

## ORIGINAL ARTICLE

# Comparison of Ocular Surface Cytological Appearance in Glaucoma Patient Treated with Timolol Maleat 0,5% Latanoprost 0,005% and Timolol-Latanoprost Fixed Combination Preservative Free Eye Drop

Maretha Amrayni<sup>1</sup>, Elsa Gustianty<sup>1</sup>, Susi Heryati<sup>1</sup>, Andika Prahasta<sup>1</sup>, Maula Rifada<sup>1</sup>,  
Hasrayati Agustina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departement of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Padjadjaran University,  
Cicendo Eye Hospital, Bandung

<sup>2</sup>Departement of Anatomy Pathology, Faculty of Medicine, Padjadjaran University,  
Hasan Sadikin Hospital, Bandung  
*E-mail: m.amrayni@gmail.com*

## ABSTRACT

**Introduction :** The longterm use of topical antiglaucoma might cause ocular surface instability due to active substance or preservative used. Impression cytology examination may reveal superficial epithelial cells on conjunctiva and cornea, including goblet cells. Goblet cell density decrease is the most important parameter on evaluation of ocular surface disorder.

**Objective :** This study was to understand ocular surface remodeling due to active substance of topical antiglaucoma with impression cytology examination among the patient prior and 3 months after therapy.

**Methods :** This was a randomized controlled trial study with single blind masking. A total of 45 eyes from 31 patients were used as subject and distributed onto three groups treatment, which were timolol maleat 0.5%, latanoprost 0.005%, and latanoprost-timolol maleat fixed combination. All topical antiglaucoma in this study were preservative free.

**Result :** There were differences between 3 groups in goblet cells density after 3 months therapy ( $p=0,030$ ). Goblet cell density in timolol group was lower than latanoprost ( $p=0,041$ ) and fixed combination ( $p=0,045$ ). There was no significantly difference between 3 groups in conjunctival epithelial metaplasia degree ( $p=0,706$ ) and cell to cell contact degree in corneal epithelial cells ( $p=0,66$ ) after 3 months therapy. Conjunctival epithelial metaplasia degree were increased among group of timolol ( $p=0,008$ ) and fixed combination ( $p=0,046$ ).

**Conclusion :** Timolol maleat 0,5% caused lower goblet cell density after 3 months therapy compare with latanoprost and fixed combination. There was no significantly difference in conjunctival epithelial metaplasia and cell to cell contact degree in corneal epithelial cells among these glaucoma treatment groups.

**Keywords :** *glaucoma, cytology impression, metaplasia, goblet*

**G**laukoma merupakan penyebab kebutaan kedua di dunia setelah katarak. Prevalensi glaukoma pada tahun 2013 adalah 64,3 juta penduduk (3,54%) pada populasi berusia 40-80 tahun dan diperkirakan meningkat hingga 111,8 juta pada tahun 2040.<sup>1</sup> Berdasarkan Survei Kebutaan dan Kesehatan Mata tahun 2005; prevalensi kebutaan karena glaukoma di Provinsi Jawa Barat sebesar 0,1% dari total kebutaan sebesar 4%.<sup>2</sup>

Pengobatan penyakit okular kronis seperti glaukoma dapat menimbulkan efek samping berupa *ocular surface disease* (OSD).<sup>3</sup> Penelitian menurut Baudouin, dkk menyatakan prevalensi OSD secara keseluruhan pada penderita glaukoma yaitu 49% (rentang 20-59%), dengan kriteria OSD berat yaitu 36% (rentang 14-66%).<sup>4</sup>

Penggunaan obat antiglaukoma topikal jangka panjang dapat menimbulkan instabilitas lapisan air mata, inflamasi konjungtiva, fibrosis subkonjungtiva, apoptosis sel epitel, kerusakan permukaan kornea (epiteliopati kornea) dan berpotensi menyebabkan kegagalan operasi filtrasi sehingga meningkatkan risiko kehilangan fungsi penglihatan.<sup>5</sup>

Berdasarkan pemeriksaan sitologi terdapat dua jenis kerusakan permukaan okular yang telah diidentifikasi berdasarkan fenotip epitelialnya. Kerusakan yang pertama yaitu perubahan patologis sel-sel epitel permukaan okular normal yang tidak berkeratin menjadi berkeratin, proses ini disebut metaplasia skuamosa. Kerusakan yang kedua yaitu digantikannya sel epitel kornea normal oleh epitel konjungtiva, proses ini disebut defisiensi sel limbal.<sup>6</sup>

Pemeriksaan untuk mengevaluasi OSD dengan menggunakan sitologi impresi dapat memberikan gambaran sel epitel pada permukaan konjungtiva, termasuk sel goblet, dan kornea. Penurunan densitas sel goblet merupakan parameter penting dalam menilai OSD.<sup>7</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian randomized controlled trial (Bahasa Indonesia saja) dengan metode *single blind masking* pada penderita glaukoma dan hipertensi okular yang datang ke unit Glaukoma PMN RS. Mata Cicendo, dari Januari – Juli 2016. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive* dan alokasi perlakuan ditentukan dengan blok permutasi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang belum mendapat terapi obat antiglaukoma topikal, tidak sedang menggunakan air mata buatan atau lubrikan, nilai schirmer dan *tear break up time* (TBUT) normal, tekanan intraokular (TIO) < 35 mmHg dan usia  $\geq 40$  tahun. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita dengan riwayat trauma okular berat, menggunakan lensa kontak, adanya inflamasi ataupun infeksi okular, dalam pengobatan penyakit mata lainnya, dalam terapi sistemik jangka panjang yang dapat mempengaruhi sekresi air mata, adanya penyakit autoimun yang mempengaruhi sekresi air mata, dan pada pemeriksaan lampu celah didapatkan adanya gangguan permukaan okular.

Subjek penelitian dinyatakan *drop out* apabila penderita membutuhkan tindakan operasi atau tambahan obat antiglaukoma lainnya dalam jangka waktu pengamatan, dan penderita yang tidak datang kontrol pada waktu 3 bulan pascaterapi. subjek penelitian dibagi dalam 3 kelompok terapi, yaitu timolol maleat 0,5%, latanoprost 0,005%, dan *fixed combination* timolol maleat 0,5% dan latanoprost 0,005%. Obat antiglaukoma topikal yang diberikan dalam penelitian ini adalah tanpa pengawet.

Seluruh subjek penelitian akan dilakukan pemeriksaan segmen anterior dan posterior, pengukuran TIO dengan tonometri aplanasi Goldmann serta

pemeriksaan sitologi impresi sebelum dan sesudah 3 bulan terapi.

Pemeriksaan sitologi impresi diawali dengan pemberian 1-2 tetes anestesi topikal dengan tetrakain HCl 0,5%, air mata dikeringkan, kemudian kertas *filter cellulose acetate* berbentuk persegi berukuran 4 x 6 mm dengan ukuran pori 0,22  $\mu\text{m}$  ditempelkan pada konjungtiva bulbi dan kornea inferomedial, setelah 10 detik kertas filter dilepas dan sel dipindahkan ke larutan fiksatif yang terdiri dari (alkohol 95%), lalu diwarnai dengan modifikasi Papanicolaou's. Spesimen diperiksa dibawah mikroskop cahaya dan dilakukan gradasi sesuai kriteria Tseng untuk metaplasia epitel konjungtiva dan kriteria hilangnya kontak antar sel epitel kornea sesuai parameter sitologi Nelson, yaitu derajat 1 bila setiap sel saling berhubungan, derajat 2 bila terdapat sel yang berhubungan dan terpisah, derajat 3 bila hanya terdapat sel yang saling terpisah. Jumlah sel goblet dihitung dalam 3 lapang pandang secara acak dengan pembesaran mikroskop cahaya 400x. Rata-rata jumlah sel goblet per lapang pandang dihitung.

Data hasil penelitian akan diolah dan dianalisis secara deskriptif dan analitik. Untuk perhitungan deskriptif dengan menyajikan ukuran statistik rata-rata, standar deviasi, median dan rentang, sedangkan untuk kategori disajikan dalam bentuk jumlah dan persentase. Jika data tidak berdistribusi normal digunakan analisis non parametrik dengan uji Kruskal Wallis dan jika bermakna dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk. Kemaknaan hasil uji ditentukan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 51 mata dari 36 pasien dengan kasus glaukoma ataupun hipertensi okular. Pada *follow up* terdapat *drop out* sebanyak 2 mata dari 2 pasien pada kelompok timolol maleat dikarenakan

peningkatan TIO dan tidak datang kontrol, 2 mata dari 1 pasien pada kelompok latanoprost dan 2 mata dari 2 pasien pada kelompok *fixed combination* dikarenakan tidak datang kontrol. Hasil akhir terdapat 45 mata dari 31 pasien untuk dianalisis.

**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Kelompok obat			Nilai P
	TM (n=12)	L (n=9)	FC (n=10)	
<b>Usia (th)</b>				<b>0,852*</b>
Mean (SD)	57,7 (10,5)	58,1 (11,3)	55,4 (12,5)	
Median	59	54	52	
Rentang	40-74	43-78	40-77	
<b>Jenis kelamin</b>				<b>0,787**</b>
Laki-laki	6(50%)	4(44,44%)	6(60%)	
Perempuan	6(50%)	5(55,56%)	4(40%)	

Keterangan : th = tahun, SD = standar deviasi, TM = timolol maleat, L = Latanoprost, FC : fixed combination  
\*uji varians, \*\* uji chi-kuadrat

Perbandingan usia dan jenis kelamin antar ketiga kelompok obat pada 31 pasien disajikan pada tabel 4.1. Hasil uji homogenitas antar kelompok menunjukkan bahwa karakteristik pasien antara tiga kelompok obat adalah homogen ( $p > 0,05$ ) baik berdasarkan rata-rata usia ataupun distribusi jenis kelamin sehingga data dapat dibandingkan.

Perbandingan densitas sel goblet konjungtiva antar ketiga kelompok obat dapat dilihat pada tabel 4.2. Densitas sel goblet konjungtiva sebelum terapi tidak berbeda bermakna antara ketiga kelompok obat ( $p > 0,05$ ). Densitas sel goblet konjungtiva sesudah 3 bulan terapi berbeda bermakna antar ketiga kelompok obat ( $p = 0,030$ ), kemudian uji statistik dilanjutkan dengan Uji Mann-Whitney dan didapatkan hasil perbandingan densitas sel goblet kelompok timolol maleat 0,5% dan latanoprost 0,005% didapatkan  $p = 0,041$ , perbandingan densitas sel goblet kelompok timolol maleat 0,5% dan *fixed combination* didapatkan  $p = 0,045$ , perbandingan densitas sel goblet kelompok latanoprost dan *fixed combination* didapatkan  $p = 0,967$ .

**Tabel 2.** Perbandingan densitas sel goblet pada ketiga kelompok obat

Densitas sel goblet (jumlah sel/lapang pandang)	Kelompok obat			Nilai p*
	TM (n=5)	L (n=5)	FC (n=15)	
<b>sebelum terapi</b>				<b>0,627</b>
Median				
Rentang	4 0-16	6 1-15	6 0-46	
<b>sesudah 3 bulan terapi</b>				<b>0,30***</b>
Median	2	5	6	
Rentang	0-14	0-54	0-36	
<b>Perbandingan sebelum vs sesudah 3 bulan terapi (nilai p**)</b>	0,125	0,637	0,735	

Keterangan : \*Uji Kruskal Wallis, \*\*Uji Wilcoxon, \*\*\*Uji Mann-Whitney

**Tabel 3.** Perbandingan derajat metaplasia epitel konjungtiva pada ketiga kelompok obat

Derajat Metaplasia Epitel Konjungtiva	Kelompok obat			Nilai p*
	TM (n=15)	L (n=5)	FC (n=15)	
<b>sebelum terapi</b>				<b>0,664</b>
Derajat 0				
Derajat 1	9(60%)	4(26,7%)	8(53,3%)	
Derajat 2	5(33,3%)	9(60%)	6(40%)	
Derajat 3	1(6,7%)	2(13,3%)	1(6,7%)	
Derajat 4	-	-	-	
Derajat 5	-	-	-	
<b>sesudah 3 bulan terapi</b>				<b>0,706</b>
Derajat 0	3 (20%)	6(40%)	4(26,7%)	
Derajat 1	7(46,7%)	5(33,3%)	7(46,7%)	
Derajat 2	5(33,3%)	3(20%)	1(6,7%)	
Derajat 3	-	-	3(20%)	
Derajat 4	-	1(6,7%)	-	
Derajat 5	-	-	-	
<b>Perbandingan sebelum vs sesudah 3 bulan terapi (nilai p**)</b>	0,008	0,539	0,046	

Keterangan : \*Uji Kruskal Wallis, \*\*Uji Wilcoxon

Perbandingan derajat metaplasia epitel konjungtiva antar ketiga kelompok obat dapat dilihat pada tabel 4.3. Derajat

metaplasia sel epitel konjungtiva sebelum terapi antar ketiga kelompok tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Derajat metaplasia sel epitel konjungtiva sesudah 3 bulan terapi antar ketiga kelompok juga tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Perubahan derajat metaplasia sel epitel konjungtiva sebelum dan sesudah 3 bulan terapi bermakna secara statistik pada kelompok timolol maleat 0,5% ( $p = 0,008$ ) dan *fixed combination* ( $p = 0,046$ ).

**Tabel 4.** Perbandingan Derajat Kontak antar Sel Epitel Kornea pada Ketiga Kelompok Obat

Derajat Metaplasia Epitel Konjungtiva	Kelompok obat			Nilai p*
	TM (n=15)	L (n=15)	FC (n=15)	
<b>sebelum terapi</b>				<b>0,184</b>
Derajat 1	3(20%)	15(100%)	3(20%)	
Derajat 2	12(80%)	-	12(80%)	
Derajat 3	-	-	-	
<b>sesudah 3 bulan terapi</b>				<b>0,669</b>
Derajat 1	3 (20%)	2(13,33%)	1 (6,67%)	
Derajat 2	11 (73,33%)	11 (73,33%)	13 (86,67%)	
Derajat 3	1(6,67%)	2 (13,33%)	1 (6,67%)	
<b>Perbandingan ansebelum vs sesudah 3 bulan terapi (nilai p**)</b>	0,564	1,0	0,083	

Keterangan : \*Uji Kruskal Wallis, \*\*Uji Wilcoxon

Perbandingan derajat kontak antar sel epitel kornea pada ketiga kelompok obat dapat dilihat pada tabel 4.4. Derajat kontak antar sel epitel kornea sebelum terapi antar ketiga kelompok tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ). Derajat kontak antar sel epitel kornea sesudah 3 bulan terapi antar ketiga kelompok juga tidak berbeda bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

## DISKUSI

Penyakit okular kronis seperti glaukoma dapat menyebabkan efek samping berupa OSD. Hal ini dikarenakan kedua penyakit sama-sama memiliki prevalensi pada usia tua, selain efek samping penggunaan obat-obatan jangka panjang pada penderita glaukoma.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini didapatkan rata-rata usia yang tidak jauh berbeda pada ketiga kelompok subjek, yaitu 57,7 tahun pada kelompok timolol maleat, 58,1 tahun pada kelompok latanoprost dan 55,4 tahun pada kelompok *fixed combination*. Rata-rata usia pada subjek penelitian ini lebih muda dibanding dengan penelitian Feijoo dan Sampaolesi, Leung, dkk, serta Cvenkel, dkk, namun tidak jauh berbeda dengan rata-rata usia kelompok timolol maleat tanpa pengawet pada penelitian Kurna, dkk yaitu  $50,67 \pm 5$  tahun.<sup>5,9,10,11</sup>

Kondisi permukaan okular yang normal berkaitan erat dengan integritas sel-sel epitel pada permukaan okular dan lapisan air mata prakornea. Proses metaplasia skuamosa pada konjungtiva diawali oleh hilangnya sel goblet dan berkurangnya ekspresi musin sehingga menyebabkan perubahan patologis sel-sel epitel permukaan okular normal yang tidak berkeratin menjadi sel-sel berkeratin. Hal ini menunjukkan terjadinya perubahan diferensiasi sel pada permukaan okular.<sup>6</sup>

Zat aktif yang terkandung didalam obat antiglaukoma diduga juga berperan dalam memicu terjadinya OSD. Timolol maleat memiliki efek blokade reseptor  $\beta$ -adrenergic pada kelenjar lakrimal dan asesoris sehingga menyebabkan menurunnya aliran lakrimal dan meningkatkan hiperosmolaritas air mata. Keadaan ini akan memicu mediator inflamasi dalam air mata dan menyebabkan kerusakan pada sel-sel epitel permukaan okular hingga terjadinya apoptosis sel serta berkurangnya sel goblet yang akan menyebabkan gangguan stabilitas air mata. Keadaan ini akan membentuk suatu siklus

yang menjadi mekanisme inti terjadinya OSD.<sup>10,12,13</sup>

Berbeda dengan timolol maleat, latanoprost merupakan prostaglandin analog yang dapat memicu timbulnya mediator-mediator inflamasi pada permukaan okular, pada tahap awal keadaan ini justru meningkatkan proliferasi sel goblet dan sekresi musin serta meningkatkan refleks lakrimal. Pada tahap lanjut akan terjadi blokade neurosekretori kelenjar lakrimal dan pada minggu ke-12 mulai terjadi inhibisi terhadap sekresi musin dan proliferasi sel goblet yang dapat menyebabkan apoptosis

sel.<sup>14,15</sup>

Densitas sel goblet dalam penelitian ini berbeda bermakna sesudah 3 bulan terapi antar 3 kelompok obat ( $p=0,030$ ). Densitas sel goblet lebih rendah pada kelompok timolol maleat dibanding kelompok latanoprost ( $p=0,041$ ) dan kelompok *fixed combination* ( $p=0,045$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian Kurna, dkk, dan Armand, dkk yang menemukan densitas sel goblet menjadi lebih rendah setelah 3 bulan penggunaan timolol maleat.<sup>5,16</sup>

Densitas sel goblet pada kelompok latanoprost dan *fixed combination* 3 bulan pascaterapi pada penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya.

Penelitian oleh Matrospasqua, dkk menemukan peningkatan densitas sel goblet pada penggunaan prostaglandin analog 1 bulan pascaterapi dan baru mengalami penurunan setelah 6 bulan terapi.<sup>17</sup> Penelitian Russ, dkk pada sediaan *fixed combination* prostaglandin analog dan timolol maleat, menemukan peningkatan sel goblet pada 3 bulan pascaterapi yang diduga merupakan efek protektif prostaglandin analog terhadap permukaan pada fase awal agresi kronis.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini setelah 3 bulan terapi tidak terlihat adanya perbedaan bermakna pada derajat metaplasia sel epitel konjungtiva antara ketiga kelompok obat

( $p=0,706$ ), namun terdapat peningkatan derajat metaplasia sel epitel konjungtiva sebelum dan sesudah 3 bulan terapi pada kelompok timolol maleat dan *fixed combination* ( $p<0,05$ ). Sebagian besar subyek pada kelompok timolol maleat berada pada derajat 1 (46,67%) dan derajat 2 (33,3%), sedangkan pada kelompok *fixed combination* sebagian besar mengalami derajat 1 dan 3, yaitu masing-masing sebanyak 46,7% dan 20% pasien.

Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Kurna, dkk yang menyatakan peningkatan derajat metaplasia sel epitel konjungtiva pada kelompok timolol maleat tanpa pengawet pada 3 bulan pascaterapi, sedangkan perubahan derajat metaplasia sel epitel konjungtiva baru terlihat pada kelompok latanoprost dengan pengawet pada 6 bulan pascaterapi.<sup>5</sup>

Peningkatan derajat metaplasia epitel konjungtiva pada kelompok *fixed combination* antara sebelum dan sesudah 3 bulan terapi pada penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Konstas, dkk dan penelitian Russ, dkk yang menyatakan bahwa *fixed combination* mendapat mekanisme protektif dari latanoprost pada fase awal sehingga tidak terdapat peningkatan derajat metaplasia sesudah 3 bulan terapi.<sup>18,19</sup>

Pada kelompok latanoprost sebagian besar subjek berada pada derajat 1 metaplasia (60%) sebelum terapi, namun setelah 3 bulan terapi terjadi perbaikan sehingga sebagian besar subjek berada pada derajat 0 (40%). Hal ini sesuai dengan penelitian Yu, dkk dan penelitian Horsle, dkk mengenai efek latanoprost yang diduga mempunyai efek protektif terhadap permukaan okular pada fase awal agresi kronis.<sup>20,21</sup> Latanoprost diketahui dapat menginduksi reseptor pada EGR sehingga menyebabkan proliferasi sel-sel epitel pada konjungtiva dan kornea.<sup>17</sup>

Terdapat 1 subjek dalam kelompok penelitian ini derajat 4 metaplasia setelah 3 bulan terapi. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang ada mengenai efek latanoprost

pada permukaan okular. Pada subjek tersebut ditemukan keratin yang lebih banyak dibanding sediaan lain setelah 3 bulan terapi, walaupun rasio N/C tidak menunjukkan 1:8 seperti pada kriteria Tseng. Keratinisasi sel epitel konjungtiva dapat ditemukan pada sindrom mata kering seperti defisiensi vitamin A atau suatu neoplasma epitel skuamosa pada permukaan okular, namun adanya gangguan permukaan okular sudah dieksklusi pada awal penelitian ini.<sup>22,23</sup>

Derajat kontak antar sel epitel kornea sesudah 3 bulan terapi antar ketiga kelompok obat tidak berbeda bermakna ( $p>0,005$ ). Kontak antar sel epitel kornea sebelum terapi sebagian besar berada pada derajat 2 dan tidak mengalami perubahan setelah 3 bulan terapi pada masing-masing bermakna kelompok obat. Perubahan permukaan kornea merupakan kondisi tahap lanjut pada OSD. Hilangnya kontak antar sel pada epitel kornea menyebabkan hilangnya *gap junction* pada sel-sel permukaan kornea yang nantinya akan menyebabkan edema dan keratopati. Keadaan ini dapat disebabkan oleh keadaan mata kering, gangguan stabilitas air mata dapat menyebabkan kerusakan pada konjungtiva dan kornea.<sup>6,12</sup>

Penelitian Herrera, dkk menyatakan penggunaan timolol maleat lebih 6 bulan menyebabkan penurunan TBUT dan *schirmer*, sedangkan waktu pengamatan pada penelitian ini hanya 3 bulan sehingga belum menunjukkan perubahan bermakna pada sel-sel permukaan kornea.<sup>13</sup> Berbeda dengan penelitian Russ, dkk, hilangnya kontak antar sel epitel kornea terlihat sesudah 3 bulan terapi dengan *fixed combination* golongan analog prostaglandin dan timolol.<sup>18</sup>

Keterbatasan dalam penelitian ini antara lain waktu pengamatan yang pendek dan pewarnaan yang digunakan dalam pemeriksaan sitologi impresi. Penelitian ini menggunakan pewarnaan Papanicolau yang dapat sekaligus menilai metaplasia skuamosa dan sel goblet, namun penilaian



sel goblet akan lebih baik dan mudah bila menggunakan pemeriksaan histokimia dengan pewarnaan PAS. Penilaian densitas sel goblet per lapang pandang secara acak juga dapat menyebabkan bias dalam pemeriksaan sehingga disarankan untuk memeriksa rata-rata jumlah sel goblet pada 3-5 lapang pandang untuk mengurangi bias. Penilaian densitas sel goblet yang disarankan adalah dengan menghitung jumlah sel per mm<sup>2</sup> dengan menghitung rata-rata dari 4 area yang berdekatan dengan pembesaran 200x.<sup>24</sup>

## KESIMPULAN

Densitas sel goblet sesudah 3 bulan terapi pada kelompok timolol maleat 0,5% lebih rendah dibanding kelompok latanoprost 0,005% dan *fixed combination*. Tidak terdapat perbedaan derajat metaplasia sel epitel konjungtiva ataupun derajat kontak antar sel epitel kornea sesudah 3 bulan terapi antara kelompok timolol maleat 0,5%, latanoprost 0,005% dan *fixed combination*.

Pemberian air mata buatan dianjurkan pada penderita pengguna timolol maleat 0,5% tanpa pengawet lebih dari 3 bulan terapi. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan masa *follow up* yang lebih panjang pada kelompok latanoprost 0,005% dan *fixed combination* untuk melihat efek penggunaan obat antiglaukoma topikal tersebut pada permukaan okular.

## References

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040 A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2081-2090.
2. American Academy of Ophthalmology. Glaucoma. BCSC Section 10. San Fransisco: AAO; 2010-2011.
3. Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of Chronic Anti-glaucoma Medications and Trabeculectomy on Tear Osmolarity. *Eye*. 2013. Vol 27, hal 1142–1150.
4. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, et al. Prevalence and Risk Factors for Ocular Surface Disease among Patients Treated over the Longterm for Glaucoma or Ocular Hypertension. *European Journal of Ophthalmology*. 2013. Vol. 23, No. 1, hal 47–54.
5. Kurna SA, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcaysu OO. The Effects of Topical Antiglaucoma Drugs as Monotherapy on the Ocular Surface: A Prospective Study. *Journal of Ophthalmology*. 2014.
6. Sangwan VS, Tseng SCG. New Perspective in Ocular Surface Disorders. An Integrated Approach for Diagnosis and Management. *Indian J Ophthalmol*. 2001;49:153-168.
7. Zuazo F, López-Ponce D, Salinas-Toro D, Valenzuela F, Sans-Puroja J, Srur M, et al. Conjunctival Impression Cytology in Patients with Normal and Impaired OSDI Scores. *Arch soc esp oftalmol* 2014; 89 (10): 391–396.
8. Kastelan S, Tomic M, Soldo KM, Rabatic JS. How Ocular Surface Disease Impacts the Glaucoma Treatment Outcome. *BioMed Research International*. 2013.
9. Feijoo GC, Sampaolesi JR. A Multicenter Evaluation of Ocular Surface Disease Prevalence in Patients with Glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6 : 441–446.
10. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2008; 17: 350–355.
11. Cvenkel B, Stunf S, Kirbis IS, Flezar MS. Symptoms and Signs of Ocular Surface Disease Related to Topical Medication in Patients with Glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 625–631
12. American Academy of Ophthalmology. External Disease and Cornea. BCSC Section 8. San Fransisco: AAO; 2010-2011.
13. Martone G, Frezzotti P, Tossi GM, Traversi C, Mitrica V, Malandrini A, et al. An In Vivo Confocal Microscopy Analysis of Effects of Topical Antiglaucoma Therapy with Preservative on Corneal Innervation and Morphology. *American Journal of Ophthalmology*. 2009.
14. Contreras-Ruiz L, Ghosh-Mitra A, Shatos MA, Dartt DA, Masli S. Modulation of Conjunctival Goblet Cell Function by Inflammatory Cytokines. *Mediators of Inflammation*. 2013.
15. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, Volpe EA, Li D, Gumus K, et al. Aqueous Tear Deficiency Increases Conjunctival Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) Expression and Goblet Cell Loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:7545-7550.
16. Armand D, Budiono S, Alsagaff JH. Perubahan Metaplasia Sel Epitel Konjungtiva dan Densitas Sel Goblet Akibat Pemakaian Timolol Maleat 0,5% dengan Preservatif Jangka Lama. 2007.
17. Mastropasqua L, Agnifili L, Fasanella V, Curcio C, Ciabattini C, Mastropasqua R, et al. Conjunctival Goblet Cells Density and Preservative Free Tafluprost Therapy for Glaucoma: an In Vivo Confocal Microscopy and Impression Cytology Study. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91: 397–405.
18. Russ HH, Filho PAN, de Nadai Barros J, de Faria NVL, Ferreira FM, Gomes JAP, Mello PAA. Ocular Surface Evaluation in Patients Treated with a Fixed Combination of Prostaglandin Analogues with 0.5% Timolol Maleate Topical Monotherapy: a Randomized Clinical Trial. *Clinics*. 2013; 68 (10): 1318-1324.

19. Konstas AG, Boboridis KG, Toumanidou V, Dimopoulos V, Haidich AB, Maumtziz G, *et al.* A 6 Month Observational Trial Investigating with Electronic Monitoring The Level of Adherence and Ocular Surface Health with Latanoprost/Timolol Fixed versus Latanoprost and Timolol Unfixed Therapy in Glaucoma. IOVS ARVO Journal. 2012. Vol. 53, Issue 14.
20. Horsley MB, Kahook MY. Effects of Prostaglandin Analog Therapy on The Ocular Surface of Glaucoma Patients. *Clinical Ophthalmology*. 2009; 3, 291–295
21. Yu F, Li X, Thong Y, Guo X, Li M, Mao Z, *et al.* Sodium Hyaluronate Decreases Ocular Surface Toxicity Induced by Benzalkonium Chloride– Preserved Latanoprost: An In Vivo Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54: 3385– 3393.
22. Gautam TSK, Vasundhara M, Viswamithra P, Lakshmi AB. Study of Conjunctival Impression Cytology in Assessing Goblet Cell Density in Dry Eyes. *Int J Res Med Sci*. 2015.
23. Chavda AD, Parmar JK, Katwa V, Sheikh S. Conjunctival Impression Cytology of Various Ocular Diseases. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2014. Vol. 3; 565-570.
24. Doughty MJ. Goblet Cells of the Normal Human Bulbar Conjunctiva and Their Assessment by Impression Cytology Sampling. *The Ocular Surface*. 2012. Vol.10. No.3.