

**TESIS**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS DIQUAFOSOL 3% DAN  
HYALURONATE ACID 0,1% PADA PENDERITA PENYAKIT MATA  
KERING**

*Comparison Of The Effectiveness Of 3% Diquafosol And 0,1 %  
Hyaluronate Acid In Dry Eye Disease*

**Disusun dan diajukan oleh:**

**Zulfikri Khalil Novriansyah**

**C102 215 203**



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**PERBANDINGAN EFEKTIFITAS *DIQUAFOSOL* 3% DAN  
*HYALURONATE ACID* 0,1% PADA PENDERITA PENYAKIT MATA  
KERING**

**TESIS**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan MATA

Disusun dan diajukan oleh:

**Kepada**

**Zuklfikri Khalil Novriansyah**

**PROGRA PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR 2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS  
PERBANDINGAN EFEKTIFITAS *DIQUAFOSOL* 3% DAN  
*HYALURONATE ACID* 0,1% PADA PENDERITA PENYAKIT MATA  
KERING

Disusun dan diajukan oleh:

ZULFIKRI KHALIL NOVRIANSYAH

Nomor Pokok : C102 215 203

Telah Dipertahankan Di Depan Panitia Ujian Yang Dibentuk Dalam  
Rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu  
Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada Tanggal Juli 2021

Menyetujui

Pembimbing Utama

dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K).

Ketua Program Studi

dr. M. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes

Pembimbing Pendamping

dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Zulfikri Khalil Novriansyah

No. Stambuk : C 102 215 203

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul Perbandingan Efektifitas Diquafosol 3% dan Hyaluronate Acid 0,1% Pada Penderita Penyakit Mata Kering adalah karya saya sendiri, dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan



Zulfikri Khalil Novriansyah

## PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia Nya sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis berjudul "Perbandingan Efektifitas *Diquafosol 3% Dan Hyaluronate Acid 0,1%* Pada Penderita Penyakit Mata Kering", diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dalam bidang Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini pula penulis dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Kedua orang tua tersayang, Ayahanda Drs. Husain Abdi Lubis, M.Pd. serta Ibunda Dra. A. Junia Jamilah Niswan, M.Hum. dan Ayahanda mertua dr. Zainuddin Sp.M. serta Ibunda mertua dr. Aisyah, M.Kes atas setiap doa dan sujud, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. Istri Saya dr. Hikmah Nur Hidayah, S.Ked. yang selalu mendampingi saya dengan penuh pengertian dalam mendukung selama proses menyelesaikan jenjang pendidikan ini dan merawat dengan baik Putra-

putri saya, Muhammad Alfurqan Zulfikri dan Muthiah Nursyifa Zulfikri, sehingga Insya Allah bertumbuh menjadi anak-anak yang baik,

3. Kakak-kakak saya, dr. Dwi Andina Farzani, Sp. OG, M. kes. dan Meditri Taufiq Akbar, SE, MM. yang tidak pernah lelah mendukung dan memberikan nasehat untuk selalu bersabar dan agar saya menjadi dokter yang baik.
4. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
5. dr. Rahasiah Taufiq, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai penasehat akademik saya yang selalu memberi bimbingan, semangat, serta nasehat selama penulis menjalani proses pendidikan.
6. dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai guru sekaligus pembimbing utama karya akhir dan panutan bagi penulis atas setiap waktu, tenaga, pemikiran serta bimbingan pada masa pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian.
7. dr. Hasnah Eka, Sp.M(K). Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai guru dan juga

pembimbing karya akhir. Telah menjadi panutan bagi penulis atas semua dedikasi waktu, tenaga dan pemikiran terutama dalam penyelesaian penelitian, serta selama proses pendidikan.

8. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, selaku pembimbing statistik atas waktu dan segala bimbingan yang dicurahkan sejak awal ide penulisan hingga terselesaikannya penyusunan karya akhir ini.
9. Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Guru, dan selaku penguji tesis atas bimbingan dan masukan, serta kemudahan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga terselesaikannya karya ini.
10. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua program Studi dan dosen Ilmu Kesehatan Mata atas segala kepercayaan, dukungan dan nasehat bagi penulis, juga serta selaku penguji tesis yang telah banyak memberikan masukan dan bimbingan hingga terselesaikan karya ini dengan baik segala bentuk pemikiran dan upaya demi memajukan kualitas pendidikan dokter spesialis Mata Universitas Hasanuddin.
11. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala nasehat, dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.

12. Seluruh Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, dr. Suliati P. Amir, Sp.M, M.edEd, Dr. dr. Batari Todja, Sp.M(K), Dr. dr. Pumamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tennisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, dr. Muliasnaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Kiranya Allah SWT membalas semua kebaikan guru-guru kami dengan balasan yang terbaik. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

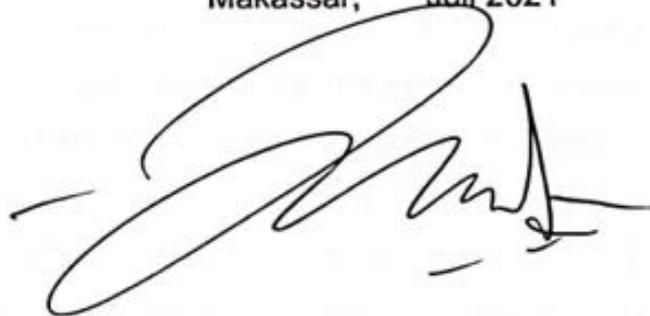
13. Rekan-rekan staff poliklinik RSWS dan RSPTN UNHAS atas segala keramahan, bantuan, dan kerja samanya selama proses pengambilan sampel sehingga karya ini dapat terselesaikan dengan baik.
14. Kepada saudara-saudari seangkatan "Five For Fighting" dr. Ulfah Rimayanti, Ph.D, Sp.M, dr. Ira Aldita Novianti, Sp.M, dr. Delvi Indera Mayasari, dr. Yosylina Pramudya Wardhani. Terimakasih telah kebersamai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka dan segala bantuannya sejak awal menjalani pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
15. Seluruh senior dan sahabat, serta teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan ini.
16. Terimakasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih,SE, Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, dan Sudirman yang selalu siap membantu.
17. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan dan kelemahan akibat keterbatasan kemampuan maupun

pengetahuan penulis, Oleh karena itu penulis mengharapkan masukan sebagai perbaikan untuk karya ini.

Kiranya Allah SWT dapat memberikan balasan yang terbaik untuk setiap doa, dukungan, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Makassar, Juli 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of several large, fluid loops and a final vertical stroke with a horizontal crossbar.

ZULFIKRI KHALIL NOVRIANSYAH

## ABSTRAK

**Zulfikri Khalil Novriansyah. Perbandingan Efektifitas *Diquafosol* 3% Dan *Hyaluronate Acid* 0,1% Pada Penderita Penyakit Mata Kering (dibimbing oleh Junaedi Sirajuddin dan Hasnah Eka)**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mengevaluasi struktur permukaan bola mata pada Penyakit Mata Kering setelah pemberian *diquafosol* 3% dan *hyaluronate acid* 0,1%.

Studi ini dilakukan pada seratus enam puluh empat mata dari 62 pasien. Kriteria inklusinya adalah pasien dengan penyakit mata kering yang berusia lebih dari 18 tahun dan telah menyetujui diikutsertakan dalam penelitian serta menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*).

Terdapat perubahan struktur *ocular surface* setelah pemberian *diquafosol* 3% topikal, *hyaluronate acid* 0,1% topikal dan *diquafosol* 3% topikal + *hyaluronate acid* 0,1% topikal berdasarkan derajat penyakit mata kering TBUT, Schirmer dan OSDI selama 30 hari dimana terdapat perbedaan rata-rata derajat *dry eye disease* sebelum diberikan dan setelah diberikan terapi obat. Pemberian obat *diquafosol* 3% topikal, *hyaluronate acid* 0,1% topikal dan *diquafosol* 3% topikal + *hyaluronate acid* 0,1% topikal efektif merubah struktur *ocular surface* berdasarkan derajat *dry eye disease* TBUT, Schirmer dan OSDI pada akhir pengamatan 30 hari.

Dari studi ini disimpulkan *diquafosol* 3% topikal, *hyaluronate acid* 0,1% topikal dan *diquafosol* 3% topikal + *hyaluronate acid* 0,1% topikal sukses memberikan perbaikan terhadap permukaan bola mata pada penyakit mata kering sehingga menunjukkan terapi ini efektif untuk pasien penyakit mata kering.

**Kata kunci:** *diquafosol 3% topikal, hyaluronate acid 0,1% topikal dan diquafosol 3% topikal + hyaluronate acid 0,1% topikal, perbandingan, efektifitas, penyakit mata kering*

## ABSTRACT

**Zulfikri Khalil Novriansyah.** The Efficacy Rate Diquafosol 3% and Hyaluronate Acid 0,1% on Patient with Dry Eye Diseases (**Supervised by Junaedi Sirajuddin and Hasnah Eka**).

This research is aimed to understand and evaluate ocular surface structure in Dry Eye Diseases after instillation of diquafosol 3% and hyaluronate acid 0,1%.

This study was conducted on 164 eyes from 62 patients. Inclusion criterias are patients. Inclusion criterias are patients with dry eyes with age less than 18 years old and have agreed to be included in the study and have signed the informed consent.

There was a change of ocular surface structure after instillation of topical diquafosol 3%, topical hyaluronate acid 0,1% and topical diquafosol 3% + topical hyaluronate acid 0,1% based on the grading of dry eye diseases, TBUT, Schirmer and OSDI in 30 days where there was an average differences of dry eye diseases before and after instilation of drops. Instillation of topical diquafosol 3%, topical hyaluronate acid 0,1% and topical diquafosol 3% + topical hyaluronate acid 0,1% effectively changed the ocular surface structure based on the grading of dry eye diseases, TBUT, Schirmer and OSDI in the last observation in 30 days.

From this study, it can be concluded that topical diquafosol 3%, topical hyaluronate acid 0,1% and topical diquafosol 3% + topical hyaluronate acid 0,1% succesfully repair the ocular surface on dry eyes showing that this therapy was effective for dry eye patient.

**Keywords:** topical diquafosol 3%, topical hyaluronate acid 0,1% and topical diquafosol 3% + topical hyaluronate acid 0,1%, efficacy, dry eye diseases.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGAJUAN KARYA AKHIR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	iv
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	xi
ABSTRACT .....	xiii
DAFTAR ISI .....	xv
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR GAMBAR .....	xviii
DAFTAR BAGAN.....	xx
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	5
I.3. Tujuan Penelitian .....	6
I.4. Hipotesis Penelitian .....	6
I.5. Manfaat Penelitian .....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II.1. Ocular Surface .....	8
II. 2.Unit Fungsi Lakrimal .....	9
II. 3. Dry Eye .....	16

II. 4. Terapi Topikal Dry Eye Disease .....	28
II. 5. Kerangka Teori .....	40
II. 6. Kerangka Konsep .....	41
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
III.1. Desain Penelitian .....	42
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	42
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	42
III.4. Perkiraan Besar Sampel .....	43
III.5. Metode Pengumpulan Sampel .....	44
III.6. Sarana Penelitian .....	44
III.7. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	44
III.8. Prosedur Penelitian .....	47
III.9. Analisa Data .....	48
III.10. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	48
III.11. Alur Penelitian .....	50
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b> .....	<b>51</b>
<b>BAB V. PEMBAHASAN</b> .....	<b>89</b>
<b>BAB VI. PENUTUP</b> .....	<b>102</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>104</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor-faktor risiko untuk <i>dry eye</i> .....	16
Tabel 2. Klasifikasi <i>Dry eye</i> berdasarkan Derajat Beratnya .....	18
Tabel 3. Jenis-jenis pemeriksaan yang sering dilakukan dalam mendiagnosa <i>Dry eye</i> .....	19
Tabel 4. Kuesioner <i>Ocular Surface Diseases Index</i> .....	20
Tabel 5. <i>Adverse reactions observed</i> pada penatalaksanaan period	26
Tabel 6. Korelasi antara karakteristik pasien dan terapi topikal berdasarkan hasil pewarnaan .....	27
Tabel 7. Persentase perubahan area glandula meibom sebelum dan setelah pemberian terapi <i>diquafosol</i> .....	29
Tabel 8. Protokol studi menggunakan <i>randomized, multisenter, doubled masked, placebo-controlled, 1% dan 3 % diquafosol ophthalmic solutions</i> pada penderita <i>dry eye</i> .....	29
Tabel 9. Perbaikan gejala-gejala subjektif (Standar Deviasi) pada 91 pasien setelah 4 pekan .....	31
Tabel 10. Perbandingan pemeriksaan pewarnaan (SD) pada penyakit Sjorgen dan non Sjorgen setelah pengobatan <i>hyaluronate</i> selama 4 pekan .....	31
Tabel 11. Skor gejala dan <i>Global Discomfort Index</i> (mean SD) .....	33
Tabel 12. Prevalensi <i>dry eye</i> dengan pemeriksaan sitologi .....	33
Tabel 13. Deskripsi Statistik Karakteristik Pasien .....	45

Tabel 14. Perbandingan Rata-rata derajat <i>dryeye disease</i> dan <i>p value</i> setelah pemberian Diquafosol 3% Topikal .....	46
Tabel 15. Perbandingan Rata-rata derajat <i>dryeye disease</i> dan <i>p value</i> setelah pemberian Hyaluronate Acid 0,1% Topikal .....	49
Tabel 16. Perbandingan Rata-rata derajat <i>dryeye disease</i> dan <i>p value</i> setelah pemberian Kombinasi Diquafosol 3% Topikal+Hyaluronate Acid 0,1% Topikal .....	53
Tabel 17. Perbandingan Rata-Rata Derajat Dryeye TBUT Antara 3 Kelompok Pemberian Obat .....	57
Tabel 18. Hasil Uji <i>Kruskall Wallis</i> Derajat Dryeye TBUT dari 3 kelompok Sampel pemberian obat .....	60
Tabel 19. Perbandingan Rata-Rata Derajat Dryeye Schirmer Antara 3 Kelompok Pemberian Obat .....	62
Tabel 20. Hasil Uji <i>Kruskall Wallis</i> Derajat DryeyeSchirmer dari 3 kelompok sampel pemberian obat .....	65
Tabel 21. Hasil Uji <i>Chi Square (kxk)</i> Derajat Dryeye OSDI dari 3 kelompok Sampel pemberian obat .....	67

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jalur persarafan yang menghubungkan komponen-komponen unit fungsi lakrimal .....	9
Gambar 2. Struktur lapisan air mata .....	10
Gambar 3. Mekanisme dry eye .....	17
Gambar 4. Tes Schirmer .....	23

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Konsep .....	35
Bagan 2. Kerangka Teori .....	36
Bagan 3. Alur Penelitian .....	43



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang Masalah

*Dry eye* merupakan salah satu penyakit yang memiliki morbiditas penyakit pada *ocular surface* yang paling sering dijumpai, sebanyak 25% pasien yang mengunjungi klinik mata dilaporkan mengeluh dengan gejala *dry eye*, sehingga masalah ini menjadi hal penting yang berkembang di masyarakat dan salah satu kondisi paling umum yang dilihat oleh praktisi mata. Pada tahun 1995, *dry eye* diterjemahkan sebagai sesuatu kelompok yang terdiri dari penyakit medis dan penyakit *ocular surface* yang disebabkan oleh penurunan produksi air mata dan atau peningkatan penguapan air mata (Lemp MA, 1995). Pada tahun 2007, International Dry Eye Workshop (DEWS) merevisi definisi asli, skema klasifikasi *dry eye* serta mengembangkan definisi baru dan membagi menjadi tiga klasifikasi bagian berdasarkan etiologi, mekanisme dan tingkat keparahan penyakit (International Dry Eye Workshop (DEWS), 2007). Definisi baru *dry eye* adalah penyakit multifaktorial pada lapisan *ocular surface* yang menghasilkan gejala ketidaknyamanan, gangguan penglihatan dan ketidakstabilan lapisan air mata, yang disertai dengan peningkatan osmolaritas pada lapisan air mata dan faktor peradangan pada *ocular surface* mata.

Prevalensi *dry eye* diperkirakan 7,4% sampai 33,7% (tergantung bagaimana penyakit didiagnosis berdasarkan populasi yang disurvei). Studi berbasis populasi Beaver Dam menemukan tingkat prevalensi *dry eye* menjadi 14% pada orang dewasa 48 sampai 91 tahun. Studi ini juga melaporkan bahwa *dry eye* ditemukan lebih banyak wanita (16,7%) daripada pria (11,4%) (Lin PY., et al). Di Indonesia prevalensi *dry eye* dilaporkan peningkatan prevalensi 27,5% dengan variabel terkait yaitu usia, perokok, dan pterigium (Lee AJ., et al 2002). Di Makassar sendiri, kasus *dry eye* lebih banyak ditemukan pada wanita dengan perbandingan wanita : laki-laki sekitar 2:1 (Syawal, 2005).

Kesehatan *ocular surface* tergantung pada adekuatnya kondisi lapisan air mata tetap terjaga. Lapisan mukus dan lapisan lemak pada air mata memberikan perlindungan secara mekanis pada epitel kornea, sementara berbagai *growth factor*, vitamin, elektrolit dan *neuropeptide* menjadi pendukung pada pertumbuhan dan migrasi sel. (Geerling G et al 2004). Berbagai tes dapat digunakan untuk evaluasi pasien dengan suspek *dry eye*, baik itu secara subyektif maupun obyektif. Pemeriksaan *dry eye* secara subyektif yaitu dengan menggunakan kuesioner OSDI (*Ocular Surface Disease Index*), sedangkan pemeriksaan obyektif antara lain tes Schirmer, tes fluoresin, *rose bengal*, *lissamine green*, tes *tear-break up time*, serta pemeriksaan non rutin *dry eye* yaitu pemeriksaan sitologi impresi konjungtiva. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya gejala

sudah cukup untuk mendiagnosis suatu *dry eye*, oleh karena tidak ada satupun pemeriksaan yang spesifik untuk diagnosis absolut suatu *dry eye*. Namun di sisi lain, gejala saja sebenarnya tidak cukup untuk diagnosis *dry eye* oleh karena banyak kelainan *ocular surface* dan kelainan air mata yang menunjukkan gejala yang sama (Khanal et al., 2008).

Penanganan *dry eye* secara umum memerlukan biaya yang besar dan memberikan hasil yang tidak adekuat, dan banyak pasien yang tidak mengalami perbaikan gejala yang berarti (Schaumberg et al, 2001). Langkah pertama penanganan *dry eye* adalah mengidentifikasi etiologi yang mendasari dan mencoba menghilangkan atau mengobatinya. Dengan terapi topikal eksternal yang bertujuan sebagai pengganti tear film diharapkan menjaga stabilitas *ocular surface*, walaupun untuk saat ini hanya meringankan gejala tanpa mengobati etiologi yang mendasarinya. Air mata buatan pada umumnya terdiri dari larutan *buffer* yang mengandung elektrolit, surfaktan, pengawet, dan memiliki *viscositas* yang bertujuan melumasi permukaan okular (Albelson MB, 1994).

Sebagian besar pasien dengan mata kering menggunakan pengobatan konvensional yang bertujuan untuk mengoptimalkan *Ocular Surface*. Ekosistem itu tergantung pada interaksi dinamis adneksa yang sehat, refleks kedipan yang baik, produksi air mata yang normal dan jaringan *ocular surface* dalam keadaan baik yang terdiri dari kornea dan

konjungtiva. Sehingga terapi konvensional merupakan pilihan untuk manajemen yang tepat pada *ocular Surface disorders*. Dalam penelitian, pasien yang memiliki pewarnaan pada permukaan bola mata yang signifikan dan tidak merespon terhadap modalitas terapi konvensional yang sudah maksimal, termasuk suplemen air mata yang menggunakan pengawet. Penggunaan suplemen yang lama menggunakan pengawet terhadap *Ocular Surface Disorders* yang aktif dilaporkan meningkatkan kerentanan terhadap toksisitas. (Gobbels M et al, 1992), (Wilson F et al 1979).

Diquafosol adalah *purinergic P2Y2 receptor agonist*. P2Y2 reseptor ditemukan di berbagai *ocular surface*, termasuk palpebra, konjungtiva bulbar, sel goblet dan adiposa, serta pada epitel duktus pada kelenjar meibom. Adenosin Triphospat(ATP) atau Uridine Triphosphate (UTP) dilaporkan menyebabkan sekresi akuos dan musin dari konjungtiva dengan mengaktifkan reseptor P2Y2 ini. Seperti UTP *Diquafosol* juga memiliki P2Y2 yang dapat mengaktifkan reseptor agonis reseptor, dilaporkan memiliki konsentrasi solution lebih baik jika dibandingkan dengan ATP atau UTP. *Diquafosol* topikal dilaporkan meningkatkan kelainan epitel kornea pada binatang coba dry eye yaitu tikus dan kelinci, yang menyebabkan sekresi musin dari jaringan konjungtiva.

Melihat tingginya prevalensi *dry eye* yang dikemukakan di atas serta semakin banyaknya pilihan terapi *dry eye*; dimana sejauh penelusuran kepustakaan yang ada belum ditemukan laporan mengenai efektivitas penggunaan *diquafosol* dan *hyaluronate acid* pada pasien *dry eye* di Indonesia, karena itu dipandang perlu untuk dilakukan penelitian tentang *dry eye* pada pasien yang menggunakan *diquafosol* dan *hyaluronate*.

## **2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimanakah perbaikan yang terjadi pada struktur *ocular surface* setelah pemberian *diquafosol* 3% topikal berdasarkan derajat *dry eye disease*
2. Bagaimanakah perbaikan yang terjadi pada struktur *ocular surface* setelah pemberian *hyaluronate acid* 0,1% topikal berdasarkan derajat *dry eye disease*
3. Bagaimanakah perbandingan efektivitas pemberian *diquafosol* 3% dan *hyaluronate acid* 0,1% berdasarkan derajat *dry eye disease*
4. Bagaimanakah perbandingan efektivitas pemberian *diquafosol* 3% (kelompok 1), *hyaluronate acid* 0,1% (kelompok 2) dan *diquafosol* 3% + *hyaluronate acid* 0,1% (kelompok 3) pada derajat *dry eye disease*

### **3. Tujuan Penelitian**

#### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui dan mengevaluasi struktur *ocular surface* pada *dry eye disease* setelah pemberian *diquafosol* 3% dan *hyaluronate acid* 0,1%.

#### 2. Tujuan Khusus

1. Menilai struktur *ocular surface* setelah pemberian *diquafosol* 3%topikal berdasarkan derajat *dry eye disease*
2. Menilai struktur *ocular surface* setelah pemberian *hyaluronate acid* 0,1%topikal berdasarkan derajat *dry eye disease*
3. Menilai struktur *ocular surface* setelah pemberian *diquafosol* 3% + *hyaluronate acid* 0,1%
4. Membandingkan efektifitas pemberian *diquafosol* 3% (kelompok 1), *hyaluronate acid* 0,1%(kelompok 2) dan *diquafosol* 3% + *hyaluronate acid* 0,1% (kelompok 3) pada derajat *drye eye disease* pada derajat *dry eye disease*

### **4. Hipotesis Penelitian**

1. Pemberian *diquafosol* 3% topikal efektif memberikan perbaikan pada struktur *ocular surfacedry eye disease*
2. Pemberian *hyaluronate acid* 0,1% topikal efektif memberikan perbaikan pada struktur *ocular surfacedry eye disease*

3. Pemberian *diquafosol* 3% + *hyaluronate acid* 0,1% topikal efektif memberikan perbaikan pada struktur *ocular surface dry eye disease*
4. Pemberian *diquafosol* 3% topikal lebih efektif dibandingkan *hyaluronate acid* 0,1% topikal pada *dry eye disease*.
5. Pemberian *diquafosol* 3% topikal lebih efektif dibandingkan *diquafosol* 3% + *hyaluronate acid* 0,1% topikal pada *dry eye disease*.
6. Pemberian *hyaluronate acid* 0,1% topikal lebih efektif dibandingkan *diquafosol* 3% + *hyaluronate acid* 0,1% topikal pada *dry eye disease*.

## 5. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai struktur *ocular surface* pada *dry eye disease* berdasarkan derajatnya setelah pemberian *diquafosol* 3% dan *hyaluronate acid* 0,1%.
2. Data penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi untuk penelitian lebih lanjut tentang struktur *ocular surface* pada *dry eye disease* berdasarkan derajatnya

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1. *Ocular Surface***

*Ocular surface* merupakan struktur mukosa yang langsung terekspos namun sangat unik. Permukaan ini dilindungi oleh lapisan epitel bertingkat yang melindungi dari paparan lingkungan, mikroba, maupun faktor-faktor yang dapat menyebabkan peradangan. Epithel konjungtiva memiliki sel goblet yang memproduksi mukus terbesar kedua setelah saluran cerna. Hal ini juga merupakan daerah bagi berbagai jenis sel-sel sistem imun seperti *NK cells*, sel dendritic, makrofag dan sel T *CD4*, *CD8* yang berfungsi sebagai pertahanan pertama anti mikroba namun merupakan sebagai salah satu patogenesis *dry eye*. Kondisi kornea harus tetap terjaga dari paparan lingkungan luar agar tetap terasa nyaman. Pada *dry eye* terjadi gangguan pada beberapa mekanisme yang berfungsi menjaga *ocular surface* dan keseimbangan fungsi kelenjar. Kondisi hiperosmolaritas dapat menyebabkan terjadinya peradangan pada permukaan epitel bola mata yang dapat mengaktifkan mitogen dan merangsang protein kinases (MAPKs) kemudian merangsang sekresi mediator-mediator radang seperti *cytokines (interleukin 1 & 6, TNF)*, *chemokines*, dan *matrix metalloproteinases (MMP)* seperti *MMP3* dan *MMP 9* dan *induce apoptosis*. (Luo L at all 2004)

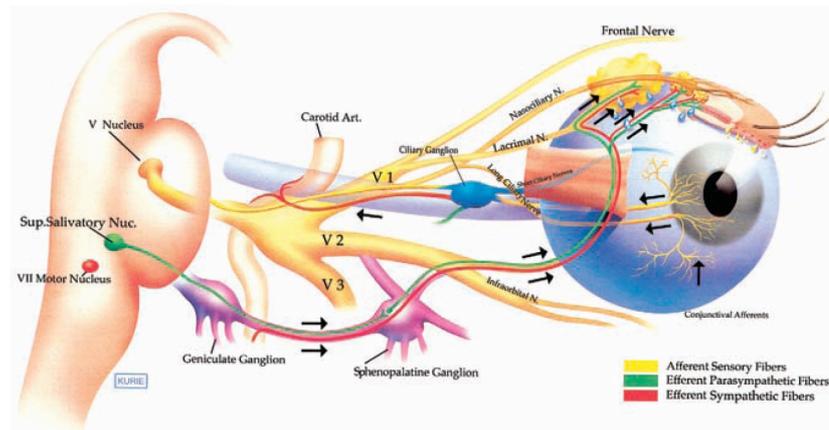
## 2. Unit Fungsi Lakrimal

*Ocular surface* yang sehat terdiri dari suatu unit fungsional yang memanfaatkan berbagai struktur, dimana semuanya saling berhubungan secara anatomis dan fisiologis. Unit ini dikenal dengan istilah Unit Fungsi Lakrimal (UFL), yang terdiri dari lapisan air mata, epitel konjungtiva dan kornea, palpebra dan kelenjar Meibom, kelenjar lakrimal utama dan aksesorius, dan persarafan yang menghubungkannya. Lapisan air mata (LAM) sendiri dibentuk oleh tiga lapisan struktur yang terdiri atas lapisan lipid, aquos dan musin dari anterior ke posterior dan berhubungan langsung dengan epitel kornea dan konjungtiva (Liesegang, 2008, Lemp, 2008).

UFL berfungsi mengendalikan sekresi ketiga komponen LAM secara teratur meliputi mekanisme umpan balik dari lingkungan, endokrin, dan faktor kortikal sehingga dapat menjaga integritas LAM, transparansi kornea, dan mempertahankan kualitas bayangan yang sampai di retina.

UFL diatur oleh saraf sensorik yang membawa informasi ke pusat lakrimal di otak yang diatur melalui saraf sekret motor. Energi bioelektrik yang bervariasi dalam jumlah kecil dari saraf sensorik permukaan okuler memberikan *input* yang tetap ke susunan saraf pusat dimana selanjutnya terjadi aktivasi sekresi LAM oleh unit fungsi lakrimal. Saraf sensorik, simpatik dan parasimpatik menyatukan komponen UFL dalam suatu

keadaan homeostasis untuk melindungi dan menjaga *Ocular Surface*. (Beuerman et al., 2004).



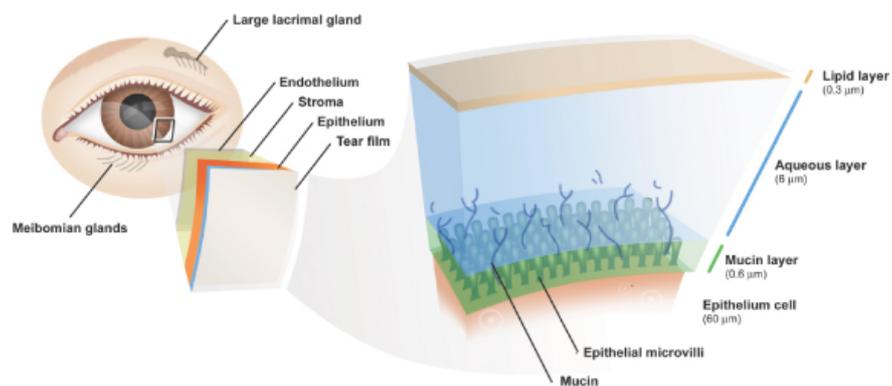
Gambar 1. Jalur persarafan yang menghubungkan komponen-komponen unit fungsi lakrimal (Beuerman et al., 2004).

Kerusakan pada salah satu komponen dari unit fungsi lakrimal dapat mengakibatkan kerusakan pada *ocular surface* yang dikenal sebagai *dry eye*.

### Lapisan Air Mata

Struktur LAM terdiri dari 3 lapisan yaitu lapisan lipid di bagian anterior, lapisan akuos di tengah dan lapisan musin di posterior. Hasil pengukuran ketebalan LAM bervariasi. Pengukuran awal dari LAM memberikan hasil ketebalan rata-rata sekitar 8-9  $\mu\text{m}$ , dengan lapisan akuos yang paling tebal, sekitar 7-8  $\mu\text{m}$ . Penelitian terbaru, yang diduga lebih

akurat, menggunakan *optical coherence tomography* (OCT) dan *reflectometry* menunjukkan bahwa ketebalan LAM hanya sekitar 3,4  $\mu\text{m}$ . Batas antara lapisan musin dan akuos sulit terlihat karena musin mengabsorpsi elektrolit dan air. Volume air mata normal sekitar 7,4  $\mu\text{l}$  untuk mata yang tidak dianestesi dan 2,6  $\mu\text{l}$  untuk mata yang dianestesi; volume ini berkurang seiring dengan peningkatan usia (Skuta et al., 2011).



Gambar 2. Struktur lapisan air mata (Patel and Blades, 2003).

### a) Lapisan lipid

Lapisan terluar LAM yaitu lapisan lipid dihasilkan oleh kelenjar meibom dengan fungsi utama untuk mencegah evaporasi dan mempertahankan stabilitas LAM. Lapisan lipid disekresi oleh kelenjar Meibom. Kelenjar Meibom tersusun paralel pada lempeng tarsal superior dan inferior perpendikuler terhadap margo palpebra. Terdapat 30-40 kelenjar Meibom pada palpebra superior dan 20-30 kelenjar pada palpebra inferior (Skuta et al., 2011).

Sekresi lipid terjadi bila bagian terdalam sel ruptur dan mengeluarkan *lipid droplet* dan sel debris ke dalam duktus. Tipe sekresi ini dikenal sebagai sekresi holokrin (Lucarelli dkk, 2003). Lapisan lemak mengandung berbagai komposisi lemak polar dan non polar. Lemak polar seperti fosfolipid, sfingomielin, *ceramides* dan *cerebrosides* berdekatan dengan lapisan akuos LAM, sedangkan lemak non polar termasuk *wax* dan kolesterol ester, trigliserida, serta asam lemak bebas berhubungan dengan polar lipid. Lapisan lemak tidak seluruhnya diekskresi tiap kali mata berkedip, melainkan hanya terkompresi dan kembali tersebar ke *ocular surface* pada saat mata membuka kembali. Hanya sebagian kecil diekskresikan melalui sistem drainase lakrimal dan sebagian kecil dikeluarkan bersama mukus konjungtiva ke arah karunkula (Records, 2003).

Lapisan lemak memiliki fungsi antara lain: menghambat evaporasi, berperan dalam fungsi optik LAM , memelihara sawar hidrofobik yang mencegah air mata yang berlebihan dan mencegah kerusakan margo palpebra oleh air mata (Liesegang, 2008).

#### **b) Lapisan akuos**

Lapisan akuos dihasilkan oleh glandula lakrimal mayor dan glandula lakrimal asesorius Krause dan Wolfring. Lapisan akuos membawa nutrisi

larut air (Skuta et al., 2011). Lapisan ini mengandung sebagian besar air, elektrolit, berbagai macam protein, dan ion-ion terlarut (Records, 2003).

Lapisan akuos mengandung berbagai elektrolit, air, protein, enzim dan metabolit. Elektrolit dan molekul-molekul kecil berfungsi untuk mengatur aliran osmotik antara epitel kornea dan LAM, pH buffer air mata serta berperan sebagai kofaktor enzim dengan mengontrol permeabilitas membran. Konsentrasi  $\text{Na}^+$  air mata sama dengan yang terdapat dalam serum, sedangkan konsentrasi  $\text{K}^+$  lebih besar 5-7 kali daripada serum.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  mengatur aliran osmotik cairan dari kornea ke LAM. Bikarbonat mengatur pH air mata. Elektrolit lain yang berperan sebagai kofaktor enzim adalah  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{PO}_4^{3-}$ . Lapisan air mata juga mengandung urea, glukosa, laktat, sitrat, askorbat, dan asam amino, yang semuanya ini masuk melalui sirkulasi sistemik dan kadarnya paralel dengan kadar serum (Records, 2003).

Lapisan akuos juga mengandung albumin, imunoglobulin, histamin, aktivator plasminogen, prostaglandin, protease, lisosim dan laktoferin. Lisosim, laktoferin, fosfolipase A2 dan lipokalin merupakan anti mikroba yang penting (Records, 2003).

Lapisan akuos memiliki fungsi antara lain mensuplai oksigen dan elektrolit ke epitel kornea yang bersifat avaskuler, memelihara komposisi

elektrolit pada epitel *ocular surface* agar tetap konstan, berperan sebagai agen antimikroba dan antivirus, lubrikasi permukaan anterior kornea dan pembersihan debris (Liesegang, 2008).

### c) Lapisan musin

Lapisan musin dihasilkan oleh sel goblet konjungtiva dan mengandung glikoprotein yang berhubungan erat dengan epitel kornea. Mucin menjaga agar lapisan akuos dapat menyebar ke epitel kornea dengan mengatur tekanan permukaan. Selain itu, musin juga berperan sebagai *growth factor*, lekosit dan sitokin (Skuta et al., 2011). Sekresi sel goblet dirangsang oleh aktivasi saraf sensorik di kornea dan konjungtiva yang selanjutnya akan merangsang saraf parasimpatik dan simpatik yang terdapat di sekitar sel goblet. Glikokaliks yang terdapat pada permukaan kornea membantu musin melekat pada permukaan epitel. Kerusakan glikokaliks dan sel epitel kornea dapat diakibatkan oleh insufisiensi musin. Hal ini dapat menimbulkan instabilitas LAM dan *break up time* yang singkat yang pada akhirnya akan menyebabkan kornea dapat terpapar dengan udara dan bakteri patogen (Lucarelli et al., 2003).

Fungsi lapisan musin antara lain mengubah permukaan epitel kornea dari hidrofobik menjadi hidrofilik yang penting dalam penyebaran air mata dan berinteraksi dengan lapisan lemak untuk menurunkan tegangan permukaan sehingga menstabilkan LAM. Lapisan musin yang longgar

menutupi konjungtiva bulbi sehingga dapat dengan mudah menangkap sel-sel permukaan yang sudah mengalami pengelupasan, partikel asing dan bakteri dan berfungsi sebagai pelumasan antara palpebra dan bola mata (Liesegang, 2008).

LAM didistribusikan pada *tear meniscus*, LAM preokuler yang menutupi konjungtiva bulbi yang terpapar dan LAM prekornea yang menutupi kornea, serta sakus konjungtiva. Volume air mata 7,4  $\mu\text{L}$  pada mata yang tidak diberikan anastesi topikal dan 2,6  $\mu\text{L}$  pada mata yang diberikan anastesi. Sakus konjungtiva umumnya dapat menampung 7-9  $\mu\text{L}$  volume LAM. Volume air mata menurun dengan peningkatan usia, di mana terjadi penurunan sekitar 4-5  $\mu\text{L}$  pada usia >70 tahun (Liesegang, 2008).

Lapisan air mata merupakan cairan yang melapisi kornea (LAM prekornea) dan konjungtiva (LAM preokuler). Fungsi LAM prekornea adalah : (1) melindungi kornea dari kekeringan; (2) mempertahankan kekuatan refraksi kornea; (3) melindungi dari infeksi mata; (4) memfasilitasi pergerakan gas di antara udara dan kornea avaskuler; dan (5) mendukung dehidrasi kornea (dibantu oleh hiperosmolalitas LAM). Sedangkan LAM preokuler, di samping melindungi kornea, juga mencegah kerusakan fisik jaringan epitel lainnya pada permukaan anterior (konjungtiva bulbi dan palpebra) pada saat berkedip (Patel and Blades, 2003).

Salah satu aspek penting lainnya adalah stabilitas LAM. Kestabilan LAM diperlukan untuk melindungi *ocular surface* dalam jangka waktu yang cukup di antara waktu berkedip. Lapisan air mata juga harus memiliki kualitas dan komposisi yang memadai dalam menjalankan fungsi pertahanan biofisik dan bakteriostatik/bakterisidal pada permukaan anterior (Patel and Blades, 2003). Terdapat dua aspek yang menentukan stabilitas LAM, yaitu: (1) komposisi LAM, yang terdiri atas lapisan lipid, akuos, dan musin; dan (2) hidrodinamik LAM, yang meliputi mekanisme menutup dan membukanya palpebra yang berhubungan dengan evaporasi dan penyebaran LAM pada saat berkedip (Syawal, 2005).

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas LAM antara lain penutupan lapisan lipid yang adekuat, fase mukus yang adekuat, kualitas permukaan epitel kornea dan konjungtiva yang memadai, serta viskositas fase akuos. Untuk mencapai stabilitas LAM yang optimal diperlukan interaksi yang harmonis di antara faktor-faktor tersebut (Patel and Blades, 2003).

### **3. *Dry Eye***

*Dry eye* merupakan kelainan yang bersifat multifaktorial dan heterogen, mencakup spektrum yang luas kerusakan *ocular surface* dengan berbagai etiologi dan patofisiologi. *Dry eye* dapat disebabkan defisiensi satu atau lebih komponen lapisan air mata (LAM) atau bagian dari

penyakit sistemik, termasuk sindrom Sjogren, lupus dan sindrom Stevens-Johnson (Asbell, 2002 and Foster, 2014).

Definisi global *dry eye* berdasarkan hasil konsensus *The National Eye Institute (NEI)/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye* pada tahun 1993-1994 yaitu: “*dry eye* adalah suatu gangguan LAM akibat defisiensi air mata atau evaporasi berlebih air mata yang mengakibatkan kerusakan pada *ocular surface* interpalpebra dan berhubungan dengan gejala-gejala ketidaknyamanan okuler” (Lemp, 2008). Sedangkan menurut *Dry eye Workshop (DEWS)* tahun 2007, definisi *dry eye* adalah suatu penyakit multifaktorial pada LAM dan *ocular surface* yang menyebabkan gejala tidak nyaman, gangguan penglihatan, dan ketidakstabilan lapisan air mata dengan potensi rusaknya *ocular surface*. Gejala-gejala ini disertai peningkatan osmolaritas lapisan air mata dan inflamasi pada *ocular surface* (Foulks, 2007).

*Dry eye* merupakan salah satu kondisi mata yang paling sering ditemukan dan alasan utama pasien mencari pengobatan terutama pada orang tua. Pada studi epidemiologi yang telah dilakukan pada populasi yang bervariasi, prevalensi gejala *dry eye* sebesar 6% pada populasi Australia berusia 40 tahun atau lebih, hingga mencapai 15% pada populasi di atas 65 tahun di Maryland, Amerika Serikat. Studi berbasis populasi “The Beaver Dam” menyatakan bahwa prevalensi *dry eye* sebanyak 14% pada

orang dewasa dengan rentang umur 48-91 tahun. Studi ini juga menemukan bahwa *dry eye* lebih banyak terjadi pada perempuan (16,7%) dibandingkan laki-laki (11,4%). (Guyton, 2009). Di Makassar sendiri, kasus *dry eye* juga ditemukan lebih banyak pada perempuan dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki sekitar 2:1 (Syawal, 2005). Frekuensi dan diagnosis klinis *dry eye* lebih banyak ditemukan pada populasi Hispanik dan Asia dibandingkan populasi Kaukasia. Pada penelitian di Denmark dengan populasi berumur 30-60 tahun, dari 514 sampel yang terdata ditemukan prevalensi *dry eye* sebanyak 11% menurut kriteria Kopenhagen dan 8% menurut kriteria Eropa. Sedangkan dari Australia, menurut *The Melbourne Visual Impairment Project (MVIP)*, dari 926 pasien *dry eye* berumur 40 tahun keatas, ditemukan 10.8% pasien *dry eye* melalui pemeriksaan *rose bengal*, 16.3% dengan tes Schirmer 1, dan 8.6% dengan tes *tear break up time*. (Nelson, 2006 and Moss, 2000). Prevalensi di Indonesia juga pernah dilaporkan oleh Lee dan kawan-kawan yang menemukan bahwa dari 1058 sampel, terdapat 27.5% sampel yang mengeluh gejala *dry eye* sepanjang waktu. (Lee et al., 2002).

Umumnya dari hasil penelitian dilaporkan peningkatan prevalensi sesuai pertambahan umur. Variasi pada hasil-hasil penelitian tersebut cenderung akibat perbedaan kriteria subyektif dan obyektif untuk *dry eye*. Sebagaimana yang telah disebutkan sebelumnya bahwa *dry eye* merupakan kelainan yang bersifat multifaktorial. Berikut ini disajikan tabel

yang memperlihatkan faktor-faktor resiko untuk terjadinya *dry eye* menurut *Dry eye Workshop Commitee, 2007*.

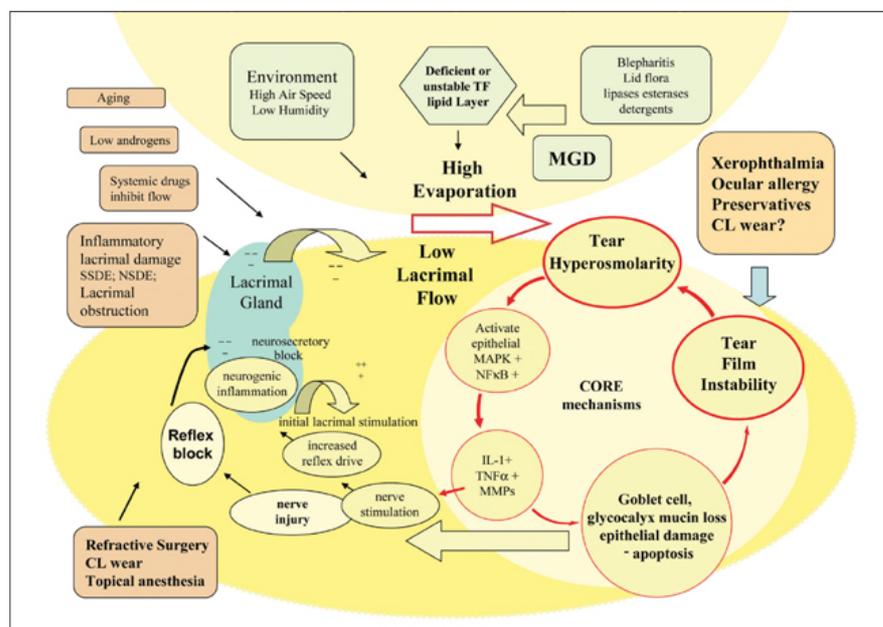
Tabel 1. Faktor-faktor risiko untuk *dry eye* (*DEWS, 2007*).

Level of Evidence	Level of Evidence	
	Mostly consistent*	Suggestive†
Older age	Asian race	Cigarette smoking
Female sex	Medications	Hispanic ethnicity
Postmenopausal estrogen therapy	Tricyclic antidepressants	
Omega-3 and Omega-6 fatty acids	Selective serotonin reuptake inhibitors	Anti-cholinergics
Medications	Diuretics	Anxiolytics
Antihistamines	Beta-blockers	Antipsychotics
Connective tissue disease	Diabetes mellitus	Alcohol
LASIK and refractive excimer laser surgery	HIV/HTLV1 infection	Menopause
Radiation therapy	Systemic chemotherapy	Botulinum toxin injection
Hematopoietic stem cell transplantation	Large incision ECCE and penetrating keratoplasty	
	Isotretinoin	Acne
Vitamin A deficiency	Low humidity environments	Gout
Hepatitis C infection	Sarcoidosis	Oral contraceptives
Androgen deficiency	Ovarian dysfunction	Pregnancy

\* Mostly consistent evidence implies the existence of at least one adequately powered and otherwise well-conducted study published in a peer-reviewed journal, along with the existence of a plausible biological rationale and corroborating basic research or clinical data.  
† Suggestive evidence implies the existence of either: 1) inconclusive information from peer-reviewed publications or 2) inconclusive or limited information to support the association, but either not published or published somewhere other than in a peer-reviewed journal  
‡ Unclear evidence implies either directly conflicting information in peer-reviewed publications, or inconclusive information but with some basis for a biological rationale

Saat ini telah diketahui bahwa *ocular surface* dan kelenjar yang mensekresi LAM berkaitan sebagai suatu UFL yang dihubungkan oleh saraf sensorik dan otonom. UFL ini mempertahankan keadaan normal *ocular surface* dan menekan inflamasi melalui refleks membentuk komponen LAM dan mengganti LAM dari permukaan okuler. Penyakit/difungsi sebagian UFL mengakibatkan LAM yang tidak stabil. Contohnya, peningkatan osmolaritas LAM dan adanya mediator pro inflamasi dan protease pada LAM, yang sering terkait penyakit *ocular surface* akan berakibat pada kornea dan konjungtiva. Inflamasi okuler yang menyertai disfungsi UFL selanjutnya menyebabkan ketidakstabilan LAM menyebabkan penyakit

epitel dan menimbulkan rasa tidak nyaman. Disfungsi primer dari komponen manapun dari UFL dapat ditransfer sekunder melalui saraf sehingga dapat dikatakan *dry eye* adalah kelainan di mana terjadi disfungsi UFL yang menyebabkan ketidakstabilan LAM akan merangsang timbulnya inflamasi *ocular surface*, penyakit epitel dan gejala ketidaknyamanan (Bourcier et al., 2005).



Gambar 3. Mekanisme dry eye (Skuta, 2011)

Keluhan dan gejala *dry eye* berbeda-beda pada setiap individu tergantung etiologi, mekanisme dan respon penderita *dry eye* terhadap terapi. *Dry eye Workshop (DEWS)* pada tahun 2007 mengeluarkan tingkatan *dry eye* berdasarkan gejala dan pemeriksaan LAM (Foulks, 2007).

Tabel 2. Klasifikasi *Dry eye* berdasarkan Derajat Beratnya (Foulks, 2007)

**Table 5.** Dry eye severity grading scheme

Dry Eye Severity Level	1	2	3	4*
Discomfort, severity & frequency	Mild and/or episodic; occurs under environmental stress	Moderate episodic or chronic, stress or no stress	Severe frequent or constant without stress	Severe and/or disabling and constant
Visual symptoms	None or episodic mild fatigue	Annoying and/or activity-limiting episodic	Annoying, chronic and/or constant, limiting activity	Constant and/or possibly disabling
Conjunctival injection	None to mild	None to mild	+/-	+ /++
Conjunctival staining	None to mild	Variable	Moderate to marked	Marked
Corneal staining (severity/location)	None to mild	Variable	Marked central	Severe punctate erosions
Corneal/tear signs	None to mild	Mild debris, ↓ meniscus	Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris	Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris, ulceration
Lid/meibomian glands	MGD variably present	MGD variably present	Frequent	Trichiasis, keratinization, symblepharon
TFBUT (sec)	Variable	≤ 10	≤ 5	Immediate
Schirmer score (mm/5 min)	Variable	≤ 10	≤ 5	≤ 2

\*Must have signs AND symptoms. TFBUT: fluorescein tear break-up time. MGD: meibomian gland disease  
 Reprinted with permission from Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

### Pemeriksaan *dry eye*

Berbagai tes dapat digunakan untuk evaluasi pasien dengan suspek *dry eye*, baik itu secara subyektif maupun obyektif. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya gejala sudah cukup untuk mendiagnosis suatu *dry eye* oleh karena tidak ada satupun pemeriksaan yang spesifik untuk diagnosis absolut suatu *dry eye*. Namun di sisi lain, gejala saja sebenarnya tidak cukup untuk diagnosis *dry eye* oleh karena banyak kelainan *Ocular Surface* dan kelainan air mata yang menunjukkan gejala yang sama (Khanal dkk, 2008). Beberapa penelitian dengan menggunakan berbagai pemeriksaan telah dilakukan untuk diagnosis *dry eye* dengan hasil yang berbeda-beda.

Tabel 3. Jenis-jenis pemeriksaan yang sering dilakukan dalam mendiagnosa *dry eye* (O'brien 2008)

Tool	Category	Notes
Ocular Surface Disease Index	Symptoms	Incorporates 12 questions on dry eye symptoms to evaluate symptom severity
Slit lamp examination	Anatomy/morphology	Includes assessment of lids, precocular tear film, conjunctiva, cornea
Lissamine green	Ocular surface	Stains degenerated epithelial cells and mucous filaments
Sodium fluorescein	Ocular surface	Stains areas of cellular loss
Rose bengal	Ocular surface	Stains degenerated epithelial cells and mucous filaments; more toxic than Lissamine green testing
Schirmer's test	Tear volume	Measures amount of tear production
Tear breakup time test	Tear-film stability	Should last length of blink interval (the longer, the better)

Telah dibuktikan bahwa terdapat hubungan yang lemah antara gejala dan tanda yang didapatkan pada penderita *dry eye*. Hanya sekitar 57% pasien yang bergejala yang terbukti memiliki tanda obyektif *dry eye*. Hal ini erat kaitannya dengan gejala yang dirasakan, serta etiologi dan patofisiologi *dry eye* penderita (Khanal dkk, 2008).

#### a. Penilaian subyektif

Kuesioner seperti *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) merupakan salah satu alat untuk mendeteksi dan membuat tingkatan *dry eye*. OSDI dikembangkan oleh Outcomes Research Group (OSDI®, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) dan terdiri atas 12 pertanyaan yang didesain untuk memberikan penilaian secara cepat gejala iritasi okuler yang konsisten dengan *dry eye*, dan efeknya terhadap fungsi penglihatan.

Pertanyaan-pertanyaan dibagi dalam tiga kategori utama yaitu berhubungan dengan fungsi penglihatan, gejala-gejala okular, dan pengaruh lingkungan. Ke-12 item yang terdapat dalam kuisisioner OSDI dibagi dalam 4 gradasi skala 0-4; 0 = tidak ada sama sekali, 1 = kadang kala, 2 = setengah waktu, 3 = hampir seluruh waktu, 4 = setiap saat / selalu. Total skor OSDI dikalkulasi berdasarkan formula:  $OSDI = (\text{jumlah skor untuk semua jawaban pertanyaan} \times 100) / (\text{jumlah total pertanyaan yang dijawab} \times 4)$ . Nilai yang diperoleh berada pada skala 0-100, dimana 0 – 12 normal, 13 – 22 ringan, 23-32 sedang, dan 33 - 100 berat. (Li et al., 2007 and Vroman et al., 2005).

Tabel 4. Kuesioner *Ocular Surface Diseases Index* (Vroman et al., 2005)

Apakah Bapak/Ibu mengalami hal-hal tersebut dibawah ini dalam sepekan terakhir?		selalu	sering	kadang	Jarang	Tidak	
1.	Mata terasa sensitive bila terkena cahaya						
2.	Mata terasa berpasir?						
3.	Mata terasa nyeri atau kering?						
4.	Penglihatan kurang tajam / tidak enak						
	Penglihatan buruk						
Apakah Bapak/Ibu mengalami masalah dengan mata pada saat melakukan aktivitas berikut selama sepekan terakhir?		selalu	sering	kadang	Jarang	Tidak	Tidak ada jawaban
6.	Membaca?						
7.	Berjalan/ mengemudi pada malam hari?						

8.	Bekerja pada computer / menjahit?						
9.	Menonton televisi?						
Apakah Bapak/Ibu merasakan ketidaknyamanan pada kondisi lingkungan tertentu selama sepekan terakhir?		selalu	sering	kadang	Jarang	Tidak	
10.	Kondisi lingkungan berangin?						
11.	Kondisi lingkungan yang sangat kering seperti lapangan terbuka?						
12.	Kondisi lingkungan ber-AC?						

Skoring: Selalu=4, Sering=3, Kadang=2, Jarang=1, Tidak=0

Jumlah Skor (D)

Jumlah Pertanyaan (E)

Perhitungan nilai OSDI :  $(D/E) \times 25$

Keterangan: Selalu: 7 hari dalam sepekan

Sering: 5-6 hari dalam sepekan

Kadang: 3-4 hari dalam sepekan

Jarang: 1-2 hari dalam sepekan

## **b. Penilaian Objektif**

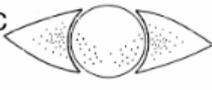
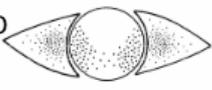
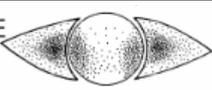
### **a) Pewarnaan fluoresin, *rose bengal* dan *lissamine green***

Meskipun larutan sodium fluoresin 1% dan 2% dapat digunakan, namun bentuk kertas strip lebih mudah digunakan disebabkan ketersediaannya dan kemudahan penggunaannya. Tujuan pemberian fluoresin adalah untuk mendapatkan pewarnaan yang cukup pada

permukaan konjungtiva dan kornea yang mengalami kerusakan epitel seluler. Satu tetes larutan salin diberikan pada strip fluoresin yang kemudian diletakkan pada konjungtiva palpebra inferior. Pasien diminta untuk menutup mata secara perlahan dan memutar bola mata sehingga warna fluoresin dapat menyebar ke seluruh *ocular surface*. Prosedur ini dilakukan simultan pada mata kanan dan kiri kemudian diamati di slit lamp dengan menggunakan filter *cobalt biru*, yaitu pola pewarnaan dan densitas pewarnaan pada konjungtiva dan kornea (Nelson, 2006 and Djalilian et al., 2005).

*Rose bengal* dan *lissamine green* yang biasa digunakan adalah konsentrasi 1% yang tersedia dalam bentuk kertas strip. Kedua pewarna ini hampir sama namun *lissamine green* lebih banyak dipilih karena kertas stripnya lebih banyak mengeluarkan pewarna dengan tingkat kebasahan yang lebih rendah dibandingkan strip *rose bengal*. *Lissamine green* juga memiliki tingkat iritasi lebih rendah sehingga lebih banyak dianjurkan.

*Oxford Grading Scheme* digunakan untuk menilai *ocular surface* yang telah diwarnai dengan fluoresin, *rose bengal* atau *lissamine green*. Beratnya gejala klinik kerusakan *ocular surface* dievaluasi dengan menggunakan pola Oxford, dimana 0-I; normal, II-III; ringan-sedang, dan IV-V; berat (Nelson, 2006; Djalilian et al., 2005 dan Rossi, 2011).

PANEL	GRADE	CRITERIA
A 	0	Equal to or less than panel A
B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A
C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B
D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C
E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E	V	Greater than panel E

Gambar 7. Derajat beratnya kerusakan *ocular surface* dengan pewarnaan fluoresin menggunakan pola Oxford. (Asbell, 2006 dan Rossi,2011)

#### b) Tes Schirmer

Tujuan tes ini adalah untuk menilai fungsi sekresi kelenjar lakrimal utama. Tes Schirmer I digunakan untuk menilai sekresi refleks akibat rangsangan pada konjungtiva. Tes ini dilakukan pada pencahayaan ruangan biasa tanpa didahului pemberian anestesi topikal. Apabila didahului pemberian anestesi topikal, maka tes ini untuk menilai sekresi basal, yang dikenal pula dengan nama Tes Jones. Tes Schirmer II digunakan untuk menilai refleks secara maksimal dengan melakukan rangsangan pada mukosa nasal. Metode kerjanya ialah dengan memasukkan kertas strip Schirmer (kertas saring Whatmann) ke dalam sakkus konjungtiva inferior pada batas sepertiga temporal dari palpebra

inferior. Mata pasien dibiarkan terbuka dan diperbolehkan berkedip. Strip dilepaskan setelah 5 menit dan panjang kertas saring yang basah diukur. Pemeriksaan ini memberikan hasil normal bila kertas saring basah sepanjang >10 mm. (Patel dan Blades, 2003; Kaercher dan Bron, 2008).



Gambar4. Tes Schirmer (Wong, 2010)

**c) Tes tear break-up time Invasive tear break-up time (fluorescein break-up time/FBUT)**

*Break-up time* adalah waktu antara suatu kedipan beberapa saat setelah kelopak mata terbuka hingga timbulnya *dry spot* pertama pada kornea. Pemeriksaan yang digunakan untuk menilai *break-up time* meliputi pemeriksaan invasif. Tes ini dilakukan untuk mengevaluasi kadar musin dalam LAM.

Cara yang digunakan adalah strip fluoresin diletakkan pada konjungtiva fornix inferior lalu dilepaskan. Penderita diminta berkedip sebanyak 3 kali lalu diminta melihat lurus ke depan tanpa berkedip. Evaluasi

*tear film* dengan menggunakan filter *cobalt blue* pada slit lamp dan waktu antara kedipan terakhir dan timbulnya *dry spot* pada *tear film* diukur dengan menggunakan *stopwatch*. Kekurangan cara ini adalah dapat merangsang sekresi refleks pada saat strip fluoresin menyentuh konjungtiva. Hasil normal bila *dry spot* muncul  $\geq 10$  detik. (Nelson, 2006; Patel dan Blades, 2003). Pasien dengan *tear break up time* kurang dari 10 detik menunjukkan adanya resiko yang signifikan mengalami ketidakstabilan LAM (Liu et al., 2002).

#### **4. Terapi Topikal *Dry Eye Disease***

##### **1) *Diquafosol***

*Diquafosol Ophthalmic Solution* merupakan pengobatan yang digunakan untuk *dry eye* yang sesuai dengan patogenesisnya. Berdasarkan temuan klinis penting *diquafosol* memiliki dua efek terhadap pengobatan. Pertama, efektifitas *diquafosol* dibandingkan *sodium hyaluronate* memberikan peningkatan perbaikan terhadap pemeriksaan pewarnaan *rose bengal* pada area *ocular surface* yang tidak dilindungi oleh musin, ini dikarenakan dengan metode ini musin pada pewarnaan *rose bengal ocular surface* area tidak sepenuhnya ada akibat dari kelainan musin pada epitel keratokonjungtiva. Mucin menahan cairan air mata dan melubrikasi *ocular surface* dengan merubah sel epitel permukaan kornea menjadi kondisi *hydrophilic*. Jika permukaan kornea tidak dilindungi oleh musin, kelainan

epitel kornea akan makin memburuk diakibatkan rendahnya retensi atau kurangnya lubrikasi. (Etsuko Takamura, et all 2002)

*Diquafosol* merupakan agonis reseptor  $P2Y_2$  *purinergic* yang ditemukan di berbagai lokasi di mata salah satunya *ocular surface*, palpebra, epitel konjungtiva, sel goblet serta adiposa dan sel epitel duktus pada glandula meibom. *Diquafosol* yang memiliki  $P2Y_2$  agonis reseptor ekuivalen dengan ATP atau *uridine triphosphate* menyebabkan sekresi akuous dan musin dari konjungtiva dengan mengaktivasi  $P2Y_2$  (Etsuko Takamura, et all 2002)

Dilaporkan penelitian bahwa efektifitas *diquafosol* dibandingkan *sodium hyaluronate* meningkatkan perbaikan *clearing rate* pada sentral kornea dengan pemeriksaan *fluorescein*. Pemeriksaan *fluorescein* memberikan gambaran *intercellular space* pada kelainan epitel kornea. Pada *dry eye* kelainan epitel kornea disebabkan kurangnya volume sekresi lakrimal pada *ocular surface*, peningkatan komponen akuous sangat penting pada sekresi air mata yang berasal dari glandula lakrimal dan sel epitel konjungtiva terhadap penatalaksanaan kelainan epitel kornea. *Diquafosol* dilaporkan dapat menyebabkan perbaikan sekresi air mata pada kelainan epitel kornea. Dilaporkan pada pemeriksaan BUT, the *diquafosol* menunjukkan peningkatan dari awal terapi dan lebih baik

daripada *sodium hyaluronate*, namun perbedaan tidak signifikan.(Etsuko Takamura, et all 2002)

Tabel 5. *Adverse reactions observed* pada penatalaksanaan period. (Etsuko Takamura, et all 2002)

<b>Name of event</b>	<b>Diquafosol (n=144)*</b>	<b>Sodium hyaluronate (n=143)*</b>
Blepharitis	–	2 (1.4)
Eye discharge	4 (2.8)	–
Eye irritation	9 (6.3)	1 (0.7)
Eye pain	2 (1.4)	1 (0.7)
Foreign body sensation	4 (2.8)	1 (0.7)
Conjunctival hyperaemia	2 (1.4)	1 (0.7)
Eye pruritus	2 (1.4)	2 (1.4)
Ocular discomfort	2 (1.4)	–

\*No. of patients (%)

Dilaporkan kemanjuran dan keamanan larutan *ophthalmic diquafosol* 3% pada pasien *dry eye* dibandingkan dengan larutan *ophthalmic sodium hyaluronate* 0,1% dalam studi perbandingan *multicenter, random clinical trial*. Pemeriksaan pewarnaan fluorescein skor. Selanjutnya, *diquafosol* menunjukkan perbaikan nilai pada pemeriksaan pewarnaan fluorescein yang lebih efektif dibandingkan dengan *sodium hyaluronate*. Pada penyakit *dry eye*, kelainan epitel kornea disebabkan penurunan sekresi volume dari kelenjar lakrimal dan mengakibatkan keringnya *ocular surface*. Perbaikan komponen akuous pada sekresi air mata yang dihasilkan glandula lakrimal dan sell epitel konjungtiva merupakan hal yang esensial untuk pengobatan kelainan epitel kornea. *Diquafosol* berefek langsung pada sentral kornea dengan merangsang

sekresi air mata yang mengakibatkan perbaikan pada kelainan epitel kornea, memperbaiki pengelihatn sehingga berdampak pada kualitas hidup pada penderita *dry eye*. (Etsuko Takamura, et all 2002)

Tabel 6.Korelasi antara karakteristikpasien dan terapi topikal berdasarkan hasil pewarnaan (Etsuko Takamura, et all 2002)

	<b>Diquafosol</b>	<b>Sodium hyaluronate</b>	<b>Statistical test</b>
Number of subjects	144	142	
Age (Mean±SD)	55.3±17.1	56.9±16.8	p=0.423*
Gender, female, n (%)	120 (83.3)	125 (88.0)	p=0.312†
Sjögren's syndrome, n (%)	36 (25.0)	32 (22.5)	p=0.678†
Fluorescein staining score baseline (Mean±SD)	4.4±1.5	4.8±1.5	p=0.067*
Rose bengal staining score baseline (Mean±SD)	6.1±2.4	6.4±2.4	p=0.198*
Tear break-up time baseline (Mean±SD)	2.7±1.3	2.5±1.1	p=0.045*
Schirmer's test (Mean±SD)	2.5±1.7	2.5±1.7	p=0.807*

\*t test.

†Fisher's exact test.

Tabel di atas menunjukkan hubungan antara karakteristik pasien dalam penelitian dan efektifitas pengobatan. Terdapat perbedaan yang signifikan pada *baseline* pemeriksaan fluorescein dan BUT. Dari seluruh pasien yang mendapatkan perawatan dengan terapi obat, 286 di antaranya dilaporkan efektif. Penilaian menggunakan BUT, *diquafosol* menunjukkan perbaikan dan perubahan yang signifikan dibandingkan dengan *sodium hyaluronate*. Evaluasi pada tingkat keamanan perbandingan antara *diquafosol* dan sodium hyaluronate menunjukkan rendahnya insidensi

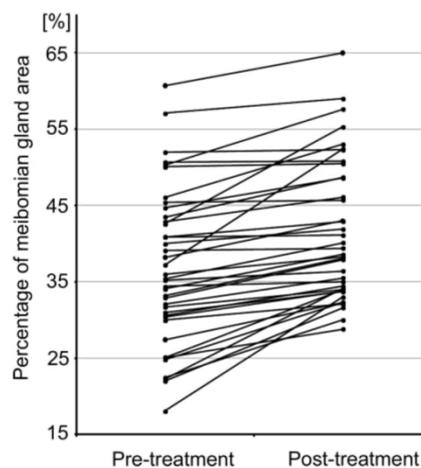
reaksi alergi dan iritasi pada mata setelah pemakaian obat. (Etsuko Takamura, et all 2002)

Glandula meibom merupakan struktur yang sangat penting yang memproduksi lapisan lipid pada air mata, fungsinya mencegah penguapan yang berlebihan pada mata. Dalam keadaan patologis glandula meibom akan memproduksi sedikit lipid pada lapisan air mata yaitu *obstructive meibomian gland dysfunction* (MGD). Oleh karena itu MGD merupakan faktor resiko besar dengan defisiensi dan *evaporative* yang akan menyebabkan *dry eye* sehingga menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata, kerusakan pada epitel *ocular surface*, blepharitis chronic, intoleransi kontak lensa, dan papil giant konjungtivitis. (Rubin M, et all 2006), (Reiko Arita, et all (2013)

Konvensional terapi untuk MGD meliputi kompres air hangat, menjaga kebersihan kelopak mata, dan menangani dengan terapi sistemik seperti tetrasiklin atau doksisisiklin. Diquafosol merupakan terapi yang ditemukan di Jepang dan meraih penghargaan novel pada terapi dry eye, dengan purinergic receptor agonist P2Y<sub>2</sub> terdapat pada *ocular surface* memberikan efek rehidrasi pada jaringan sell konjungtiva dan sel goblet yang mensekresikan musin pada *ocular surface* dengan mengaktivasi pompa cairan pada glandula lakrimal. Dilaporkan pada penelitian mekanisme ini menyebabkan perbaikan nilai pada pemeriksaan BUT, tear

meniscus dan menurunkan gejala pada *superficial punctate keratopathy* (SPK) selama 1 bulan. Hasil ini menganjurkan *diquafosol* meningkatkan volume air mata dengan tidak meningkatkan sekresi glandula lakrimal tapi meningkatkan sekresi cairan dengan merangsang sell konjungtiva melalui transport ion. Meskipun kemampuan reseptor P2Y<sub>2</sub> mengaktivasi produksi lipid namun pada lapisan terluar air mata tidak begitu baik. (Mathers WD, et all 1992) (Rubin M, et all 2006), (Reiko Arita, et all (2013)

Tabel 7. Persentase perubahan area glandula meibom sebelum dan setelah pempaerian terapi *diquafosol* (Reiko Arita, et all (2013)



Pada penelitian di atas efektifitas terapi *diquafosol* selama 4 pekan lebih pada pasien dengan MGD obstruktif, dengan subjektifitas terhadap perbaikan gejala-gejala dan objektifitas sebelum dan setelah terapi. Analisis kuantitas yang menggambarkan pada area glandula meibom yang mengalami perbaikan pada 19 mata. Mean rasio sebelum terapi pada area

glandula meibom  $36,9 \pm 10,1\%$  dan  $41,5 \pm 9,2\%$  setelah terapi *diquafosol* ( $P < 0,01$ ), yang memiliki rata-rata  $4,6 \pm 4,0\%$  (range 0,1%-15,2%). (Reiko Arita, et al (2013))

Tabel 8. *Protokol studi menggunakan randomized, multisenter, doubled masked, placebo-controlled, 1% dan 3 % diquafosol ophthalmic solutions pada penderita dry eye.*(Yukihiro Matsumoto, et al 2012)

Table 2. Baseline Demographics and Background Characteristics of the Patients

	Placebo (n = 94)	1% Diquafosol (n = 96)	3% Diquafosol (n = 96)
Gender, female	76 (80.9%)	85 (88.5%)	77 (80.2%)
Sjögren's syndrome	23 (24.5%)	20 (20.8%)	16 (16.7%)
Age (yrs)	56.1±17.3	57.9±16.3	56.4±17.8
FL corneal staining score (points)	3.1±1.6	3.2±1.6	3.3±1.6
RB corneal and conjunctival staining score (points)	4.4±2.8	4.5±2.8	4.5±2.6
BUT (sec)	2.7±1.8	2.6±1.3	2.6±1.1
Schirmer's test I (mm)	2.6±1.7	2.7±1.8	2.9±1.7

BUT = break-up time; FL = fluorescein; RB = Rose Bengal.

Dilaporkan efektifitas diquafosol pada penelitian evaluasi *ocular surfaced* dengan menggunakan pewarnaan *fluorescein solution* pada *saccus* konjungtiva, penderita di instruksikan berkedip untuk beberapa kali dalam dalam hidungan detik. BUT kemudian diukur 3x dalam hitungan stop watch sampai mendapatkan angka akumulasi. Pewarnaan *Fluorescein dan rose Bengal* juga dinilai berdasarkan protokol shimmura et al yang masing-masing menggunakan dua microliter dalam 1% fluorescein atau 1% pada rose Bengal yang bebas bahan pengawet. (Yukihiro Matsumoto, et al 2012)

## 2) Sodium Hyaluronate

*Sodium hyaluronate* adalah cairan yang terdiri dari *glycosamino glycan* dan dapat ditemukan dalam jumlah signifikan pada synovial fluid dan vitreous humour. Memiliki banyak muatan negatif pada molekul yang mampu mempertahankan kuantitas cairan, dengan demikian berfungsi melumasi struktur di sekitarnya. Mekanisme *sodium hyaluronate* meningkatkan penyembuhan luka pada epitel belum dapat dijelaskan dengan jelas. *Fibronectin* diketahui dapat meningkatkan penyembuhan luka, dikarenakan efek dari *chemotactic and haptotactic* pada sel epitel (Nishida T, et al 1984). Dilaporkan dalam penelitian bahwa *sodium hyaluronate* merangsang migrasi epitel kornea dalam kultur organ kelinci, walaupun diyakini tidak adanya hubungan antara pemberian *fibronectin* dan *epitel growth factor*. Efek kerja *sodium hyaluronate* pada epitel kornea memiliki mekanisme yang berbeda dengan *fibronectin* dan *epitel growth factor*. *Sodium hyaluronate* meningkatkan stabilitas lapisan air mata kornea dan melumasi permukaan kornea dengan cara mengurangi penguapan air mata dalam masa penyembuhan epitel kornea. *Sodium hyaluronate* adalah polimer alami dan dilaporkan bahwa konsentrasinya meningkat sebagai respon terhadap kerusakan mata dan selama penyembuhan kornea.

Tabel 9. Perbaikan gejala-gejala subjektif (Standar Deviasi) pada 91 pasien setelah 4 pekan (Shigetto Shimmura et all, 1995)

	0.1% Sodium hyaluronate	Control
Asthenopia	-0.55 (0.90)	-0.46 (0.89)
Dry eye sensation	-0.69 (1.04)	-0.65 (1.16)
Foreign body sensation	-0.67 (1.10)	-0.56 (1.07)
Pain	-0.40 (1.00)	-0.41 (1.10)
Blurred vision	-0.43 (0.80)*	-0.30 (0.84)
Photophobia	-0.34 (0.82)	-0.31 (0.85)
Redness	-0.43 (0.99)	-0.52 (1.02)
Discharge	-0.24 (0.81)	-0.14 (0.80)
Heavy lids	-0.40 (1.06)	-0.35 (0.98)
General discomfort	-0.59 (1.14)	-0.46 (1.10)
Difficulty in awakening	-0.14 (0.85)	-0.13 (0.79)
Epiphora	-0.10 (0.62)	-0.07 (0.44)
Itchy sensation	-0.04 (0.82)	+0.01 (0.81)
Hot sensation	-0.08 (0.97)	-0.03 (0.90)

Pada penelitian di atas, jumlah 91 pasien melalui percobaan dan telah diuji melalui *statistical analysis*. Diantara pasien yang diteliti ada 2 pasien yang dilaporkan alergi konjungtivitis, satu diantaranya dilaporkan tidak melanjutkan pengobatan karena gejala yang exacerbase, dan sisanya dilaporkan didiskualifikasi karena ketidak patuhan dalam pengobatan. Dilaporkan bahwa tidak ada perbedaan statistik dalam grading skor yang signifikan diantara gejala-gejala yang terdapat pada tabel di atas.

Tabel 10. Perbandingan pemeriksaan pewarnaan (SD) pada penyakit Sjorgen dan non Sjorgen setelah pengobatan hyaluronate selama 4 pekan (Shigetto Shimmura et all, 1995)

	No of patients	Stain	0.1% HA	Control	p Value
Total	91	Rose bengal	-1.27 (1.84)	-1.19 (2.09)	0.8955
		Fluorescein	-1.46 (2.08)	-0.54 (1.89)	0.0001
Non-Sjögren's syndrome	55	Rose bengal	-1.36 (1.77)	-1.49 (2.08)	0.6926
		Fluorescein	-1.40 (2.29)	-0.58 (2.08)	0.0049
Sjögren's syndrome	36	Rose bengal	-1.14 (1.97)	-0.72 (2.05)	0.5643
		Fluorescein	-1.56 (1.73)	-0.47 (1.58)	0.0005

HA=sodium hyaluronate. Minus sign indicates decrease in staining score. Statistical analysis by Wilcoxon's signed rank test.

Pada penelitian di atas hasil pewarnaan *fluorescein* menurun signifikan dengan pengobatan *sodium hyaluronate* (rata-rata 1,46 (SD 2,08)) dibandingkan dengan yang menerima pengobatan selama 4 minggu (rata-rata menurun 0,54 (SD 1,89)) ( $p = 0.0001$ ). Tidak ada perbedaan signifikan antara pewarnaan rose bengal, tear break up time, skor schirmer. Hal sama juga dilaporkan pada grup sjorgen dan dry eye non sjorgen. (Shigetto Shimmura et all, 1995)

Tetes mata *sodium hyaluronate* telah digunakan dalam beberapa penelitian mengenai pengobatan dry eye. Data eksperimen menunjukkan bahwa tetes mata *sodium hyaluronate* tidak merubah struktur epitel konjungtiva, tidak terlibat dalam proses pengeluaran sel goblet, dan dilaporkan tidak menyebabkan kerusakan pada intercellular junctions. *Sodium hyaluronate* meningkatkan stabilitas air matayang terletak pada prekornea, melubrikasi permukaan kornea agar tetap basah, mengurangi *rate evaporation* dan *healing time* pada epitel kornea

Dalam penelitian yang mengambil pasien Sjorgen's syndrome dengan *severe dry eye* menunjukkan bahwa data statistik yang signifikan larutan *hipotonik natrium hyaluronate* dengan osmolaritas 150 mOsm/l mampu memperbaiki kondisi *ocular surface* pada pemeriksaan sitologi impres, pewarnaan *fluorescein* dan pewarnaan *rose bengal*, namun ditemukan bahwa larutan isotonik memiliki *healing time* yang lebih lambat.

Tabel 11. Skor gejala dan Global Discomfort Index (mean SD) (P Aragona et al, 2002)

Time (days)	Burning	Foreign body sensation	Dryness	Mucous discharge	Itching	Photophobia	Discomfort index
Group 1: hypotonic 0.4% sodium hyaluronate							
0	2.4 (0.8)	2.7 (0.5)	2.4 (0.5)	1.9 (0.5)	1.3 (1.1)	1 (0.8)	11.7 (3.1)
15	1.4 (0.5)*	1.2 (0.8)*	1.4 (0.9)*	1 (0.8)*	0.4 (0.5)*	0.6 (0.5)	6 (2.2)*§
30	0.5 (0.5)	0.6 (0.5)	0.3 (0.5)	0.4 (0.5)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)†	2.3 (1.4)
90	0.3 (0.5)	0.5 (0.5)	0.2 (0.4)	0.3 (0.5)	0.1 (0.4)	0.1 (0.3)	1.6 (1.2)
Group 2: isotonic 0.4% sodium hyaluronate							
0	2.2 (0.6)	2.6 (0.5)	2.4 (0.7)	1.8 (0.4)	1.3 (0.9)	1 (0.6)	11.4 (1.8)
15	1.4 (0.8)*	1.5 (0.7)*	1.6 (0.8)*	1.2 (0.6)*	0.6 (0.5)*	0.7 (0.6)	7.5 (1.7)*
30	0.7 (0.5)	0.7 (0.5)	0.4 (0.5)	0.5 (0.5)	0.3 (0.5)	0.3 (0.5)†	3 (1)
90	0.5 (0.5)	0.5 (0.5)	0.3 (0.5)	0.4 (0.5)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	2.1 (1)

\*p < 0.001 v time 0 starting from day 15; †p = 0.0002 v time 0 starting from day 30; §p = 0.02 v group 2 patients at the same period of observation.

Pada tabel di atas menunjukkan perbaikan yang signifikan secara *global discomfort index* yang ditujukan pada kelainan *ocular surface*. Dimulai dari 15 hari sampai hari yang paling terakhir. Terlihat jelas perbaikan pada kelompok 1 pada hari ke 15 ( $p=0,002$  dibandingkan dengan kelompok 2). Pada hari 30 dan 90 tidak ada perbedaan yang signifikan diantara kedua kelompok. Pada hari ke 15 bertahan sampai hari terakhir terlihat pada kedua kelompok menunjukkan perbaikan yang bermakna, namun fotofobia secara statistik berkurang secara signifikan pada kedua kelompok mulai dari hari ke 30. (P Aragona et al, 2002)

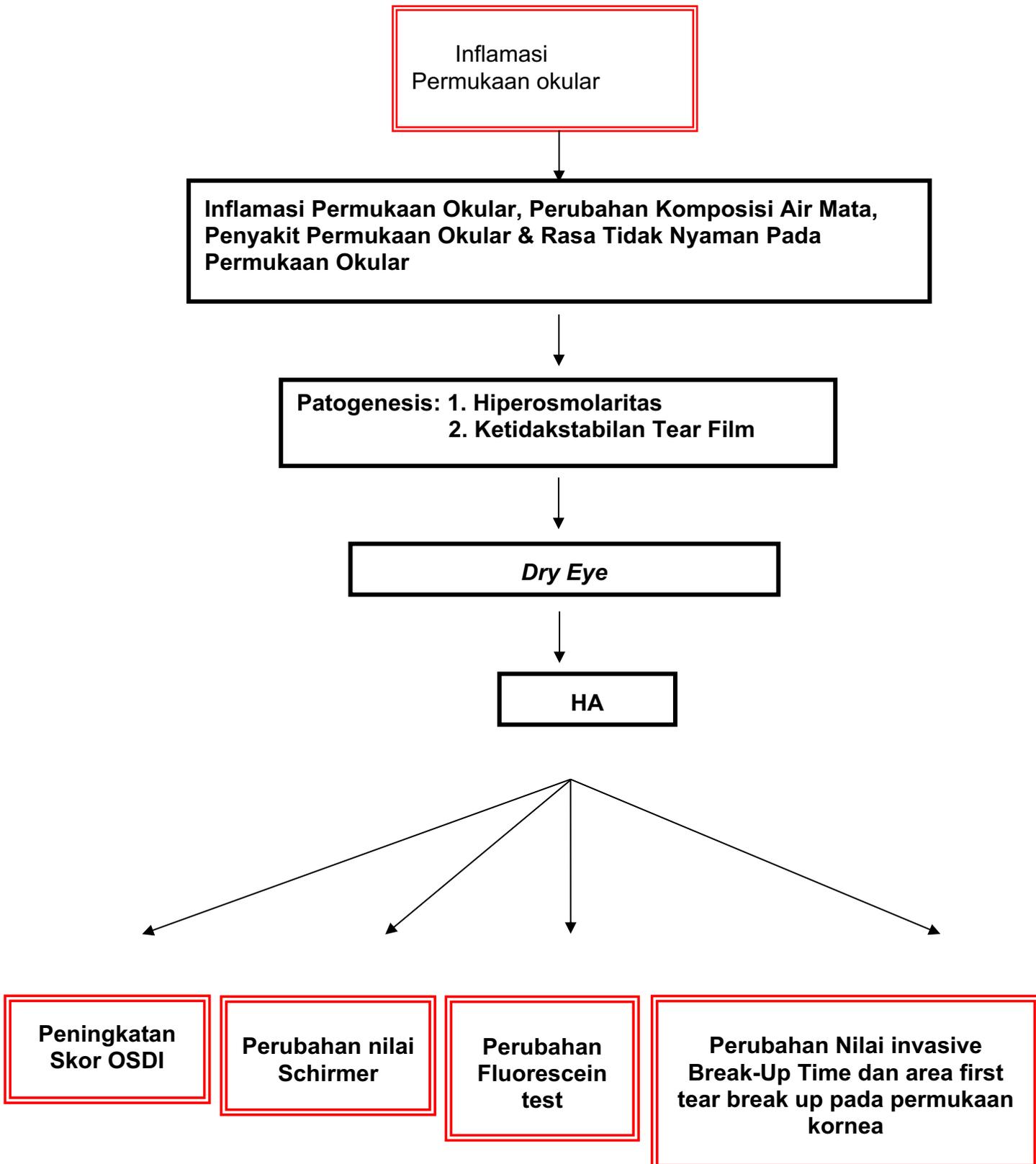
Tabel 12. Prevalensi dry eye dengan pemeriksaan sitologi (P Aragona et al, 2002)

Time	Class A (0-3)	Class B (4-6)	Class C (>6)
Group 1			
0	0	8	12
15*§	8	8	4
30†§	14	6	0
90§	14	6	0
Group 2			
0	0	4	16
15	0	8	12
30†	2	17	1
90	6	12	2

\*p=0.002 v baseline, †p=0.05 v day 15, §p<0.002 v group 2 patients at the same period of observation, †p<0.0001 v time 0.

Dilaporkan pada sitologi impresi studi, dengan skor menilai tujuh parameter indikator pada *konjungtival damage*. Ditemukan perbaikan pada *ocular surface* setelah pengobatan dengan perbandingan antara *hypotonic dan isotonic sodium hyaluronate*, namun *hypotonic solution* menunjukkan perbaikan lebih cepat dan lebih baik pada permukaan konjungtiva. Penelitian ini selaras dengan temuan Gilbrand et al, yang melaporkan signifikan perbaikan diantara lapisan osmolaritas air mata dan *ocular surface damage* menggunakan pemeriksaan pewarnaan *rose bengal staining*. Dari hasil penelitian ini memungkinkan bahwa natrium hyaluronate merupakan pengobatan yang berguna untuk *dry eye* dengan etiologi sjorgen. Dengan kajian khusus, konsentrasi tinggi natrium hyaluronate mampu memberikan perbaikan gejala pada pasien ini. Penggunaan topikal *hypotonic hyaluronate* seharusnya bisa mendorong perbaikan pada pengobatan penderita *severe dry eye disease*, sesuai dengan patogenesis dimana fungsi obat ini terkhusus pada perbaikan air mata lapisan osmolaritas. (P Aragona et all, 2002)

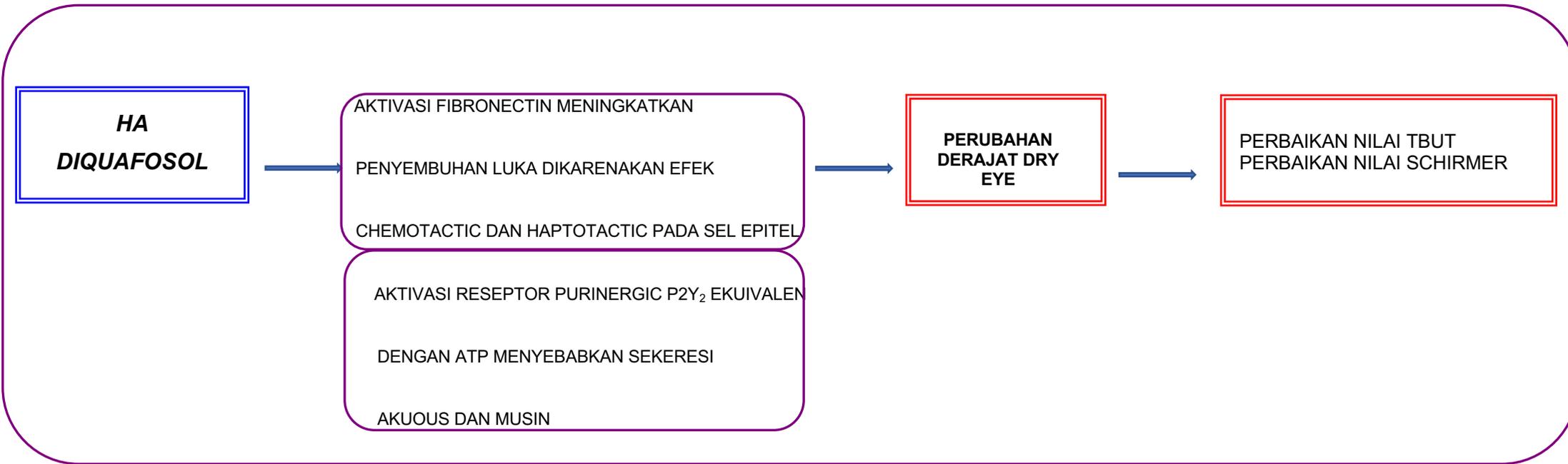
## 5. Kerangka Teori



## 6. Kerangka Konsep

- Faktor Resiko
- Kriteria inklusi
- Kriteria Eksklusi

# PENDERITA DRY EYE



-  Variabel bebas
-  Variabel antara
-  Variabel kendali
-  Variabel tergantung

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **1. Desain Penelitian**

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi eksperimental

#### **2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian direncanakan dilakukan di poliklinik mata Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanudin Makassar. Waktu penelitian selama 3 bulan atau sampai jumlah sampel terpenuhi.

#### **3. Populasi dan Sampel Penelitian**

**Populasi penelitian** adalah dry eye yang menjalani pemeriksaan di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin Makassar.

**Sampel penelitian** adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**Kriteria inklusi** adalah sebagai berikut :

1. Pasien yang didiagnosis dry eye