah terjadinya edema makula kistoid.

Patogenesis edema makula kistoid antara lain berkaitan dengan kerusakan segmen anterior mata akibat pembedahan bola mata yang menghasilkan faktor biotoksik yang kemudian masuk ke segmen posterior atau retina termasuk makula². Masuknya faktor biotoksik tersebut dipermudah bila ada kerusakan kapsul posterior lensa maupun membrana hialoid badan kaca. Berat ringannya kerusakan segmen anterior dapat dilihat dari banyaknya pigmen iris yang terlepas pada pasca-bedah katarak, serta tingkat reaksi radang yang dapat diukur secara kualitatif. Faktor biotoksik tersebut antara lain prostaglandin E₁ dan E₂.¹

Usaha yang terbaik dalam menanggulangi edema makula kistoid adalah dengan upaya pencegahan, antara lain: mengurangi trauma iris selama pembedahan katarak, dan menghambat produksi prostaglandin E₁ dan E₂ dengan pemberian indometasin prabedah. Indometasin mampu menembus jaringan bola mata, baik yang berasal dari pemberian secara topikal maupun sistemik. Pemberian indometasin 4x25 mg selama pasca bedah katarak dalam upaya mencegah edema makula kistoid di luar negeri masih meru-

pakan ajang beda pendapat^{2, 4}. Penelitian mengenai terjadinya edema makula kistoid pasca bedah katarak dengan pemasangan lensa intra-okular belum pernah dilakukan.

Berdasarkan beberapa kenyataan di atas timbul permasalahan antara lain: berapa angka insidensi edema makula kistoid pasca bedah katarak dengan pemasangan lensa intra-okular di Bagian Mata FK UGM/RSUP Dr. Sardjito?. Permasalahan yang kedua adalah: apakah pemberian indometasin pra bedah maupun pasca bedah katarak secara oral mampu mengurangi insidensi edema makula kistoid pasca bedah katarak dengan pemasangan lensa intra-okular ?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insidensi edema makula kistoid pasca bedah katarak. Selain itu juga untuk mengetahui manfaat pemberian indometasin guna mencegah terjadinya edema makula kistoid pasca bedah katarak dengan pemasangan lensa intra-okular.

BAHAN DAN CARA

Nara coba adalah penderita katarak senilis imatur maupun katarak senilis matur yang dilakukan operasi katarak ekstrakapsular dengan pemasangan lensa intra-okular. Kriteria penderita terpakai meliputi: penderita dengan katarak senilis dengan tajam penglihatan 3/60 - 1/~ usia di atas 40 tahun. Kriteria tidak terpakai meliputi: penderita katarak hipertensi, kencing manis, lemah jantung, riwayat tukak lambung, riwayat hepatitis, mengalami komplikasi saat operasi, dan komplikasi pasca operasi termasuk di antaranya infeksi dan glaukoma sekunder.

Jumlah nara coba diperhitungkan berdasarkan rumus :

$$N = \frac{p_1(1-p_1) \times p_2(1-p_2)}{(p_1-p_2)^2} f(\alpha, \beta)$$

- p₁ = proporsi edema makula kistoid kelompok plasebo
 p₂ = proporsi edema makula kistoid kelompok indometasin

Data di Indonesia mengenai proporsi edema makula kistoid belum ada. Dibuat prediksi p₁ = 80% dan p₂ = 60%, nilai ini tidak jauh menyimpang dari laporan (cit. Jaffe)¹.

Nilai $f(\alpha, \beta)$ dilihat dari tabel, dengan $\alpha = 0,05$ dan $\alpha = 0,1$; dibutuhkan jumlah nara coba sebanyak 80 untuk dua kelompok. Penderita yang ingin operasi katarak dengan pemasangan lensa intra okuler dan setuju untuk dilakukan uji klinik, dimasukkan sebagai nara coba dengan terlebih dulu menandatangani *informed consent*. Penelitian ini dilakukan secara buta ganda. Obat yang disiapkan berupa indometasin 25 mg per kapsul, dengan bentuk dan warna yang sama dan diberikan oleh perawat bangsal. Penderita yang ikut penelitian ini dirawat sampai hari ke 7 pasca bedah, sesuai protokol yang ada di rumah sakit.

Pemberian obat dilakukan pada 2 jam pra-operasi, diikuti 2 jam, 6 jam, dan 10 jam pasca operasi, serta diteruskan sampai hari ke 5 dan 4 kali pemberian setiap hari masing-masing 25 mg. Pemeriksaan pasca operasi meliputi penilaian reaksi radang pasca bedah, di antaranya reaksi lakrimasi, hiperemia konjungtiva, blefarospasmus, suar di bilik mata depan, pigmen iris, dan pemeriksaan oftalmoskop. Reaksi radang pasca-operasi dapat dibedakan menjadi tingkat ringan, sedang dan berat. Pemeriksaan rawat jalan dilakukan pada minggu ke 2-12 pasca-operasi. Dianggap positif untuk edema makula kistoid, bila visus turun, disertai hasil pemeriksaan *amsler grid* dengan defek lapang pandang sentral.

Dihitung frekuensi edema makula kistoid untuk masing-masing kelompok, dan dianalisis secara uji chi kuadrat. Dicatat pula efek samping pemberian obat, dan frekuensi setiap efek samping dibandingkan untuk setiap kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah nara coba ada 80 penderita katarak senilis matur dan katarak senilis imatur. Terdapat 1 nara coba dari kelompok indometasin yang dikeluarkan dari penelitian, karena manipulasi berlebihan yang disertai komplikasi operasi berupa lepasnya sebagian jaringan iris atau iridodialisis. Iridodialisis merupakan faktor risiko terjadinya edema makula kistoid¹. Besar kecilnya manipulasi jaringan iris maupun jaringan bola mata lainnya ditentukan berdasarkan lama operasi. Dalam penelitian ini lama operasi bervariasi antara 30 - 40 menit. Lama operasi yang berlebihan diperkirakan sangat mempengaruhi produksi PGE₁ dan PGE₂.

Karakteristik demografi maupun kondisi pra-operasi tercantum pada TABEL 1. Ciri-ciri nara coba pada masing-masing kelompok tidak tampak perbedaan yang nyata atau cukup homogen.

TABEL 1. - Karakteristik para nara coba

Karakteristik	Indometasin	Plasebo	Signifikansi
Umur: rerata ± SB Sebaran	63,13 ± 11,24 44 - 85 th	60,95 ± 11,95 43 - 84 th	t = 0,13* -
Seks: Pria/wanita	25/14	20/20	X ² = 1,08**
Jenis katarak: senilis matur senilis imatur	34 5	32 8	X ² = 0,31**
Mata sisi: kanan kiri	26 13	24 16	- -

* Uji t student; ** Uji eksak Fischer dua sisi

Duke-Elder mengemukakan bahwa pasien katarak senilis paling sering dijumpai pada kelompok umur 60 tahun, dengan demikian kelompok usia di atas 75 tahun kebanyakan sudah afakia⁵. Sesuai dengan kepustakaan, tidak terdapat dominasi jenis kelamin tertentu untuk terjadinya katarak⁵. Berdasarkan diagnosis praoperasi ternyata lebih banyak dalam stadium matur dibandingkan stadium imatur. Para pasien biasanya memerlukan pembedahan bila visus telah mencapai 1/300, karena pada kondisi demikian para pasien tidak memungkinkan kegiatan sosial sehari-hari. Di lain pihak ternyata operasi penderita dalam stadium matur lebih mudah dilakukan. Indikasi pembedahan tidak hanya berdasarkan visus, namun perlu dipertimbangkan jenis profesi penderita. Dengan kemajuan teknologi pembedahan, penderita dengan visus 6/20 atau kurang, sudah mampu dilakukan pembedahan. Hal ini dilakukan terutama pada penderita yang kehidupannya sangat tergantung pada membaca dan menulis.

Keberhasilan pembedahan katarak dengan disertai pemasangan lensa intra-okular dapat diukur dengan visus akhir setelah 2 bulan pasca bedah. Besarnya visus dapat dibedakan atas 3 tingkatan : baik bila visus 6/18 atau lebih, sedang bila visus kurang dari 6/18 atau lebih dari 3/60, dan buruk bila visus kurang atau sama dengan 3/60.

TABEL 2. - Visus akhir pasca bedah katarak dengan pemasangan lensa intra okular

Tingkat visus	Indometasin	Plasebo
Baik	36	34
Sedang	3	6

Uji chi kuadrat $\chi^2 = 0,45$; $p > 0,05$

Berdasarkan TABEL 2 ternyata pemberian indometasin tidak mempengaruhi hasil akhir visus pasca bedah katarak. Dalam penelitian ini tidak dijumpai komplikasi operasi yang menimbulkan visus menjadi buruk. Tidak tercapainya visus baik pada 3 pasien kelompok indometasin, disebabkan adanya astigmatisme dan terjadinya reaksi fibrinoid. Pada kelompok plasebo, tidak tercapainya visus baik yang terjadi disebabkan oleh adanya reaksi fibrinoid jaringan iris, astigmatisme, dan edema makula kistoid. Astigmatisme merupakan salah satu akibat pasca bedah katarak yang menggunakan benang nilon⁶. Namun sebenarnya astigmatisme dapat dicegah dengan teknik operasi insisi kecil lewat skleral⁷. Teknik operasi demikian belum dimungkinkan di RSUP Dr. Sardjito. Tingginya astigmatisme pasca bedah katarak dapat diatasi dengan memotong benang nilon setelah 8 minggu pascabedah katarak.

TABEL 3. - Distribusi frekuensi komplikasi reaksi fibrinoid dan astigmatisme pasca bedah katarak

Komplikasi	Indometasin	Plasebo
Reaksi fibrinoid	1 (2,6%)	5 (12,5%)*
Astigmatisme	2 (5,2%)	3 (7,5%)**

* $\chi^2 = 1,54$ $p > 0,05$
 ** $\chi^2 = 0,001$ $p > 0,05$

Reaksi fibrinoid lensa intra-okular dan iris terjadi pada kelompok plasebo maupun kelompok indometasin. Terjadinya reaksi fibrinoid sampai sekarang belum diketahui dengan pasti, namun Olivius *et al* melaporkan frekuensi sebesar 14%⁸. Beberapa pendapat yang menerangkan terjadinya reaksi fibrinoid antara lain: ada yang menduga berhubungan dengan predisposisi HLA-DR tertentu, sindroma pseudo eksfoliasi, reaksi imunologik terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*, dan reaksi toksik terhadap substansi lensa intra-okular^{9,10}. Reaksi fibrinoid dapat ditanggulangi dengan pemberian steroid maupun anti radang non-steroid. Walaupun secara statistik tidak ada perbedaan bermakna, penggunaan indometasin

praoperasi sedikit membantu dalam mencegah terjadinya reaksi fibrinoid. Reaksi fibrinoid yang berlebihan dapat menurunkan visus, dan reaksi uveitis yang berkepanjangan. Reaksi uveitis yang tidak diatasi segera, dapat menimbulkan edema makula kistoid¹.

Tanda-tanda radang segmen anterior bola mata seiring dengan kejadian edema makula kistoid pasca bedah¹. Adanya korelasi antara hilangnya endotel kornea dengan kerusakan retina, sering dikaitkan dengan sindroma kornea-retina². Pada TABEL 4 ditunjukkan distribusi frekuensi edema makula kistoid pasca bedah katarak dan reaksi radang (iritasi) segmen anterior pada hari ke 7 pasca bedah.

TABEL 4. - Distribusi frekuensi edema makula kistoid dan reaksi radang segmen anterior pasca bedah

Jenis kelamin	Indometasin n ₁ = 39	Plasebo n ₂ = 40
Edema makula kistoid	0	1 (2,50%)*
Iritasi segmen anterior mata	4 (10,26%)	9 (22,50%)**

* $\chi^2 = 0,001$ $p > 0,05$
 ** $\chi^2 = 2,15$ $p > 0,05$

Frekuensi edema makula kistoid pada kelompok plasebo lebih besar secara tidak bermakna dibanding kelompok indometasin. Dengan demikian pemberian indometasin profilaksis per oral pra-operasi diragukan kemanfaatannya untuk mengurangi insidensi edema makula kistoid pasca operasi. Dibandingkan penelitian terdahulu, ternyata lebih kecil mengenai besarnya frekuensi edema makula kistoid. Palestine *et al* melaporkan insidensi edema makula kistoid sebesar 10,7% pada penggunaan flurbiprofen sebagai profilaksi pra-operasi katarak dan 21,9% untuk kelompok plasebo¹¹. Dengan demikian hipotesis yang diajukan tidak terbukti, hal ini karena jumlah nara coba yang terlalu sedikit. Jumlah nara coba yang terlalu sedikit ini diakibatkan oleh terlalu besarnya angka prediksi frekuensi edema makula kistoid, sebesar 60-80%. Padahal kenyataannya angka tersebut akhir-akhir ini telah sangat berkurang¹². Perlu penelitian lebih lanjut guna mendapatkan hasil yang lebih sempurna dengan memakai jumlah nara coba yang jauh lebih banyak. Pemberian indometacin per oral mungkin kurang memberikan ketersediaan hayati di jaringan iris, dibandingkan penggunaan secara topikal. Untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, me-

TABEL 5. - Studi perbandingan tentang penggunaan terapi profilaksi edema makula kistoid

Peneliti (tahun)	Perlakuan	Jenis Operasi	Frekuensi EMK	
			Profilaksi	Plasebo
Kraff ¹³	Indometasin topikal	Ekstraksi katarak + LIO	9,6%	18,5%
Flach ¹¹	Ketorolak topikal	Ekstraksi katarak	6%	21%*
Penelitian ini (1996)	Indometasin oral	Katarak + LIO	0	2,50%

LIO = Lensa Intra-okular; * Tanpa menggunakan steroid pasca bedah katarak.

ngeni ketersediaan hayati dan kaitannya dengan cara pemberian obat maupun jenis-jenis obat anti prostaglandin lain.

Berdasarkan TABEL 5 dapat dibuktikan betapa besar peran senyawa anti radang non steroid sebagai pencegahan timbulnya edema makula kistoid pasca bedah. Namun perannya dalam menekan reaksi radang segmen anterior mata hanya signifikan sampai taraf kira-kira 15%. Terdapat perbedaan angka insidensi terutama yang menyangkut ras, (cit. Jaffe)¹ melaporkan bahwa ras hitam lebih jarang terkena edema makula kistoid. Hal tersebut berlawanan dengan apa yang dilaporkan¹¹. Perbedaan frekuensi juga dapat disebabkan perbedaan lama pengawasan pasca bedah katarak, maupun cara diagnosis edema makula kistoid. Diagnosis secara angiografik selalu menunjukkan angka frekuensi yang lebih besar. Namun demikian cara diagnosis angiografik memberi risiko yang besar pada kelompok usia lanjut.

Pengamatan fenomena periterapi meliputi faktor-faktor non medik dan efek samping perlakuannya yang mempengaruhi perlakuan itu sendiri. Efek samping pemberian indometasin dosis tinggi meliputi sakit perut, diare, perdarahan gastro intestinal, sakit kepala, pankreatitis, dan reaksi alergi. Berdasarkan pengamatan selama pembedahan maupun pasca bedah katarak, tidak dijumpai adanya keluhan-keluhan atau tanda-tanda sebagai lazimnya yang berasal dari efek samping indometasin.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian indometasin pra-bedah yang diikuti pasca bedah hari ke lima diragukan kemanfaatannya dalam mengurangi

insidensi edema makula kistoid pasca bedah katarak selama 3 bulan. Angka insidensi edema makula kistoid pasca bedah katarak pemasangan lensa intra-okular tanpa profilaksi 2,5%.

Walaupun tidak bermakna pemberian indometasin per oral pra bedah maupun pasca bedah mampu mengurangi reaksi radang pasca bedah katarak. Indometasin per oral ternyata cukup aman diberikan pada pasien dengan umur rata-rata di atas 60 tahun.

Gangguan visus pasca bedah katarak dapat juga disebabkan oleh efek astigmatisme, yang kadang-kadang dikaburkan dengan gejala edema makula kistoid. Disarankan penelitian lebih lanjut dengan membandingkan obat-obat anti radang non-steroid lainnya guna mendapatkan obat dan cara pemberian yang lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Diucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan dana melalui dana DPP-UGM Tahun 1995/1996, sehingga penelitian ini dapat berlangsung.

KEPUSTAKAAN

1. Jaffe SN. Cataract surgery and its complications, 1st ed. Toronto: The CV Mosby Co, 1981
2. Alpar J. Cystoid macular edema update, In Abrahamson I A, editor. Cataract surgery, pp. 174-82 New York: Mc Graw Hill Book Co, 1987.
3. Hamurwono BG. Upaya kesehatan mata dan penurunan kebutaan di Indonesia. Kumpulan Makalah Konas V Perdami, Yogyakarta, 1984.
4. Klein RM, Katzin HM, Yanuzzi LA. The effect of indomethacin pretreatment on aphakic cystoid macular edema. Am J Ophthalmol 1979; 87:487-90.
5. Duke-Elder SS. The physiology of the eye and vision, system of ophthalmology, Vol. IV. London: Henry - Kimpton, 1968.

6. Gimbel HV. Effect of suture material on post operative astigmatism, *J. Cat Refract Surg* 1992; 18:42-50.
7. Martin RG. Effect of small incision intra ocular lens surgery on post operative inflammation and astigmatism a study of the AMO-SI-18-NB small incision lens, *J. Cat Refract Surg*. 1992; 18:51-57.
8. Olivius EO, Nordall II, Walinder PE. Fibrinoid reaction after ECCE and its relationship to exfoliation syndrome: a prospective study. *Eur J Implant Refract Surg*. 1989; 1:5-8.
9. Higuchi M, Ohtsuka H, Hirose S, Ohno S. Studies of HLA antigens and fibrin reactions after cataract extraction with posterior intra ocular lens, In: Usui M Ohno S and Aoiki A, editors. *Ocular immunology today*, Oxford: Excerpta Medica, 1990; 387-90.
9. Meisler DM, Mandelbaun S. Propioni bacterium acnes associated endophthalmitis after ECCE, review of reported cases. *Ophthalmology* 1989; 96:54-61.
10. Flach AJ, Stigman RC, Graham J, Kruger LP. Prophylaxis of aphakic cystoid macular edema without corticosteroids, a paired-comparison, placebo controlled double-masked study. *Ophthalmology* 1990; 94:1253-8.
11. Palestine A, Ginsberg A, Abelson A. The Incidence of Angiographic and Clinical CME. FDA subcommittee meeting presentation, New York: Mc Graw Hill Book Co, 1992.
12. Kruff, Mc, Sanders DR, Jampol CM Prophylaxis of pseudophakic cystoid makular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology* 1982; 89; 885-90.
13. Katzung, BG Basic and clinical pharmacology, 3rd ed, California: Lange Med Publ, 1987.