

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keadaan *dry eye* mempengaruhi kualitas hidup seseorang, terutama saat membaca, menonton, mengendarai kendaraan, dan saat penggunaan laptop ataupun alat elektronik serupa.^{1,2} *Dry eye* merupakan penyakit permukaan okular yang mempengaruhi struktur mata, adneksa, kornea, konjungtiva, kelopak mata, bulu mata, air mata, kelenjar lakrimal beserta aksesorisnya dan kelenjar meibomian. *Dry eye* bersifat multifaktorial ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata, disertai adanya gejala okular yang diikuti ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, peradangan dan kerusakan permukaan okular.³ Gejala okular yang dikeluhkan berupa ketidaknyamanan pada mata seperti, sensasi benda asing, nyeri, dan kelelahan pada mata serta adanya gangguan visual seperti, penglihatan yang kabur atau *blurry vision*.^{3,4}

Secara global prevalensi *dry eye* sebesar 11,59%. Prevalensi *dry eye* simptomatis sebesar 9,12%. Kejadian *dry eye* simptomatis paling sedikit terjadi di Amerika Utara dengan prevalensi 4,6%, sedangkan kejadian paling banyak di Afrika dengan prevalensi 47,9%. *Dry eye* yang didiagnosis berdasarkan tanda atau hasil pemeriksaan fisik pada pasien berupa kadar *tear break-up time* yang kurang atau sama dengan 10 detik, skor *Schirmer Test* kurang atau sama dengan 5 mm, skor *flourescein*, nilai *tear stability*, *tear production*, dan *ocular surface staining* didapatkan prevalensi sebesar 35,9%, wilayah Amerika Utara dengan prevalensi terendah yaitu 3,5%, sedangkan Asia Timur dengan prevalensi tertinggi yaitu sebesar 42,8%. Berdasarkan kriteria diagnosis TFOS (*Tear Film and Ocular Surface Society*) DEWS II (*Dry Eye Workshop II*) prevalensi *dry eye* sebesar 29,5%.⁵

Pada tahun 2011 di RSUD. H. Adam Malik Medan didapatkan 76 pasien *dry eye*.⁶ Walaupun terdapat beberapa perbedaan dalam prevalensi *dry eye*, namun terdapat persamaan bahwa prevalensi *dry eye* meningkat pada usia tua, lebih banyak terjadi pada perempuan dan ditemukan lebih tinggi pada ras Asia dibandingkan ras Kaukasia.⁷⁻⁹

Kejadian *dry eye* akan bertambah seiring meningkatnya penggunaan *gadget* dan kontak lensa.¹⁰

Penyebab utama timbulnya *dry eye* ialah hiperosmolaritas pada air mata. Hiperosmolaritas air mata dapat disebabkan oleh dua hal yaitu penguapan air mata secara berlebihan dan berkurangnya kadar akuos pada air mata. Berdasarkan hal tersebut *dry eye* dibagi atas dua tipe EDE (*Evaporative Dry Eye*) dan ADDE (*Aqueos-Deficient Dry Eye*). EDE terjadi akibat penguapan air mata yang berlebihan karena adanya kerusakan pada kelenjar meibomian tanpa adanya kerusakan pada kelenjar lakrimal. ADDE disebabkan oleh berkurangnya sekresi kelenjar lakrimal terutama disebabkan oleh kerusakan kelenjar lakrimal.^{2,11}

Patofisiologi *dry eye* membentuk sebuah lingkaran setan. Diawali dengan hiperosmolaritas air mata karena defisiensi akuos atau evaporasi berlebihan. Hiperosmolaritas menyebabkan aktivasi mediator inflamasi yang akan merusak sel goblet dan glikokaliks musin. Hal ini akan menyebabkan kestabilan air mata terganggu karena komposisi lapisan air mata yang mengalami kerusakan. Instabilitas air mata akan menyebabkan hiperosmolaritas air mata, sehingga lingkaran setan patogenesis *dry eye* akan terulang.¹¹

Faktor penyebab *dry eye* sangat beragam. EDE dapat disebabkan oleh kerusakan kelenjar meibom, ADDE dapat disebabkan oleh penuaan, rendahnya hormon androgen, penyakit autoimun, obstruksi kelenjar lakrimal, obat sistemik. Selain itu *dry eye* dapat disebabkan oleh tindakan operatif, penggunaan kontak lensa, dan *gadget*.¹¹ Defisiensi vitamin D menjadi salah satu yang dikaitkan menjadi penyebab timbulnya gejala *dry eye*. Penyakit sistemik yang dikaitkan dengan *dry eye* seperti diabetes mellitus, penyakit tiroid, gangguan pembuluh darah kolagen, depresi, kecemasan, atopi, dan sindrom iritasi usus dikaitkan dengan rendahnya serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) atau paparan sinar matahari yang tidak memadai.¹²

Kekurangan vitamin D menyebabkan gejala yang terkait dengan *dry eye* dan pemberian suplementasi vitamin D diduga dapat mengurangi inflamasi di permukaan ocular dan memperbaiki beberapa tanda *dry eye* seperti *tear film break up time* (TBUT),

ocular surface staining dengan pewarnaan *fluorescein*, hiperemia margin kelopak mata, dan sekresi air mata.¹³

Pada tikus, vitamin D terbukti menekan peradangan permukaan okular dengan menghambat migrasi sel Langerhans ke kornea, dan hal ini akan menghambat neovaskularisasi kornea.¹⁴ Vitamin D menginduksi produksi IL10 dan mengurangi sitokin atau faktor inflamasi seperti IL1, IL6, TNF α , dan protein C-reaktif.¹⁵ Selain itu, vitamin D mengurangi peradangan dengan meningkatkan antioksidan sitokin air mata dan menekan sel Th1 dan Th2.¹⁶ Vitamin D menginduksi katelicidin D, yang dapat meningkatkan penyembuhan luka pada konjungtiva dan kornea.¹⁷ Vitamin D mengurangi osmolaritas air mata dan meningkatkan stabilitas air mata.¹⁶ Kelenjar lakrimal, ludah, dan fungsi kelenjar parotis dapat terpengaruh secara langsung oleh vitamin D.¹²

Berdasarkan hal di atas, vitamin D diduga dapat menjadi salah satu pilihan terapi pada *dry eye*, namun masih sedikit penelitian terkait efek vitamin D sebagai terapi pada *dry eye*. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk mengumpulkan dan menyimpulkan penelitian yang membahas efek vitamin D sebagai terapi *dry eye*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu bagaimana efektivitas vitamin D sebagai terapi pada *dry eye*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek vitamin D sebagai terapi pada *dry eye*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek vitamin D pada gejala *dry eye*
2. Mengetahui efek vitamin D pada stabilitas air mata
3. Mengetahui efek vitamin D pada osmolaritas air mata
4. Mengetahui efek vitamin D pada permukaan mata.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Peneliti dapat meningkatkan kemampuan analisis dalam menyusun dan menyimpulkan tinjauan naratif, dapat meningkatkan pengetahuan mengenai *dry eye* khususnya pada patofisiologi, diagnosis dan terapi.

2. Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

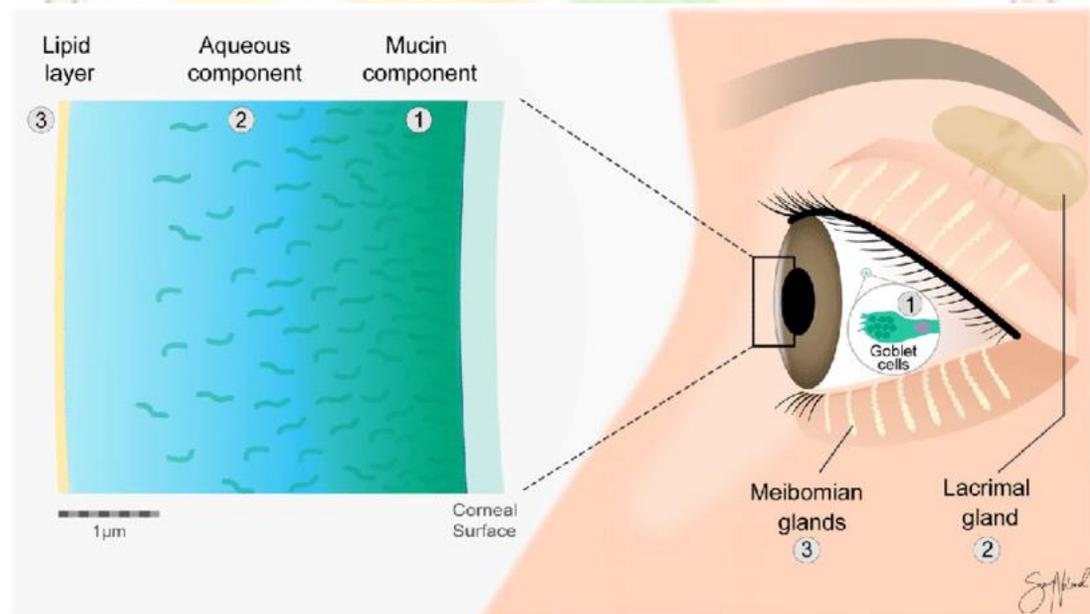
Tinjauan naratif dapat digunakan sebagai sumber pustaka untuk penelitian lainnya yang meneliti perkembangan terapi pada *dry eye*.

1.5 Panduan Teori

1.5.1 Air Mata

Air mata berperan penting dalam melindungi dan memberikan kenyamanan pada mata dengan sifat lubrikasinya, menjaga agar permukaan mata tetap basah dan licin untuk membantu masuknya cahaya, dan menjaga keadaan homeostasis.^{18,19}

Air mata terdiri dari berbagai zat yaitu lipid, protein, musin, dan elektrolit.²⁰ Lapisan air mata terdiri atas tiga yaitu lapisan musin yang merupakan lapisan terdalam, lapisan akuos yang berada ditengah, dan lapisan lipid yang merupakan lapisan terluar, namun lapisan musin dan akuos sering dianggap sebagai satu lapisan yaitu lapisan gel mukoakuos.^{18,20} Gambar 1.1 merupakan lapisan air mata dan kelenjar yang menghasilkan lapisan tersebut.



Sumber: Magno dkk. Chambered warm moist air eyelid warming devices-a review²¹

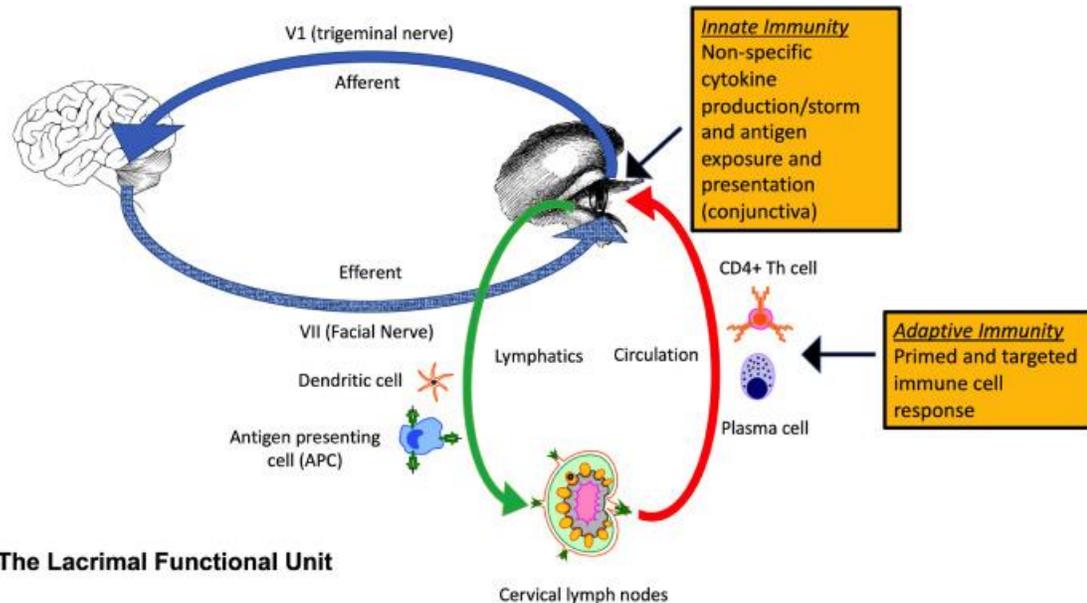
Gambar 1.1 Lapisan air mata

Lapisan terdalam terutama terbentuk oleh musin dari sel goblet konjungtiva dan sisanya berasal dari sel asinar kelenjar lakrimal, epitel kornea serta konjungtiva.¹⁸ Komposisi lapisan musin terdiri dari air dan glikoprotein musin yang berfungsi sebagai pertahanan, hidrasi dan kelembapan yang dihasilkan saat berkedip. Mucin yang dihasilkan oleh sel goblet konjungtiva adalah MUC5AC, MUC5B dan MUC2. Epitel kornea dan konjungtiva menghasilkan *membrane associated mucins* (MAM) yang mengandung MUC1, MUC4, dan MUC16. Mucin yang paling banyak ditemukan ialah MUC5AC, sedangkan sel lainnya ditemukan dalam jumlah yang sedikit pada air mata. MAM yang memiliki ektodomain terpanjang adalah MUC16 dan memiliki peran penting sebagai pelumasan serta kelembapan. Kepadatan dan kadar MUC5AC yang berkurang diduga menyebabkan keadaan *dry eye*.¹⁹

Lapisan akuos dihasilkan oleh kelenjar utama lakrimal dibantu oleh kelenjar aksesorisnya. Lapisan akuos berfungsi untuk menjaga kesehatan mata dengan membersihkan debris dan toksin yang masuk ke mata. Komponen lapisan akuos yang berfungsi untuk melaksanakan hal tersebut ialah protein, metabolit, garam anorganik, glukosa, oksigen, dan elektrolit (magnesium, bikarbonat, kalsium dan urea). Lapisan akuos juga berperan sebagai pelumasan dan proteksi permukaan mata.¹⁸ Lapisan akuos dan musin mengandung beragam protein, termasuk faktor pertumbuhan dan pendukung, beberapa diantaranya memiliki fungsi homeostasis yaitu menekan peradangan, menjaga persarafan dan pertahanan sedangkan, beberapa protein memiliki fungsi penyembuhan luka pada epitel ataupun stroma.¹⁹

Lapisan lipid dihasilkan oleh kelenjar meibomian yang berada di kelopak mata. Lapisan lipid merupakan lapisan terluar dan berkontak langsung dengan lingkungan luar mata.¹⁸ Komposisi lapisan lipid terdiri dari lapisan lipid polar dan non-polar yang memiliki beragam komponen lipid berupa kolesterol, *wax esters*, asam lemak, fosfolipid. Lapisan lipid polar mengandung fosfolipid, fosfatidilkolin, dan spingomielin.^{18,19} Fungsi lapisan lipid ialah menjaga agar permukaan mata tetap licin, mengurangi tegangan pada permukaan air mata, dan memperlambat penguapan air mata. Lipid keluar bersamaan dengan berkedip. Saat kelopak mata atas dan bawah

bertemu, akan menekan kelenjar meibomian sehingga mengeluarkan lipid dan tersebar ke seluruh permukaan mata saat kelopak mata kembali terbuka.¹⁹



The Lacrimal Functional Unit

Sumber: Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film¹⁹

Gambar 1.2 Unit fungsional lakrimal

Proses produksi, distribusi, dan pembersihan air mata diatur oleh unit fungsional lakrimal (gambar 2.1) yang secara anatomi terdiri atas kelenjar sekresi air mata (kelenjar lakrimal dan aksesorisnya, kelenjar meibomian, sel goblet konjungtiva), epitel permukaan mata, kelenjar drainase, sistem imun mukosal dan glandular. Selain komponen anatomi, terdapat komponen saraf yang dimulai dari kornea hingga sistem saraf pusat, termasuk batang otak dan korteks serebral.^{18,19}

Sistem saraf aferen berupa saraf trigeminal berada di kornea dan kelopak mata akan menerima stimulus, selanjutnya memberikan respon untuk meningkatkan produksi air mata dan berkedip. Stimulus yang diterima dapat berupa perubahan suhu dan noxious yang berasal dari mekanoreseptor, reseptor polimodal dan reseptor dingin. Sistem saraf eferen menuju kelenjar lakrimal dan aksesorisnya, sel goblet konjungtiva, dan kelenjar meibomian.^{18,19}

Lapisan akuos dan lipid yang dihasilkan oleh kelenjar lakrimal dan kelenjar meibomian menerima persarafan simpatis maupun parasimpatis yang secara bersama akan mengatur sekresi air mata. Peningkatan produksi akuos, musin dan air mata terjadi

akibat aktivasi dari sistem parasimpatis yang merupakan respon dari nyeri, iritasi, dan suhu yang menurun. Peningkatan sekresi dari epitel konjungtiva diakibatkan oleh aktivasi sistem simpatis. Sekresi air mata diatur sedemikian rupa untuk mempertahankan kondisi homeostasis.^{18,19}

1.5.2 Dry Eye

a. Definisi *Dry Eye*

Dry eye merupakan penyakit pada permukaan okular bersifat multifaktorial yang ditandai dengan hilangnya homeostasis disertai gejala berupa ketidakstabilan air mata, hiperosmolaritas, peradangan, kerusakan permukaan okular dan kelainan neurosensori sebagai salah satu penyebab.³

b. Epidemiologi

Dry eye merupakan salah satu alasan paling banyak seseorang datang ke oftalmologi.²² Estimasi angka kejadian *dry eye* secara global berkisar 11,59%.⁵ Prevalensi *dry eye* pada tahun 2017 berada dalam rentang 5-50%. Angka kejadian *dry eye* lebih beragam dan tinggi pada *dry eye* yang didapatkan dari hasil pemeriksaan fisik dapat berupa TBUT, *Schirmer test*, *tear osmolarity*, *flouroscein* dan pemeriksaan fisik lainnya daripada angka kejadian *dry eye* dinilai dari gejala yang dikeluhkan pasien seperti mata kering, nyeri, sensasi benda asing dan kemerahan.⁷

Prevalensi *dry eye* dalam rentang tahun 2003 hingga 2015 di Amerika sebesar 5,28% dengan angka prevalensi tahunan terus meningkat dari 0,8% sampai 3,0%.²³ Hingga tahun 2017 diperkirakan lebih dari 16 juta penduduk Amerika mengalami *dry eye*.²² Di Indonesia dilakukan penelitian terhadap pasien lanjut usia dengan katarak, didapatkan setengah dari sampel mengalami *dry eye*.²⁴

c. Faktor Risiko dan Etiologi *Dry Eye*

Faktor risiko *dry eye* terbagi atas faktor risiko dapat diubah dan tidak dapat diubah, selain itu terbagi juga menjadi faktor risiko konsisten, indikatif, dan tidak pasti. Faktor risiko tidak dapat diubah dan konsisten berupa jenis kelamin, usia, ras Asia, disfungsi kelenjar meibomian, penyakit jaringan ikat dan sindrom sjogren. Faktor risiko dapat diubah dan konsisten berupa defisiensi androgen, penggunaan komputer dan kontak lensa, terapi pengganti hormon, transplantasi stem sel hematopoetik, polusi,

kelembapan lingkungan yang rendah, penggunaan obat-obatan berupa antihistamin, antidepresan, isotretinoin. Faktor risiko tidak dapat diubah dan indikatif berupa diabetes, rosacea, infeksi virus, gangguan psikis, penyakit tiroid, pterigium. Faktor risiko dapat diubah dan indikatif berupa asupan lemak yang rendah, pasca operasi refraksi, konjungtivitis alergi, penggunaan obat-obatan berupa antikolinergik, diuretik, *beta blocker*. Faktor risiko tidak dapat diubah dan tidak pasti berupa etnis hispanik, menopause, jerawat, sarcoidosis. Faktor risiko dapat diubah dan tidak pasti berupa konsumsi rokok, alkohol, kontrasepsi oral, dan multivitamin, kehamilan, invasi demodex.⁷

Dry eye lebih banyak terjadi pada wanita daripada pria. Perbedaan prevalensi *dry eye* pada wanita dan pria diduga disebabkan oleh hormon androgen, estrogen, hormon hipotalamus dan hipofisis, glukokortikoid, insulin, hormon tiroid, komplemen kromosom seks, faktor autosomal spesifik dan epigenetik seperti mikroRNA.²⁵ Usia yang semakin tua meningkatkan faktor risiko *dry eye*, namun pada beberapa penelitian tidak didapatkan perbedaan angka kejadian *dry eye* pada usia tua ataupun muda.⁷

Ras Asia berisiko lebih tinggi untuk terkena *dry eye* dibandingkan ras Kaukasia. Pada usia anak perbedaan yang terdeteksi adalah tidak sempurnanya kedipan dan epitel pada *wiper* kelopak mata, hal ini dihubungkan dengan anatomis kelopak mata pada ras Asia memiliki ketegangan lebih tinggi dibandingkan ras Kaukasia. Pada usia dewasa awal ditemukan bahwa kelenjar meibomian ras Kaukasia bekerja lebih sempurna daripada ras Asia.²⁶

Konsumsi alkohol termasuk faktor risiko yang dapat diubah dan tidak pasti. Pada penelitian Magno dkk didapatkan bahwa kejadian *dry eye* lebih banyak mengenai wanita yang mengonsumsi alkohol, namun tidak pada pria yang mengonsumsi alkohol. Pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa jenis kelamin lebih berpengaruh dalam perbedaan angka kejadian *dry eye* dibandingkan konsumsi alkohol.²⁷

Berbagai intervensi iatrogenik seperti penggunaan obat topikal, pengawet, obat sistemik, kontak lens, tindakan operasi dan obat pasca operasi dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya *dry eye*. Obat-obatan topikal dapat mengaktivasi reaksi alergi, toksin dan *immuno-inflammatory* pada permukaan okular sehingga menimbulkan *dry*

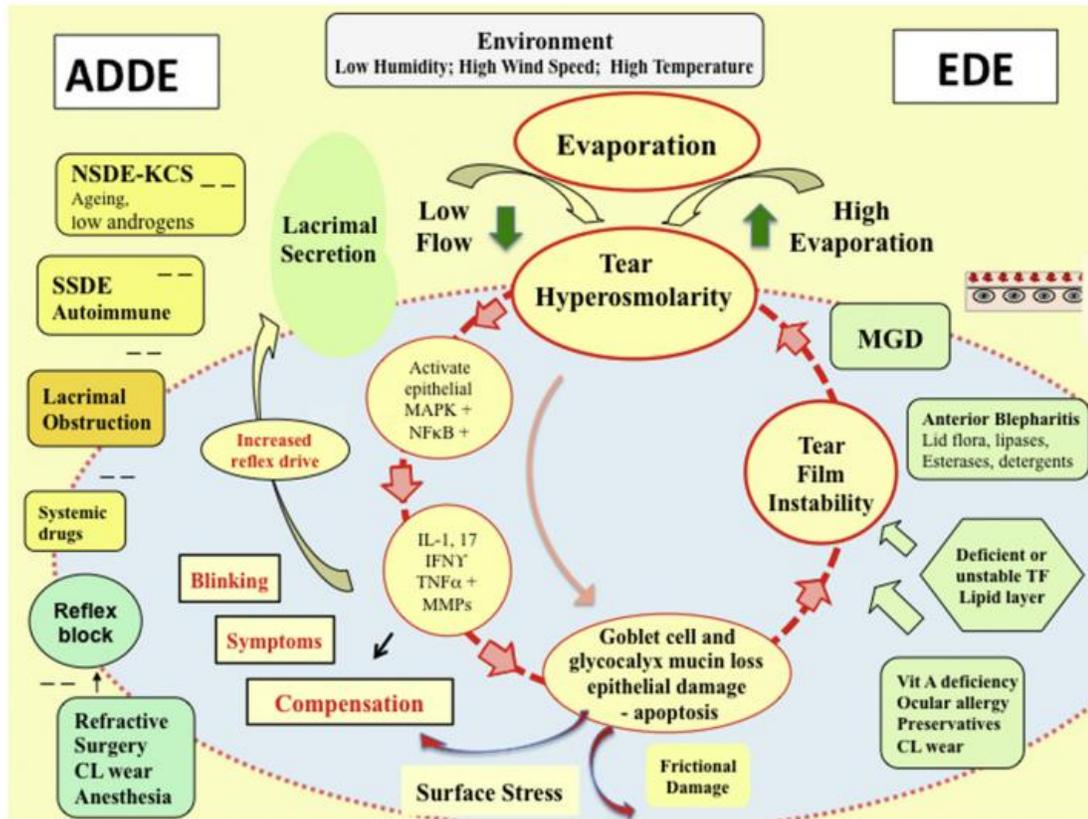
eye. Pengawet yang dapat memperburuk keadaan *dry eye* adalah benzalkonium klorida. Obat sistemik dengan berbagai mekanismenya dan penggunaan kontak lensa dapat menginduksi *dry eye*. Pemotongan saraf kornea pada tindakan operasi refraksi kornea menggunakan *lasser-assisted in situ keratomileusis* (LASIK) dan keratoplasti diduga berperan menyebabkan *dry eye* atau dapat juga disebabkan oleh obat topikal yang digunakan pasca tindakan operasi tersebut. Operasi katarak, operasi pada kelopak mata, aplikasi toksin botulinum dan tindakan kosmetik lainnya juga dianggap berperan menyebabkan *dry eye*.²⁸

d. Patofisiologi *Dry Eye*

Mekanisme utama terjadinya *dry eye* ialah keadaan hiperosmolaritas pada air mata. Keadaan hiperosmolaritas akan merusak permukaan mata tanpa atau dengan adanya aktivasi mediator inflamasi. Penyebab hiperosmolaritas air mata dibagi atas dua yaitu ADDE dan EDE. ADDE ialah kurangnya kadar akuos pada air mata yang dapat disebabkan oleh penuaan, penyakit autoimun, obstruksi lakrimal, tindakan iatrogenik dan pemakaian kontak lensa. *Sjögren syndrome* dan penyakit lakrimal non *Sjögren* merupakan penyebab tersering ADDE. EDE ialah penguapan air mata yang tinggi dengan kadar akuos normal. Penyebab tersering EDE ialah disfungsi kelenjar meibom.^{11,29}

Faktor yang dapat memperberat keadaan hiperosmolaritas pada air mata adalah kelembapan yang rendah, kecepatan angin tinggi, dan suhu tinggi. Hiperosmolaritas pada air mata dan aktifnya mediator inflamasi memicu timbulnya gejala *dry eye* dan menyebabkan kerusakan pada sel epitel, sel goblet, fungsi barrier, glikokaliks, dan mikrovili pada permukaan mata. Sel epitel yang rusak, lapisan lipid dan kedipan yang abnormal, glikokaliks yang tidak sempurna, mukus dan air mata yang berkurang bersama-sama akan mengurangi faktor lubrikasi antara permukaan mata dan kelopak mata, sehingga menyebabkan gesekan terus menerus dan menimbulkan gejala *dry eye*. Permukaan okular yang mengalami inflamasi akan mengganggu sekresi kelenjar lakrimal dan merusak sel epitel yang berfungsi sebagai pertahanan. Komposisi air mata menjadi tidak stabil karena berkurangnya lapisan akuos, musin dan lipid, selanjutnya

akan menyebabkan hiperosmolaritas air mata dan mengulang kembali lingkaran setan patofisiologi *dry eye*.^{11,29,30} Gambar 1.3 merupakan ilustrasi patofisiologi *dry eye*.



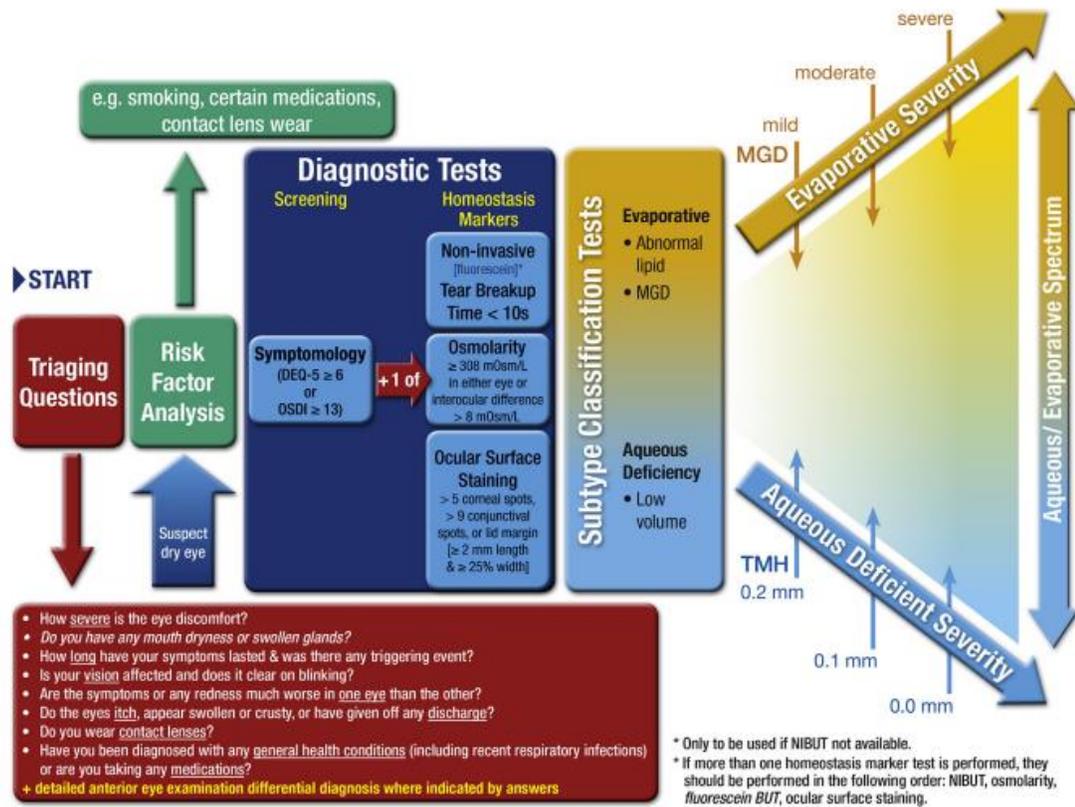
Sumber: Bron dkk. TFOS-DEWS II pathofisiology reports¹¹

Gambar 1.3 Patofisiologi *dry eye*

e. Diagnostik *Dry Eye*

Diagnosis *dry eye* dapat dilaksanakan sesuai *battery test dry eye* (gambar 1.4) yang dikeluarkan oleh TFOS-DEWS II pada tahun 2017. Langkah awal yang harus dilakukan untuk diagnosis *dry eye* ialah menepis keadaan yang menyerupai *dry eye* dengan menggunakan pertanyaan triase. Setelah itu, diagnosis *dry eye* ditegakkan jika pasien memiliki gejala *dry eye* dan hasil positif pada salah satu atau beberapa pemeriksaan homeostasis air mata. Pemeriksaan homeostasis yang dilakukan ialah pemeriksaan stabilitas air mata, pemeriksaan osmolaritas air mata, dan pemeriksaan pewarnaan permukaan mata. Diagnosis *dry eye* ditegakkan jika hasil dari salah satu pemeriksaan homeostasis positif, jika pada satu pemeriksaan negatif maka dilanjutkan

ke pemeriksaan lainnya. *Dry eye* dinyatakan negatif jika pada seluruh pemeriksaan homeostasis hasilnya negatif.³¹



Sumber: Wolffsohn dkk. TFOS-DEWS II Diagnostic Methodology report³¹

Gambar 1.4 *Battery Test dry eye*

Setelah skrining awal menggunakan pertanyaan triase, langkah selanjutnya untuk diagnosis *dry eye* ialah menggali gejala yang dirasakan oleh pasien. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan menggunakan *Dry Eye Questionnaire* (DEQ)-5 atau *Ocular Surface Disease Index* (OSDI). DEQ-5 berisi pertanyaan terkait gejala *dry eye* yang dirasakan oleh responden berupa frekuensi ketidaknyamanan pada mata, frekuensi mata kering, dan frekuensi mata berair. Hasil DEQ-5 dinyatakan positif jika total skor ≥ 6 . OSDI terbagi atas tiga bagian, bagian pertama berisi pertanyaan terkait gejala apa yang dirasakan oleh responden, bagian kedua berisi pertanyaan terkait aktivitas apa yang terganggu akibat penurunan penglihatan, bagian ketiga berisi pertanyaan terkait keadaan apa yang memperberat ketidaknyamanan pada mata. Skor OSDI ≥ 13 dinyatakan positif.³¹

Jika pada pemeriksaan gejala hasilnya positif maka dilanjutkan dengan pemeriksaan homeostasis. Pemeriksaan stabilitas air mata dapat dilakukan secara infasif menggunakan *fluorescein*/FBUT ataupun non infasif/ NIBUT. Pemeriksaan TBUT menghitung waktu yang dibutuhkan hingga air mata terurai dengan cara mengukur interval kedipan hingga muncul bintik hitam pada pemeriksaan yang menggunakan *fluorescein*. Langkah pertama FBUT ialah mengaplikasikan *fluorescein* pada permukaan mata dan meminta pasien untuk berkedip agar pewarnaan merata. Selanjutnya dengan menggunakan filter *cobalt blue* dan *slit lamp* permukaan okular pasien akan dievaluasi oleh pemeriksa. Selama pemeriksaan berlangsung instruksikan agar pasien tidak berkedip. Bintik hitam yang muncul 15-20 detik dinyatakan normal, sedangkan jika kurang dari 10 detik dinyatakan positif atau mengalami gangguan pada stabilitas air mata.^{2,4,31} Pada *Sjögren syndrome* sensitivitas dan spesifitas FBUT ialah 72,2% dan 61,6%, namun pada pasien *dry eye* ringan sampai sedang nilai FBUT beragam dan angka diagnostik kurang pasti.³¹

Pemeriksaan NIBUT memiliki risiko iritasi dan sekresi air mata yang lebih rendah dibandingkan FBUT karena tidak perlu menggunakan pewarnaan. Prinsip pemeriksaan NIBUT adalah memantulkan pola tertentu pada lapisan kornea dan menggunakan cincin keratometer untuk mengevaluasi pola pantulan pada lapisan kornea. Selain cincin keratometer dapat juga menggunakan *tearscope* dan keratograf okular topografi. Pemeriksaan menghitung interval dari kedipan hingga muncul gambaran distorsi pada pola lapisan kornea. Gambaran distorsi menandakan bahwa air mata tidak stabil dan diindikasikan sebagai mata kering jika gambaran distorsi muncul kurang dari 10 detik.^{2,4,31,32} Rentang sensitivitas dan spesifitas NIBUT mulai 82% hingga 84% dan 76% hingga 94%, nilai sensitivitas dan spesifitas tergantung pada teknik yang digunakan selama pemeriksaan.³¹

Penanda homeostasis selanjutnya ialah pemeriksaan osmolaritas air mata. Pemeriksaan osmolaritas diduga menjadi indikator diagnosis, keparahan dan monitoring terapi *dry eye* yang objektif dan cukup sering digunakan oleh oftalmolog.^{33,34} Metode yang dapat digunakan untuk pemeriksaan osmolaritas ialah *freezing point depression* yaitu air mata akan dibekukan dan dicatat pada suhu berapa

air mata tersebut membeku. Suhu beku akan lebih rendah pada sampel air mata yang pekat dibandingkan air mata normal. Metode ini dianggap tidak efektif, karena sulit untuk menjaga air mata tidak menguap.^{31,35}

Metode lain yang dapat digunakan adalah TearLab[®]. Metode ini menggunakan tabung mikropipiler untuk memeriksa sampel air mata. Skor osmolaritas yang lebih dari 308 mOsm/L menandakan adanya gangguan homeostasis air mata. Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada masing-masing mata. Perbedaan skor mata kanan dan mata kiri yang lebih dari 8 mOsm/L menandakan adanya gangguan homeostasis air mata.^{31,35} Skor osmolaritas akan meningkat sesuai tingkat keparahan *dry eye* yang terbagi atas normal ($302,2 \pm 8,3$ mOsm/L), ringan sampai sedang ($315,0 \pm 11,4$ mOsm/L), berat ($336,4 \pm 22,3$ mOsm/L). Sensitivitas osmolaritas mulai dari 64% hingga 91%, spesifitas mulai dari 78% hingga 96%, nilai prediktif positif mulai dari 85% hingga 98,4%. Ambang batas untuk membedakan *dry eye* sedang hingga berat ialah 316 mOsm/L, sedangkan ambang batas *dry eye* ringan ialah 308 mOsm/L, nilai ambang batas ini telah dipakai secara luas dan lebih sensitif.³¹

Pemeriksaan homeostasis lainnya ialah pemeriksaan pewarnaan permukaan mata. Pemeriksaan pewarnaan bertujuan untuk menilai kerusakan epitel permukaan mata akibat berkurangnya kadar kompleks musin glikokaliks. Kerusakan yang muncul selanjutnya akan dinilai menggunakan sistem penilaian derajat berupa *Oxford Scheme*, *the van Bijsterveld system*, *the National Eye Institute/Industry Workshop guidelines*, *the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) schema*, *the areadensity combination index*, dan *the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance ocular staining score*.

Pewarnaan yang dapat digunakan *fluorescein*, *lissamine green*, *rose bengal*. *Fluorescein* dan *rose bengal* sudah digunakan sejak 1888 dan 1914, *fluorescein* dianggap sebagai pewarna utama untuk evaluasi kerusakan pada kornea, sedangkan *rose bengal* untuk evaluasi kerusakan pada konjungtiva. *Lissamine green* mulai dikenal pada tahun 1994 dan memiliki fungsi yang sama dengan *rose bengal* yaitu evaluasi kerusakan pada konjungtiva ditambah tepi kelopak mata. Penggunaan *rose bengal* mulai berkurang dan digantikan oleh *lissamine green* karena *lissamine green* tidak

mewarnai sel yang sehat, tidak bersifat toksik, dan sangat ideal untuk mendeteksi sel yang mengalami kerusakan.^{31,36} *Fluorescein*, *rose bengal*, dan *lissamine green* dapat digunakan untuk memeriksa kerusakan pada jaringan *wiper* kelopak mata dengan menggunakan 2 tetes *saline* pada 2 kertas strip yang terpisah. Observasi dilakukan setelah 3-6 menit pewarna diaplikasikan. Hasil positif jika terdapat panjang kerusakan ≥ 2 mm dan/ atau lebar ≥ 25 %.^{31,37}

Lissamine green tersedia dalam bentuk kertas strip dan cairan. Kertas strip *lissamine green* yang akan digunakan terlebih dahulu di basahi oleh *saline* dan ditunggu hingga 5 detik agar pewarnaan terelusi. Cairan *lissamine green* dapat diteteskan sebanyak 10 ml atau $\frac{1}{4}$ sampai $\frac{1}{2}$ tetes. Cairan yang berasal dari strip akan diaplikasikan pada kelopak mata temporal inferior, sebelumnya kelopak mata inferior ditarik sejauh mungkin ke arah temporal, lalu *lissamine green* diteteskan. Tindakan tersebut bertujuan agar tidak merusak konjungtiva dan jaringan *wiper* yang ada pada kelopak mata. Observasi dilakukan dengan filter merah setelah 1 sampai 4 menit pewarnaan diaplikasikan. Hasil dinyatakan positif jika terdapat lebih dari 9 titik kerusakan pada konjungtiva.^{31,37}

Pengaplikasian *fluorescein* sama dengan *lissamine green*, namun pada *fluorescein* perlu untuk membuang sedikit *saline* yang membasahi kertas strip, agar pewarna tidak terlalu banyak teraplikasi. Observasi dapat dilakukan setelah 1-3 menit pewarna diaplikasikan. Hasil positif jika terdapat lebih dari 5 titik kerusakan pada kornea.^{31,37}

Disamping pemeriksaan homeostasis yang ditetapkan TFOS DEWS II ada beberapa pemeriksaan lain yang dapat digunakan untuk memeriksa produksi air mata, eksresi air mata, meniskus air mata, pemeriksaan komposisi air mata, pemeriksaan dengan pencitraan.³⁸

f. Terapi *Dry Eye*

Tujuan tatalaksana *dry eye* adalah memutus lingkaran setan patofisiologi *dry eye*, mengembalikan keadaan homeostasis pada permukaan mata, memberikan kenyamanan jangka panjang pada permukaan mata.^{39,40} Gejala pasien dan tanda klinis dapat diperbaiki dengan terapi farmakologis dan/ atau beberapa prosedur, namun

kepatuhan pasien pada terapi jangka panjang juga memengaruhi keberhasilan terapi tersebut.⁴¹ Terapi *dry eye* diberikan untuk perawatan insufisiensi air mata, kelainan kelopak mata, serta obat anti inflamasi, pembedahan, modifikasi diet dan lingkungan, dan memberikan terapi tambahan lainnya.⁴⁰

Insufisiensi air mata dapat diterapi dengan memberikan tetes mata atau air mata buatan. Terapi dengan tetes mata efektif pada *dry eye* ringan. Terapi dengan tetes mata hanya membantu agar permukaan mata lebih nyaman, namun tidak mengatasi penyebab *dry eye*.^{40,42}

Terapi anti inflamasi yang dapat diberikan berupa terapi glukokortikoid dan non glukokortikoid. Konsumsi jangka panjang kortikosteroid dapat menyebabkan komplikasi berupa peningkatan tekanan introkular, katarak, dan infeksi oportunistik. Terapi dengan fluorometolon dapat dipertimbangkan karena memiliki risiko yang lebih kecil untuk terjadi komplikasi peningkatan tekanan okular dan katarak.^{40,43} Siklosporin A memperbaiki hingga 53% kerusakan permukaan okular, namun *dry eye* akibat prosedur operasi, penggunaan lensa kontak dan orbitopati tiroid kurang efektif jika diterapi dengan siklosporin A.^{40,44}

Modifikasi diet dan pemberian suplemen nutrisi diduga dapat menjadi pilihan terapi pada *dry eye*. Status hidrasi tubuh diduga memengaruhi osmolaritas air mata. Intervensi yang dapat diberikan berupa asam lemak esensial, laktoferin, dan suplemen anti oksidan yang mengandung beta karoten, vitamin E, C, B, B6, D, besi, dan tembaga.⁴⁰

1.5.3 Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang bisa didapatkan dari makanan yang bersumber hewani (D_3 ; kolekalciferol) dan nabati (D_2 ; ergocalciferol). Ergocalciferol diserap dengan efisiensi yang sama dengan kolekalciferol.⁴⁵ Selain dari makanan, vitamin D bisa didapatkan dari hasil sintesis sinar matahari pada kulit dari prekursor 7-dehidrokolesterol, yang diubah menjadi vitamin D_3 sekosteroid. Vitamin D yang didapatkan dari makanan maupun sintesis sinar matahari akan dihidroksilasi di hati membentuk pro hormon 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) oleh enzim 25-hidroksilase. Kemudian 25(OH)D akan menuju ginjal menjadi 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH) $_2$ D) atau kalsitriol; metabolit aktif yang dapat masuk ke sel, berikatan dengan reseptor vitamin D.^{46,47}

Rekomendasi jumlah konsumsi vitamin D dalam sehari agar kerja vitamin D maksimal ialah untuk dewasa awal yang berusia 19 tahun atau lebih disarankan mengonsumsi sebanyak 600 IU (15 mcg), sedangkan untuk lansia dengan usia di atas 70 tahun disarankan mengonsumsi sebanyak 800 IU (20 mcg). Banyak orang yang tidak mencapai angka minimal konsumsi vitamin D dalam makanan sehari-hari. Maka terkadang dibutuhkan tambahan berupa suplemen vitamin D. Kadar vitamin D maksimal yang bisa dikonsumsi dalam sehari orang yang berusia 9 tahun keatas ialah sebesar 4.000 IU (100 mcg).⁴⁸

Ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi absorpsi vitamin D diantaranya poliesther sukrosa (Olestra) dan tetrahydrolipstatin (orlistat) dapat mengurangi penyerapan vitamin D dan usia diduga tidak mempengaruhi absorpsi vitamin D. 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D), metabolit yang diproduksi di hati, dan yang dapat ditemukan dalam makanan, lebih baik diserap daripada vitamin D non-hidroksi.⁴⁵

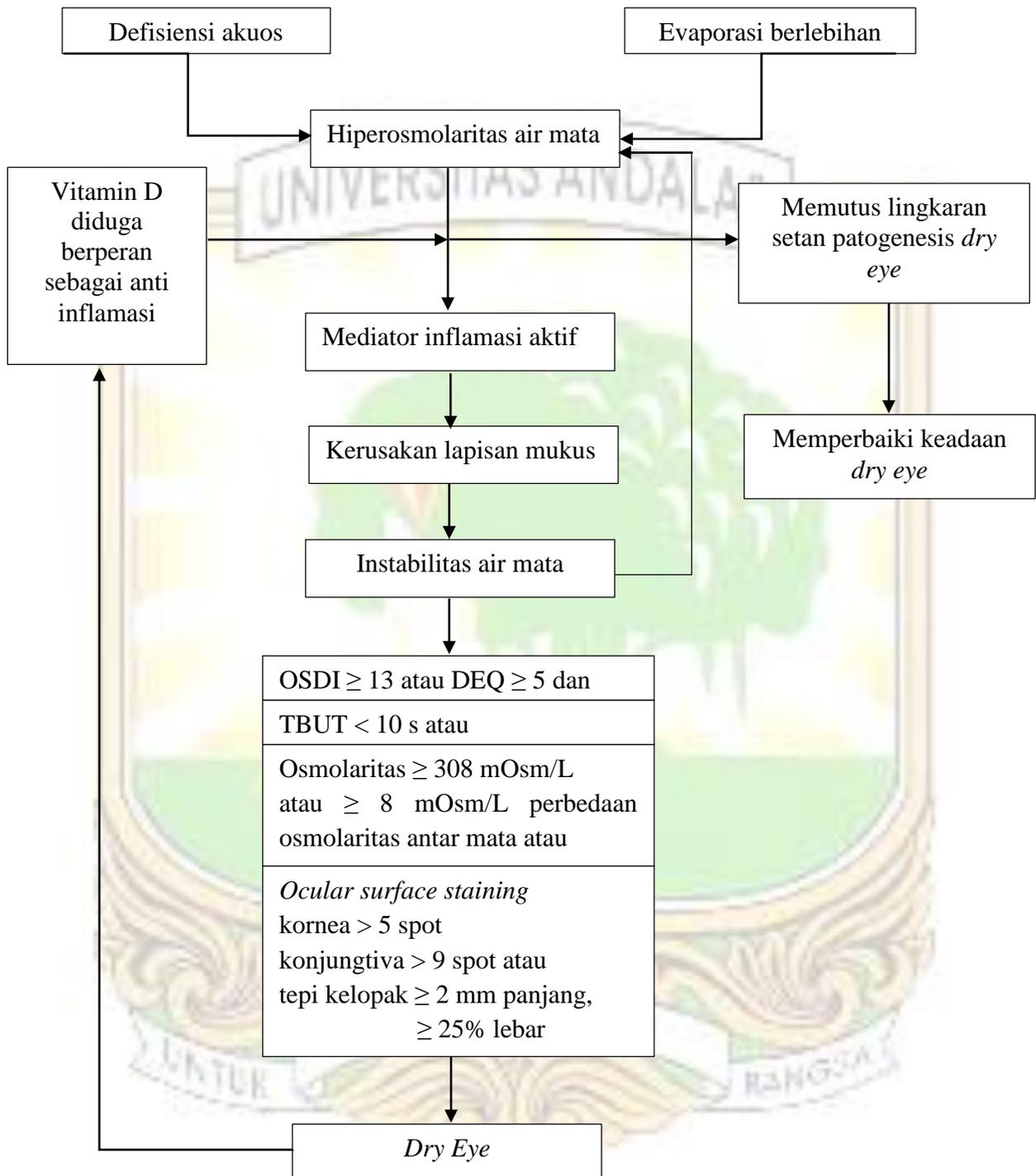
Fungsi dominan vitamin D dalam bentuk hormonalnya (kalsitriol atau 1,25-dihidroksivitamin D) adalah peningkatan kadar kalsium plasma dan fosfat, yang diperlukan untuk mineralisasi tulang. Selanjutnya, peningkatan kalsium plasma ke tingkat normal juga diperlukan untuk berfungsinya ikatan neuromuskular serta vasodilatasi, transmisi saraf, dan sekresi hormon.⁴⁸

Vitamin D secara negatif mengontrol sekresi hormon paratiroid (PTH) melalui aksi endokrin dari kalsitriol. Vitamin D juga memiliki berbagai efek yang tidak terkait dengan metabolisme mineral dan tulang, termasuk pengaturan tekanan darah arteri dan pencegahan komplikasi kardiovaskular, modulasi respons imunologis, pengaturan produksi insulin dan pencegahan terhadap diabetes, dan perlindungan terhadap kanker tertentu.⁴⁹

Kalsitriol diduga menunjukkan efek anti inflamasi dengan beberapa mekanisme diantaranya mengatur kadar sitokin termasuk IL-6, IL-8, IL-17A, IL-10 dan TGF- β , menghambat jalur pensinyalan NF- κ B, meningkatkan regulasi ekspresi MAP kinase fosfatase 5 (MKP5), menghambat jalur prostaglandin, menghambat sel-sel kekebalan tubuh melalui reseptor vitamin D termasuk makrofag.⁵⁰

Mekanisme kalsitriol dalam menurunkan produksi sitokin pro inflamasi ialah dengan menghambat pensinyalan p38. Hal ini dapat terjadi karena vitamin D meningkatkan regulasi MKP 5 yang akan menghambat pensinyalan p38.⁵⁰

Mekanisme kalsitriol dalam menekan produksi prostaglandin ialah dengan menekan produksi siklooksigenase-2 (COX-2), enzim yang mensintesis prostaglandin, meningkatkan regulasi ekspresi 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH), enzim yang menonaktifkan prostaglandin, dan menurunkan regulasi ekspresi reseptor prostaglandin yang penting untuk pensinyalan prostaglandin.⁴⁶



Gambar 1.5 Skema Konsep