

**EFEK KLINIS KOMBINASI VITAMIN D3 (*CHOLECALCIFEROL*) ORAL  
DENGAN NATRIUM HYALURONAT 0,1% TOPIKAL TERHADAP  
*DRY EYE DISEASE***

*CLINICAL EFFECT OF COMBINED ORAL VITAMIN D3 (CHOLECALCIFEROL)  
WITH TOPICAL 0.1% SODIUM HYALURONATE ON DRY EYE DISEASE*

**MUHAMMAD NUR AGUNG MAPPATANGA**



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**EFEK KLINIS KOMBINASI VITAMIN D3 (*CHOLECALCIFEROL*) ORAL  
DENGAN NATRIUM HYALURONAT 0,1% TOPIKAL TERHADAP  
*DRY EYE DISEASE***

**TESIS**

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

**Program Studi**

**Ilmu Kesehatan Mata**

Disusun dan diajukan oleh:

**MUHAMMAD NUR AGUNG MAPPATANGA**

**C0252 01 005**

Kepada

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

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**



**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**EFEK KLINIS KOMBINASI VITAMIN D3 CHOLECALCIFEROL  
ORAL DENGAN NATRIUM HYALURONAT 0,1% TOPKIAL  
TERHADAP DRY EYE DISEASE**

Disusun dan diajukan oleh  
**Muhammad Nur Agung Mappatanga**  
Nomor Pokok : C025 201 005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian  
Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

pada tanggal 1 Maret 2024

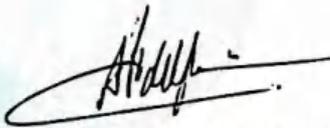
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
**dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K)**  
NIP. 19600812 198901 1 001

  
**dr. Aminuddin, Ph.D, Sp.GK**  
NIP. 197607042002121003

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

  
**Dr.dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)**  
NIP.19611215.198803 2.001

  
**Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, FINASIM., Sp.GK**  
NIP. 19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Efek Klinis Kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dr. Junaedi Sirajuddin Sp.M(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Aminuddin, Ph.D, Sp.GK 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, 01 Maret 2024



MUHAMMAD NUR AGUNG MAPPATANGA

C0252 01 005



## PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

*Alhamdulillah*, sesungguhnya segala puji hanya milik Allah semata, memohon pertolongan dan meminta ampun kepada-Nya dengan Rahmat dan Kasih Sayang-Nya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Karya akhir ini berjudul “Efek Klinis Kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*”, 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 Tetta saya Maknum Syam dan Mama saya Yusriani atas segala doa, nasehat, kasih sayang dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini juga kepada Ayah mertua saya Mustamin Makkasau dan Ibu mertua saya Nurhusnah, atas dukungan, kesabaran dan perhatiannya selama ini, terima kasih sedalam-dalamnya penulis haturkan. Kepada istri saya tercinta Fadiyah Fathaniah Mustamin dan anak-anak saya Asiyah Nur Agung dan Ahmad Nur Agung yang telah bersabar, penuh pengertian, pengorbanan, banyak membantu dan mendukung dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik dan menjadi penyemangat selama menjalani pendidikan. Terima kasih dari lubuk hati yang paling dalam.

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 juga saya ungkapkan kepada dr. Aminuddin, Ph.D, Sp.GK dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Melalui kesempatan ini pula penulis dengan sepenuh hati juga mengucapkan terima



ghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas  
lin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis

sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

2. dr. Muh. 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 Eka, Sp.M(K) selaku penguji, penasehat akademik, 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. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam 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. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, Med.Ed, Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M, Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), 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. 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. naruddin, Sp.M, MARS, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M dan dr. Sultan lin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah selama proses pendidikan.



8. Staf Poli Mata RSP Universitas Hasanuddin dan Staf Laboratorium Penelitian RS UNHAS Lantai 6 terutama Ibu Uli yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Teman seangkatan saya: dr. Susan Waterina Salle, dr. Humairah Bachmid, dr. Diah Gemala Ibrahim, dr. Khairun Nisa, dr. Andi Ayu Lestari, dr. Fadhilah Putri Wulandari dan dr. Indah Tri Handayani 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 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. InsyaAllah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian IK. MATA.

Makassar, 01 Maret 2024



Muhammad Nur Agung Mappatanga



## ABSTRAK

**MUHAMMAD NUR AGUNG MAPPATANGA**, Efek Klinis Kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease* (dibimbing oleh **dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K)**, **dr. Aminuddin, Ph.D, Sp.GK**, dan **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS**)

*Dry eye disease* (DED) merupakan suatu kondisi multifaktorial yang ditandai dengan gangguan pada lapisan air mata, menimbulkan rasa tidak nyaman, gangguan penglihatan, dan kerusakan pada permukaan okuler. Beberapa penelitian belakangan ini melihat potensi vitamin D untuk pengobatan DED, pola pengobatan saat ini umumnya menggabungkan terapi *artificial tear* konvensional dengan vitamin D3 (*Cholecalciferol*) sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbaikan klinis yang terjadi dari terapi Vitamin D3 Oral dikombinasi Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal Pada Penderita *Dry Eye Disease*.

Penelitian ini mengadopsi desain penelitian quasi-eksperimental dengan membandingkan efek klinis terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal dengan terapi tunggal Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal pada penderita DED selama periode *follow-up* 4 minggu. Sesuai dengan persyaratan yang ditentukan, didapatkan partisipan sejumlah 62 mata sampel dari 31 pasien DED derajat ringan hingga berat. Sebelum dan sesudah perlakuan, pada masing-masing kelompok dilakukan pemeriksaan derajat klinis DED berupa skor *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), *Tear Break-up Time* (TBUT), tes floresens, dan uji Schirmer I. Selain itu, dilakukan pengambilan sampel air mata untuk pemeriksaan kadar Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) melalui metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat peningkatan skor OSDI, nilai TBUT, dan derajat *ocular staining* setelah terapi Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal. Nilai vitamin D3 air mata didapatkan mengalami perbaikan setelah terapi kombinasi Vitamin D3 Oral (*Cholecalciferol*) 10.000 IU dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal pada penderita DED. Nilai vitamin D3 (*Cholecalciferol*) air mata didapatkan mengalami perbaikan lebih tinggi pada kelompok terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral 10.000 IU dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal dibandingkan kelompok terapi tunggal Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal pada penderita DED.

Kata kunci: *Dry Eye Disease*, Vitamin D3, *Cholecalciferol*, Natrium Hyaluronat



## ABSTRACT

**MUHAMMAD NUR AGUNG MAPPATANGA**, Clinical Effects of Combination of Oral Vitamin D3 (Cholecalciferol) with Topical 0.1% Sodium Hyaluronate on Dry Eye Disease (supervised by **dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K)**, **dr. Aminuddin, Ph.D, Sp.GK**, and **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS**)

Dry eye disease (DED) is a multifactorial condition characterized by disturbances in the tear film, leading to discomfort, vision impairment, and damage to the ocular surface. Recent studies have explored the potential of vitamin D for DED treatment, with the current treatment approach typically combining conventional artificial tear therapy with systemic vitamin D3 (cholecalciferol). This study aims to determine the clinical improvement resulting from the combination therapy of Oral Vitamin D3 and Topical 0,1% Sodium Hyaluronate in patients with Dry Eye Disease.

The study adopts a quasi-experimental research design by comparing the clinical effects of the combination therapy of oral Vitamin D3 (cholecalciferol) and topical Sodium Hyaluronate with monotherapy of topical 0,1% Sodium Hyaluronate in DED patients during a 4-week follow-up period. Meeting the specified criteria, a total of 62 eye samples were obtained from 31 patients with mild to severe DED. Before and after the treatment, each group underwent clinical assessments of DED severity, including the Ocular Surface Disease Index (OSDI) score, Tear Break-up Time (TBUT), fluorescein tests, and Schirmer I test. Additionally, tear samples were collected for the measurement of Vitamin D3 (cholecalciferol) levels using the ELISA method.

The research results indicate an improvement in OSDI scores, TBUT values, and ocular staining severity after treatment with Topical 0,1% Sodium Hyaluronate. Tear Vitamin D3 (Cholecalciferol) levels show a higher improvement in the group treated with the combination of oral Vitamin D3 (Cholecalciferol) 10,000 IU and topical 0,1% Sodium Hyaluronate compared to the group treated with topical 0,1% Sodium Hyaluronate alone in DED patients.

Keywords: Dry Eye Disease, Vitamin D3, Cholecalciferol, Sodium Hyaluronate



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACK .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. LATAR BELAKANG .....	1
1.2. RUMUSAN MASALAH.....	5
1.3. TUJUAN PENELITIAN.....	5
1.3.1. Tujuan Umum .....	5
1.3.2. Tujuan Khusus .....	5
1.4. HIPOTESIS PENELITIAN .....	5
1.5. MANFAAT PENELITIAN .....	6
1.5.1. Manfaat Keilmuan .....	6
1.5.2. Manfaat Aplikasi Klinis.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. <i>OCULAR SURFACE</i> , UNIT FUNGSI LAKRIMAL, DAN LAPISAN AIR MATA .....	7
2.2. <i>DRY EYE DISEASE</i> .....	10
2.2.1. Definisi <i>Dry Eye Disease</i> .....	10
2.2.2. Epidemiologi dan Faktor Resiko DED.....	12
2.2.3. Klasifikasi .....	13
2.2.4. Gejala & Tanda Klinis .....	15
2.2.5. Patomekanisme .....	16
2.2.6. Diagnosis dan Evaluasi .....	17
2.2.7. Penatalaksanaan DED.....	24



2.3. TERAPI NATRIUM HYALURONAT TOPIKAL PADA <i>DRY EYE DISEASE</i> .....	26
2.4. VITAMIN D PADA <i>DRY EYE DISEASE</i> .....	31
2.4.1. Hubungan antara DED dan Vitamin D.....	34
2.4.2. Vitamin D untuk Manajemen DED .....	41
2.5. KERANGKA TEORI .....	47
2.6. KERANGKA KONSEP.....	48
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>	
3.1 DESAIN PENELITIAN.....	49
3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	49
3.3 POPULASI PENELITIAN .....	49
3.4 SAMPEL PENELITIAN.....	49
3.5 BESAR SAMPEL .....	50
3.6 KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI.....	51
3.7 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	52
3.8 SARANA PENELITIAN .....	54
3.9 IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK.....	55
3.10 CARA KERJA .....	56
3.11 ALUR PENELITIAN .....	61
3.12 WAKTU PENELITIAN .....	62
3.13 PERSONALIA PENELITIAN .....	62
3.14 ANGGARAN PENELITIAN .....	62
<b>BAB 4. HASIL PENELITIAN</b> .....	63
<b>BAB 5. PEMBAHASAN</b> .....	72
<b>BAB 6. PENUTUP</b> .....	81
6.1. KESIMPULAN.....	81
6.2. SARAN .....	81
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	82
<b>LAMPIRAN</b> .....	102



## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Kuisisioner <i>Ocular Surface Disease Index</i> (OSDI).....	19
Tabel 2. Derajat Keparahan DED .....	22
Tabel 3. Rekomendasi Tatalaksana Bertahap DED .....	25
Tabel 4. Penelitian terkait Natrium Hyaluronat Topikal .....	29
Tabel 5. Studi Klinis Peran Vitamin D dalam DED .....	36
Tabel 6. Suplementasi Vitamin D dikombinasi <i>Artificial Tears</i> pada DED.....	44
Tabel 7. Tabel Uji Mann-Whitney U.....	50
Tabel 8. Definisi Operasional dan Variabel Penelitian.....	52
Tabel 9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	53
Tabel 10. Karakteristik dasar dari partisipan penelitian .....	63
Tabel 11. Karakteristik klinis awal dari partisipan penelitian .....	64
Tabel 12. Perbandingan nilai vitamin D3 ( <i>Cholecalciferol</i> ) air mata sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	65
Tabel 13. Perbandingan skor OSDI sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok.....	66
Tabel 14. Perbandingan nilai TBUT sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok.....	66
Tabel 15. Perbandingan derajat <i>ocular staining</i> sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok .....	67
Tabel 16. Perbandingan nilai Schirmer I sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok.....	69
Tabel 17. Perbandingan derajat keparahan DED berdasarkan skor OSDI sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	70
Tabel 18. Perbandingan derajat keparahan DED berdasarkan nilai TBUT sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.....	70



## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 1. Jalur persarafan LFU.....	8
Gambar 2. Lapisan air mata.....	9
Gambar 3. Klasifikasi Diagnostik DED.....	14
Gambar 4. Mediator Inflamasi DED.....	16
Gambar 5. Bagan Skor OSDI.....	20
Gambar 6. Tes Schirmer.....	21
Gambar 7. Sistem Penilaian Oxford.....	23
Gambar 8. Representasi diagram dari pengelolaan DED.....	24
Gambar 9. Mekanisme Kerja Potensial Tetes Mata Natrium Hyaluronat Berat Molekul Tinggi dalam Pengobatan DED.....	27
Gambar 10. Metabolisme Vitamin D dalam tubuh.....	32
Gambar 11. Kerangka Teori Penelitian.....	47
Gambar 12. Kerangka Konsep Penelitian.....	48
Gambar 13. Perkiraan besar sampel penelitian.....	50
Gambar 14. Distribusi derajat <i>ocular staining</i> sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Terapi tunggal.....	68
Gambar 15. Distribusi derajat <i>ocular staining</i> sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Kombinasi.....	68



## DAFTAR SINGKATAN

Istilah/ Singkatan	Kepanjangan/ Pengertian
ADDE	<i>Aqueous Deficient Dry Eye</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ATD	<i>Aqueous Tear Dificiency</i>
CAM	<i>Chemokine ligands-receptor and adhesion molecule</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CL	<i>Contact Lens</i>
CLIA	<i>Direct Competitive Chemiluminescence Immunoassay</i>
CN	<i>Cranial Nerve</i>
DED	<i>Dry Eye Disease</i>
DEQ-5	<i>Dry Eye Questionnaire-5</i>
DEWS	<i>Dry Eye Workshop</i>
EDE	<i>Evaporative dry eye</i>
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
ERK	<i>Extracellular Regulated Kinase</i>
IFN- $\gamma$	Interferon gamma;
IFN- $\Upsilon$	<i>Interferon-<math>\Upsilon</math></i> ;
IL-1	<i>Interleukin 1</i>
KHANES	<i>Korean National Health and Nutrition Examination Survey</i>
KCS	Keraokonjungtivitis Sicca
LAM	Lapisan air mata
LASIK	<i>laser-assisted in situ keratomileusis</i>
LFU	<i>Lacrimal Function Unit</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MGD	<i>Meibomian gland Dysfunction</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
MMPs	<i>Matrix metalloproteinases</i>
NF $\kappa$ B	<i>Nuclear factor kappa-light- chainenhancer of activated B cells</i>
NH	Natrium Hyaluronat
NK	<i>Natural Killer</i>
NITBUT	<i>Non Invasive break up time</i>
NSDE	<i>Non-jögren dry eye</i>
NSSDE	<i>Non Sjogren Syndrome Dry Eye</i>
OPI	<i>Ocular Protection Index</i>
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
ROR- $\gamma$ T	<i>Receptor-related orphan receptor- <math>\gamma</math>T</i> ;
SEED	<i>Study Group for Enviromental Eye Disease</i>
SSDE	<i>Sjögren syndrome dry eye</i> ;
	<i>Signal transducer and activator transcription</i>
	<i>Tear break up time</i>
	<i>Tear Film</i>
§ II	<i>The international Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II</i>



Th	<i>T helper</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

*Dry eye*, juga dikenal sebagai *Dry Eye Disease (DED)*, *Dry Eye Syndrome*, dan *keratoconjunctivitis sicca (KCS)* adalah salah satu alasan paling umum untuk mengunjungi dokter spesialis mata menurut Craig et al, paling sering dijumpai pada praktik sehari-hari, karena menyebabkan ketidaknyamanan dan gangguan penglihatan juga merupakan kondisi mata yang umum terjadi dan secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Baik pasien maupun dokter yang merawatnya dapat merasa frustrasi dengan *Dry Eye* karena berbagai macam gejala yang dapat ditimbulkannya dan sering kali tidak dikenali. Hasil operasi kornea, katarak, dan refraktif semuanya dapat dipengaruhi secara negatif oleh DED. Pasien sering menyatakan ketidakpuasannya dengan hasil operasi katarak karena berbagai faktor, termasuk *Dry Eye* (Asyari, 2019; Craig, 2017b).

DED diperkirakan mencapai 11,59% di seluruh dunia. Di Amerika Utara, 4,6% orang bergejala, sedangkan di Afrika, 47,9%. 34,7% orang yang bergejala adalah wanita dan 37,6% pria. Asia Timur memiliki prevalensi 42,8% dan Amerika Utara 3,5%. Prevalensi TFOS-DEWS II adalah 29,5% di seluruh dunia, dengan 28,1% pada wanita dan 24,9% pada pria. Prevalensi terendah pada dekade kelima dan meningkat secara linier seiring bertambahnya usia (Papas, 2021). Prevalensi DED meningkat menjadi 27,5% di Indonesia seiring bertambahnya usia, merokok, dan pterigium (Lee, 2017). Wanita lebih banyak daripada laki-laki di Makassar dengan DED (Hasyim, 2017).



Selama bertahun-tahun, *Dry Eye Disease* telah diobati dengan berbagai macam obat, termasuk *artificial tears* (air mata buatan), *tear preservation*, pengobatan yang menstimulasi produksi air mata, dan juga yang mengurangi atau menghambat respons inflamasi pada mata (Rolando, 2023). Sebagai contoh untuk *Artificial tears* yaitu *viscosity-enhancing agents* seperti *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), carbomer, natrium hyaluronat (NH), *polyvinyl alcohol*, povidone, dextran dan *hydroxypropyl-guar* (HP-guar), kemudian obat anti inflamasi yang mengurangi respons inflamasi baik topikal maupun oral seperti *Topical cyclosporine A 0.05% & 0.09%*, *Topical lifitegrast 5%*, kortikosteroid dan yang belakangan ini berkembang terkait vitamin D, dimana beberapa telah meneliti berkaitan efek antiinflamasi yang dimiliki oleh vitamin D berpotensi memberikan dampak positif terhadap perbaikan *Dry Eye Disease* baik dengan oral, *buccal spray* maupun intramuskular (Feder, 2022; Labetoulle, 2022; Rolando, 2023). Secara historis, *artificial tears* dan kortikosteroid telah menjadi landasan pengobatan *Dry Eye Disease*, tetapi sejumlah besar pasien masih mengalami gejala residual meskipun telah menerima pengobatan tradisional (Rolando, 2023).

Natrium hyaluronat telah menjadi pilihan pengobatan untuk *artificial tear* dalam beberapa tahun terakhir. Natrium hyaluronat yaitu biopolimer linier alami yang terbuat dari unit disakarida berulang N-asetil-D-glukosamin dan natrium-D-glukoronat, bertanggung jawab atas keefektifannya (Ang, 2017). Yang et al 2021 dalam studi meta-analisisnya melaporkan bahwa penderita DED dapat memperoleh manfaat bahkan dengan terapi natrium hyaluronat topikal saja (Y.-J. Yang, 2021). Penelitian lainnya yaitu pada penderita *Dry Eye disease* ringan, natrium hyaluronat 0,1% dan 0,3% meningkatkan produksi air mata dan memperpanjang *Non-Invasive Break Up Time* (NIBUT) pada larutan salin (Johnson, 2006). Penelitian Condon et al. (1999) pada DED berat natrium hyaluronat lebih disukai daripada *saline* untuk



menghilangkan rasa sensasi terbakar dan rasa berpasir permukaan mata (Condon, 1999). Benelli et al (2010) dalam penelitiannya membandingkan antara beberapa *artificial tears* melaporkan bahwa setelah diteteskan polietilen glikol 400 0,25% dan natrium hyaluronat meningkatkan osmolaritas air mata lebih baik daripada natrium karboksimetilselulosa 0,5% (CMC) dan HP Guar 0,18% (Benelli, 2010). Dengan demikian natrium hyaluronat topikal sebagai *artificial tear* untuk penanganan *Dry Eye Disease* di setiap derajat dapat dijadikan pilihan.

Upaya penatalaksanaan terbaru berfokus pada fungsi vitamin D dalam fisiologi seluler mata dalam upaya untuk mengidentifikasi pengobatan alternatif yang aman dan efektif, seperti diketahui bahwa Vitamin D dapat meningkatkan stabilitas dan produksi air mata (Bikle, 2014). Suplementasi vitamin D meningkatkan stabilitas air mata, meningkatkan produksi air mata, mengurangi peradangan pada permukaan okular dan kelopak mata sehingga mengurangi gejala-gejala DED didukung oleh penelitian-penelitian bahwa vitamin D mampu menghambat peradangan kornea dengan menekan migrasi sel langerhans ke dalam kornea, mengekang produksi mediator proinflamasi yang berlebihan seperti interleukin dan TNF $\alpha$  serta mengurangi peradangan pada DED, karena DED adalah kondisi yang kompleks (Alexander, 2022; Autier, 2014; Bae, 2016; Rolando, 2023). Selain itu efek positifnya dalam memodulasi respons imun dan inflamasi, vitamin D sistemik tampaknya merupakan strategi terapi yang efektif untuk pasien DED yang tidak berespon terhadap pengobatan konvensional atau DED refrakter (Rolando, 2023). Beberapa terapi kombinasi vitamin D dan *artificial tears* telah dilaporkan, diantaranya Bae et al (2016) melaporkan pada kasus DED refrakter terapi vitamin D intramuskular dengan natrium hyaluronat didapatkan perbaikan signifikan, selain itu juga meningkatkan kadar serum vitamin D (Bae, 2016). (Bae, 2018) menyimpulkan bahwa vitamin D oral meningkatkan konsentrasi



serum vitamin D dan memperbaiki gejala DED, kualitas air mata, dan kondisi permukaan mata (Yang, 2018). Hwang et al dalam studinya melaporkan Vitamin D3 (*cholecalciferol*) intramuskular dapat meningkatkan kemanjuran pengobatan topikal dan menjadi terapi tambahan yang berguna untuk pasien DED yang refrakter terhadap terapi topikal (Natrium hyaluronat dan *carbomer-based lipid-containing artificial tears*) (Hwang, 2019).

Berkurangnya kualitas hidup tidak dapat dihindari apabila keluhan-keluhan DED terjadi. Keluhan-keluhan ini bervariasi mulai dari iritasi yang bersifat ringan hingga kekeringan menetap, sensasi rasa terbakar, gatal, mata merah, nyeri, mata lelah dan gangguan penglihatan. DED telah diobati dengan berbagai macam obat selama bertahun-tahun, seperti *artificial tears*, obat yang menstimulasi produksi air mata, dan obat yang menghentikan atau memperlambat respons peradangan mata. Studi belakangan ini melihat potensi vitamin D terhadap pengobatan *Dry Eye Disease* dimana penggunaan secara sistemik sebagai suplementasi oral terhadap perbaikan tanda dan gejala DED sebagai upaya meningkatkan kualitas hidup pada penderita DED, studi mengkombinasikan natrium hyaluronat sebagai *artificial tears* dengan vitamin D. Pola terapi saat ini umumnya mengkombinasikan terapi konvensional *artificial tears* dengan vitamin D sistemik baik oral maupun intramuskular, pola pemberian oral *ergocalciferol* atau *cholecalciferol* diberikan setiap hari dengan dosis disesuaikan peneliti seperti studi Zaky et Al (2022) mengkombinasikan vitamin D3 oral dosis 2000 IU dengan *artificial tears* natrium hyaluronat dan *carbomer-based lipid-containing* didapatkan hasil yang positif pada perbaikan gejala DED baik dalam minggu ke dua terapi. Studi lainnya Lin



laporkan pada pasien DED setelah LASIK *Femtosecond* diberikan terapi vitamin D3 oral 2000 IU dan *polyethylene glycol* topikal selama 12 minggu. Anwal (2022) dengan dosis Vitamin D3 6000 IU per hari dikombinasi

*artificial tears* konvensional selama 90 hari. Studi-studi tersebut memberikan dampak positif pada perbaikan gejala DED.

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

Bagaimanakah perbaikan klinis dari terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease* ?

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui perbaikan klinis yang terjadi dari terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbaikan klinis pasca terapi Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal sebagai terapi tunggal terhadap *Dry Eye Disease*.
2. Mengetahui perbaikan klinis pasca terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*.
3. Mengetahui perbaikan klinis pasca terapi antara terapi kombinasi dengan terapi tunggal terhadap *Dry Eye Disease*.



## **TESIS PENELITIAN**

perbaikan klinis pasca terapi Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*.

2. Ada perbaikan klinis pasca terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*.
3. Perbaikan klinis lebih besar pasca terapi kombinasi dibandingkan terapi tunggal terhadap *Dry Eye Disease*.

## 1.5. MANFAAT PENELITIAN

### 1.5.1. Manfaat Keilmuan

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai perbaikan klinis pasca terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*.
2. Memberikan informasi bahwa spektrum gambaran klinis dapat terjadi pada *Dry Eye Disease* dari derajat ringan hingga berat.
3. Memberikan informasi ilmiah tambahan mengenai Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral baik sebagai terapi kombinasi maupun tunggal pada *Dry Eye Disease*.

### 1.5.2. Manfaat Aplikasi Klinis

1. Menjadi dasar untuk terapi *Dry Eye Disease* yang berbasis terapi kombinasi antara Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal dengan Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral.
2. Data penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi untuk penelitian lebih lanjut tentang perbaikan klinis dari terapi kombinasi Vitamin D3 (*Cholecalciferol*) Oral dengan Natrium Hyaluronat 0,1% Topikal terhadap *Dry Eye Disease*.



## BAB II

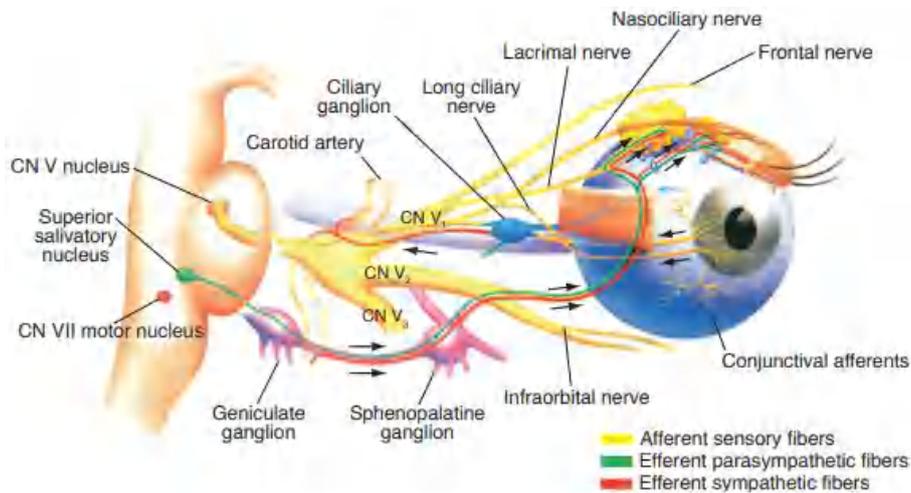
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. OCULAR SURFACE, UNIT FUNGSI LAKRIMAL, DAN LAPISAN AIR MATA

*Ocular Surface* adalah struktur mukosa yang terekspos lingkungan. Permukaan ini terdiri dari kornea, konjungtiva, kelenjar air mata, dan kelopak mata, serta semua organ yang membentuk unit fungsi air mata (Tong, 2012). Permukaan mata dilindungi oleh lapisan epitel berlapis yang melindungi dari paparan lingkungan, mikroba, dan faktor inflamasi. Ada banyak jenis sel sistem kekebalan tubuh di konjungtiva, termasuk sel NK, sel dendritik, makrofag, dan sel T CD4 dan CD8, yang berfungsi sebagai lini pertahanan pertama terhadap mikroba. Hiperosmolaritas dapat menyebabkan peradangan pada permukaan epitel bola mata, yang merangsang protein kinase (MAPK), yang pada gilirannya merangsang sekresi mediator inflamasi termasuk sitokin (TNF, interleukin 1 dan 6), kemokin, dan matriks metaloproteinase (MAPK). metaloproteinase (MMP) termasuk MMP3 dan MMP9, yang pada akhirnya menginduksi dan memicu apoptosis (Luo, 2004).

Struktur yang saling berhubungan secara anatomis dan fisiologis membentuk unit fungsi lakrimal atau *Lacrimal Function Unit* (LFU) pada permukaan mata yang sehat. Lapisan air mata, konjungtiva, kornea, palpebra, meibom, kelenjar air mata mayor, dan kelenjar air mata aksesori, serta persarafan penghubungnya membentuk unit teratur termasuk mekanisme umpan balik dari lingkungan, endokrin, dan faktor gga dapat mempertahankan integritas film air mata (LAM), transparansi alitas gambar yang sampai ke retina (Tong, 2012).

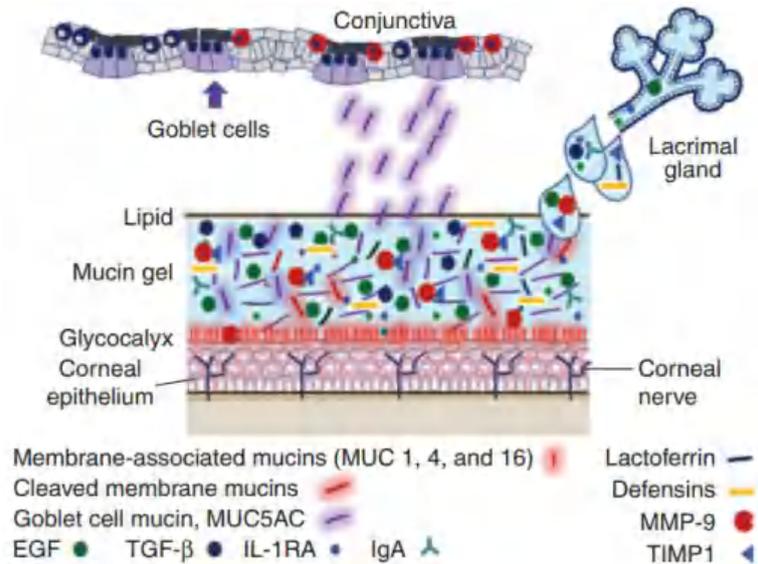




**Gambar 1. Jalur persarafan LFU.** Saraf sensorik dan motorik yang menghubungkan komponen-komponen unit fungsional lakrimal. CN = *Cranial Nerve*. (Feder, 2022)

Kelenjar lakrimal, sel goblet konjungtiva, dan epitel permukaan diyakini menyumbangkan mukus, cairan, dan protein yang dapat larut ke dalam lapisan air mata (Gambar 2). Struktur LAM terdiri dari tiga lapisan: lapisan lipid di anterior, lapisan akuos di bagian tengah, dan di posterior lapisan musin. Sebagai bagian dari sistem permukaan okular, LAM yang sehat sangat penting untuk penglihatan yang baik dan kesehatan mata. Di antara fungsi lapisan air mata adalah mempertahankan permukaan optik yang halus di antara kedipan. Berkontribusi pada kekuatan refraksi mata melalui antarmuka udara dan lapisan air mata. Menghilangkan alergen, iritasi, patogen, racun, dan debris. Memfasilitasi difusi oksigen dan nutrisi lainnya ke kornea dan konjungtiva. Mempertahankan keseimbangan flora mata normal. Berkontribusi pada pertahanan antimikroba pada permukaan mata. Oleh karena itu, menjaga lapisan air mata sangat penting untuk kesehatan kornea (Feder, 2022; Tong, 2012).





**Gambar 2. Lapisan air mata.** Terdiri dari campuran lapisan musin/akuos yang diproduksi oleh kelenjar lakrimal, sel goblet konjungtiva, dan epitel permukaan. Lapisan ini ditutupi oleh lapisan lipid yang diproduksi oleh kelenjar meibom. Fungsinya meliputi pelumasan (mucin), penyembuhan (*epidermal growth factor* [EGF]), dan perlindungan kornea terhadap infeksi (*lactoferrin*, *defensins*, *immunoglobulin A* [IgA]). Ketika lapisan air mata terinflamasi, lapisan ini menghasilkan *interleukin 1 receptor antagonist* (IL-1RA), *transforming growth factor β* (TGF-β), dan inhibitor jaringan dari *matrix metalloproteinase 1* (TIMP 1). MMP-9 = *matrix metalloproteinase 9* (Feder, 2022).

Lapisan terluar LAM, yaitu lapisan lipid, diproduksi oleh kelenjar meibom, dengan fungsi utama mencegah penguapan dan menjaga kestabilan LAM. Lapisan lipid disekresikan oleh kelenjar meibom dan sebagian kecil oleh kelenjar Moll dan Zeiss. Kelenjar meibom adalah kelenjar yang tersusun pada lempeng tarsal superior dan inferior (Paul, 2000).

Kelenjar meibom menghasilkan lapisan terluar LAM, yaitu lapisan lipid, dengan fungsi utama mencegah penguapan dan menjaga kestabilan LAM. Kelenjar meibom dengan sebagian kecil kelenjar Moll dan Zeiss mengeluarkan lapisan lipid.



; tarsal superior dan inferior terdapat kelenjar yang dikenal sebagai  
om tersebut (Paul, 2000).

Glandula lakrimalis mayor dan aksesoris Krause-Wolfring menghasilkan lapisan akuos. Air, elektrolit, protein, sitokin, vitamin, imunoglobulin, dan peptida faktor pertumbuhan mendominasi lapisan ini. Asam amino, bikarbonat, kalsium, urea, dan magnesium juga terdapat di dalamnya (Kopacz, 2021). Lapisan akuos memasok oksigen dan elektrolit ke epitel kornea avaskular, mempertahankan komposisi elektrolit epitel permukaan okular, berperan sebagai agen antimikroba dan antivirus, melumasi permukaan kornea anterior, dan membersihkan debris (Kempen, 2008).

Sel goblet konjungtiva menghasilkan lapisan musin, yang mengandung glikoprotein yang terkait erat dengan epitel kornea. Mucin mencegah penyebaran lapisan akuos ke epitel kornea dengan mengatur tegangan permukaan. Lapisan ini mengandung musin yang disekresikan dan transmembran, imunoglobulin, salin, urea, glukosa, leukosit, sel debris, dan sejumlah enzim (Kopacz, 2021; Paul, 2000). Lapisan musin berfungsi untuk menyebarkan air mata dan mengurangi tegangan permukaan, yang berkontribusi pada stabilitas LAM. Mucin bertindak sebagai pelumas antara kelopak mata dan bola mata juga dapat mengikat debris, partikel asing, dan bakteri dari permukaan sel (Kempen, 2008).

## **2.2. DRY EYE DISEASE**

### **2.2.1. Definisi *Dry Eye Disease***

Menurut TFOS DEWS II pada tahun 2017, "*Dry Eye Disease* adalah penyakit multifaktorial pada permukaan mata yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata dan disertai dengan gejala mata, dimana ketidakstabilan lapisan air mata, hiperosmolaritas, inflamasi dan kerusakan permukaan mata, serta kelainan epitel kornea berperan secara etiologis", *Dry eye*, juga dikenal sebagai *Dry Eye Disease* (DED), *Dry Eye Syndrome*, dan *keratoconjunctivitis sicca* (KCS) (Craig,



2017b; Lemp, 2007). Penyakit ini merusak permukaan interpalpebra mata dan terkait dengan sejumlah gejala yang menunjukkan rasa sakit di sekitar mata. Peradangan pada kelenjar air mata dan permukaan mata merupakan ciri penyakit yang sering terjadi yang dikenal sebagai sindrom mata kering atau *Dry Eye Syndrome*. Sangatlah penting untuk menetapkan definisi yang tepat untuk DED karena hal ini akan membantu mengarahkan pilihan pengobatan dan prosedur diagnostik (Starr, 2017).

Definisi baru-baru ini pada dasarnya merupakan perubahan kecil dari DEWS (2007), yang menyarankan sejumlah hal yang dapat mempengaruhi homeostasis dengan menggunakan istilah "homeostasis lapisan air mata." Dalam definisi baru, yang mengikuti definisi sebelumnya, variabel seperti ketidakstabilan lapisan air mata, hiperosmolaritas, inflamasi dan cedera *ocular surface*, serta kelainan neurosensorik digambarkan sebagai hal yang sangat penting dalam patofisiologi DED. Dimasukkannya kelainan neurosensorik ke dalam kriteria merupakan perkembangan baru yang mencerminkan pentingnya perubahan nyeri dan sensasi pada DED (Shimazaki, 2018). Sistem klasifikasi ini menggantikan laporan DEWS II yang ada saat ini dengan beberapa modifikasi. Skema klasifikasi yang baru diusulkan ini memperhitungkan kasus-kasus di mana pasien menunjukkan gejala DED tanpa tanda-tanda DED yang jelas atau menunjukkan gejala yang tidak khas DED. Kasus-kasus dengan DED praklinis atau nyeri neuropatik yang memengaruhi sistem somatosensori termasuk dalam kelompok pertama. Hal ini diyakini terkait dengan penurunan sensitivitas kornea (kondisi neurotropik). Mata yang menunjukkan gejala dan indikator diklasifikasikan sebagai mata kering yang defisiensi air mata (akuos) atau evaporatif.



ian klasifikasi ini pada dasarnya identik dengan klasifikasi sebelumnya, cil dibuat untuk memperjelas bahwa sejumlah besar mata memiliki

defisiensi air mata dan komponen evaporatif, sehingga kedua subkategori ini tidak saling terpisah (Shimazaki, 2018).

### 2.2.2. Epidemiologi dan Faktor Resiko DED

Penyakit mata kering adalah salah satu kondisi mata yang paling umum dan menjadi alasan utama pasien berobat, terutama para lansia. Papas et al memperkirakan bahwa lebih dari enam belas juta orang dewasa di Amerika telah didiagnosis dengan DED. Estimasi menunjukkan prevalensi DED sebesar 11,59% di seluruh dunia. Perkiraan prevalensi penyakit bergejala adalah 9,12%, dengan wanita sebanyak 9,5% dan pria sebanyak 6,8%; prevalensi 4,6% di Amerika Utara dan 47,9% di Afrika. Perempuan menyumbang 34,7% dari prevalensi gejala, sedangkan laki-laki mencapai 37,6%. Amerika Utara memiliki prevalensi regional terendah, yaitu 3,5%, sedangkan Asia Timur memiliki prevalensi tertinggi, yaitu 42,8%. Prevalensi TFOS-DEWS II adalah 29,5% di seluruh dunia, dengan prevalensi wanita 28,1% dan pria 24,9%. Dekade kelima menunjukkan prevalensi terendah, dan setelah itu, prevalensi meningkat secara linier seiring bertambahnya usia (Papas, 2021). Di Indonesia prevalensi *dry eye* dilaporkan mengalami peningkatan yaitu 27,5% dengan variabel terkait yaitu usia, perokok, dan pterigyum (Lee, 2002). Di Makassar, kasus *dry eye* lebih banyak ditemukan pada wanita, dengan perbandingan wanita dan laki-laki sekitar 2:1 (Hasyim Asy'ari, 2016).

Laporan TFOS DEWS II menunjukkan bahwa prevalensi DED berkisar antara 5 hingga 50%. Menurut laporan epidemiologi, prevalensi indikator DED lebih besar dan lebih bervariasi dibandingkan dengan gejala. Selain itu, laporan tersebut



ahwa prevalensi meningkat seiring bertambahnya usia. Wanita memiliki DED yang lebih tinggi daripada pria, tetapi perbedaannya hanya menjadi secara statistik seiring bertambahnya usia. Faktor-faktor risiko

diklasifikasikan sebagai faktor yang dapat dimodifikasi atau tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang paling banyak ditemukan adalah etnis Asia. Beban ekonomi dan efek DED terhadap penglihatan, kualitas hidup, produktivitas kerja, dan efek psikologis dan fisik dari rasa sakit sangat besar, terutama biaya penurunan produktivitas kerja (Stapleton, 2017). Selain itu, prevalensi DED juga meningkat di kalangan dewasa muda berusia 18-34 tahun, terutama karena meningkatnya penggunaan *soft contact lens* juga frekuensi penggunaan smartphone dan komputer (Dana, 2019; Farrand, 2017).

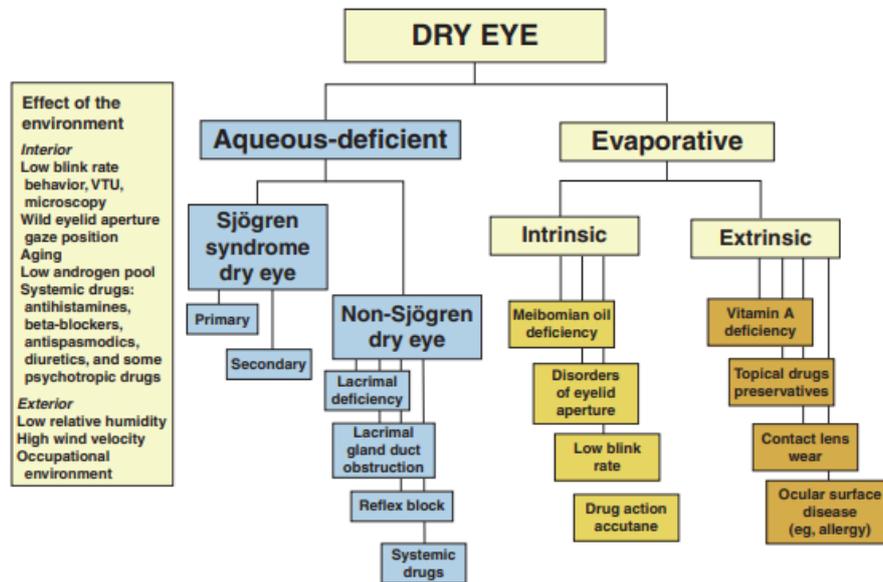
### 2.2.3. Klasifikasi

*Aqueous tear deficiency* (ATD) juga dikenal dengan *aqueous deficient dry eye* (ADDE) dan *dry eye* evaporatif adalah dua klasifikasi utama DED. Kedua kondisi tersebut dapat terjadi bersamaan pada pasien. Pada pasien dengan ATD, peradangan yang diperantarai oleh sel T pada kelenjar air mata menyebabkan penurunan produksi air mata dan penyebaran mediator inflamasi pada permukaan mata (Craig, 2017). Pada pasien dengan *Dry Eye* evaporatif, kelainan yang dominan adalah disfungsi kelenjar meibom (MGD) yang memicu mulainya siklus inflamasi (Feder, 2022).

Dalam hal klasifikasi DED, laporan TFOS *The Dry Eye Workshop II* (DEWS II) menghilangkan persepsi eksklusivitas dalam klasifikasi DED dengan menunjukkan dalam skema bahwa diagnosis DED; *Aquous Tear Deficiency* (ATD) dan *evaporative dry eye* (EDE) merupakan kontinum daripada sebagai entitas terpisah, lihat gambar 3. Dalam diagnosis, dan dalam manajemen, elemen masing-masing harus dipertimbangkan. Skema klasifikasi ini menggabungkan elemen triase untuk memberikan kejelasan dalam mendiagnosis DED, dimana berbagai etiologi dan rencana manajemen yang tepat dapat ditetapkan (Craig, 2017b; ). Sub-klasifikasi direkomendasikan untuk dilakukan dengan mengacu patofisiologi, yang menjelaskan berbagai kemungkinan subkategori DED



dan menyinggung etiologi utama dalam kontinum defisiensi air mata dan evaporatif. Berdasarkan bukti yang dirangkum dalam berbagai laporan TFOS DEWS II, skema klasifikasi juga mempertimbangkan kasus-kasus di mana pasien menunjukkan gejala mata kering tanpa bukti tanda yang jelas, atau datang dengan tanda yang nyata tetapi tidak ada gejala DED (Craig, 2017b; Gomes, 2017).



**Gambar 3. Klasifikasi Diagnostik DED** (Craig, 2017; DEWS, 2017)

ATD dibagi menjadi *Sjögren syndrome dry eye* (SSDE) and *non-Sjögren syndrome dry eye* (NSDE). Sementara untuk EDE, menurut laporan TFOS DEWS, muncul sebagai akibat dari hilangnya fungsi penghalang penguapan air mata atau karena berkurangnya kelembaban permukaan mata. Kondisi ini menyebabkan subklasifikasi menjadi EDE terkait kelopak mata (DED intrinsik) dan DED terkait permukaan mata. Bentuk terakhir dari EDE merupakan titik masuk yang berbeda ke dalam siklus berkelanjutan dimana ketidakstabilan air mata, yang menyebabkan



air mata dalam interval *interblink* (dan OPI <1), adalah inisiator air mata (Bron, 2017).

#### 2.2.4. Gejala dan Tanda Klinis

Mata terasa seperti terbakar, sensasi benda asing, rasa berpasir, sensasi menyengat, gatal, nyeri, fotofobia, dan gangguan penglihatan merupakan gejala subjektif mata kering. Adapun saat memeriksa pasien dengan DED, gejala-gejala berikut ini dapat diamati (Messmer, 2015):

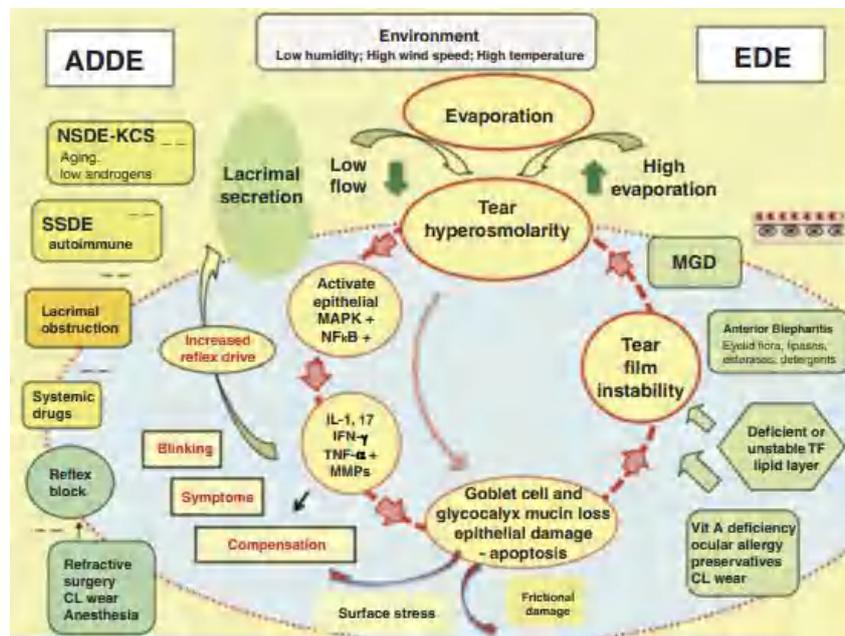
- DED diindikasikan dengan konjungtiva hiperemis yang samar atau terlihat jelas, terutama pada lipatan konjungtiva temporal yang sejajar dengan margin kelopak mata.
- Kadang-kadang disertai dengan tanda-tanda cedera pada permukaan mata berupa keratitis puntat superfisial, yang merupakan ciri khas DED.
- Berkurangnya meniskus air mata bagian bawah.
- Gejala disfungsi kelenjar meibom sering kali meliputi margin kelopak mata yang menebal dan telangiektasia. Lubang kelenjar meibom tampaknya terhalang oleh sekresi yang buram, granular atau padat, yang hanya dapat dikeluarkan dengan memberikan tekanan yang signifikan pada kelopak mata bagian bawah. Jika kelenjar meibom yang tidak berfungsi disertai dengan peradangan, maka dapat terjadi blefaritis atau meibomitis.
- Penyakit yang sudah lanjut atau parah dapat menyebabkan masalah pada kornea, seperti sikatriks kornea atau jaringan parut konjungtiva.
- Selain itu, *filamentary keratitis*, defek epitel persisten, ulserasi, atau bahkan perforasi kornea dapat menyertai DED. *Xerophthalmia*, *graft-versus-host disease*, *ichthyosis*, *sindrom Stevens-Johnson*, dan sindrom Sjogren primer atau sekunder



dan beberapa kondisi yang dapat menyebabkan konsekuensi DED yang signifikan, kehilangan fungsi penglihatan dapat terjadi akibat penyakit ini.

## 2.2.5. Patomekanisme

DED merupakan penyakit multifaktorial, seperti yang telah disebutkan sebelumnya. Hiperosmolaritas air mata akan menekan epitel permukaan, mengakibatkan pelepasan mediator inflamasi yang mengganggu persimpangan antara sel epitel permukaan. Sel T dapat menyerang epitel dan menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-1 (IL-1). Sitokin ini mendorong percepatan pelepasan sel epitel dan apoptosis, yang mengakibatkan gangguan lebih lanjut pada persimpangan antar sel dan masuknya sel inflamasi, menciptakan lingkaran setan; atau *vicious cycle of DED* ini merupakan faktor penting dalam etiologi DED (gambar 4) (Feder, 2022).



**Gambar 4. Mediator inflamasi DED** (Feder, 2022). ADDE = *aqueous deficient dry eye*; CL = *contact lens*; EDE = *evaporative dry eye*; IFN- $\gamma$  = *interferon gamma*; IL-1, 17 = *interleukin 1 dan 17*; KCS = *keratoconjunctivitis sicca*; MAPK = *mitogen-activated protein kinase*; MGD = *meibomian gland dysfunction*; MMPs = *matrix metalloproteinases*; NF $\kappa$ B = *nuclear factor kappa-light-chainenhancer of activated B*; Non-jögren dry eye; SSDE = *Sjögren syndrome dry eye*; TNF- $\alpha$  = *tumor necrosis factor alpha*; TF = *tear film*.



*aqueous tear deficiency* (ATD) dan *evaporative Dry Eye* (EDE) adalah dua

jenis *Dry Eye*. Kedua kondisi tersebut dapat terjadi bersamaan pada pasien.

Pada pasien dengan ATD, peradangan yang diperantarai sel T pada kelenjar air mata menyebabkan penurunan produksi air mata dan penyebaran mediator inflamasi pada permukaan mata. Pada pasien dengan EDE, kelainan yang dominan adalah disfungsi kelenjar meibom (MGD), di mana perubahan metabolisme lipid pada kelenjar meibom menyebabkan transisi dari lemak tak jenuh ke lemak jenuh yang menghalangi kelenjar. Sumbatan ini menyebabkan ketidakstabilan pada lapisan air mata, serta penguapan air mata dan hiperosmolaritas, sehingga memulai siklus inflamasi (Feder, 2022).

Ketidakstabilan lapisan air mata juga dapat dipicu oleh kondisi lain seperti alergi okular, pemakaian lensa kontak, rasio asam lemak esensial omega-6 dan omega-3 yang tinggi dalam makanan, diabetes, merokok, mengemudi dalam jangka waktu lama atau menggunakan komputer (terutama saat melihat ke atas), ponsel, atau tablet genggam, faktor lingkungan (misalnya, kelembapan udara yang rendah atau dekat dengan kipas angin atau pendingin udara), penggunaan obat mata topikal yang diawetkan dalam jangka waktu lama, dan xeroftalmia juga dapat menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata (Feder, 2022).

Kerusakan pada epitel akan menstimulasi reseptor saraf kornea, sehingga menimbulkan gejala seperti ketidaknyamanan pada mata, peningkatan kedipan mata, dan sekresi air mata lakrimal secara refleks. Hilangnya mukus normal pada permukaan okular berkontribusi pada gejala-gejala ini dengan meningkatkan koefisien gesekan antara kelopak mata dan bola mata. Selama periode stimulasi saraf kornea yang menyimpang ini, kelenjar air mata dapat mengalami peradangan neurogenik akibat masukan refleks yang tinggi (Feder, 2022).



### osis dan Evaluasi

yang dicurigai mengalami *Dry Eye* dievaluasi dengan menggunakan objektif dan objektif. Namun tidak selalu ada korelasi antara temuan klinis

subjektif dan objektif. Ada pasien yang mengeluhkan gangguan mata yang parah tetapi tidak menunjukkan gejala klinis yang signifikan pada objektif, dan sebaliknya. Hal ini berkaitan erat dengan gejala yang muncul, etiologi, dan patofisiologi DED (Khanal, 2008; Messmer, 2015, 2005).

Kuantifikasi gejala subjektif dan pemeriksaan objektif seperti *Tear Break Up Time* (TBUT), pewarnaan permukaan okular, pengukuran volume sekresi air mata dengan menggunakan tes schirmer, dan pemeriksaan osmolaritas air mata digunakan untuk mendiagnosis DED. Laporan metodologi diagnostik TFOS DEWS II menyarankan, menurut Wolffsohn et al bahwa diagnosis gejala *dry eye* pada awalnya harus mengecualikan kondisi lain selain *dry eye* dengan menggunakan pertanyaan-pertanyaan triase, yang diikuti dengan evaluasi faktor risiko *dry eye* (Okumura, 2020; Wolffsohn, 2017).

Terdapat kriteria diagnosis berdasarkan DEWS II yaitu adanya gejala positif (DEQ-5 > 5 atau OSDI > 13), disertai TBUT non invasif <10 detik, atau osmolaritas >308 mOsm/L atau perbedaan interokuler >8 nmOsm /L, atau pewarnaan permukaan okuler (>5 *corneal spot*, >9 *conjunctival spot*, atau pewarnaan tepi kelopak mata dengan panjang  $\geq 2$  mm dan lebar  $\geq 25\%$ ) (Wolffsohn, 2017).

### 2.2.6.1. Penilaian Subyektif

Untuk menentukan derajat dan mendeteksi DED secara subjektif dapat digunakan alat kuisioner seperti *Ocular Surface Disease Index* (OSDI). Fungsi visual, gejala mata, dan faktor lingkungan merupakan kategori utama dalam pemeriksaan ini. Jika skor OSDI  $\geq 13$  maka terkonfirmasi diagnosis DED. OSDI terdiri dari 12



ng mengkarakterisasi gejala iritasi permukaan okular dan dampaknya  
si penglihatan. Skor OSDI kumulatif ditentukan dengan menggunakan  
di mana jumlah seluruh skor pertanyaan dikalikan 25. Skor berkisar

antara 0-100; 0-12: normal, 13-22: *dry eye* ringan, 23-32: *dry eye* sedang, dan 33-100: *dry eye* berat (Miller, 2010; Schiffman, 2000).

**Tabel 1. Kuesioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) (Schiffman, 2000)**

Jawablah 12 pertanyaan berikut dengan melingkari angka di dalam table yang sesuai dengan jawaban anda.

Apakah anda mengalami kondisi sebagai berikut dalam 1 minggu terakhir?	Selalu sepanjang hari	Sebagian besar hari	Separuh hari	Kadang-kadang	Tidak pernah
1. Mata sensitif terhadap cahaya?	4	3	2	1	0
2. Mata terasa mengganjal atau berpasir?	4	3	2	1	0
3. Mata terasa nyeri?	4	3	2	1	0
4. Gangguan penglihatan ringan (penglihatan buram / kabur)?	4	3	2	1	0
5. Gangguan penglihatan berat?	4	3	2	1	0

Subtotal skor untuk jawaban 1 – 5 (A)

Apakah anda memiliki kesulitan dalam melakukan hal-hal sebagai berikut dalam 1 minggu terakhir?	Selalu sepanjang hari	Sebagian besar hari	Separuh hari	Kadang-kadang	Tidak pernah	Selalu sepanjang hari
6. Membaca?	4	3	2	1	0	N/A
7. Mengendarai kendaraan di malam hari?	4	3	2	1	0	N/A
8. Bekerja dengan komputer atau menggunakan ATM (Anjungan Tunai Mandiri) bank?	4	3	2	1	0	N/A
9. Menonton TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal skor untuk jawaban 6 – 9 (B)



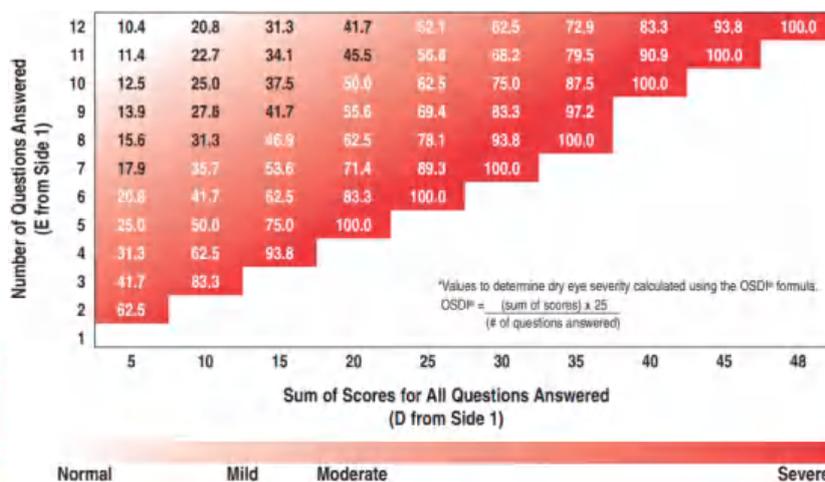
Apakah anda pernah mengalami rasa tidak nyaman di mata saat berada pada kondisi sebagai berikut dalam 1 minggu terakhir?	Selalu sepanjang hari	Sebagian besar hari	Separuh hari	Kadang-kadang	Tidak pernah	Selalu sepanjang hari
10. Kondisi berangin?	4	3	2	1	0	N/A
11. Tempat atau ruangan dengan kelembaban rendah (sangat kering)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Tempat dengan pendingin ruangan?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal skor untuk jawaban 10 – 12 (C)

Jumlahkan subtotal A, B, dan C untuk mendapat nilai D

Total pertanyaan yang bisa dijawab (jangan hitung pertanyaan dengan jawaban N/A): nilai E

Gunakan bagan skor OSDI untuk membandingkan total semua pertanyaan yang dijawab (D) dengan jumlah pertanyaan yang dijawab (E) dari sisi 1. Untuk mengevaluasi tingkat keparahan DED, cocokkan skor dengan panduan merah pada gambar 5.



Gambar 5. Bagan Skor OSDI (Schiffman, 2000)

Skor yang lebih tinggi menunjukkan kerusakan yang lebih parah. Indeks ini membedakan penderita DED dengan orang normal. OSDI valid dan dapat diandalkan untuk mengukur DED (normal, ringan – sedang, atau berat) dan efeknya pada fungsi-fungsi yang berhubungan dengan penglihatan (Schiffman, 2000).

## 2.2.6.2. Penilaian Obyektif

### 2.2.6.2.1. Tes Schirmer

Tes Schirmer mudah dilakukan, tetapi kesalahan dapat terjadi. Kertas strip Schirmer Whartman nomor 41 ditempelkan selama lima menit pada sepertiga bagian lateral forniks inferior untuk mengukur jumlah lapisan air mata. Pasien dibiarkan berkedip secara normal, dan strip air mata dinilai berdasarkan tingkat pembasahannya, yang dipantau dalam waktu 5 menit. Ada dua cara untuk melakukan tes ini: (1) tanpa anestesi topikal (Schirmer I), yang mengevaluasi kemampuan permukaan mata untuk merespons rangsangan permukaan atau refleks; dan (2) dengan anestesi topikal (Schirmer II), yang mengevaluasi sekresi air mata basal. Pemeriksaan ini menunjukkan hasil normal jika panjang pembasahan >10 mm, *mild* DED jika 10 mm, *moderate* DED jika 5-10 mm, dan *severe* DED jika <5 mm. Namun, penting untuk diperhatikan bahwa tes Schirmer bergantung pada perubahan lingkungan dan fisiologis, dengan hasil yang bervariasi dari waktu ke waktu (Bowling, 2016).



Gambar 6. Tes Schirmer (Bowling, 2016)



Penilaian tingkat keparahan DED dapat dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan pemeriksaan tambahan. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2, menurut *Dry Eye Workshop (DEWS) 2007*, terdapat empat tingkat keparahan DED, mulai dari yang teringan (level 1) hingga yang paling berat (level 4) (DEWS, 2007).

**Tabel 2. Derajat Keparahannya DED (DEWS, 2007)**

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

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

### 2.2.6.2.2. Ocular Staining

Pemeriksaan *Ocular staining* dengan tes pewarnaan fluoresein digunakan untuk mewarnai permukaan epitel konjungtiva dan kornea. Setelah diberi fluoresein, pasien menutup mata dengan lembut dan merotasi bola mata untuk mendistribusikan warna fluoresein ke seluruh permukaan mata, yang kemudian dilihat dengan slit lamp menggunakan filter kobalt biru. Skema Penilaian Oxford menilai mata yang diwarnai fluoresein. Pola Oxford (gambar 7) dapat menilai gejala klinis kerusakan permukaan okular, dengan interpretasi: 0-I adalah normal, II-III adalah ringan – sedang, dan IV-V adalah berat (Bron, 2003; M Rossi, 2014).



PANEL	GRADE	CRITERIA	DOT COUNT	LOG	VERBAL DESCRIPTOR
A 	0	Equal to or less than panel A	1	0	Absent
B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A	10	1.0	Minimal
C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B	32	1.5	Mild
D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C	100	2.0	Moderate
E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D	316	2.5	Marked
>E	V	Greater than panel E	>316	>2.5	Severe

**Gambar 7. Sistem Penilaian Oxford (Bron, 2003)**

Tingkat keparahan DED dapat berbeda-beda sepanjang waktu, sehingga hal ini harus dipertimbangkan saat menginterpretasikan hasil dan memantau DED dari waktu ke waktu (Wolffsohn, 2017).

#### **2.2.6.2.3. Tes *tear break-up time* (TBUT)**

Pada defisiensi air mata dan disfungsi kelenjar meibom, *tear break-up time* (TBUT) akan abnormal. Pengukurannya adalah sebagai berikut (Bowling, 2016):

- Fluoresein 2% atau strip fluoresein yang ditetesi dan dibasahi dengan larutan salin yang tidak diawetkan diletakkan di dalam forniks inferior.
- Pasien diinstruksikan untuk mengedipkan mata beberapa kali.
- Lapisan air mata diperiksa pada slit lamp dengan sinar yang luas menggunakan filter kobalt biru. Setelah beberapa waktu, bercak atau garis hitam akan muncul pada lapisan air mata yang diwarnai dengan fluoresein, yang menandakan terbentuknya area yang kering.

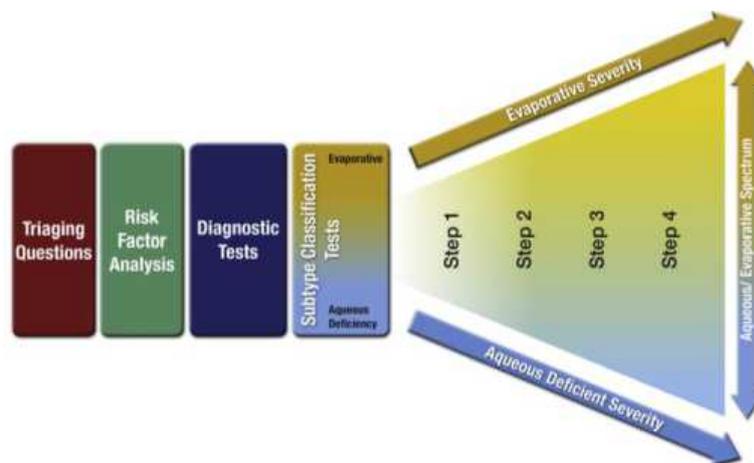


adalah waktu antara kedipan terakhir dan distribusi acak pertama dari area es. Kurang dari 10 detik merupakan waktu yang dianggap abnormal.

Perkembangan area *dry patches* di lokasi yang sama dapat mengindikasikan kelainan permukaan kornea lokal (misalnya, *epithelial basement membrane disease*) sebagai kebalikan dari ketidakstabilan intrinsik lapisan air mata (Bowling, 2016).

### 2.2.7. Penatalaksanaan DED

Memutuskan *vicious cycle of DED* untuk mengembalikan homeostasis lapisan air mata merupakan tujuan utama tatalaksana terapeutik DED. Untuk mencapai tujuan ini, kausa dari DED pada pasien (ATD, EDE, atau keduanya) harus diidentifikasi terlebih dahulu agar strategi terapi dapat disesuaikan dengan tepat sebab kegagalan dalam pengobatan itu sendiri. Kegagalan untuk meringankan gejala dan tanda DED pasien mungkin disebabkan oleh kegagalan dalam mengidentifikasi penyebab yang mendasarinya daripada kegagalan pengobatan itu sendiri. Pada kenyataannya, manajemen kasus DED seringkali rumit. Terlepas dari pedoman manajemen dan pengobatan berbasis derajat keparahan, variabilitas pasien DED mengharuskan praktisi untuk mengelola dan mengobati pasien berdasarkan profil individu, karakteristik DED, dan respons terapeutik. Pengobatan DED membutuhkan topikal yang lebih terjangkau dan efektif (Jones, 2017).



r 8. Representasi diagram dari pengelolaan DED (Jones, 2017).

Algoritma manajemen DED (Gambar 8) disusun untuk merekomendasikan urutan pengobatan sesuai dengan stadium penyakit, tetapi proses penyusunan manajemen terapi ini rumit dalam DED, karena penyakit sering bervariasi dari satu pasien dengan pasien lainnya, baik dalam tingkat keparahan maupun gejala. Algoritme manajemen DED menawarkan urutan pengobatan berdasarkan stadium penyakit, namun gejala dan tingkat keparahan DED bervariasi dari satu pasien ke pasien lainnya, sehingga membuat manajemen terapi menjadi sulit. Tabel 3 mencakup alternatif manajemen dan terapi yang memberikan perbaikan DED. Jika pasien tidak bereaksi terhadap tingkat manajemen terapeutik tertentu atau memiliki penyakit DED yang lebih parah, tingkat berikutnya diindikasikan, dan dalam situasi tertentu, terapi sebelumnya dapat dilanjutkan dan terapi baru ditambahkan. Secara umum, DED tahap awal diobati dengan terapi konvensional yang diaplikasikan pada pasien, berisiko rendah, dan tersedia secara umum, seperti lubrikan yang dijual bebas, dan terapi lanjutan ditujukan untuk kasus-kasus yang lebih parah. Namun, harus diakui bahwa populasi pasien DED sangat heterogen. Strategi ini tidak dapat diformulasikan terlalu ketat, dan rekomendasi ini dapat disesuaikan. Terapi DED masih merupakan suatu seni, karena sulit untuk menggunakan prosedur berbasis bukti yang ketat untuk semua individu dengan gejala atau indikator. Beberapa obat, termasuk siklosporin A, membutuhkan waktu lebih lama untuk menunjukkan hasilnya dalam waktu satu bulan bahkan lebih (Craig, 2017a).

**Tabel 3. Rekomendasi Tatalaksana Bertahap DED berdasarkan TFOS DEWS II**

(Craig, 2017a).

Tahap 1:

- Edukasi mengenai kondisi, manajemen, tatalaksana, dan prognosis
- Edukasi lingkungan lokal
- Edukasi mengenai kemungkinan modifikasi diet (termasuk suplemen asam lemak esensial)
- Edukasi mengenai kemungkinan modifikasi/eliminasi obat sistemik dan topikal yang dapat menimbulkan keluhan



- Berbagai tipe pelumas mata (bila terdapat disfungsi kelenjar Meibom/MGD, pertimbangkan suplemen yang mengandung lemak)
- Berbagai tipe *hygiene* kelopak mata dan kompres hangat

Tahap 2:

Bila pilihan di atas tidak adekuat, pertimbangkan:

- Pelumas mata (*lubricants*) tanpa pengawet untuk meminimalisasi toksisitas terkait pengawet
- Pengobatan *tea tree oil* untuk Demodex (bila ada)
- Konservasi air mata
  - Oklusi punkta
  - Kacamata/*goggle* di ruang lembap.
- Pengobatan *overnight* (seperti salep atau alat pengatur kelembaban)
- Pemanasan fisik dan ekspresi kelenjar meibom di kantor (termasuk terapi dengan bantuan alat, seperti LipiFlow)
- Terapi cahaya intens berdenyut di kantor untuk MGD
- Obat-obatan untuk mengobati DED:
  - Antibiotik topikal atau kombinasi antibiotik/steroid dioleskan di tepi kelopak untuk blefaritis anterior (bila ada)
  - Kortikosteroid topikal (durasi terbatas)
- Sekretagog topikal
  - Obat imunomodulator non-glukokortikoid topikal (seperti siklosporin)
  - Obat LFA-1 antagonis topikal
  - Antibiotik makrolida atau tetrasiklin oral

Tahap 3:

Bila pilihan di atas tidak adekuat, pertimbangkan:

- Sekretagog oral
- Tetes serum mata autolog/alogenik
- Pilihan kontak lensa terapeutik
- Lensa perban lunak
- Lensa sklera rigid

Tahap 4:

Bila pilihan di atas tidak adekuat, pertimbangkan:

- Kortikosteroid topikal untuk durasi yang lebih lama
- *Amniotic membrane transplant*
- Operasi oklusi punkta
- Pendekatan operatif lainnya (misalnya tarsoraf, transplantasi kelenjar saliva)

Sumber : Craig, Jennifer P. 2017. "TFOS DEWS II Report Executive Summary,".

### 2.3. TERAPI NATRIUM HYALURONAT TOPIKAL PADA *DRY EYE DISEASE*

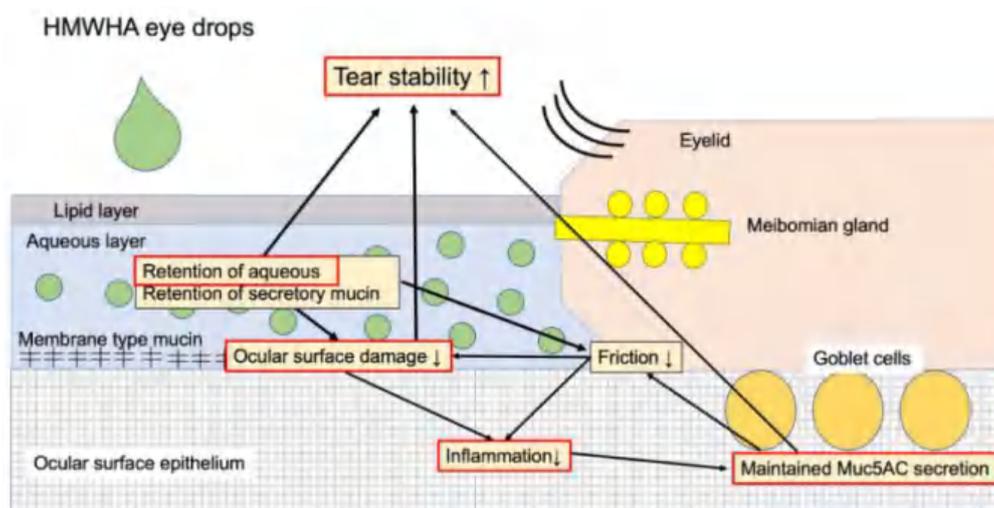
Terapi *artificial tear* telah menggunakan natrium hyaluronat dalam beberapa



ir. N-asetil-D-glukosamin dan natrium-D-glukoronat membentuk natrium hyaluronat. Polimer ini memperbaiki DED

dan objektif dan sering digunakan. Natrium hyaluronat membantu

DED dengan berbagai cara. Pertama, natrium hyaluronat dapat menonaktifkan molekul adhesi CD44 untuk mempertahankan *barrier* permukaan mata dan lapisan air mata, meningkatkan adhesi dan motilitas sel, serta menstimulasi migrasi sel. Kedua, viskositas natrium hyaluronat yang tinggi mengurangi kerusakan kornea yang disebabkan oleh gerakan ekstraokular dan kedipan. Ketiga, Natrium hyaluronat menahan air dengan afinitas 1000 kali lipat. Hal ini meningkatkan kelembapan permukaan okular dan menurunkan penguapan air mata (Ang, 2017). Dalam berbagai parameter klinis DED, natrium hyaluronat mengungguli *artificial tears* lainnya. Studi meta-analisis baru-baru ini menemukan bahwa kelompok natrium hyaluronat secara signifikan meningkatkan produksi air mata berdasarkan uji Schirmer (SMD 0,18; 95% CI 0,03, 0,33) dengan sedikit heterogenitas ( $I^2 = 0,0\%$ ,  $p = 0,632$ ). Skor pewarnaan fluorescein kornea dan nilai TBUT sebanding pada kelompok NH dan non-NH juga tidak ada perbedaan yang signifikan antara tetes mata NH dan non-NH pada OSDI (G. Yang, 2021; Y. J. Yang, 2021).



Gambar 9. Mekanisme kerja potensial tetes mata natrium hyaluronat berat & ringan dalam pengobatan DED (Kojima, 2020).



Seperti yang diilustrasikan pada Gambar 9, natrium hyaluronat dengan berat molekul tinggi mempertahankan akuos dan musin sekretori pada lapisan akuos. Dua peran utama tetes mata natrium hyaluronat dengan berat molekul tinggi diantaranya yaitu retensi musin akuos dan sekretori di lapisan akuos. Hal ini mengurangi kerusakan permukaan mata dan peradangan dengan mengurangi gesekan kelopak mata. Akuos dan sekretori musin di lapisan akuos dengan berkurangnya kerusakan permukaan okular meningkatkan stabilitas lapisan air mata. Komponen Natrium hyaluronat bereaksi cepat dengan fibronektin untuk meningkatkan daya rekat dan perluasan sel epitel okular serta mengurangi gejala DED. Mucin sekretori Mucin-5AC dipertahankan oleh aksi anti-inflamasi. Hal-hal tersebut meningkatkan stabilitas lapisan air mata (Kojima, 2020; G. Yang, 2021).



**Tabel 4. Penelitian terkait Natrium Hyaluronat Topikal.**

No.	Peneliti (Tahun)	Dosis Obat % NH	Sampel	Hasil
1.	Baeyens et al. (2012).	0.18	DED ringan ke sedang	Pada Hari ke-28, 0,18% NH mengungguli salin dalam perubahan dari awal untuk skor frekuensi gejala subjektif dan skor pewarnaan fluoresin objektif ( $P = 0,0376$ dan $0,0074$ , masing-masing). 0,18% NH memiliki keamanan yang tinggi selama 84 hari. 0,18% NH secara konsisten menyebabkan penglihatan kabur yang lebih sedikit dibandingkan karbomer ( $P = 0,0798$ pada Hari ke-28).
2.	Baudouin et al. (2012)	0.18	DED ringan ke sedang	82 pasien diacak. Analisis kemanjuran utama adalah per protokol (OsPr-CMC, $n = 37$ ; NH, $n = 29$ ). osmolit yang kompatibel dengan OsPr-CMC cocok dengan NH dalam perubahan rata-rata yang disesuaikan <i>Mean Change</i> (SE) pada skor pewarnaan okular pada hari ke-35: OsPr-CMC $-2.0$ (0.33), HA $-1.7$ (0.37). Osmolaritas air mata, skor tes Schirmer-I, OSDI, dan pewarnaan okular OsPr-CMC/HA juga mengalami peningkatan. Lebih banyak pasien OsPr-CMC daripada NH yang menyukai penggunaan tetes mata mereka, merasa nyaman, dan merasa bahwa pengobatannya tidak rumit. Tidak ada terapi yang menyebabkan efek samping yang besar.
3.	McCann et al. (2012)	0.15	DED ringan ke sedang	Evaporasi dan gejala membaik pada semua kelompok ( $P < 0,05$ ). Tidak ada solusi yang meningkatkan tingkat TTR secara signifikan. Kelompok emulsi dan NH memiliki stabilitas air mata dan NIBUT yang berbeda secara signifikan dibandingkan kelompok HPMC ( $P > 0,05$ ). Emulsi menurunkan osmolaritas dan pewarnaan kornea ( $P < 0,001$ ), meskipun NH dan HPMC tidak ( $P > 0,05$ ).
4.	Lee et al. (2011)	0.1	DED ringan ke sedang	32 pasien NH dan 33 pasien CMC dipilih secara acak. Pada 4 dan 8 minggu setelah perawatan, kelompok NH dan CMC menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada skor jumlah <i>staining</i> kornea dan konjungtiva, TBUT, dan skor gejala DED. Tidak ada metrik yang berbeda secara signifikan antara kedua kelompok perlakuan. Tindak lanjut tidak menunjukkan adanya respon yang merugikan.
5	Benelli et al. (2010)	0.2	OSDI-II skor antara 30 - 60 dan tes schirmer < 7mm setelah 5 menit	Pada hari ke-1, rata-rata penurunan osmolaritas 5 menit setelah pemberian tetes mata lubrikan adalah $-5,0 \pm 1,9$ pada kelompok 1, $-9,0 \pm 4,2$ pada kelompok 2, dan $-5,0 \pm 2,2$ pada kelompok 3. Pada hari ke-30, rata-rata penurunan osmolaritas 5 menit setelah pemberian tetes mata lubrikan adalah $-5,0 \pm 1,9$ pada kelompok 1, $-9,0 \pm 4,2$ pada kelompok 2, dan $-5,0 \pm 2,2$ pada kelompok 3. Pada hari ke-30, rata-rata penurunan osmolaritas 5 menit setelah pemberian tetes mata lubrikan adalah $-5,6 \pm 2,3$ mOsm/L pada kelompok 1, $-9,9 \pm 2,8$ pada kelompok 2, dan $-4,5 \pm 1,8$ pada kelompok 3. Kelompok 1 dan 2 serta 2 dan 3 berbeda secara signifikan. Osmolaritas menurun dari hari ke-1 hingga 30 tetapi tidak signifikan secara statistik. Setelah 30 hari penggunaan obat tetes mata lubrikan, lapisan air mata mungkin akan berubah menjadi osmolaritas yang lebih normal. Penelitian selanjutnya



No.	Peneliti (Tahun)	Dosis Obat % NH	Sampel	Hasil
				dapat mengukur osmolaritas air mata setelah 60 atau 90 hari. Hasil BCVA dari LogMAR menunjukkan peningkatan awal pada kelompok 2 dan tidak ada perubahan pada kelompok 1 dan 3. TBUT menunjukkan tidak ada perubahan yang signifikan secara statistik dari hari ke-1 hingga 1 bulan, meskipun tes schirmer menunjukkan peningkatan pada semua kelompok pada 1 bulan.
6.	MacDonald <i>et al.</i> , (2002)	0.1	DED berat	Evaporasi dan gejala penderita membaik pada semua kelompok ( $P < 0,05$ ). Tidak ada solusi yang meningkatkan TTR secara signifikan. Kelompok emulsi dan NH memiliki stabilitas air mata dan NIBUT yang berbeda secara signifikan dibandingkan kelompok HPMC ( $P > 0,05$ ). Emulsi menurunkan osmolaritas dan pewarnaan kornea ( $P < 0,001$ ), meskipun NH dan HPMC tidak ( $P > 0,05$ ).
7.	Iester <i>et al.</i> (2000)	0.4	DED sedang ke berat	Kedua kelompok mengalami peningkatan TBUT, <i>vital staining</i> , schirmer I, dan gejala, dengan pasien NH 0,4% menunjukkan perbedaan yang substansial. Pada hari ke-60, 30 menit setelah pemasangan, pola fering air mata berubah dari 100% patologis (tipe III-IV) menjadi 93% fisiologis (tipe I-II) pada kelompok 0,4% NH dan dari 100% menjadi 78% pada kelompok 0,3% HPMC ( $p < 0,01$ ). Osmolaritas air mata menurun dari $353 \pm 23$ menjadi $305 \pm 6$ pada kelompok NH 0-4% dan dari $346 \pm 15$ menjadi $336 \pm 8$ pada kelompok HPMC 0,3% ( $p < 0,001$ ). Skor sitologi impresi kelompok NH 0.4% meningkat dari 1.2 menjadi 1.9 pada hari ke-90, sedangkan kelompok HPMC 0.3% tidak ( $p < 0.05$ ).
8.	Condon <i>et al.</i> (1999)	0.1	DED berat	NH meningkatkan skor Schirmer ( $p=0,0006$ ) dan skor pewarnaan bengal staining ( $p=0,0001$ ) pada 70 orang. NH lebih disukai daripada salin untuk menghilangkan rasa terbakar dan rasa berpasir ( $p < 0,001$ ). Terapi hyaluronat tidak menimbulkan efek samping.

BCVA: *best-corrected visual acuity*, BUT: *Break up time*, CMC: *carboxymethylcellulose*, HA: *Hyaluronic acid*, HLA-DR: *Human L eukocyte A ntigen – DR isotype*, HP

NITBUT: *noninvasive tear break-up time*, MC: *Hydroxypropyl methylcellulose*, NH: *Natrium Hyaluronat*, OsPr-CMC: *osmolytes erythritol, L-carnitine*, OsPr-CMC: *osmolytes*

*erythritol, L-carnitine, and glycerin*, SE: *mean change*, TTR: *turnover rate*.

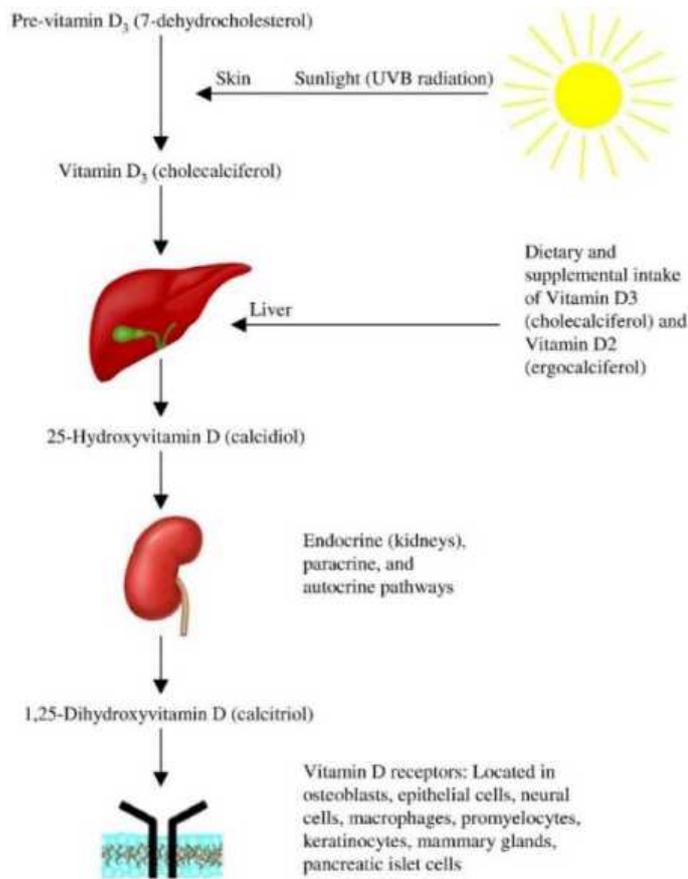


#### 2.4. VITAMIN D PADA *DRY EYE DISEASE*

Vitamin D adalah sekelompok prohormon yang larut dalam lemak yang diidentifikasi setelah ditemukannya efek anti-rakhitis dari minyak ikan kod pada awal abad ke-20 (Zhang, 2010). Beberapa makanan secara alami mengandung jenis sekosteroid yang larut dalam lemak yang dikenal sebagai vitamin D, yang juga dapat dibuat secara endogen di kulit. Dua zat yang paling signifikan dalam kategori ini pada manusia adalah vitamin D3 dan D2, yang juga masing-masing dikenal sebagai cholecalciferol dan ergocalciferol (Bikle, 2014). Karena berbagai macam aktivitas endokrin dan struktur molekulnya yang mirip steroid, vitamin D dapat dianggap sebagai hormon daripada vitamin murni. Peran utamanya adalah untuk membantu penyerapan kalsium oleh usus dan menjaga kadar kalsium dan fosfat dalam darah dalam kisaran yang mendukung mineralisasi tulang yang sehat dan normal (Autier, 2014; Calcium, 2011). Di sisi lain vitamin D mempunyai peran antiinflamasi yang diketahui dapat memberi manfaat positif pada berbagai kondisi (Raymond, 2014).

Vitamin D endogen yang diproduksi oleh tubuh setelah terpapar sinar matahari atau yang diperoleh dari makanan dan suplemen secara fisiologis tidak aktif dan membutuhkan dua tahap hidroksilasi enzimatis untuk menjadi aktif. Di dalam hati, vitamin D mengalami hidroksilasi awal, menghasilkan 25-hidroksivitamin D (juga dikenal sebagai kalsidiol). 1,25-dihidroksivitamin D yang aktif secara fisiologis (1,25(OH)<sub>2</sub>D), umumnya dikenal sebagai kalsitriol, dibuat oleh hidroksilasi kedua, yang sebaliknya sebagian besar terjadi di ginjal (Bikle, 2014; Calcium, 2011).





**Gambar 10. Metabolisme Vitamin D dalam tubuh.** (Stuff, 2016)

Meneliti fungsi vitamin D di mata, studi imunohistokimia telah mengungkapkan bahwa reseptor vitamin D (VDR) diekspresikan di epitel pigmen retina, korpus siliaris, lensa, dan epitel kornea, serta di fotoreseptor retina, lapisan sel ganglion, dan endotel kornea pada mata manusia (Johnson, 1995). Penelitian selanjutnya mengungkapkan adanya vitamin D hidroksilase (CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1, dan CYP24A1) di endotel, kornea, epitel korpus siliaris non-pigmen, fibroblas sklera, dan garis sel epitel pigmen retina dewasa, yang juga dapat mengubah 25D menjadi 1,25D yang aktif secara fungsional (Alsalem, 2014; Yin, 2011). Temuan ini menyiratkan bahwa beberapa jenis



miliki kapasitas untuk mencerna dan mengaktifkan vitamin D. Tetapi klinis dalam literatur yang menunjukkan kegunaan terapeutik sediaan n D dalam mengobati gangguan okular, menurut tinjauan baru-baru ini

humor vitreous, humor akuos, dan lapisan air mata kemungkinan merupakan sumber tambahan vitamin D (Fogagnolo, 2021). Memang, setelah menerima suplemen vitamin D oral, kadar metabolit vitamin D di mata kelinci yang diteliti meningkat, menyoroti kemungkinan bahwa mata berfungsi sebagai lokasi sintesis vitamin D ekstrarenal (Lin, 2012; Yin, 2011). Beberapa penelitian yang terus berkembang, dengan jelas menyiratkan bahwa vitamin D sangat penting untuk menjaga kesehatan mata dan berperan dalam fisiologi seluler mata.

Konsentrasi 25(OH)D dalam darah, yang mewakili jumlah vitamin D yang dihasilkan secara endogen serta yang diperoleh dari makanan dan suplemen, saat ini merupakan ukuran utama status vitamin D karena waktu paruh sirkulasinya yang sangat lama (yaitu 15 hari) (Holick, 2011). Vitamin D 25(OH) atau 25(OH)D dapat diselidiki di dalam darah yaitu dengan mengukur kadar serum vitamin D. Hipovitaminosis adalah keadaan insufisiensi dan defisiensi dimana dikatakan defisiensi vitamin D jika dibawah 20 ng/dl, insufisiensi di kisaran 20 – 32 ng/ml, kemudian Hipervitaminosis adalah keadaan kelebihan vitamin D jika lebih dari 100 ng/ml dikatakan ekkses, diatas 150 adalah intoksikasi, dan dikatakan normal di negara-negara cerah “*sunny countries*” adalah 54-90 ng/ml (Alshahrani, 2013). Sebagian besar ahli mendefinisikan defisiensi vitamin D sebagai tingkat 25(OH)D < 20 ng/ml, sedangkan insufisiensi didefinisikan sebagai tingkat antara 21 dan 29 ng/ml. Tingkat yang direkomendasikan sekarang adalah > 30 ng/ml. Karena para penjaga pantai biasanya memiliki kadar antara 100 dan 125 ng/ml, maka batas normal atas dipertanyakan. Hiperkalsemia, hiperkalsiuria, dan hiperfosfatemia semuanya terkait dengan toksisitas vitamin D, yang terjadi ketika kadar vitamin D lebih dari 150-200 ng/ml (Holick, 2009). Telah disebutkan bahwa kornea dan lensa, diduga mampu melakukan sintesis eksternal Vitamin D dan di dalam retina terdapat konsentrasi vitamin D 25(OH)D sehingga belakangan ini



disarankan bahwa untuk menilai status kadar vitamin 25(OH)D pada penyakit mata terutama pada kondisi permukaan okular paling relevan menilainya dengan film air mata karena spesifik jaringan untuk kondisi lokal (Lin, 2012; Sethu, 2016). Pengukuran kadar vitamin-D-25(OH) dalam cairan air mata juga dapat dilakukan dengan immunoassay terkait enzim chemiluminescent kompetitif langsung menggunakan Kit ELISA 25-hidroksivitamin D seperti studi yang telah dilakukan dalam studi Khamar et al pada pasien evaporatif *Dry Eye* (Khamar, 2019).

#### 2.4.1. Hubungan antara DED dengan Vitamin D

DED dan penyakit mata lainnya seperti uveitis, retinopati diabetik, degenerasi makula terkait usia, dan miopia telah dikaitkan dengan defisiensi vitamin D dan polimorfisme dalam gen metabolisme (Skowron, 2018). Sebuah studi praklinis mengungkapkan pentingnya vitamin D pada mata (Bikle, 2014). Investigasi ini menemukan VDR (reseptor vit D) dan enzim metabolisme vitamin D di berbagai sel mata, yang mengindikasikan bahwa vitamin D mengatur mata melalui mekanisme parakrin atau autokrin (Alsalem, 2014; Yin, 2011). Setelah penyinaran UV, sel retina dan kornea dapat mensintesis vitamin D dari 7-dehidrokolesterol eksogen dan mengubah vitamin D menjadi aktif. Metabolit vitamin D terdeteksi dalam cairan air mata, humor akuous, dan humor vitreous (Alsalem, 2014; Lin, 2012), yang menunjukkan sintesis vitamin D spesifik mata. Air mata manusia memiliki konsentrasi 25(OH)D yang lebih besar daripada serum (Sethu, 2016). Setelah inaktivasi gen VDR, penyembuhan epitel kornea terganggu, dan vitamin D meningkatkan fungsi bariernya yang mengindikasikan bahwa vitamin D sangat penting untuk integritas kornea (Lin, 2014; Lu, 2017; Yin, 2011).



ian in vivo menunjukkan bahwa vitamin D dapat menghambat kornea dengan menekan migrasi sel langerhans ke dalam kornea (T Suzuki,

2000), mengurangi produksi mediator proinflamasi seperti interleukin dan TNF (Reins, 2015; Tomo Suzuki, 2000), dan mengurangi peradangan pada model mata kering pada tikus (Zhang, 2019). Sebuah penelitian pada retina tikus menemukan bahwa vitamin D mengurangi peradangan. Suntikan Calitriol secara subkutan dapat menurunkan makrofag yang teraktivasi dan peradangan kronis dalam penelitian (Lee, 2012).

Penelitian klinis telah mengkaji fungsi vitamin D dalam pengembangan DED dan pengaruhnya terhadap berbagai gejala penyakit. Rangkuman Studi klinis tentang peran vitamin D dalam DED tersaji di Tabel 5.



**Tabel 5. Studi klinis peran vitamin D dalam DED. (Rolando, 2023)**

No.	Penelitian (Tahun)	Desain Studi	Pasien	Follow Up	Alat yang Digunakan	Temuan
1.	Karaca et al., (2020)	Studi klinis prospektif	40 pasien, 34 perempuan, dan 6 laki-laki, dengan defisiensi vitamin D	8, 12, dan 24 minggu setelah pemberian vitamin D	Skor margin kelopak mata, skor ekspresibilitas kelenjar meibom, penilaian Oxford, tes Schirmer, waktu pecah air mata, osmolaritas air mata, dan skor Indeks Penyakit Permukaan Okular	Penggantian vitamin D tampaknya dapat meningkatkan kesehatan permukaan mata pada pasien yang mengalami defisiensi vitamin D.
2.	Liu et al, (2020)	Tinjauan sistematis dan meta-analisis	t/t	t/t <sup>1</sup>	Kadar vitamin D serum, skor OSDI, tes Schirmer dan TBUT	Meta-analisis ini menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D berhubungan dengan DED dalam hal kuantitas air mata dan kualitas hidup yang berhubungan dengan penglihatan. Temuan ini menunjukkan bahwa suplementasi sistemik vitamin D merupakan strategi terapi yang potensial.
3.	Watts et al., (2020)	Studi acak intervensi prospektif	90 pasien dengan gejala mata kering dan kekurangan vitamin D	Pada hari ke-15, 30, dan 90 pengobatan	TBUT, tes Schirmer, dan skor OSDI	Kadar vitamin D memainkan peran penting pada pasien dengan mata kering dan suplementasi vitamin D pada pasien dapat menyebabkan perbaikan yang lebih awal dan signifikan pada parameter mata kering.
		Studi retrospektif	116 pasien dengan DED, 82 wanita dan 34 pria, Semua pasien diobati	2 minggu setelah	OSDI, skor skala nyeri analog visual, hiperemia kelopak mata,	Suplementasi vitamin D meningkatkan kemanjuran



No.	Penelitian (Tahun)	Desain Studi	Pasien	Follow Up	Alat yang Digunakan	Temuan
		dan observasional	dengan <i>carbomer-based lipid-containing artificial tears</i> (CLAT) dan <i>hyaluronate</i> (NH) serta dilengkapi dengan vitamin D. Pasien dibagi menjadi kelompok <i>vitamin D deficiency</i> (VDD) (52 pasien), dan kelompok non-VDD (64 pasien) berdasarkan kadar serum vitamin D	suplementasi vitamin D	TBUT, skor pewarnaan fluoresein kornea, dan tes Schirmer	pengobatan topikal dan dapat digunakan sebagai terapi tambahan yang potensial untuk pasien dengan DED.
5.	Demirci et al., (2018)	Studi klinis prospektif	60 mata dari 30 pasien dengan defisiensi vitamin D dan 60 mata dari 30 orang sehat	t/t	Kuesioner OSDI, tes Schirmer I, TBUT, penilaian pewarnaan fluoresein permukaan okular menggunakan skala Oxford yang dimodifikasi, dan osmolaritas air mata	Penelitian ini menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D berhubungan dengan hiperosmolaritas air mata dan disfungsi lapisan air mata, serta menunjukkan bahwa pasien yang mengalami kekurangan vitamin D cenderung mengalami DED.
6.	Kizilgul et al., (2018)	Studi klinis prospektif	44 pasien, 38 perempuan dan 6 laki-laki, dengan kekurangan vitamin D	8 minggu setelah pemberian vitamin D	<i>Tear film osmolarity</i> (TFO)	Osmolaritas lapisan air mata, indikator penting penyakit mata kering, menurun setelah penggantian vitamin D dilakukan.
7.	Jeon et al., (2017)	Analisis data cross-sectional	Peserta dalam Kelompok Studi Penyakit Mata Lingkungan (2014-2015). Data dari 740 peserta (253 pria dan 487 wanita) dianalisis	t/t	Hubungan antara kadar vitamin D serum dan DED dievaluasi dengan menggunakan OSDI	Penelitian ini memberikan data epidemiologi mengenai tidak adanya hubungan antara kadar vitamin D serum dan DED pada populasi umum di Korea.



No.	Penelitian (Tahun)	Desain Studi	Pasien	Follow Up	Alat yang Digunakan	Temuan
8.	Jin et al., (2017)	Studi cross-sectional retrospektif	Sebanyak 79 pasien diikutsertakan, 22 pria dan 57 wanita. Subjek dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan kadar 25(OH)D serum: 12 subjek ditempatkan pada kelompok yang cukup, 36 subjek pada kelompok yang tidak mencukupi, dan 31 subjek pada kelompok yang kurang	t/t	Ketidaknyamanan mata diukur dengan OSDI dan VAS. TBUT, dan tes sekresi air mata Schirmer diukur untuk mengevaluasi lapisan air mata	Penelitian ini memberikan bukti bahwa stabilitas dan sekresi air mata berkorelasi dengan kadar 25(OH)D serum.
9.	Kim et al., (2017)	Analisis data cross-sectional yang dikonsolidasi dari tahun 2010 dan 2011 dari KNHANES	Orang dewasa berusia > 19 tahun yang berpartisipasi dalam KNHANES dan menjalani wawancara serta pemeriksaan mata, namun tidak memiliki kondisi komorbiditas yang berhubungan dengan mata kering. Sebanyak 9349 peserta diikutsertakan	t/t	Komponen-komponen dari survei KNHANES adalah wawancara kesehatan, survei pemeriksaan kesehatan, dan survei gizi	Kekurangan vitamin D yang parah dikaitkan dengan mata kering pada model yang tidak disesuaikan, tetapi hubungan tersebut tidak signifikan secara statistik setelah penyesuaian.
10.	Meng et al., (2017)	Studi kasus-kontrol	70 pasien DED dan 70 kontrol sehat	t/t	Serum 25(OH)D dipilih sebagai parameter utama. Parameter DED termasuk OSDI, TBUT, dan tes Schirmer	Penelitian ini menemukan hubungan yang signifikan antara kadar serum 25(OH)D dan kejadian DED.
11.	Bae et al., (2016)	Studi observasional	105 pasien, 21 pria dan 84 wanita, dengan DED yang tidak dapat diobati dengan pengobatan konvensional	2, 6, dan 10 minggu setelah suplementasi vitamin D	TBUT, FSS, hiperemia margin kelopak mata, tes Schirmer, OSDI, VAS, serta tingkat keparahan dan durasi gejala	Suplementasi vitamin D meningkatkan produksi air mata, menstabilkan air mata, dan mengurangi iritasi pada kelopak mata dan permukaan mata. Suplementasi vitamin D sistemik mengurangi gejala DED. Untuk pasien DED yang resisten terhadap terapi



No.	Penelitian (Tahun)	Desain Studi	Pasien	Follow Up	Alat yang Digunakan	Temuan
						standar, suplementasi vitamin D sistemik berkhasiat dan bermanfaat.
12.	Yildirim et al., (2016)	Studi klinis prospektif	50 wanita premenopause dengan kekurangan vitamin D dan 48 kontrol	t/t	Tes Schirmer, TBUT, OSDI, <i>Stanford Health Assessment Questionnaire</i> (HAQ), <i>fatigue severity scale</i> (FSS), dan skala nyeri <i>visual analogue scale-pain</i> (VAS-pain)	DED dan gangguan fungsi air mata pada pasien dengan defisiensi vitamin D dapat menunjukkan peran protektif vitamin D dalam perkembangan DED, mungkin dengan meningkatkan parameter lapisan air mata dan mengurangi peradangan permukaan mata.
13.	Yoon et al., (2016)	Analisis data cross-sectional	Orang dewasa berusia di atas 19 tahun (N = 17.542) yang berpartisipasi dalam survei <i>Korean National Health and Nutrition Examination Survey</i> (KNHANES) 2010–2012	t/t	Komponen dari survei KNHANES adalah wawancara kesehatan, survei pemeriksaan kesehatan, dan survei gizi	Kadar serum vitamin D yang rendah dan paparan sinar matahari yang tidak memadai dikaitkan dengan DED pada orang dewasa Korea.
14.	Kurtul et al., (2015)	Studi klinis prospektif	34 pasien dengan defisiensi vitamin D serum dan 21 subjek kontrol	t/t	Kuisisioner OSDI digunakan untuk penilaian gejala DED. Tes TBUT dan Schirmer juga dievaluasi	Kekurangan vitamin D menurunkan nilai tes TBUT dan Schirmer dan dapat dikaitkan dengan gejala DED.



Kekurangan vitamin D menurunkan TBUT, nilai tes Schirmer, hiperosmolaritas air mata, dan kerusakan lapisan air mata, yang mengindikasikan adanya kemungkinan hubungan dengan gejala *dry eye* (Be, 2015; Demirci, 2018). Vitamin D melindungi dari DED pada wanita premenopause dengan insufisiensi vitamin D dan berkurangnya stabilitas air mata (Yildirim, 2016). Kadar vitamin D dapat mempengaruhi sekresi dan stabilitas air mata (Jin, 2017). Untuk penderita DED derajat sedang, kadar vitamin D yang rendah dapat memperburuk gejala. Yang menarik, air mata pasien ini memiliki jumlah bahan kimia proinflamasi yang lebih tinggi (Shetty, 2016). DED secara genetik terkait dengan vitamin D juga dikaitkan dengan *single Nucleotide Polymorphisms* gen VDR dalam sebuah penelitian terhadap 64 pasien DED dan 51 kontrol (Hallak, 2015).

Dalam sebuah studi kasus-kontrol terhadap 70 pasien DED dan 70 kontrol yang cocok (Meng, 2017) dan sebuah studi populasi orang dewasa Korea yang besar berdasarkan data dari *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES) kelima, kadar vitamin D serum yang rendah dikaitkan dengan DED. Paparan sinar matahari yang tidak mencukupi dikaitkan dengan DED dalam penelitian selanjutnya (Yoon, 2016). Temuan ini menunjukkan bahwa pasien DED dapat memperoleh manfaat dari sinar matahari atau terapi vitamin D. Sebuah penelitian di Korea yang menggunakan data KNHANES dan penelitian lain di Korea yang menggunakan data *Study Group for Environmental Eye Disease* (SEED) tidak menemukan hubungan yang signifikan antara konsentrasi serum vitamin D dan DED (Jeon, 2017; Kim, 2017). Namun, sebuah meta-analisis baru-baru ini yang meneliti sebagian besar data yang tersedia tentang hubungan antara vitamin D dan *Dry Eye*



bahwa kadar vitamin D serum lebih rendah pada pasien DED dengan subjek yang sehat dan bahwa kekurangan vitamin D dikaitkan

dengan peningkatan gejala mata kering, yang mengkonfirmasi hubungan yang signifikan secara statistik (Liu, 2020).

#### 2.4.2. Vitamin D Untuk manajemen DED

Fokus belakangan ini untuk menemukan metode alternatif untuk mencegah dan mengobati DED adalah vitamin D (Reins, 2016; Yin, 2011). Hal ini sebagian besar karena vitamin D mengontrol sejumlah mekanisme respons imun-inflamasi. Sebagai contoh 1,25 (OH) 2D yaitu bentuk aktif vitamin D dapat membatasi proliferasi sel, mendorong diferensiasi, dan memodulasi sitokin inflamasi pada berbagai jenis sel yang bergantung pada aktivitas NF-B (Chen, 2013; Holick, 2004). Terutama banyak penelitian menunjukkan bahwa 1,25 (OH) 2D adalah imunomodulator yang efektif yang meningkatkan kekebalan bawaan dan mencegah timbulnya autoimun (Aranow, 2011; Muehleisen, 2013; Zhou, 2019). Sebuah tinjauan sistematis oleh Agung et al mengeksplorasi potensi suplementasi vitamin D sebagai intervensi terapeutik untuk DED, yang menunjukkan dampaknya terhadap gejala, hasil klinis, dan penanda biokimia, namun memerlukan penelitian lebih lanjut (Agung Mappatanga, 2023). Di sisi lain, defisiensi vitamin D dapat mengganggu integritas sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan respons imunologis yang tidak memadai. Vitamin D dapat berdampak pada perkembangan DED karena efeknya yang luar biasa pada sistem kekebalan tubuh, yang berhubungan dengan peradangan dan kontrol imunologis yang tidak tepat. Dalam kasus seperti itu, terapi vitamin D sistemik akan menguntungkan bagi pasien DED, dan dengan demikian dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan.

*Institute of Medicine* merekomendasikan 4000 IU vitamin D per hari untuk



untuk menjaga keseimbangan kalsium dan fosfat (Calcium, 2011; Holick, seorang mempertimbangkan efek non-kalsemik vitamin D atau kondisi ; membutuhkan terapi vitamin D (misalnya, obesitas, osteoporosis dan

diabetes melitus), dosis tersebut mungkin tidak cukup (Bilezikian, 2021; A. Giustina, 2020). Untuk kondisi-kondisi patologis *Endocrine Society* merekomendasikan 10.000 IU per hari bahkan lebih jika pada kasus sindrom malabsorpsi (Holick, 2011). Nutrisi dan obat-obatan mengikuti kurva dosis-respons sigmoidal, yang memerlukan tingkat asupan yang berbeda. Bentuk ini memiliki dua implikasi penting untuk dosis vitamin D: (a) Respons terhadap perubahan asupan sangat bergantung pada status awal individu (tingkat dasar obat atau nutrisi), dan (b) perubahan tersebut harus cukup besar untuk mencakup hampir semua area respons (Heaney, 2014). Poin (a): Dokter harus menghitung dosis vitamin D yang tepat berdasarkan tingkat awal pasien dan nonlinieritas kurva dosis-respons. Memang, dalam rentang fisiologis, dosis vitamin D yang sama mungkin tidak memiliki efek atau efek yang signifikan tergantung pada apakah tingkat awal pasien berada di daerah area tinggi minimum / maksimum sigmoid atau di area tengah (hampir linier) (Andrea Giustina, 2020). Poin (b) menunjukkan bahwa dosis vitamin D farmakologis (>10.000 IU) mungkin merupakan satu-satunya cara untuk mengobati defisiensi yang berat atau untuk mencapai organ tubuh yang jauh misalnya mata (Rolando, 2023).

Vitamin D, dalam bentuk ergocalciferol dan cholecalciferol, diserap dengan cepat dan efektif di usus kecil, dengan kadar plasma memuncak 24 jam setelah konsumsi oral (Silva, 2018). Cholecalciferol dikaitkan dengan konsentrasi serum 25(OH)D yang lebih tinggi daripada ergocalciferol (Armas, 2004), dan konsentrasi maksimum dicapai setelah 7 hingga 14 hari, tergantung pada dosisnya (Silva, 2018).

Satu-satunya rute untuk penyerapan vitamin D adalah difusi pasif sampai saat ini.



litian in vivo dan in vitro saat ini, penyerapan vitamin D juga dapat ada protein pembawa membran, terutama *cholesterol transporters* (Reboul, 2011; Reboul, 2011). Penyerapan vitamin D juga dapat ditingkatkan

dengan konsumsi makanan yang mengandung lemak (Dawson-Hughes, 2015; Raimundo, 2015).

Pada individu yang kekurangan vitamin D dengan DED yang resisten terhadap terapi *artificial tear*, vitamin D intramuskular memiliki berbagai hasil yang bermanfaat berdasarkan sebuah penelitian observasional. Sekresi air mata meningkat, ketidakstabilan air mata dan peradangan pada permukaan mata dan tepi kelopak mata berkurang, dan gejala DED membaik (Bae, 2016). Pengobatan penggantian sistemik vitamin D meningkatkan hiperosmolaritas air mata, penanda DED, pada individu yang kekurangan vitamin D (Kizilgul, 2017), sementara suplementasi oral vitamin D meningkatkan kesehatan permukaan mata (Bicas, 2018). Kadar vitamin D yang rendah, gejala mata kering, dan suplementasi vitamin D dihubungkan dalam sebuah penelitian yang menarik. Meskipun jumlah pasiennya terbatas, penelitian tersebut menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi vitamin D yang rendah dan gejala *dry eye*. Peningkatan kadar vitamin D dalam darah memperbaiki kondisi permukaan mata, kualitas air mata, dan gejala *dry eye* (Yang, 2018). Suplementasi sistemik vitamin D juga ditemukan untuk meningkatkan kemanjuran *artificial tear* topikal yang mengandung lipid berbasis karbomer dan hyaluronat pada pasien DED, menunjukkan bahwa efek lubrikan topikal mungkin bergantung pada konsentrasi serum vitamin D (Hwang, 2019) dan mengarah pada peningkatan yang lebih awal dan signifikan pada TBUT, skor Schirmer, dan OSDI pada pasien DED dengan defisiensi vitamin D (Watts, 2020). Data tersebut menyiratkan bahwa pasien DED dapat memperoleh manfaat dari pengobatan vitamin D sistemik.



**Tabel 6. Suplementasi Vitamin D dikombinasi *Artificial Tears* pada DED**

No.	Peneliti (Tahun)	Dosis dan sediaan Obat	Sampel	Hasil
1.	Najjaran et al. (2023)	Tidak tersedia	100 pasien dengan defisiensi vitamin D	Kelompok perlakuan (n: 50) memiliki usia rata-rata $36,8 \pm 8,56$ tahun dan kelompok kontrol, $34,8 \pm 10,13$ tahun. Setelah delapan minggu pengobatan, Schirmer, TBUT, dan osmolaritas air mata adalah $2,38 \pm 1,55$ mm, $3,95 \pm 1,48$ detik, dan $-16,9 \pm 6,28$ mOsm/L pada kelompok perlakuan dan $0,7 \pm 0,86$ mm, $0,92 \pm 1,57$ detik, dan $-3,34 \pm 2,0$ mOsm/L pada kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ). Schirmer, TBUT, dan osmolaritas meningkat lebih banyak pada kelompok perlakuan ( $p < 0,001$ ). (Najjaran, 2023)
2.	Zaky et al. (2022)	2000 IU oral. Pengobatan 2 minggu hingga 4 bulan	40 pasien	Pasien Defisiensi vitamin D (VDD) secara signifikan menurunkan kadar 25HD serum pada awal dan setelah 2 minggu pengobatan. Pasien VDD memiliki OSDI yang lebih tinggi setelah 2 minggu dan 4 bulan pengobatan dibandingkan pasien non-VDD ( $P < 0,05$ ). Setelah 4 bulan pengobatan, pasien VDD memiliki TBUT yang lebih cepat dibandingkan pasien non-VDD ( $P = 0,015$ ). Setelah 4 bulan pengobatan, pasien VDD memiliki hiperemia kelopak mata yang lebih tinggi ( $2,00 \pm 0,853$ ) dibandingkan pasien non-VDD ( $1,29 \pm 0,659$ ) ( $P = 0,029$ ). Setelah 2 minggu pengobatan, pasien VDD memiliki tes Schirmer yang lebih rendah secara signifikan ( $5,75 \pm 1,603$ ) dibandingkan pasien non-VDD ( $7,18 \pm 1,188$ ) ( $P = 0,009$ ). Tes Schirmer tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara VDD ( $6,50 \pm 1,567$ ) dan non-VDD ( $7,75 \pm 2,066$ ) setelah 4 bulan pengobatan. (Zaky, 2022)
3.	Lin et al. (2022)	2000 IU oral. Selama 12 minggu	90 pasien DED setelah <i>Femtosekond Laser</i>	Satu bulan setelah pengobatan, skor rata-rata OSDI kelompok eksperimen ( $11,67 \pm 8,53$ ) secara signifikan lebih rendah daripada kelompok kontrol ( $23,82 \pm 13,22$ ) ( $P = 0,007$ ). Kelompok eksperimen memiliki TBUT yang lebih tinggi ( $10,71 \pm 1,02$ detik) dan Schirmer I ( $9,36 \pm 0,40$ mm) dibandingkan kelompok kontrol ( $7,49 \pm 1,29$ detik dan $7,51 \pm 0,44$ mm). Pada 3 bulan setelah perawatan, TBUT kelompok eksperimen ( $10,75 \pm 1,09$ detik) dan nilai tes Schirmer I ( $11,34 \pm 0,39$ mm) secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol ( $8,36 \pm 1,23$ dan $8,12 \pm 0,50$ ). Pada 6 bulan setelah pengobatan, nilai tes OSDI, TBUT, dan Schirmer I berbeda antar kelompok ( $P < 0,05$ ). Kadar vitamin D3 serum berkorelasi negatif dengan nilai OSDI ( $r = -0,90$ ; $P = 0,00$ ) dan berkorelasi positif dengan nilai tes Schirmer I, nilai TBUT, dan TMH ( $r = 0,88$ ; $0,89$ ; dan $0,80$ ). Kadar IL-17 berkorelasi secara signifikan dengan TBUT ( $r = -0,25$ , $P = 0,014$ ) dan tes Schirmer I ( $r = 0,21$ , $P = 0,018$ ). OSDI dan TBUT



No.	Peneliti (Tahun)	Dosis dan sediaan Obat	Sampel	Hasil
				4.berkorelasi secara signifikan dengan IL-6 ( $r = 0,18$ , $P = 0,020$ dan $0,20$ , $P 0,019$ ). (Lin, 2022a)
4.	Oncul et al. (2020)	300.000 IU oral dua kali dalam interval 2 minggu. Kemudian 50.000 IU oral maintenens hingga 12 minggu	63 pasien dengan defisiensi vitamin D	Pengobatan Vit D menurunkan skor OSDI dan Oxford serta meningkatkan nilai tes Schirmer 1 dan nilai TBUT. Nilai Vit D berkorelasi positif dengan nilai TBUT dan Schirmer's 1, tetapi berkorelasi negatif dengan nilai OSDI ( $r = 0,286$ dan $p < 0,001$ , $r = 0,219$ dan $p = 0,032$ , $r = - 0,357$ dan $p < 0,001$ ). Semua kasus DED membaik setelah suplementasi vitamin D. (Oncul, 2020)
5.	Karaca et al. (2020)	50.000 IU oral selama 8 minggu, selanjutnya 1.500 – 2.000 IU oral 24 minggu	40 pasien dengan defisiensi vitamin D	Suplementasi vitamin D meningkatkan ekspresi kelenjar meibom, Schirmer I, TBUT, osmolaritas air mata, dan OSDI 8 minggu kemudian ( $p < 0,05$ ). Pada minggu ke-12, skor margin kelopak mata dan penilaian Oxford menurun ( $p < 0,05$ ). (Karaca, 2020)
6.	Watts et al. (2020)	2000 IU <i>Buccal Spray</i>	90 Pasien dengan defisiensi Vitamin D	Grup B dan Grup C memiliki nilai tes Schirmer-I yang lebih tinggi dibandingkan Grup A ( $P = 0,001$ , $P < 0,001$ , $P < 0,001$ pada hari ke-15, hari ke-30, dan hari ke-90). Grup B dan Grup C memiliki TBUT dan kadar vitamin D serum yang lebih tinggi dibandingkan Grup A pada hari ke-90 ( $P < 0,05$ ). Ketiga grup memiliki skor OSDI yang lebih rendah pada semua kunjungan tindak lanjut ( $P < 0,05$ ). Grup C dan B mengungguli Grup A secara statistik. Grup C mengungguli Grup B tetapi tidak secara signifikan. (Watts, 2020)
7.	Hwang et al. (2019)	200.000 IU intramuskular  2000 IU intramuskular untuk non-VDD selama 2 minggu	Total 116 pasien (tanpa defisiensi vitamin D dan dengan defisiensi vitamin D)	Setelah pemberian CLAT dan NH topikal, skor OSDI dan skala nyeri analog visual pada kelompok VDD dan non-VDD menurun ( $P < 0,05$ untuk semua, uji t berpasangan). CLAT dan NH topikal tidak berpengaruh pada TBUT, skor pewarnaan fluorescein kornea, atau hiperemia kelopak mata pada kelompok VDD, tetapi meningkatkannya pada kelompok non-VDD ( $3,2 \pm 1,7$ vs $4,1 \pm 2,2$ , $0,5 \pm 0,7$ vs $0,4 \pm 0,6$ , dan $2,2 \pm 0,8$ vs $1,9 \pm 0,7$ , $P = 0,001$ , $0,030$ , dan $0,012$ , masing-masing). Setelah suplementasi cholecalciferol, skor OSDI kelompok intramuskular, TBUT, dan hiperemia margin kelopak mata membaik dibandingkan dengan sebelum perlakuan ( $33,2 \pm 23,2$ vs $28,5 \pm 21,9$ , $3,5 \pm 1,9$ vs $6,0 \pm 2,5$ , dan $2,2 \pm 0,7$ vs $1,2 \pm 0,8$ , $P < 0,05$ , uji peringkat Wilcoxon). (Hwang, 2019)



No.	Peneliti (Tahun)	Dosis dan sediaan Obat	Sampel	Hasil
8.	Kizilgul et al. (2018)	50.000 IU intramuskular selama 8 minggu	44 Pasien dengan defisiensi vitamin D	Pada akhir bulan kedua, konsentrasi 25(OH)D3 meningkat dari $8,3 \pm 3,5$ ng/mL menjadi $68,8 \pm 22,3$ ( $p < 0,001$ ). TFO menurun dari $313,7 \pm 17,3$ mOsm / L menjadi $302,7 \pm 14,2$ ( $p < 0,001$ ). Setelah penggantian vitamin D, hsCRP, glukosa plasma sewaktu, dan P masing-masing adalah $3,8 \pm 5,9$ mg / L, $5,11 \pm 0,68$ mg / dL, dan $1,09 \pm 0,16$ mmol / L, masing-masing ( $p > 0,05$ ). Setelah penggantian vitamin D, kadar Ca rata-rata turun dari 2,37 menjadi 2,35 mmol/L ( $p < 0,05$ ). Pada pasien penyakit mata kering, TFO berkorelasi negatif dengan variasi 25(OH)D3 sebelum dan sesudah penggantian ( $r = -0.390$ , $p = 0.049$ ). (Kizilgul, 2017)
9.	Yang et al. (2018)	1000 IU oral selama 8.6 minggu	32 pasien defisiensi vitamin D	Kadar vitamin D berkorelasi negatif dengan gejala mata kering, tingkat keparahan, dan mata lelah pada orang dewasa yang lebih tua. Kadar IL-6 berkorelasi dengan produksi air mata pada pasien DED, tetapi skor OSDI dan kadar vitamin D tidak. Kadar vitamin D meningkat sebesar 29 mol/l dalam studi suplemen, dan gejala mata kering serta tingkat pewarnaan kornea menurun. IL-6 tidak berubah. (Yang, 2018)
10.	Bae et al. (2016)	200.000 IU intramuskular selama 2, 6 dan 10 minggu	105 pasien dengan defisiensi vitamin D	Serum 25(OH)D sebesar $10,52 \pm 4,61$ ng/mL. TBUT dan sekresi air mata membaik pada 2 dan 6 minggu setelah suplementasi vitamin D ( $p < 0,05$ untuk semua, uji t berpasangan). Suplementasi vitamin D memperbaiki hiperemia kelopak mata dan gejala pada 2, 6, dan 10 minggu ( $p < 0,05$ ). Pada 2 minggu, FSS, OSDI, dan VAS lebih rendah daripada nilai sebelum pengobatan ( $p < 0,05$ ). Akhirnya, suplementasi vitamin D membantu mengobati DES yang refrakter terhadap pengobatan konvensional dan kekurangan vitamin D.

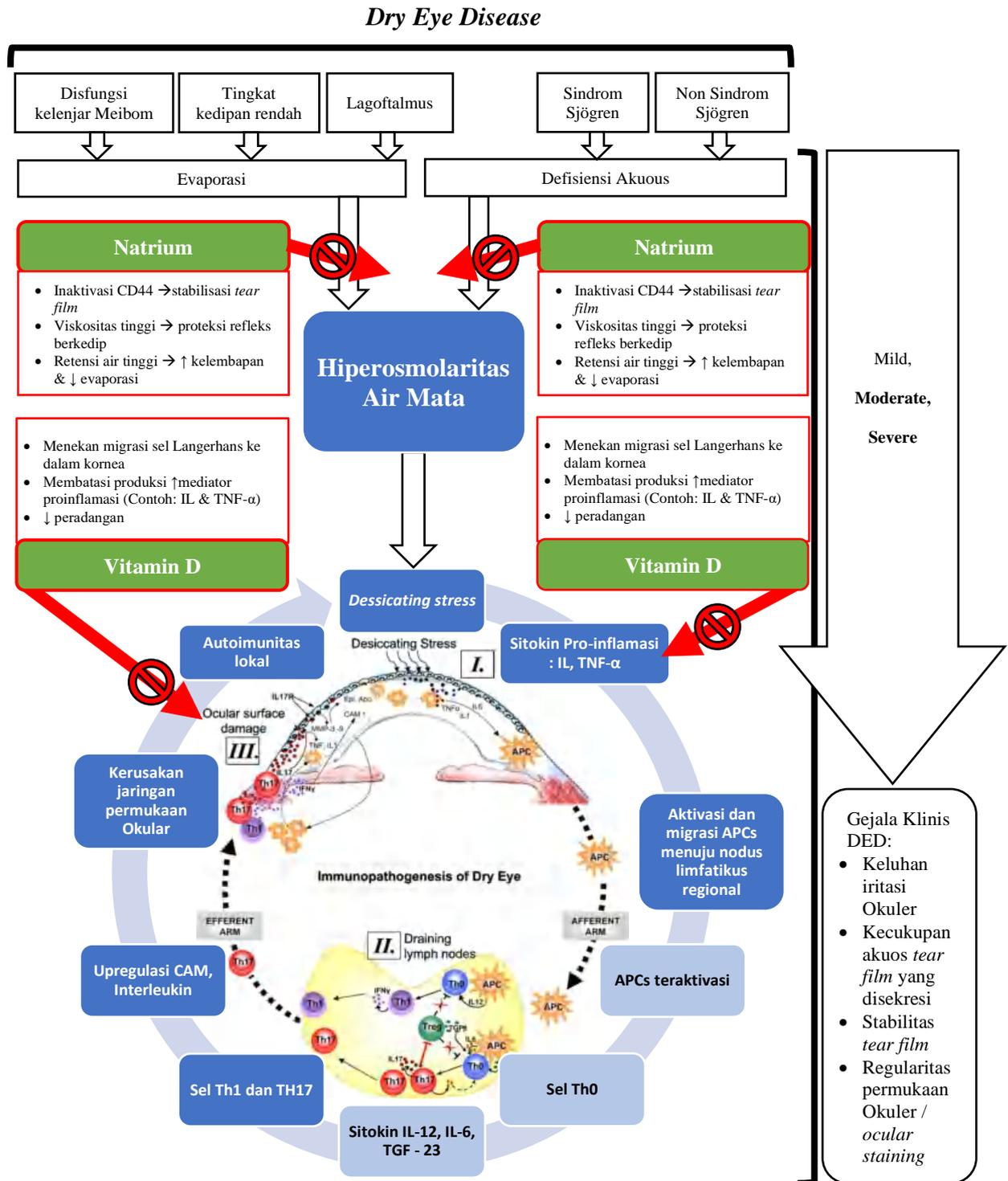
VDD: Vitamin D Deficiency, CLAT: carbomer-based lipid-containing artificial tears, TFO: tear function osmolarity, hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein, VAS:

Visual Analog Scale



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## 2.5. KERANGKA TEORI

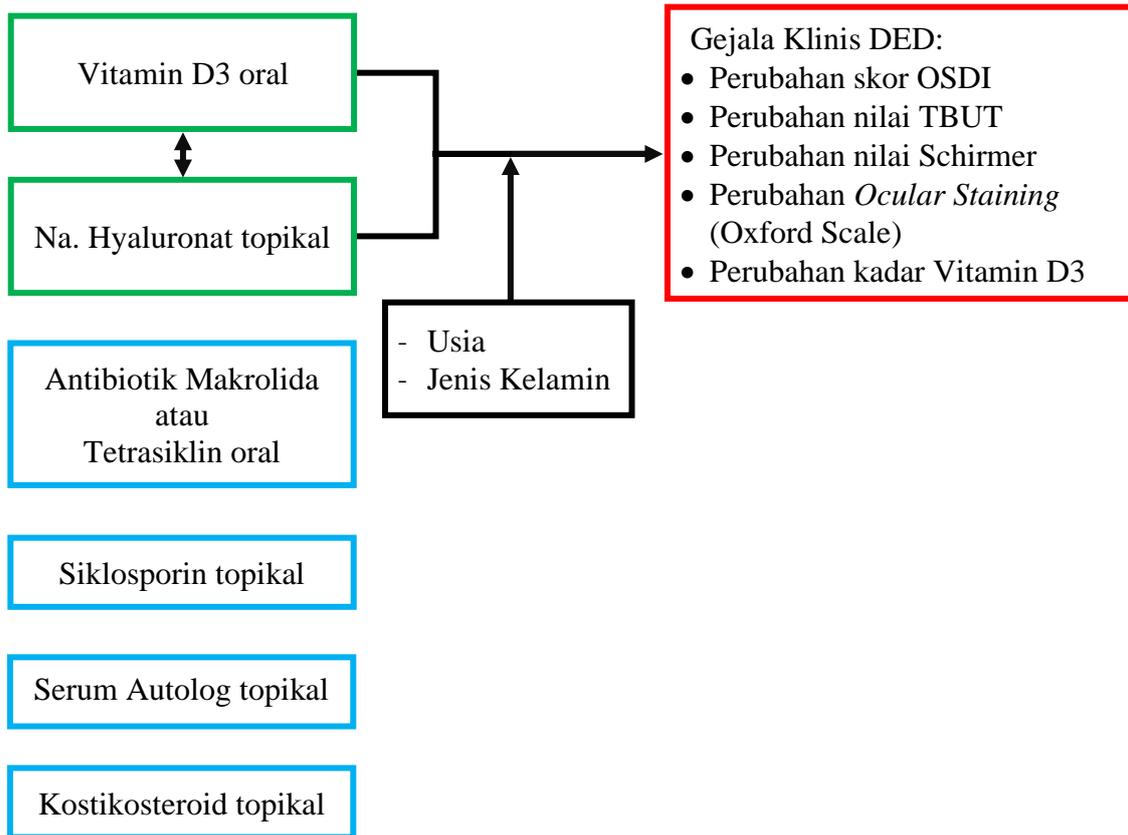


**Gambar 11. Kerangka Teori Penelitian.**

un: APC, *antigen presenting cell*; CAM, *chemokine ligands-receptor and molecule*; ERK, *Extracellular Regulated Kinase*, IFN- $\gamma$ , *Interferon- $\gamma$* ; IL,  $\gamma$ T, *receptor-related orphan receptor- $\gamma$ T*; STAT, *signal and activator transcription*; Th, *T helper*; TNF, *tumor necrosis factor*.



## 2.6. KERANGKA KONSEP



**Gambar 12. Kerangka Konsep Penelitian.**

Keterangan:

: Variabel Bebas (Independen)

: Variabel Kontrol

: Variabel Terikat (Dependen)

: Variabel yang tidak diteliti (Variabel Bebas Lainnya)

- Keluhan iritasi Okuler: OSDI



Keluhan iritasi Okuler: Tes Schirmer 1

Keluhan iritasi Okuler: Tes Schirmer 1

Keluhan iritasi Okuler: Tes Schirmer 1

Keluhan iritasi Okuler: Tes Schirmer 1