

PERBANDINGAN EFEK TERAPI TUNGGAL ARTIFICIAL TEARS (SODIUM CHLORIDE DAN POTASSIUM CHLORIDE) DENGAN KOMBINASI ARTIFICIAL TEARS DAN VITAMIN D (D3 CHOLICALCIFEROL) PADA PENDERITA GANGGUAN REFRAKSI YANG MENGALAMI *DRY EYE*

COMPARISON OF THE EFFECTS OF A SINGLE THERAPY OF ARTIFICIAL TEARS (SODIUM CHLORIDE AND POTASSIUM CHLORIDE) WITH COMBINATION OF ARTIFICIAL TEARS AND VITAMIN D (D3 CHOLICALCIFEROL) IN REFRACTION DISORDERS PATIENTS WHO EXPERIENCE DRY EYE

**IRMA NOVIANA ISKANDAR
C025 171 002**



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

PERBANDINGAN EFEK TERAPI TUNGGAL ARTIFICIAL TEARS (SODIUM CHLORIDE DAN POTASSIUM CHLORIDE) DENGAN KOMBINASI ARTIFICIAL TEARS DAN VITAMIN D (D3 CHOLICALCIFEROL) PADA PENDERITA GANGGUAN REFRAKSI YANG MENGALAMI *DRY EYE*

Tesis

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Mata

Disusun dan diajukan oleh :

IRMA NOVIANA ISKANDAR

C025 171 002

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN EFEK TERAPI TUNGGAL ARTIFICIAL
TEARS (SODIUM CHLORIDE DAN POTASSIUM CHLORIDE)
DENGAN KOMBINASI ARTIFICIAL TEARS DAN VITAMIN D
(D3 CHOLICALCIFEROL) PADA PENDERITA GANGGUAN
REFRAKSI YANG MENGALAMI DRY EYE**

Disusun dan diajukan oleh
IRMA NOVIANA ISKANDAR
Nomor Pokok : C025 171 002

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 5 Juli 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Dr.dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS
NIP. 19700506 200012 2 001

Pembimbing Pendamping,

dr. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes
NIP.19740522 200301 2 002



Ketua Program Studi,

Dr.dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP.19611215 198803 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof.Dr.dr.Haerani Rasidi, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196605301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul “Perbandingan Efek Terapi Tunggal Artificial Tears (Sodium Chloride Dan Potassium Chloride) Dengan Kombinasi Artificial Tears Dan Vitamin D (D3 Choliciferol) Pada Penderita Gangguan Refraksi Yang Mengalami *Dry Eye*” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS sebagai pembimbing utama dan dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes dan dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D sebagai pembimbing pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2023



IRMA NOVIANA ISKANDAR
C025 171 002

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dengan judul, **"PERBANDINGAN EFEK TERAPI TUNGGAL ARTIFICIAL TEARS (SODIUM CHLORIDE DAN POTASSIUM CHLORIDE) DENGAN KOMBINASI ARTIFICIAL TEARS DAN VITAMIN D (D3 CHOLICALCIFEROL) PADA PENDERITA GANGGUAN REFRAKSI YANG MENGALAMI *DRY EYE*"**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat, dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS sebagai pembimbing utama yang senantiasa memberi arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes dan dr. Rusdina Bte Ladju, Ph.D sebagai pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu ditengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa karya akhir ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Uiversitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerita penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanudiin.

2. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Penyakit Mata, penguji tesis, dan dosen Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, motivasi, masukan, dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa Pendidikan spesialis, serta kesediaan untuk meluangkan waktu penguji pada karya akhir ini.
3. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), selaku penguji, pembimbing Penasehat Akademik, serta dosen Bagian Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa Pendidikan spesialis, serta kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, 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, Sp.M, 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 ilmu yang telah diberikan selama proses Pendidikan

6. Kepada senior dan rekan sejawat, dr.Rannu Pirade, Sp.M (Alm), dr. Natalia Stevani, Sp.M, dr. Linda Minar, Sp.M, dr.Delvi, Sp.M, dr.Yossy, Sp.M, dr.Andi Faridah, SP.M, dr, Fitri, Sp.M, dr.Gerhana, Sp.M, dr. Ira Aldita, Sp.M, dr. Widodo, Sp.M, dr. Arandz Ruttu, Sp.M yang senantiasa membimbing, memotivasi, mendukung saya, memberi semangat untuk segera menyelesaikan Pendidikan.
7. Staf Poliklinik Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo, kak Syadida beserta tim staff laboratorium patologi klinik RS UNHAS, kak Sulhidayah, S.T beserta tim staff laboratorium penelitian lantai 6 RS. UNHAS, serta staf Prodia cabang Sudiang Makassar yang telah membantu dan memberi motivasi serta dukungan dalam proses penelitan.
8. Teman seangkatan: dr. Irma Fita Sampe, Sp.M, dr. Dewi Nugrahwati Putri, Sp.M, dr. Budhi Karoma, Sp.M, dr. Fadhlullah Latama, Sp.M yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
9. Teman-teman kandidat ujian periode Desember 2022 : dr. Desti, Sp.M, dr. Rangga, Sp.M, dr. Herin Arini, dr. Meysie, dan dr. Rachmawati, ayo dok, kita semua bisa!
10. Seluruh teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama keluarga poli tengah dr.Aisyah, dr. Lily, dr. Purna, dr. Michelle, dr. Rizaldi, dr. Fachri, dr. Maksum, dr. Dian Tris, dr.Ema, dr. Adi, dr. Fara, dr. Jihan, dr. Yusril, serta sejawat lainnya yang tidak bisa saya ucapkan satu-persatu, yang selalu memberi motivasi dan dukungan sampai saya bisa menyelesaikan Pendidikan saya, tetap saling sayang, saling mengingatkan dalam hal kebaikan.

11. Seluruh staf 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., kak Nurul Puspita, kak Murni Tamrin, kak Sri Wahyuningsi, kak Mutmainna Burhanuddin, kak Masita Rahmatullah, Pak Sudirman, kak Rukma Rahim, dan Adnan Dadang, SE, serta kak Erni yang selalu memberi dukungan dan membantu selama masa Pendidikan saya.
12. Kak Asmiati, SE yang selalu siap siaga saya repotkan membantu mencetak semua tugas-tugas saya.
13. Sahabat-sahabat saya, Sari, Filzah, Ika Krisna, Heryanti, Fransiska, Yuliana, dr.Rizka, dr.Hendra, dr.Ahmad Wahyuddin, dr.Inar, dr.Dian Permata, dr.Olivia, dr.Eka, dr.Itha Sahir, dr.Nurul Hidayah, dr.Andi Uci, dr.Suci Chadijah, dr.Nurfiani, dr.Agustinawati, dr.Ade Ulfa, dr.Alifah, dr. Pratiwi, Sp.PD, dr. Atika Nahravi, dr.Fuad Afif untuk semua motivasi, tempat bercerita, dukungan dan semua hingga saya mampu bertahan menyelesaikan Pendidikan saya

Penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua penulis, Bapak H. Iskandar dan Ibu dr.Hj. Pahimah Mante, serta saudara-saudara penulis dr. Muslim Iskandar, dr. Dessy Iriana Iskandar, Sp.PK, dr.Muhammad Haekal Hasmi, Sp.OG, drg. Andi Velaya Qasthalani Achmar, MARS. Terkhusus ucapan terima kasih untuk suami tercinta yang saya hormati, Muhammad Rachmat Putra Utama, S.E., Ak., CA., M.SA dan anak saya Muhammad Radeya Abil Maqil Makkah yang selalu menjadi penyemangat untuk segera menyelesaikan pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya jugapenulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa Pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Penyakit Mata di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap Langkah pengabdian kita. Aamiin Yaa Allah.

Makassar, Juli 2023

IRMA NOVIANA ISKANDAR
C025 171 002

ABSTARK

IRMA NOVIANA, Perbandingan Efek Terapi Tunggal Artificial Tears (Sodium Chloride Dan Potassium Chloride) Dengan Kombinasi Artificial Tears Dan Vitamin D (D3 Cholecalciferol) Pada Penderita Gangguan Refraksi Yang Mengalami *Dry Eye* (Dibimbing oleh Purnamanita Syawal, Hasnah Eka, Rusdina Bte Ladju).

Penelitian ini bertujuan menganalisa perbandingan kadar serum vitamin D dan permukaan okular pada penderita kelainan refraksi yang mendapat terapi tunggal dan terapi kombinasi.

Penelitian ini merupakan penelitian Randomized Control Trial. Sebanyak 39 sampel dibagi dalam 2 kelompok yang mendapat intervensi terapi selama 1 bulan. Sampel kemudian menjalani pemeriksaan refraksi dan skrining dry eye, serta pengambilan serum darah untuk penilaian kadar serum vitamin D dengan metode Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbaikan derajat dry eye pada kelompok penelitian terapi kombinasi ($p = 0,045$).

Kata kunci : Dry Eye, Vitamin D, Artificial Tears

ABSTRACT

IRMA NOVIANA, Comparison of the Effects of Single Therapy of Artificial Tears (Sodium Chloride and Potassium Chloride) With a Combination of Artificial Tears and Vitamin D (D3 Cholecalciferol) in Refractive Error Patients with Who Experience Dry Eye (Supervised by Purnamanita Syawal, Hasnah Eka, Rusdina Bte Ladju).

This study aims to analyze the comparison of serum levels of vitamin D and ocular surface in patients with refractive errors who received monotherapy and combination therapy.

This research is a randomized control trial. A total of 39 samples were divided into 2 groups which received therapeutic intervention for 1 month. The sample then underwent refraction examination and dry eye screening, as well as blood serum collection to assess serum vitamin D levels using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

The results showed an improvement in the degree of dry eye in the combination therapy study group ($p = 0.045$).

Keywords : Dry Eye, Vitamin D, Artificial Tears

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	iv
PRAKATA.....	v
ABSTAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I. 1. Latar Belakang Masalah	1
I. 2. Rumusan Masalah	4
I. 3. Tujuan Penelitian.....	4
I. 3.1 Tujuan Umum.....	4
I. 3.2. Tujuan Khusus.....	5
I. 4. Hipotesa Penelitian.....	5
I. 5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
II. 1. Kelainan Refraksi.....	7

II.1. 1. Miopia	8
II.1. 2. Hipermetropia	12
II.1. 3. Astigmatisme	13
II.2. Dry Eye	16
II.2.1 Patomekanisme Dry Eye.....	17
II.2.2 Klasifikasi dan Diagnosis Dry Eye	20
II.2.3 Tatalaksana Dry Eye	27
II.3. Vitamin D.....	30
II.3.1. Mekanisme Metabolisme Vitamin D	31
II.3.2. Manfaat Vitamin D pada Tubuh	35
II.3.3. Terapi Vitamin D pada Dry Eye	38
II.4. Hubungan Vitamin D dengan Gangguan Refraksi	40
II.5. Hubungan Vitamin D dengan Dry Eye	43
II.6 Hubungan Gangguan Refraksi dengan Dry Eye.....	45
II.7. Kerangka Teori	46
II.8. Kerangka Konsep.....	47
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	48
III.1. Desain Penelitian	48
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	48
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	48
III.4. Perkiraan Besar Sampel.....	50
III. 5. Metode Pengumpulan Sampel	50

III. 6. Sarana Penelitian	51
III. 7. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	52
III.8. Prosedur Penelitian	56
III. 9. Analisa Data	57
III. 10. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	57
III. 11. Alur Penelitian.....	58
BAB IV HASIL PENELITIAN	59
IV.1. Perbedaan Kadar Serum Vitamin D dan Permukaan Okular Sebelum dan Sesudah Terapi Tunggal Artificial Tears	63
IV.2. Perbedaan Kadar Serum Vitamin D dan Permukaan Okular Sebelum dan Sesudah Terapi Kombinasi Artificial Tears dan Vitamin D Oral.....	66
IV.3 Perbandingan Tingkat Keparahan Dry Eye pada Penderita Gangguan Refraksi Sebelum dan Sesudah Terapi	69
BAB V PEMBAHASAN	73
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	81
VI.1. Kesimpulan	81
VI.2. Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN.....	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Posisi titik fokus pada cahaya yang masuk dalam bola mata	8
Gambar 2.	(A) Titik jatuh cahaya pada myopia berada pada satu titik didepan retina; (B) Pada mata emetropia, titik jatuh cahaya yang masuk dalam mata berada tepat di retina	9
Gambar 3.	(A) Titik jatuh cahaya pada hipermetropia berada pada satu titik di belakang retina; (B) Sinar cahaya yang memancar dari suatu titik di retina bersifat divergen saat keluar dari mata, tampak datang dari titik jauh maya di belakang mata.....	13
Gambar 4.	Gangguan Refraksi Astigmat.	15
Gambar 5.	Patomekanisme <i>Dry Eye</i>	20
Gambar 6.	Klasifikasi <i>Dry Eye</i>	21
Gambar 7.	Formulir OSDI	26
Gambar 8.	Metabolisme Vitamin D dalam tubuh.....	32
Gambar 9.	Fisiologi Vitamin D dalam tubuh	33
Gambar 10.	Mekanisme vitamin D dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular	36

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian	60
Tabel 2. Karakteristik klinis subyek penelitian	61
Tabel 3. Analisa Gangguan Refraksi dengan Grading Dry Eye	62
Tabel 4. Perbandingan antar kelompok persentase kategori kadar vitamin D pasien <i>dry eye</i> sebelum dan sesudah perlakuan	63
Tabel 5. Evaluasi permukaan bola mata antara sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok <i>artificial tears</i>	65
Tabel 6. Perbandingan antar kelompok persentase kategori kadar vitamin D pasien <i>dry eye</i> sebelum dan sesudah perlakuan	67
Tabel 7. Evaluasi permukaan bola mata antara sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kombinasi <i>artificial tears</i> dan vitamin D	68
Tabel 8. Perbandingan tingkat keparahan dry eye antar kelompok perlakuan	70
Tabel 9. Perbandingan tingkat keparahan dry eye antara sebelum dan sesudah perlakuan	71

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik

Lampiran 2. Lembar Persetujuan

Lampiran 3. Lembar Formulir OSDI

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Gangguan refraksi terjadi bila ada ketidaksesuaian antara letak titik fokus cahaya yang jatuh dalam mata, dipengaruhi oleh kornea, lensa kristal, dan retina, serta dikontrol oleh panjang aksial bola mata. Pada masa awal setelah kelahiran, adanya kelainan refraksi pada manusia dan hewan merupakan hal yang umum terjadi. (Hou et al., 2018)

Data mengenai penyebab gangguan penglihatan terbanyak di seluruh dunia antara lain adalah gangguan refraksi yang tidak terkoreksi (48,99%), katarak (25,81%), dan penyakit degenerasi makula (4,1%). Sedangkan penyebab kebutaan terbanyak adalah katarak (34,47%), gangguan refraksi yang tidak terkoreksi (20,26%), dan glaukoma (8,30%). Di Indonesia, data mengenai prevalensi kebutaan diperoleh dari data hasil *Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB)* tahun 2014-2016. Dari data tersebut ditemukan penyebab kebutaan terbanyak untuk penduduk usia 50 tahun ke atas yaitu katarak yang tidak dioperasi, glaukoma, gangguan refraksi, pterigium, dan kelompok penyakit segmen posterior. (Ismandari, 2018)

Vitamin D (*25-hydroxy cholecalciferol-D*) termasuk dalam kelompok vitamin yang larut dalam lemak. Penelitian mengenai rendahnya kadar serum vitamin D pada

mata dapat memberikan dampak antara lain gangguan refraksi khususnya miopia, penyakit *dry eye*, serta penyakit kelainan degenerasi makula. Pada tingkat sel, vitamin D mampu mengurangi inflamasi, meningkatkan fungsi pertahanan tubuh, serta menginduksi kematian sel-sel kanker. (Rose Y. Reins et al, 2015; Chih Huang Yang et al, 2017; Yao jin et al, 2019)

Dry eye merupakan suatu penyakit multifaktorial yang mempengaruhi air mata dan permukaan okular, memberikan gejala tidak nyaman, gangguan penglihatan, dan ketidakstabilan lapisan air mata, yang berpotensi menimbulkan kerusakan pada permukaan okular, dapat berhubungan dengan penyakit sistemik seperti diabetes mellitus, penyakit tiroid, serta gangguan kolagen vaskular, dimana hal ini juga berhubungan dengan rendahnya kadar serum 25(OH)D. Penelitian mengenai pemberian suplemen vitamin D terbukti mampu mengurangi inflamasi pada permukaan okular dan membantu meningkatkan parameter lapisan air mata pada pemeriksaan *tear break up time* (TBUT). (Bae et al., 2016 ; AAO 2020-2021 Chapter 8)

Dry eye terkadang muncul bersama dengan penyakit mata lain yang dapat memperparah gejala dan perjalanan penyakitnya. Salah satunya pada pasien dengan keratokonus yang memiliki potensi tinggi mengalami *dry eye*. Prevalensi terjadinya disfungsi kelenjar meibom lebih tinggi pada pasien keratokonus, berpengaruh dalam terjadinya kasus *dry eye*. Kelenjar meibom mempengaruhi lapisan air mata yang sehat. Bila fungsinya terganggu, maka lapisan air mata pun akan terganggu dan secara normal akan meningkatkan refleks menggosok mata. Refleks menggosok mata ini sendiri

merupakan salah satu faktor etiologi mekanis pada penyakit keratokonus. Penyakit *dry eye* maupun gangguan ketidakstabilan lapisan air mata mempengaruhi keberhasilan koreksi bias pada pasien dengan keratokonus. Dimana refleks kecepatan berkedip mempengaruhi stabilitas lapisan air mata, mempengaruhi gejala penyakit *dry eye*, serta keberhasilan dalam mengoreksi refraksi. (Madrid-Costa et al., 2019)

Penyakit pada permukaan okular dan *dry eye* merupakan penyakit multifaktorial yang kompleks dimana evaluasi dan tatalaksananya memerlukan penilaian pasien yang spesifik, baik secara sistemik maupun lokal. Dalam ulasan ini, kami memberikan bukti bahwa kadar vitamin plasma harus diukur. Pembahasan mengenai suplementasi sistemik dengan vitamin A dan D berguna untuk memperbaiki tanda dan gejala pada pasien dengan penyakit gangguan permukaan okular dan *dry eye*. Suplementasi vitamin A telah umum diketahui berguna untuk meningkatkan kepadatan sel goblet dan kesehatan epitel. Sedangkan suplementasi vitamin lain (khususnya vitamin D) mungkin berdampak dalam kondisi tertentu, tetapi masih perlu untuk mendapatkan lebih banyak bukti dari penelitian yang disusun dengan tepat.

Sejauh penelusuran kepustakaan yang ada, belum banyak penelitian yang meneliti efek artificial tear dan vitamin D oral pada penderita kelainan refraksi yang mengalami *dry eye*. Karena itu peneliti tertarik untuk meneliti.

I.2. Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana perbedaan kadar serum vitamin D dan permukaan okular sebelum dan setelah terapi tunggal artificial tears pada penderita gangguan refraksi yang mengalami dry eye?
2. Bagaimana perbandingan kadar serum vitamin D dan permukaan okular sebelum dan sesudah terapi kombinasi artificial tears dan vitamin D oral pada penderita gangguan refraksi yang mengalami dry eye?
3. Bagaimana perbandingan tingkat keparahan dry eye pada penderita gangguan refraksi yang mengalami dry eye, yang mendapat terapi tunggal artificial tears serta terapi kombinasi artificial tears dan vitamin D oral?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menganalisa perbandingan kadar serum vitamin D dan permukaan okular pada penderita kelainan refraksi yang mendapat terapi tunggal dan terapi kombinasi.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa perbandingan kadar serum vitamin D dan permukaan okular sebelum dan setelah terapi tunggal artificial tears pada penderita gangguan refraksi yang mengalami dry eye
2. Menganalisa perbandingan kadar serum vitamin D dan permukaan okular sebelum dan sesudah terapi kombinasi artificial tears dan vitamin D oral pada penderita gangguan refraksi yang mengalami dry eye
3. Menganalisa perbandingan tingkat keparahan dry eye pada penderita gangguan refraksi yang mengalami dry eye, yang mendapat terapi tunggal artificial tears dan terapi kombinasi artificial tears dan vitamin D oral

I.4. Hipotesa Penelitian

Pada penderita gangguan refraksi dan *dry eye* yang diberikan terapi kombinasi vitamin D dan *artificial tears* menunjukkan perbaikan signifikan lebih baik dibandingkan bila diterapi tunggal dengan *artificial tears*.

I.5 Manfaat Penelitian

1. Diharapkan penelitian bermanfaat untuk memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar serum vitamin D dengan kejadian *dry eye* pada gangguan refraksi.
2. Data penelitian ini dapat dijadikan referensi untuk dipertimbangan bahwa vitamin D dapat dijadikan tambahan pilihan terapi pada kasus *dry eye* pada penderita gangguan refraksi.

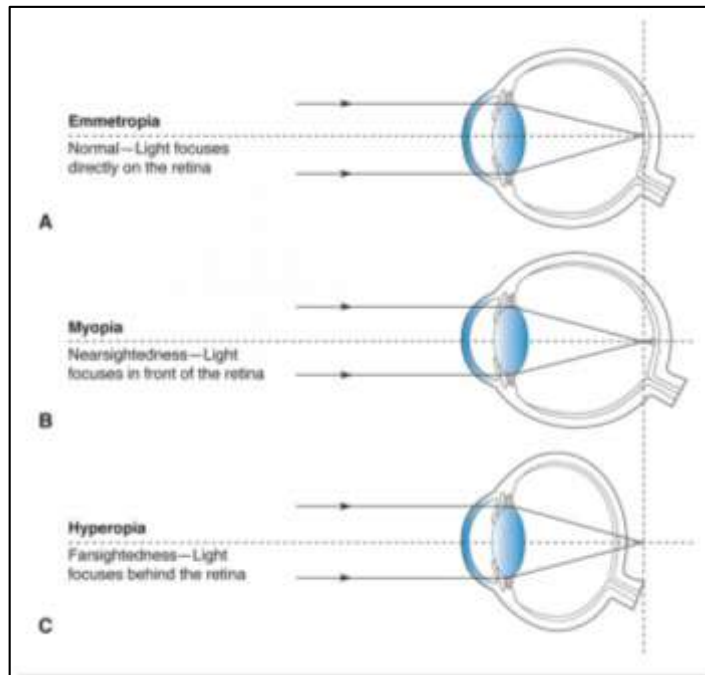
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. Kelainan Refraksi

Alur penglihatan mata normal dimulai dari retina, dimana impuls dari fotoreseptor ditransmisikan ke kiasma optik melalui saraf optik. Dalam kiasma optik, serat retina terbagi menjadi saluran optik kanan dan kiri, dimana tiap saluran optik membawa impuls untuk bidang penglihatannya masing-masing. Saluran optik mata kanan terdiri dari serat dari retina temporal ipsilateral dan retina nasal kontralateral. Hemifield yang sesuai mewakili bagian kiri dari bidang visual untuk setiap mata. (AAO 2020-2021 Chapter 2)

Saluran optik memiliki badan sel yang terletak di lapisan sel ganglion retina, berjalan bersinaps di nukleus genikulat lateral, kemudian terbagi pada perjalanan korteks visual primer (dikenal sebagai V1, striate cortex, atau Brodmann area 17), di mana impuls akan berakhir; serat yang paling inferior (mengamati bidang visual superior) mengambil satu jalur dan serat yang lebih superior (mengamati bidang visual inferior) mengikuti serat yang berbeda. Lesi di area berbeda di sepanjang jalur penglihatan menghasilkan kelainan bidang visual yang khas yang membantu melokalisir area kerusakan. (AAO 2020-2021 Chapter 3)



Gambar 1 . Posisi titik fokus pada cahaya yang masuk dalam bola mata. (A) Titik fokus pada mata emetropia berada tepat pada retina; (B) Pada miopia, titik fokus berada di depan dari retina; (C) Pada hyperopia, titik fokus berada di belakang retina. (AAO 2020-2021 Chapter 3)

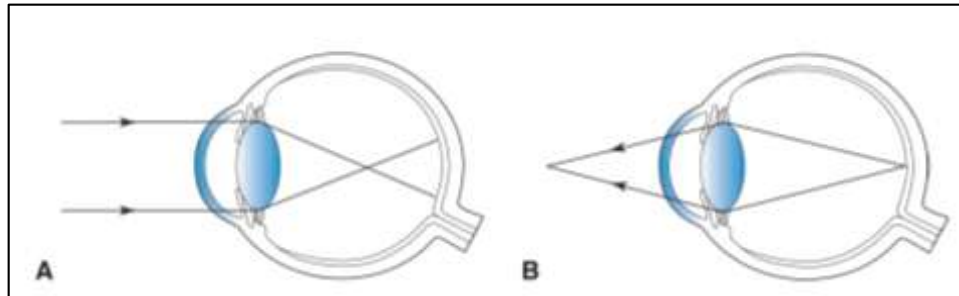
Miopia adalah faktor risiko untuk eksotropia, sementara hiperopia meningkatkan risiko esotropia, sedangkan astigmatisme dan anisometropia dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari strabismus. (Wang et al., 2021)

II.1. 1. Miopia

Miopia adalah suatu kelainan refraksi di mana objek pada jarak tak terhingga difokuskan di depan retina tanpa perlu berakomodasi. (AAO 2020-2021 Chapter 3)

Penelitian di daerah pedesaan Jepang mengungkapkan hasil yang signifikan, Dimana seorang wanita, usia muda, dan memiliki tekanan intraokular tinggi memiliki

faktor yang terkait dengan miopia tinggi. Sedangkan tinggi badan, *Body Mass Index*, kadar kolesterol, kadar glukosa, dan faktor risiko lain yang dianggap mungkin untuk miopia tinggi dalam penelitian sebelumnya dinilai tidak terkait dengan prevalensi miopia. (Hu et al., 2020)



Gambar 2. (A) Titik jatuh cahaya pada myopia berada pada satu titik didepan retina; (B) Pada mata emetropia, titik jatuh cahaya yang masuk dalam mata berada tepat di retina

Ada peningkatan panjang aksial bola mata pada pasien dewasa yang sangat rabun. Individu yang lebih tua dengan stafiloma posterior retina lebih rentan untuk mengalami peningkatan panjang aksial yang lebih besar. Perkembangan stafiloma posterior retina seiring bertambahnya usia dianggap sebagai faktor penting untuk *progress* peningkatan panjang aksial pada orang dewasa dengan miopia tinggi. (Saka et al., 2010)

Adanya penurunan panjang aksial bola mata terkait usia sebagian besar berkaitan dengan perubahan bertahap dalam populasi, seperti peningkatan panjang tubuh dan tingkat pendidikan. Namun hal ini dilemahkan oleh bias kecil pada alat

pengukuran yang digunakan, serta adanya perubahan lentikular dan penipisan arteri koroid secara bertahap dan nyata. (Rozema & Ní Dhubhghaill, 2020)

Ketebalan badan silia meningkat bersama dengan meningkatnya miopia dan panjang aksial. Ketebalan otot siliaris maksimal dan sudut apikal meningkat secara signifikan selama akomodasi, hal ini menunjukkan pola pergerakan otot siliaris ke sisi dalam. Pengukuran ketebalan maksimum otot siliaris dan sudut apikal dapat dipertimbangkan sebagai parameter perubahan akomodatif pada otot siliaris, seperti yang dapat diukur oleh biomikroskop ultrasound. (Jeon et al., 2012; Oliveira et al., 2005)

Peningkatan panjang aksial dan gangguan refraksi yang lebih tinggi, sesuai dengan suatu keadaan mata yang rabun, memiliki hubungan yang secara signifikan dengan lebih sedikit gerakan otot siliaris pada rangsangan akomodatif. Gerakan otot siliaris yang berkurang dapat berdampak pada peningkatan derajat dan perkembangan miopia. (Jeon et al., 2012)

Penelitian pertama menggunakan segmen anterior *Optical Coherence Tomography* (AS-OCT) yang melaporkan karakteristik biometrik in vivo dari otot siliaris manusia saat relaksasi dan berkontraksi pada orang dewasa melalui penelitian kohort yang relatif besar, menemukan otot siliaris lebih panjang pada mata dengan miopia aksial, dan terdapat asimetri nasal-temporal pada perubahan morfologi dan akomodatif pada semua kelompok kelainan refraksi. Perubahan akomodasi utama yang

dievaluasi adalah pemendekan panjang otot, terutama di bagian anterior, dan penebalan pada suatu titik 25% dari total panjang posterior *scleral spur*. Temuan ini mendukung teori yang diterima secara luas dari anterior serta pergeseran ke dalam massa otot siliaris manusia selama akomodasi. (Sheppard & Davies, 2010)

Otot siliaris secara signifikan ditemukan lebih panjang, pada seluruh bagian dan panjang anterior, pada mata dengan panjang aksial yang lebih besar. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara sisi nasal dan temporal dalam ukuran panjang otot siliaris yang diidentifikasi. Ukuran proporsional ketebalan otot siliaris diukur pada jarak tetap 2 mm posterior ke *scleral spur*, menunjukkan kecenderungan menjadi lebih tebal pada aksial bola mata yang lebih panjang. Mengenai karakteristik ketebalan nasal dan temporal, secara signifikan ditemukan lebih tebal pada sisi temporal. Ada kemungkinan bahwa respon kontraksi yang lebih kuat akan terjadi pada sisi di mana otot siliaris paling tebal. Pemendekan akomodatif yang lebih besar dari bagian anterior otot siliaris di sisi temporal. (Sheppard & Davies, 2010)

Pada pemeriksaan miopia ditemukan perubahan sifat biomekanik sklera. Selama tahap awal perkembangan miopia, susunan serat sklera tampak normal. Pada mata pada stadium lanjut miopia progresif, mulai tampak kelainan yang nyata. Bundel serat kolagen yang menyusun struktur sklera dasar menipis dan atrofi. Serat tampak menyempit dan terpisah satu sama lain. Dalam kebanyakan kasus, ektasia sklera muncul di segmen posterior bola mata; kondisi ini dilambangkan sebagai stafiloma posterior. Terkadang sklera yang menipis memiliki ketebalan kurang dari 100 nm.

Struktur sklera patologis kemungkinan merupakan dampak dari fibrogenesis kolagen yang menyimpang, yang menghasilkan metabolisme kolagen yang abnormal. Area ekuator pada mata miopia juga menipis dan mungkin menunjukkan ektasia. Baik pada polus posterior dan seluruh lapisan sklera yang melemah berkontribusi terhadap peregangan dan pemanjangan mata yang berlebihan. Miopia degeneratif biasanya dikaitkan dengan peregangan bola mata yang bertekanan akibat cairan. (Sergienko & Shargorogska, 2012)

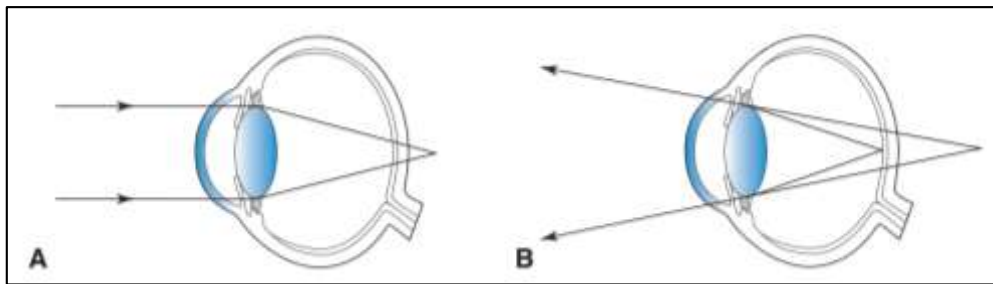
Dalam kasus rabun jauh ringan, mata mungkin dapat kompensasi tanpa lensa korektif. Dalam kasus lain, dokter mata dapat meresepkan kacamata atau lensa kontak untuk mengoreksi rabun jauh secara optik dengan mengubah cara cahaya masuk ke mata. Beberapa orang mungkin tidak menyadari adanya masalah dengan penglihatan mereka, terutama ketika mereka masih berusia muda. Rabun jauh biasanya sudah ada sejak lahir dan cenderung diturunkan dalam keluarga. Hal ini dapat ditangani dengan kacamata atau lensa kontak. Pilihan pengobatan lainnya adalah operasi. (Upadhyay, 2015)

II.1. 2. Hipermetropia

Rabun jauh, atau hiperopia adalah kondisi penglihatan di mana objek yang jauh biasanya terlihat dengan jelas, tetapi objek yang dekat tidak mencapai fokus yang tepat. Rabun jauh terjadi jika bola mata terlalu pendek atau kelengkungan kornea terlalu sedikit, sehingga cahaya yang masuk ke mata tidak terfokus dengan benar. Gejala

umum rabun jauh adalah kesulitan dalam berkonsentrasi dan mempertahankan fokus yang jelas pada objek dekat, ketegangan mata, kelelahan dan/atau sakit kepala setelah bekerja dekat, mata terasa perih atau terbakar, lekas marah atau gugup setelah konsentrasi terus-menerus.(Schiefer et al., 2016; Upadhyay, 2015)

Untuk orang dengan hiperopia yang signifikan, penglihatan bisa kabur untuk objek pada jarak berapa pun, baik dekat ataupun jauh. Ini adalah gangguan fokus mata, bukan penyakit mata .(Upadhyay, 2015)



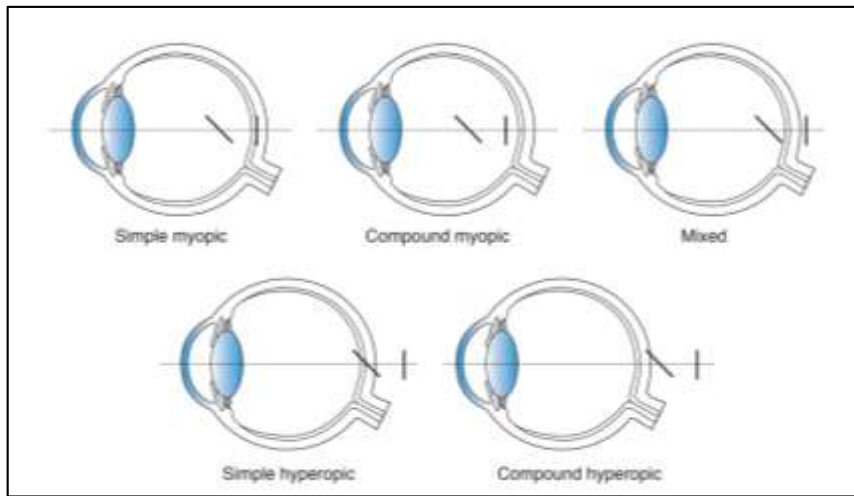
Gambar 3. (A) Titik jatuh cahaya pada hipermetropia berada pada satu titik di belakang retina; (B) Sinar cahaya yang memancar dari suatu titik di retina bersifat divergen saat keluar dari mata, tampak datang dari titik jauh maya di belakang mata. (AAO 2020-2021 Chapter 3)

II.1. 3. Astigmatisme

Astigmatisme (dari bahasa Yunani “a” yang berarti ketiadaan dan “stigma” yang berarti titik) adalah kelainan refraksi (ametropia) yang terjadi ketika sinar sejajar cahaya yang masuk ke mata non-akomodasi tidak terfokus pada retina. Astigmatisme dapat dibagi menjadi kategori bawaan dan didapat. Astigmatisme kategori didapat,

mungkin sekunder untuk keadaan penyakit tertentu atau akibat dari operasi mata atau trauma. Astigmatisme memiliki etiologi multifaktorial dan dapat timbul dari kornea, lensa, dan bahkan retina. Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki pengaruh genetika pada perkembangan astigmatik. Namun, penelitian tentang genetika dan astigmatisme menyajikan beberapa hasil yang bertentangan. baik faktor genetik dan lingkungan memiliki peran dalam perkembangan astigmatisme. Kemungkinan penyebab lain termasuk interaksi mekanis antara kornea dan kelopak mata dan/atau otot ekstraokular atau model umpan balik visual di mana astigmatisme berkembang sebagai respons terhadap isyarat visual.(Kaimbo & Kaimbo, 2014)

Mata seseorang secara alami berbentuk seperti bola. Dalam keadaan normal, ketika cahaya masuk ke mata akan dibiaskan, atau menekuk secara merata, menciptakan pandangan objek yang jelas. Namun, mata penderita astigmatisme lebih berbentuk seperti bola atau punggung sendok. Pada penderita ini, ketika cahaya masuk ke mata, cahaya akan dibiaskan lebih ke satu arah daripada yang lain, sehingga hanya sebagian objek yang menjadi fokus pada satu waktu. Objek pada jarak berapa pun dapat terlihat buram dan bergelombang. Untuk masalah penglihatan karena astigmatisme, kacamata, lensa kontak, dan bahkan prosedur koreksi penglihatan adalah semua pilihan pengobatan yang memungkinkan.(Read et al., 2007; Schiefer et al., 2016)



Gambar 4. Gangguan Refraksi Astigmat. Tambah lokasi garis yang menyatakan titik fokus terhadap retina menentukan jenis astigmat. (AAO 2020-2021 Chapter 3)

Astigmatisme terjadi ketika sinar datang tidak bertemu pada satu titik fokus. Kornea mata normal memiliki kelengkungan yang seragam, dengan menghasilkan kekuatan pembiasan yang sama di seluruh permukaannya. Sebagian besar kornea astigmatik juga normal. Pada beberapa individu, bagaimanapun, kornea tidak seragam dan kelengkungan lebih besar dalam satu meridian dari yang lain, seperti sepak bola sebagai bola rugby. Sinar cahaya yang dibiaskan oleh kornea ini tidak dibawa ke satu titik fokus, dan bayangan retina dari objek yang jauh dan dekat menjadi kabur dan mungkin tampak melebar atau memanjang. Astigmatisme total dapat dibagi menjadi astigmatisme kornea (atau keratometrik), astigmatisme lentikular, dan astigmatisme retina. Kebanyakan astigmatisme berasal dari kornea. (Kaimbo & Kaimbo, 2014)

II.2. Dry Eye

Dry eye adalah suatu gangguan pada fungsi aliran lakrimal, dimana aliran lakrimal merupakan sistem yang terdiri dari kelenjar lakrimal, permukaan bola mata (kornea, konjungtiva, dan limbus), kelopak mata, serta saraf sensorik dan motorik yang menghubungkan komponen-komponen ini. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Dry eye menjadi salah satu keluhan paling umum pada mata yang menjadi alasan untuk pasien berobat ke dokter mata. Hal ini umum terjadi seiring dengan bertambahnya usia, mempengaruhi sekitar 10% individu usia 30-60 tahun dan 15% orang dewasa yang berusia lebih dari 65 tahun. Sebagian besar studi epidemiologi menunjukkan prevalensi *dry eye* lebih tinggi pada wanita; namun *dry eye* juga dapat mempengaruhi semua kelompok ras dan etnis secara merata. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Penelitian mengenai penyakit *dry eye* di kalangan mahasiswa Thailand, berdasarkan survei saat ini, sekitar 8 dari 100 siswa terpengaruh oleh kondisi penggunaan lensa kontak dan lama waktu kegiatan di depan layar yang tinggi lebih dari delapan jam adalah dua faktor risiko signifikan yang dapat dimodifikasi dari penyakit *dry eye* pada mahasiswa universitas Thailand. Temuan ini dapat meningkatkan kesadaran penyakit *dry eye* pada populasi pemuda dan memberikan informasi berharga untuk promosi kesehatan masyarakat di kalangan mahasiswa. (Supiyaphun et al., 2021)

II.2.1. Patomekanisme Dry Eye

Adanya hiperosmolaritas produksi air mata yang menekan epitel permukaan dan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang mengganggu hubungan antara sel epitel superfisial. Sel T kemudian menginfiltrasi epitel dan menghasilkan sitokin seperti tumor nekrosis faktor- α dan interleukin-1. Sitokin ini mempercepat pelepasan sel epitel dan apoptosis. Hal ini menyebabkan gangguan lebih lanjut dan masuknya sel-sel inflamasi. Mekanisme ini juga menyebabkan hiperomolaritas air mata, sehingga menciptakan suatu lingkaran setan. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Salah satu klasifikasi dari *dry eye* membagi kelompok pasien dengan defisiensi air mata dan pasien dengan *dry eye* akibat evaporatif. Namun, seorang pasien *dry eye* bisa saja memiliki elemen dari kedua kondisi tersebut. Pada kelompok pasien dengan defisiensi air mata, terjadi inflamasi yang diperantarai sel-T pada kelenjar lakrimal yang menyebabkan berkurangnya produksi air mata dan penyebaran mediator inflamasi pada permukaan okular. Pada kelompok pasien *dry eye* evaporatif, kelainan utama berada pada disfungsi kelenjar meibom, di mana perubahan metabolisme lipid meibom menyebabkan transisi dari lemak tak jenuh ke lemak jenuh, yang mengakibatkan obstruksi kelenjar. Hal ini menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata, penguapan air mata dan hiperosmolaritas, yang memulai siklus inflamasi. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

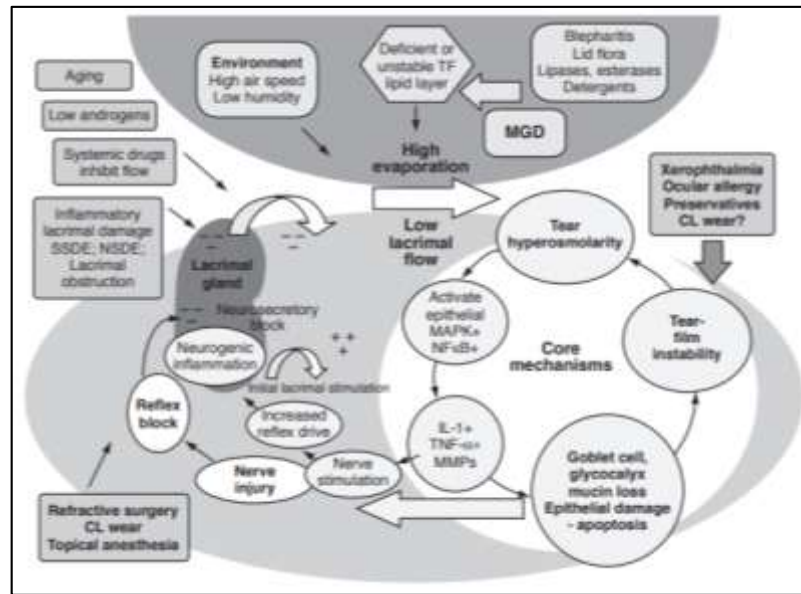
Ketidakstabilan lapisan air mata juga dapat dipicu oleh kondisi lain, termasuk kondisi xerophthalmia, alergi mata, pemakaian lensa kontak, diet tinggi asam lemak

esensial n-6 hingga n-3 (*marine omega-3 fatty acid*), diabetes mellitus, merokok, meonton video dalam waktu lama, dan penggunaan jangka panjang golongan obat-obatan tertentu yang mengandung pengawet topikal seperti benzalkonium klorida. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Adanya defek epitel akan merangsang tepi perifer saraf pada kornea, menimbulkan gejala seperti ketidaknyamanan permukaan okular, peningkatan refleks berkedip, dan berpotensi meningkatkan refleks kompensasi sekresi kelenjar lakrimal. Hilangnya lapisan musin pada permukaan okular berperan terhadap timbulnya gejala *dry eye* dengan meningkatkan resistensi gesekan antara kelopak mata dan bola mata. Selama periode stimulasi saraf kornea ini, masukan refleks yang tinggi dapat menyebabkan peradangan neurogenik di dalam kelenjar lakrimal. ((Seen, 2018) AAO 2020-2021 Chapter 8)

Berbagai faktor memiliki potensi untuk sementara meningkatkan beban *reactive oxygen species* dalam air mata dan permukaan mata. Pertahanan antioksidan sangat penting dalam menjaga tingkat *reactive oxygen species* di bawah yang akan menginduksi sinyal stres yang berlebihan. Berbagai protein/enzim antioksidan akan diregulasi ketika tingkat *reactive oxygen species* meningkat, yang dapat memberikan umpan balik negatif untuk menahan tingkat pensinyalan stres atau tingkat *reactive oxygen species* itu sendiri. *Reactive oxygen species* yang tidak ditangani secara langsung dapat merusak struktur lapisan lipid air mata, serta selubung mielin saraf permukaan mata, yang menyebabkan berbagai proses yang menyebabkan *dry eye*.

Seperti hilangnya sel goblet menyebabkan penurunan produksi musin dan penurunan kelembaban kornea, dan juga dapat berkontribusi pada dis-regulasi imun. Sinyal stres merupakan penyebab utama peradangan. Infiltrasi sel imun memiliki dampak luas pada kelenjar lakrimal, kelenjar meibom, serta permukaan mata; peradangan kronis akhirnya mengurangi komponen air mata dan mengganggu kualitas/stabilitas lapisan air mata. Pada pasien yang memiliki kecenderungan seperti penderita diabetes dan pasien yang menjalani operasi bedah refraktif kornea, risiko neuropati sensorik kornea akan meningkat, dan ini dapat mempengaruhi penyembuhan luka pada permukaan okular, dan berdampak pada jumlah air mata yang dihasilkan melalui unit fungsional lakrimal. Hal ini menunjukkan bagaimana *reactive oxygen species* memainkan peran integral dalam terjadinya siklus dry eye. Pemberian komponen air mata buatan saja tanpa mengatasi *reactive oxygen species* tidak akan mungkin menghentikan siklus dry eye dan tidak menjadi bentuk pengobatan definitif. (Seen, 2018)

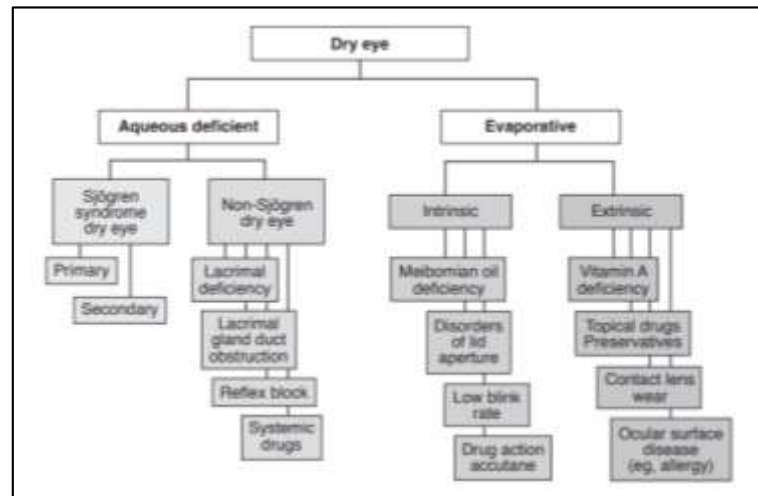


Gambar 5. Patomekanisme *Dry Eye* (AAO 2020-2021 Chapter 8, p.54)

II.2.2. Klasifikasi dan Diagnosis Dry Eye

Gejala klinis defisiensi air mata yaitu adanya iritasi ringan pada permukaan okular hingga penyakit kronik. Pasien biasanya mengeluhkan adanya rasa terbakar pada mata, sensasi kering, fotofobia, dan penglihatan kabur. Gejala cenderung memburuk menjelang sore hari, setelah penggunaan fokus mata yang lama (diperburuk oleh berkurangnya tingkat kedipan yang terkait dengan penggunaan komputer dan gadget), atau setelah paparan lingkungan yang ekstrem (misalnya tingkat kelembaban udara yang lebih rendah terkait dengan pemanasan suhu dalam ruangan). Dokter dapat dengan cepat menilai dry eye dengan melakukan "tes tatapan", yaitu setelah beberapa kedipan, pasien diminta untuk melihat grafik ketajaman visual; Dimana jarak waktu

sampai gambar terlihat kabur normalnya harus lebih dari 8 detik. (AAO 2020-2021 Chapter 8)



Gambar 6. Klasifikasi *Dry Eye* (AAO 2020-2021 Chapter 8, p.55)

Tanda-tanda defisiensi air mata termasuk hiperemia konjungtiva bulbar, penurunan *tear meniscus*, permukaan kornea yang irreguler, dan adanya defek pada permukaan film air mata. Pemeriksaan slit-lamp pada meniskus inferior (yang biasanya tingginya 1,0 mm dan cembung) merupakan evaluasi tambahan yang penting. Meniskus air mata yang berkurang secara signifikan dianggap tidak normal. Keratopati epitel, yang dapat halus dan granular, kasar, atau konfluen, paling baik ditunjukkan setelah pemberian pewarna lissamine green, rose bengal, atau fluorescein. Pewarnaan rose bengal dan lissamine green bisa lebih sensitif daripada pewarnaan fluorescein dalam mengungkapkan kasus awal atau ringan keratokonjungtivitis sicca (KCS) karena pewarnaan tersebut menodai epitel yang rusak. Pewarnaan dapat terlihat pada limbus

nasal dan temporal dan/atau kornea paracentral inferior (pewarnaan paparan). Pengeluaran sekret sering terjadi pada pasien dengan OAT sedang sampai berat dan pada mereka dengan konjungtivitis menular; akibatnya, ATD sering salah didiagnosis sebagai konjungtivitis menular. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Pada defisiensi air mata yang parah, filamen (untaian sel epitel yang mengalami degenerasi yang menempel pada permukaan kornea di atas inti lendir) dan plak mukosa dapat terlihat. Keratopati filamen bisa sangat menyakitkan, karena untaian ini melekat erat pada permukaan yang kaya akan persarafan epitel. Penipisan kornea marginal atau parasentral dan bahkan perforasi dapat terjadi pada dry eye yang parah. Berkedip tidak lengkap sering dicatat. Penyakit lanjut mungkin juga melibatkan kalsifikasi kornea (band keratopathy), terutama yang berhubungan dengan obat topikal tertentu (terutama obat glaukoma), dan keratinisasi kornea dan konjungtiva. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Gejala dry eye evaporatif terdiri dari rasa terbakar, sensasi benda asing, kemerahan pada kelopak mata dan konjungtiva, dan penglihatan kabur yang memburuk di pagi hari. Tanda-tanda klinis yang berhubungan dengan penyakit evaporatif biasanya terbatas pada margin kelopak mata posterior, meskipun pasien kadang-kadang memiliki perubahan seboroik yang terkait pada margin kelopak mata anterior. Margin kelopak mata posterior sering tidak teratur dan memiliki telangiectasis yang menonjol pembuluh darah yang mengalir dari tepi posterior ke anterior kelopak mata. Lubang kelenjar meibom mungkin cemberut atau menunjukkan metaplasia, dengan bahan putih memanjang melalui lubang kelenjar. Mereka juga dapat menjadi tergeser ke posterior

pada margin kelopak mata. Pada penyakit aktif, sekresi meibom mungkin keruh, lebih kental, atau bahkan seperti keju. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Seperti yang telah dibahas, kelainan utama pada dry eye evaporatif adalah disfungsi kelenjar meibom, yang oleh Lokakarya Internasional tentang Disfungsi Kelenjar Meibom diklasifikasikan sebagai persalinan tinggi (yaitu, hipersekresi) atau persalinan rendah. Pengiriman rendah dibagi lagi menjadi hiposekresi atau obstruktif. MGD obstruktif dapat berupa sikatrik (misalnya, trachoma, pemfigoid membran mukosa, atau atopi), atau nonsicatricial (misalnya, dermatitis seboroik, rosacea, atau atopi). Disfungsi kelenjar Meibom lebih sering terjadi pada orang etnis Asia daripada orang kulit putih. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Kadang-kadang, seorang pasien bergejala tetapi tidak memiliki tanda-tanda klinis yang jelas dari penyakit kelenjar meibom. Kelenjar meibom tampak normal; namun, dengan kompresi ringan, obstruksi kelenjar terdeteksi. Ekspresi yang lebih kuat menghasilkan sekresi filamen tipis, yang disebabkan oleh penyempitan bagian distal duktus, dekat orifisium. Kondisi ini diyakini sebagai prekursor penyakit yang tampak secara klinis. Ekspresi kelenjar dapat dilakukan menggunakan kapas atau perangkat genggam yang tersedia secara komersial. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Atrofi yang luas dari asinus kelenjar meibom dapat terjadi setelah bertahun-tahun peradangan akibat disfungsi kelenjar meibom, sehingga kompresi kelopak mata tidak menghasilkan ekspresi sekresi kelenjar meibom. Atrofi asinus kelenjar meibom

dan gangguan arsitektur kelenjar dapat ditunjukkan dengan pemendekan atau tidak adanya garis vertikal kelenjar meibom, yang dapat ditunjukkan dengan transiluminasi kelopak mata everted menggunakan lampu otot atau fotografi inframerah. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Pecahnya air mata adalah ukuran fungsional stabilitas film air mata. Pada disfungsi kelenjar meibom, stabilitasnya terganggu, menyebabkan air mata cepat pecah (TBUT). Setelah strip fluorescein yang dibasahi dengan saline steril telah diterapkan pada konjungtiva tarsal, film air mata dievaluasi menggunakan sinar lebar slit lamp dengan iluminasi biru kobalt. Ini harus dilakukan sebelum manipulasi kelopak mata atau pemberian tetes lainnya. Tetes kombinasi fluorescein-anestesi tidak direkomendasikan untuk tujuan ini, karena fluorescein yang berlebihan biasanya ditanamkan dan anestesi dapat mempengaruhi permukaan okular. Selang waktu antara kedipan terakhir dan munculnya titik kering pertama yang terdistribusi secara acak pada kornea adalah *tear break up time*. Munculnya bintik-bintik kering dalam waktu kurang dari 10 detik dianggap tidak normal. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Temuan klinis tambahan pada disfungsi kelenjar meibomian termasuk gumpalan busa di meniskus air mata di sepanjang kelopak mata bawah, injeksi konjungtiva bulbar dan tarsal, reaksi papiler pada tarsus inferior, pewarnaan linier di sepanjang kornea inferior dan konjungtiva inferior, episkleritis, infiltrat epitel dan subepitel marginal, kornea. neovaskularisasi atau pannus, dan jaringan parut atau penipisan kornea. Vaskularisasi kornea lebih khas pada disfungsi kelenjar meibom,

sedangkan pewarnaan punggata lebih khas pada blefaritis stafilokokus. Pasien dengan disfungsi kelenjar meibomian sering mengalami *acne rosacea*. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Dalam mendiagnosa *dry eye*, formulir *Ocular Score Disease Index* (OSDI) pada gambar 7 dinilai memiliki sensitivitas dan spesifitas yang cukup tinggi, didukung dengan pemeriksaan objektif evaluasi *tear break up time* dan tes *Schirmer*.(Balasopoulou et al., 2017)

OSDI adalah instrumen yang valid dan dapat diandalkan untuk mengukur tingkat keparahan penyakit *dry eye*, dan memiliki sifat psikometrik yang diperlukan untuk digunakan sebagai titik akhir dalam uji klinis. Walaupun pada pemeriksaan *Dry Eye Questionnaire-5* dinilai lebih sensitif pada pasien dengan gejala yang lebih ringan. Oleh karena itu, pasien dengan skor OSDI negatif harus dievaluasi ulang dengan *Dry Eye Questionnaire -5*. (Balasopoulou et al., 2017; Schiffman et al., 2000)

Ocular Surface Disease Index® (OSDI®)²

Ask your patients the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

Have you experienced any of the following <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light? ..	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned? ..	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

Add subtotals A, B, and C to obtain D
(D = sum of scores for all questions answered)

Total number of questions answered
(do not include questions answered N/A)

Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI® score.

Gambar 7. Form OSDI

II.2.3. Tatalaksana Dry Eye

Sebelum menentukan terapi yang tepat untuk kasus *dry eye*, dilakukan pemeriksaan teliti pada konjungtiva, pemeriksaan sindrom kelopak mata floppy, evaluasi keratokonjungtivitis limbal superior, evaluasi lagofthalmus pada malam hari, dan gangguan anatomi dan eksogen lainnya yang dapat menyebabkan gejala menyerupai *dry eye*. Pemeriksa juga harus menentukan apakah pasien memiliki kondisi gangguan sistemik terkait (misalnya, penyakit Parkinson atau pemfigoid membran mukosa) atau riwayat penggunaan obat yang dapat menyebabkan *dry* (seperti obat dengan sifat antihistamin atau antikolinergik). Defisiensi produksi air mata dan *dry eye* tipe evaporatif sering terjadi bersamaan. Intervensi terapeutik tertentu, seperti suplemen air mata buatan, siklosporin topikal, kortikosteroid topikal, dan suplemen asam lemak omega-3, sangat membantu untuk kedua kondisi tersebut. Namun, perawatan tertentu untuk defisiensi air mata dapat memperburuk *dry eye* tipe evaporative, seperti oklusi punctum dengan adanya disfungsi aktif kelenjar meibom meningkatkan retensi sekresi meibom toksik. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Pemilihan modalitas pengobatan untuk pasien dengan defisiensi air mata sangat tergantung pada tingkat keparahan penyakit mereka. Karena merokok merupakan faktor risiko *dry eye*, saran harus diberikan tentang penghentian. Mungkin juga tepat untuk memodifikasi lingkungan pasien dalam upaya mengurangi penguapan lapisan air mata; pelembab udara dan/atau pelindung kelembapan pada kacamata dapat membantu pada kasus yang parah. Mengubah atau menghentikan obat topikal atau sistemik yang

dapat menyebabkan kondisi harus dipertimbangkan, meskipun hal ini tidak selalu praktis. Beta-blocker topikal telah dikaitkan dengan peningkatan insiden dry eye, dan banyak obat sistemik (diuretik, antihistamin, dan obat antikolinergik dan psikotropika) menurunkan produksi air mata dan meningkatkan gejala dry eye. Obat ini harus dihindari sebisa mungkin pada pasien dengan gejala defisiensi air mata. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Suplementasi makanan dengan asam lemak omega-3 telah terbukti meningkatkan produksi air mata dan volume air mata pada usia rata-rata. Ikan tertentu (misalnya, salmon, tuna, cod, flounder) dan krustasea (udang dan kepiting), minyak biji rami (flexseed), sayuran berdaun gelap, dan kenari kaya akan asam lemak omega-3, yang menghambat eikosanoid dan sitokin proinflamasi. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Pada dry eye evaporatif, manajemen didasarkan pada tahap disfungsi kelenjar meybom. Kebersihan kelopak mata adalah perawatan utama. Aplikasi kompres hangat pada kelopak mata dua kali sehari selama 3-5 menit mencairkan sekresi kelenjar meibom yang kental dan melunakkan krusta yang melekat pada tepi kelopak mata. Pasien harus diperingatkan untuk menghindari panas yang berlebihan atau tidak merata jika microwave digunakan untuk kompres. Aplikasi panas harus diikuti dengan pijatan kelopak mata sedang sampai kuat untuk mengekspresikan sekresi meibom yang tertahan. Pijat kelopak mata dapat diikuti dengan pembersihan tepi kelopak mata yang tertutup dengan waslap bersih atau pembalut yang tersedia di pasaran. Suatu larutan

yang dibuat dengan sampo dan air yang tidak menyebabkan iritasi atau larutan yang tersedia secara komersial yang dirancang untuk tujuan ini dapat memudahkan pembersihan. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Penggunaan antibiotik topikal jangka pendek atau berkala mengurangi jumlah bakteri pada margin kelopak mata. Solusi oftalmik azitromisin topikal mungkin sangat berkhasiat, karena merupakan antibiotik lipofilik yang mengurangi produksi lipase bakteri dan meningkatkan komposisi lipid meibom. Viskositas tetesan yang tinggi memperpanjang waktu kontak dan membantu penetrasinya ke dalam kelenjar. Penggunaan jangka panjang antibiotik topikal atau dosis sub terapeutik dapat mengakibatkan perkembangan organisme resisten. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Kortikosteroid topikal mungkin diperlukan untuk waktu yang singkat pada kasus dengan inflamasi sedang sampai berat, terutama jika terdapat infiltrat kornea dan vaskularisasi. Pasien yang diobati dengan kortikosteroid topikal harus diperingatkan tentang potensi komplikasi yang terkait dengan penggunaan jangka panjang. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

Pasien dengan blepharitis dan disfungsi kelenjar meybomian obstruktif mendapat manfaat dari perubahan pola makan dan suplementasi omega-3. Dalam sebuah penelitian, penggunaan suplemen nutrisi omega-3 1000 mg 3 kali sehari selama 1 tahun ditemukan untuk memperbaiki gejala, stabilitas lapisan air mata, dan sekresi meibom. Dalam studi lain, suplementasi dengan minyak ikan tidak menunjukkan efek

yang signifikan pada komposisi lipid meibum atau laju penguapan air mata, tetapi produksi air mata rata-rata dan volume air mata meningkat. Oleh karena itu, mekanisme kerja suplementasi omega-3 untuk disfungsi kelenjar meibom belum dapat dipastikan. (AAO 2020-2021 Chapter 8)

II.3. Vitamin D

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak. Terbagi menjadi 2 turunan, *cholecalciferol* (Vitamin D3) dan *ergocalciferol* (Vitamin D2). Dalam tubuh, vitamin D *cholecalciferol* berasal dari sintesis kolesterol setelah tubuh terekspos cahaya matahari. Sedangkan sumber vitamin D *ergocalciferol* diperoleh dari makanan seperti hati, telur, ikan, dan susu. (Handbook of Nutrient, Diet, and The Eye)

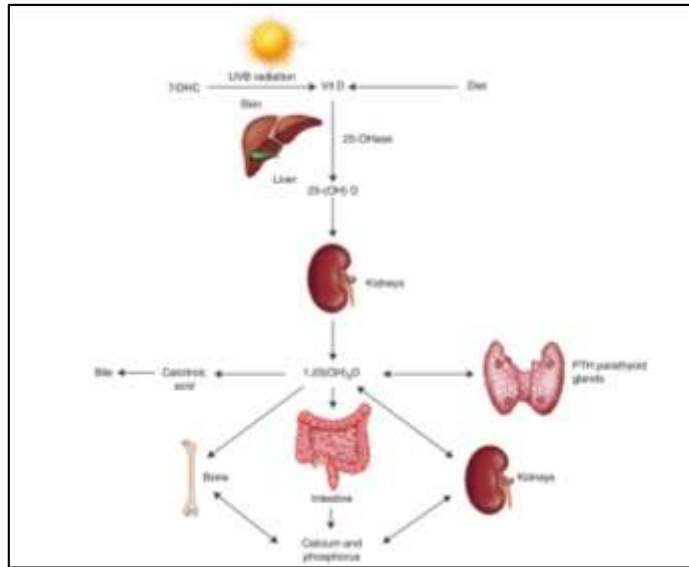
Vitamin D diproduksi di kulit dari *7-dehydrocholesterol* (7-DHC), dihidroksilasi pertama di hati (dan jaringan lain) menjadi *25-hydroxyvitamin* (25OHD), dan kemudian di ginjal (dan jaringan lain) menjadi *1,25-dihydroxyvitamin-D* (1,25(OH)₂D), dengan katabolisme berikutnya dari 25OHD dan 1,25(OH)₂D menjadi 24 (dan 23) bentuk hidroksi, 24,25(OH)₂D dan 1,24,25(OH)₃D atau 1,23,25(OH)₃D. (Bikle, 2020)

Kadar serum 25(OH)D yang cukup sangat penting untuk mengoptimalkan kesehatan manusia. Ada konsensus yang berkembang bahwa kisaran optimal untuk nilai 25(OH)D terletak di atas 30 hingga 32 ng/mL (75-80 nmol/L) untuk sebagian

besar populasi, dan tampaknya bijaksana bahwa orang yang berisiko tinggi kekurangan vitamin D dan /atau gangguan defisiensi vitamin D memiliki serum 25(OH)D yang dinilai. Vitamin D benar-benar luar biasa karena memainkan peran kunci dalam berbagai fungsi fisiologis.(Lappe, 2011)

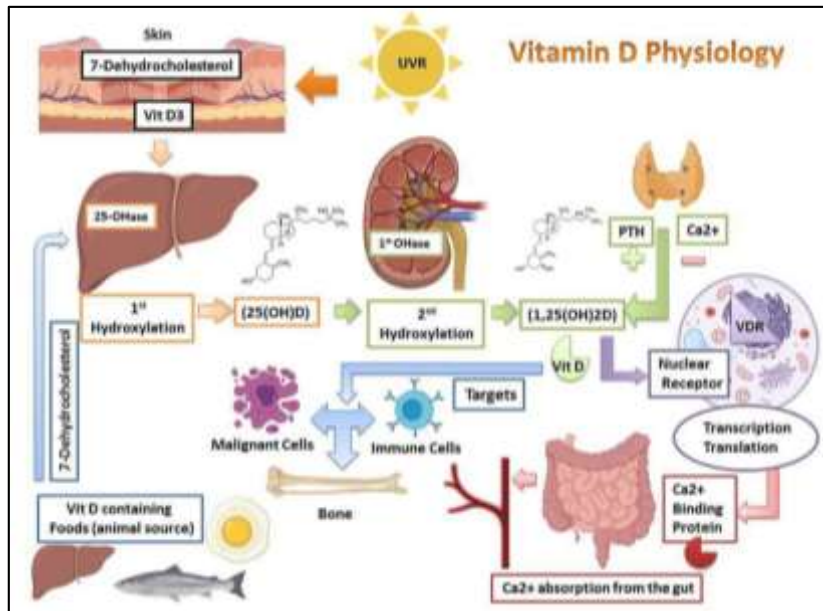
II.3.1. Mekanisme Metabolisme Vitamin D

Vitamin D₃ diproduksi melalui penyinaran ultraviolet B (UVB), mengubah prekursor 7-dehidrokolesterol (7-DHC) menjadi previtamin D₃ pada kulit manusia; previtamin D₃ akan berubah menjadi vitamin D₃. Vitamin D juga dapat diperoleh melalui pola makan. Vitamin D diubah menjadi kalsidiol, 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D₃) oleh enzim D-25-hidroksilase dalam hati. Bentuk vitamin D yang aktif secara biologis, kalsitriol (1,25(OH)₂D₃), diubah dari kalsidiol di ginjal. Calcitriol adalah hormon, yang bekerja pada organ target seperti usus, ginjal, dan tulang. Kadar vitamin D₃ diatur oleh berbagai faktor, diantaranya kadar fosfat dan kalsium dalam darah, hormon paratiroid (PTH), dan kalsitonin. 1,25(OH)₂D dikatabolisme menjadi asam kalsitroat yang larut dalam air dan tidak aktif secara biologis, yang diekskresikan dalam empedu. (Handbook of Nutrient, Diet, and The Eye)



Gambar 8. Metabolisme Vitamin D dalam tubuh (Handbook of Nutrient, hal.149)

Fisiologi vitamin D dapat dilihat pada gambar 8. Dimana di bawah pengaruh sinar ultraviolet (matahari), 7-dehydrocholesterol (kulit) diubah menjadi vitamin D₃ (yang juga terdapat dalam sumber makanan yang ditunjukkan di sudut kiri bawah). Vitamin D₃ di hati mengalami hidroksilasi pertama (25-hidroksilase) menjadi 25-(OH)D. Di ginjal, 25-(OH)D mengalami hidroksilasi kedua (1- α hidroksilase) membentuk 1,25-(OH)₂D, yang masuk ke dalam sel melalui vitamin D *nuclear receptor*. Hal ini mendorong pembentukan protein pengikat kalsium yang memungkinkan penyerapan kalsium dari usus dan masuk ke aliran darah. Vitamin D menargetkan beberapa sel tubuh termasuk; tulang, sel keganasan, dan sel imun. (Menshawey et al., 2021)



Gambar 9. Fisiologi Vitamin D dalam tubuh

Vitamin D awalnya digambarkan sebagai zat yang mampu menyembuhkan rakhitis. Dua isoform utama adalah vitamin D3 (cholecalciferol) dan vitamin D2 (ergocalciferol) yang memiliki kesamaan metabolisme. Produksi vitamin D yang diinduksi oleh ultraviolet-B (UV-B) di kulit menyumbang sekitar 80% dari suplai vitamin D, sedangkan asupan makanan (misalnya ikan, telur atau makanan yang diperkaya vitamin D) biasanya berperan kecil. Pasokan vitamin D dari sumber yang berbeda tentu saja memiliki variasi yang signifikan berdasarkan faktor genetik, lingkungan dan gaya hidup. (MacDonald et al., 2011; Pilz et al., 2019)

Status serum vitamin D 25(OH)D terutama berasal dari hidroksilasi vitamin D di hati. Dibandingkan dengan vitamin D, 25(OH)D memiliki konsentrasi serum yang jauh lebih tinggi dan waktu paruh yang lebih lama (sekitar 3 minggu) dan oleh karena

itu dianggap sebagai parameter terbaik untuk menunjukkan suplai vitamin D dari semua sumber yang berbeda. 1,25-dihidroksivitamin D (1,25[OH]₂D) yang disebut juga hormon vitamin D aktif atau kalsitriol yang memiliki afinitas tertinggi terhadap reseptor vitamin D. Konsentrasi serum 1,25(OH)₂D terutama berasal dari hidroksilasi ginjal 25(OH)D dan agak bergantung pada pengatur metabolisme mineral (misalnya hormon paratiroid), fosfat atau faktor pertumbuhan fibroblas-23 (FGF-23), atau fungsi ginjal, dari pada ketersediaan substrat 25(OH)D, sehingga tidak mencerminkan suplai vitamin D dengan baik. Dalam sirkulasi, metabolit vitamin D terutama terikat pada protein pengikat vitamin D dan pada tingkat yang lebih rendah dengan albumin dan lipoprotein dengan hanya sebagian kecil (kurang dari 1%) yang beredar dalam bentuk tidak terikat (bebas). Sebagian besar sel tampaknya bergantung pada metabolit vitamin D bebas yang berdifusi melalui membran sel untuk mendapatkan akses ke reseptor vitamin D yang terletak di dalam sel. Oleh karena itu, pengukuran 25(OH)D bebas mungkin berguna dalam kondisi khusus dengan tingkat DBP yang berubah secara signifikan (misalnya kehamilan, sirosis hati atau asupan kontrasepsi hormonal), tetapi lebih banyak data diperlukan untuk memperjelas signifikansi klinis dari 25(OH)D bebas. Katabolisme vitamin D diprakarsai oleh 24-hidroksilasi metabolit vitamin D yang akhirnya diekskresikan dalam empedu dan urin. (Jiang et al., 2018; Martinaityte et al., 2017; Pilz et al., 2019)

Sintesis vitamin D endogen terjadi terutama melalui paparan sinar matahari yang menghasilkan pre-vitamin D₃. Ini dihidroksilasi di hati dan kemudian di ginjal,

menghasilkan 1,25D (1,25 dihidroksivitamin D), bentuk vitamin D yang aktif secara fisiologis yang bekerja di situs target di tulang dan sel kekebalan, serta sel hati. (Pilz et al., 2019)

Konsentrasi 25(OH)D dalam darah dianggap sebagai indikator terbaik status vitamin-D dan mencerminkan suplai vitamin-D baik dari makanan maupun dari sintesis kulit di bawah pengaruh sinar ultraviolet matahari. (Balasopoulou et al., 2017)

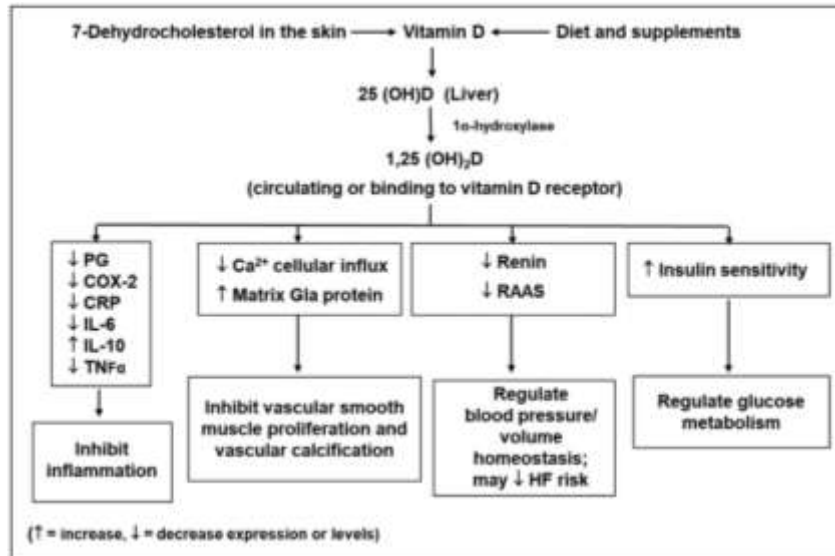
Pada evaluasi pengukuran konsentrasi vitamin D pada cairan air mata, aqueous, dan cairan vitreus setelah 8 minggu pemberian suplemen vitamin D ditemukan peningkatan kadar level vitamin D 25(OH)D₃ dan 24,25(OH)₂D₃ pada cairan air mata dan cairan aqueous, namun tidak ada perbedaan kadar 1,25(OH)₂D₃ pada cairan vitreus. Selain itu, epitel limbal kornea juga mampu mensintesis 25(OH)D₃ setelah paparan ultraviolet-B dari sinar matahari. (Manuscript, 2013)

II.3.2 Manfaat Vitamin D pada Tubuh

Vitamin D merupakan nutrisi yang dibutuhkan untuk kesehatan tulang serta penting yang diperlukan untuk pengaturan sejumlah besar fungsi fisiologis. (Lappe, 2011)

Vitamin D diperlukan untuk mempertahankan kadar fosfat dan kalsium yang memadai dalam darah, sehingga membantu perkembangan tulang yang normal, pemeliharaan kontraksi otot yang optimal, dan fungsi seluler di berbagai bagian tubuh. Manfaat utama vitamin D bagi tubuh yaitu mengatur penyerapan kalsium dan

menghasilkan mineralisasi tulang, sel target yang terlibat dengan berbagai proses biologis, seperti proliferasi dan diferensiasi sel, respon imun dan regulasi sitokin. (Jones, 2018; Pike & Christakos, 2017; Zsolt, 2021)



Gambar 10. Mekanisme vitamin D dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular

(J. A. E. Manson et al., 2012)

Penelitian suplementasi *marine omega-3 fatty acid* pada orang dewasa sehat menunjukkan penurunan kecil tetapi secara statistik tidak signifikan dalam titik akhir gabungan dari kejadian penyakit kardiovaskular utama, penurunan 28% yang signifikan secara statistik pada infark miokard total, dan pengurangan hasil koroner lainnya tetapi tidak ada pengurangan pada stroke atau kematian kardiovaskular yang tidak terkait dengan penyakit jantung. Pengurangan total infark miokard mendukung kemungkinan peran kardioprotektif untuk *marine omega-3 fatty acid* dalam pengaturan

risiko, terutama pada orang dengan asupan diet rendah konsumsi ikan atau dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular, serta pada orang kulit hitam. Suplementasi vitamin D dosis tinggi setiap hari tidak mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular utama atau titik akhir penyakit kardiovaskular sekunder pada orang dewasa yang awalnya sehat tetapi menunjukkan sinyal yang menjanjikan untuk mengurangi kematian akibat kanker. Percobaan Vitamin D dan Omega-3 dan percobaan terbaru lainnya telah berkontribusi pada meta-analisis terbaru dari intervensi ini dan menunjukkan bahwa pola manfaat-*risiko* dapat bervariasi menurut subkelompok. (Joann E. Manson et al., 2020; JoAnn E. Manson et al., 2019)

Peran vitamin D yang menarik adalah keterlibatan dalam fungsi optimal sistem kekebalan tubuh. Penelitian menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D berkaitan dengan infeksi bakteri, virus serta penyakit autoimun. (Lappe, 2011)

Imunitas adaptif melibatkan produksi sitokin oleh limfosit-T dan imunoglobulin oleh limfosit-B untuk melawan antigen yang disajikan kepada mereka oleh sel-sel seperti makrofag dan sel dendritik. 1,25(OH)₂D telah ditemukan untuk menghambat sistem imun adaptif dengan menekan produksi dan proliferasi imunoglobulin dan memperlambat diferensiasi prekursor sel B menjadi sel plasma. (Chen et al., 2007)

1,25(OH)₂D menekan proliferasi dan fungsi sel T, khususnya sel T helper-1 dan T helper-17. Kemampuan 1,25(OH)₂D untuk menekan respon imun adaptif

menjelaskan fungsi dari vitamin D pada gangguan autoimun. Pada penelitian eksperimental untuk radang sendi, diabetes autoimun, multiple sklerosis, dan penyakit radang usus menunjukkan hasil bahwa pemberian 1,25(OH)₂D dapat mencegah atau mengurangi proses penyakit. (Adorini, 2005; Daniel et al., 2008; Deluca & Cantorna, 2001; Rigby et al., 1984)

II.3.3. Terapi Vitamin D pada Dry Eye

Konsentrasi 25(OH)D <25–30nmol/L, menunjuk kebutuhan untuk pencegahan dan pengobatan serum rendah seperti itu. Konsentrasi 25(OH)D pada individu dan populasi meningkat. Suplementasi vitamin D yang memadai juga dapat memiliki efek menguntungkan pada *body mass index* dan patah tulang. Populasi yang sensitif terhadap D, khususnya pada mereka yang memiliki konsentrasi serum 25(OH)D <30nmol/L dan lebih tua atau individu yang berisiko. Asupan kalsium yang tinggi sebagian dapat mengkompensasi penurunan konsentrasi serum 25(OH)D. Suplementasi vitamin D juga dapat mengurangi keluhan seperti infeksi, penyakit asma eksaserbasi, kehamilan dan kematian. Namun efektivitas pada salah satu dari hasil ini, jika benar-benar ada, hanya bernilai kecil walau pada akhirnya signifikan pada tingkat populasi. Dokter dihadapkan dengan pengujian yang luar biasa dan suplementasi vitamin D secara umum. Oleh karena itu direkomendasikan bahwa vitamin D pengujian tidak boleh disalahgunakan sebagai alat skrining luas populasi universal, melainkan hanya diterapkan pada yang dipilih individu yang berisiko tinggi kekurangan vitamin D. Pemberian suplemen vitamin D disarankan pada orang-orang

dengan pengukuran serum 25(OH)D <50nmol/L dan pasien osteoporosis. (Pilz et al., 2019)

Kadar vitamin D yang rendah (<50 nmol/l) dikaitkan dengan gejala *dry eye* pada penderita lanjut usia tetapi tidak pada penderita dewasa yang didiagnosis dengan *dry eye*. Suplemen vitamin D terbukti meningkatkan kadar vitamin D, serta memperbaiki gejala *dry eye*, kualitas air mata, dan kondisi permukaan mata. Di mana pada penelitian yang dilakukan, peserta mengkonsumsi suplemen vitamin D oral 1000 IU setiap hari selama \pm 8,6 minggu. (Yang et al., 2018)

Pada penelitian tentang ulasan grafik medis dari pasien yang telah mengunjungi *Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital* dari Juni 2015 hingga Maret 2016, pasien dengan sindrom *dry eye* dan dengan defisiensi vitamin D disertakan. Konsentrasi 25(OH)D serum diukur. Pasien dengan defisiensi atau insufisiensi vitamin D diobati dengan injeksi intramuskular cholecalciferol 200.000 IU. Data pemeriksaan yang dikumpulkan yaitu dengan rentan waktu sebelum pemberian terapi, 2 minggu, 6 minggu, dan 10 minggu setelah suplementasi vitamin D. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D meningkatkan sekresi air mata, mengurangi ketidakstabilan air mata, dan mengurangi peradangan pada permukaan okular dan margin kelopak mata. Selanjutnya, suplementasi vitamin D memperbaiki gejala *dry eye syndrome*. Suplementasi vitamin D adalah pengobatan yang efektif dan berguna untuk pasien dengan *dry eye syndrome* yang refrakter terhadap pengobatan konvensional. (Bae et al., 2016)

Kadar serum vitamin D berkorelasi negatif dengan OSDI tetapi tidak dengan uji TBUT atau Shirmer. Selain itu, analisis mengungkapkan hubungan yang signifikan antara vitamin D dan penyakit dry eye. (Askari et al., 2020)

II.4. Hubungan Vitamin D dengan Gangguan Refraksi

Penelitian pada masyarakat Korea dewasa, baik pria maupun wanita, ditemukan rendahnya kadar serum 25(OH)D pada penderita myopia. Namun hal ini masih terbatas, disesuaikan dengan lamanya waktu aktivitas di luar ruangan. (Gwiazda et al., 2016; Tideman et al., 2016)

Durasi waktu yang dihabiskan di luar ruangan atau pengukuran actiwatch tidak menunjukkan perbedaan antara emmetrop dan miopia. Tidak ada perbedaan yang signifikan mengenai kadar dopamin antara emetropia dan miopia, namun kadar dopamin yang lebih tinggi pada orang dengan akomodasi buruk, menyiratkan fungsi akomodatif yang mungkin dipengaruhi oleh dopamin. Pergeseran akomodasi tonik dan kondisi akomodasi tonik yang lebih tinggi pada miopia tinggi menunjukkan keseimbangan yang relatif tidak stabil antara sistem simpatis dan parasimpatis. Protein pengikat vitamin D yang lebih tinggi pada orang dengan akomodasi yang buruk mungkin menyimpulkan bahwa protein pengikat vitamin D dapat mempengaruhi perkembangan miopia melalui fungsi akomodatif. Pemberian suplemen vitamin D selama 60 hari dapat membantu fungsi akomodatif agar tetap relatif stabil dan

menebalkan koroid. Namun masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memastikan apakah efek akomodasi dan koroid disebabkan oleh perubahan aktivitas dopaminergik yang disebabkan oleh lebih banyak paparan sinar matahari atau peningkatan kadar vitamin D oleh suplemen. (Vision, Dry Eye, and Myopia, 2017)

Kekurangan Vitamin D menyebabkan perubahan pada tingkat kalsium intraseluler yang menyebabkan gangguan kontraksi dan relaksasi otot siliaris sehingga menyebabkan miopia. Pada bayi prematur, defisiensi kalsium akibat kurangnya kadar Vitamin D dapat menyebabkan deformitas kepala dan orbita yang memberi dampak terjadinya miopia pada prematuritas, namun hal ini bertentangan dengan hasil penelitian yang menyatakan tidak ditemukan perubahan status refraksi pada bayi berat lahir rendah setelah pemberian suplemen ekstra-enteral. Vitamin D, melalui asam retinoat, juga diduga mempengaruhi pertumbuhan patologis pada sklera dan miopia. Dimana reseptor asam retinoat dan Vitamin D terbentuk heterodimer yang berpartisipasi dalam pensinyalan dan regulasi siklus sel. (Carroll et al., 2011; Malik et al., 2020; Toosi, 2014)

Pada anak-anak penyandang disabilitas dan anak-anak yang sehat secara klinis menunjukkan kelainan refraksi dan emetropia, dimana perbedaan antara kedua kelompok secara statistik tidak signifikan. Studi menunjukkan bahwa nilai rata-rata vitamin D yang lebih rendah memiliki prevalensi yang lebih tinggi pada anak-anak penyandang cacat, sedangkan pada anak yang tidak memiliki kelainan refraksi memiliki prevalensi tingkatan vitamin D yang tinggi. Tingkat Vitamin D yang tidak

mencukupi dengan prevalensi yang lebih tinggi pada anak-anak. sekelompok anak-anak cacat memohon kemungkinan hubungan insufisiensi dengan manifestasi gangguan refraksi dalam bentuk astigmatisme, miopia, dan hiperopia. Hal ini diperlukan untuk melakukan studi yang lebih rinci mengenai kelainan refraksi mata yang berhubungan dengan tingkat Vitamin D untuk pengembangan panduan praktik oftalmologi saat ini, dengan memaksimalkan hasil terapi dan dengan demikian untuk mendukung terutama anak-anak cacat. Temuan penelitian ini penting dalam mempromosikan kesehatan dan juga untuk mempromosikan skrining anak untuk mendeteksi perkembangan kelainan refraksi yang berkorelasi dengan nilai Vitamin D. Juga, relevan dalam mempromosikan skrining oftalmologis di antara anak-anak penyandang cacat, karena mereka rentan dalam ukuran yang kira-kira sama dengan anak-anak yang sehat secara klinis untuk mengembangkan gangguan refraksi. (HOLHOS et al., 2020)

II.5. Hubungan Vitamin D dengan Dry Eye

Kadar vitamin D yang rendah menyebabkan lebih banyak peradangan dan oksidasi. Kekurangan vitamin D dapat mempengaruhi lapisan endotel kornea. Pasien dengan defisiensi vitamin D harus dievaluasi untuk parameter endotel. (Balasopoulou et al., 2017)

Ada hubungan yang signifikan antara gangguan refraksi dan tingkat kekeringan permukaan okular penderita *dry eye* wanita muda Saudi, dimana berdasarkan hasil penelitian *non invasive breakup time* (NIBUT) dan *tear meniscus* menunjukkan nilai NIBUT yang kurang dari nilai normal walaupun ditemukan hasil normal pada pemeriksaan *tear meniscus*. (Rania M Fahmy et al., 2018)

Kadar vitamin D dikaitkan dengan indeks penyakit permukaan okular dan skor *dry eye* pada individu yang lebih tua disertai kekurangan vitamin D. Durasi waktu aktivitas yang dihabiskan di luar ruangan tidak terkait dengan kadar vitamin D. Pemberian suplemen vitamin D 1000 IU selama 60 hari dapat meningkatkan kadar vitamin D sebesar 36% dan mengurangi gejala *dry eye* serta membantu meningkatkan kualitas air mata, tanpa mempengaruhi kuantitas air mata. (Vision, Dry Eye, and Myopia, 2017)

Vitamin D adalah hormon multifungsi, yang tidak hanya mempengaruhi homeostasis kalsium, tetapi juga berperan dalam pengaturan sistem kekebalan tubuh serta pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel. Banyak jaringan di mata yang mampu

mengaktifkan dan merespon vitamin D, menunjukkan bahwa vitamin D adalah molekul yang relevan secara biologis untuk dipelajari di seluruh mata. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa kadar vitamin D dan variasi genetik mempengaruhi perkembangan berbagai patologi, seperti miopia, degenerasi makula terkait usia, retinopati diabetik, dan uveitis. Selain itu, pada tingkat sel, vitamin D mampu mengurangi mediator inflamasi, meningkatkan fungsi sawar, dan menginduksi kematian sel sel kanker. Studi-studi ini menunjukkan bahwa vitamin D memainkan peran protektif dalam kesehatan mata. Oleh karena itu, akan menarik untuk mengikuti penelitian lebih lanjut, memeriksa manfaat vitamin D untuk terapi pada mata. (Poeran, 2017)

Sebagian besar senyawa makanan dinilai memiliki efek positif pada kesehatan permukaan mata. Secara khusus, asam lemak omega-3 memiliki tingkat bukti yang paling kuat untuk mendukung kemanjurannya pada penyakit dry eye, tetapi dosis, formulasi, dan durasi pengobatan yang optimal masih perlu ditentukan. (Pellegrini et al., n.d.)

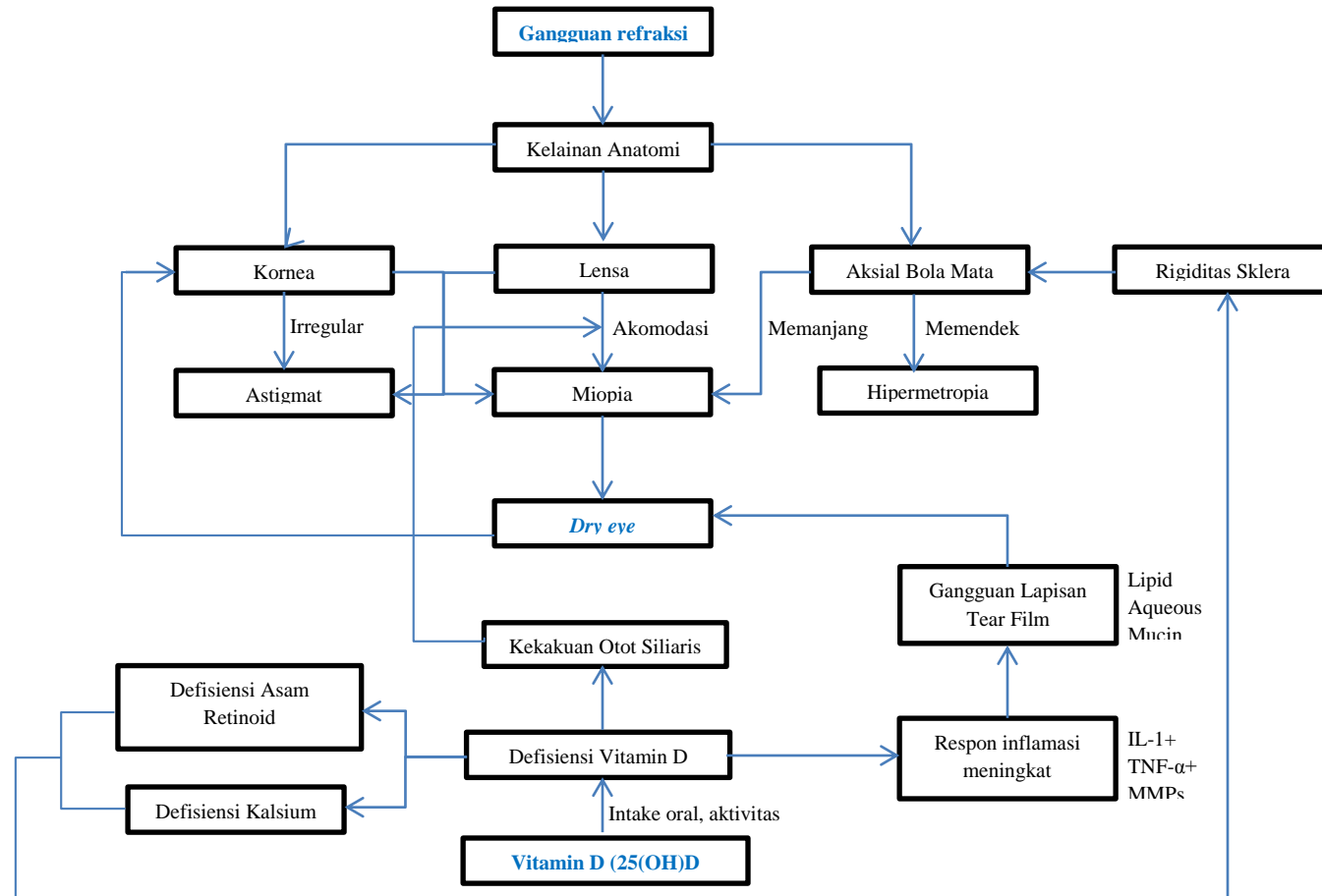
Suplementasi vitamin D meningkatkan sekresi air mata, mengurangi ketidakstabilan air mata, dan mengurangi peradangan pada permukaan mata dan margin kelopak mata. Suplementasi vitamin D memperbaiki gejala sindrom dry eye. Suplementasi vitamin D adalah pengobatan yang efektif dan berguna untuk pasien dengan sindrom dry eye yang refrakter terhadap pengobatan konvensional. (Bae et al., 2016)

II.6 Hubungan Gangguan Refraksi dengan Dry Eye

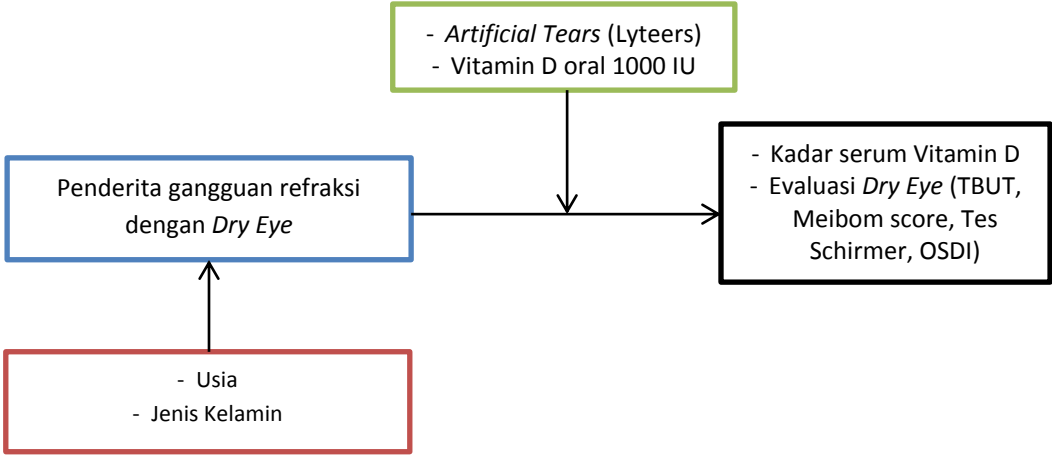
Penyakit dry eye kadang-kadang muncul bersamaan dengan penyakit mata lainnya yang memperparah gejala dan evolusinya. Salah satu contoh jelas dari interaksi dua arah ini ditemukan ketika pasien keratoconus menderita gejala penyakit dry eye yang lebih besar. Disfungsi kelenjar Meibom, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada pasien keratokonus, memainkan peran sentral dalam penyakit dry eye dan keratokonus. Kelenjar Meibom sangat berkontribusi pada lapisan air mata yang sehat, jadi ketika mereka tidak berfungsi, lapisan air mata terpengaruh dan menggosok mata secara normal meningkat. Sangat menarik, menggosok mata adalah salah satu faktor etiologi mekanis pada penyakit keratokonik. Selain itu, penyakit dry eye atau ketidakstabilan lapisan air mata mempengaruhi keberhasilan koreksi bias pasien dengan keratokonus. Kecepatan kedip mempengaruhi stabilitas lapisan air mata, dan dapat mempengaruhi gejala penyakit dry eye dan keberhasilan koreksi refraksi. (Madrid-Costa et al., 2019)

Sebagian besar seniman Thangka memiliki kelainan refraksi dan gejala visual terutama di kalangan perempuan. Gejala yang paling sering dilaporkan adalah penglihatan kabur dan dry eye di antara peserta dengan kelainan refraksi dan berair mata di antara peserta normal. Gejala visual tampaknya lebih berkorelasi dengan astigmatisme daripada miopia. (Dhungel & Shrestha, 2017)

II.7. Kerangka Teori



II.8. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Variabel independen (Variabel bebas)
- : Variabel dependen (Variabel terikat)
- : Variabel kontrol/perancu
- : Variabel antara