

TESIS

**PENGARUH VITAMIN D ORAL (D3 *CHOLICALCIFEROL*)
TERHADAP KADAR SERUM VITAMIN D, AKTIVITAS PENYAKIT
DAN *TEAR FILM* MENGGUNAKAN *NONINVASIVE OCULAR
SURFACE ANALYZER* PADA *GRAVES OPHTHALMOPATHY***

EFFECT OF ORAL SUPPLEMENT D (D3 *CHOLICALCIFEROL*) ON
SERUM VITAMIN D LEVELS, *TEAR FILM* AND DISEASE SEVERITY OF
GRAVES OPHTHALMOPATHY PATIENTS USING A *NONINVASIVE
OCULAR SURFACE ANALYZER*

**ANDI AYU LESTARI
C025 201 008**



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

2024

TESIS

**PENGARUH VITAMIN D ORAL (D3 CHOLICALCIFEROL)
TERHADAP KADAR SERUM VITAMIN D, AKTIVITAS PENYAKIT
DAN *TEAR FILM* MENGGUNAKAN *NONINVASIVE OCULAR
SURFACE ANALYZER* PADA *GRAVES OPHTHALMOPATHY***

**EFFECT OF ORAL SUPPLEMENT D (D3 CHOLICALCIFEROL) ON
SERUM VITAMIN D LEVELS, TEAR FILM AND DISEASE SEVERITY
OF GRAVES OPHTHALMOPATHY PATIENTS USING A NONINVASIVE
OCULAR SURFACE ANALYZER**

ANDI AYU LESTARI

C025 201 008



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

2024

**PENGARUH VITAMIN D ORAL (D3 *CHOLICALCIFEROL*)
TERHADAP KADAR SERUM VITAMIN D, AKTIVITAS PENYAKIT
DAN *TEAR FILM* MENGGUNAKAN *NONINVASIVE OCULAR
SURFACE ANALYZER* PADA *GRAVES OPHTHALMOPATHY***

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI AYU LESTARI

C025 201 008

Kepada

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGARUH VITAMIN D ORAL (D3 *CHOLICALCIFEROL*) TERHADAP KADAR SERUM VITAMIN D, AKTIVITAS PENYAKIT DAN *TEAR FILM* MENGUNAKAN *NONINVASIVE OCULAR SURFACE ANALYZER* PADA *GRAVES OPHTHALMOPATHY*

Disusun dan diajukan oleh

Andi Ayu Lestari

Nomor Pokok : C025 201 008

Telah dipertahankan di depan Panitia yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Megister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 6 Agustus 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K)

NIP: 196008121989011001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K)

NIP: 195808031987102001

Ketua Program Studi,



Prof.Dr.dr. Habibah S. Muhiddin,SpM(K)
NIP.19611215 198803 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid,M.Kes,SpPD,KGH,FINASIM,Sp.GH
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Pengaruh Vitamin D Oral (D3 Cholecalciferol) Terhadap Kadar Serum Vitamin D, Aktivitas Penyakit Dan Tear Film Menggunakan Noninvasive Ocular Surface Analyzer Pada Graves Ophthalmopathy” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr.Halimah Pagarra, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun 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, 30 April 2024



Andi Ayu Lestari

C025 201 008

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini dengan judul **“Pengaruh Vitamin D Oral (D3 *Chlicalciferol*) Terhadap Kadar Serum Vitamin D, Aktivitas Penyakit Dan Tear Film Menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* Pada *Graves Ophthalmopathy*”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya terkasih H. Andi Muhammad Hasbi, S.Pd dan Hj. Ratnawais, S.Pd, mertua saya Drs. H. Abdul Karim dan Dra. Hj. Siti Ramlah Kantao, suami saya tercinta dr. Andi Muh. Akram Kastiran, Sp.JP, anak saya tersayang Andi Alsyazan Shaquile Multazam serta keluarga besar atas segala doa, kesabaran, nasehat, kasih sayang, dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

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. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K) selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) dan dr. Andriany Qanitha, M.Sc, Ph.D selaku pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan 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.
2. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
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. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Prof. dr. A. Muh. Ichsan Ph.D Sp. M(K), Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M, dr. Sulianti P. Amir, Sp.M, MedEd, 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. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K), dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), Dr. 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, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.
7. dr. Eunike, Sp.M, dr. Ade Septriana, dr. Irma Novian Iskandar Sp.M Irma Fita Sampe, Sp.M, dr. Dewi Nugrahwati Putri Sp.M, dr. Desti Priani atas bimbingan dan ilmu yang diberikan.
8. Para sampel penelitian saya yang telah terlibat menjadi subjek penelitian beserta Staf Poli Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Saudara seangkatan saya : Diah Gemala Ibrahim, Humaira Bachmid, Susan Waterina Salle, Khariun Nisa, Muh Nur Agung Mappatanga, Indah Tri Handayani, Fadhilah Putri Wulandari yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
10. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
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 dan Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, Masita dan Sudirman yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Insyallah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian I.K. MATA.

Makassar, 30 April 2024
Andi Ayu Lestari

**PENGARUH VITAMIN D ORAL (D3 CHOLICALCIFEROL) TERHADAP KADAR
SERUM VITAMIN D, AKTIVITAS PENYAKIT DAN TEAR FILM
MENGUNAKAN NONINVASIVE OCULAR SURFACE ANALYZER PADA
GRAVES OPHTHALMOPATHY**

Andi Ayu Lestari, Junaedi Sirajuddin, Halimah Pagarra, Andriany Qanitha

ABSTRAK

Pendahuluan : Penyebab rasa tidak nyaman mata pada *Graves' Ophthalmopathy* (GO) adalah *Dry Eye Disease* (DED) akibat retraksi palpebra, peningkatan paparan permukaan okular dan defisiensi akuos lapisan air mata. Defisiensi vitamin D berkaitan dengan gejala DED pada GO dan menjadi salah satu pilihan terapi. Namun, penelitian evaluasi klinis *tear film menggunakan Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada pasien GO sebelum dan sesudah pemberian *Vitamin D* masih terbatas sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Metodologi : Penelitian menggunakan desain *non-randomized interventional study*. Metode pengambilan sampel menggunakan kelompok eksperimen dan kontrol. Pengukuran kadar serum vitamin D dengan Elisa, aktivitas penyakit GO menggunakan *Clinical Activity Score* (CAS) dan pengukuran *tear film* menggunakan *noninvasive ocular surface analyzer*. Analisa statistik menggunakan uji *Wilcoxon*, *Mann-Whitney* dan uji korelasi *Spearman* $p \leq 0,05$ signifikan.

Hasil :

Kadar serum vitamin D pasien GO sebelum diberikan vitamin D 10.000 IU adalah 13,8% insufisiensi dan 73,3% sufisiensi, setelah pemberian 13,3% excess dan 86,7% *potensial excess* ($p=0,001$) sedangkan pada kelompok kontrol dari 100% insufisiensi menjadi 14,3% sufisiensi, 78,6% *excess* dan 7,1% *potensial toxic* ($p = 0,001$). Terdapat perbaikan hasil CAS sebelum pemberian vitamin D 10.000 IU dari 15 sampel (100%) kategori aktif menjadi 15 (100%) kategori inaktif ($p=0,001$) sedangkan pada kelompok kontrol dari 14 sampel (100%) kategori aktif menjadi 2 (14,3%) kategori aktif dan 12 (85,7%) kategori inaktif ($p=0,001$). Hasil pemeriksaan *tear film* dengan *noninvasive ocular surface analyzer* mengalami perbaikan tidak signifikan pada pasien GO ($p > 0,05$) dan perburukan tidak signifikan pada kelompok kontrol ($p > 0,05$) setelah pemberian vitamin D 10.000 IU.

Kesimpulan : Pemberian vitamin D 10.000 IU selama 1 bulan meningkatkan kadar serum vitamin D dan perbaikan CAS secara signifikan serta perbaikan *tear film* tetapi tidak signifikan.

Kata kunci: *Graves' Ophthalmopathy, Dry eye, Tear film, Vitamin D*

EFFECT OF ORAL SUPPLEMENT D (D3 CHOLICALCIFEROL) ON SERUM VITAMIN D LEVELS, TEAR FILM AND DISEASE SEVERITY OF GRAVES OPHTHALMOPATHY PATIENTS USING A NONINVASIVE OCULAR SURFACE ANALYZER

Andi Ayu Lestari, Junaedi Sirajuddin, Halimah Pagarra, Andriany Qanitha

ABSTRACT

Introduction : The cause of eye discomfort in Graves' Ophthalmopathy (GO) is Dry Eye Disease (DED) due to eyelid retraction, increased exposure of the ocular surface and deficiency of tear film aqueous. Vitamin D deficiency is associated with DED symptoms in GO and is a therapeutic option. However, study on clinical evaluation of tear films using the Noninvasive Ocular Surface Analyzer in GO patients before and after Vitamin D administration is still limited so further research is needed.

Methodology : This study used non-randomized interventional study design. The sampling method used experimental and control groups. Measuring serum vitamin D levels with Elisa, GO disease activity was measured using the Clinical Activity Score (CAS) and tear film was measured using a noninvasive ocular surface analyzer. Statistical analysis using the Wilcoxon test, Mann-Whitney test and Spearman correlation test, with significance level $p \leq 0.05$.

Results: Serum vitamin D levels in GO patients before being given vitamin D 10,000 IU were 13.8% insufficiency and 73.3% sufficiency, after administration 13.3% excess and 86.7% potential excess ($p=0.001$) while in the control group it was 100% insufficiency became 14.3% sufficiency, 78.6% excess and 7.1% potential toxic ($p = 0.001$). There was an improvement in CAS results before administering 10,000 IU of vitamin D from 15 samples (100%) active category to 15 (100%) inactive category ($p=0.001$) while in the control group from 14 samples (100%) active category became 2 (14,3%) active category and 12 (85.7%) inactive category ($p=0.001$). The results of tear film examination with a noninvasive ocular surface analyzer showed no significant improvement in GO patients ($p > 0.05$) and no significant worsening in the control group ($p > 0.05$) after administering 10,000 IU of vitamin D.

Conclusion : Given 10,000 IU of vitamin D for 1 month increased serum vitamin D levels and improved CAS significantly but not significantly.

Keywords: *Graves' Ophthalmopathy, Dry eye, Tear film, Vitamin D*

DAFTAR ISI

	Halaman
COVER.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	v
PRAKATA.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	5
2.2 Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid.....	5
2.3 Patogenesis <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	6
2.4 Manifestasi Klinis <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	10
2.5 Penilaian Aktivitas Penyakit Dan Tingkat Keparahan <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	11
2.6 Dry Eye	12
2.6.1 Anatomi Sistem Lakrimal	13
2.6.2 Anatomi Lapisan Film Air Mata.....	13
2.6.3 Fisiologi Lapisan Film Air Mata.....	15
2.6.4 Etiologi <i>Dry Eye</i>	17
2.6.5 Patofisiologi dan Patogenesis <i>Dry Eye</i>	19
2.6.6 Diagnosis <i>Dry Eye</i>	23

2.6.7	Alat Diagnostik Non-Invasif SBM Sistem IDRA Dry Eye.....	25
2.7	Vitamin D pada <i>Dry Eye</i>	29
2.7.1	Definisi Vitamin D	29
2.7.2	Mekanisme Metabolisme Vitamin D	29
2.7.3	Terapi Vitamin D pada <i>Dry Eye Graves' Ophthalmopathy</i>	32
2.8	Kerangka Teori	34
2.9	Kerangka Konsep	35
BAB III	METODE PENELITIAN	36
3.1	Jenis Dan Desain Penelitian.....	36
3.2	Waktu Dan Lokasi Penelitian.....	36
3.3	Populasi Dan Sampel Penelitian	36
3.4	Metode Pengumpulan Sampel	37
3.5	Sarana Penelitian	38
3.6	Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	39
3.7	Prosedur Penelitian	45
3.8	Analisa Data	45
3.9	Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik	46
3.10	Alur Penelitian.....	47
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	48
4.1	Hasil.....	48
4.1.1	Karakteristik Sampel.....	48
4.1.2	Perbandingan Kadar Serum Vitamin D Pasien GO Sebelum dan Sesudah Pemberian Vitamin D.....	49
4.1.3	Perbandingan Kadar Serum Vitamin D Pasien GO Pada Kelompok Kontrol Yang Tidak Mendapatkan Vitamin D.....	49
4.1.4	Perbandingan Aktivitas Penyakit Pasien GO Sebelum dan Sesudah Pemberian Vitamin D.....	50
4.1.5	Perbandingan Aktivitas Penyakit Pasien GO Pada Kelompok Kontrol Yang Tidak Mendapatkan Vitamin D.....	51
4.1.6	Perbandingan <i>Tear Film</i> Dengan Menggunakan Noninvasive Ocular Surface Analyzer Pada Pasien GO.....	52
4.2	Pembahasan.....	58
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	67
5.1	Kesimpulan	67
5.2	Saran	67
	DAFTAR PUSTAKA	68

DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
1. Tanda khas kelopak mata pada penyakit <i>Graves' Ophthalmopathy</i>	10
2. Sistem klasifikasi CAS.....	12
3. Kadar Vitamin D (25(OH)D3) dalam Serum	29
4. Definisi Operasional Variabel Penelitian	36
5. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	41
6. Karakteristik Sampel	48
7. Perbandingan antara Kadar Vitamin D Pre dan Post Pemberian Vitamin D pada Kelompok Perlakuan	49
8. Perbandingan Kadar Serum Vitamin D Pasien GO Kelompok Kontrol yang tidak mendapatkan Vitamin D.....	50
9. Distribusi Aktivitas Penyakit Pre dan Post Pemberian Vitamin D Oral 10.000 IU pada Kelompok Perlakuan.....	50
10. Distribusi Aktivitas Penyakit Berdasarkan CAS pada Kelompok Non Intervensi yang Tidak Mendapatkan Vitamin D	51
11. Evaluasi <i>Tear Film</i> Pre dan Post Pemberian Vitamin D Oral 10.000 IU.....	52
12. Evaluasi <i>Tear Film</i> pada Kelompok Kontrol yang tidak mendapatkan Vitamin D	55

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
1. Mekanisme sekresi hormon tiroid.....	5
2. Skema representasi Sel T pada kelenjar tymus.....	6
3. Patogenesis GOP.....	8
4. Imunopatologi GO	10
5. Tanda Khas Oftalmopati Graves	11
6. Anatomi Kelenjar Lakrimalis.....	13
7. Anatomi Lapisan Film Air Mata	14
8. Anatomi Kelenjar dan Epitel Permukaan yang memproduksi Air Mata.....	15
9. Lokasi Musin pada Sel Epitel Kornea dan Konjungtiva.....	16
10. Skematik Regulasi Saraf	17
11. Klasifikasi Dry Eye.....	18
12. Penanganan Dry Eye Berdasarkan Gejala	18
13. Patofisiologi dari Dry Eye	19
14. Hubungan Respon Imunninnate dan Adaptif selama Tahap Inisiasi dan Perkembangan	20
15. Mekanisme Kerja Immunomodulator pada Dry Eye.....	20
16. Perangkat alat SBM sistemi IDRA.....	22
17. Auto Interforemetry.....	23
18. Tear Meniscus Height di ukur dengan caliper	24
19. Auto-NIBUT	24
20. Meibography pola dan disfungsi kelenjar meibom yang diukur dengan kamera inframerah non kontak.....	25
21. Metabolisme Vitamin D dalam tubuh.....	27
22. Fisiologi Vitamin D dalam tubuh.....	27

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti/keterangan
GO	<i>Graves' Ophthalmopathy</i>
TSHR	<i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor</i>
FT3	<i>Free Triiodothyronine</i>
FT4	<i>Free Thyroxine</i>
T3	<i>Triiodothyronine</i>
T4	<i>Thyroxine</i>
TSAb	<i>Thyroid Stimulating Antibody</i>
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
EUGOGO	<i>European Group of Graves' Orbitopathy</i>
TRH	<i>Thyroid Releasing Hormone</i>
GAG	<i>glikosaminoglikan</i>
IGF-IR	<i>Insulin-like Growth Factor I Receptor</i>
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IL	<i>Interleukin</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAb	<i>Thyrotropin Receptor Antibody</i>
RANTES	<i>Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted</i>
NIBUT	<i>Non invasive break-up time</i>
DEQ-5	<i>Dry Eye Questionnaire-5</i>
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
DED	<i>Dry Eye Disease</i>
DKM	<i>Disfungsi Kelenjar Meibom</i>
ATD	<i>Aqueous Tear Deficiency</i>
TRH	<i>Thyroid Releasing Hormone</i>
TG	<i>tiroglobulin</i>
EDE	<i>Evaporative Dry Eye</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
AAO	<i>American Academy of Ophthalmology</i>
PRR	<i>pattern recognition receptors</i>
TLR	<i>Toll- like receptors</i>
TMH	<i>Tear Meniscus Height</i>
UV-B	<i>ultraviolet-B</i>
NLR	<i>NOD-like receptors</i>
DAMP	<i>danger- associated molecular patterns</i>
MGD	<i>disfungsi kelenjar meibom</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Graves' Ophthalmopathy (GO) yang dikenal juga dengan *Graves' Orbitopathy*, *Thyroid Eye Disease*, ataupun Oftalmopati terkait tiroid ini bermanifestasi periokular dan orbita yang ditandai dengan retraksi palpebral superior, edema, dan eritema jaringan periorbita dan konjungtiva (Grove-Laugesen et al, 2019). Patogenesis GO melibatkan autoantibodi terhadap reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH), yang menyebabkan produksi hormon tiroid berlebih (Bahn RS et al, 2010).

Pada tahun 2011 prevalensi GO secara klinis di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) adalah 37,3% (Subekti et al., 2012). Pada penelitian Subekti et al ini menunjukkan retraksi kelopak mata atas ditemukan pada sebagian besar yaitu 60,7% pasien dengan GO. Selama periode Juli 2018 – Desember 2021, didapatkan 56 pasien kasus GO yang datang ke Poli Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar. Terdapat pasien wanita lebih banyak dibandingkan pria, yang berjumlah 39 orang wanita dengan persentase 69,6%, sedangkan pasien pria sebanyak 17 orang dengan persentase 30,4%. Dari segi usia, penderita GO sangat beragam, yaitu rerata usia $41,68 \pm 15,13$ tahun dengan yang range 17- 85 tahun (Hanna et al., 2022). Pada tahun 2022 selama priode januari sampai desember terdapat 50 pasien kasus GO yang datang ke Poli Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Penyebab paling sering dari rasa tidak nyaman mata pada GO adalah *Dry Eye Disease* (DED). Berdasarkan penelitian Sikder S et al, 2014; menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko DED pada pasien yang menderita penyakit tiroid. Sekitar 65% - 85% pasien GO juga mengalami gejala DED (Gurdal C et al, 2011). Penelitian oleh Coulter et al (2007) juga melaporkan 97% pasien dengan GO mengalami gejala DED.

Penyebab utama DED pada GO adalah adanya retraksi palpebral yang menyebabkan evaporasi air mata lebih cepat dan peningkatan paparan pada permukaan okular akibat eksoftalmus serta terjadi defisiensi

akuos pada lapisan air mata. Berdasarkan study Meng et al, 2017, autoantibodi yang berikatan dengan reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* pada kelenjar lakrimal menyebabkan kerusakan kelenjar lakrimal sehingga terjadi defisiensi akuos yang membuat instabilitas lapisan air mata dan meningkatkan osmolaritas air mata.

Palpebral pada GO dapat terjadi gangguan berkedip. Dengan terganggunya gerakan berkedip ini akan menyebabkan penurunan eksresi dan disfungsi kelenjar meibom. Pada penelitian Inoue S et al, 2020, Disfungsi Kelenjar Meibom (DKM) dianggap sebagai salah satu penyebab utama DED karena adanya stres oksidatif yang mengakibatkan perubahan pada komposisi meibom. *International Dry Eye Work Shop* telah mengklasifikasikan DED menjadi *Aqueous Tear Deficiency* (ATD) dan *Evaporative Dry Eye* (EDE). (Wang CY et al, 2018)

Defisiensi vitamin D juga menjadi salah satu yang dikaitkan menjadi penyebab timbulnya gejala DED pada GO. Pemberian suplementasi vitamin D diduga dapat mengurangi inflamasi di permukaan okular dan memperbaiki beberapa tanda DED. Melihat pada efek anti inflamasi dan imunomodulator, penggunaan Vitamin D maka berbagai studi yang ada menyarankan penggunaan Vitamin D3 10.000 IU/hari selama 6-8 minggu bagi individu dengan resiko tinggi untuk mencapai kadar Vitamin D 25(OH)D di atas 40-60 ng/mL diikuti dengan penggunaan 5000 IU/hari (Grove-Laugesen et al. 2023)

Berdasarkan hal diatas, vitamin D diduga dapat menjadi salah satu pilihan terapi *dry eye* pasien dengan GO, namun sejauh penelusuran kepustakaan yang ada, belum banyak penelitian yang meneliti terkait evaluasi klinis *tear film* pada pasien GO sebelum dan sesudah pemberian *Vitamin D (D3 Cholecalciferol)* ataupun penelitian tentang evaluasi klinis *tear film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer*. Oleh sebab itu, perlunya mengetahui bagaimana pengaruh vitamin D oral (*D3 Chlecalciferol*) terhadap kadar serum vitamin D, aktivitas penyakit dan *Tear Film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada GO.

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana pengaruh vitamin D oral (D3 *Chlicalciferol*) terhadap kadar serum vitamin D, aktivitas penyakit dan *tear film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada *Graves Ophthalmopathy*?

1.3 Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh vitamin D oral (D3 *Chlicalciferol*) terhadap kadar serum vitamin D, aktivitas penyakit dan *Tear Film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada *Graves Ophthalmopathy*

b. Tujuan Khusus

1. Membandingkan kadar serum vitamin D pada pasien GO sebelum dan sesudah pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan.
2. Membandingkan aktivitas penyakit berdasarkan *Clinical Activity Score* pada pasien GO sebelum dan sesudah pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan.
3. Membandingkan *Tear Film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* sebelum dan sesudah pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan.
4. Membandingkan kadar serum vitamin D pasien GO pada kelompok kontrol.
5. Membandingkan aktivitas penyakit berdasarkan *Clinical Activity Score* pasien GO pada kelompok kontrol.
6. Membandingkan *Tear Film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada kelompok kontrol.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis merupakan dugaan sementara yang masih dibuktikan kebenarannya melalui suatu penelitian. Berdasarkan pemaparan diatas, maka pada penelitian ini diuraikan menjadi beberapa hipotesis sebagai berikut.

1. Terdapat peningkatan kadar serum vitamin D pada pasien GO sebelum dan sesudah pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan.

2. Terdapat perbaikan aktivitas penyakit berdasarkan *Clinical Activity Score* pada pasien GO sesudah pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan.
3. Terdapat perbaikan *Tear Film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* sebelum dan sesudah pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan.
4. Tidak terdapat peningkatan kadar serum vitamin D pasien GO pada kelompok kontrol.
5. Tidak terdapat perbaikan aktivitas penyakit berdasarkan *Clinical Activity Score* pasien GO pada kelompok kontrol.
6. Tidak terdapat perbaikan *Tear Film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada kelompok kontrol.

1.5 Manfaat Penelitian

a. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi, referensi, dan bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut dalam rangka meningkatkan manajemen pasien GO

b. Manfaat Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan menjadi acuan dalam manajemen dan tatalaksana pasien pada GO.

c. Manfaat bagi Peneliti

Untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan peneliti mengenai pengaruh pengaruh vitamin D oral (D3 *Chlicalciferol*) terhadap kadar serum vitamin D, aktivitas penyakit dan *tear film* menggunakan *Noninvasive Ocular Surface Analyzer* pada *Graves Ophthalmopathy*.

BAB II

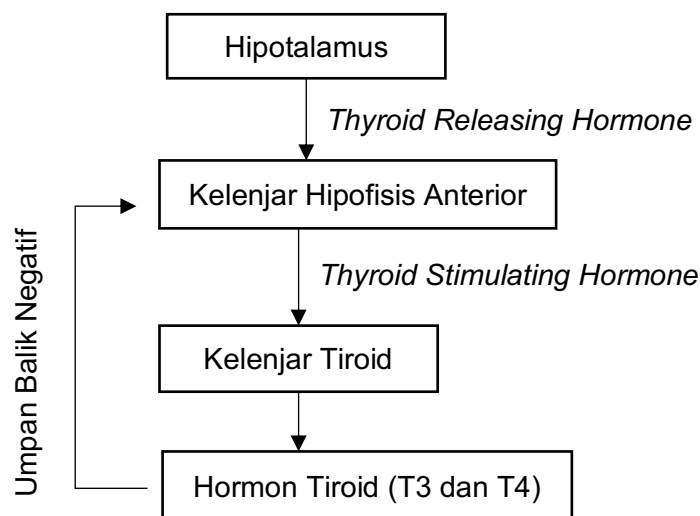
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi *Graves' Ophthalmopathy*

GO adalah penyakit autoimun inflamasi pada orbita dan periorbita yang ditandai retraksi palpebra superior, edema dan eritema jaringan periorbita dan konjungtiva. GO dapat menyebabkan eksoftalmus, diplopia, dan pada kasus yang berat menyebabkan *Facial Disfigurement* serta hilangnya penglihatan sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien. Pasien GO sering mengeluhkan terjadinya pembatasan aktivitas harian, termasuk mengemudi, bekerja, menonton televisi, dan membaca, pada akhirnya mengurangi kepercayaan diri dan interaksi sosial. Hal ini menjadi alasan yang tepat untuk terus mengembangkan pengobatan dalam GO (Patel A et al, 2019; Wang Y et al, 2019).

2.2 Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid

Mekanisme sekresi hormon tiroid sangat kompleks. Berawal dari sekresi *Thyroid Releasing Hormone* (TRH) oleh hipotalamus; TRH berperan dalam stimulasi sekresi *Thyrotrophs* pada kelenjar hipofisis anterior untuk mengeluarkan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH). TSH akan memicu kelenjar tiroid untuk memproduksi hormon tiroid dalam bentuk *Triiodothyronine* (T3) dan *Thyroxine* (T4) (Pirahanchi et al, 2020).

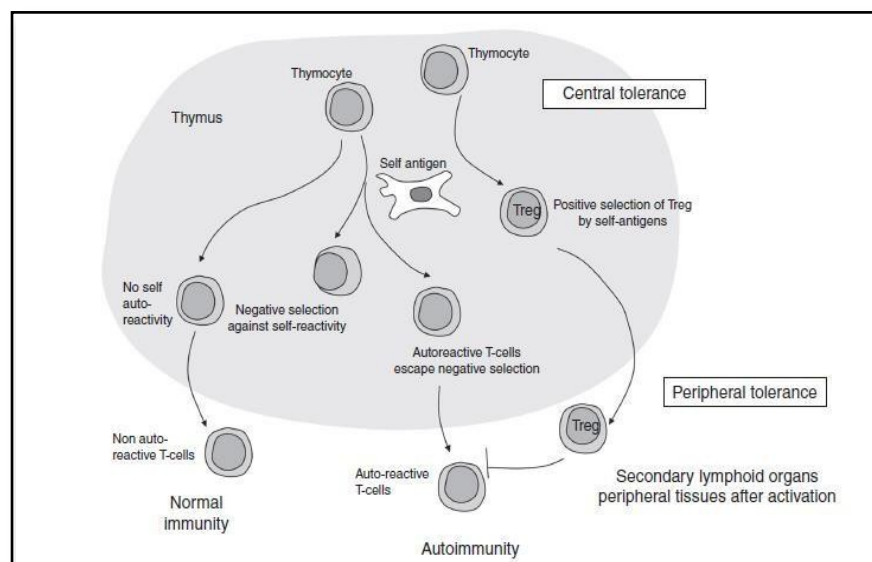


Gambar 1. Mekanisme sekresi hormon tiroid.

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi sekresi hormon tiroid, selain stimulasi dari kelenjar hipotalamus adalah ketersediaan iodida dan jumlah residu tirosin yang tersimpan dalam tiroglobulin (TG). Saat hormon tiroid dalam bentuk T4 disekresikan ke sirkulasi, T4 berubah menjadi T3 melalui proses pengurangan iodin yang disebut deiodinase. Kadar T4 dan T3 dalam sirkulasi memberikan umpan balik ke pusat. Apabila kadar T3 dan T4 dalam sirkulasi meningkat, maka akan memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus untuk menurunkan sekresi hormon TSH dan sebaliknya (Pirahanchi et al, 2020).

2.3 Patogenesis Graves' Ophthalmopathy

GO merupakan salah satu manifestasi tersering kelainan autoimun tiroid. Beberapa studi sebelumnya menunjukkan genetik, rokok dan lingkungan adalah faktor – faktor yang terlibat dalam GO. Sebagai kelainan autoimun, *Self-Reactive Lymphocytes* yang lolos dari *Immune Tolerance* dianggap sebagai penyebabnya. Walaupun belum dipahami sepenuhnya, namun respon imun seluler dan humoral terbukti terlibat dalam patogenesis GO. Sel T yang memediasi proses imun mendasari perkembangan GO (Ramos L, 2016; Huang Y et al, 2019).



Gambar 2. Skema representasi diferensiasi sel T pada kelenjar tymus; dimana terjadi seleksi sel non- autoreactive. Autoreaktif sel T bisa lolos dari mekanisme controlling immune regulatory dan menimbulkan respon autoimune (Ramos L, 2016)

Pada kondisi normal, aktivasi dan proliferasi sel T yang berespon terhadap *self-antigen* dieliminasi di timus oleh mekanisme *Immune Central Tolerance*. Pada beberapa orang, *Autoreactive T Cell*, lolos dari mekanisme *Controlling Immune Regulatory* yang kemudian bisa teraktivasi, berproliferasi dan berdiferensiasi, yang akan berkembang dan mengarah pada berkembangnya respon autoimun (gambar.1). Pada kelainan autoimune Graves', *Autoreactive T Cell* terhadap reseptor tirotropin lolos dari seleksi sentral (timus) dan perifer. Reseptor pada sel T helper CD4⁺ ini berinteraksi dengan molekul MHC kelas II dimana peptida reseptor tirotropin (TSH-R) disajikan (gambar 25). (Ramos L, 2016; Huang Y et al, 2019).

Beberapa peran Sel T dan sitokinnya dalam patogenesis GO:

- 1) Mengaktifkan sel B dan menstimulasi produksi autoantibodi.

Ketika toleransi autoimun pada GO terganggu, *Antigen Presenting Cells* (APC) akan mengenali *Thyroid Stimulating Hormone Receptor-autoantigen* (TSHR) yang diekspresikan pada fibroblast orbita (OF), lalu APC ini akan mengaktifkan sel T. Sementara itu, sel B bermigrasi ke orbita dan mengenali TSHR melalui reseptor sel B (sinyal pertama aktivasi sel B). Sinyal kedua pengaktifasian sel B diperankan oleh sel T melalui kombinasi CD40L pada permukaan sel T dan CD40 pada permukaan sel B. Interaksi ini juga menstimulasi sel T untuk mengeluarkan sitokin seperti interleukin IL-4 yang sangat penting untuk aktivasi lebih lanjut sel B.

Sel B yang teraktivasi mengalami proliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan autoantibodi. Autoantibodi ini (termasuk sub tipe yang menstimulasi, menghambat, dan menetralkan) akan mengenali dan menginfiltrasi jaringan ikat adiposa di orbita. Produksi autoantibodi patognomonik (TRAb) terhadap *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR), yang mengarah untuk peningkatan produksi dan sekresi hormon tiroid merupakan peran penting sel B dalam kelainan autoimune ini. (Huang Y et al, 2019; Smith T, 2016)

- 2) Mendorong ekspresi molekul adhesi.

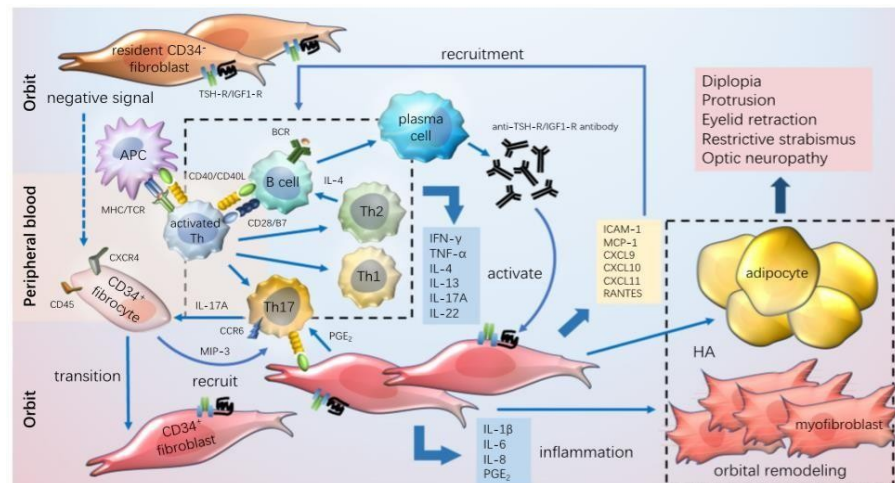
Interaksi B7 pada permukaan sel B dengan CD28 pada permukaan sel T memberikan sinyal kedua untuk aktivasi sel T. Sel T

yang teraktifasi, terutama sel T $CD4^+$, menghasilkan berbagai molekul adhesi. Bersama dengan kemokin dan molekul adhesi yang disekresi oleh OF yang terstimulasi, akan memediasi perekrutan limfosit lebih banyak ke dalam jaringan orbita dan interaksi lebih lanjut antara OF dan sel T. (Smith T, 2016; Dik W et al, 2016)

3) Menghasilkan sitokin inflamasi.

Sitokin yang diproduksi oleh sel T $CD4^+$ memperburuk respon imun GO dengan memperkuat dan mempertahankan inflamasi orbital. Mereka juga mempromosikan proliferasi dan diferensiasi orbital fibroblast, yang pada akhirnya mengarah ke deposisi glikosaminoglikan, fibrosis orbital, dan hiperplasia adiposa, yaitu remodeling jaringan orbital. (Huang Y et al, 2019)

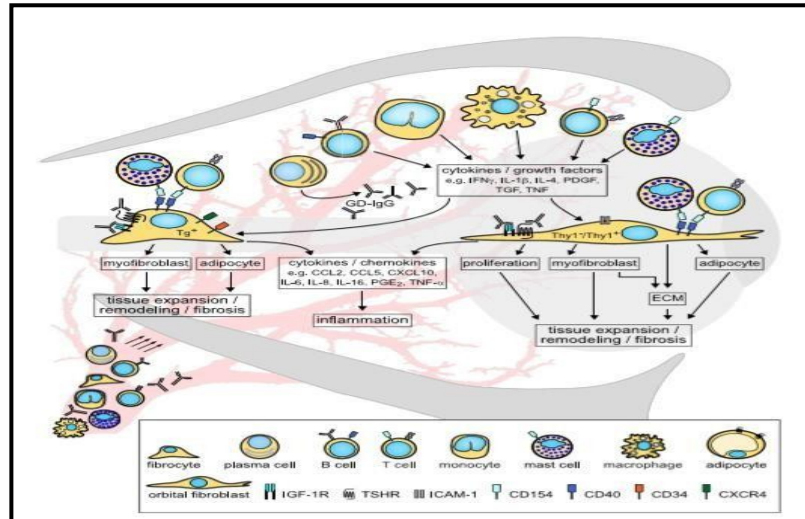
Douglas et al (2010) menyatakan bahwa pada pasien GO, fibrosit di sirkulasi menginfiltrasi jaringan orbita lalu berdiferensiasi menjadi $CD34^+$ fibroblast orbita. Van Steelsel et al (2012) menyimpulkan fibroblast orbita mengekspresikan TSHR yang lebih tinggi pada pasien GO. Hal ini yang membedakan dan membuat fibroblast orbita berbeda dengan fibroblast situs anatomi lainnya yang sebagian besarnya tidak mengekspresikan TSHR. (Dik W et al, 2016; Douglas RS et al, 2010; Van Steensel et al, 2012)



Gambar 3. Patogenesis GO. Dalam GO, sel T, sel B, dan sel $CD34^+$ menginfiltrasi orbita. APC akan mengimplementasikan self antigen ke sel T dan mengaktifkan sel T. Sel T yang diaktivasi akan berdiferensiasi menjadi sel T helper (Th) 1, Th2, dan Th17, yang memproduksi sitokin seperti IFN- γ , TNF- α , IL (interleukin)-4, IL-13, IL-17A, dan IL22, yang memperburuk respons inflamasi imun, mengaktifkan OF dan menstimulasi proliferasi dan

diferensiasi fibroblast orbita (FO). Self-antigen adalah sinyal pertama yang mengaktifkan sel B dan akan memberikan sinyal untuk diaktivasi oleh sel. Sel B yang teraktivasi akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan suatu autoantibodi. Fibrosit merekrut sel-sel Th17 dalam makrofag protein inflamasi 3 / C-C dengan tipe 6 reseptor kemokin, dan juga dapat berdiferensiasi menjadi fibroblast CD34⁺, yang hidup berdampingan dengan penduduk CD34⁻ OFs diorbit. Baik CD34⁺ dan CD34⁻FO mengekspresikan TSHR dan IGF-1R. FO teraktivasi yang mengeluarkan chemokine termasuk molekul adhesi antar sel-1, protein inflamasi makrofag 1, ligan motif C-X-C (CXCL) 9/10/11, dan diatur pada aktivasi, sel T yang diekspresikan dan disekresikan (RANTES) yang dapat merekrut lebih banyak limfosit. Selain itu juga mengeluarkan faktor-faktor proinflamatori seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan prostaglandin E2, mempertahankan dan memperkuat respon imun. FO yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi adiposit, myofibroblast, dan mempromosikan sintesis asam hialuronat, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan volume jaringan orbital (jaringan adiposa dan miofibroblas) dan menyebabkan terjadinya remodeling orbit yang nantinya menimbulkan manifestasi klinis dari GO seperti diplopia, protrusion, retraksi dari kelopak mata, strabismus dan neuropati saraf optikus. (Huang Y et al, 2019)

Jalur dan molekul yang terlibat pada migrasi fibroblast ke jaringan orbita pada GO sebagian besar tidak diketahui, namun meningkatnya produksi kemokin spesifik di jaringan orbita dianggap yang paling berperan. Proliferasi, produksi matriks (terutama hyaluronan), dan diferensiasi fibroblast orbita menjadi adiposit (Thy-1-) dan myofibroblast (Thy-1+) adalah hal yang memegang peranan sangat penting pada ekspansi volume jaringan orbita dan fibrosis di GO. Mediator inflamasi seperti leukoregulin, IL-1, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , PDGF, prostaglandin, dan interaksi antar sel imun akan menstimulasi fibroblas orbita untuk memproduksi lebih banyak hyaluronan (gambar 27) (Dik W et al, 2016).



Gambar 4. Immunobiopatologi GO. Sel imun dan fibrosit direkrut ke dalam jaringan orbital. Fibrosit berdiferensiasi menjadi fibroblast orbital CD34+ yang ekspresikan IGF-1R, TSHR dan antigen tiroid lainnya, termasuk tiroglobulin (Tg). Bersama dengan fibroblast orbital Thy1 dan Thy1p membangun fibroblast orbital yang heterogen. Sel-sel imun yang terinfiltrasi berinteraksi dengan fibroblast (mudah aktif) baik melalui interaksi sel yang melibatkan molekul seperti CD40 dan CD154, atau melalui faktor yang disekresikan, termasuk sitokin, kemokin, growth factors, dan stimulatory autoantibodies (GD-IgG) diarahkan terhadap TSHR dan IGF-1R. Hal ini menyebabkan aktifnya fibroblast orbital yang pada gilirannya berkontribusi pada inflamasi orbital melalui produksi sitokin dan kemokin dan perekrutan dan aktivasi sel imun selanjutnya. (Dik W et al, 2016)

2.4 Manifestasi Klinis Graves' Ophthalmopathy

Graves' Ophthalmopathy ditandai dengan adanya tanda inflamasi pada orbita yaitu hiperemis dan edema pada konjungtiva, kelopak mata, dan karunkula; nyeri pada bagian bola mata posterior; gangguan otot bola mata. Tanda khas termasuk eksoftalmus, yang bisanya unilateral pada sekitar 10% dari keseluruhan kasus, dan perubahan kelopak mata. Lagophthalmus terjadi akibat proptosis dan retraksi kelopak mata. (Gontarz-Nowak et al., 2021).

Tabel 1. Tanda khas kelopak mata pada penyakit Grave.

Eye lid sign	Penjelasan
Dalrymple's sign	Tepi sclera terlihat antara kornea dan palpebral superior
Von Graefe's sign	Ketertinggalan kelopak mata atas saat mata rotasi ke bawah
Gifford's sign	Palpebral superior sulit dieversi (akibat edema kelopak)
Stellwag's sign	Jarang berkedip
Kocher's sign	Tatapan tetap

Keterlibatan otot ekstraokular dalam GO berawal sebagai infiltrasi limfositik dan edema pada otot-otot rektus. Seiring dengan waktu, otot yang inflamasi mengalami fibrosis dan retriksi permanen. Otot ekstraokuler yang mengalami pembesaran hebat dapat mengompresi saraf optik pada apeks orbita tanpa harus disertai proptosis. Tanda awal antara lain defek pupil aferen, gangguan penglihatan warna, dan penurunan ketajaman penglihatan ringan, hingga kebutaan (Sullivan, 2008).



Gambar 5 Tanda khas GO termasuk eksoftalmus (tampak pada mata kanan dan kiri), retraksi palpebra superior dengan sklera yang terlihat di atas limbus (*Dalrymple's sign*), injeksi konjungtiva, dan tatapan tetap (*Kocher's sign*).

2.5 Penilaian Aktivitas Penyakit Dan Tingkat Keparahan Graves' Ophthalmopathy

Aktivitas dan tingkat keparahan GO dapat menggunakan beberapa sistem klasifikasi, seperti *Clinical Activity Score* (CAS) dan *European Group of Graves' Orbitopathy* (EUGOGO). Sistem klasifikasi ini penting dalam membantu klinisi menentukan tatalaksana yang tepat untuk pasien GO (Barrio-Barrio, Alfonso L. Sabater, et al., 2015;).

Clinical Activity Score (CAS) digunakan untuk menilai tanda klinis inflamasi. Sistem klasifikasi CAS mulai dicanangkan pada tahun 1989. Sistem ini kemudian disederhanakan pada tahun 1997 sehingga memudahkan klinisi dalam menentukan waktu yang tepat untuk memulai pengobatan serta kapan diberhentikan dan memulai *monitoring*. Pada modifikasi CAS, terdapat 10 poin dan masing-masing poin diberi nilai 1; penilaian ini dilakukan setiap kali pasien diperiksa. Pasien dianggap sedang dalam fase aktif apabila skor pada pemeriksaan pertama mencapai lebih dari

3 poin dari 7 poin pertama; atau mencapai lebih dari 4 poin dari total 10 poin pada pemeriksaan berikutnya secara berturut-turut (Liaboe et al., 2016)

Tabel 2. Sistem klasifikasi CAS.

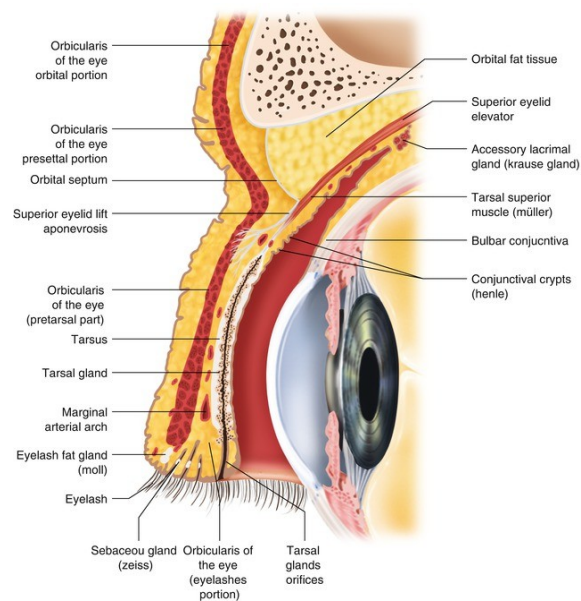
Penilaian kunjungan awal (poin 1-7)	Penilaian kunjungan berikutnya (1-3 bulan) (poin 1-10)
1. Nyeri orbita spontan	8. Peningkatan >2mm proptosis
2. Nyeri saat menggerakkan bola mata	9. Penurunan gerak bola mata pada salah satu arah >8°
3. Edema palpebral	10. Penurunan visus ekuivalen ke-1 baris <i>Snellen</i>
4. Eritema palpebral	
5. Injeksi konjungtiva	
6. Kemosis konjungtiva	
7. Inflamasi karunkula atau plika	

2.6 Dry Eye

Berdasarkan TFOS DEWS II di tahun 2017, *Dry Eye* merupakan penyakit mata yang disebabkan oleh multi faktor, dicirikan dengan adanya kerusakan homeostasis dari lapisan air mata sehingga menimbulkan gejala okular. Faktor seperti ketidakstabilan lapisan air mata, hiperosmolaritas, kerusakan dan inflamasi permukaan okular, serta abnormalitas neurosensoris menjadi beberapa faktor penyebabnya (Craig JP, 2017).

American Academy of Ophthalmology (AAO) menjelaskan bahwa *Dry Eye Disease* merupakan sekumpulan penyakit pada lapisan air mata yang disebabkan oleh menurunnya produksi dari air mata atau instabilitas dari lapisan air mata, dan terkait dengan gangguan pada okular dan/atau gangguan tajam penglihatan serta inflamasi permukaan okular (Akpek EK et al, 2019).

2.6.1 Anatomi Sistem Lakrimal



Gambar 6. Anatomi kelenjar lakrimalis (Drake et al, 2008)

Anatomi dari sistem lakrimal terbagi menjadi dua sistem, yaitu sistem sekretori dan juga sistem ekskretori. Sistem sekretori terdiri dari kelenjar lakrimal yang berfungsi dalam menghasilkan air mata. Sedangkan sistem ekskretori terdiri dari kanalikuli lakrimal hingga duktus nasolakrimal.

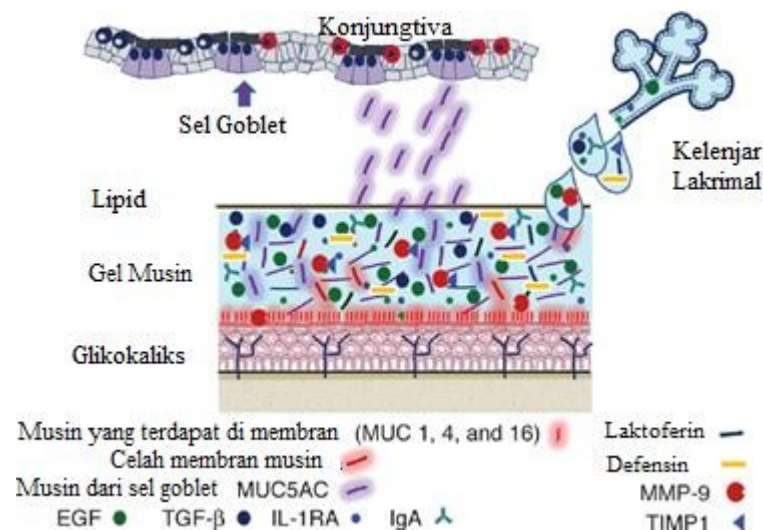
Berdasarkan fungsi sekresinya, kelenjar lakrimal terbagi menjadi kelenjar lakrimal utama dan kelenjarlakrimal aksesorius. Kelenjar lakrimal utama dibagi menjadi dua lobus, yaitu lobus orbita dan palpebra yang dipisahkan secara anatomis oleh aponeurosis levator bagian lateral. Kelenjar lakrimalis dipersarafi oleh percabangan dari nervus trigeminus, yaitu nervus lakrimalis dari rangsangan struktur okular eksternal, kulit, maupun mukosa nasal. Rangsangan ini ditransmisikan melalui saraf post ganglion pada nervus zigomatikus. Kelenjar lakrimal mendapatkan suplai vaskuler dari arteri lakrimalis yang merupakan cabang lakrimalis arteri oftalmika dan cabang infraorbital arteri maksilaris. Sedangkan arus balik vena melalui vena oftalmika superior. Sistem limfatik terdrainase menuju limfonodi parotis superfisial (Drake RL, 2009).

2.6.2 Anatomi Lapisan Film Air Mata

Lapisan film air mata merupakan struktur kompleks yang tersusun dari berbagai komponen sepertiair, protein, elektrolit, antimikroba, sitokin, lipid, dan musin. Lapisan ini memiliki volume sekitar 7,4 μL dan ketebalan 3,4 μm .

Lapisan lipid terutama diproduksi oleh kelenjar meibom yang terletak di tarsus palpebra superior dan inferior. Kelenjar meibom memiliki sekitar 30-40 kelenjar pada tarsus palpebra superior dan 20-30 kelenjar pada tarsus palpebra inferior. Kelenjar meibom dibentuk oleh sekumpulan *Secretory Acini* yang tersusun sirkular mengelilingi sebuah duktus yang panjang dan *Secretory Acini* ini terhubung dengan duktulus yang lebih pendek. Jumlah *Secretory Acini* pada setiap kelenjar meibom diperkirakan sekitar 10-15 buah dan lebih banyak pada palpebra superior dibandingkan inferior. Lapisan lipid diproduksi pula oleh kelenjar Zeis dan Moll yang terletak di tepi kelopak mata (Foster BJ LW, 2013).

Lapisan akuos merupakan komponen paling besar dan diproduksi oleh kelenjar lakrimal utama dan kelenjar lakrimal aksesoris yaitu Krause and Wolfring. Kelenjar lakrimal dibagi menjadi dua bagian secara anatomi oleh *levator aponeurosis* menjadi bagian orbita dan palpebral. Kelenjar Krause merupakan duapertiga dari kelenjar lakrimal aksesoris, terletak di bagian lateral *Fornix* atas. Sejumlah kelenjar Krause juga terdapat *Fornix* bawah. Kelenjar Wolfring terletak di sepanjang tepi proksimal tarsus. Kelenjar aksesoris memiliki fungsi yang samaseperti kelenjar lakrimal utama, namun tidak memiliki sistem saluran. Forrester JV, 2016)



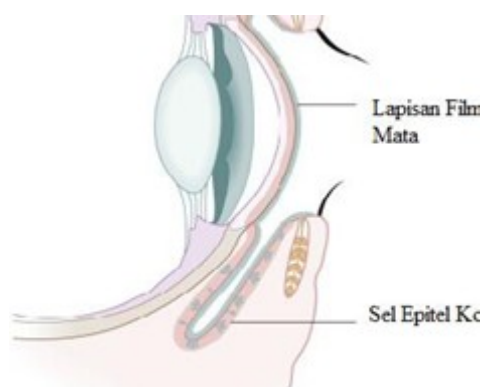
Gambar 7. Anatomi lapisan film air mata (AAO, 2018)

Musin adalah glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang terbagi menjadi musin sekretori dan musin transmembran. Musin sekretori merupakan gel atau larutan yang diproduksi oleh sel goblet konjungtiva. Sel

epitel skuamous berlapis kornea dan konjungtiva menghasilkan musin transmembran di bagian apikal membran sel. Epitel kornea dan konjungtiva memiliki struktur glikokaliks di bagian apikal membran sel yang akan mengikat musin. Lapisan musin menghubungkan permukaan sel epitel kornea dan konjungtiva yang bersifat hidrofobik sedangkan lapisan akuos di atasnya yang bersifat hidrofilik, sehingga lapisan film air mata dapat membasahi permukaan kornea dan konjungtiva. Struktur hidrofilik musin menjadikan musin mampu menahan air pada membran sel dan menyediakan hidrasi yang baik pada permukaan mata. (Lemp MA BR, 2011)

2.6.3 Fisiologi Lapisan Film Air Mata

Lapisan film air mata mengandung banyak komponen. Lapisan lipid merupakan lapisan paling luar dengan ketebalan $0,1\ \mu\text{m}$, tersusun atas lipid polar dan non polar. Lipid polar merupakan bagian yang berhubungan dengan lapisan akuos dan tersusun atas fosfolipid. Lapisan polar lipid memiliki fungsi untuk mempertahankan stabilitas lapisan film air mata. Lipid non polar merupakan bagian yang langsung berhubungan dengan lingkungan luar dan tersusun atas *wax ester*, sterol ester, trigliserida, dan asam lemak bebas. Lapisan lipid non polar memiliki fungsi sebagai pelindung lapisan film air mata dan memperlambat proses evaporasi lapisan film air mata (Lemp MA BR, 2011).

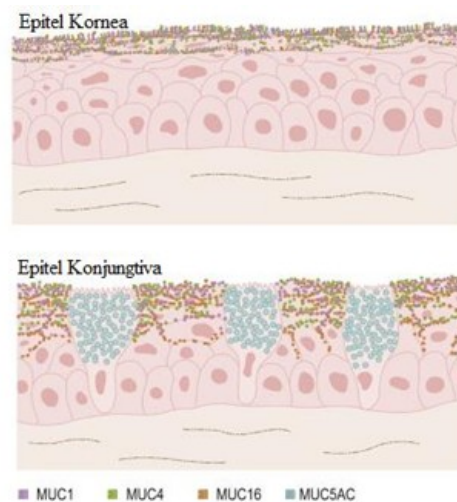


Gambar 8. Anatomi kelenjar dan epitel permukaan yang memproduksi lapisan film air mata (Wang & Chaucan, 2010)

Kelenjar lakrimal dan lakrimal aksesoris memproduksi air, protein, elektrolit, dan metabolit lainnya. Elektrolit seperti natrium, kalium dan klorin berperan dalam regulasi osmotik, sedangkan bikarbonat untuk regulasi pH. Lapisan film air mata memiliki osmolaritas 296-308 mOsm/L dan pH 6,5-7,6.

Kadar urea, glukosa, laktat, sitrat, askorbat, dan asam amino dalam lapisan film air mata setara dengan kandungan di dalam serum. Protein yang disekresi oleh kelenjar lakrimal mengandung beberapa anti bakteri dan antivirus seperti lisozim, lakroferin, grup II fosfolipase A2, lipokalin, defensin, dan interferon. Kelenjar lakrimal juga mensekresikan berbagai macam sitokin dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam proliferasi, migrasi, diferensiasi dari sel epitel kornea dan konjungtiva, serta penyembuhan luka (Higuchi A, 2018).

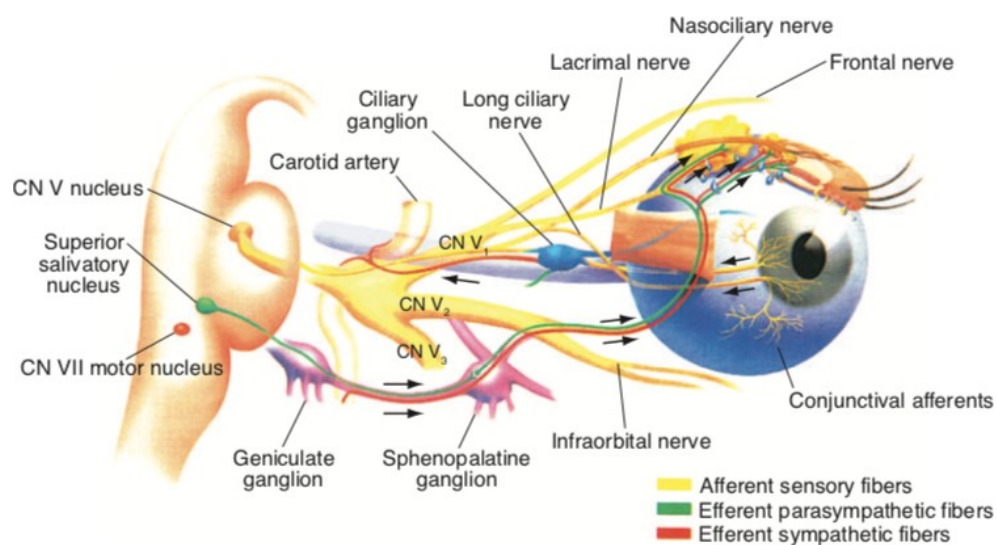
Lapisan musin terdiri dari musin, elektrolit, air dan protein. Sel goblet konjungtiva memproduksi musin 2-3 μL per hari. Komponen dominan pada lapisan ini yaitu musin yang dihasilkan oleh sel goblet konjungtiva. Klasifikasi musin terbagi atas dua tipe yaitu musin sekretori dan musin transmembran. Musin yang terdapat dalam lapisan film air mata, yaitu musin 5ac (MUC5AC), musin 1 (MUC1), musin 4 (MUC4) dan musin 16 (MUC16). Musin 5ac merupakan musin sekretori dan hanya disekresikan oleh sel goblet konjungtiva dan berperan untuk melubrikasi permukaan mata. Sel epitel skuamosa berlapis kornea dan konjungtiva memproduksi musin 1, 4 dan 16 yang berfungsi melindungi permukaan membran epitel dari benda asing dan bakteri (Yokoi N, 2018).



Gambar 9. Lokasi musin pada sel epitel kornea dan konjungtiva (Wang & Chaucan, 2010)

Sekresi komponen lapisan film air mata diatur melalui jalur saraf dan hormonal, diawali dari stimulasi pada permukaan mata dan mukosa nasal. Stimulasi ini mengaktifkan sinyal sensoris pada permukaan kornea dan

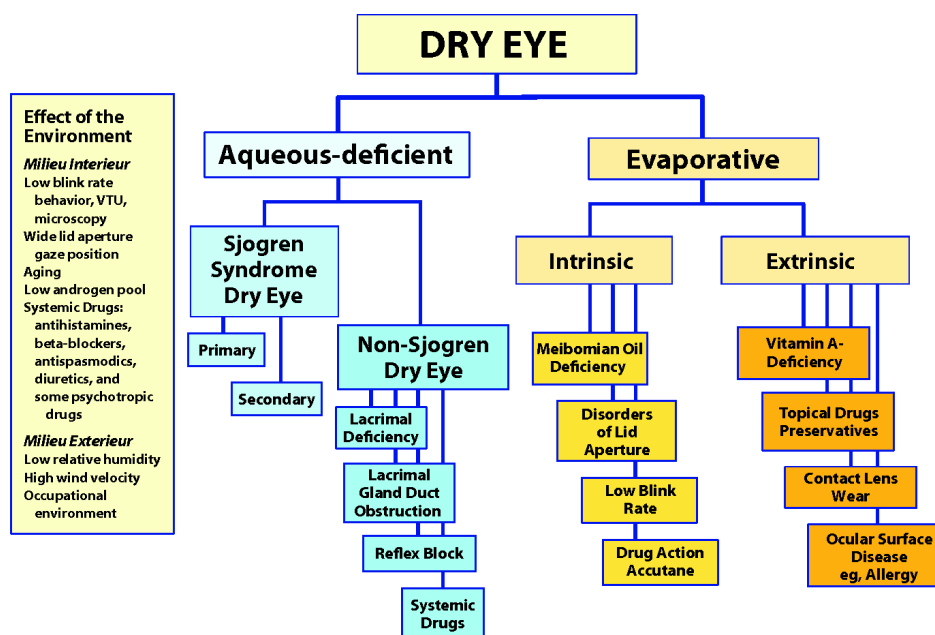
konjungtiva. Impuls ini akan dibawa melalui saraf trigeminus cabang oftalmika menuju nukleus salivari posterior di pons. Serabut saraf kemudian menuju ganglion pterigopalatin dan bersinaps dengan saraf parasimpatis dan simpatis. Serabut eferen parasimpatis dan simpatis yang keluar dari ganglion pterygopalatin akan menuju kelenjar lakrimal, kelenjar lakrimal aksesoris, sel goblet konjungtiva, dan kelenjar meibom. Serabut saraf parasimpatis dan simpatis akan mengeluarkan neurotransmitter dan berikatan dengan reseptor di membran sel untuk mengaktifkan jalur sekresi (Song P et al, 2018).



Gambar 10. Skematik regulasi saraf. Regulasi saraf pada mata merupakan struktur yang kompleks yang terdiri dari kelenjar lakrimal, permukaan mata, dan kelopak mata, serta saraf sensorik dan motorik yang menghubungkan komponen-komponen ini. Skematik saraf terdiri dari komponen saraf aferen dan eferen. Komponen aferen dimediasi melalui permukaan mata dan nosiseptor trigeminal, yang bersinaps di batang otak dengan saraf otonom dan motorik (eferen). Serabut saraf otonom mempersarafi kelenjar meibom, sel goblet konjungtiva, dan kelenjar lakrimal. Serabut saraf motorik mempersarafi otot orbicularis untuk melakukan kedipan mata. Selama berkedip, kelenjar meibom mengeluarkan lipid, dan air mata diisi kembali dari meniskus air mata inferior dan menyebar ke seluruh kornea sementara kelebihan air mata diarahkan ke puncta lakrimal. (Forrester, 2016)

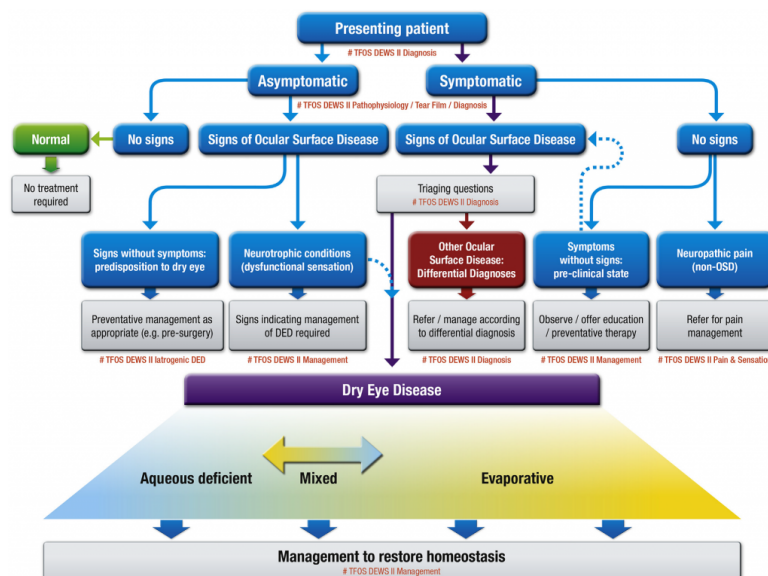
2.6.4 Etiologi Dry Eye

Angka kejadian *Dry Eye* meningkat sekitar 5-30 % pada kelompok usia diatas 50 tahun. Beberapa studi lain secara konsisten menjelaskan bahwa prevalensi dari *Dry Eye* lebih tinggi pada wanita jika dibandingkan pria. Kelompok ras Asia juga memiliki prevalensi *Dry Eye* lebih tinggi dibandingkan ras Kaukasia (Craig JP, 2017).



Gambar 11. Klasifikasi Dry Eye. Kotak sebelah kiri menggambarkan pengaruh lingkungan terhadap risiko seseorang terkena mata kering. Istilah “lingkungan” digunakan secara luas, mencakup kondisi tubuh yang biasa dialami oleh seseorang, baik yang mencerminkan “milieu interieur” atau merupakan hasil dari paparan terhadap kondisi eksternal yang mewakili “milieu exterieur” Berdasarkan laporan TFOS DEWS, Dry Eye dibedakan menjadi Aqueous-Deficient dan Evaporative. Mata kering evaporatif mungkin bersifat intrinsik, dimana regulasi hilangnya evaporasi dari lapisan air mata dipengaruhi secara langsung, Pada dry eye yang disebabkan oleh aqueous-deficient dapat dibedakan menjadi sindrom sjorgen yang terdiri dari primer, sekunder dan sindrom non sjorgen yang terdiri dari defisiensi lakrimasi, obstruksi duktus kelenjar lakrimasi, blok refleks dan penggunaan obat-obatan sistemik yang memicu dry eye. Mata kering evaporatif mungkin bersifat intrinsik, dimana regulasi hilangnya evaporasi dari lapisan air mata dipengaruhi secara langsung, Intrinsik terdiri dari defisiensi minyak maibomian, gangguan dari proses buka dan menutup mata, rasio tutup mata yang kurang dan reaksi obat sedangkan mata kering evaporatif ekstrinsik mencakup etiologi yang meningkatkan penguapan karena efek patologisnya pada permukaan mata dan penyebab ekstrinsik dapat berupa defisiensi vitamin A, pengawet dari obat topikla, kontak lensa, dan gangguan permukaan bola mata seperti reaksi alergi. (Ocul surf, 2007)

Berdasarkan grafik diatas, menurut etiologi *Dry Eye* dibedakan menjadi *Aqueous-Deficient* dan *Evaporative*. Namun, setelah tahun 2017, *Dry Eye* tidak lagi dibedakan menjadi 2 entitas yang berbeda, tapi lebih kepada pendekatan yang multifaktorial.



Gambar 12. Penanganan *Dry Eye* berdasarkan gejala. Pasien akan dibagi berdasarkan pasien bergejala dan tidak bergejala. Pasien tidak bergejala, namun memiliki tanda gangguan pada permukaan okular yang disebut kondisi neurotropik (sensasi disfungsi) akan diberikan terapi *dry eye* atau pada pasien yang memiliki tanda *dry eye* namun tidak memiliki gejala dapat diberikan terapi pencegahan. Jika tidak bergejala dan tidak ada tanda pasien tidak memerlukan pengobatan. Pada pasien bergejala dan memiliki tanda *dry eye*, akan didiagnosa penyakit *dry eye* yang diklasifikasikan sebagai kekurangan *aqueous*, evaporatif dan campuran, kemudian akan ditatalaksana untuk mengembalikan homeostasis. Pasien yang memiliki gejala dan tanda juga diperlukan untuk mencari diagnosis banding gangguan permukaan okular dan diberikan tatalaksana sesuai diagnosis. Pada pasien bergejala, tanpa memiliki tanda *dry eye*, terbagi menjadi pra-klinis dan nyeri neuropatik (penyakit permukaan non-okular). Pasien dengan pra-klinis akan diobservasi, edukasi dan pemberian terapi preventif. Sedangkan, pada pasien dengan nyeri neuropatik akan diberikan terapi nyeri. (Craig et al, 2017)

2.6.5 Patofisiologi dan Patogenesis *Dry Eye*

Patofisiologi dari penyakit *Dry Eye* diyakini oleh karena ketidakstabilan dari air mata, hiperosmolaritas dari air mata, kerusakan dan inflamasi pada permukaan okular (Craig et al, 2017). Disfungsi dari unit yang terintegrasi ini dapat disebabkan oleh proses degeneratif, gangguan hormon androgen, gangguan berkedip, penyakit sistemik, kelainan pada permukaan okular, keratitis, atau operasi yang menyebabkan gangguan pada nervus trigeminal, serta medikasi yang menghambat sekresi air mata (Pflugfelder SC, 2004).

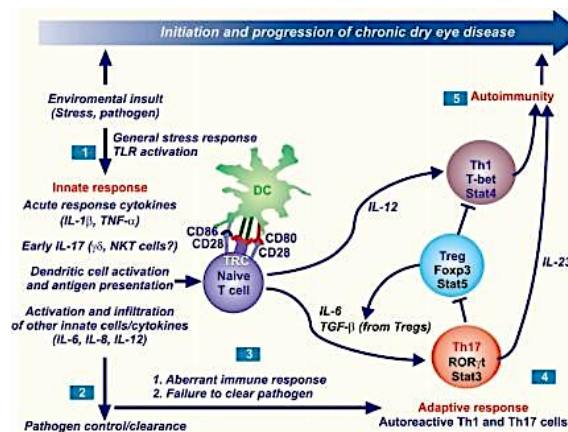
Respon imun juga turut berperan dalam pathogenesis *Dry Eye*. Respon imuninnate adalah pertahanan lini pertama terhadap infeksi, tetapi juga

permukaan mata. Hasil akhirnya adalah karakteristik epitelopati belang-belang pada DED dan ketidakstabilan lapisan air mata yang pada akhirnya menyebabkan pecahnya lapisan air mata secara dini yang memperburuk dan memperkuat hiperosmolaritas air mata dan melengkapi peristiwa Lingkaran Setan yang menyebabkan kerusakan permukaan mata. Ketidakstabilan lapisan air mata dapat disebabkan oleh kondisi seperti xerophthalmia, alergi mata, penggunaan bahan pengawet topikal dan pemakaian lensa kontak. Pada hiperosmolaritas air mata EDE terkait *meibomian gland dysfunction* (MGD) akibat defisiensi lapisan lipid lapisan air mata. Terdapat berbagai penyebab ADDE yang mungkin terjadi akibat terhambatnya dorongan sensorik ke kelenjar lakrimal untuk mempertahankan homeostatis osmolar. Anestesi topikal bilateral dapat menyebabkan penurunan sekresi air mata dan kecepatan berkedip. Mata kering akibat blok refleks tersebut dapat disebabkan oleh penyalahgunaan anestesi topikal yang kronis, kerusakan saraf trigeminal, dan pembedahan refraktif termasuk pembedahan LASIK. Sekresi air mata ke kantung lakrimal juga dapat berkurang dengan penyumbatan saluran lakrimal (penyakit konjungtiva sikatrik, seperti trakoma, eritema multiforme, penyakit graft-versus-host, dan luka bakar kimia). Pengobatan sistemik (antihistamin, beta-blocker, antispasmodik, diuretik, dan beberapa obat psikotropika) menyebabkan penurunan sekresi lakrimal dan merupakan faktor risiko DED. Tingkat sekresi air mata menurun di kemudian hari. Obat anti-glaukoma pilocarpine dan timolol juga memiliki efek langsung pada sel epitel kelenjar meibom manusia yang dapat mempengaruhi morfologi, kelangsungan hidup dan/atau kapasitas proliferasi, dan mungkin meningkatkan MGD. Di negara barat, penyebab paling umum ADDE adalah infiltrasi inflamasi pada kelenjar lakrimal, yang paling parah pada gangguan autoimun seperti *Sjorgen syndrome dry eye* (SSDE) dan tingkat keparahan lebih ringan, pada *non-sjorgen dry eye* (NSDE). Peradangan menyebabkan disfungsi dan/atau kerusakan sel epitel asinar dan duktus serta berpotensi menghambat blok neurosekretori yang bersifat reversibel. Blok reseptor juga dapat disebabkan oleh sirkulasi antibodi terhadap reseptor muskarinik, M3. Peradangan disebabkan oleh rendahnya kadar androgen jaringan. Cedera epitel dan glikokaliks yang rusak, hilangnya volume air mata dan musin sel goblet, menyebabkan peningkatan kerusakan akibat gesekan dan gejala yang berhubungan dengan gesekan. Hiperosmolaritas air mata dan cedera epitel yang disebabkan oleh DED, menstimulasi ujung saraf kornea, menyebabkan gejala ketidaknyamanan, peningkatan kecepatan berkedip dan, berpotensi, peningkatan refleks kompensasi sekresi air mata lakrimal. Sekresi kompensasi ini lebih mungkin terjadi pada EDE, karena fungsi lakrimal berpotensi normal. (Craig et al, 2017)

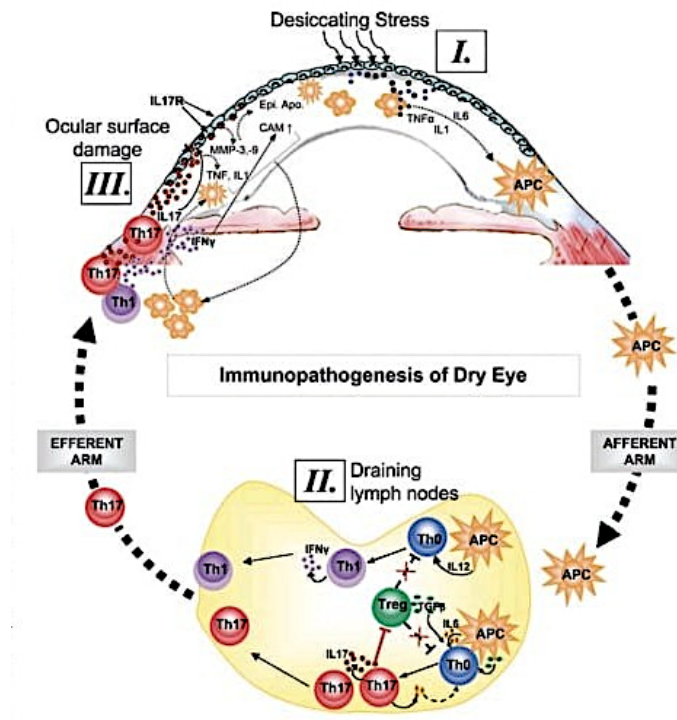
PRR diberi sinyal oleh sel epitel dan APC yang menstimulasi ekspresi sitokin proinflamasi. Sehubungan dengan autoimunitas, APC berhubungan dengan *self-antigen* yang mengaktifkan limfosit autoreaktif. Respon terhadap sinyal bahaya endogen yang dihasilkan oleh sel yang rusak atau sekarat disebut *Danger-Associated Molecular Patterns* (DAMP), hal ini menjadi dasar hipotesis bahwa aktivasi PRR dan / atau stimulasi yang

berlebihan oleh produk turunan APC sendiri untuk mengaktifkan sel T patogen selama inisiasi dan perkembangan autoimunitas (Stern ME et al, 2013).

Antigen Presenting Cell (APC) adalah penghubung penting antara respons innate yang relatif non-spesifik dan respons imun adaptif antigen-spesifik (Gambar 5). Selama terjadinya mata kering, aktivasi respon imun innate mendasari infiltrasi sel CD4 + T yang ada dalam unit fungsional lakrimal (LFU; konjungtiva, kornea, lakrimal dan kelenjar meibom), yang berhubungan dengan penurunan produksi airmata dan perubahan patologis dalam jaringan permukaan mata, termasuk peningkatan apoptosis sel epitel dan kehilangan sel goblet yang mensekresi musin (Niederhorn JY, et al, 2006).



Gambar 14. Hubungan respon imun innate dan adaptif selama tahap inisiasi dan perkembangan *Dry Eye Disease*. Penyebab *dry eye disease* (stres, patogen) akan mengaktifkan *toll like receptor* (TLR) yang mengaktifkan respon bawaan (*innate*). Terjadi pelepasan sitokin seperti (IL-1 β dan TNF- α), IL-17, aktivasi sel dendritik, sel penyaji antigen dan aktivasi dan infiltrasi sel *innate* dan sitokin lainnya (IL-6, IL-8, IL-12). Aktivasi semua sitokin dan sel *innate* bertujuan untuk pengendalian dan pembersihan patogen. Aktivasi sel dendritik akan berikatan dengan sel T naif dan terjadi pelepasan IL-12 dan IL-6, TGF- β . Terjadi aktivasi Th17 yang merupakan respon adaptif dan Th1 yang merupakan autoimunitas yang menyebabkan *Dry Eye Disease* menjadi kronik. (Stern et al 2013)



Gambar 15. Mekanisme Kerja Imunomodulator Pada Dry Eye. Inflamasi pada permukaan mata dry eye didasari oleh aktivasi dan infiltrasi sel imun patogen yang berkelanjutan, terutama sel T CD4⁺ di konjungtiva dan sel monosit CD11b⁺ di kornea.^{1–5} (I) *Desiccating stress* akan menginduksi sekresi sitokin inflamasi, terutama (IL) -1, TNF α , dan IL-6 pada jaringan permukaan mata. Hal ini akan memfasilitasi aktivasi dan migrasi sel APC menuju kelenjar getah bening lokal. (II) Di kelenjar getah bening, APC akan merangsang sel T naif (Th0), yang menyebabkan perluasan sel Th17, mensekresi IL-17 dan sel Th1 yang akan mensekresi IFN. IL-17 secara antagonis terhadap sel T regulator (Treg) dengan memfasilitasi ekspansi sel Th17 lebih lanjut, sehingga sel Th17 akan berkompetitif dengan Treg untuk mentransformasikan TGF. (III) Setelah efektor ini dihasilkan di kelenjar getah bening, efektor akan bermigrasi ke permukaan mata dan mengeluarkan sitokin efektor. Interaksi IL-17 dengan reseptornya pada permukaan mata menyebabkan kerusakan epitel melalui peningkatan sekresi matriks metalloproteinase (MMPs) dan sitokin inflamasi. Selain apoptosis dan metaplasia epitel permukaan mata, IFN menyebabkan peningkatan regulasi ligan kemokin – reseptor dan molekul adhesi (CAM), yang memfasilitasi peningkatan masuknya sel imun ke jaringan permukaan mata. (Stern et al 2013)

2.6.6 Diagnosis Dry Eye

Screening tools OSDI atau DEQ-5 menilai gejala permukaan okular.

Dry Eye Questionnaire

1. Pertanyaan Mengenai **RASA TIDAK NYAMAN PADA MATA:**

- a. Selama beberapa hari tertentu dalam sebulan terakhir, seberapa sering anda merasa tidak nyaman pada mata anda?

0	☐	<u>Tidak Pernah</u>
1	☐	<u>Jarang</u>
2	☐	<u>Kadang</u>
3	☐	<u>Sering</u>
4	☐	<u>Selalu</u>

- b. Saat mata anda terasa tidak nyaman, seberapa berat rasa tidak nyaman ini dirasakan dalam waktu dua jam sebelum anda tidur malam?

<u>Tidak sama sekali</u>	<u>Tidak selalu berat</u>	<u>Sangat berat</u>
0 ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	4 ☐ 5 ☐

2. Pertanyaan Mengenai **MATA KERING**:

- a. Selama beberapa hari tertentu dalam sebulan terakhir, **seberapa sering** mata anda terasa kering?

0	☐	<u>Tidak Pernah</u>
1	☐	<u>Jarang</u>
2	☐	<u>Kadang</u>
3	☐	<u>Sering</u>
4	☐	<u>Selalu</u>

- b. Saat mata Anda terasa kering, **seberapa berat mata kering** dalam waktu dua jam sebelum anda tidur malam?

<u>Tidak pernah</u>	<u>Tidak terlalu berat</u>	<u>Sangat berat</u>
0 ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	4 ☐ 5 ☐

3. Pertanyaan Mengenai **MATA BERAIR**:

Selama beberapa hari tertentu dalam sebulan terakhir, seberapa sering mata anda terlihat atau terasa sangat berair?

0	☐	<u>Tidak Pernah</u>
1	☐	<u>Jarang</u>
2	☐	<u>Kadang</u>
3	☐	<u>Sering</u>
4	☐	<u>Selalu</u>

Nilai: 1a	+	1b	+	2a	+	2b	+	3	=	Total
....	+		+		+		+		=	

Interpretasi: Skor total >6 menunjukkan *dry eye*; *Sjogren Syndrome* diindikasikan apabila skor >12.

2.6.7 Alat Diagnostik Non-Invasif SBM Sistemi IDRA Dry Eye

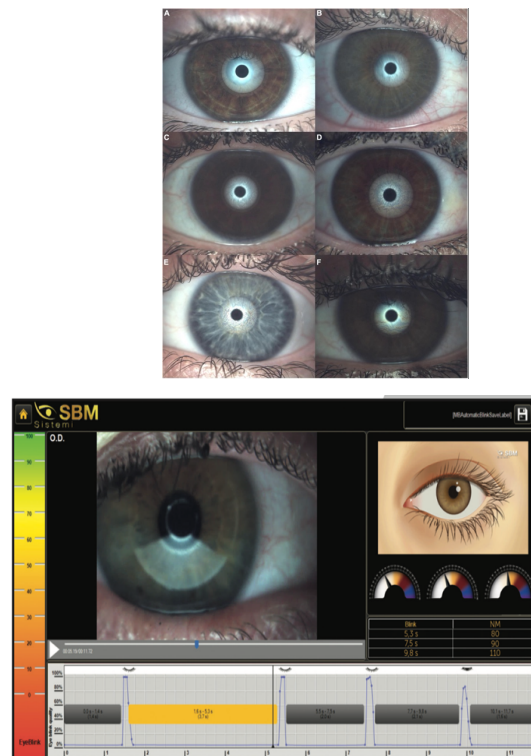
SBM Sistemi IDRA adalah instrumen untuk analisis individual film air mata yang terperinci dan cepat. SBM Sistemi dimungkinkan untuk mengidentifikasi jenis Penyakit Mata Kering (DED) dan menentukan komponen mana yang dapat diobati dengan perlakuan khusus, terkait dengan jenis defisiensinya. Tujuannya adalah menganalisis pemeriksaan permukaan okuler, memeriksa kualitas dan kuantitas air mata dalam diagnosis disfungsi kelenjar meibom (MGD). Standar prosedur pemeriksaan alat ini antara lain interferometri untuk menganalisis lapisan lipid *tear film* secara kuantitatif dan kualitatif, *Tear Meniscus* untuk mengukur jumlah lapisan air mata dalam milimeter, NIBUT untuk mengevaluasi stabilitas *Tear Film*, meibography untuk visualisasi kelenjar meibom (Dogan AS et al, 2018).



Gambar 16. Perangkat alat SBM Sistemi IDRA

1. *Auto Interferometry*

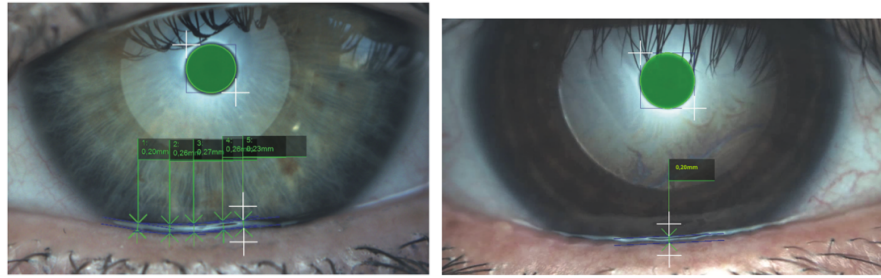
Kualitas dan ketebalan lapisan lipid film air mata dinilai dengan interferometri optik. Selanjutnya, kuantitas lapisan lipid diklasifikasikan menjadi tujuh kategori pola yang didefinisikan oleh Guillon. Pasien harus berkedip secara normal selama sekitar 10 detik perekaman video. Kemudian, video tersebut dibandingkan dengan tujuh video untuk mencocokkan pola lapisan lipid yang tepat.



Gambar 17 *Auto Interferometry*. Penilaian ketebalan lapisan lipid dalam interferometer optik. (A) Tidak ada lipid (ketebalan lipid <15 nm). (B) Pola jaring terbuka (~ 15 nm ketebalan lipid). (C) Tutup pola meshwork (ketebalan lipid ~30 nm). (D) Pola gelombang (ketebalan lipid ~ 30/80 nm) (E) Pola amorf (ketebalan lipid ~ 80 nm). (F) Pola pinggiran warna (~ 80/120 nm ketebalan lipid) dan tidak ada pasien yang mencapai warna abnormal (~ 120/160 nm ketebalan lipid).

2. *Tear Meniscus Height*

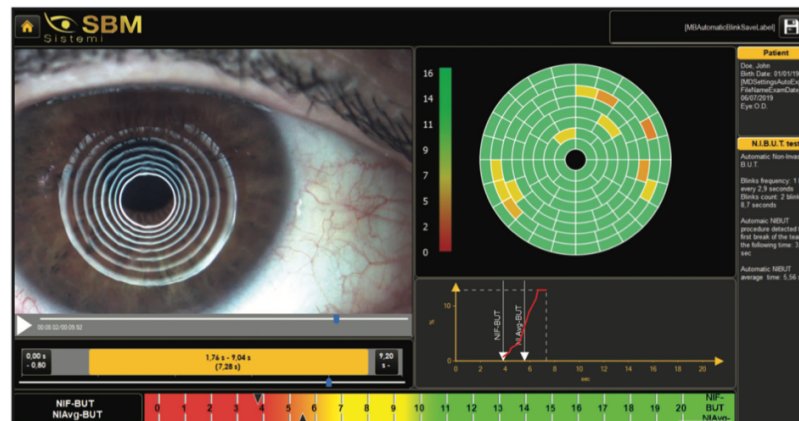
Tear Meniscus Height (TMH) mengevaluasi kuantitas lapisan air dalam kaliper milimeter (normal bila > 0,20 mm dan abnormal bila ≤ 0,20 mm). Gambar terdiri dari tangkapan sentral dari meniskus air mata yang dipusatkan di tengah kotak hijau (Gambar 2.15). Perbedaan klinis minimal untuk dideteksi ditetapkan sebesar 0,1 mm (GiannaccareG, et al 2018).



Gambar 18 Tear Meniscus Height diukur dengan caliper. Lingkaran hijau tengah mewakili ukuran referensi standar untuk menghitung TMH. (A,B) Gambar masing-masing mewakili mata kanan dan kiri (GiannaccareG, et al 2018).

3. Auto-NIBUT

Auto-NIBUT mengukur kuantitas lapisan musin film air mata. FNIBUT dan MNIBUT dievaluasi dengan kerucut kisi khusus, yang mengevaluasi robekan film air mata dalam hitungan detik. Pasien harus sengaja berkedip dua kali. Kemudian, perekaman video dimulai dan berhenti pada kedipan tak disengaja pertama. Perangkat secara otomatis menganalisis pengukuran dan melaporkan titik pertama dari kisi buram sebagai FNIBUT dan film air mata umum BUT sebagai MNIBUT. Perbedaan klinis minimal untuk dideteksi ditetapkan pada 5 detik. (GiannaccareG, et al 2018)



Gambar 19 Auto-NIBUT. Merupakan perangkat *all in one* yang memungkinkan untuk mencapai diagnosis *Dry Eye Disease* dalam waktu lebih singkat dibandingkan dengan pemeriksaan tradisional (misalnya, 3 menit cukup untuk melakukan pemeriksaan permukaan mata lengkap dengan Idra), dan mewakili panduan untuk pengobatan berbasis pencitraan: lapisan film air mata yang kekurangan diidentifikasi dan terapi yang ditargetkan dapat ditentukan. DEWS II menunjukkan bahwa nilai batas NIBUT ≤ 10 detik merupakan indikator diagnosis *Dry Eye Disease*, dengan sensitivitas 82-84% dan spesifisitas. Demikian pula, pemantauan perjalanan penyakit pasien dari waktu ke waktu juga menjadi lebih mudah dan

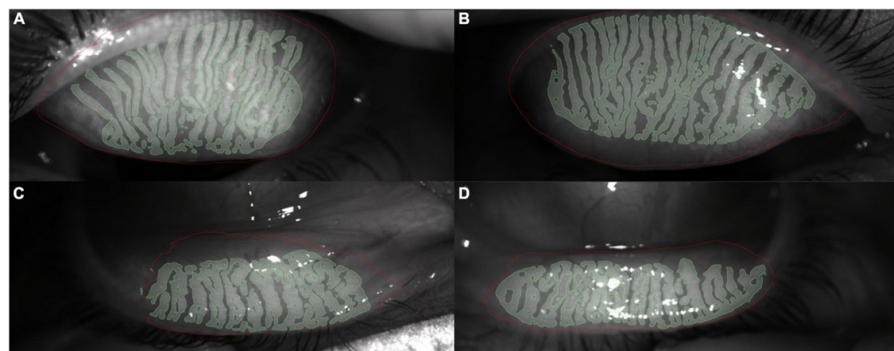
dilaporkan serta dianalisis secara grafis. Saat ini terdapat beberapa sistem NIBUT yang tersedia secara komersial, berdasarkan metode topografi atau videokeratografi.

4. Kualitas berkedip

Orang sehat diharapkan berkedip berkala dengan menutup kelopak mata sebentar. Kebanyakan kedipan bersifat spontan, terjadi secara teratur tanpa rangsangan eksternal seperti cahaya terang, suara beban yang tiba-tiba, atau objek yang mendekati mata. Kedipan penuh berkontribusi pada kesehatan permukaan okular dengan memberikan lapisan air mata yang segar serta menjaga integritas optik berkat lapisan air mata yang halus di atas kornea. IDRA secara otomatis mendeteksi dan menganalisis kedipan serta menentukan kualitasnya (GiannaccareG, et al 2018).

5. Meibography

Meibography menganalisis gambar yang diambil melalui kamera infra merah sensitif (NIR). Evaluasi yang berbeda harus dilakukan pada Kelenjar Meibomian untuk meresepkan pengobatan yang paling tepat seperti *Intensive Pulsed Light* (IPL). Hal ini juga akan memungkinkan untuk mengevaluasi kemanjuran terapi cahaya berdenyut intens periokular pada kelenjar meibom (Dogan AS et al, 2018).



Gambar 20 Meibography Pola dan disfungsi kelenjar meibom yang diukur dengan kamera inframerah non-kontak. Semua gambar nyata, dan zona hijau otomatis atau manual menetapkan keberadaan kelenjar. **(A)** Pola kelenjar meibomian asli kelopak mata atas mata kanan. **(B)** Kelopak mata kiri kelopak mata atas pola kelenjar meibom nyata. **(C)** Pola kelenjar meibom nyata kelopak mata kanan bawah kelopak mata kanan **(D)** Pola kelenjar meibom asli kelopak mata bawah kelopak mata kiri.

Persentase disfungsi kelenjar meibom diukur dengan kamera non-kontak infamerah yang mengevaluasi kelopak atas dan bawah setelah membalikkannya dengan swab. Persentase disfungsi MG dapat diklasifikasikan menjadi empat derajat: ~0%–Tingkat 0, < 25%–Tingkat 1, 26–50%–Tingkat 2, 51–75%–Tingkat 3 dan > 75%–Tingkat 4 (Dogan AS et al, 2018).

2.7 Vitamin D pada *Dry Eye*

2.7.1 Definisi Vitamin D

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak. Terbagi menjadi 2 turunan, *Cholecalciferol* (Vitamin D3) dan *Elgocalciferol* (Vitamin D2). Dalam tubuh, vitamin *D cholecalciferol* berasal dari sintesis kolesterol setelah tubuh terekspos cahaya matahari. Sedangkan sumber vitamin *D elgocalciferol* diperoleh dari makanan seperti hati, telur, ikan, dan susu (Yildirim et al, 2016)

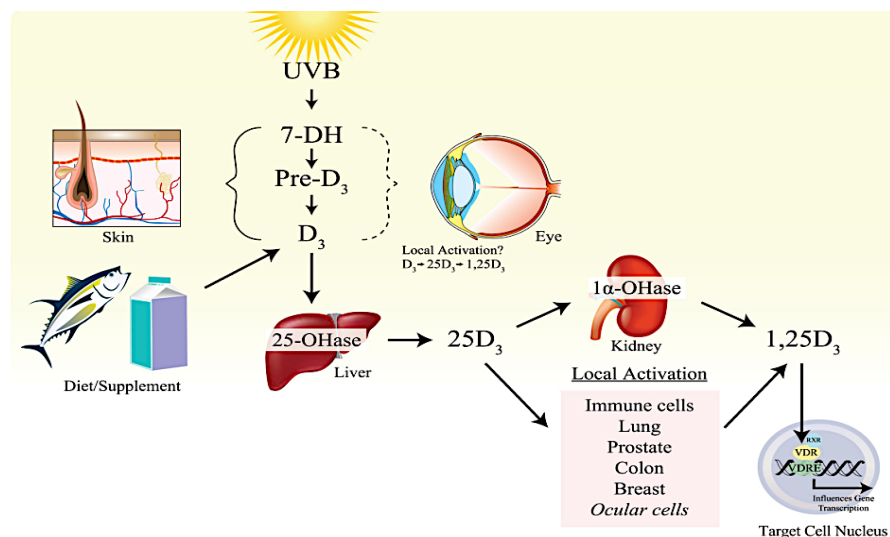
2.7.2 Mekanisme Metabolisme Vitamin D

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-hidroksi kolekalsiferol (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 diekskresikan dalam empedu. (Najjaran et al, 2023).

Ultraviolet B dari sinar matahari yang menembus kulit mengubah prekursor kolesterol, 7-dehydrokolesterol (7-DH) menjadi pre-vitamin D3 (pre-D3), yang kemudian terisomerisasi menjadi vitamin D3 (D3). Vitamin D3 harus menjalani dua langkah enzimatis untuk membentuk hormon yang aktif secara biologis. Kulit dan kornea mampu mengaktifkan dan memanfaatkan vitamin D3 secara lokal. Namun, sebagian besar vitamin D3 diangkut ke hepar, di mana 25-hidroksilase (25-OHase) CYP2R1 dan CYP27A1 akan

mengkatalisis pembentukan 25-hidroksivitamin D₃ (25D₃) sebagai bentuk sirkulasi utama (Reins RY et al. 2015).

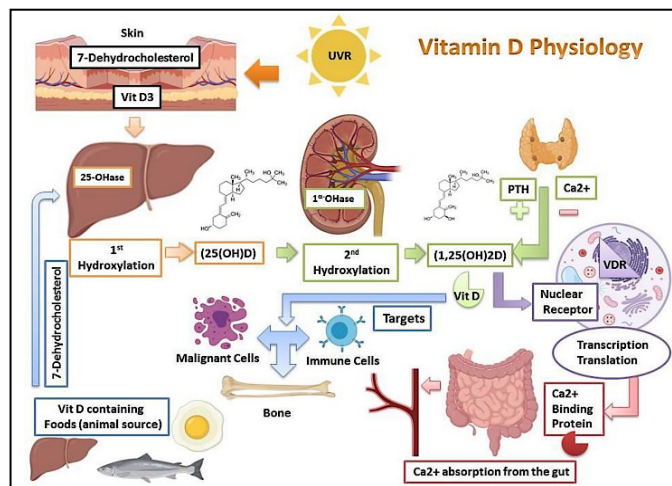
Fisiologi vitamin D di bawah pengaruh sinar ultraviolet (matahari), 7-dehydrocholesterol (kulit) diubah menjadi vitamin D₃, yang juga terdapat dalam sumber makanan. Vitamin D₃ di hati mengalami hidroksilasi pertama (25-hidroksilase) menjadi 25-(OH)D. Di ginjal, 25-(OH)D mengalami hidroksilasi kedua (1- α hidroksilase) membentuk 1,25-(OH)D, yang masuk ke dalam sel melalui vitamin D *nuclear receptor*. Vitamin D menargetkan beberapa sel tubuh termasuk; tulang, sel keganasan, dan sel imun (Menshawey et al., 2021).



Gambar 21. Metabolisme Vitamin D dalam tubuh. UVB dari sinar matahari akan menembus kulit dan mengubah prekursor kolesterol, 7-dehydrocholesterol (7-DH), menjadi pra-vitamin D₃ (pra-D₃), yang kemudian terisomerisasi membentuk vitamin D₃ (D₃). Vitamin D₃ harus akan melalui dua proses enzimatik untuk membentuk hormon yang aktif secara biologis. Kulit dan kornea mampu mengaktifkan dan memanfaatkan vitamin D₃ secara lokal. Namun, sebagian besar vitamin D₃ diangkut ke hati, di mana 25-hidroksilase (25-OHase) CYP2R1 dan CYP27A1, mengkatalisis pembentukan 25-hidroksivitamin D₃ (25D₃). Aktivasi 25D₃ terjadi di ginjal melalui 1 α -hidroksilase, CYP27B1 (1 α -OHase), meskipun banyak jaringan dan jenis sel ekstra-ginjal juga mampu mengaktifkan 25D₃, termasuk sel mata. 1 α -dihydroxyvitamin D₃ (1,25D₃) yang aktif secara fungsional kemudian berikatan dengan reseptor hormon inti, VDR, dalam sel target dan mempengaruhi transkripsi gen melalui interaksi dengan elemen respons vitamin D (VDRE). (Reins RY et al 2015)

Dua isoform utama adalah vitamin D₃ (*Cholecalciferol*) dan vitamin D₂ (*ergocalciferol*). Produksi vitamin D yang diinduksi oleh ultraviolet-B (UV-B)

di kulit sebesar 80% dari suplai vitamin D, sedangkan asupan makanan biasanya hanya presentase kecil. Kandungan vitamin D dari sumber yang berbeda memiliki variasi yang signifikan berdasarkan faktor genetik, lingkungan dan gaya hidup (MacDonald et al., 2011; Pilz et al., 2019).



Gambar 22. Fisiologi Vitamin D dalam tubuh. Di bawah pengaruh sinar ultraviolet (matahari), 7-dehydrocholesterol (kulit) diubah menjadi vitamin D3 (yang juga terdapat dalam sumber makanan seperti telur atau ikan) dan disimpan di hati. Vitamin D3 di hati mengalami hidroksilasi pertama (25-hidroksilase) membentuk 25-(OH) D. Di ginjal, 25-(OH) D mengalami hidroksilasi kedua (1- α hidroksilase) membentuk 1, 25-(OH) D, yang masuk ke dalam sel melalui reseptor nuklir vitamin D (VDR). Hal ini mendorong pembentukan protein pengikat kalsium yang memungkinkan penyerapan kalsium dari usus dan masuk ke aliran darah. Vitamin D menargetkan banyak sel tubuh termasuk; sel tulang, sel ganas, dan sel imun

Sintesis vitamin D endogen terjadi terutama melalui paparan sinar matahari yang menghasilkan pre-vitamin D3, yang kemudian dihidroksilasi di hati dan ginjal untuk menghasilkan 1,25D (1,25 dihidroksivitamin D) yang merupakan bentuk vitamin D yang aktif secara fisiologis yang bekerja di tulang, sel kekebalan, dan 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)

2.7.3 Terapi Vitamin D pada *Dry Eye Graves' Ophthalmopathy*

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 mengonsumsi suplemen vitamin D oral 1000 IU setiap hari selama ± 8 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 defisiensi vitamin D diobati dengan injeksi intramuskular cholecalciferol 200.000 IU. 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. 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 mata kering (Askari et al., 2020).

Suplementasi Vitamin D terbukti memperbaiki fungsi dan kualitas dari tear film dan juga kondisi dari okular surface. 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). Sejumlah penelitian menunjukkan hubungan antara vitamin D dan penanda inflamasi. Vitamin D menunjukkan hubungan negatif dengan kadar protein C-reaktif dan interleukin 6 (IL-6). Dalam penelitian lain, vitamin D disarankan untuk menginduksi produksi IL-10, yang menghambat produksi tertentu sitokin proinflamasi (misalnya, IL-1, IL-6, dan tumor necrosis factor- α) (Feng R et al, 2015).

Tabel 3. Kadar Vitamin D3 (25(OH)D3) dalam serum

Interpretasi	Kadar 25(OH)D3	
Defisiensi	< 50 nmol/L	< 20 ng/mL
Insufisiensi	50-80 nmol/L	< 30 ng/mL
Suffisiensi	135-225 nmol/L	30 - 100 ng/mL
Excess	>250 nmol/L	>100ng/mL
Potensial Toxic	>325 nmol/L	>150 ng/mL

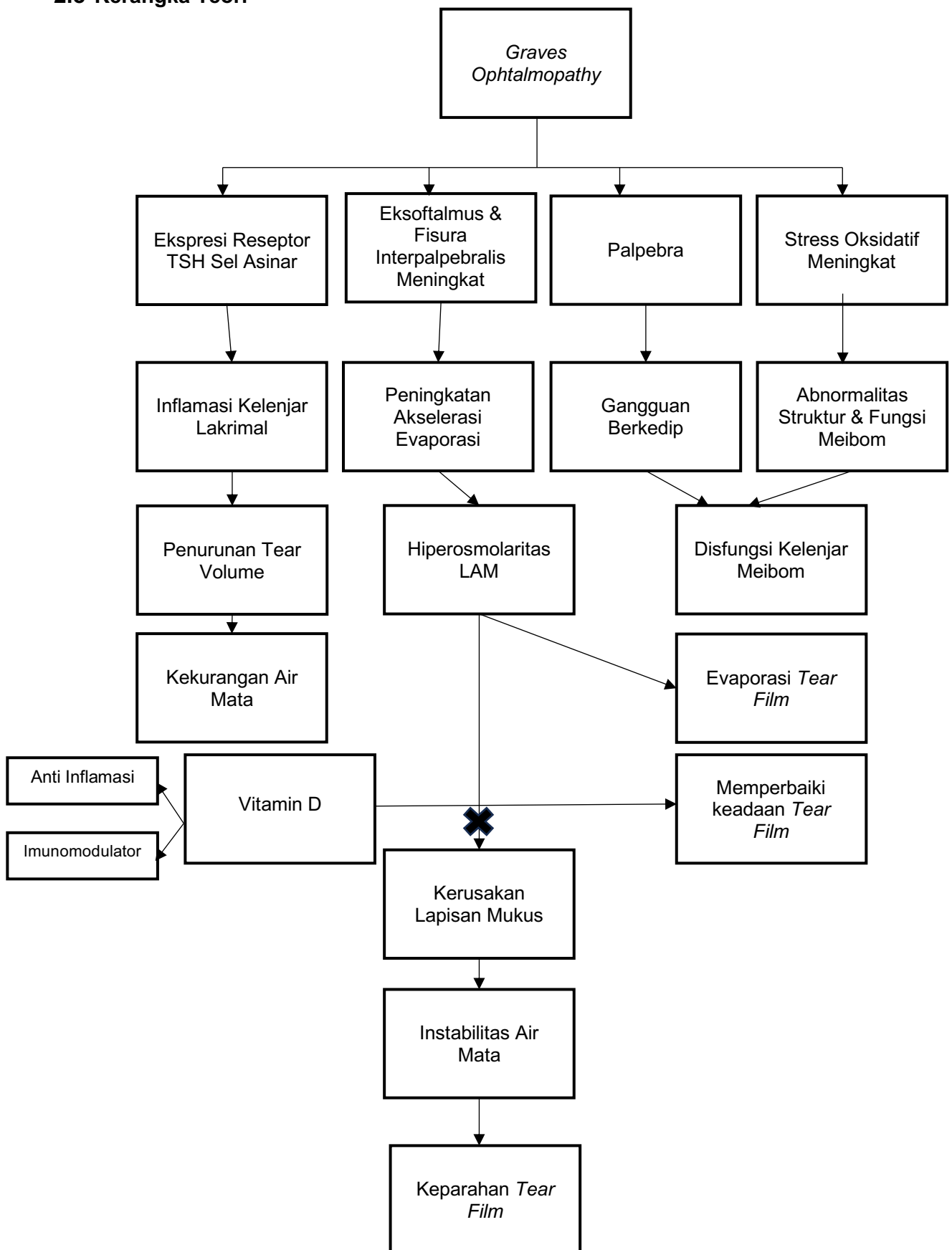
Sumber : ((Kwon, Choi and La, 2016)

Yin et al 2011, melaporkan adanya reseptor vitamin D dan metabolit vitamin D dalam sampel epitel kornea. Dalam studi tersebut dikatakan bahwa 25(OH)D(3) dan metabolit aktifnya 1,25(OH)(2)D(3) meningkatkan fungsi sawar epitel kornea yang dapat berperan dalam penyembuhan luka. Demirci et al 2018 melaporkan bahwa skor TBUT dan hasil tes Schirmer I secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan defisiensi vitamin D dibandingkan kelompok kontrol. Nilai osmolaritas air mata, dan skor penilaian OSDI dan Oxford secara signifikan lebih tinggi daripada yang dilaporkan pada kelompok kontrol. Osmolaritas adalah salah satu parameter *Dry Eye Syndrome* yang paling objektif dan terlibat dalam patogenesis kerusakan permukaan mata. Osmolaritas memperburuk ketidakstabilan film air mata dan berdampak negatif pada permukaan mata. Dalam penelitian ini, osmolaritas air mata pada awal secara signifikan lebih tinggi dari pada yang diamati pasca perawatan. Namun, tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar vitamin D dan osmolaritas.

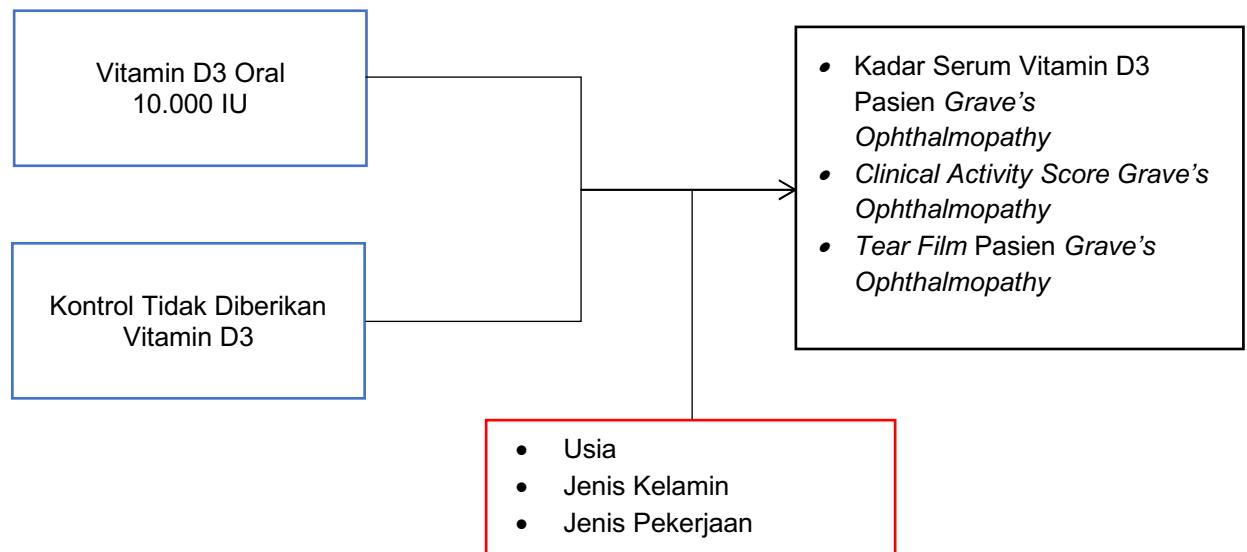
Dalam sel epitel kornea manusia yang diinduksi stres hiperosmotik, kalsitriol menghambat spesies oksigen reaktif (ROS) melalui aktivasi jalur antioksidan Nrf2, menunjukkan bahwa hal ini dapat mencegah dan mengurangi peradangan kornea terkait DES dan stres oksidatif pada tahap awal (Demirci et al 2018)

Mekanisme kerja vitamin D pada penyakit mata sangat kompleks dan belum diketahui secara pasti. Tampaknya cholecalciferol dan calcitriol dapat memberikan efek anti-inflamasi, anti-oksidatif dan anti-angiogenik disertai dengan pengurangan perkembangan dan perkembangan penyakit mata. Namun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme kerja vitamin D secara rinci pada gangguan mata dan hubungannya dengan aktivitas VDR (Lei XJ, 2018).

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel independen (Variabel bebas)

 : Variabel dependen (Variabel terikat)

 : Variabel kontrol /perancu