

MAJALAH KEDOKTERAN
SRIWIJAYA

(Medical Journal of Sriwijaya University)



ISSN 0853-1773

MKS, Th. 35, No. 1 Januari, 2003



**MAJALAH KEDOKTERAN SRIWIJAYA
(Medical Journal of Sriwijaya University)**

ISSN 0-852 – 3835

Terakreditasi SK.No. 093/D3.4/2000.tanggal, 20 Maret 2000.

Penanggung jawab

**Prof. dr. K.H.M. Arsyad, DABK, SpAnd.
Dekan**

Pemimpin Umum

**dr. H. Mgs. Johan T. Saleh, MSc
Direktur RS. Mohammad Hoesin Palembang
dr. H. A. Kurdi Syamsuri, SpOG (K) , MSED
Pembantu Dekan I.**

Wakil Pemimpin Umum

**dr. H. Syahril Aziz, DAFK
Pembantu Dekan II**

Pemimpin Redaksi

Prof. dr. H. Azwar Agoes, DAFK, SpFK

Redaksi Pelaksana

**dr. H. A. Komar Syamsuddin, Sp.OG (K)
dr. Nancy Pardede , Sp.A (K)
dr. H. Zulhair Ali, SpPD
dr. Hermansyah, SpPD-KR
dr. Muhammad Zulkarnain, MMed.Sc
dr. Rusmiati Wijaya, MSc**

Redaksi Ahli

**Prof. dr. Robert S. Siregar, SpKK, DTM&H
Prof. dr. H. Rusdi Ismail, SpA (K)
dr. Hardi Darmawan, MPH&TM, FRSTM
dr. H. Mgs. A. Roni Saleh, Sp.BP
dr. H. Rizani Amran, Sp.OG (K)
dr. Hj. Rasrinam Rasyad, Sp.S (K)
dr. H. Ali Ghanie, Sp.PD-KV
dr. Husnil Farouk, MPH
dr. Darma Sasatrawan, Sp.M
dr. H. MT. Kamaluddin, MSc
dr. Chairil Anwar, DAP&E, Ph.D**

Administrasi/Sirkulasi

**dr. Legiran
Mawardi Asmuni**

Penerbit

Alamat Redaksi

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jln. Mayor Mahidin Kompleks RSMH Palembang 30126
Telp. (0711) 352342 ; Fax. (0711) 373438
Email – fkunsri @ Palembang. Wasantara. Net. id .**

Efektifitas Pemberian Timolol Dan Pilocarpin Yang Diberikan Secara Bergabung Atau Terpisah Terhadap Penurunan Tekanan Intra Okuler Pada Glaukoma Sudut Terbuka

Fidalia, Karyusi

Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Abstract

The objectif this study was to compare the efficacy of timolol 05% and pilocarpin 4% combined versus timolol 0,5 % and pilocarpin 4% given separately, and to determine whether the effect of timolol 0,5% and pilocarpine 4% administered as single-bottle combination drops would be similar to that of concomitant treatment with the two drugs.

Cros Over Randomized Clinical Trial Has been done in eye department RSMH during October 2001 through April 2002. The patients was devided into two groups, randomized. The study consist of two consecutive treatment periods of three weeks each, separated by two weeks wash out periods. Group I: Timolol 0,5% in combination with pilocarpine 4% was also given twice daily. Group II : Timolol 0,5% was given twice daily plus pilocarpin 4% twice daily, give as separate drop. Unclusion criteria in this study, who had on open angle glaucoma and with introocular pressure 21-35 mmHg. Exclusion criteria were patients who had ocular surgery, ocular trauma, and patients who receiving systemic drugs knows to affect introocular pressure.

Forty three eyes of 23 patients in this study. The simple were divided into two groups. Administreted either a combined medication separately (group I) or given separately (group II), resulted in a stastically significant reduction of intraocular pressure as measured at the different time. There were, however, no statistically significant differences between the two regimens. The mean 6SD, reduction in intraocular pressure from day 0 to 21 in group I was 11,36 6 3,02 mmHg and group II was 10,43 6 3,36 mmHg ($p=0,058$).

There were no statistically significant different in reduction intraocular pressure between the two group at any time of the day.

Key words : Open angle glaucoma, intraocular pressure.

Pendahuluan

Berdasarkan survei kesehatan indera penglihatan pada tahun 1993 sampai 1998 mengungkapkan bahwa prevalensi kebutaan di Indonesia sebesar 1,5% insiden kebutaan karena glaucoma adalah sebesar 0,20% nomor dua setelah kebutaan katarak.¹ Tujuan pengobatan glaucoma adalah sedapat mungkin mempertahankan tekanan intraokular pada batas yang tidak merusak papil saraf optik dan lapang pandang selama hidup dengan frekuensi pemberian minimal, efek samping pengobatan minimal serta aman.² Pilihan pertama adalah terapi medikamentosa, dengan pilihan obat yang umum dipakai adalah penghambat beta adrenergik antagonis non selektif (timolol) dan parasimpatomimetik.^{2,3,4}

Pemberian larutan topical timolol untuk mata pertama kali diperkenalkan di Swedia pada tahun 1978, dan kemudian sejak saat itu menjadi umum digunakan sebagai obat mata dalam menurunkan tekanan intraokular.³ Pada beberapa penderita dimana tekanan intraokularnya cukup tinggi, pemberian timolol tidak adekuat untuk menurunkan tekanan intraokularnya, obat topical lain dapat ditambhkan. Sampai saat ini obat miotikum seperti pilokarpin pada

umumnya sering digunakan sebagai obat baris kedua, yang merupakan sebagai dua obat yang saling melengkapi.

Seperti kita ketahui timolol adalah penghambat beta adrenergik antagonis non selektif yang bekerja pada reseptor beta-1 dan beta -2, menurunkan tekanan intraokular melalui penurunan produksi cairan akuos, sedangkan pilokarpin adalah obat kolinergik yang bekerja terutama dalam meningkatkan fasilitas pe,buangan cairan akuos. Sayangnya pemberian dua obat tetes mata dalam botol yang berbeda, satu obat dua kali sehari, dan yang lain tiga sampai empat kali sehari sering menimbulkan keluhan yang kurang memuaskan penderita, hal ini merupakan masalah umum dalam pengobatan glaucoma. Pemberian tetesan obat kedua yaitu pilokarpin yang diberikan tiga kali sehari sering diabaikan penderita. Da kerugian secara praktis jika pemberian timolol dengan pilokarpin secara terpisah. Penelitian Zadok dan kawan-kawan mengatakan bahwa 40% penderita yang diberikan obat tetes mata tiga atau empat kali sehari sering gagal mengikuti intruksi tersebut secara tepat. Lebih lanjut efek optimal yang dicapai, jarak pemberian obat yang dekat menyebabkan terganggunya penyerapan obat

tetesan pertama oleh obat tetesan kedua begitu juga sebaliknya. Jarak pemberian tetesan yang tidak tepat juga mengakibatkan meningkatnya penyerapan secara sistemik, sebagai akibat dari aliran yang berlebihan kedalam saluran nasolakrimalis.

Penelitian klinis yang dilakukan oleh Airaksenen dan kawan-kawan mengatakan bahwa pemberian kombinasi timolol 0,5% dan pilokarpin 4% dalam menurunkan tekanan intraokular mempunyai sifat sinergis atau additif. Pada penelitian tersebut ternyata, gabungan timolol 0,5% dan pilokarpin 4% yang diberikan dua kali sehari memperlihatkan penurunan tekanan intraokular secara bermakna jika dibandingkan hanya dengan pemberian pilokarpin 4% empat kali sehari. Sedangkan penelitian pendahuluan yang dilakukan oleh peneliti lain, juga menunjukkan efektifitas besar dan efek samping minimal pada pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% diberikan secara kombinasi dalam menangani galukoma sudut terbuka.

Bahan Dan Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif, Uji Klinik Acak silang atau *Cross Over Randomized Clinical Trial*. Di Poliklinik Penyakit Mata RSMH Palembang penelitian ini dilakukan dari bulan Oktober 2001 sampai April 2002.

Peubah yang dinilai

Peubah terikat : Tekanan intraokular

Peubah bebas : Umur, jenis kelamin, jenis obat, visus, raitio C/D, lapang Pandang

Kriteria Inklusi

Galukoma sudut terbuka dengan tekanan intraokular = 22 sampai 35 mm Hg.

Bersedia dilakukan penelitian

Umur di atas 40 tahun

Tidak menderita penyakit paru obstruktif menahun (PPOM)

Tidak menderita Asma bronchial

Tidak menderita penyakit jantung

Kriteria Ekskusi

Hipersensitif terhadap obat yang diteliti

Kontrol yang tidak teratur

Terdapat infeksi aktif pada mata yang diteliti selama penelitian

Prosedur Penelitian

Penderita yang telah memenuhi persyaratan dicatat mengenai nama, umur, jenis kelamin dan diminta menandatangani surat perjanjian (Informed consent)

Penderita dikonsulkan sebagian penyakit dalam, adalah kelainan paru dan jantung

Penderita diberi nomor urut, kemudian secara undi digabungkan menjadi kelompok I dan kelompok 2

untuk menentukan obat yang diberikan timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung atau timolol 0,5% dan pilokarpin 4% terpisah, yang telah diberi kode 1 dan 2.

Dimana untuk pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% terpisah, jarak pemberian kedua obat tersebut adalah 10 menit. Penetasan timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung sehari sebanyak dua kali, begitu juga pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% terpisah masing-masing diberikan dua kali sehari.

Kemudian tekanan intraokular diukur setelah tiga hari, tujuh hari, sepuluh hari, empat belas hari dan dua puluh satu hari. Obat diteteskan oleh keluarga penderita yang sebelumnya sudah diberi tahu cara meneteskan, kemudian pemberian obat dihentikan selama dua minggu atau sampai tekanan intraokular kembali seperti semula. Selanjutnya penderita diberi obat yang lain dimana penderita yang semula mendapat obat kode 1 diganti dengan obat kode 2 dan sebaliknya.

Pengukuran tekanan intraokular dilakukan dengan menggunakan tonometer aplanasi Goldmann oleh peneliti dan diketahui oleh konsulen subdivisi glaucoma.

Pemeriksaan lapang pandang dan c/d ratio juga dilakukan peneliti diketahui konsulen subdivisi glaucoma

Hasil evaluasi penderita dicatat pada formulir yang disediakan.

Hasil Penelitian

A. Karakteristik Penderita

Jenis kelamin penderita

Selama penelitian yang dilakukan dari tanggal 1 Oktober sampai 19 April 2002, didapatkan 43 mata yang memenuhi persyaratan dari 23 penderita. Penderita laki-laki lebih banyak (13 penderita atau 56,5%) dibandingkan wanita 10 penderita atau 43,5%). Secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna dalam hal distribusi jenis kelamin diantara kedua kelompok ($p = 0,667$), seperti terlihat pada tabel 1.

Usia Penderita

Usia termuda yang ikut dalam penelitian ini adalah 40 tahun sedangkan tertua 75 tahun dengan usia rata-rata 58,67 \pm 10,11 tahun dan median 60 tahun. Tidak terdapat perbedaan usia di kedua kelompok ($p = 0,957$), seperti terlihat pada tabel 2.

B. Karakteristik mata yang diuji

Sisi Mata Yang Diteliti

Dari 23 penderita yang diteliti, ternyata hanya 43 mata yang dapat diteliti. Untuk kelompok timolol 0,5% dan pilokarpin 4% yang digabung, setelah cross Over 1 mata dikeluarkan karena kontrol

Dari 23 penderita yang diteliti, ternyata hanya 43 mata yang dapat diteliti. Untuk kelompok timolol 0,5% dan pilokarpin 4% yang digabung, setelah cross Over 1 mata dikeluarkan karena kontrol tidak teratur dan 2 mata pada kelompok timolol 0,5% dan pilokarpin 4% perbedaan botol terpisah juga

dikeluarkan karena kontrol tidak teratur. Sedangkan untuk sisi mata yang diteliti adalah 19 (44,22%) mata adalah mata sebelah kanan dan 24 (55,8%) mata kiri. Tidak ada perbedaan distribusi sisi mata antara kedua kelompok ($p = 0,868$). Distribusi sisi mata yang diteliti dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 1. Distribusi Jenis Kelamin Penderita Pada Kedua Kelompok

Jenis kelamin	Kelompok I		Kelompok II		Jumlah		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		N	%	
	N	%	N	%			
Laki-laki	13	30,2	11	25,6	24	55,8	0,667
Perempuan	9	20,9	10	23,3	19	44,2	
Jumlah	22	51,1	21	48,9	43		

t=t-test

Tabel 2. Distribusi Usia Penderita Pada Kedua Kelompok

Jenis kelamin	Kelompok I		Kelompok II		Jumlah		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		N	%	
	N	%	N	%			
40-49	6	13,9	5	11,6	11	25,6	0,957 (t-test)
50-59	5	11,6	5	11,6	10	23,2	
60-69	9	20,9	9	20,9	18	41,9	
>70	2	4,7	2	4,7	4	9,3	
Jumlah	22	51,1	21	49,9	43	100	

Tabel 3. Distribusi Sisi Mata Yang diteliti Pada Kedua kelompok

Jenis kelamin	Kelompok I		Kelompok II		Jumlah		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		N	%	
	N	%	N	%			
Kanan	10	23,2	9	21,0	19	44,2	0,868
Kiri	12	27,9	12	27,9	24	55,8	
Jumlah	22	51,1	21	49,9	44	100	

t = t-test

Tajam Penglihatan

Tajam penglihatan terbanyak dari mata yang ikut penelitian ini adalah tajam mpenglihatan 1,00 yaitu sebanyak 12 mata (27,9%). Median tajam penglihatan adalah 0,400 dengan nilai rata-rata 0,484. Tidak ada perbedaan secara bermakna tajam penglihatan antara kedua kelompok secara ($p = 0,898$). Distribusi tajam penglihatan dapat dilihat pada tabel 4.

Penanggaungan Papil saraf Optik

Penanggaungan papil terbanyak 0,5 adalah 19 mata (44,2%) dan 0,6 sebanyak 14 mata (32,6%). Nilai median penggaungan pada penelitian ini adalah 0,6 dan rerata sebesar 0,58. Tidak ada perbedaan penggaungan antara di kedua kelompok yang diteliti

($p=0,650$). Distribusi penggaungan dapat dilihat pada tabel 5.

Tekanan Introokular (TIO) awal

Rerata tekanan intraokular awal pada kelompok timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung adalah 26,82 sedangkan pada kelompok timolol 0,5% dan pilokarpin 4% terpisah adalah sebesar 26,90. Dimana secara syatistik tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,943$), seperti terlihat pada tabel 6.

Tekanan Intraokular Hari 3-21

Tekanan intraokular yang diukur mulai hari ke 3 sampai hari ke 21 setelah diterapi tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok penelitian, seperti terlihat pada tabel 7.

Tabel 4. Distribusi Tajam Penglihatan Yang Diteliti Pada Kedua Kelompok

Jenis kelmain	Kelompok I		Kelompok II		Jumlah		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		N	%	
	N	%	N	%			
0,01-0,1	5	11,65	5	11,65	10	23,3	0,898
0,2-0,40	6	13,95	5	11,65	11	25,5	
0,50-	5	11,65	5	11,65	10	23,3	
0,90	6	13,95	6	13,95	12	27,9	
1,0							
	22	51,20	21	21	48,80	43	100

Tabel 5. Penggaungan Papil Saraf Optik

Pengaungan	Kelompok I		Kelompok II		Jumlah		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		N	%	
	N	%	N	%			
0,4	1	2,3	0	0	1	2,3	0,650
0,5	10	23,4	9	20,9	19	44,2	
0,6	7	16,4	7	16,3	14	32,6	
0,7	2	4,6	2	4,6	4	19,3	
0,8	2	4,6	3	6,9	5	11,6	
	22	57,3	21	42,7	43	100	

T = t-test

Tabel 6. Perbandingan Tekanan Intraokular awal pada kedua kelompok

	Kelompok I		Kelompok II		Kemaknaan
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		
Nilai rerata	26,82		26,90		0,943 (TB)
Standar Deviasi	3,94		3,96		
N	22		21		

Tabel 7. Perbandingan Rerata Tekanan Intraokular Menurut Hari Pada Kedua Kelompok Setelah Diberi Obat

Hari Ke	Kelompok I		Kelompok II		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		
	X (mmHg)	SD	X (mmHg)	SD	
3	17,95	2,66	18,57	1,69	0,372 (TB)
7	17,05	2,17	17,52	1,44	0,401 (TB)
10	16,36	1,89	17,14	1,11	0,109 (TB)
14	15,82	1,79	16,86	1,46	0,054 (TB)
21	15,45	1,87	16,48	1,54	0,058 (TB)

T=t-test

Perbandingan Rerata Penurunan Tekanan Intraokular

Rerata penurunan tekanan intraokular pada hari ke 3 sangat tajam, selanjutnya penurunan relatif

sedikit mulai hari ke 3 sampai hari ke 21. Penurunan tekanan intra okular pada kedua kelompok secara statistik tidak ada perbedaan bermakna, seperti terlihat pada tabel 8.

Tabel 8. Perbandingan penurunan Rerata Tekanan Intra okular Menurut Hari Pada Kedua kelompok Setelah Di Terapi

Hari Ke	Kelompok I		Kelompok II		Kemaknaan (P) ^k
	(T+P) Digabung		(T+P) Terpisah		
	X (mmHg)	SD	X (mmHg)	SD	
3	8,67	4,16	8,33	3,80	0,372 (TB)
7	9,77	4,06	9,38	3,75	0,401 (TB)
10	10,46	3,70	9,76	3,55	0,109 (TB)
14	11,00	3,45	10,05	3,51	0,054 (TB)
21	11,36	3,02	10,43	3,36	0,058 (TB)

PEMBAHASAN

Pada 23 subjek penelitian ini didapatkan laki-laki lebih banyak dari perempuan dimana laki-laki sebanyak 13 penderita (56,6%) sedangkan perempuan sebanyak 10 penderita (43,4%).

Menurut Bensor dan kawan-kawan, juga laki-laki lebih banyak yaitu 53% laki-laki dan 47% adalah perempuan. Sedangkan menurut penelitian Bonomi dan kawan-kawan (tahun 1998) perempuan lebih banyak yaitu 53,6% sedangkan laki-laki 46,4%.

Penderita laki-laki rerata berusia 60,67 tahun, sedangkan penderita perempuan sedikit lebih rendah dari laki-laki yaitu 56,33, namun secara statistik tidak beerbeda bermakna.

Rentang umur 23 subjek peneliti berkisar diantara 40 sampai 75 tahun, dengan rerata 58,67 dan median 60 tahun. Usia terbanyak adlah diatas 60 tahun (51,2%). Sedangkan usia dibawah 50 tahun (25,6%) dan usia antara 50 sampai 59 tahun sebanyak (23,2%).

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wensor dan kawan-kawan yaitu meningkat sesuai dengan umur, dari 2% pada usia 40 sampai 49 tahun, 13,5% usia 50 sampai 59 tahun 36,5% usia 60 sampai 69 tahun dan diatas 70 tahun 41 %.

Subjek penelitian yang berumur kurang dari 60 tahun pada penelitian ini, laki-laki 6 orang dan 5 perempuan, sedangkan usia diatas 60 tahun laki-laki 6 dan perempuan 6 penderita.

Efektifitas timolol 0,5% digabung dan terpisah sejak hari ke 3 pemberian obat telah terlihat penurunan tekanan intraokular yang sangat bermakna pada masing-masing kelompok. Pada hari ke 3; kelompok I telah berhasil menurunkan tekanan intraokular sebesar 33,0% atau 8,67 mmHg, sementara

kelompok II sebesar 30,9% atau 8,33 mmHg. Sebanyak 86,4% mata pada kelompok I telah mencapai tekanan dibawah 21 mmHg pada hari ke 3, sementara pada kelompok II sebanyak 90,5%.

Pada hari ke tujuh semua mata (100%) pada kedua kelompok mencapai tekanan intraokular normal, dapat dilihat pada tabel 10.

Bila kita lihat penurunan tekanan intraokular dari hari ke hari, ternyata terdapat perbedaan diantara kedua kelompok. Sejak hari ke tiga kelompok I ternyata memberikan penurunan tekanan intra okular sedikit lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok II. Perbedaan ini mungkin timbul karena adanya sifat additif pada pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% yang digabung, sesuai dengan kepustakaan sifat additif tersebut bias menyebabkan penambahan penurunan tekanan intraokular sebesar 3 sampai 4 mmHg jika dibandingkan dengan pemberian secara terpisah.

Tetapi secara statistik tidak ada perbedaan bermakna penurunan tekanan intraokular di kedua kelompok pada pengamatan hari ke3 ampai 21 tersebut. Hasil ini sesuai dengan kepustakaan yang ditulis oleh Shield, dimana terjadi penurunan tekanan intraokular yang lebih kurang sama besarnya antara pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung dibandingkan dengan pemberian secara terpisah. Pada penelitian ini masing-masing kelompok sejak hari ke tiga telah terlihat penurunan secara dratis yaitu sekitar 33,0% dibandingkan tekanan intraokular awal pada kelompok I dan 30,8% pada kelompok II. Penurunan ini mulai mendatar setelah hari ke 7 yaitu terjadi penurunan hanya sekitar 36,4% pada kelompok I dan kelompok II sebesar 34,9%. Setelah tiga minggu penurunan tekanan intraokular sekitar 42,3 6 0,8% pada kelompok I dan 38,7% 6 0,6% pada kelompok II. Secara statistik penurunan tekanan

intraokular pada kedua kelompok tersebut ini sangat bermakna ($p = 0.000$). Dimana penurunan sebesar 42,36 0,8% pada kelompok I, hasil ini lebih kurang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Zadok dan kawan-kawan tahun 1994, Zadok melaporkan terjadi penurunan tekanan intraokular rata-rata sebesar 41,2% pada pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Airaksinen dan kawan-kawan hanya terjadi penurunan tekanan intraokular sebesar 37% pada pemberian timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung.

KESIMPULAN

Dari hasil data penelitian dapat diambil kesimpulan :

Timolol 0,5% dan pilokarpin 4% digabung dan terpisah sama efeknya dalam menurunkan tekanan intraokular. tekanan intraokular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Hasil Survei Kesehatan Indra penglihatan dan Pendegaran 1993 sampai 1996. Jakarta, DepKes RI, 1998: 1-73.
2. McDermott JA. Medical treatment of glaucomas. In: Collins JF.Eds. Ophthalmic desk reference. New York, Raven press, 1991: 211-231.
3. Allen RC. Medical Management of glaucoma. In : Jackobies A. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia. W.B. Saunders company, 1994; vol3: 1569-77.
4. Mulvihill A. Medical management of glaucoma. In: Irish medical journal, vol 91.(dokumen internet). London 1998: 1-4.
5. Friedberg MA, Rapuano JC. Glaucoma.In: Office end emergency room diagnosis and tretment of eye diasese. Philadelphia, JB. Lippincott company, 1990: 201-230.
6. Kanski JJ, Mc. Allister JA. Glaucoma colour manual of diagnosis and tretment. London, Butterworth, 1989; G.19:104-108.
7. Airaksinen PJ, Valkonen R, Stenborg, et al. Double masked study of timolol 0,5% and pilocarpin combined. In: American journal of ophthalmology, 1987: 587-590.
8. Zadok D, Geyer O, Zadok J, et al. Combined timolol 0,5% and pilocarpin vs pilocarpine alone and timolol 0,5% alone in the treatment of glaucoma. In: American journal of ophthalmology, 1994; 117: 728-731.
9. Bonomi L, Marchini G, Marrafa M, et al. Prevalence of Galucoma and intracular pressure distribution in a defined population. In: American journal of ophthalmology, 1998: 209-215.
10. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, et al. Prevalence of Glaucoma in the Melbourne visual impairment project. In: American journal of ophthalmology, 1998: 733-739.
11. Shields MB. Text book of glaucoma.4th ed., Baltimore, Williams & Welkins A Waverly Company, 1998; 2,24: 5-25, 371-408.