

# **TESIS**

**HUBUNGAN *CLINICAL ACTIVITY SCORE* DENGAN *DRY EYE DISEASE* PADA PASIEN OFTALMOPATI GRAVES DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***Correlation of Clinical Activity Score with Dry Eye Disease in Graves Ophthalmopathy's Patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar***

Disusun dan diajukan oleh:

**Budhi Karoma**

**C025 171 001**



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR  
MAKASSAR  
2021**

**HUBUNGAN *CLINICAL ACTIVITY SCORE* DENGAN *DRY EYE DISEASE* PADA PASIEN OFTALMOPATI GRAVES DI RSUP  
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

**Budhi Karoma**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN *CLINICAL ACTIVITY SCORE* DENGAN *DRY EYE DISEASE* PADA PASIEN OFTALMOPATI GRAVES DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

**Budhi Karoma**

**Nomor Pokok : C025 171 001**

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

pada tanggal 20 September 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K)  
NIP.195808031987102001

dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K)  
NIP.196008121989011001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes  
NIP.198010162009121002



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K)  
NIP.196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Budhi Karoma  
No. Stambuk : C 025 171 001  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **Hubungan *Clinical Activity Score* dengan *Dry Eye Disease* Pada Pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar** adalah karya saya sendiri, dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari terbukti tesis karya saya ini sebagian atau seluruhnya adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Makassar, September 2021

Yang menyatakan,



Budhi Karoma

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis berjudul "**Hubungan *Clinical Activity Score* dengan *Dry Eye Disease* Pada Pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar**", diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dalam Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

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

1. Kedua orang tua saya, Bapak Haryanto Lagha. dan Ibu Yuliaty Pongrekun atas setiap doa, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. Istri saya, Gita Armelia Kuddi dan anak tersayang Greta Datu Karoma yang tidak pernah lelah mendoakan, bersabar, dan mendukung saya dalam menjalani proses pendidikan ini.
3. Mertua saya, Bapak Paulus Pakka dan Ibu Yosephina Sarilolo yang selalu mendoakan dan mendukung penyelesaian pendidikan saya.
4. Kakak saya, Abdhi Karoma, Arjuna Aprima Sarilolo, dan Arfan Seru atas semua dukungannya.
5. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima

penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

6. Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai guru, orang tua, pembimbing saya baik dari saat mulai pendidikan hingga penulis menjalani proses pendidikan, dan menyelesaikan karya akhir ini.
7. dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai pembimbing karya akhir dan panutan bagi penulis atas setiap waktu, tenaga, pemikiran serta bimbingan pada masa pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian.
8. Dr. dr. Batari T. Umar, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai pembimbing karya akhir dan panutan bagi penulis atas setiap waktu, tenaga, pemikiran serta bimbingan pada masa pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian.
9. dr. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin selaku guru, penguji karya akhir saya dengan banyak sekali bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
10. Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS, selaku pembimbing statistik atas waktu dan ilmunya yang dicurahkan disela kesibukan sehingga penyusunan karya akhir ini terselesaikan.
11. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp. M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin selaku guru dan orang tua yang banyak memberikan dorongan dan dukungan terhadap saya selama pendidikan ini.



12. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala nasehat, dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
13. dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), sebagai Ketua program Studi Ilmu Kesehatan Mata atas segala kepercayaan, dukungan dan nasehat bagi penulis, juga segala bentuk pemikiran dan upaya jerih payah demi memajukan kualitas pendidikan dokter spesialis Mata Universitas Hasanuddin.
14. Seluruh Staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr.dr. Noro Waspodo, Sp.M, dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, M.edEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, dr. Muliashaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

15. Badan Pekerja Sinode Gereja Toraja, Yayasan Kesehatan Gereja Toraja, serta Manajemen Rumah Sakit Elim Rantepao yang telah memberikan dukungan dan doa dalam penyelesaian pendidikan spesialis saya.
16. dr. Adrian Benedict Wijaya dan Staf Klinik Kinaya, yang selalu mendoakan dan mendukung pendidikan spesialis saya.
17. Rekan-rekan staff poliklinik dan staff kamar operasi RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP Wahiddin Sudirohusodo, JEC-ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas segala bantuan selama pendidikan saya.
18. Kepada saudara seangkatan 5urfiver, dr. Fadlullah, dr. Irma Sampe, dr. Inop, dan dr. Dewi terimakasih telah banyak membantu dan menyertai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka sejak awal menjalani pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
19. Saudara sekaligus rekan bertukar pikiran, dr. Affan, dr. Yuki, dr. Widodo, dr. Margareth, dr. Moci, dan Adnan D atas waktu dan kesempatannya untuk berdiskusi dan minum kopi bersama.
20. Seluruh senior dan junior teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan ini.
21. Terimakasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, Masita dan Sudirman yang selalu siap membantu.



## ABSTRAK

**Budhi Karoma.** Hubungan *Clinical Activity Score* dengan *Dry Eye Disease* Pada Pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Halimah Pagarra dan Junaedi Sirajuddin)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *Clinical Activity Score* dengan *Dry Eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode *cross sectional* yang dilakukan di Poliklinik Mata RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar selama 3 bulan yaitu dari bulan Maret – Mei 2021. Terdapat jumlah sampel sebanyak 30 mata dengan 15 responden yang dibedakan menjadi 2 kelompok berdasarkan *Clinical Activity Score* yaitu fase aktif dan fase tenang, kemudian dihubungkan dengan derajat *Dry Eye Disease*, Disfungsi kelenjar Meibom, Keluhan Subjektif yang dinilai dengan skor *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), dan parameter objektif berupa *Schirmer-1* serta *Tear Break Up Time*.

Penelitian ini menunjukkan hubungan yang berbanding lurus antara *Clinical Activity Score* dengan Derajat *Dry Eye Disease*, Disfungsi Kelenjar Meibom, Keluhan Subjektif yang dinilai dengan Skor OSDI, serta parameter *Dry Eye Disease* berupa *schirmer-1* dan TBUT pada kelompok fase aktif yang lebih rendah dibandingkan fase tenang pada pasien Oftalmopati Graves.

Kata kunci : *Clinical Activity Score*, *Dry Eye Disease*, Disfungsi Kelenjar Meibom, OSDI, *Schirmer*, *Tear Break Up Time*

## ABSTRACT

**Budhi Karoma.** Correlation of Clinical Activity Score with Dry Eye Disease in Graves Ophthalmopathy's Patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar (supervised by Halimah Pagarra and Junaedi Sirajuddin)

This study aims to determine the relationship between Clinical Activity Score and Dry Eye Disease in Graves' Ophthalmopathy patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar.

This Study is an analytical study with a cross sectional method conducted at the Eye Clinic of Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar for 3 months, from March to May 2021. There were 30 samples of eyes with 15 respondents who were divided into 2 groups based on the Clinical Activity Score, namely the active phase. and the stable phase, then associated with the degree of Dry Eye Disease, Meibomian gland dysfunction, Subjective symptoms assessed by the Ocular Surface Disease Index (OSDI) score, and objective parameters Schirmer-1 and Tear Break Up Time.

This study reveals a relationship between Clinical Activity Score and the degree of Dry Eye Disease, Meibomian Gland Dysfunction, Subjective Symptoms assessed by OSDI Score, and Dry Eye Disease parameters such as Schirmer-1 and TBUT in the active phase group which is lower than the stable phase in patients with Graves' ophthalmopathy.

Keywords: Clinical Activity Score, Dry Eye Disease, Meibomian Gland Dysfunction, OSDI, Schirmer, Tear Break Up Time

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....</b>	<b>iv</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GRAFIK.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
2.1 Anatomi dan Fisiologi <i>Ocular Surface</i> .....	8
2.2 <i>Dry Eye Disease</i> .....	24
2.3 Disfungsi Kelenjar Meibom.....	35
2.4 Oftalmopati Graves.....	41
2.5 Oftalmopati Graves dan <i>Dry Eye Disease</i> .....	49

<b>BAB III KERANGKA PEMIKIRAN DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>55</b>
3.1 Kerangka Teori.....	55
3.2 Kerangka Konsep.....	56
3.3 Hipotesis Penelitian.....	57
<b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>	<b>58</b>
4.1 Desain Penelitian .....	58
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	58
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	58
4.4 Perkiraan Besar Sampel.....	59
4.5 Metode Pengumpulan Sampel .....	60
4.6 Sarana Penelitian .....	60
4.7 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	61
4.8 Prosedur Penelitian .....	66
4.9 Analisa Data.....	66
4.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	67
4.11 Alur Penelitian .....	68
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>69</b>
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>88</b>
<b>BAB VII PENUTUP .....</b>	<b>114</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>116</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi pola Ferning pada lapisan air mata .....	34
Tabel 2. Klasifikasi Disfungsi Kelenjar Meibom.....	36
Tabel 3. Penatalaksanaan Disfungsi Kelenjar Meibom .....	41
Tabel 4. Penentuan Jumlah Sampel Isaac dan Michael .....	60
Tabel 5. Karakteristik Responden Penelitian Menurut Usia, Jenis Kelamin, Durasi Penyakit Oftalmopati Graves, Derajat Aktif Oftalmopati Graves, Derajat Keparahan Oftalmopati Graves, Fungsi Tiroid, Riwayat merokok .....	70
Tabel 6. Karakteristik Sampel Penelitian Menurut Gejala Klinis dan Keterlibatan Jaringan Lunak pada Penderita Oftalmopati Graves.....	73
Tabel 7. Hubungan <i>Clinical Activity Score</i> dengan Proptosis, Retraksi Palpebra, Fissura Interpalpebralis, Fungsi Levator, dan Lagofthalmus Pada Penderita Oftalmopati Graves .....	76
Tabel 8. Perbandingan Parameter <i>Schirmer-1 Test</i> dan <i>Tear Break Up Time Test</i> Berdasarkan <i>Clinical Activity Score</i> pada Pasien Oftalmopati Graves .....	78
Tabel 9. Hubungan <i>Clinical Activity Score</i> dengan Disfungsi Kelenjar Meibom.....	80
Tabel 10. Hubungan <i>Clinical Activity Score</i> dengan Derajat Dry Eye berdasarkan Keluhan Subjektif yang dinilai dengan Skor OSDI .....	81
Tabel 11. Hubungan <i>Clinical Activity Score</i> dengan Derajat Dry Eye Disease pada Penderita Oftalmopati Graves .....	82
Tabel 12. Perbandingan Eksoftalmus dengan Parameter DED .....	83
Tabel 13. Perbandingan Retraksi Palpebra dengan Parameter DED.....	85

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Potongan cross sectional <i>Ocular surface</i> dengan permukaan epitel yang kontinu .....	9
Gambar 2. Histologi konjungtiva normal .....	10
Gambar 3. Batas dan struktur limbus .....	11
Gambar 4. Skema stem sel limbus .....	12
Gambar 5. Mekanisme pemeliharaan epitel kornea .....	14
Gambar 6. Gambaran histologi kornea .....	14
Gambar 7. Lapisan trilateral air mata .....	16
Gambar 8. Proses penyebaran Air Mata .....	16
Gambar 9. Gambar skematik Lapisan Air Mata .....	17
Gambar 10. Glandula Lakrimal Utama .....	21
Gambar 11. Morfologi Kelenjar Meibom dan mekanisme ekskresi meibom .....	23
Gambar 12. Morfologi Kelenjar Meibom .....	24
Gambar 13. Patofisiologi Dry Eye .....	27
Gambar 14. Klasifikasi Penyebab Dry Eye .....	28
Gambar 15. Tes Schirmer Strip .....	30
Gambar 16. TFBUT .....	32
Gambar 17. Tear Meniscus Height .....	34
Gambar 18. Derajat Disfungsi Kelenjar Meibom .....	38
Gambar 19. Skema representasi diferensiasi sel T pada Tymus .....	43
Gambar 20. Patogenesis GO .....	45
Gambar 21. Immunopatologi GO .....	46

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Gejala Klinis Penderita Oftalmopati Graves yang berobat di RSWS .....	74
Grafik 2. Keterlibatan jaringan lunak sampel penderita Oftalmopati Graves yang berobat.....	75
Grafik 3. perbedaan nilai rata-rata Schirmer-1 dan TBUT pada kelompok fase aktif dan tenang.....	79
Grafik 4. Hubungan Clinical Activity Score dengan Derajat Dry Eye Disease pada Penderita Oftalmopati Graves .....	82



## DAFTAR ARTI SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Arti Kata</b>
s	<i>second</i>
mm	milimeter
CAS	<i>Clinical Activity Score</i>
DED	<i>Dry Eye Disease</i>
DKM	Disfungsi Kelenjar Meibom
TBUT	<i>Tear Break Up Time</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Oftalmopati Graves adalah manifestasi periokular dan orbita yang disebabkan oleh penyakit autoimun kelenjar tiroid yang ditandai dengan retraksi palpebral superior, edema, dan eritema jaringan periorbita dan konjungtiva. (Harrison *et al*, 2009) Patogenesis oftalmopati Graves melibatkan autoantibodi terhadap reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH), yang menyebabkan produksi hormon tiroid berlebih. (Bahn RS *et al*, 2018; Lehmann GM *et al*, 2008; Eckstein AK *et al*, 2004)

Limfosit T bermigrasi ke jaringan lunak orbita, lemak dan otot bereaksi dengan antigen pada kelenjar tiroid dan orbita. Inflamasi menyebabkan perubahan struktur anatomi termasuk retraksi palpebra, edema dan eritema pada jaringan periorbita, termasuk palpebra, konjungtiva, dan karunkula. Sekresi sitokin pro inflamasi merangsang proliferasi fibroblast dan sekresi glikosaminoglikan yang mengakibatkan eksoftalmus akibat peningkatan lemak retro-orbital dan pembesaran otot ekstraokular. Pembesaran jaringan orbital ini dapat menyebabkan gangguan motilitas, dan kerusakan nervus optik. (Sikder S *et al*, 2014)

Penelitian yang dilakukan oleh Abraham *et al* (2011) di Swedia menunjukkan insiden Oftalmopati Graves adalah 42,2 per juta per tahun atau 20,1% dari insiden hipertiroidisme Graves dengan rasio perempuan : laki-laki sebesar 3,9: 1 dan puncak insiden antara umur 40 dan 60 tahun. Pada penelitian berbasis populasi yang dilakukan di Denmark oleh Laurberg P *et al* (2012),

insiden Oftalmopati Graves *moderate-to-severe* dan *very severe* adalah 16,1 per juta per tahun pada populasi umum, dengan rasio wanita: pria 5: 1 dan insiden puncak antara 40 dan 60 tahun. Prevalensi Oftalmopati Graves *moderate-to-severe* dan *very severe* pada pasien dengan hipertiroidisme Graves adalah sebesar 4,9%, yang tidak berbeda jauh dibandingkan di Italia yaitu sebesar 6,1%.(Tanda ML *et al*, 2013)

Di Indonesia, Subekti *et al* (2012) melaporkan prevalensi Oftalmopati Graves secara klinis di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 adalah 37,3%, yang hampir sama dengan studi sebelumnya dari Lim *et al* dalam populasi multi etnis Malaysia (Melayu, Cina, dan India). Lim *et al* (2008) melaporkan prevalensi Oftalmopati Graves adalah 34,7% dari insidensi pasien dengan hipertiroidisme Graves. Pada penelitian Subekti *et al* ini menunjukkan retraksi kelopak mata atas ditemukan pada sebagian besar yaitu 60,7% pasien dengan Oftalmopati Graves. Hasil ini serupa dengan penelitian Lim *et al* yang melaporkan bahwa retraksi kelopak mata merupakan gejala paling sering pada Oftalmopati Graves yaitu 53,4-70%. Eksoftalmus merupakan manifestasi penebalan otot ekstraokular dan peningkatan volume lemak retro-orbita, namun ternyata prevalensi eksoftalmus pada penelitian ini hanya 22,7%.

Ditemukan prevalensi Oftalmopati Graves jauh lebih tinggi bila dibantu modalitas pencitraan, seperti *Computed Tomography (CT) scan*, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *Ultrasonography (US)* dan *Color Doppler Imaging (CDI)*, karena dapat membantu mengidentifikasi keterlibatan otot ekstraokular pada tahap awal Oftalmopati Grave. Dari penelitian yang dilakukan Subekti *et al* (2012) diperoleh prevalensi Oftalmopati Graves berdasarkan CT scan sebesar 84%.

Oftalmopati Graves dapat bermanifestasi dalam salah satu tahap yaitu aktif maupun tenang. Pada fase aktif, perjalanan penyakit yang progresif pada Oftalmopati Graves terjadi selama 6-24 bulan yang disebabkan oleh proses autoimun. Stadium ini ditandai dengan infiltrasi limfosit dengan pelepasan sitokin inflamasi disertai dengan proliferasi fibroblast yang menyebabkan terjadinya pembesaran otot orbital, injeksi dan kemosis konjungtiva, nyeri okular, serta edema pada jaringan periokular dan palpebral. Setelah inflamasi mereda, fase selanjutnya adalah regresi dari proses inflamasi yang dapat terjadi lebih dari 1 tahun. Fase ini dinamakan fase tenang dimana terjadi proses fibrosis jaringan orbital. Reaktivasi Oftalmopati Graves yang terjadi lebih dari 5 tahun setelah fase tenang jarang terjadi, dan dilaporkan hanya terdapat pada 5% kasus. (Hiromatsu *et al*, 2014)

Sistem klasifikasi *Clinical Activity Score* (CAS) diciptakan oleh Mourits dkk pada tahun 1989 untuk menilai tingkat aktivitas oftalmopati Graves. Sejak adanya sistem klasifikasi ini pengobatan dilakukan pada saat fase aktif dan mengalami modifikasi pada tahun 1997. Modifikasi ini memudahkan klinisi untuk menentukan kapan pengobatan dimulai serta kapan diberhentikan dan mulai monitoring. (Liaboe CA *et al*, 2016)

*Dry Eye Disease* (DED) adalah penyebab paling sering dari rasa tidak nyaman mata pada Oftalmopati Grave. Banyak penelitian di seluruh dunia menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko DED pada pasien yang menderita penyakit tiroid. Studi yang secara khusus meneliti pada pasien dengan Oftalmopati Graves menunjukkan bahwa sekitar 65% -85% pasien GO juga mengalami gejala DED. (Sikder S *et al*, 2014; Gurdal C *et al*, 2011) Penelitian

*cohort* yang dilakukan oleh Coulter et al (2007) bahkan melaporkan 97% pasien dengan Oftalmopati Graves mengalami gejala DED.

Oftalmopati Graves juga dapat mempengaruhi fungsi kelenjar Meibom, seperti pada penyakit inflamasi sistemik lainnya, seperti sindrom Sjögren, psoriasis, dan rosacea, yang akan menyebabkan Disfungsi Kelenjar Meibom (DKM). Disfungsi Kelenjar Meibom merupakan faktor risiko utama DED. *International Dry Eye Work Shop* telah mengklasifikasikan DED menjadi *Aqueous Tear Deficiency* (ATD) dan *Evaporative Dry Eye* (EDE). Disfungsi Kelenjar Meibom merupakan penyebab utama EDE. (Wang CY et al, 2018)

Peningkatan paparan pada permukaan okular akibat eksoftalmus dan retraksi pada palpebral yang menyebabkan evaporasi air mata lebih cepat dan terjadinya defisiensi akuos pada lapisan air mata tampaknya menjadi penyebab utama DED pada Oftalmopati Graves. Patogenesis Oftalmopati Grave yang menyebabkan DED melibatkan beberapa mekanisme dan memiliki efek sinergis yang saling mempengaruhi. Autoantibodi yang berikatan dengan reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* pada kelenjar lakrimal menyebabkan penyimpangan transduksi sinyal dan berpotensi pada kerusakan kelenjar lakrimal yang menyebabkan defisiensi akuos yang membuat instabilitas lapisan air mata dan meningkatkan osmolaritas air mata. (Sikder S et al, 2014) Hiperosmolaritas lapisan air mata menstimulasi sitokin pro inflamasi seperti interleukin 1B, *tumor necrosis factor*  $\alpha$ , dan matrix metalloproteinase 9. Sitokin- sitokin ini akan mengaktivasi kaskade MAPK yang akan merangsang sitokin inflamasi lebih lanjut. Siklus ini dapat menyebabkan inflamasi pada permukaan okular yang tinggi yang berpotensi menyebabkan DED.

Pada Oftalmopati Grave inflamasi pada palpebral akan menyebabkan terganggunya *blinking motion* pada mata. Kelenjar meibom tersusun paralel di seluruh tarsus dan *blinking motion* berfungsi sebagai kekuatan untuk memompa lipid yang dibentuk oleh meibosit ke tepi palpebra. Dengan terganggunya *blinking motion* akan menyebabkan penurunan eksresi meibum dan menyebabkan terjadinya Disfungsi Kelenjar Meibom. Hal ini akan menyebabkan terjadinya *Evaporative Dry Eye*. Pada penelitian lain, stres oksidatif juga mengakibatkan perubahan pada kelenjar meibom dan komposisi meibum. (Inoue S *et al*, 2020) Disfungsi Kelenjar Meibom (DKM) dianggap sebagai salah satu penyebab utama DED.

*Dry Eye Disease* pada pasien dengan Oftalmopati Graves merupakan hal yang sering luput dari perhatian klinisi. Selain itu penulis melihat bahwa masih kurangnya penelitian yang dilakukan untuk meneliti hubungan antara *Clinical Activity Score* dan DED pada pasien Oftalmopati Graves. Oleh sebab itu, pada proposal penelitian ini akan meneliti hubungan *Clinical Activity Score* dengan *Dry eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## **1.2. Rumusan Masalah**

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

1. Bagaimana hubungan *Clinical Activity Score* dengan derajat *Dry Eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

2. Bagaimana hubungan *Clinical Activity Score* dengan Derajat Disfungsi Kelenjar Meibom pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
3. Bagaimana hubungan *Clinical Activity Score* dengan Derajat *Dry Eye Disease* berdasarkan keluhan subjektif yang dinilai dengan *Ocular Surface Disease Index* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar ?
4. Bagaimana perbedaan paramater *dry eye disease* berupa *schirmer-1* dan TBUT pada fase aktif dan fase tenang berdasarkan *Clinical Activity Score* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan *Clinical Activity Score* dengan *Dry Eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui hubungan *Clinical Activity Score* dengan derajat *Dry Eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Mengetahui hubungan *Clinical Activity Score* dengan Derajat Disfungsi Kelenjar Meibom pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.



3. Mengetahui hubungan *Clinical Activity Score* dengan Derajat *Dry Eye Disease* berdasarkan keluhan subjektif yang dinilai dengan *Ocular Surface Disease Index* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
4. Mengetahui perbedaan paramater *dry eye disease* berupa *schirmer-1* dan TBUT pada fase aktif dan fase tenang berdasarkan *Clinical Activity Score* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1. Manfaat Keilmuan**

Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya cakrawala pengetahuan dan wawasan tentang hubungan *Clinical Activity Score* dengan derajat *Dry Eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

##### **2. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dalam melakukan intervensi dan penatalaksanaan *Dry Eye Disease* pada pasien Oftalmopati Graves di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## BAB II

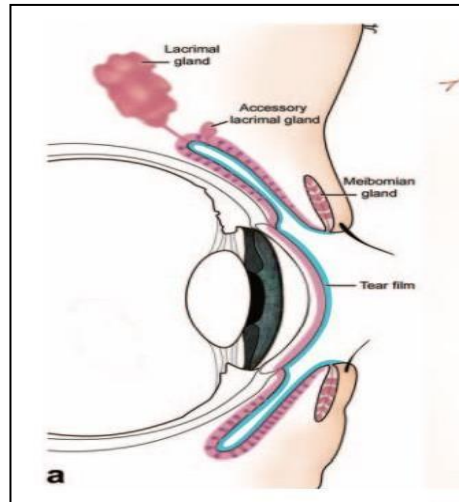
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi dan Fisiologi *Ocular Surface*

Permukaan okular (*ocular surface*) merupakan suatu unit terintegrasi yang terdiri dari kornea, konjungtiva, kelenjar lakrimal, dan kelopak mata, pertama kali dijelaskan oleh Thoft pada tahun 1987. (Cher I, 2014)

Gipson memperluas deskripsi sistem permukaan okular ini dalam kuliahnya Friedenwald pada 2007: 'permukaan okular adalah epitel permukaan dari kelenjar di kornea, konjungtiva, kelenjar lakrimalis, kelenjar meibom, bulu mata dengan kelenjar Moll dan Zeis, komponen-komponen kelopak mata yang berfungsi untuk menutup mata dan saluran nasolakrimalis. Komponen anatomi ini saling terhubung melalui epitel, sama seperti saraf, pembuluh darah, sistem imun, dan sistem endokrin. (Anonim, 2007)

Sebagai unit anatomi, *ocular surface* mencakup seluruh epitel konjungtiva, limbus dan epitel kornea. Namun, sebagai unit fungsional, *Ocular surface* termasuk kelopak mata dan gerakannya bersama dengan kelenjar yang mensekresikan komponen lapisan air mata. Beberapa penulis membatasi definisi *ocular surface* pada epitel hingga seluruh lapisan konjungtiva dan kornea. (Dua HS & Said DG, 2020)



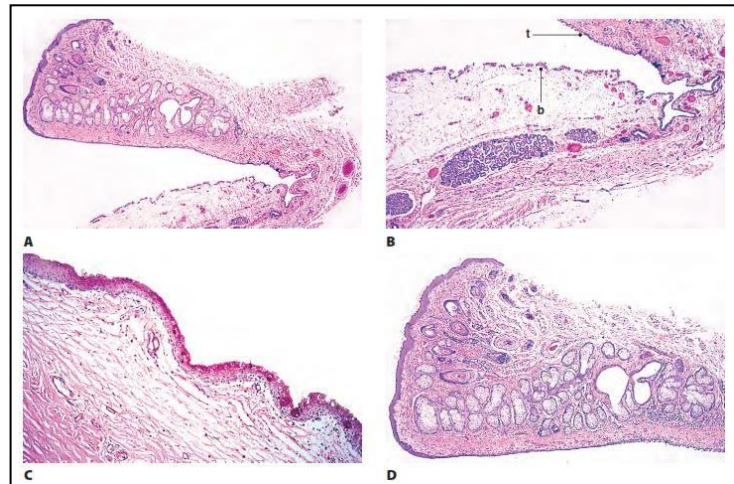
Gambar 1. Potongan *cross-sectional* epitel *Ocular Surface* (berwarna merah muda) pada kornea, konjungtiva, kelenjar lakrimalis, dan kelenjar meibom dengan permukaan epitel yang kontinyu. Lapisan air mata pada permukaan *ocular surface* (berwarna biru) (Anonim, 2007)

### 2.1.1 Konjungtiva

Konjungtiva adalah suatu membran mukosa transparan yang menutupi permukaan mata dari limbus ke mucocutaneous junction. Bagian yang menutupi sklera disebut dengan konjungtiva bulbar, sedangkan konjungtiva palpebra melapisi permukaan posterior kelopak mata. Konjungtiva forniks adalah bagian yang menghubungkan konjungtiva bulbar dengan bagian palpebral. Konjungtiva bulbar secara longgar melekat pada kapsul Tenon. Konjungtiva palpebralis melekat erat ke tarsus, sedangkan konjungtiva forniks longgar. Lipatan konjungtiva disebut plika semilunaris di bagian nasal. Di bagian medial plika terdapat karunkula, nodul globular berwarna merah muda yang mengandung kelenjar sebaceous dan folikel rambut. (Alkatan H, 2018)

Lapisan permukaan konjungtiva terdiri dari epitel skuamosa bertingkat non-keratinisasi dan terdapat banyak sel goblet. Melanosit biasanya ada di lapisan basal epitel. Sel goblet tersebar pada seluruh konjungtiva. Konjungtiva forniks mengandung ribuan sel goblet dibandingkan konjungtiva palpebra dan

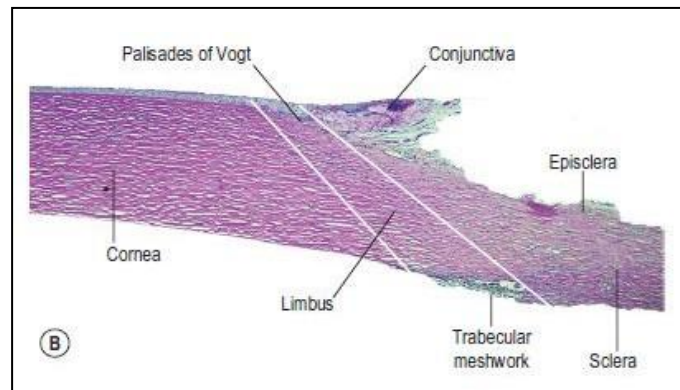
konjungtiva bulbar. Distribusi sel goblet sangat bervariasi, namun cenderung berada di daerah medial dan inferior, serta sebagian ditemukan baik pada konjungtiva palpebra, maupun konjungtiva bulbar. Sel goblet berasal dari sel stem epitel. (Alkatan H, 2018)



Gambar 2. (A) Konjungtiva normal, Terdiri atas 3 zona, yaitu tarsal, forniks-orbital, dan bulbar. (B) Perlekatan yang kuat epitel konjungtiva tarsalis dengan substansia propia (t) dan perlekatan yang longgar epitel konjungtiva bulbi dengan substansia propia (b) (C) Sel goblet konjungtiva bulbi pada pewarnaan *periodic acid-Schiff* (D) Konjungtiva tarsal memiliki epitel skuamous yang berkeratin pada batas posterior dekat dengan palpebral (Alkatan H, 2018)

### 2.1.2 Limbus

Limbus merupakan daerah transisi antara kornea perifer dengan sklera anterior. Beberapa struktur yang terdapat pada limbus adalah palisade of Vogt, kapsula tenon. Pada permukaan luar disebut sulkus sclera eksterna. Pada permukaan lebih dalam terdapat lekukan serupa disebut sulkus sklera interna, yang berisi trabekulum meshwork dan canalis Schlem. (Tsai JC, 2011)



Gambar 3. Batas dan struktur Limbus (Tsai JC, 2011)

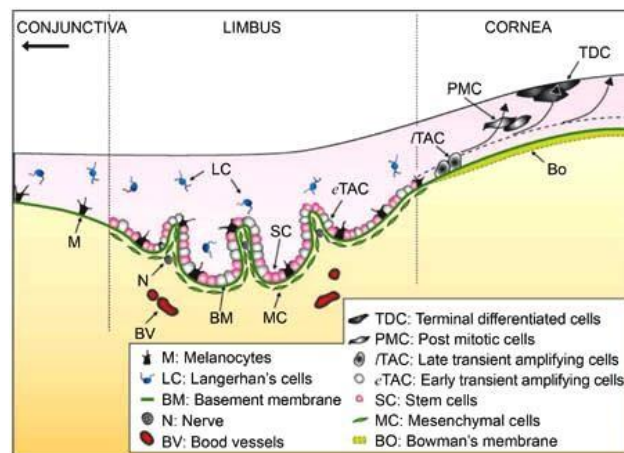
*Stem cell* epitel kornea terletak di limbus, yang dikenal sebagai *limbal stem cell* berfungsi untuk memelihara epitel kornea. Jumlahnya 0,5%-10% dari total populasi sel epitel. Epitel kornea diperbaharui tiap 7-10 hari. Bila terjadi kerusakan sel maka *stem cell* akan membelah diri lalu bermigrasi, berproliferasi dan berdiferensiasi untuk menggantikan epitel kornea tersebut. Hal ini pertama kali diobservasi pada awal 1970-an, terlihat pada pengamatan epitel pigmen bermigrasi dari limbus ke sentral kornea untuk memperbaiki defek kornea. (Liesegang, 2019; Tsai JC, 2011)

Semua *stem cell* yang berada di dalam tubuh biasanya berlokasi pada lapisan terdalam dari suatu jaringan, hal ini berfungsi sebagai proteksi terhadap *stem cell* itu sendiri. Pemeliharaan *stem cell* limbus sendiri dikontrol oleh *niches* atau *microenvironment* khusus. Sel *niche* menyediakan lingkungan yang melindungi *stem cell* dari stimuli yang dapat memicu diferensiasi dan apoptosis yang dapat mengancam persediaan cadangan *stem cell* (gambar 4).

Limbus terdiri atas 8-10 lapisan sel, dan *stem cell* berada pada lapisan sel basal di dalam *palisades of Vogt* yang merupakan krista lipatan epitel yang melekat pada membran basal limbus. Daerah ini berpigmentasi karena

mengandung melanosit, hal ini diduga sebagai proteksi sel basal dari efek karsinogenik radiasi sinar ultraviolet. Selain itu daerah ini diinfiltrasi oleh antigen-presenting Langerhan's cell dan limfosit T supressor. (Li W *et al*, 2007)

Epitel kornea dan konjungtiva telah diketahui berasal dari populasi stem cell yang berbeda. Epitel konjungtiva juga memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri secara konstan. Forniks konjungtiva diyakini merupakan area yang paling banyak mengandung stem sel dibandingkan dengan konjungtiva bulbar dan palpebralis. Namun meskipun demikian, tampaknya saccus konjungtiva juga mengandung stem cell berdasarkan hasil peneliti lain yang menganalisa secara *in vitro* kapasitas proliferaatif sel-sel epitel konjungtiva pada area konjungtiva yang lain. Densitas sel goblet yang tinggi pada forniks kemungkinan berhubungan dengan konsentrasi stem cell konjungtiva bipotent yang terdapat di sana.



Gambar 4 . Skema *stem cell niche* limbus. *Stem cell* epitel limbus terletak di lapisan basal limbus. Pada epitel terdapat beberapa tipe sel di sekitarnya contohnya sel transient amplifier awal (e TAC), melanosit (M) dan sel Langerhan's (LC). eTAC akan diubah menjadi TACs di lapisan basal kornea lalu diubah menjadi *suprabasal post-mitotic* (PMC) dan akhirnya menjadi *terminally differentiated cell* (TDC). Membran basal limbus memisahkan epitel dari stroma di bawahnya. Stroma limbus mengandung sel mesenkim (MC) yang berperan sebagai sel niche. (Li W *et al*, 2007)

### 2.1.3 Kornea

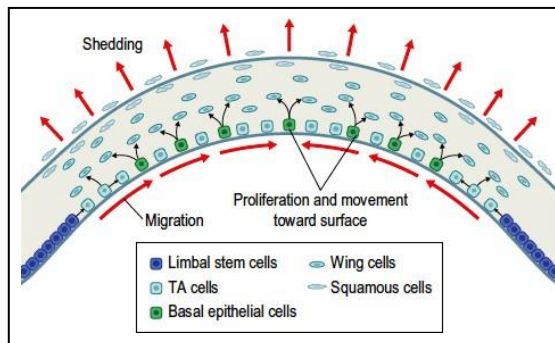
Struktur kornea relatif sederhana dibandingkan dengan bagian tubuh yang lain. Jenis-jenis sel yang terkandung dalam kornea adalah sel-sel epitel, keratosit (fibroblast kornea), dan sel-sel endotel. Sel-sel epitel berasal dari epidermal ektoderm sedangkan keratosit dan sel endotel berasal dari neuroektoderm. Lapisan kornea terdiri dari Epitel, membran Bowman, stroma, membran Descemet, dan endotel. Lapisan-lapisan ini saling berhubungan satu sama lain untuk mempertahankan integritas dan fungsi jaringan. (Liesegang, 2019)

Epitel merupakan lapisan terluar dari kornea yang terdiri atas lima sampai tujuh lapis sel dengan ukuran sekitar 50  $\mu\text{m}$ . Epitel terdiri dari 3 jenis sel yakni 2-3 lapis sel superfisial, 2 atau 3 lapis sel wing, dan satu lapis sel basal. Epitel menjadi lebih tebal di bagian tepi (perifer) yang kemudian berlanjut menjadi epitel konjungtiva di limbus.

Mempertahankan keadaan permukaan kornea yang licin bergantung pada penggantian sel superfisial yang berlangsung secara terus-menerus dan teratur. Pembaruan dari epitel meliputi pembelahan sel, migrasi, differensiasi dan menjadi tua. Proliferasi sel terjadi di lapisan basal. Sel basal bergerak keatas menjadi sel wing dan sel wing bergerak ke atas menjadi sel superfisial.

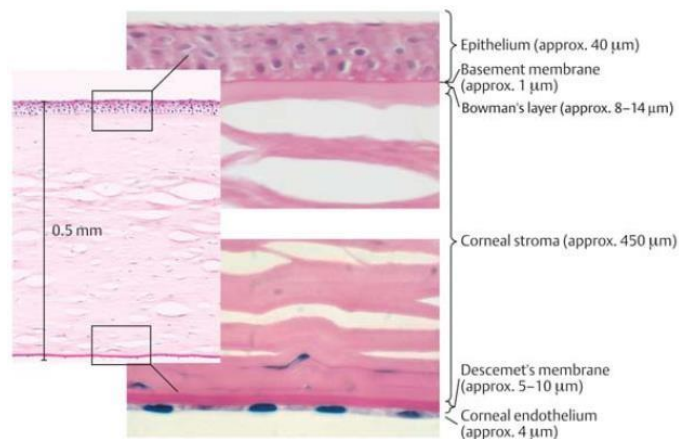
Hanya sel yang berhubungan dengan membran basalis yang memiliki kemampuan untuk membelah sedangkan sel-sel yang sudah dilepas ke lapisan sel wing kehilangan kemampuannya. Migrasi yang lambat dari bagian perifer menuju ke bagian sentral kornea (gambar 5).





Gambar 5 . Mekanisme pemeliharaan epitel kornea (Levin LA, 2011)

Thoft dan Friend memperkenalkan teori XYZ dalam mekanisme pemeliharaan epitel kornea. Kemampuan mitosis sel-sel basal sangatlah cepat, sel-sel tersebut secara bertahap matur dan bermigrasi ke superfisial mengganti sel-sel yang mati. Pada keadaan normal, sel yang mati hanya dapat dilepas setelah sel pengganti telah berikatan baik dengan sel sebelahnya dan telah berhubungan dengan tear film. (Levin LA, 2011; Daniels, 2009)



Gambar 6. Gambaran histologis kornea (Liesegang, 2019)

#### 2.1.4 Lapisan Air Mata

Lapisan air mata yang normal merupakan suatu struktur trilaminar yang terdiri dari lapisan lemak yang paling superfisial, kemudian lapisan akuous di

tengah dan lapisan musin yang berada paling bawah. (Cantor *et al*, 2019; Donald R & Korb, 2002)

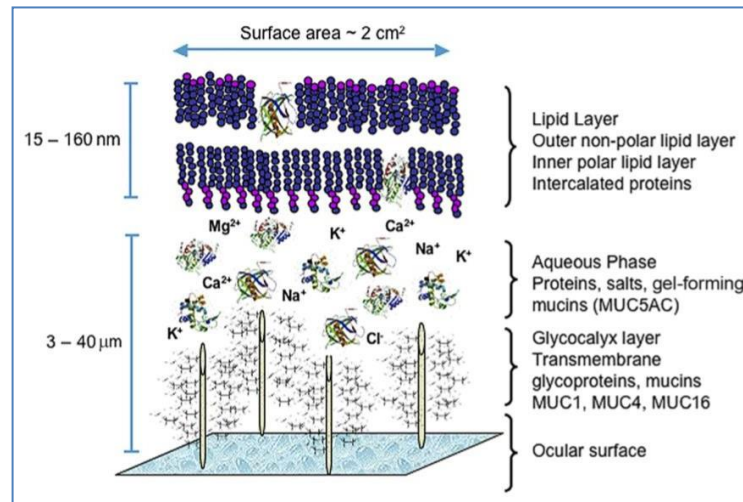
Pengukuran terhadap ketebalan lapisan air mata berbeda-beda. Ada yang menganut bahwa lapisan air mata merupakan struktur trilaterer yang terdiri dari lapisan lemak di bagian superfisial dengan ketebalan  $\pm 0,1 - 0,2 \mu\text{m}$ , lapisan akuos di tengah dengan ketebalan  $\pm 7-8 \mu\text{m}$  dan lapisan musin yang paling dalam yang berhubungan langsung dengan epitel konjungtiva dan kornea dengan ketebalan hingga  $1 \mu\text{m}$ . Penelitian oleh Prydal dengan menggunakan mikroskop konfokal dan interferometri memperkirakan ketebalan air mata lebih dari  $40 \mu\text{m}$ . Penelitian lain dengan menggunakan *reflection spectra* menunjukkan ketebalan lapisan air mata hanya sekitar  $3 \mu\text{m}$ . (Cantor *et al*, 2019; Krachmer HJ, 2005)

Pendapat lain mengatakan bahwa lapisan musin dan akuos bukanlah lapisan yang terpisah, akan tetapi lebih merupakan suatu gradien penurunan konsentrasi musin dan peningkatan konsentrasi akuos dari permukaan kornea dan konjungtiva ke lapisan lemak. (Fischbarg, 2005)

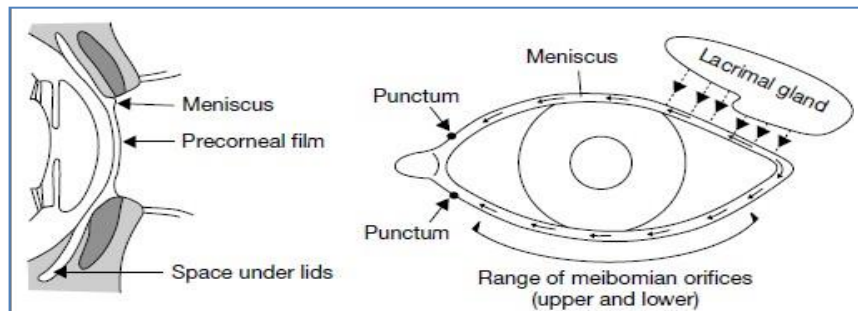
Volume air mata adalah sebanyak  $7,4 \mu\text{L}$  pada mata yang tidak diberikan anestesi topikal, dan sebanyak  $2,6 \mu\text{L}$  pada mata yang diberikan anestesi. Sakus konjungtiva umumnya dapat menampung 7 sampai  $9 \mu\text{L}$  volume lapisan air mata. Volume air mata menurun dengan peningkatan usia, dimana terjadi penurunan sekitar  $4 - 5 \mu\text{L}$  pada usia  $>70$  tahun. (Cantor *et al*, 2019)

Aliran air mata sebesar  $1 \mu\text{L}/\text{menit}$  dan *turnover rate* berkisar  $0,1$  hingga  $0,15 \mu\text{L}/\text{menit}$  pada kondisi basal. Akibat stimulasi iritasi, volume total air mata dapat berubah setiap 15 hingga 20 detik. Lapisan air mata yang normal memiliki

pH sekitar 7,2, osmolaritasnya berkisar 300 mOsm/L dan indeks refraksinya adalah 1,50.



Gambar 7: Lapisan trilaminar air mata (Tomlinson A *et al*, 2011)



Gambar 8: Proses penyebaran air mata (Tiffany JM, 2008)

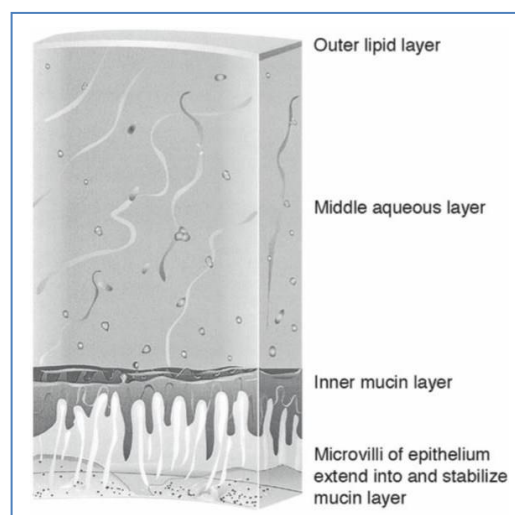
### Lapisan Lemak

Merupakan lapisan anterior lapisan air mata dan menutupi baik permukaan konjungtiva maupun kornea dengan ketebalan yang bervariasi antara  $0,1 \mu\text{m}$  –  $0,2 \mu\text{m}$ . Lapisan lemak diproduksi oleh tubulo-asinar kelenjar meibom yang terletak pada lempeng tarsus palpebra superior dan inferior. Glandula sebacea Zeiss yang berlokasi pada margo palpebra dan berhubungan dengan akar silia, mensekresi lemak dan turut bergabung membentuk lapisan air mata.

(Cantor *et al*, 2019; Donald R & Korb, 2002) Lapisan lemak pada lapisan air mata memiliki fungsi antara lain: menghambat penguapan, berperan dalam fungsi optik karena posisinya pada *air-tear film interface*, memelihara sawar hidrofobik yang mencegah airmata yang berlebihan akibat meningkatnya tegangan permukaan dan mencegah kerusakan margo palpebra oleh air mata.

### Lapisan Akuos

Merupakan lapisan tengah pembentuk lapisan air mata yang terbesar (sekitar 98%) dengan ketebalan sekitar 7  $\mu\text{m}$  - 8  $\mu\text{m}$ . Lapisan ini mengandung sebagian besar air, elektrolit, berbagai macam protein dan ion-ion terlarut. Lapisan ini disekresi sebagian besar oleh kelenjar lakrimal utama dan sebagian kecil oleh kelenjar lakrimal asesorius Krause yang terletak pada bagian lateral forniks superior dan kelenjar Wolfring yang terletak sepanjang margo proksimal masing-masing tarsus. (Cantor *et al*, 2019; Donald R & Korb, 2002)



Gambar 9: Gambar skematik ketiga lapisan air mata(Cantor *et al*, 2019)

Lapisan akuos memiliki fungsi antara lain: (Perry HD, 2008)

- Mensuplai oksigen dan elektrolit ke epitel kornea yang bersifat avaskuler
- Memelihara komposisi elektrolit pada epitel permukaan okular agar tetap konstan
- Berperan sebagai agen antimikroba dan antiviral
- Melicinkan permukaan anterior kornea yang iregular
- Membersihkan debris
- Mengatur fungsi sel epitel kornea dan konjungtiva.

### **Lapisan Musin**

Lapisan musin merupakan lapisan paling posterior atau paling dalam dari lapisan air mata yang melapisi sel-sel epitel kornea dan konjungtiva. Lapisan musin berfungsi sebagai surfaktan bagi permukaan okuler, sehingga lapisan air mata dapat tersebar merata ke seluruh epitel permukaan yang bersifat hidrofobik. Musin termasuk kelompok glikoprotein dengan kandungan karbohidrat sangat tinggi, memiliki struktur kerangka polipeptida yang menyerupai sikat botol ("*bottle brush*") dan rangkaian asam amino yang saling berpasangan, serta sejumlah besar *oligosaccharide side chains O-glycosidically* yang berikatan dengan asam amino *serine, threonin* dan *proline*. (Tiffany JM, 2008)

Lapisan musin disekresi terutama oleh sel goblet konjungtiva dan sel epitel skuamous bertingkat dari kornea dan konjungtiva. Sebagian kecil disekresi oleh kelenjar lakrimalis Henle dan Manz. Produksi musin oleh sel goblet sebesar 2-3 $\mu$ L/hari. (Cantor *et al*, 2019)

Epitel permukaan okuler baik kornea maupun konjungtiva menyediakan struktur pertemuan (*interface*) yang khusus dan sangat penting untuk menjaga stabilitas lapisan air mata. Struktur ini dikenal dengan mikropilika dan mikrovili,

dimana pada bagian apeksnya dihasilkan suatu lapisan yang disebut glikokaliks. (Weber R, 2007) Glikokaliks yang terdapat pada permukaan kornea merupakan bagian dari membran plasma dan membantu musin untuk melekat pada permukaan epitel. Kerusakan glikokaliks dan sel epitel kornea dapat diakibatkan oleh insufisiensi musin. Hal ini dapat menimbulkan instabilitas lapisan air mata dan *break up time* yang singkat yang pada akhirnya akan menyebabkan kornea dapat terpapar dengan udara dan bakteri patogen. (Weber R, 2007)

### **Stabilitas Lapisan Air Mata**

Stabilitas lapisan air mata dipertahankan oleh 2 aspek utama, yaitu aspek komposisi lapisan air mata dan aspek hidrodinamik lapisan air mata. Aspek komposisi lapisan air mata adalah lemak, akuos yang mengandung elektrolit dan protein serta lapisan musin, sedangkan aspek hidrodinamik lapisan air mata adalah bagaimana menutup dan membukanya palpebra yang ada hubungannya dengan evaporasi dan penyebaran lapisan air mata yang terjadi pada refleks mengedip. (Syawal R, 2005)

Untuk stabilitas komponen air mata, terdapat interaksi protein akuos dan lemak meibom, dimana suatu penelitian menemukan bahwa protein utama air mata (laktoferin, lisosim, lipokalin, dan IgA) bisa berpenetrasi ke dalam lapisan lemak meibom. (Butovich *et al*, 2009)

### **2.1.5 Kelenjar Lakrimalis**

Glandula lakrimal secara histologis adalah kelenjar tubuloalveolar dengan cabang pendek menyerupai struktur kelenjar saliva. Kelenjar ini merupakan kelenjar eksokrin yang mensekresi cairan serous, terdiri atas dua

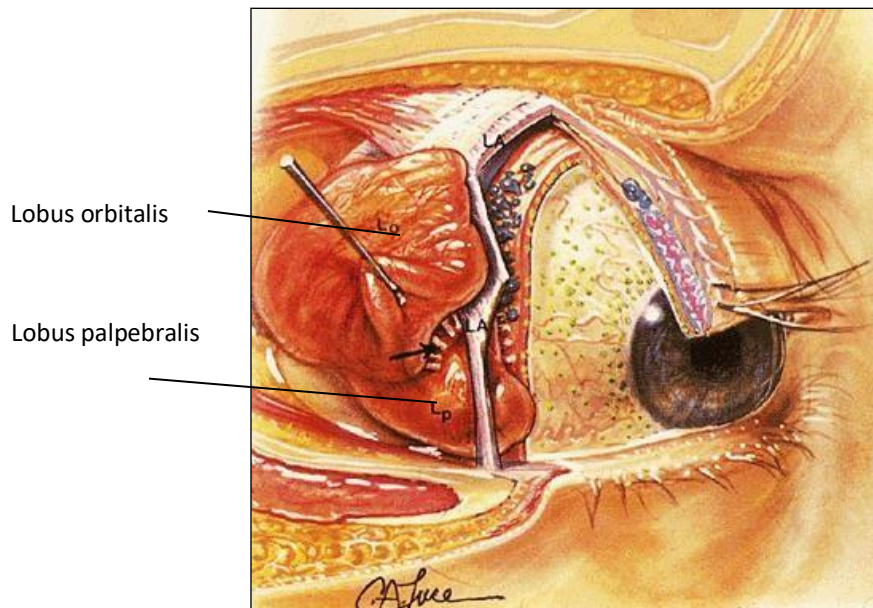
tipe sel yaitu sel asinus dan mioepitel. Asinus terdiri atas sel mioepitel basalis dengan sel sekretori kolumnar di bagian dalam. Sel Mioepitel terletak diantara lamina basalis dan sel-sel asinus. (Liesegang, 2019) Sistem sekresi terdiri dari glandula lakrimal utama dan glandula lakrimal assesorius.

### **Glandula Lakrimal Utama**

Glandula lakrimalis utama terletak dalam cekungan dangkal pada bagian orbita os frontalis (fossa glandula lakrimalis). Glandula lakrimalis dipisahkan dari orbita oleh jaringan fibroadiposa dan terbagi menjadi dua bagian oleh ekspansi lateral aponeurosis musculus levator. Lobus palpebra, yang lebih kecil, dapat terlihat pada fornix konjungtiva superolateral dengan eversi palpebra superior. Dapat pula terlihat isthmus diantara lobus palpebra dan lobus orbitalis. (Liesegang, 2019)

Lobus orbitalis, yang permukaan atasnya membentuk fossa lakrimalis pada os frontalis, terhubung dengan periosteum serat-serat jaringan penghubung yang disebut juga *Soemmering's ligament*. Bentuknya seperti buah almond membentuk kira-kira 65% - 75% dari glandula dengan ukuran panjang 20 mm, lebar 12 mm dan tebal 5 mm. (Liesegang, 2019)

Lobus palpebra, membentuk kira-kira 25% - 35% dari glandula dan terletak di bawah aponeurosis levator di ruangan subaponeurotik. Lobus ini menjorok keluar margo orbita di sebelah lateral fornix superior. Lobus palpebra dapat terlihat dengan eversi atau mengangkat palpebra superior. (Bilyk & Jakobiec, 2003)



Gambar 10. Glandula lakrimal utama (Bilyk & Jakobiec, 2003)

### **Glandula Lakrimal Assesorius**

Glandula ini adalah kelenjar eksokrin, merupakan 10% total massa sistem lakrimal. Secara struktural mempunyai kesamaan dengan glandula lakrimal utama, hanya dalam skala kecil. Kelenjar lakrimalis asesorius Krause dan Wolfring berada pada forniks dan sepanjang tepi tarsal superior. Secara sitologi identik dengan kelenjar lakrimalis mayor, dan memiliki inervasi yang sama. Kelenjar Krause berjumlah 2/3 lebih banyak, terutama terletak di dalam substansia propria di konjungtiva forniks, berjumlah sekitar 40 pada forniks superior dan 6 di forniks inferior. Kelenjar Wolfring berjumlah lebih sedikit sekitar 3 sampai 20 kelenjar yang terletak di tepi atas tarsus superior, dan 1-4 kelenjar di tarsus inferior. Kelenjar Wolfring berukuran lebih besar daripada kelenjar Krause. (Liesegang, 2019)

Kelenjar Zeis terdapat di margin palpebra sedangkan kelenjar Moll terdapat di akar bulu mata. Mereka berfungsi untuk mempertahankan struktur



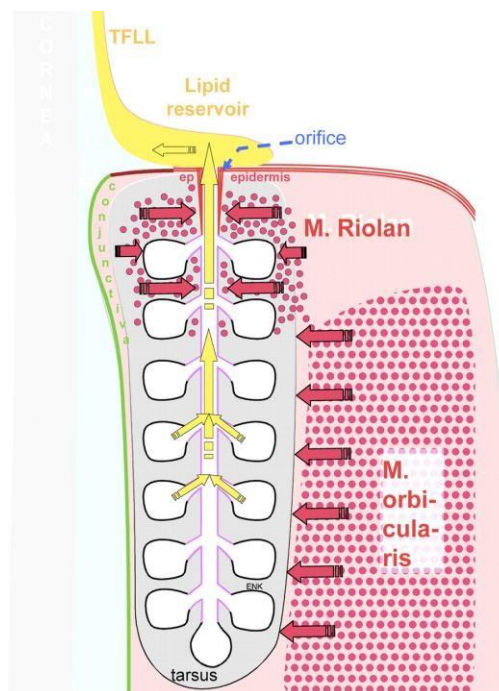
lapisan air mata dengan mengurangi evaporasi dan mencegah cairan dari kelenjar lakrimal tumpah dari margin palpebra. Sebagian besar air mata mengalir melalui pompa aktif yang dilakukan oleh muskulus orbikularis okuli. Pompa lakrimal yang digambarkan oleh Jones diterima selama beberapa tahun, yang kemudian ditemukan pemikiran yang lebih baik. Pompa air mata yang dijelaskan oleh Rosengren-Doane, kontraksi otot orbikularis menghasilkan daya penggerak. Kontraksi menghasilkan tekanan positif pada sakus, mendorong air mata ke dalam hidung. Ketika kelopak mata terbuka dan bergerak ke lateral terjadi tekanan negatif di sakus dan ditahan oleh valve of Hasner. Ketika kelopak mata terbuka sempurna, puntum terbuka sehingga tekanan negatif menarik air mata ke dalam kanalikuli. (Liesegang, 2019)

#### **2.1.6 Kelenjar Meibom**

Kelenjar tarsalis meibom merupakan kelenjar sebaceous yang besar berlokasi di palpebra, Galenus pertama kali menggambarkan meibom pada tahun 200 SM, lalu pada tahun 1666 dijelaskan lebih lengkap oleh seorang dokter dan ahli anatomi Jerman bernama Heinrich Meibom, dimana kemudian dinamakan sesuai dengan namanya. Heinrich Meibom mempublikasikan gambaran meibom, termasuk gambar kelenjar dalam tarsus palpebra, yang dituangkan dalam buku berjudul *De Vasis Palpebrarum Novis Epistola*. (Syawal R, 2016; Knop *et al*, 2011)

Sebuah kelenjar meibom dibentuk oleh sekumpulan secretory acini yang tersusun sirkular mengelilingi sebuah duktus yang panjang dan secretory acini ini terhubung dengan duktulus yang lebih pendek. Orifisium dari duktus kelenjar berakhir di batas posterior palpebra sebelah anterior dari MCJ di tepi palpebra, tempat lipid disekresikan ke dalam meniscus air mata.

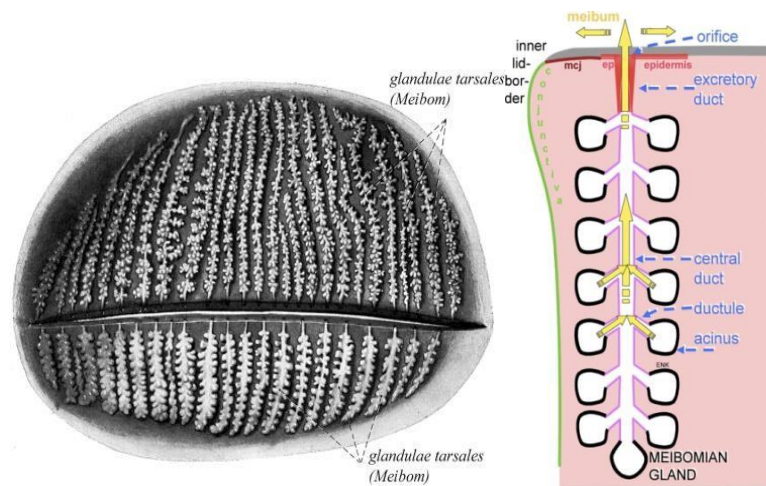
Lipid kelenjar meibom diproduksi di reticulum endoplasma sel meibocyte. Lipid droplet hasil dari reticulum endoplasma ini berintegrasi dengan protein dan asam nukleat membentuk produk sekresi minyak yang disebut dengan meibum. Meibum kemudian disekresikan dari acinus ke sistem duktus dan diteruskan ke tepi palpebra. Mekanisme pengeluaran sekresi meibum melalui mekanisme tekanan yaitu (1) melalui sekresi terus menerus oleh secretory acini yang menghasilkan tekanan di acinus yang menekan meibum ke sistem duktus dan kemudian menuju orifisium, (2) mekanisme penekanan oleh m. orbicularis oculi yang terletak di luar tarsus dan m. riolan yang terletak melingkar di bagian terminal kelenjar meibom pada saat mengedip. ( Knop *et al*, 2011)



Gambar 11. Morfologi kelenjar meibom dan mekanisme pengeluaran sekresi meibum ke tepi palpebra. ( Knop *et al*, 2011)

Kelenjar meibom ini menghasilkan lapisan lemak air mata yang terletak pada lempeng tarsus palpebra superior dan inferior. Terdapat sekitar 30-40

kelenjar meibom pada palpebra superior dan 20-30 kelenjar kecil pada palpebra inferior. Glandula sebacea Zeiss yang berlokasi pada margo palpebra dan berhubungan dengan akar silia, mensekresi lemak dan turut bergabung membentuk LAM. (Liesegang, 2019)



Gambar 12. Morfologi kelenjar meibom( Knop et al, 2011)

Adanya gangguan fungsi pada kelenjar meibom, selanjutnya dinamakan dengan Disfungsi kelenjar meibom (DKM). Pada pasien *dry eye*, perubahan lapisan lemak pada DKM lebih sering dilaporkan dibandingkan dengan gangguan pada lapisan akuos. Istilah "*meibomian gland dysfunction*" (MGD) diperkenalkan oleh Korb dan Henriquez pada tahun 1980. Kemudian terminology "*meibomian gland disease*" diperkenalkan oleh Bron et al. (Syawal R, 2016; Schaumberg D et al, 2011)

## 2.2 Dry Eye Disease

### 2.2.1 Definisi dan Klasifikasi Dry Eye Disease

Dry eye dikenali sebagai gangguan *Lacrimal Function Unit (LFU)*, sistem yang terintegrasi yang terdiri dari kelenjar-kelenjar lakrimal, permukaan okular

(kornea, konjungtiva dan kelenjar meibom) , kelopak mata, saraf sensorik dan motorik yang menghubungkannya. Unit fungsional ini mengontrol komponen utama dari LAM secara teratur dan respon terhadap perubahan lingkungan, endokrinologis, dan pengaruh kortikal. Fungsinya secara keseluruhan adalah untuk menjaga integritas dari LAM, transparansi kornea, dan kualitas gambar yang diproyeksikan ke retina. (Stern M *et al*, 2004) Gangguan dari LFU dianggap memainkan peran penting dalam terjadinya berbagai bentuk dry eye. (Moss S *et al*, 2000)

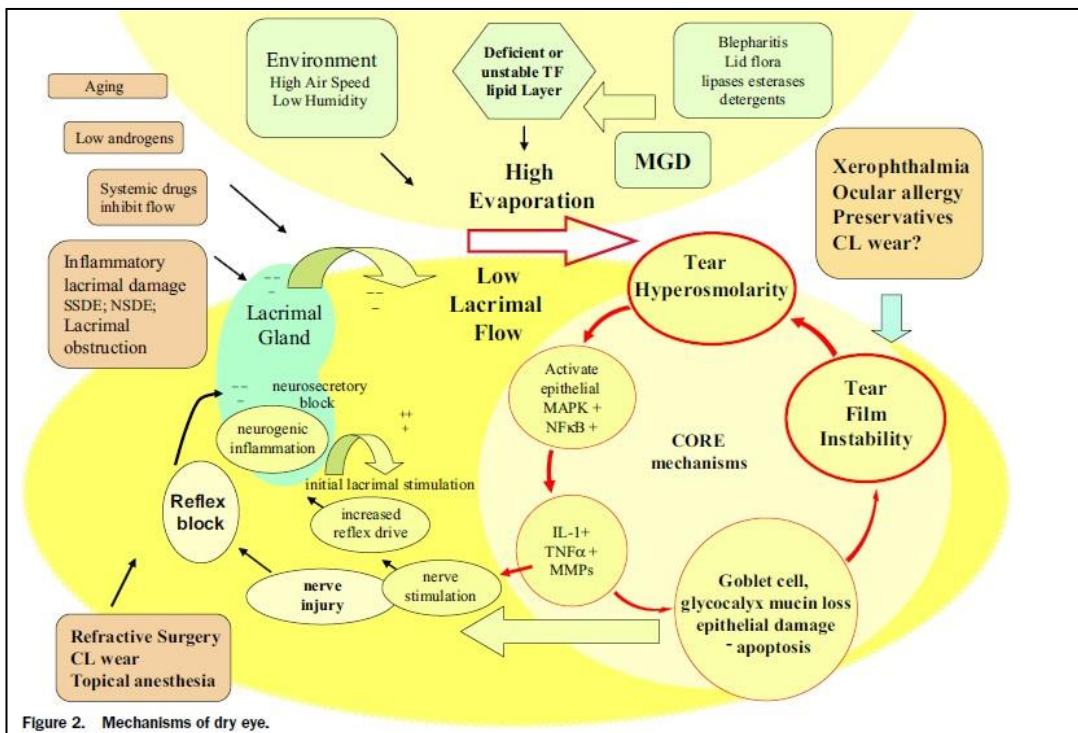
Pada tahun 1995 oleh *National Eye Institute* (NEI) dalam *Workshopdry eye*, membuat definisi : Dry eye adalah gangguan dari Lapisan Air Mata (LAM) karena kekurangan produksi air mata atau penguapan yang berlebihan, yang menyebabkan kerusakan pada permukaan okular dan berhubungan dengan gangguan-gangguan atau ketidaknyamanan pada mata. Gilbard dan kawan-kawan mengemukakan adanya pengaruh hiperosmolaritas pada air mata dan efeknya pada ketidakstabilan LAM. Pada tahun 2007 melalui *International Dry Eye Workshop* (DEWS) definisi *Dry eye* disempurnakan karena adanya pengetahuan baru tentang peran hiperosmolaritas air mata dan peradangan permukaan okular pada dry eye dan gangguan fungsi penglihatan akibat dry eye. Definisi dry eye menjadi penyakit multifaktorial dari LAM dan permukaan okular yang mengakibatkan gejala ketidaknyamanan, gangguan penglihatan, dan ketidakstabilan LAM dengan potensi kerusakan pada permukaan okular. Hal ini disertai dengan peningkatan osmolaritas LAM dan peradangan pada permukaan okular. (Foulks GN *et al*, 2007) Pada tahun 2017, Definisi *Dry Eye* direvisi melalui *International Dry Eye Workshop* (DEWS) II, yaitu penyakit multifaktorial pada permukaan okular yang ditandai dengan hilangnya homeostasis dari

lapisan air mata, dan disertai dengan gejala okular, di mana ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, inflamasi, kerusakan permukaan okular, dan kelainan neurosensori berperan dalam etiologi. (Craig JP *et al*, 2017)

Mekanisme utama terjadinya dry eye disebabkan oleh hiperosmolaritas air mata dan ketidakstabilan LAM. Hiperosmolaritas air mata menyebabkan kerusakan pada epitel permukaan dengan mengaktifkan kaskade inflamasi pada permukaan okular dan pelepasan mediator inflamasi ke dalam air mata. Kerusakan epitel melibatkan kematian sel oleh apoptosis, hilangnya sel goblet, dan gangguan ekspresi musin, yang mengarah pada ketidakstabilan LAM. Ketidakstabilan LAM dapat dimulai, tanpa diawali oleh hiperosmolaritas air mata, dapat terjadi karena xerophthalmia, alergi, penggunaan pengawet topikal, dan penggunaan lensa kontak. (Foulks GN *et al*, 2007)

Penyebab utama dari hiperosmolaritas air mata adalah berkurangnya aliran akuos, akibat kegagalan pada kelenjar lakrimal, dan / atau peningkatan penguapan dari LAM. Peningkatan penguapan dapat terjadi oleh kondisi lingkungan dengan kelembaban rendah dan aliran udara yang tinggi dan secara klinis dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibom, yang mengarah ke ketidakstabilan lapisan lipid. Kualitas lipid dipengaruhi oleh aksi esterase dan lipase, yang jumlahnya meningkat pada blefaritis. Penurunan aliran akuos terjadi karena gangguan aliran ke dalam sakkus konjungtiva. Tidak jelas apakah ini adalah bentuk dari penuaan normal, tetapi mungkin disebabkan oleh obat sistemik tertentu, seperti antihistamin dan agen anti-muscarinic. Penyebab paling umum kerusakan glandula lakrimal adalah akibat inflamasi, yang terlihat pada gangguan autoimun seperti sindrom Sjogren dan juga di non-Sjogren sindrom dry eye (NSSDE). Inflamasi dapat menyebabkan baik kerusakan jaringan dan blok

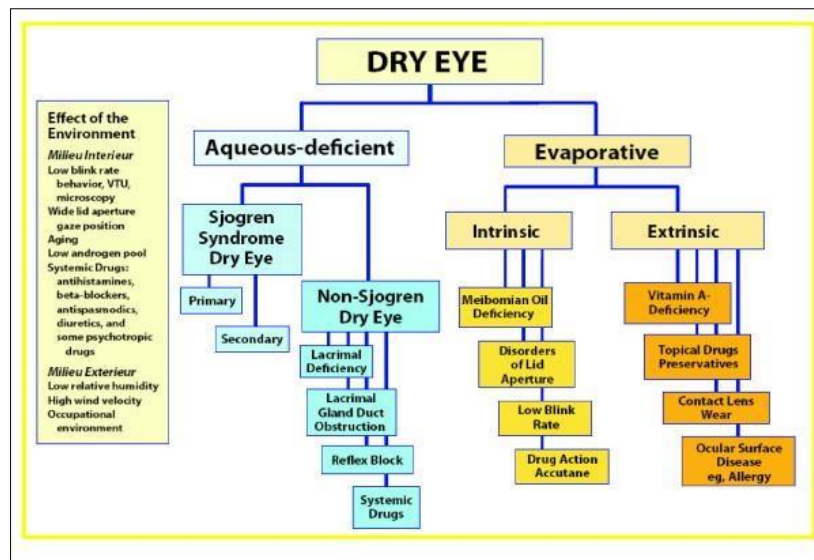
neurosecretory yang bersifat reversibel. Sebuah blok reseptor juga bisa disebabkan oleh sirkulasi antibodi terhadap reseptor M3. Inflamasi mudah terjadi pada tingkat androgen jaringan yang rendah. (Foulks GN *et al*, 2007)



Gambar 13. Patofisiologi Dry Eye (Foulks GN *et al*, 2007)

Pengiriman air mata dapat terhalang oleh sikatriks konjungtiva atau dikurangi dengan hilangnya refleks sensoris ke kelenjar lakrimal dari permukaan okular. Akhirnya, kerusakan permukaan okular yang kronis pada dry eye menyebabkan penurunan sensitivitas kornea dan pengurangan refleks sekresi air mata. Berbagai etiologi dapat menyebabkan dry eye, sebagian karena mekanisme blok refleks sekretori, termasuk LASIK, memakai lensa kontak dan penyalahgunaan kronis anestesi topikal. (Foulks GN *et al*, 2007)

Dry eye defisiensi akuous terdiri dari 2 kelompok yaitu sindrom dry eye Sjogren dan non-Sjogren. Faktor intrinsik dry eye evaporatif, dimana regulasi evaporasi dari LAM secara langsung berefek seperti defisiensi meibom lipid, gangguan pada kelopak, tingkat berkedip rendah, dan efek obat seperti retinoid. Faktor ekstrinsik dry eye evaporatif seperti defisiensi vitamin A, obat topikal toksik seperti pengawet, penggunaan kontak lensa, dan penyakit permukaan bola mata termasuk alergi. (Foulks GN *et al*, 2007)



Gambar 14. Klasifikasi Penyebab Dry Eye (Moss S *et al*, 2000)

## 2.2.2 Pemeriksaan Dry Eye Disease

### 2.2.2.1 Pemeriksaan Subjektif

Kuesioner seperti *Ocular Surface Disease Index* merupakan kuesioner yang paling sering digunakan sebagai alat untuk menilai dry eye. Telah digunakan pada beberapa penelitian yang berhubungan dengan kondisi kondisi tertentu ataupun digunakan untuk menilai efektivitas pengobatan dry eye. Kuesioner ini pertama kali diperkenalkan tahun 1997 oleh the *Outcome Research Group*. Terdiri dari 12 bagian yang menilai gejala, batas fungsi, dan faktor

lingkungan yang berhubungan dengan dry eye. (Dougherty BE *et al*, 2011) Total skor OSDI dikalkulasi berdasarkan formula OSDI yaitu jumlah skor untuk semua jawaban pertanyaan : jumlah pertanyaan x 25. Nilai yang diperoleh berada pada skala 0-100 dengan kisaran: (Schiffman *et al*, 2000)

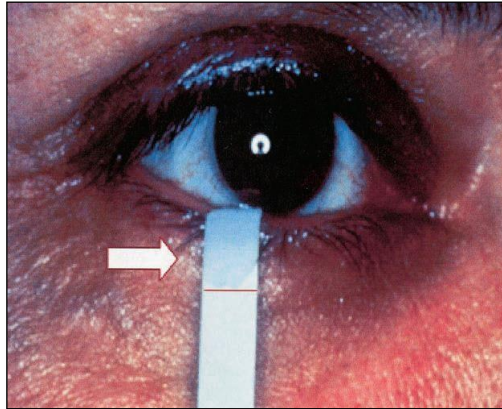
- 0-12 : normal
- 13-22 : dry eye ringan
- 23-32 : dry eye sedang
- 33-100 : dry eye berat.

#### 2.2.2.2 Tes Untuk Menilai Sekresi Glandula Lakrimal

##### Tes Schirmer's 1 dan 2

Dari sejumlah metode pengukuran produksi LAM, tes schirmer adalah yang paling umum dilakukan dalam bidang klinis sehari-hari. Tes ini dilakukan dengan memasukkan strip Schirmer (kertas filter Whatman No. 41) kedalam cul de sac konjungtiva inferior pada batas sepertiga tengah dan temporal dari palpebra inferior (gambar 17). Bagian basah yang terpapar diukur 5 menit setelah dimasukkan. Panjang bagian basah kurang dari 10 mm tanpa anestesi dianggap abnormal. Bila dilakukan tanpa anestesi (Schirmer 1), tes ini mengukur fungsi kelenjar lakrimal utama, yang aktivitas sekresinya dirangsang oleh iritasi kertas saring itu. Tes Schirmer 2 dilakukan setelah anestesi topikal (tetrakain 0.5%) mengukur fungsi kelenjar lakrimal aksesori (sekresi basal). Hasil pengukuran kurang dari 5 mm dalam 5 menit adalah abnormal. Tes Schirmer adalah tes skrining bagi penilaian produksi air mata. Hasil positif palsu atau negatif palsu dapat terjadi. Hasil rendah kadang-kadang dijumpai pada orang normal, dan tes normal dijumpai pada dry eye terutama yang sekunder terhadap defisiensi musin. (Beckman KA *et al*, 2016)





Gambar 15. Tes Schirmer strip diletakkan di palpebra inferior. Tanda panah dan garis mengindikasikan batas kertas yang terbasahi oleh air mata. (Stern M *et al*, 2004)

Ketika hasil tes Schirmer 1 abnormal, tes Schirmer 2 dapat membantu menentukan jika abnormalitas berasal dari permukaan okuler atau glandula lakrimal. Jika hasil tes Schirmer's 2 lebih besar dari hasil tes Schirmer's 1, masalahnya adalah di permukaan okular. Jika kedua tes Schirmer's 1 dan 2 abnormal, masalahnya adalah glandula lakrimal. (Asbell P & Lemp M, 2006)

### 2.2.2.3 Tes Menilai Integritas Permukaan Okular

#### A. Pewarnaan Fluorescein

Sodium Florescein tersedia dalam bentuk cairan 1 atau 2%. Namun fluorescent umumnya digunakan dalam bentuk kertas strip oleh karena itu lebih mudah digunakan dan lebih banyak tersedia. Tujuan dari pemberian fluorescent adalah untuk mendapatkan pewarnaan yang optimal terhadap permukaan konjungtiva dan kornea yang integritasnya terganggu. Satu tetes larutan saline diberikan pada florescein strip kemudian diletakkan pada konjungtiva fornix inferior. Pasien diminta untuk menutup mata dan menggerakkan bola mata secara perlahan untuk memastikan penyebaran florescein pada permukaan

okuler. Pengamatan dilakukan pada slitlamp dengan filter cobalt biru, yaitu pola pewarnaan dan densitas pewarnaan pada konjungtiva dan kornea. Fluorescein berdifusi secara cepat ke dalam stroma kornea jika terdapat kehilangan integritas epitel, maka akan terlihat pewarnaan punctat dalam waktu yang singkat (1 sampai 3 menit). Hal ini penting untuk menilai pewarnaan sesaat setelah fluorescein diberikan. (Asbell P & Lemp M, 2006)

#### B. Pewarnaan Rose Bengal dan Lissamine Green

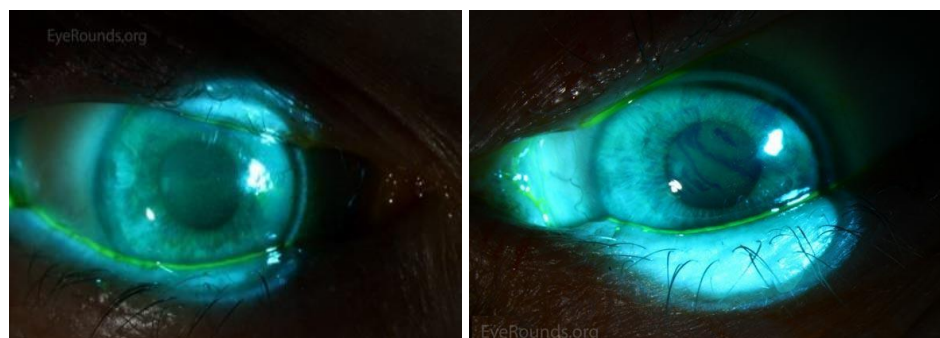
Rose Bengal merupakan derivat florosein yang banyak digunakan untuk diagnosis dry eye. Berbeda dengan fluorescent yang mewarnai jaringan dengan penetrasi ke ruang interseluler, Rose bengal mewarnai sel-sel yang sudah mati maupun yang sehat apabila tidak terproteksi oleh lapisan musin yang sehat. Umumnya para ahli meyarankan penggunaan Rose Bengal 1% dibandingkan strip. Lissamine green juga memberi pewarnaan terhadap sel-sel yang mati, yang mengalami degenerasi atau yang tidak dilindungi oleh musin yang normal. Pewarnaan Rose Bengal lebih iritatif dibanding Lissamine green sehingga lebih banyak dipakai sebagai pengganti Rose Bengal. (Asbell P & Lemp M, 2006)

#### 2.2.2.4 Tes Stabilitas LAM

##### A. Tear Film Breakup Time (TFBUT)

Pengukuran *tear film break-up time* berguna untuk memperkirakan kandungan musin dalam cairan air mata. Defisiensi musin mungkin tidak mempengaruhi tes Schirmer namun dapat berakibat tidak stabilnya LAM. Ini yang menyebabkan *break-up* yang cepat. "dry spot" terbentuk pada LAM, sehingga memaparkan epitel kornea atau konjungtiva. Proses ini pada akhirnya merusak sel-sel epitel, yang dapat dipulas dengan bengal rose. Sel-sel epitel yang rusak dilepaskan kornea, meninggalkan daerah-daerah kecil yang dapat dipulas, bila

permukaan kornea dibasahi fluorescein. *Tear film break-up time* dapat diukur dengan meletakkan secarik kertas berfluoresen pada konjungtiva bulbi dan meminta pasien berkedip. LAM kemudian diperiksa dengan filter cobalt biru pada slitlamp, sementara pasien diminta agar tidak berkedip. Waktu sampai munculnya titik-titik kering yang pertama dalam lapisan fluoresen kornea adalah *tear film break-up time*. Normalnya waktu ini 10 detik atau lebih, namun akan berkurang oleh penggunaan anestetik lokal, manipulasi mata, atau dengan menahan palpebra agar tetap terbuka. Waktu ini lebih pendek pada mata dengan defisiensi air pada air mata dan selalu lebih pendek dari normalnya pada mata dengan defisiensi musin. *Tear film break-up time* mempunyai potensi besar untuk digunakan secara klinis karena bersifat non invasif dan mengukur denominator umum pada abnormalitas LAM yaitu hilangnya stabilitas LAM.



Gambar 16. TFBUT. Pasien ini juga memperlihatkan punctat epithelial erosion (PEE) dengan fluorescein, sebagai tanda lain adanya kekeringan pada permukaan bola mata.

Pemeriksaan BUT saja juga dapat dilakukan tanpa fluorescent. Pemeriksaan ini disebut juga *Non Invasive Break Up Time* (NIBUT). Terdapat beberapa alat untuk memeriksa NIBUT diantaranya Tearscope. Keuntungan dari pemeriksaan NIBUT dapat meminimalkan efek-efek dari faktor yang dapat mengganggu hasil pemeriksaan seperti refleks berkedip akibat pemberian

fluorescent ataupun zat fluorescent sendiri. (Asbell P & Lemp M, 2006; Patel S & Blades JK, 2003)

### *B. Ferning Test*

Perubahan komposisi LAM dapat dilihat dari sampel LAM yang dikeringkan pada slide kaca. Pada tes ini akan terlihat perubahan pola mukous ferning yang berhubungan dengan perubahan komposisi protein dan osmolaritas LAM. Prosedur tes ini ada sebuah micropipet digunakan untuk mengambil sampel LAM dari fornix konjungtiva inferior. Sampel ditetaskan pada slide mikroskop dengan pembesaran 40x- 100x. air mata pada penderita dry eye menunjukkan ferning yang lebih sedikit dibandingkan pada mata normal. Ada 4 kalsifikasi (tabel 1) pola Ferning pada film air mata. Berdasarkan Rolando, stadium 1 dan II ditemukan pada 82,7% pada subjek normal. Stadium III dan IV diobservasi pada 91,7% pasien dengan KCS. (Asbell P & Lemp M, 2006)

#### 2.2.2.5 Pemeriksaan Volume dan Sekresi Air Mata

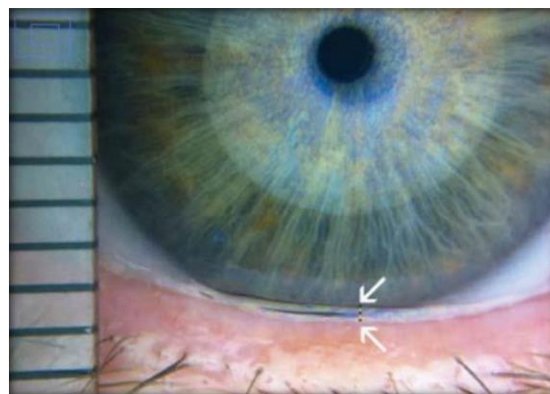
##### A. Tinggi Tear Meniscus

Komponen utama tear film berada pada tear meniskus. Pengukuran pada tear meniskus bertujuan untuk mengetahui representasi dari volume LAM, yang umumnya menurun pada dry eye tipe defisiensi akuos. Pemeriksaan ini memerlukan pewarnaan fluoresen dan dapat dilakukan penilaian terhadap tinggi, lebar, dan radiusnya. Pada dry eye, tear meniskus akan sangat berkurang terutama pada bagian sentral kelopak mata inferior. Nilai 0,3 mm digunakan sebagai patokan untuk membedakan pasien dry eye dengan orang normal. Dengan nilai tersebut, pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 88,9 % dan 77,8 %.(Asbell P & Lemp M, 2006)

<b>Type I</b>	Uniform arborization in the entire field of observation without spaces between ferns. Single ferns are big and closely branching.
<b>Type II</b>	Ferning phenomenon is still abundant, but the single ferns are smaller and with lower frequency of branching compared with type I. Empty spaces begin to appear among the ferns.
<b>Type III</b>	The arborization of mucus is partially present. The single ferns are little and incompletely formed with rare or no branching. Large spaces without ferning are present in the field, including conglomerates of mucus without any sign of organization.
<b>Type IV</b>	The ferning phenomenon is absent. The mucus appears in clusters and threads, which represent possibly contaminated and degenerated mucus mixed with exfoliated cells.

Data from Rolando M. Tear mucus ferning test in normal and keratoconjunctivitis sicca eyes. *Chibret Int J Ophthalmol* 1984;2:32-39.

Tabel 1. Klasifikasi pola Ferning pada lapisan air mata. (Asbell P & Lemp M, 2006)



Gambar 17. Tear Meniscus Height: (Patel S & Blades JK, 2003)

## B. Tear Fluorophotometry

Fluorophotometry pertama kali dikembangkan pada tahun 1963 oleh David Maurice. Teknik ini berkembang menggunakan fluorophotometer otomatis dengan tingkat sensitivitas tinggi (Fluorotron Master, Coherent Radiation, Inc, CA). Volume air mata dan pergantian dihitung setelah pemberian 1 tetes fluoresens dan menampung spesimen air mata. Beberapa studi menunjukkan nilai normal *tear flow* adalah 1 $\mu$ L/menit, dengan nilai pergantian air mata antara 15 dan 22%/menit, dan hal ini menurun pada dry eye dengan nilai antara 0,10

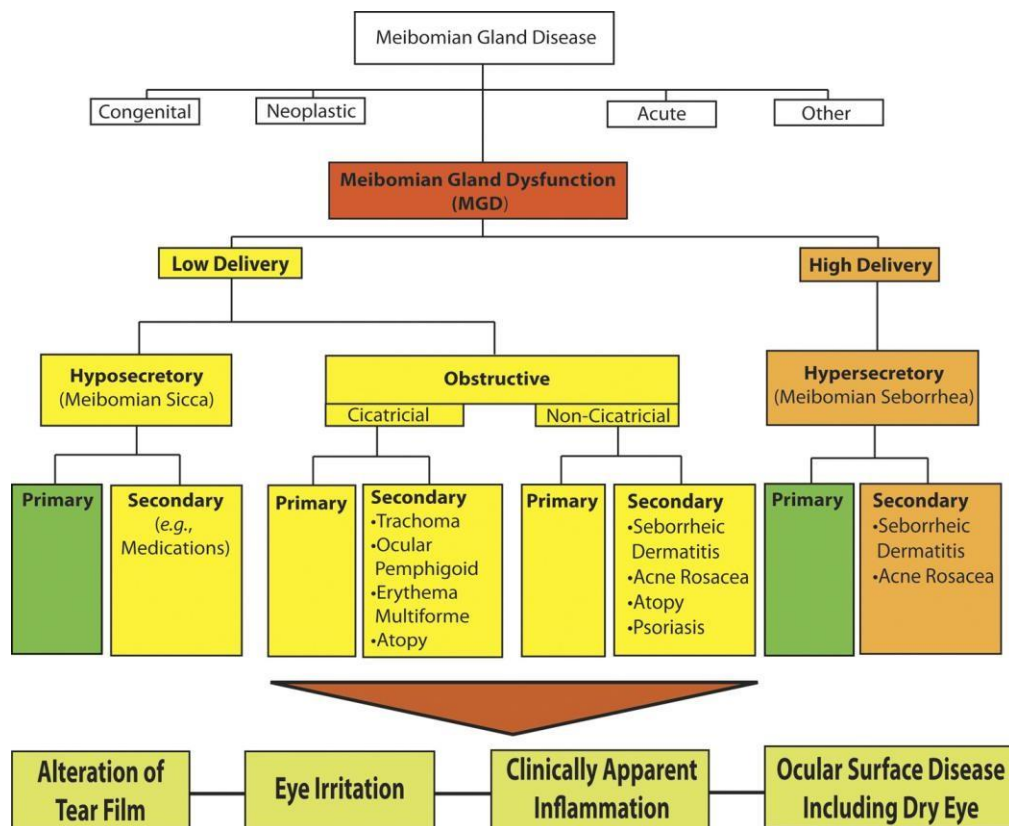
dan 0,55  $\mu$ L/menit dan 6-8%/menit. Meskipun besarnya potensi fluorophotometry untuk penyakit permukaan okular, konsentrasi fluoresens, pemilihan waktu untuk mengukur setelah pemberian fluoresense, dan kalibrasi fluorophotometry mungkin memberikan efek yang besar pada hasil dari 1 pemeriksa ke pemeriksa lain. Sehingga teknik ini belum bisa menjadi standar pemeriksaan dry eye. (Asbell P & Lemp M, 2006)

## **2.3 Disfungsi Kelenjar Meibom**

### **2.3.1 Definisi dan Klasifikasi Disfungsi Kelenjar Meibom**

Disfungsi kelenjar meibom (DKM) merupakan suatu kelainan kelenjar meibom yang kronis, difus, yang pada umumnya ditandai dengan adanya obstruksi duktus terminal dan atau perubahan kualitatif atau kuantitatif pada sekresi kelenjar. Hal ini mengakibatkan perubahan pada komposisi air mata, munculnya gejala iritasi, yang secara klinis menunjukkan tanda inflamasi, dan penyakit *ocular surface*. (Nelson JD *et al*, 2011)

DKM (*Meibomian Gland Dysfunction, MGD*) dapat diklasifikasikan berdasarkan perubahan anatomi, patofisiologi, atau beratnya penyakit. Sistem klasifikasi yang digunakan berdasarkan kebutuhan klinisi maupun peneliti. Klasifikasi berdasarkan patofisiologi dianggap yang terbaik. (Nelson JD *et al*, 2011)



Tabel 2. Klasifikasi Disfungsi kelenjar meibom (Nelson JD *et al*, 2011)

DKM diklasifikasikan menurut 2 kategori utama berdasarkan sekresi kelenjar meibom : *low-delivery states* dan *high-delivery states*. *Low-delivery states* selanjutnya diklasifikasikan dalam hiposekresi atau obstruktif, dengan subkategori sikatriks dan nonsikatriks. DKM hiposekresi ditandai dengan menurunnya produksi meibom akibat abnormalitas kelenjar meibom tanpa obtruksi. DKM obstruktif terjadi akibat obstruksi pada duktus terminal. Pada bentuk sikatriks, orifisium duktus lebih ke posterior ke bagian mukosa, sementara pada nonsikatriks, orifisium masih pada posisi normal. DKM hipersekresi ditandai dengan banyaknya volume lipid yang dilepaskan pada margo palpebra yang dapat terlihat saat menekan tarsus saat pemeriksaan. Masing-masing kategori DKM juga memiliki penyebab primer. (Nelson JD *et al*, 2011)

### 2.3.2 Pemeriksaan Disfungsi Kelenjar Meibom

Penegakan diagnosis DKM berdasarkan anamnesis, pemeriksaan oftalmologi dan pemeriksaan penunjang. Keluhan yang timbul pada DKM meliputi rasa terbakar, sensasi benda asing, hiperemia palpebra dan konjungtiva, dan kalazion rekuren. Penggunaan kuisener Seperti Ocular Surface Disease Index (OSDI) dapat digunakan untuk mengetahui secara lengkap keluhan-keluhan mata kering yang muncul akibat DKM. (Tomlinson A *et al*, 2011)

Tanda klinis DKM ditemukan adanya dropout kelenjar meibom, perubahan sekresi kelenjar, dan perubahan morfologi palpebral. Dropout kelenjar meibom mengacu pada hilangnya jaringan acinar yang terdeteksi melalui pemeriksaan meibografi. Dropout kelenjar meibom meningkat seiring dengan bertambahnya usia pada subjek normal. Jumlah kelenjar yang dropout dapat menunjukkan keparahan dari DKM. Dropout kelenjar yang ekstensif dihubungkan dengan peningkatan penguapan air dari mata.

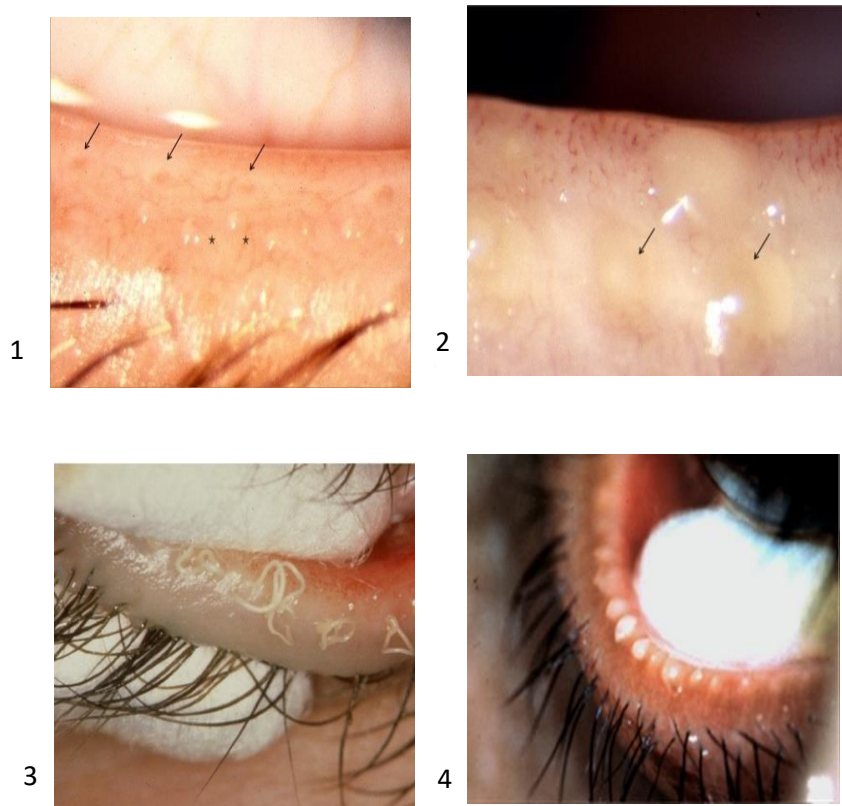
Perubahan sekresi kelenjar meibom dinilai dari kualitas dan ekspresibilitas meibum. Untuk mengetahui ekspresibilitas kelenjar meibom dilakukan penekanan dengan jari tangan pada palpebra. Pada subjek normal penekanan yang ringan sudah mampu mengeluarkan sekresi kelenjar meibom, sedangkan penekanan yang lebih keras dilakukan pada derajat meibum yang lebih tebal. Ekspresibilitas kelenjar meibom dinilai menggunakan skala 0 -3 dilihat pada 8 kelenjar meibom di palpebra inferior atau superior.

Menurut Korb dan Blackie, berdasarkan jumlah kelenjar yang mengeluarkan sekresi / ekspresibilitas : skor 0 (bila semua kelenjar); skor 1, (3 sampai 4 kelenjar); skor 2, (1 sampai 2 kelenjar), dan nilai skor 3 (bila tidak ada



kenjar sama sekali). Menurut Tomlison A, dkk tahun 2011 pada DKM kualitas dari minyak yang terekspresi bervariasi antara cairan keruh, cairan viscous yang mengandung partikulat dan berwarna keruh tebal, dan material seperti pasta gigi. Skor yang digunakan menggunakan sistem 4 nilai yaitu skor 0 (jernih /normal); skor 1 (keruh) ; skor 2 (keruh dengan partikel); skor 3 (seperti pasta gigi). Kualitas sekresi ini dinilai pada 8 kelenjar di palpebral superior dan inferior. Skor kelenjar meibom didapatkan dengan menjumlahkan skor ekspresibilitas dan skor kualitas sekresi.

Menurut IWMGD bila umur  $\leq 20$  tahun nilai 1 pada skor ekspresibilitas atau kualitas sekresi dianggap abnormal, atau nilai  $> 1$  pada salah satu skor ekspresibilitas atau kualitas sekresi meibom. (Tomlinson A *et al*, 2011)



Gambar 18. Derajat Disfungsi Kelenjar (Tomlinson A *et al*, 2011)

Pemeriksaan penunjang lain dilakukan selain untuk diagnosis DKM itu sendiri juga dilakukan terutama untuk mengetahui apakah ada penyakit yang berhubungan dengan DKM. Pemeriksaan lain yang dilakukan yaitu pemeriksaan untuk mengetahui kualitas dan kuantitas lapisan air mata seperti pemeriksaan lapisan lipid air mata, tes penguapan, osmolaritas, stabilitas, volume dan sekresi serta pemeriksaan tanda peradangan pada permukaan mata.

Pemeriksaan FBUT adalah Pemeriksaan untuk mengetahui stabilitas lapisan air mata. Tes ini dikerjakan dengan menggunakan floresin yang ditetaskan di fornix konjungtiva, kemudian subjek diperintahkan untuk berkedip beberapa kali. Pemeriksaan dilakukan di slit lamp dengan filter biru, subjek diminta berkedip secara alami dan setelah kedipan terakhir dimulai pengukuran waktu pecahnya film air mata atau bintik hitam di kornea. Nilai FBUT normal adalah >10 detik. Sensitivitas dan spesifitas pemeriksaan FBUT dilaporkan sebesar 72% dan 62%. Pemeriksaan Schirmer I adalah pemeriksaan untuk mengetahui kualitas sekresi air mata. Tes ini dikerjakan dengan menggunakan kertas filter Schirmer pada sepertiga lateral kelopak mata bawah selama 5 menit dengan mata terpejam. Pemeriksaan dilakukan tanpa pemberian anestesi topical. (Tomlinson A *et al*, 2011)

Penatalaksanaan DKM disesuaikan dengan derajat keparahan DKM. IWMGD merekomendasikan algoritma penatalaksanaan DKM berdasarkan pendekatan berbasis bukti. (Nichols *et al.*, 2011) Algoritma disusun berdasarkan keluhan, tanda klinis DKM yaitu kualitas sekresi meibum, ekspresibilitas, dan morfologi tepi palpebra serta perwarnaan permukaan mata (Tabel 2). (Tomlinson A *et al*, 2011)

Derajat	Tanda Klinis	Penalaksanaan
1	<p>Tidak ada keluhan mata tidak nyaman, gatal atau silau</p> <p>Tanda Klinis DKM berdasarkan ekspresi kelenjar meibom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perubahan Sekresi minimal : Gradasi <math>\geq 2-4</math></li> <li>- Ekspresibilitas : 1</li> </ul> <p>Tanpa pewarnaan permukaan mata</p>	<p>Informasi kepada pasien tentang DKM, akibat potensial dari diet, dan efek lingkungan rumah atau tempat kerja terhadap air mata.</p> <p>Pertimbangan higienitas palpebra termasuk penghangatan dan penekanan</p>
2	<p>Keluhan minimal sampai ringan dari keluhan tidak nyaman mata, gatal, atau silau</p> <p>Tanda klinis DKM minimal sampai ringan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fitur tepi palpebra yang tersebar</li> <li>- Perubahan sekresi ringan : gradasi <math>\geq 4 - &lt; 8</math></li> <li>- Ekspresibilitas : 1</li> </ul> <p>Pewarnaan permukaan mata terbatas</p>	<p>Saran pada meningkatkan kelembaban, optimalisasi tempat kerja dan peningkatan konsumsi asam lemak omega-3</p> <p>Higienitas palpebra dengan penghangatan ( minimal 4 menit, 1 – 2 kali sehari) diikuti dengan pemijatan dan pengeluaran sekresi kelenjar</p> <p>Semua yang disebutkan diatas dikombinasi :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Air mata buatan</li> <li>- Azitromicin topikal</li> <li>- Spray liposomal</li> <li>- Pertimbangkan derivat tetrasiklin oral</li> </ul>

3	<p>Keluhan sedang pada rasa tidak nyaman, gatal, dan silau</p> <p>Tanda klinis DKM sedang</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fitur tepi palpebra : penyumbatan, vaskularitas</li> <li>- Perubahan sekresi sedang : gradasi <math>\geq 8</math> - <math>&lt; 13</math></li> <li>- Ekspresibilitas : 2</li> </ul> <p>Perwarnaan konjungtiva dan kornea perifer, lebih sering di inferior ringan sampai sedang</p>	<p>Terapi seperti yang disebutkan pada stage 2 plus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Derivat tetrasiklin oral</li> <li>- Salep lubrikasi saat tidur</li> <li>- Terapi anti peradangan untuk mata kering sesuai indikasi</li> </ul>
4	<p>Keluhan yang jelas pada rasa tidak nyaman pada amata, gatal dan silau yang mengganggu aktivitas sehari-hari</p> <p>Tanda klinis DKM berat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fitur tepi palpebra : dropout, <i>displacement</i></li> <li>- Perubahan sekresi sedang : gradasi <math>\geq 13</math></li> <li>- Ekspresibilitas : 3</li> </ul> <p>Peningkatan perwarnaan konjungtiva dan kornea termasuk perwarnaan sentral</p> <p>Peningkatan tanda peradangan : hiperemi konjungtiva</p>	<p>Terapi seperti yang disebutkan pada stage 3, plus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapi anti peradangan untuk mata kering</li> </ul>

Tabel 3. Algoritma penulaksanaan DKM berdasarkan pendekatan bukti

## 2.4 Oftalmopati Graves

Oftalmopati Graves adalah penyakit autoimun inflamasi pada orbita dan periorbita yang ditandai retraksi palpebra superior, edema dan eritema jaringan periorbita dan konjungtiva. GO dapat menyebabkan eksoftalmus, diplopia, dan pada kasus yang berat menyebabkan *facial disfigurement* serta hilangnya penglihatan sehingga berdampak pada kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, tidak mengherankan jika pasien GO mengeluhkan terjadinya pembatasan aktivitas harian, termasuk mengemudi, bekerja, menonton televisi, dan

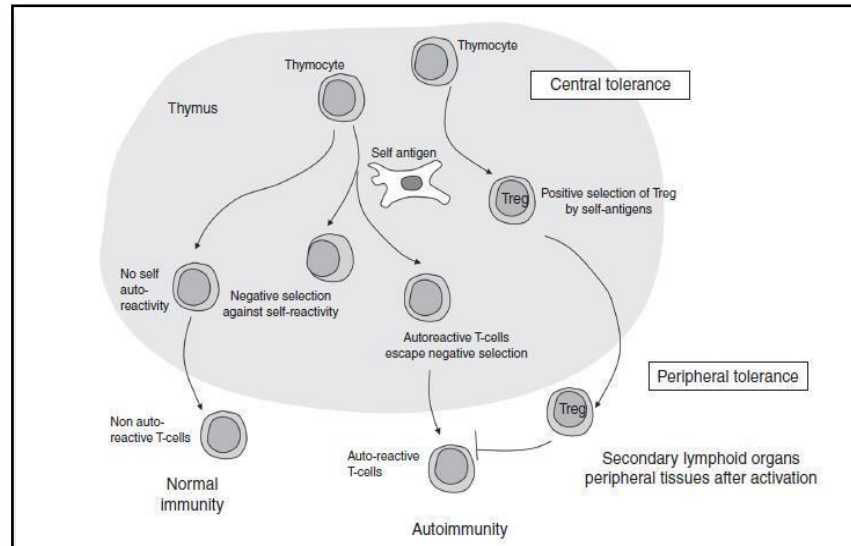
membaca, pada akhirnya mengurangi kepercayaan diri dan interaksi sosial. Secara keseluruhan, diagnosis GO dapat memberi dampak yang sama besar dengan kualitas hidup pasien *inflammatory bowel disease*, dan bisa lebih berat daripada diabetes, emfisema, atau gagal jantung. Hal ini menjadi alasan yang tepat untuk terus mengembangkan pengobatan dalam GO. (Patel A *et al*, 2019; Wang Y *et al*, 2019)

#### 2.4.1 Patogenesis Oftalmopati Graves

Oftalmopati Graves merupakan salah satu manifestasi tersering kelainan autoimun tiroid. Studi – studi sebelumnya menunjukkan genetik, rokok dan lingkungan adalah faktor – faktor yang terlibat dalam Oftalmopati Graves. Sebagai kelainan autoimun, *self reactive lymphocytes* yang lolos dari *immune tolerance* dianggap sebagai penyebabnya. Walaupun belum dipahami sepenuhnya, namun respon imun seluler dan humoral terbukti terlibat dalam patogenesis Graves" orbitopati. Sel T yang memediasi proses imun mendasari perkembangan GO menjadi hipotesa yang banyak dibicarakan. Sebelum masuk ke dalam pembahasan terapi, maka akan lebih dahulu dibahas tentang patogenesis GO. (Ramos L, 2016; Huang Y *et al*, 2019)

Pada kondisi normal, aktivasi dan proliferasi sel T yang berespon terhadap *self-antigen* dieliminasi di timus oleh mekanisme *immune central tolerance*. Pada beberapa orang, *autoreactive T cell*, lolos dari mekanisme *controlling immune regulatory* yang kemudian bisa teraktifasi, berproliferasi dan berdiferensiasi, yang akan berkembang dan mengarah pada berkembangnya respon autoimun(gambar.1). Pada kelainan autoimune Graves", *autoreactive T cell* terhadap reseptor tirotropin lolos dari seleksi sentral (timus) dan perifer. Reseptor pada sel T helper CD4<sup>+</sup> ini berinteraksi dengan molekul MHC kelas II

dimana peptida reseptor tirotropin (TSH-R) disajikan (gambar 25). (Ramos L, 2016; Huang Y *et al*, 2019)



Gambar 19. Skema representasi diferensiasi sel T pada kelenjar tymus; dimana terjadi seleksi sel non- autoreactive. Autoreaktif sel T bisa lolos dari mekanisme *controlling immune regulatory* dan menimbulkan respon autoimune. (Ramos L, 2016)

Pemahaman yang menyeluruh tentang Graves<sup>st</sup> orbitopati memang belum terungkap. Namun studi – studi yang dilakukan menunjukkan besarnya peran imunologi terutama peran sel T dan sel B. Menurut penelitian, sel T dan sitokinnya dapat berperan dalam patogenesis GO melalui jalur berikut :

- 1) Mengaktifkan sel B dan menstimulasi produksi autoantibodi.

Ketika toleransi autoimun pada GO terganggu, *Antigen-presenting Cells* (APC) akan mengenali *Thyroid Stimulating Hormone Receptor-autoantigen* (TSHR) yang diekspresikan pada fibroblast orbita (OF), lalu APC ini akan mengaktifkan sel T. Sementara itu, sel B bermigrasi ke orbita dan mengenali TSHR melalui reseptor sel B (sinyal pertama aktivasi sel B). Sinyal kedua pengaktifasian sel B diperankan oleh sel T melalui kombinasi CD40L pada permukaan sel T dan CD40 pada permukaan sel B. Interaksi ini juga

menstimulasi sel T untuk mengeluarkan sitokin seperti interleukin IL-4 yang sangat penting untuk aktivasi lebih lanjut sel B. Sel B yang teraktivasi mengalami proliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan autoantibodi. Autoantibodi ini (termasuk sub tipe yang menstimulasi, menghambat, dan menetralkan) akan mengenali dan menginfiltrasi jaringan ikat adiposa di orbita. Produksi autoantibodi patognomonik (TRAb) terhadap *Thyroid Stimulating Hormone Receptor* (TSHR), yang mengarah untuk peningkatan produksi dan sekresi hormon tiroid merupakan peran penting sel B dalam kelainan autoimune ini (gambar 26). (Huang Y *et al*, 2019; Smith T, 2016)

2) *Promote* ekspresi molekul adhesi.

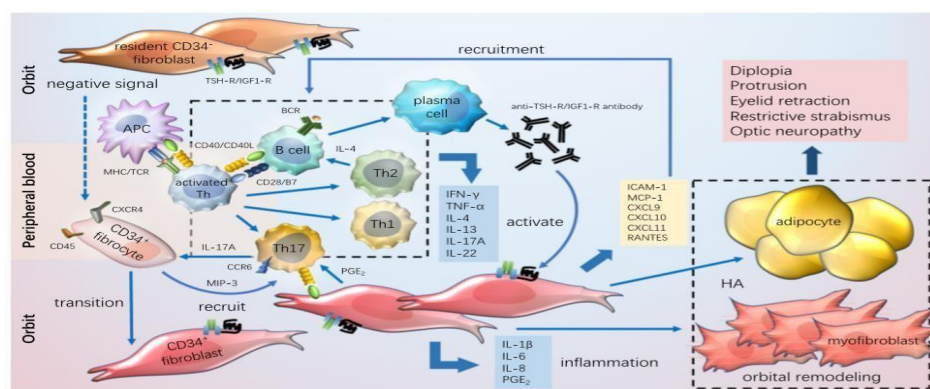
Interaksi B7 pada permukaan sel B dengan CD28 pada permukaan sel T memberikan sinyal kedua untuk aktivasi sel T. Sel T yang teraktifasi, terutama sel T CD4<sup>+</sup>, menghasilkan berbagai molekul adhesi. Bersama dengan kemokin dan molekul adhesi yang disekresi oleh OF yang terstimulasi, akan memediasi perekrutan limfosit lebih banyak ke dalam jaringan orbita dan interaksi lebih lanjut antara OF dan sel T. (Smith T, 2016; Dik W *et al*, 2016)

3) Menghasilkan sitokin inflamasi.

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

Douglas *et al* (2010); pada pasien GO, fibrosit di sirkulasi menginfiltrasi jaringan orbita lalu berdiferensiasi menjadi CD34<sup>+</sup> fibroblast orbita (jaringan

orbita pada orang sehat umumnya mengandung CD34<sup>-</sup> fibroblast orbita). Van Steessel et al (2012a); Fibroblast orbita mengekspresikan TSHR, yang bahkan lebih tinggi pada jaringan orbita pasien GO. Hal ini yang membedakan dan membuat fibroblast orbita berbeda dengan fibroblast situs anatomi lainnya yang sebagian besarnya tidak mengekspresikan TSHR. (Dik W *et al*, 2016; Douglas RS *et al*, 2010; Van Steessel *et al*, 2012)



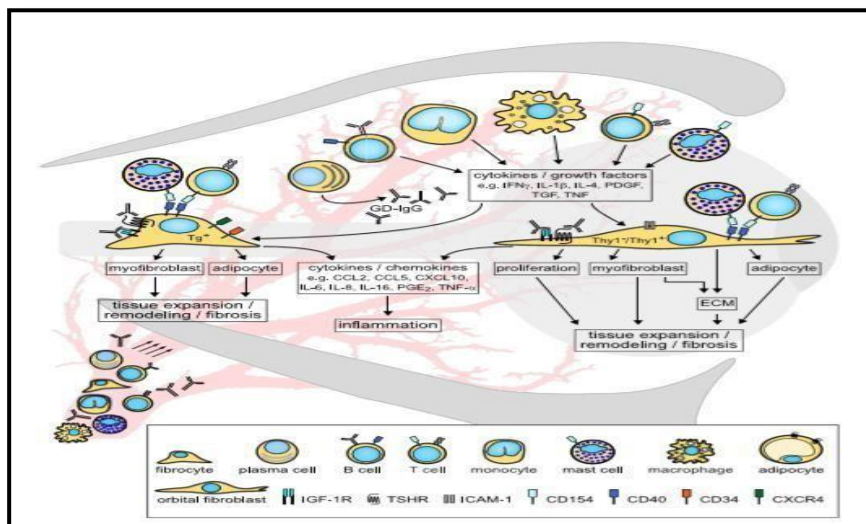
**Gambar 20. Patogenesis GO.** Dalam GO, sel T, sel B, dan sel CD34<sup>+</sup> menginfeksi orbit. APC menghadirkan self antigen ke sel T dan mengaktifkan sel T. Sel T yang diaktifkan berdiferensiasi menjadi sel T helper (Th) 1, Th2, dan Th17, yang memproduksi sitokin seperti IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL (interleukin)-4, IL-13, IL-17A, dan IL22, yang memperburuk respons inflamasi imun, mengaktifkan OF dan menstimulasi proliferasi dan diferensiasi fibroblast orbita (FO). *Self-antigen* adalah sinyal pertama yang mengaktifkan sel B dan sinyal kedua disediakan oleh sel T yang diaktifkan. Sel B yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mengeluarkan autoantibodi. Fibrosit merekrut sel-sel Th17 dalam makrofag protein inflamasi 3 / C-C dengan tipe 6 reseptor kemokin, dan juga dapat berdiferensiasi menjadi fibroblast CD34<sup>+</sup>, yang hidup berdampingan dengan penduduk CD34<sup>-</sup> OFs diorbit. Baik CD34<sup>+</sup> dan CD34<sup>-</sup>FO mengekspresikan TSHR dan IGF-1R. FO teraktivasi yang mengeluarkan chemokine termasuk molekul adhesi antar sel-1, protein inflamasi makrofag 1, ligan motif C-X-C (CXCL) 9/10/11, dan diatur pada aktivasi, sel T yang diekspresikan dan disekresikan (RANTES) dapat merekrut lebih banyak limfosit. Mereka juga mengeluarkan faktor-faktor proinflamatori seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan prostaglandin E2, mempertahankan dan memperkuat respon imun. FO yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi adiposit, myofibrblast, dan mempromosikan sintesis asam hialuronat, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan volume jaringan orbital dan remodeling. (Huang Y *et al*, 2019)

*Pathway* dan molekul yang terlibat pada migrasi fibroblast ke jaringan orbita pada GO sebagian besar tidak diketahui, namun meningkatnya produksi



kemokin spesifik di jaringan orbita dianggap yang paling berperan. Proliferasi, produksi matriks (terutama hyaluronan), dan diferensiasi fibroblast orbita menjadi adiposit (Thy-1-) dan myofibroblast (Thy-1+) adalah hal yang memegang peranan sangat penting pada ekspansi volume jaringan orbita dan fibrosis di GO.

Mediator inflamasi seperti leukoregulin, IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , PDGF, prostaglandin, dan interaksi antar sel imun akan menstimulasi fibroblas orbita untuk memproduksi lebih banyak hyaluronan (gambar 27). (Dik W *et al*, 2016; Carballo *et al*, 2017)



Gambar 21. Immunobiopatologi GO. Sel imun dan fibrosit direkrut ke dalam jaringan orbital. Fibrosit berdiferensiasi menjadi fibroblast orbital CD34+ yang ekspresikan IGF-1R, TSHR dan antigen tiroid lainnya, termasuk tiroglobulin (Tg). Bersama dengan fibroblast orbital Thy1 dan Thy1 $\beta$  membangun fibroblast orbital yang heterogen. Sel-sel imun yang terinfiltrasi berinteraksi dengan fibroblast (mudah aktif) baik melalui interaksi sel yang melibatkan molekul seperti CD40 dan CD154, atau melalui faktor yang disekresikan, termasuk sitokin, kemokin, *growth factors*, dan stimulatory autoantibodies (GD-IgG) diarahkan terhadap TSHR dan IGF-1R. Hal ini menyebabkan aktifnya fibroblast orbital yang pada gilirannya berkontribusi pada inflamasi orbital melalui produksi sitokin dan kemokin dan perekrutan dan aktivasi sel imun selanjutnya. (Dik W *et al*, 2016)

#### 2.4.2 Sistem Klasifikasi *Clinical Activity Score* Oftalmopati Graves

Intensitas inflamasi dapat diukur dengan menggunakan *clinical activity score* dimana dapat menilai aktivitas penyakit, panduan pemberian immunosupresan dan dapat membantu prediksi hasil terapi. Oftalmopati Graves dapat bermanifestasi dalam salah satu tahap yaitu aktif maupun tenang. Pada stadium aktif, terjadi inflamasi aktif dan akan menyebabkan terjadinya pembesaran otot orbital, injeksi dan kemosis konjungtiva, nyeri okular, serta edema pada jaringan periokular dan palpebral. (Liaboe CA *et al*, 2016)

Sistem klasifikasi CAS (*Clinical Activity Score*) diciptakan oleh Mourits dkk pada tahun 1989. Sejak adanya sistem klasifikasi ini pengobatan dilakukan pada saat fase aktif, dan karena terdapat perbedaan yang jelas antara fase aktif dengan masa stabil atau tenang, monitoring lebih mudah dilakukan. Sistem klasifikasi CAS ini mengalami modifikasi pada tahun 1997 dan modifikasi ini memudahkan klinisi untuk menentukan kapan pengobatan dimulai serta kapan dihentikan dan mulai monitoring. Pada modifikasi CAS terdapat sepuluh poin dan masing-masing poin diberi nilai 1 bila poin itu terdapat pada pasien. Dan modifikasi CAS ini dinilai pada setiap kali pasien diperiksa. Pasien dianggap sedang dalam fase aktif bila pada pemeriksaan pertama skornya adalah lebih dari 3 dari 7 poin pertama ( $\geq 3/7$ ), atau lebih dari 4 poin dari total 10 poin ( $\geq 4/10$ ) pada pemeriksaan berikutnya secara berturut-turut.

Klasifikasi Oftalmopati Graves berdasarkan *Clinical Activity Score* :

Pada kunjungan awal CAS, poin 1-7

1. Nyeri orbita spontan
2. Nyeri bila menggerakkan bola mata

3. Edema palpebral yang diduga akibat Oftalmopati Graves aktif
4. Eritema palpebral yang diduga akibat Oftalmopati Graves aktif
5. Injeksi konjungtiva yang diduga akibat Oftalmopati Graves aktif
6. Kemosis konjungtiva
7. Inflamasi Karunkula atau plika

Pasien yang dinilai setelah di follow up ( 1 - 3 bulan) sampai 10 poin (8-10)

8. Peningkatan >2mm eksoftalmus
9. Penurunan gerak bola mata pada salah satu arah > 8 derajat
10. Penurunan visus ekuivalen ke-1 baris *Snellen* (Liaboe CA *et al*, 2016)

#### 2.4.3 Sistem Klasifikasi Derajat Keparahan Oftalmopati Graves

Derajat keparahan Oftalmopati Graves menurut Konsensus European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), yaitu :

##### a. Derajat ringan

Didapatkan bila seorang pasien kualitas hidupnya minimum terganggu, dan minimal terdapat satu dari hal-hal berikut ini :

- 1) Retraksi palpebra ringan (<2 mm)
- 2) Keterlibatan jaringan lunak ringan
- 3) Eksoftalmus <3 mm
- 4) Tidak ada diplopia atau ringan
- 5) Eksposur kornea yang respon dengan lubrikan.

##### b. Derajat Sedang-berat:

Kriteria sedang-berat bila kualitas hidup sudah terganggu namun tidak disertai ancaman kehilangan penglihatan. Bila pasien dalam fase aktif akan memerlukan terapi dengan immunosupresan, dan jika dalam

fase inaktif dapat dilakukan pembedahan. Minimal didapatkan satu dari hal berikut:

- 1) Retraksi palpebral >2 mm
- 2) Keterlibatan jaringan lunak sedang sampai berat
- 3) Eksoftalmus >3 mm
- 4) Diplopia konstan atau sementara.

c. Derajat Ancaman Penglihatan

Adanya disfungsi nervus optik dan/atau kerusakan kornea.

## **2.5 Oftalmopati Grave dan *Dry Eye Disease***

*Dry Eye Disease* (DED) adalah penyebab paling sering dari rasa tidak nyaman mata pada Oftalmopati Graves. Banyak penelitian di seluruh dunia menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko DED pada pasien yang menderita penyakit tiroid. Studi yang secara khusus meneliti pada pasien dengan Oftalmopati Graves menunjukkan bahwa sekitar 65% -85% pasien GO juga mengalami gejala DED. (Sikder S *et al*, 2014; Gurdal C *et al*, 2011) Penelitian *cohort* yang dilakukan oleh Coulter *et al* bahkan melaporkan 97% pasien dengan Oftalmopati Graves mengalami gejala DED. (Coulter I *et al*, 2007)

Pasien dengan oftalmopati Graves dan DED seringkali mengalami kerusakan permukaan okular yang signifikan dibandingkan dengan mata yang sehat. Pasien dengan oftalmopati Graves dan DED memiliki tes Schirmer yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol normal, menunjukkan produksi air mata yang tidak adekuat. *Tear breakup time* pada pasien oftalmopati Graves dengan DED ( $5,84 \pm 3,31$  detik) secara signifikan lebih

rendah daripada kontrol ( $11,4 \pm 3,75$  detik), menunjukkan lapisan air mata yang tidak stabil. Beberapa studi menunjukkan bahwa osmolaritas film air mata pada pasien oftalmopati Graves secara signifikan lebih tinggi daripada kontrol, sebagaimana ditentukan oleh auto-osmometri (kontrol  $290.80 \pm 13.58$  mOsm dan  $340.38 \pm 18.74$  mOsm pada pasien). *The Ocular Surface Disease Index* (OSDI) adalah alat penilaian yang digunakan oleh untuk menentukan gejala DED pada pasien. Pasien oftalmopati Graves tercatat mengalami peningkatan OSDI dibandingkan dengan kontrol. (Sikder S *et al*, 2014)

Pewarnaan Rose Bengal dan fluorescein menunjukkan kerusakan permukaan okular yang lebih signifikan pada pasien dengan oftalmopati Graves dan DED dibandingkan dengan kontrol. Dalam sebuah penelitian, sitologi impresi pada pasien oftalmopati Graves dan DED menunjukkan penurunan densitas sel goblet, penurunan rasio nukleus / sitoplasma, dan deskuamasi berlebihan pada sel konjungtiva dibandingkan dengan kontrol normal. Studi lain menggunakan sitologi impresi menemukan distrofi epitel dengan polimorfisme sel dan keratinisasi epitel dengan infiltrasi leukosit lokal pada mata pasien oftalmopati Graves. Saat memeriksa mata pasien dengan mikroskop *confocal*, terdapat penurunan yang signifikan pada sel epitel permukaan pada kornea pasien dengan oftalmopati Graves dan DED dibandingkan dengan kontrol ( $1,011.36 \pm 199.36$  sel / mm pada pasien dan  $1,517.15 \pm 130.65$  sel / mm pada kontrol). Ada juga peningkatan densitas sel stroma ( $1,215.81 \pm 88.71$  sel / mm pada pasien dan  $971.15 \pm 103.56$  sel / mm pada kontrol) dengan peningkatan keratosit yang hiperaktif ( $6.04 \pm 2.93$  sel / bingkai pada pasien dan  $0.42 \pm 0.73$  sel / bingkai pada kontrol ), menunjukkan adanya peradangan kornea pada pasien ini. Pasien dengan tanda awal oftalmopati Graves juga mengalami penurunan sensitivitas

kornea. Pasien oftalmopati Graves, bila diperiksa menggunakan mikroskop *confocal*, memiliki jumlah serabut saraf di kornea lebih rendah daripada kontrol. (Sikder S *et al*, 2014)

Mekanisme untuk menjelaskan hubungan antara oftalmopati Graves dan DED belum diketahui sepenuhnya. Peningkatan paparan permukaan okular karena eksoftalmus dan retraksi palpebra serta defisiensi akuos tampaknya menjadi penyebab utama; namun, pada oftalmopati Graves, diperkirakan bahwa kedua mekanisme tersebut dapat menyebabkan gejala *dry eye* pada pasien. Ada bukti yang menunjukkan adanya gangguan mekanis pada kelopak mata, yang dikaitkan dengan oftalmopati Graves sebagai penyebab gejala *evaporative dry eye*. Pada pasien oftalmopati Graves, gangguan mekanis disebabkan oleh hipertrofi dari muskulus ekstra-orbital, fibrosis dari kompleks otot levator, dan peningkatan lemak orbita dan jaringan ikat. Jika digabungkan, faktor-faktor ini dapat menyebabkan peningkatan intra-orbital. Oleh karena itu, peningkatan tekanan intra-orbital, retraksi kelopak mata, pelebaran fisura palpebra, eksoftalmus, dan akhirnya akan menyebabkan ketidakmampuan untuk menutup mata.

*Blinking* yang tidak sempurna akan menyebabkan tidak adekuatnya distribusi air mata pada permukaan okular. Pelebaran fisura palpebral menyebabkan evaporasi air mata yang berlebihan. Terdapat studi yang menunjukkan lebar fisura palpebra pasien oftalmopati Graves berkorelasi dengan *tear film breakup time*. Semakin lebar fisura palpebralis, maka *tear film breakup time* semakin singkat, yang akan menyebabkan instabilitas pada lapisan air mata.

Pasien dengan Oftalmopati Graves memiliki osmolaritas air mata yang tidak normal, dan ini dapat terjadi akibat evaporasi yang berlebihan. Pada tikus, hiperosmolaritas air mata merangsang pelepasan sitokin proinflamasi termasuk interleukin 1B, tumor necrosis factor  $\alpha$ , dan matrix metalloproteinase 9. Sitokin ini mengaktifkan kaskade MAPK, yang menstimulasi pelepasan sitokin inflamasi lebih lanjut. Siklus ini dapat menyebabkan inflamasi tinggi pada permukaan okular. Beberapa penelitian menunjukkan inflamasi okular dimediasi oleh limfosit T yang memegang peranan penting pada pathogenesis DED. Hiperosmolaritas juga dapat menyebabkan perubahan patologis pada epitel kornea, di mana MMP-9 dapat melisis substrat seperti membran basal epitel kornea dan *tight junction* yang memiliki fungsi sebagai barrier epitel kornea. Perubahan yang lain adalah peningkatan deskuamasi. Dan hilangnya mikroplika serta edema seluler. Kerusakan epitel ini akan menginduksi terjadinya inflamasi dan apoptosis. Sitokin-sitokin inflamasi pada air mata ini memberikan bukti lebih lanjut peningkatan eksposur dan inflamasi yang dihasilkan sebagai penyebab potensial terjadinya DED. (Sikder S *et al*, 2014)

Penurunan produksi akuos juga merupakan hasil dari proses inflamasi pada pasien dengan oftalmopati Graves. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelenjar lakrimal berhubungan langsung pada pathogenesis DED. Ekspresi reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* pada kelenjar tiroid menjadi target potensial autoantibodi pada pasien dengan Oftalmopati Grave. Autoantibodi yang berikatan dengan reseptor *Thyroid-Stimulating Hormone* menyebabkan penyimpangan transduksi sinyal dan berpotensi pada kerusakan kelenjar lakrimal yang menyebabkan defisiensi akuos yang membuat instabilitas lapisan air mata dan meningkatkan osmolaritas air mata.

Meskipun penjelasan mengenai mekanisme oftalmopati Graves yang menyebabkan DED tidak sepenuhnya diketahui, kemungkinan besar ada banyak mekanisme yang terlibat dan memiliki efek sinergis. Mekanisme yang berperan termasuk disfungsi dari lapisan air mata akibat evaporasi dan inflamasi pada permukaan okular, gangguan stimulasi kelenjar lakrimal yang menyebabkan hiposekresi, dan mekanisme lain yang belum diketahui yang menyebabkan gejala DED. (Sikder S *et al*, 2014)

Oftalmopati Grave juga dapat mempengaruhi fungsi Kelenjar Meibom, seperti pada penyakit inflamasi sistemik lainnya, seperti sindrom Sjögren, psoriasis, dan rosacea, yang akan menyebabkan Disfungsi Kelenjar Meibom (DKM). Disfungsi Kelenjar Meibom merupakan faktor risiko utama DED. *International Dry Eye Work Shop* telah mengklasifikasikan DED menjadi *Aqueous Tear Deficiency* (ATD) dan *Evaporative Dry Eye* (EDE). Disfungsi Kelenjar Meibom merupakan penyebab utama EDE. (Wang CY *et al*, 2018) Disfungsi kelenjar meibom yang terjadi pada Oftalmopati Grave disebabkan oleh inflamasi pada palpebral yang akan menyebabkan terganggunya *blinking motion* pada mata. Kelenjar Meibom merupakan kelenjar sebacea di palpebra dan mensekresikan lipid untuk menstabilkan lapisan air mata, menurunkan tegangan permukaan, dan mencegah evaporasi air mata. Kelenjar meibom tersusun paralel di seluruh tarsus dan *blinking motion* berfungsi sebagai kekuatan untuk memompa lipid yang dibentuk oleh meibosit ke tepi palpebra. Dengan terganggunya *blinking motion* akan menyebabkan penurunan eksresi meibum dan menyebabkan terjadinya *Evaporative Dry Eye*. Pada penelitian lain, stres oksidatif juga mengakibatkan perubahan pada kelenjar meibom dan komposisi meibum. (Inoue S *et al*, 2020) Disfungsi Kelenjar Meibom (DKM) dianggap



sebagai salah satu penyebab utama DED. Penelitian yang dilakukan Kim et al (2015) menunjukkan perubahan morfologi pada kelenjar meibom yang terkait dengan pasien oftalmopati Graves dengan menggunakan teknik pencitraan meibografi non-kontak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa skor meibografi secara signifikan lebih tinggi pada pasien oftalmopati Graves dibandingkan dengan peserta kontrol normal. Pasien dengan oftalmopati Graves memiliki prevalensi Disfungsi Kelenjar Meibom yang lebih tinggi, yang dapat mendasari DED akibat oftalmopati Graves. Selain itu, skor meibografi pasien oftalmopati Graves memiliki hubungan positif dengan exophthalmos dan tinggi fisura palpebra dalam penelitian ini. Hal itu diduga menurunnya *blinking* sebagai akibat dari eksoftalmus dan pelebaran fisura kelopak mata, dengan penurunan ekskresi dari kelenjar meibom yang menyebabkan obstruksi kelenjar meibom.

Sebuah penelitian pada pasien dengan *blinking* kelopak mata yang buruk sebagai akibat dari lagophthalmos dan retraksi kelopak mata yang disebabkan oleh paresis nervus facialis, dilaporkan bahwa disfungsi otot orbicularis oculi menurunkan ekskresi kelenjar meibom dan dengan demikian memperburuk disfungsi kelenjar meibom. (Kim YS *et al*, 2015)