

**EFEKTIVITAS SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL DIBANDINGKAN  
KOMBINASI SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL DENGAN NATRIUM  
HYALURONAT TOPIKAL TERHADAP PENURUNAN KADAR  
INTERLEUKIN-6 AIR MATA PADA PENDERITA *DRY EYE DISEASE***

*THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL 0,1% CYCLOSPORINE-A COMPARED  
TO THE COMBINATION OF TOPICAL 0,1% CYCLOSPORINE-A WITH  
TOPICAL SODIUM HYALURONATE ON REDUCTION OF INTERLEUKIN-6  
LEVEL OF TEARS IN PATIENTS WITH DRY EYE DISEASE*

**DESTI PRIANI**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
BAGIAN ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**EFEKTIVITAS SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL DIBANDINGKAN  
KOMBINASI SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL DENGAN NATRIUM  
HYALURONAT TOPIKAL TERHADAP PENURUNAN KADAR  
INTERLEUKIN-6 AIR MATA PADA PENDERITA *DRY EYE DISEASE***

**TESIS**

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

DESTI PRIANI

C025 191 003

Kepada

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

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**EFEKTIVITAS SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL  
DIBANDINGKAN KOMBINASI SIKLOSPORIN-A 0,1%  
TOPIKAL DENGAN NATRIUM HYALURONAT TOPIKAL  
TERHADAP PENURUNAN KADAR INTERLEUKIN-6 AIR  
MATA PADA PENDERITA DRY EYE DISEASE**

Disusun dan diajukan oleh

**DESTI PRIANI**

**Nomor Pokok : C025 191 003**

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

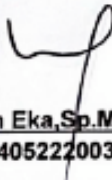
pada tanggal 11 Oktober 2022

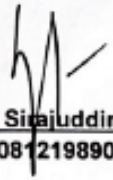
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes  
NIP.197405222003012002

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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

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

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Efektivitas Siklosporin-A 0,1% Topikal Dibandingkan Kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal Dengan Natrium Hyaluronat Topikal Terhadap Penurunan Kadar Interleukin-6 Air Mata Pada Penderita *Dry Eye Disease*” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

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

Makassar, Oktober 2022



DESTI PRIANI  
C025 191 003

## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini dengan judul **“EFEKTIVITAS SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL DIBANDINGKAN KOMBINASI SIKLOSPORIN-A 0,1% TOPIKAL DENGAN NATRIUM HYALURONAT TOPIKAL TERHADAP PENURUNAN KADAR INTERLEUKIN-6 AIR MATA PADA PENDERITA *DRY EYE DISEASE*”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada Suami tersayang dr. Agus Endrawanto, Sp.B, M.Kes atas dukungan yang luar biasa selama menjalani Pendidikan, anak-anak saya yang selalu mendukung dan sabar selama mejalani pendidikan, kedua orang tua saya Sakaria, S.Kom dan Walai, S.Km, kedua mertua saya Sukarti dan Mistam, serta saudara-saudara saya tersayang Dedy Kusnadi, Muhammad Risan, Muhammad Fahriyansyah serta keluarga besar atas segala doa, kesabaran, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K) dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima

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

2. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Sp.GK, Ph.D selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, Med.Ed, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani

Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

7. Para sampel penelitian saya yang telah terlibat menjadi subjek penelitian.
8. Staf Poli Mata RSP Universitas Hasanuddin dan Staf Laboratorium Penelitian RS UNHAS Lantai 6 terutama Ibu Uli yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Teman seangkatan: dr. Rahmat Priyanga Rakatama, dr. Nabita Aulia, dr. Herin Arini, dr. Liem Meysie, dan dr. Nurul Rezki yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
10. Seluruh teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
11. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita yang selalu membantu.

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

Makassar, September 2022



Desti Priani

## ABSTRAK

**DESTI PRIANI**, Efektivitas Siklosporin-A 0,1% Topikal dibandingkan Kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal dengan Natrium Hyaluronat Topikal Terhadap Penurunan Kadar Interleukin-6 Air Mata Pada Penderita *Dry Eye Disease* (dibimbing oleh Hasnah Eka, Junaedi Sirajuddin, and Burhanuddin Bahar).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal/Natrium Hyaluronat dibandingkan Siklosporin-A 0,1% Topikal terhadap penurunan kadar interleukin-6 air mata pada penderita *Dry Eye Disease* (DED).

Penelitian dilakukan dengan desain penelitian *double-masked*, acak, dan memiliki kontrol. Sesuai dengan persyaratan yang ditentukan, didapatkan partisipan sejumlah 40 mata dari 20 pasien DED derajat sedang hingga berat. Sebelum dan sesudah perlakuan, pada masing-masing kelompok dilakukan pemeriksaan derajat klinis DED berupa skor *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), *Tear Break-up Time* (TBUT), tes floresens, dan uji Schirmer I. Selain itu, dilakukan pengambilan sampel air mata untuk pemeriksaan kadar sitokin *interleukin-6* (IL-6) melalui metode ELISA. Uji beda hasil pengukuran dianalisis menggunakan uji T, uji Wilcoxon, atau uji Mann-Whitney. Sedangkan korelasi antara kadar IL-6 air mata dengan derajat keparahan DED dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman.

Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 air mata, skor OSDI, dan derajat ocular staining signifikan lebih rendah setelah mendapatkan terapi, baik siklosporin-A 0,1% topikal atau kombinasi siklosporin-A 0,1% topikal dengan natrium hyaluronat (semua nilai  $p < 0,05$ ). Terapi kombinasi lebih unggul dalam menurunkan kadar IL-6 air mata pada penderita DED. Selain itu, terdapat korelasi antara kadar IL-6 air mata dengan derajat keparahan DED berdasarkan nilai TBUT, meskipun masih lemah dan tidak bermakna secara statistik.

Kata Kunci: *Dry Eye*, Interleukin-6, Natrium-Hyaluronat, Siklosporin-A



## ABSTRACT

**DESTI PRIANI**, *The Effectiveness Of Topical 0,1% Cyclosporine-A Compared To The Combination Of Topical 0,1% Cyclosporine-A With Topical Sodium Hyaluronate On Reduction Of Interleukin-6 Level Of Tears In Patients With Dry Eye Disease (supervised by Hasnah Eka, Junaedi Sirajuddin, and Burhanuddin Bahar).*

*This study aims to determine the effectiveness of the combination of Cyclosporine-A 0.1% Topical and Sodium Hyaluronate compared to Cyclosporine-A 0.1% Topical to decrease the interleukin-6 levels of tears in patients with Dry Eye Disease (DED).*

*The study was conducted with a double-masked, randomized, and controlled study design. Following the requirements, participants obtained 40 eyes from 20 patients with moderate to severe DED. Before and after treatment, each group was examined for the clinical degree of DED in the form of Ocular Surface Disease Index (OSDI) scores, Tear Break-up Time (TBUT), fluorescence testing, and the Schirmer I test. In addition, the ELISA method collected tear samples for examining interleukin-6 (IL-6) cytokine levels. The difference between groups was analyzed using the T-test, Wilcoxon, or Mann-Whitney tests. Meanwhile, the correlation between tear IL-6 levels and the severity of DED was analyzed using the Spearman correlation test.*

*The results showed that tear IL-6 levels, OSDI scores, and degrees of ocular staining were significantly lower after receiving treatment with either topical 0.1% cyclosporine-A or the combination of topical 0.1% cyclosporine-A with sodium hyaluronate (all p-values <0.05). Combination therapy is superior in reducing tear IL-6 levels in patients with DED. In addition, there is a correlation between tear IL-6 levels and the severity of DED based on the TBUT value, although it is still weak and not statistically significant.*

**Keywords:** Cyclosporine-A, Dry Eye, Interleukin-6, Sodium-Hyaluronat

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xv
<b>BAB I</b>	<b>1</b>
<b>PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	5
1.3. TUJUAN PENELITIAN	5
1. Tujuan Umum .....	5
2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. HIPOTESIS PENELITIAN	6
1.5. MANFAAT PENELITIAN:	6
<b>BAB II</b>	<b>8</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>8</b>
<b>2.1. DRY EYE DISEASE</b>	<b>8</b>
2.1.1. Definisi <i>Dry Eye Disease</i> .....	8
2.1.2. Epidemiologi .....	9
2.1.3. Klasifikasi.....	10
2.1.4. Gejala dan Tanda Klinis .....	13
2.1.5. Pemeriksaan penunjang.....	15
2.1.6. Penatalaksanaan .....	20
2.2. ASPEK IMUNOLOGIS <i>DRY EYE DISEASE</i>	22

<b>2.3. IMUNOPATOGENESIS PADA <i>DRY EYE DISEASE</i></b>	22
<i>a. Desiccating Stress (DS)</i> .....	24
<i>b. Pengaktifan Sistem Imun Adaptif di Limfanodus</i> .....	25
<i>c. Kerusakan Permukaan Mata</i> .....	26
<b>2.4. INTERLEUKIN-6 (IL-6) PADA PENDERITA <i>DRY EYE DISEASE</i></b>	28
2.4.1. Aspek Fisiologi dan Aktivitas Biologi IL-6.....	28
2.4.2. Kadar IL-6 Pada Penderita Sindrom Mata Kering .....	29
2.4.3. Penerapan Kadar IL-6 dalam Tatalaksana <i>Dry Eye Disease</i> .....	33
<b>2.5. TERAPI SIKLOSPORIN A TOPIKAL PADA <i>DRY EYE DISEASE</i></b>	36
<b>2.6. TERAPI NATRIUM HYALURONAT TOPIKAL PADA <i>DRY EYE DISEASE</i></b>	39
<b>2.7. KERANGKA TEORI</b>	43
<b>2.8 . KERANGKA KONSEP</b>	44
<b>BAB III</b>	<b>45</b>
<b>METODE PENELITIAN</b>	<b>45</b>
3.1. DESAIN PENELITIAN	45
3.2. TEMPAT DAN WAKTU	45
3.3. POPULASI PENELITIAN	45
3.4. SAMPEL PENELITIAN	45
3.5. BESAR SAMPEL	46
3.6. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	46
1. Kriteria Inklusi .....	46
3.7. DEFINISI OPERASIONAL	47

3.8. SARANA PENELITIAN	48
3.9. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	49
3.10. CARA KERJA	50
1. Alokasi Subjek .....	50
2. Pemeriksaan Klinis dan Pengambilan Sampel .....	50
3. Analisis Sitokin IL-6 Sampel Air Mata.....	52
4. Analisis Statistik.....	54
3.11. ALUR PENELITIAN	56
3.12. WAKTU PENELITIAN	57
3.13. PERSONALIA PENELITIAN	57
3.14. ANGGARAN PENELITIAN	57
<b>BAB IV</b>	<b>58</b>
<b>HASIL PENELITIAN</b>	<b>58</b>
<b>BAB V</b>	<b>70</b>
<b>PEMBAHASAN</b>	<b>70</b>
<b>BAB VI</b>	<b>78</b>
<b>PENUTUP</b>	<b>78</b>
6.1 KESIMPULAN	78
6.2 SARAN	78
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>80</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>87</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1.	Kuesioner <i>Ocular Surface Diseases Index</i> ..... 15
2.	Derajat keparahan DED berdasarkan DEWS 2007 ..... 19
3.	Pilihan Terapi DED Berdasarkan Keparahan ..... 20
4.	Rangkuman penelitian terdahulu mengenai kadar sitokin IL-6 pada air mata penderita <i>dry eye disease</i> .. ..... 29
5.	Penelitian Klinis Penggunaan Siklosporin A Pada DED..... 37
6.	Penelitian penggunaan kombinasi Natrium Hyaluronat dan Siklosporin A Topikal pada DED..... 41
7.	Definisi operasional variabel penelitian. .... 48
8.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif. .... 48
9.	Karakteristik dasar dari partisipan penelitian ..... 59
10.	Karakteristik klinis awal dari partisipan penelitian ..... 60
11.	Perbandingan skor OSDI sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok..... 61
12.	Perbandingan nilai TBUT sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok..... 61
13.	Perbandingan derajat ocular staining sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok ..... 62
14.	Perbandingan nilai Schirmer tanpa anastesi sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok ..... 64

15. Perbandingan kadar IL-6 air mata sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok .....	65
16. Perbandingan derajat keparahan DED berdsasarkan skor OSDI sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok .....	65
17. Perbandingan derajat keparahan DED berdasarkan nilai TBUT sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok .....	66
18. Uji komparasi kadar IL-6 air mata pada beragam derajat keparahan DED berdasarkan nilai TBUT pada kedua kelompok.....	67
19. Uji korelasi antara kadar IL-6 air mata dengan derajat keparahan DED berdasarkan nilai TBUT sebelum dan sesudah perlakuan antara kedua kelompok.....	68

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1.	Klasifikasi sindrom mata kering berdasarkan etiopatogenesis ..... 11
2.	<i>Vicious Cycle</i> yang terjadi pada pasien DED ..... 12
3.	Derajat beratnya kerusakan <i>ocular surface</i> dengan pewarnaan fluorescens menggunakan pola Oxford ..... 17
4.	Tes Schirmer..... 19
5.	Hubungan respon imun innate dan adaptif selama tahap inisiasi dan perkembangan DED ..... 23
6.	Imunopatogenesis pada DED. .... 23
7.	IL-6 dalam peradangan, kekebalan, dan penyakit. .... 27
8.	Meta-analisis kadar IL-6 air mata..... 31
9.	Mekanisme kerja Siklosporin A ..... 37
10.	Mekanisme Natrium Hyaluronat pada DED ..... 40
11.	Kerangka Teori Penelitian. .... 44
12.	Kerangka Konsep Penelitian.. .... 45
13.	Alur Penelitian..... 57
14.	Distribusi derajat ocular staining sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Siklosporin-A 0,1% Topikal ..... 63
15.	Distribusi derajat ocular staining sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal dengan Natrium Hyaluronat..... 63

16. Grafik boxplot rerata kadar IL-6 air mata pada beragam derajat keparahan DED berdasarkan nilai TBUT pada kedua kelompok perlakuan ..... 67
-



## DAFTAR SINGKATAN

ADDE	: <i>Aqueous deficient dry eye</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cells</i>
ATD	: <i>Aqueous tear deficiency</i>
CD4	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
CsA	: <i>Cyclosporin-A</i>
CXCL	: <i>Chemokine (C-X-C motif) ligand</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DED	: <i>Dry Eye Disease</i>
DEWS	: <i>Dry Eye Workshop</i>
EDE	: <i>Evaporative dry eye</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GVHD	: <i>Graft Versus Host Disease</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LAM	: <i>Lapisan Air Mata</i>
LASIK	: <i>Laser Assisted In Situ Keratomileusis</i>
LFU	: <i>Lacrimal function unit</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MGD	: <i>Meibomian Gland Dysfunction</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NLR	: <i>NOD-like receptors</i>
OSDI	: <i>Ocular Surface Disease Index</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular pattern molecules</i>
PRR	: <i>pattern recognition receptors</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SS	: <i>Sjogren's syndrome</i>
TBUT	: <i>Tear breakup time</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
Th17	: <i>T helper 17</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TSP-1	: <i>Thrombospondin-1</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. LATAR BELAKANG**

Penyakit mata kering (*Dry Eye Disease*, DED) adalah penyakit radang permukaan mata yang umum dan secara signifikan memengaruhi kualitas hidup. Disfungsi Unit Lakrimal Fungsional (LFU) mengubah komposisi air mata dan merusak homeostasis permukaan mata, serta dapat memfasilitasi peradangan kronis dan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, terapi yang paling efektif hingga saat ini ditujukan untuk mengurangi peradangan dan mengembalikan lapisan air mata yang normal. Peran patogenik sel CD4+T serta kompleksitas faktor imun innate dan adaptif yang terlibat pada DED telah diketahui dalam perkembangan penyakit ini. Data tersebut mendukung hipotesis bahwa mata kering adalah penyakit autoimun terlokalisasi yang berasal dari ketidakseimbangan jalur imunoregulasi dan jalur proinflamasi pada area permukaan mata (Stern et al., 2013).

Studi terbaru menunjukkan bahwa peradangan memainkan peran penting dalam patogenesis DED (Lam H et al, 2009; Lee S.Y et al, 2013). Gejala mata kering dapat disebabkan oleh adanya gangguan respon imun fisiologis yang menyebabkan menurunnya stabilitas lapisan air mata dan hiperosmolaritas air mata. Kebutuhan untuk melanjutkan terapi antiinflamasi sebagian dapat ditentukan oleh sejauh mana faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin dan defisiensi produksi air atau lipid atau mukus terkait usia berkontribusi pada kronisitas penyakit ini. Berbagai penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar

interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 dan *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  dalam film air mata dan epitel konjungtiva pada pasien DED. Selain itu, beberapa di antaranya terkait dengan tingkat keparahan penyakit dan berkorelasi dengan berbagai parameter lapisan air mata dan permukaan mata (Pflugfelder S.C et al, 1999; Yoon K.C et al, 2007; Massingale M.L et al, 2009; Wu Xingdi et al, 2020).

Berbagai pemeriksaan dapat digunakan untuk mendiagnosis DED baik secara subjektif maupun objektif. Untuk subjektif sendiri dapat dilakukan penilaian kuisioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) dan *Dry Eye Questionnaire-5* (DEQ-5) sebagai bagian dari kriteria diagnostic *dry eye* menurut DEWS II (Wang, Xue, and Craig 2019). Pemeriksaan objektif dapat dilakukan pemeriksaan seperti seperti *tear film break up time* (TBUT), *ocular surface staining*, pengukuran volume sekresi air mata menggunakan tes schirmer, dan pemeriksaan osmolaritas air mata.

Berbagai terapi medikamentosa kini telah digunakan untuk terapi DED selama bertahun-tahun, seperti penggunaan artificial tears, *tear preservation*, obat yang menstimulasi produksi air mata, dan obat yang menurunkan atau menghambat respon inflamasi pada mata, namun hanya sedikit obat yang bertujuan untuk memulihkan osmolaritas air mata yang normal dan mengurangi kerusakan permukaan mata lebih lanjut. (Ambroziak, 2016)

Keberadaan sitokin pro inflamasi telah diketahui memiliki kontribusi penting dalam terjadinya DED. Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya sitokin di kornea (IL-1 $\beta$  dan CXC motif *chemokine ligand* (CXCL) 10) dan konjungtiva (IL-1 $\beta$ , CXCL10, IL-6, *tumor necrosis factor*- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-12 $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$ ) pada

penderita DED melalui aktivasi jalur *Toll like receptor 4* (TLR4) (Heidari et al., 2019). Sitokin IL-6 diketahui memiliki peran sebagai imunostimulator, di mana ia dapat menginduksi aktivasi sel Th17 sehingga memicu respon inflamasi permukaan okular yang semakin parah (Liu *et al*, 2017). Hal ini diperkuat dengan beberapa hasil penelitian yang menunjukkan kadar IL-6 ini ditemukan meningkat seiring dengan peningkatan sitokin pro inflamasi lainnya seperti IL-1, IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A, dan TNF- $\alpha$  (Benítez-Del-Castillo et al., 2017; Cocho et al., 2016; Lee et al., 2013; Massingale et al., 2009; Liu *et al*, 2017; Nair et al., 2018). Liu *et al* (2017) dan Sun *et al* (2013) telah menemukan terdapat hubungan korelasi positif antara kadar IL-6 pada air mata pasien DED dengan skor OSDI dan *Corneal Flourescein Staining* serta hubungan korelasi negatif antara kadar sitokin tersebut dengan uji Schirmer dan *Tear Breakup Time*.

Sitokin IL-6 telah diketahui terlibat pada semua tahap patogenesis penting dari DED, tidak seperti sitokin pro inflamasi lainnya yang hanya terlibat pada tahap tertentu. Sitokin ini terlibat dalam tahap *afferent arm* DED dimana ia disekresikan oleh sel-sel permukaan mata yang mengalami cedera akibat *dessicating stress* hingga mengaktivasi sel APC (Chauhan *and* Dana, 2009). Pada limfodous, sel-sel APC ini juga mengeluarkan sitokin IL-6 untuk mengaktivasi sel T naif menjadi sel Th 17 yang mempunyai peran penting dalam autoimunitas dan kronisitas DED (Chauhan *and* Dana, 2009; Stern *et al*, 2013). Pada tahap *effeent arm*, keberadaan sitokin IL-17 mengakibatkan aktivasi sel-sel inflamatori yang semakin intens dan menyebabkan kerusakan sel-sel permukaan mata yang semakin parah. Kerusakan ini ditandai dengan pelepasan sitokin, diantaranya IL-6 sehingga menjadi sebuah

siklus patologis (De Paiva *et al*, 2009; Tanaka *et al*, 2014). Sehingga kami menduga keberadaan sitokin IL-6 mempunyai kaitan erat dengan derajat keparahan klinis DED.

Sitokin IL-6 ini juga telah menjadi target terapi dalam beberapa studi mengenai obat-obatan pada DED. Beberapa terapi seperti analog artemisinin, Visomitin (SkQ1), Thrombospondin-1, terapi stem sel mesenkimal, dan tofacitinib bekerja dengan memodulasi IL-6 pada DED (Baiula and Spampinato, 2021). Selain itu, terdapat Siklosporin-A (*Cyclosporin-A*, CsA) yang juga telah digunakan sebagai antiinflamasi dan antiapoptosis yang efektif pada DED dan mudah ditemukan di Indonesia. Beberapa studi telah menunjukkan penurunan kadar IL-6 pada pasien DED sedang-berat yang diobati dengan 0,05% CsA selama 3-6 bulan (Turner *et al*, 2000; Byun *et al*, 2012, Kang *et al*, 2020). Di satu sisi, natrium hyaluronate telah muncul sebagai pilihan dalam terapi air mata artifisial dan telah terbukti menghasilkan peningkatan DED yang subjektif dan objektif (Ang *et al*., 2017). Dalam sebuah studi meta-analisis terkini menunjukkan bahwa kelompok Natrium Hyaluronat secara signifikan meningkatkan produksi air mata (berdasarkan uji Schirmer) dibandingkan dengan kelompok non-natrium hyaluronat (SMD 0,18; 95% CI 0,03, 0,33) dengan heterogenitas rendah ( $I^2 = 0,0\%$ ,  $p = 0,632$ ) (Yang *et al*, 2021). Hanya saja, sejauh penelusuran kami belum ada studi yang membandingkan efektivitas Siklosporin-A 0,1% Topikal dibandingkan Kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal dengan natrium hyaluronat topikal terhadap parameter klinis yang lebih lengkap pada pasien DED. Oleh karena itu, proposal ini bertujuan untuk mengetahui bagaimanakah efektivitas Siklosporin-A

0,1% Topikal dibandingkan Kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal dengan natrium hyaluronat topikal terhadap penurunan kadar interleukin-6 air mata pada penderita DED.

## **I.2. RUMUSAN MASALAH**

Bagaimanakah efektivitas Siklosporin-A 0,1% Topikal dibandingkan Kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal dengan natrium hyaluronat topikal terhadap penurunan kadar interleukin-6 air mata pada penderita *Dry Eye Disease*?

## **I.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui efektivitas kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal/Natrium Hyaluronat dibandingkan Siklosporin-A 0,1% Topikal terhadap penurunan kadar interleukin-6 air mata pada penderita DED.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar Interleukin-6 air mata setelah terapi Siklosporin-A 0,1% Topikal pada penderita *Dry Eye Disease*.
- b. Mengetahui kadar Interleukin-6 air mata setelah terapi kombinasi Siklosporin-A 0,1% Topikal dengan natrium hyaluronat topikal pada penderita *Dry Eye Disease*
- c. Mengetahui perbedaan kadar Interleukin-6 air mata setelah terapi kombinasi Siklosporin-A 0,1% topikal + Natrium Hyaluronat dibandingkan dengan terapi Siklosporin-A 0,1% topikal pada penderita *Dry Eye Disease*.

- d. Mengetahui korelasi antara kadar Interleukin-6 air mata dengan derajat keparahan *Dry Eye Disease* berdasarkan nilai TBUT.

#### **I.4. HIPOTESIS PENELITIAN**

- a. Kadar Interleukin-6 air mata lebih rendah setelah terapi Siklosporin-A 0,1% topikal pada penderita *Dry Eye Disease*.
- b. Kadar Interleukin-6 air mata lebih rendah setelah terapi kombinasi Siklosporin-A 0,1% topikal dengan natrium hyaluronat topikal pada penderita *Dry Eye Disease*.
- c. Kadar Interleukin-6 air mata lebih rendah setelah terapi kombinasi Siklosporin-A 0,1% topikal dengan Natrium Hyaluronat topikal dibandingkan terapi Siklosporin-A 0,1% topikal pada penderita *Dry Eye Disease*.
- d. Ada korelasi antara peningkatan kadar Interleukin-6 air mata dengan derajat keparahan *Dry Eye Disease* berdasarkan nilai TBUT.

#### **I.5. MANFAAT PENELITIAN:**

1. Manfaat Keilmuan :
  - Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar Interleukin-6 dengan derajat keparahan klinis penderita DED.
  - Memberikan informasi bahwa proses inflamasi terjadi pada berbagai derajat DED.
  - Memberikan informasi tambahan mekanisme kerja CsA topikal melalui modulasi sitokin IL-6.

2. Manfaat Aplikasi Klinis :

- Menjadi dasar untuk prognosis derajat keparahan klinis DED berdasarkan kadar Interleukin-6.
- Menjadi dasar untuk terapi DED yang berbasis sitokin (imunomodulator) dan terapi anti inflamasi, khususnya yang menggunakan Siklosporin-A.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. *DRY EYE DISEASE***

##### **2.1.1. Definisi *Dry Eye Disease***

*Dry Eye Disease* (DED) menurut *International Dry Eye Workshop* (DEWS) pada tahun 2007 didefinisikan sebagai penyakit multifaktorial pada lapisan ocular surface yang menghasilkan gejala ketidaknyamanan, gangguan penglihatan dan ketidakstabilan lapisan air mata, yang disertai dengan peningkatan osmolaritas pada lapisan air mata dan faktor peradangan pada ocular surface mata (DEWS, 2007). Keadaan ini menyebabkan terjadinya kerusakan pada permukaan mata interpalpebral dan berhubungan dengan berbagai gejala yang mencerminkan ketidaknyamanan pada area mata. Sindrom mata kering adalah kondisi umum yang ditandai dengan peradangan pada permukaan mata dan kelenjar lakrimal.

Definisi DED kembali direvisi pada tahun 2017, tidak hanya itu klasifikasi DED juga dibuat lebih spesifik dalam laporan DEWS II. Kemudian, DED didefinisikan sebagai "Penyakit multifaktorial pada permukaan okuler yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata, dan disertai dengan gejala mata, di mana terdapat ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, peradangan dan kerusakan permukaan okuler, dan kelainan neurosensori yang berperan sebagai penyebabnya." (Craig et al. 2017).

Definisi terbaru ini pada dasarnya merupakan sedikit revisi dari DEWS sebelumnya, yang menggunakan istilah " homeostasis lapisan air mata " untuk menunjukkan bahwa berbagai faktor yang dapat mempengaruhi homeostasis tersebut. Definisi terbaru ini mengikuti definisi sebelumnya dengan menjelaskan faktor-faktor yang penting dalam patogenesis DED, yang meliputi ketidakstabilan lapisan air mata, hiperosmolaritas, inflamasi dan kerusakan permukaan okuler, serta kelainan neurosensori. Sedangkan, skema klasifikasi yang baru diusulkan mempertimbangkan kasus-kasus di mana pasien menunjukkan gejala DED tanpa ditemukannya tanda DED yang jelas, atau menunjukkan gejala yang bukan karakteristik DED. Pada akhirnya kondisi tersebut dianggap terkait dengan penurunan sensitivitas kornea (kondisi neurotropik)(Shimazaki 2018).

### **2.1.2. Epidemiologi**

*Dry eye disease* merupakan salah satu kondisi mata yang paling sering ditemukan dan alasan utama pasien mencari pengobatan terutama pada orang tua. Pada studi epidemiologi yang telah dilakukan pada populasi yang bervariasi, prevalensi gejala *dry eye* sebesar 6% pada populasi Australia berusia 40 tahun atau lebih, hingga mencapai 15% pada populasi di atas 65 tahun di Maryland, Amerika Serikat. Studi berbasis populasi "The Beaver Dam" menyatakan bahwa prevalensi *dry eye disease* sebanyak 14% pada orang dewasa dengan rentang umur 48-91 tahun. Studi ini juga menemukan bahwa *dry eye* lebih banyak terjadi pada perempuan (16,7%) dibandingkan laki-laki (11,4%). (Gayton, 2009). Di Makassar

sendiri, kasus *dry eye disease* juga ditemukan lebih banyak pada perempuan dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki sekitar 2:1 (Syawal, 2005)

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa penyakit ini lebih umum di antara wanita (terutama pasca menopause) dan populasi lansia. Selain itu, sekelompok faktor risiko telah dilaporkan terkait dengan DED termasuk faktor lingkungan seperti suhu ekstrim dan pengurangan kelembaban relatif, penggunaan monitor (PC dan Laptop), merokok, operasi refraksi seperti LASIK, pemakaian lensa kontak, dan penggunaan obat-obatan tertentu seperti antihistamin, beta-blocker dan kontrasepsi oral (Shanti et al., 2020).

### **2.1.3. Klasifikasi**

Klasifikasi *dry eye disease* berdasarkan etiopatogenesisnya dibagi menjadi *dry eye* karena defisiensi lapisan aqueous dan *dry eye* karena evaporasi. Penyebab utama hiperosmolaritas pada lapisan air mata adalah penurunan aliran air mata (*low lacrimal flow*) akibat kegagalan kerja kelenjar lakrimal dan peningkatan penguapan cairan air mata seperti yang dijelaskan di bawah ini (Craig et al. 2017):

#### **a. *Dry Eye* karena Defisiensi Lapisan Aqueous (*aqueous tear deficient dry eye [ADDE]*)**

*Aqueous Tear Defficient Dry Eye* menyiratkan bahwa mata kering disebabkan oleh kegagalan sekresi air mata lakrimal. Pada segala bentuk mata kering akibat kerusakan atau disfungsi asinar lakrimal, kekeringan terjadi akibat berkurangnya sekresi dan volume air mata lakrimal (Baudouin et al., 2018; Craig et al. 2017).

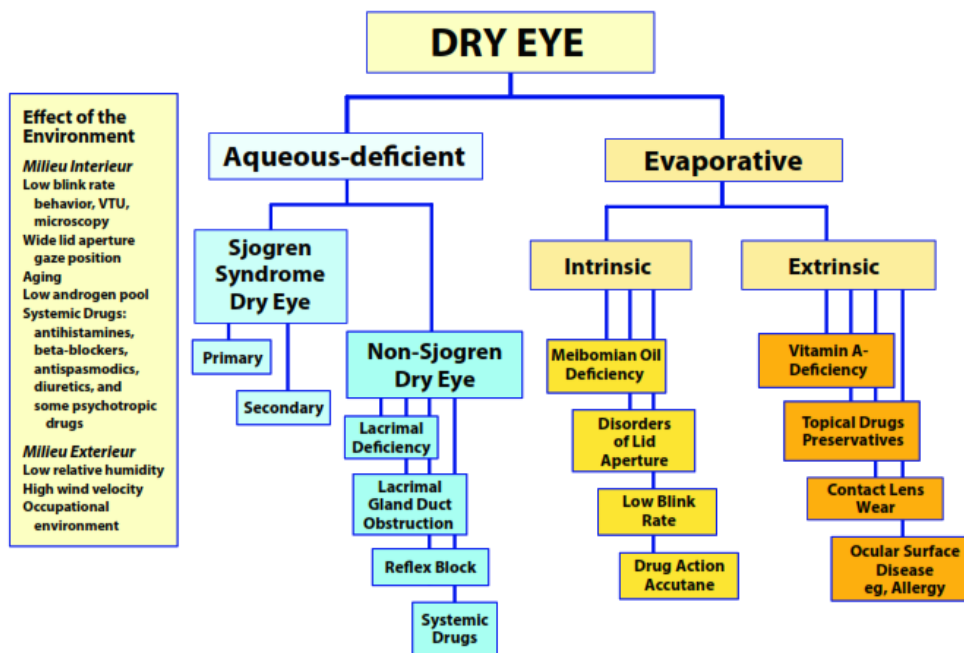
Hal ini menyebabkan hiperosmolaritas air mata, karena, meskipun air menguap dari permukaan mata dengan kecepatan normal, air berasal dari kolam air mata berair yang berkurang. *Tear-lmhiperosmolaritas* menyebabkan hiperosmolaritas sel epitel permukaan mata dan menstimulasi kaskade peristiwa inflamasi yang melibatkan MAP kinase dan jalur pensinyalan NFkB dan pembentukan sitokin inflamasi (interleukin (IL) -1, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  dan matriks metaloproteinase (MMP-9). Ketika disfungsi lakrimal disebabkan oleh infiltrasi kelenjar lakrimal dan inflamasi, mediator inflamasi yang dihasilkan di kelenjar diasumsikan menemukan jalannya ke dalam air mata dan dikirim ke permukaan mata. Namun, ketika mediator tersebut terdeteksi pada air mata, biasanya tidak mungkin untuk mengetahui apakah mediator tersebut berasal dari kelenjar lakrimal itu sendiri atau dari permukaan mata (konjungtiva dan kornea) (Lee et al, 2004; Baudouin et al., 2018).

#### **b. Mata Kering karena evaporasi (*evaporative dry eye [EDE]*)**

Mata kering karena evaporasi terjadi akibat kehilangan air yang berlebihan dari permukaan mata yang terbuka dengan adanya fungsi sekretori lakrimal yang normal. Penyebabnya digambarkan sebagai intrinsik, di mana mereka disebabkan oleh penyakit intrinsik yang mempengaruhi struktur atau dinamika kelopak mata, atau ekstrinsik, di mana penyakit permukaan mata terjadi karena beberapa paparan eksogen dari lingkungan. Batas antara kedua kategori ini masih kabur (Baudouin et al., 2018; Craig et al. 2017; Nelson et al. 2017).

Meningkatnya penguapan dapat dipengaruhi oleh keadaan lingkungan dengan kelembapan rendah, aliran udara yang tinggi dan keadaan pasien yang

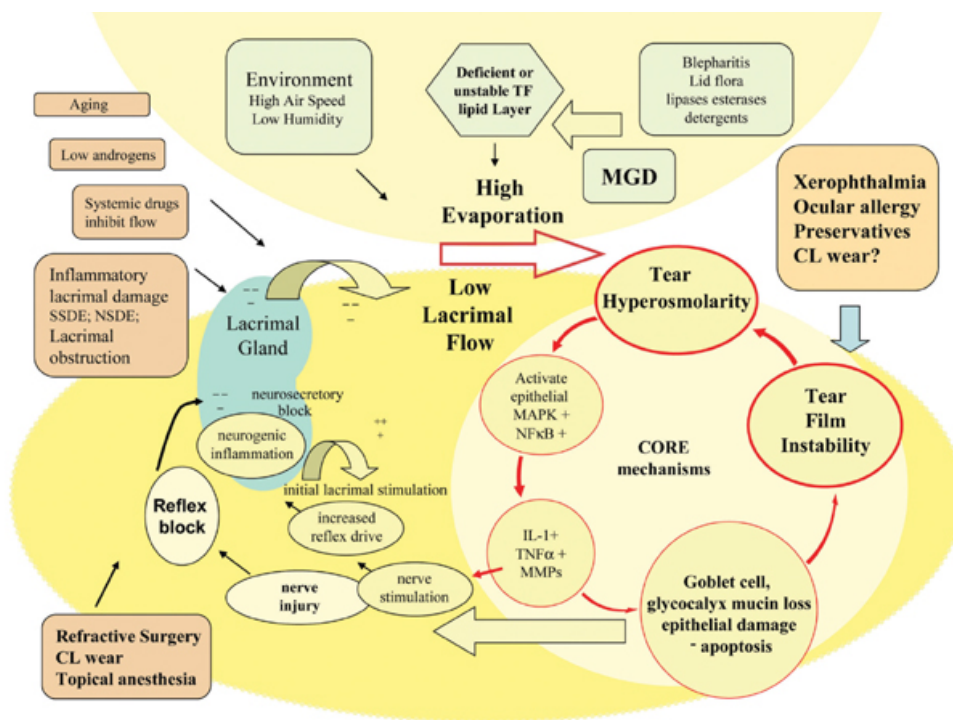
mengalami *Meibomian Gland Dysfunction* (MGD). Kondisi tersebut akan menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata. Kondisi hiperosmolaritas ini kemudian akan berkembang menyebabkan rusaknya permukaan okuler secara langsung dan menginduksi proses inflamasi. Faktor lain misalnya stres pada permukaan okuler diantaranya faktor lingkungan, infeksi, stres endogen, antigen, faktor genetik dianggap sebagai mekanisme pemicu patogenesis dari DED (Craig et al. 2017; Nelson et al. 2017; Messmer 2015; S. Pflugfelder and de Paiva 2017).



**Gambar 1.** Klasifikasi *Dry Eye Disease* berdasarkan etiopatogenesis (DEWS, 2017).

Sitokin proinflamasi, kemokin, dan matriks metaloproteinase menyebabkan penyebaran sel T helper secara autoreaktif yang menyusup ke permukaan okuler dan kelenjar air mata. Hiperosmolaritas lapisan air mata disertai keberadaan mediator inflamasi dapat menyebabkan kerusakan pada sel epitel, *surface microvilli*, *barrier function*, glikokaliks, dan sel goblet. Kombinasi kerusakan sel

epitel, abnormalitas lapisan lipid, abnormalitas mekanisme berkedip, rusaknya glikokaliks, hilangnya *gel-forming mucins*, dan penurunan produksi volume air mata dapat menyebabkan hilangnya lubrikasi antara bola mata dan kelopak mata, yang kemudian mengakibatkan peningkatan gesekan serta menimbulkan gejala DED. Proses ini menghasilkan *vicious cycle* kerusakan pada permukaan okuler dan proses inflamasi. Siklus patomekanisme ini digambarkan sebagai *vicious cycle of DED* (Gambar 2) (Craig et al. 2017; Iskandar 2020; Messmer 2015; Nelson et al. 2017).



**Gambar 2.** *Vicious Cycle* yang terjadi pada pasien DED (DEWS, 2017).

#### 2.1.4. Gejala dan Tanda Klinis

Gejala subjektif yang terkait dengan mata kering termasuk rasa terbakar pada mata, sensasi benda asing, rasa berpasir, sensasi menyengat, gatal, nyeri,

fotofobia, dan penglihatan kabur. Adapun tanda yang dapat ditemui saat memeriksa pasien dengan DED yaitu sebagai berikut (Messmer 2015) :

- Konjungtiva hiperemis yang terlihat samar maupun jelas terutama di area lipatan konjungtiva temporal sejajar dengan tepi kelopak mata mengindikasikan kondisi DED.
- Terkadang disertai dengan tanda adanya kerusakan pada permukaan okuler berupa erosi punggat epitel kornea (*superficial punctate keratitis*) yang khas pada *dry eye disease*.
- Meniskus lapisan air mata bagian bawah berkurang.
- Seringkali terdapat tanda-tanda disfungsi kelenjar meibom dengan bagian tepi kelopak mata yang menebal dan tampak telangiectasia. Lubang kelenjar meibom tampak terhalang oleh *cloudy, granular/ solid secretion* yang hanya dapat diekspresikan dengan memberikan tekanan yang cukup besar pada kelopak mata bawah. Jika disfungsi kelenjar meibom dikaitkan dengan peradangan, mungkin akan ditemukan *blepharitis* (peradangan pada tepi kelopak mata) atau *meibomitis* (peradangan pada kelenjar meibom).
- Pada stadium lanjut atau dalam bentuk penyakit yang parah diantaranya jaringan parut konjungtiva atau komplikasi kornea berupa sikatrik kornea dapat terjadi.
- Selain itu, terkadang DED memiliki klinis *filamentary keratitis*, defek epitel persisten, ulserasi, atau bahkan perforasi kornea. Komplikasi berat dari DED sebenarnya jarang ditemui dan hanya ditemukan pada kasus dengan sindrom Sjögren primer atau sekunder, *graft-versus-host disease*, *ichthyosis*, sindrom

Stevens-Johnson, dan *xerophthalmia*. Kondisi ini bahkan dapat menyebabkan hilangnya fungsi penglihatan.

### **2.1.5. Pemeriksaan penunjang**

Berbagai tes dapat digunakan untuk evaluasi pasien dengan suspek *dry eye*, baik itu secara subyektif maupun obyektif. Telah dibuktikan bahwa tidak semua pasien yang bergejala yang terbukti memiliki tanda obyektif *dry eye disease*. Hal ini erat kaitannya dengan gejala yang dirasakan, serta etiologi dan patofisiologi *dry eye disease* (Khanal dkk, 2008). Hal ini serupa dengan yang dikemukakan oleh Messmer, Kampik, dan Hoops bahwa temuan klinis subyektif dan objektif tidak selalu berkorelasi. Ada pasien yang mengeluhkan rasa sangat tidak nyaman pada mata namun tidak didapatkan tanda klinis yang signifikan, begitu pula sebaliknya. (Messmer, 2015; Messmer, Hoops, and Kampik, 2005)

#### **1. Penilaian subyektif**

Kuesioner seperti *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) merupakan salah satu alat untuk mendeteksi dan membuat tingkatan *dry eye*. OSDI dikembangkan oleh Outcomes Research Group (OSDI®, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) dan terdiri atas 12 pertanyaan yang didesain untuk memberikan penilaian secara cepat gejala iritasi okuler yang konsisten dengan *dry eye*, dan efeknya terhadap fungsi penglihatan. Pertanyaan-pertanyaan dibagi dalam tiga kategori utama yaitu berhubungan dengan fungsi penglihatan, gejala-gejala okular, dan pengaruh lingkungan. Ke-12 item yang terdapat dalam kuisisioner OSDI dibagi dalam 4 gradasi skala 0-4; 0 = tidak ada sama sekali, 1 = kadang kala, 2 = setengah waktu, 3 = hampir seluruh waktu, 4 = setiap saat / selalu. Total skor OSDI dikalkulasi



berdasarkan formula: OSDI = (jumlah skor untuk semua jawaban pertanyaan x 100) / (jumlah total pertanyaan yang dijawab x 4). Nilai yang diperoleh berada pada skala 0-100, dimana 0 – 12 normal, 13 – 22 ringan, 23-32 sedang, dan 33 - 100 berat. (Vroman et al., 2005).

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

Subtotal skor untuk jawaban 1 – 5 (A)

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

Subtotal skor untuk jawaban 6 – 9 (B)

Apakah anda pernah mengalami rasa tidak nyaman di mata saat berada pada kondisi sebagai berikut dalam 1	Selalu sepanjang hari	Sebagian besar hari	Separuh hari	Kadang-kadang	Tidak pernah	Tidak melakukan

<b>minggu terakhir?</b>						
10. Kondisi berangin?	4	3	2	1	0	N/A
11. Tempat atau ruangan dengan kelembaban rendah (sangat kering)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Tempat dengan pendingin ruangan?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal skor untuk jawaban 10 – 12 (C)

**Tabel 1.** Kuesioner *Ocular Surface Diseases Index* (Vroman et al., 2005)

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

Subtotal A, B, dan C untuk memperoleh nilai D  
(D = Jumlah skor semua pertanyaan yang dijawab)

Total Jumlah pertanyaan yang dijawab  
(E = Tidak termasuk pertanyaan yang dijawab N/A)

OSDI dinilai dengan skor 0 sampai 100. Semakin tinggi skornya menunjukkan kerusakan yang lebih parah. Indeks tersebut menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas dalam membedakan antara subjek normal dan penderita *dry eye disease*. OSDI dianggap instrumen yang valid dan andal untuk mengukur DED (hasilnya bisa jadi normal, ringan hingga sedang, dan berat) serta berpengaruh pada fungsi terkait penglihatan (Schiffman, 2000)





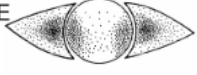
## 2. Penilaian Objektif

### a. Pewarnaan fluorescens

Tujuan pemberian fluoresin adalah untuk mendapatkan pewarnaan yang cukup pada permukaan konjungtiva dan kornea yang mengalami kerusakan epitel seluler. Setelah diberi fluorescens, pasien diminta untuk menutup mata secara perlahan dan memutar bola mata sehingga warna fluoresin dapat menyebar ke

seluruh permukaan mata kemudian pola diamati di slit lamp dengan menggunakan filter *cobalt blue* (Nelson, 2006 and Djalilian et al., 2005).

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

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

**Gambar 3.** Derajat beratnya kerusakan *ocular surface* dengan pewarnaan fluorescens menggunakan pola Oxford. (Asbell, 2006 dan Rossi, 2011)

**b. Tes *tear break-up time* Invasive *tear break-up time* (TBUT)**

*Tear break-up time* adalah waktu antara suatu kedipan beberapa saat setelah kelopak mata terbuka hingga timbulnya *dry spot* pertama pada kornea. Cara yang digunakan yaitu strip fluoresin diletakkan pada konjungtiva forniks inferior lalu dilepaskan. Penderita diminta berkedip sebanyak 3 kali lalu diminta melihat lurus ke depan tanpa berkedip. Evaluasi *tear film* dengan menggunakan filter *cobalt blue*

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

### c. Tes Schirmer

Tujuan tes ini adalah untuk menilai fungsi sekresi kelenjar lakrimal utama. Tes Schirmer I digunakan untuk menilai sekresi refleks akibat rangsangan pada konjungtiva. Tes ini dilakukan pada pencahayaan ruangan biasa tanpa didahului pemberian anestesi topikal. Apabila didahului pemberian anestesi topikal, maka tes ini untuk menilai sekresi basal, yang dikenal pula dengan nama Tes Jones. Tes Schirmer II digunakan untuk menilai refleks secara maksimal dengan melakukan rangsangan pada mukosa nasal. Metode kerjanya ialah dengan memasukkan kertas strip Schirmer (kertas saring Whatmann) ke dalam sakkus konjungtiva inferior pada batas sepertiga temporal dari palpebra inferior. Mata pasien dibiarkan terbuka dan diperbolehkan berkedip. Pada tes Schirmer I, strip dilepaskan setelah 5 menit dan panjang kertas saring yang basah diukur. Pemeriksaan ini memberikan hasil normal bila kertas saring basah sepanjang  $>15$  mm. (Patel dan Blades, 2003; Kaercher dan Bron, 2008; Yokoi, 2013).



**Gambar 4.** Tes Schirmer (Wong, 2010)

Berdasarkan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang, dapat dilakukan skoring derajat keparahan DED. Menurut *Dry Eye Workshop* (DEWS) 2007, derajat keparahan DED terdiri dari empat tingkatan, dari yang teringan (level 1) hingga yang terberat (level 4) sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Derajat keparahan DED berdasarkan DEWS 2007 (Foulks, 2007).

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

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

### 2.1.6. Penatalaksanaan

Tujuan utama dalam manajemen terapi DED adalah mengembalikan homeostasis lapisan air mata dengan melibatkan upaya pemutusan dari *vicious cycle of DED*. Meskipun telah terdapat rekomendasi manajemen dan pengobatan

sesuai derajat tingkat keparahan DED, namun heterogenitas populasi pasien DED mengharuskan praktisi mengelola dan merawat pasien berdasarkan profil tiap individu, karakteristik DED, dan respon terapi. Terapi topikal tambahan yang efektif dan murah juga diperlukan dalam manajemen DED (Nelson et al. 2017).

Penatalaksanaan DED berdasarkan derajat keparahannya bisa dilihat pada Tabel 3. Terlihat dengan jelas bahwa pemberian imunomodulator topikal memiliki tempat dalam penatalaksanaan DED sedang, selain dengan pemberian *artificial tears*.

**Tabel 3.** Pilihan Terapi DED Berdasarkan Keparahan (Al Rajhi et al, 2018).

<p><b>Ringan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edukasi mengenai kondisi penyakitnya, tatalaksana, pengobatan, dan prognosisnya.</li> <li>• Modifikasi faktor lingkungan seperti kelembaban dan paparan asap rokok</li> <li>• Edukasi untuk memodifikasi diet (termasuk pemberian suplemen oral asam lemak esensial)</li> <li>• Identifikasi dan mengeliminasi/modifikasi obat pemicu, baik sistemik maupun topical</li> <li>• Pemberian lubrikan dengan beragam tipe (pada kelainan MGD, disarankan lubrikan yang mengandung lemak)</li> <li>• Pembersihan dan kompres kelopak mata dengan beragam tipenya</li> </ul> <p><b>Sedang</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penggunaan lubrikan mata tanpa pengawet untuk meminimalisir toksisitas akibat pengawet</li> <li>• Pengobatan dengan minyak pohon teh untuk <i>Demodex</i> (jika ada)</li> <li>• Konservasi air mata <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oklusi punktal</li> <li>○ Kacamata pelembab ruangan</li> </ul> </li> <li>• Terapi semalaman (missal dengan minyak atau alat pelembab ruangan)</li> <li>• Di ruang praktek, pemanasan dan ekspresi fisik kelenjar meibom (termasuk terapi yang dibantu dengan alat seperti Lipiflow atau terapi pulsasi cahaya intensif)</li> <li>• Di ruang praktek, terapi pulsasi cahaya intensif untuk kelainan MGD</li> <li>• Meresepkan obat untuk penatalaksanaan DED <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antibiotik topical atau kombinasi antibiotic/steroid yang diberikan di margo palpebra untuk kasus blefaritis anterior (jika ada)</li> <li>○ Kortikosteroid topical (durasi singkat)</li> <li>○ Sekretagog topical</li> <li>○ Obat imunomodulator nonglukokortikoid topical (missal siklosporin)</li> <li>○ Obat antagonis LFA-1 topikal (misal lifitegrast)</li> <li>○ Makrolid oral atau antibiotic tetrasiklin</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Berat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekretagog oral</li> <li>• Tetes mata serum autolog/alogenik</li> </ul>
---

- Pemberian terapi lensa kontak
  - Lensa *soft bandage*
  - Lensa sclera yang rigid
- Kortikosteroid topical jangka panjang
- Cangkok membrane amnion
- Operasi oklusi punktal
- Terapi pembedahan lainnya (misal tarsorafi, transplantasi kelenjar saliva)

## **2.2. ASPEK IMUNOLOGIS *DRY EYE DISEASE***

*Dry Eye Disease* (DED) adalah penyakit permukaan mata yang lazim terkait dengan keluhan ketidaknyamanan pada mata, kelelahan dan nyeri kronis, disertai kabur dan penglihatan yang berfluktuasi adalah gejala yang paling banyak dilaporkan. Pasien dengan mata kering yang parah mungkin mengalami ulserasi kornea berulang yang menyebabkan penglihatan berkurang, dan dalam beberapa kasus dapat terjadi kebutaan. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa mata kering adalah penyakit inflamasi berbasis autoimun pada permukaan mata. (Stern et al, 2013)

Peningkatan osmolaritas lapisan air mata, mungkin dipicu oleh disfungsi sekresi air mata (mata kering yang kekurangan air mata) dan/atau penguapan air yang berlebihan dengan fungsi sekresi lakrimal yang normal (mata kering evaporatif) dapat menyebabkan hiperosmosis, *dessicating stress*, dan stress mekanik/gesekan (karena hilangnya hidrasi/lubrikasi), juga memicu kejadian awal inflamasi innate (DEWS, 2007)

## **2.3. IMUNOPATOGENESIS PADA *DRY EYE DISEASE***

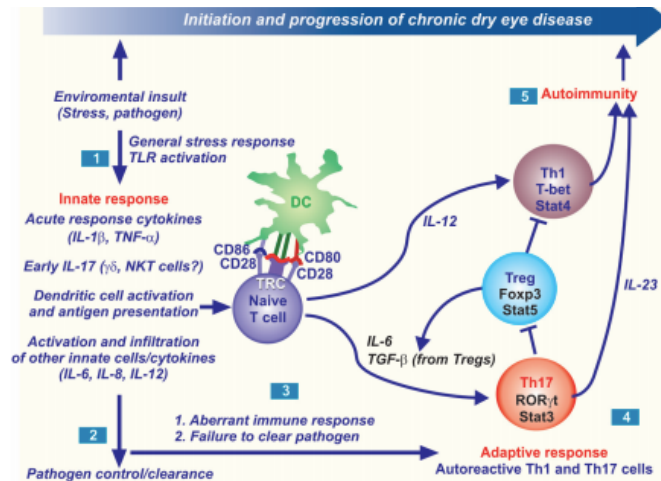
Respon imun innate adalah pertahanan lini pertama terhadap infeksi, tetapi juga dapat menyebabkan perkembangan autoimunitas. Sistem imun innate

mengenal lingkungan mikro menggunakan beberapa kelas ikatan membran atau *pattern recognition receptors* (PRR) sitosol, misalnya *Toll-like receptors* (TLR), *NOD-like receptors* (NLR), yang dirancang untuk mengenali produk mikroba yang dimaksud sebagai pola molekuler terkait patogen (PAMPs). PRR diekspresikan dalam jaringan permukaan mata. (Pearlman, 2008; Rodriguez-Martinez, 2005)

PRR diberi sinyal oleh sel epitel dan APC, termasuk makrofag dan / atau sel dendritik (DC) yang menstimulasi ekspresi sitokin proinflamasi dan selanjutnya mengaktivasi APC diperlukan untuk pengembangan respon imun adaptif yang efisien. Sehubungan dengan autoimunitas, APC matur berhubungan dengan *self-antigen* yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan limfosit autoreaktif, tetapi hanya jika APC juga mengekspresikan molekul kostimulator, seperti CD80 / 86. (Stern et al, 2013)

*Antigen Presenting Cell* (APC) adalah penghubung penting antara respons innate yang relatif non-spesifik dan respons imun adaptif antigen-spesifik (Gambar 5). Selama terjadinya mata kering, aktivasi respon imun innate mendasari infiltrasi sel CD4 + T yang ada dalam unit fungsional lakrimal (LFU; konjungtiva, kornea, lakrimal dan kelenjar meibom), yang berhubungan dengan penurunan produksi air mata dan perubahan patologis dalam jaringan permukaan mata, termasuk peningkatan apoptosis sel epitel dan kehilangan sel goblet yang mensekresi musin. (Niederhorn et al, 2006., Kunert et al, 2000)

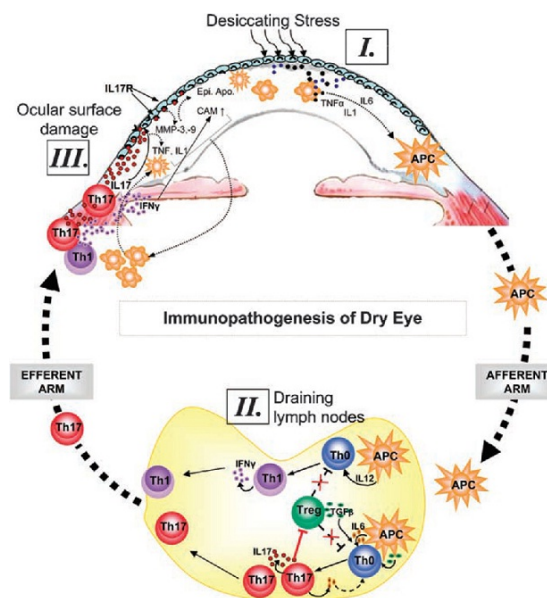




**Gambar 5.** Hubungan respon imun innate dan adaptif selama tahap inisiasi dan perkembangan DED (Stern et al, 2013)

Secara umum ada 3 tahap yang terjadi dalam imunopatogenesis pada DED

yang telah diteliti pada hewan percobaan, yaitu *desiccating stress*, pengaktifan sistem imun adaptif di limfanodus, dan kerusakan permukaan okuler. Hal ini ditunjukkan oleh Gambar dibawah ini.



**Gambar 6.** Imunopatogenesis pada DED (Chauhan and Dana, 2009)  
a. *Desiccating Stress* (DS)

Pada percobaan yang dilakukan oleh Niederkorn *et al* (2006) dengan menggunakan mencit, didapatkan paparan terhadap *desiccating stress* (DS) selama induksi DED eksperimental membuat respons stres umum dan produksi respon akut sitokin dan kemokin proinflamasi. (Niederkorn *et al*, 2006). Hal yang sama juga dilaporkan oleh Johnson *et al* (2007), dimana terjadinya inflamasi akut ini dihipotesiskan memicu respon imun innate dengan cara yang mengaktifkan APC yang membawa *self-antigen*, yang menyebabkan inflamasi kronis berbasis autoimun. (Johnson *et al*, 2007)

Sitokin respons akut dapat bekerja dalam siklus umpan balik positif untuk lebih mengaktifkan sinyal *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan memperkuat respon inflamasi seperti TNF- $\alpha$ . Selain TNF- $\alpha$  peningkatan kadar sitokin dan kemokin inflamasi lainnya, termasuk interleukin (IL) -1a, IL-1b, IL-17, ligan kemokin motif C-C (CCL) 2, CCL3, CCL5 dan ligan kemokin motif C-X-C 10 (CXCL10) biasanya ditemukan di dalam air mata mencit dengan *dry eye*. (Niederkorn *et al*, 2006; Luo *et al*, 2004). Hasil ini menekankan hipotesis bahwa stress pada permukaan mata menginduksi situasi proinflamasi yang kondusif untuk mengaktifkan APC yang diperlukan untuk inisiasi inflamasi kronis berbasis autoimun. (Stern *et al*, 2013)

#### b. Pengaktifan Sistem Imun Adaptif di Limfanodus

Molekul kostimulator yang mengatur ekspresi dan maturasi APC diperlukan untuk aktivasi dan diferensiasi limfosit autoreaktif di dalam organ limfoid sekunder. Sel dendritik dianggap menjadi APC profesional paling efisien di antara sel-sel lain, memainkan dua peran yaitu untuk mengurangi

inflamasi dan sebagai perantara antara sistem imun innate dan adaptif. Dalam konteks autoimunitas, sel dendritic membawa *self-antigen* dapat mengaktifkan sel T autoreaktif. (Steinman et al, 2006; Ueno et al, 2007)

Pada penelitian yang dilakukan oleh El AJ *et al* (2009) pada hewan coba didapatkan bahwa produksi respon akut sitokin berhubungan kuat dengan aktivasi dan akumulasi sel dendritic matur didalam limfanodus servikal regional. (El AJ et al, 2009). Hal ini serupa dengan yang dikemukakan oleh Turner *et al* (2000) bahwa inflamasi akut yang diinduksi stres cukup untuk mengaktifkan APC yang kompeten untuk memfokuskan limfosit autoreaktif di dalam limfa nodus regional selama imunopatogenesis eksperimental DED. (Turner *et al* 2000).

Diferensiasi sel T *helper* (Th)1 ditentukan oleh IL-12 dan interferon (IFN)  $-\gamma$ , ini diturunkan dari sel permukaan mata seperti epitel dan / atau APC dan infiltrasi sel *Natural Killer* (NK) secara dini saat adanya mata kering. (Lam et al, 2009; Chen et al, 2011). Sel Th17 juga telah diidentifikasi pada DED, dan adanya IL-1, IL-6, faktor pertumbuhan transformasi (TGF)  $-\beta$  dan IL-23 pada mata kering dan sindrom Sjögren pasti menyediakan lingkungan untuk terjadinya polarisasi Th17. (Lam et al, 2009; Chotikavanich, 2009).

### c. Kerusakan Permukaan Mata

Pada mata, sel dendritik berada didalam stroma kornea yang sehat untuk mengatur molekul kostimulatori (misalnya CD80 / 86) sebagai respons terhadap adanya inflamasi. (Hamrah et al, 2003). Konsekuensi dari aktivasi

terus menerus yang dimediasi oleh APC terhadap sel Th1 dan Th17 autoreaktif selama imunopatogenesis DED menyebabkan terjadinya respon autoimun kronis dan menyebabkan kerusakan langsung pada jaringan permukaan mata. De Paiva *et al* mengemukakan bahwa selama eksperimen mata kering, didapatkan peningkatan kadar Th1 turunan IFN- $\gamma$  yang berhubungan dengan menurunnya kepadatan sel goblet dan perkembangan metaplasia sel skuamosa. (De Paiva et al, 2006)

Stern et al mengemukakan bahwa APC berfungsi tidak hanya dalam inisiasi respon imun adaptif selama aktivasi sel T autoreaktif, tetapi juga dalam memberikan stimulasi kembali pada sel CD4 + T autoreaktif dalam jaringan permukaan mata yang meradang. Implikasi dari hal ini menunjukkan bahwa stres pada permukaan mata: (1) memulai respons inflamasi akut yang (2) mengaktifkan APC, yang (3) mempolarisasi sel Th1 dan Th17 yang (4) ditargetkan ke jaringan permukaan mata, di mana mereka (5) distimulasi ulang oleh bantalan APC self-antigen dan (6) menggunakan fungsi efektor untuk (7) menyebabkan patologis perubahan pada jaringan permukaan mata. Dengan cara ini, APC memainkan sentinel, messenger dan linchpin peradangan kronis pada DED. (Stern et al, 2013)

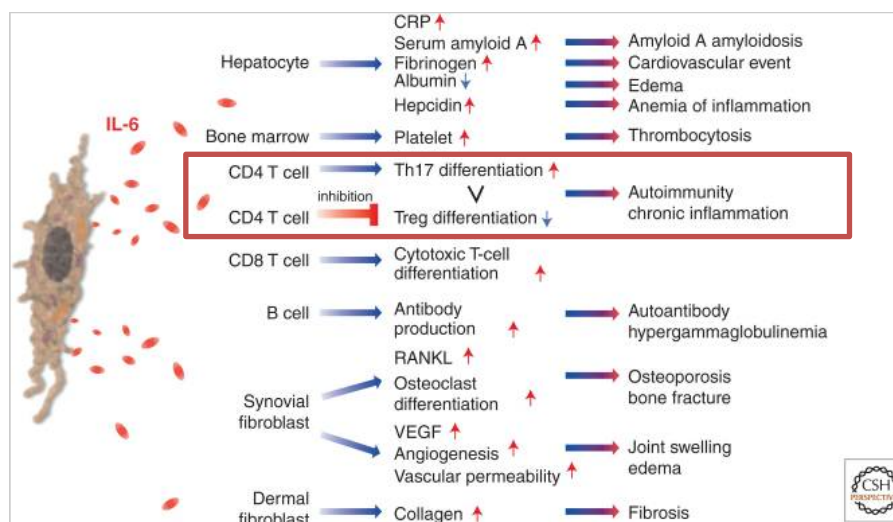
Pada pasien dengan DED, sel Th1 dan Th17 juga berkontribusi pada patologi di permukaan mata, dan netralisasi IL-17 menghambat kerusakan barrier epitel kornea serta juga berhubungan dalam pemeliharaan fungsi Treg. (Chauhan et al, 2009, De Paiva et al, 2009). Dari berbagai hasil tinjauan Pustaka didapatkan bahwa aktivasi kronis, infiltrasi dan pemeliharaan sel Th1

dan Th17 di dalam jaringan permukaan mata mendorong perubahan patologis yang mengganggu integritas permukaan mata pada pasien dengan DED.

## 2.4. INTERLEUKIN-6 (IL-6) PADA PENDERITA *DRY EYE DISEASE*

### 2.4.1. Aspek Fisiologi dan Aktivitas Biologi IL-6

IL-6 berpartisipasi aktif dalam mekanisme inflamasi dan imunomodulator. Sitokin Ini merangsang produksi APP yang menginduksi reaksi fase akut, bertindak sebagai agen pematangan untuk limfosit B, merangsang sintesis dan sekresi berbagai imunoglobulin, dan menginduksi proliferasi sel T timus dan perifer. Dalam kombinasi dengan IL-1, menyebabkan diferensiasi sel T menjadi sel T sitolitik yang selanjutnya mengaktifkan sel *Natural Killer*. Sel NK ini berpartisipasi dalam mekanisme penyebab yang bertanggung jawab untuk penyakit yang terkait dengan pergantian sistem inflamasi atau kekebalan (Kaur *et al*, 2020).



**Gambar 7.** IL-6 dalam peradangan, kekebalan, dan penyakit. IL-6 juga memainkan peran penting pada respon imun didapat dengan stimulasi produksi antibodi dan perkembangan sel T efektor. (Tanaka *et al*, 2014).

Lebih lanjut, IL-6 mempromosikan diferensiasi spesifik sel T CD4+ naif, sehingga melakukan fungsi penting dalam menghubungkan respon imun bawaan dengan didapat. Telah ditunjukkan bahwa IL-6, dalam kombinasi dengan *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , sangat diperlukan untuk diferensiasi Th17 dari sel T CD4+ naif, tetapi IL-6 juga menghambat TGF- $\beta$ -menginduksi diferensiasi Treg. Up-regulasi keseimbangan Th17/Treg dianggap bertanggung jawab atas gangguan toleransi imunologis, dan dengan demikian secara patologis terlibat dalam perkembangan penyakit autoimun dan inflamasi kronis. Lebih lanjut telah ditunjukkan bahwa IL-6 juga mempromosikan diferensiasi sel T-helper follicular serta produksi IL-21, yang mengatur sintesis imunoglobulin (Ig) dan produksi IgG4 pada khususnya. IL-6 juga menginduksi diferensiasi sel T CD8+ menjadi sel T sitotoksik. IL-6 ditemukan mampu menginduksi diferensiasi sel B teraktivasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi, sehingga sintesis berlebihan terus menerus dari IL-6 menghasilkan hipergammaglobulinemia dan produksi autoantibodi (Tanaka *et al*, 2014).

#### **2.4.2. Kadar IL-6 Pada Penderita Sindrom Mata Kering.**

Rangkuman penelitian mengenai kadar IL-6 pada penderita DED ditunjukkan pada Tabel 4.

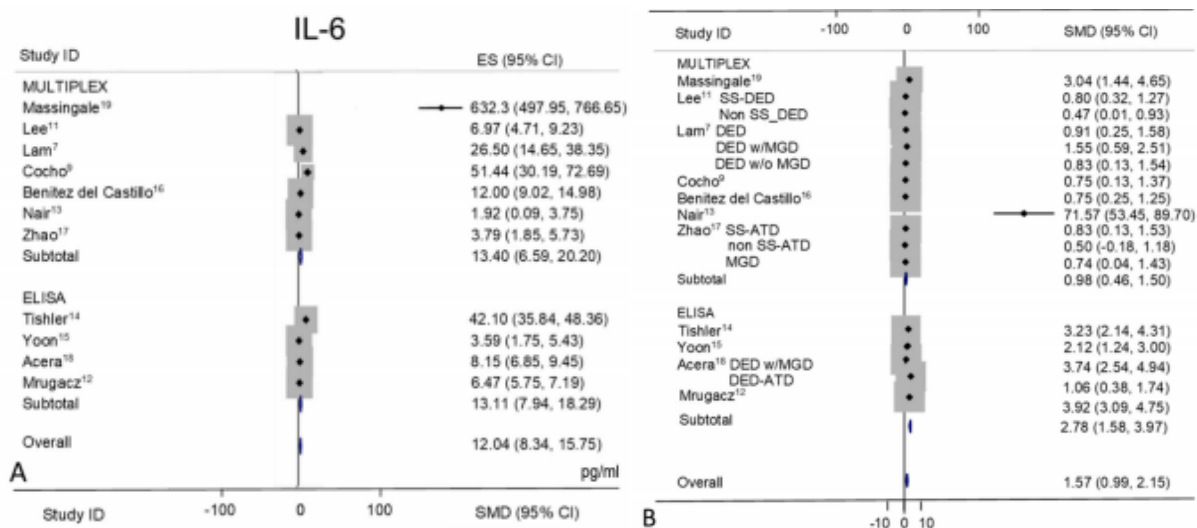
**Tabel 4.** Rangkuman penelitian terdahulu mengenai kadar sitokin IL-6 pada air mata penderita *dry eye disease*.

Penelitian	Kelompok yang diteliti	Pasien (n)	Metode pengambilan sampel	Analisis sitokin	Hasil penelitian
Massingale (2009)	DED vs. kontrol	14	Air mata yang tidak diprovokasi mikropipet	Multiplex (Luminex - 100 TM)	Kadar sitokin IL-6 pada kelompok DED signifikan lebih tinggi dari kelompok kontrol ( $1625,7 \pm 430,9$ pg/mL vs. $632,3 \pm 167,9$ pg/mL, $p=0,001$ ). Kadar sitokin lainnya yang signifikan lebih tinggi pada DED vs. kontrol yaitu IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-1B, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, dan TNF- $\alpha$ . Semua sitokin memiliki korelasi positif skor DEWS maupun skor OSDI. Adapun nilai R <sup>2</sup> dari IL-6 pada skor DEWS adalah 0,62 dan pada skor OSDI adalah 0,99.
Lee (2013)	SS DED vs. non-SS DED vs. kontrol	49	Air mata yang dibilias mikropipet	BDTM - <i>cytokine bead array</i>	Kadar sitokin IL-6 pada kelompok SS DED signifikan lebih tinggi dari kelompok kontrol normal ( $19,22 \pm 20,11$ ng/ml vs. $6,97 \pm 6,73$ ng/ml, $p<0,01$ ). Kadar sitokin IL-6 pada kelompok SS DED signifikan lebih tinggi dari kelompok non-SS DED ( $19,22 \pm 20,11$ ng/ml vs. $12,12 \pm 13,54$ , $p < 0,01$ ). Kadar sitokin lainnya yang signifikan lebih tinggi pada SS vs. non-SS DED yaitu IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , dan IL-17. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada parameter klinis yang diperiksa (skor OSDI, skala oxford, TBUT, dan tes Schirmer) antara kelompok SS dan Non-SS DED.
Sun (2013)	SS DED vs. non-SS DED vs. kontrol	60	Sitokin mata serum	air dan <i>ELISA</i>	Konsentrasi IL-6 dalam serum pada kelompok SS DED, kelompok non-SS DED adalah ( $131,47 \pm 21,04$ ) g/L dan ( $77,81 \pm 15,68$ ) g/L dan secara signifikan lebih tinggi dari kelompok kontrol normal ( $31,62 \pm 8,57$ ) $\mu$ g/L. Konsentrasi IL-6 dalam air mata pada kelompok SS DED, kelompok non-SS DED, dan kelompok kontrol normal adalah ( $33,44 \pm 8,01$ ) g/L, ( $18,78 \pm 5,73$ ) g/L dan ( $8,77 \pm 3,43$ ) g/L, berturut-turut, dengan penurunan yang signifikan pada kontrol normal (semua nilai $P=0,00$ ).

					Kadar IL-6 dalam serum dan air mata berkorelasi positif dengan skor OSDI atau keratoepithelioplasty dan berkorelasi negatif dengan tes BUT dan Schirmer I (semua nilai P = 0,00).
Cocho (2016)	Chronic GVHD dengan DED vs. kontrol	22	Air mata yang tidak distimulasi tabung kapiler	Multiplex (Luminex IS-100)	Persentase sitokin IL-6 yang bisa dideteksi pada kelompok GVHD lebih tinggi daripada kontrol normal, meskipun tidak signifikan (86,36% vs. 80,95%, p=0,6981). Kadar sitokin IL-6 pada kelompok GVHD lebih tinggi daripada kontrol normal namun tidak signifikan (119,5±117,4 pg/ml vs. 51,44 ± 48,49 pg/ml, p=0,1169). EGF dan IP-10/CXCL10 ditemukan protektif terhadap DED, sedangkan IL-8/CXCL8 dan IL-1Ra sebagai factor resiko terbentuknya DED.
Liu (2017)	SS DED vs. non-SS DED vs. kontrol	45	Air mata yang tidak distimulasi tabung kapiler	Multiplex bead analysis, PCR, dan Sitologi Impresi	Eksresi IL-17A dan IL-6 dalam kadar protein dan mRNA keduanya meningkat secara signifikan pada kelompok DED (P<0,05), dan juga lebih tinggi pada kelompok SS dibandingkan dengan kelompok non-SS (P<0,05). IL-17A dan IL-6 berkorelasi baik dengan parameter permukaan mata (semua nilai P<0,05, R berkisar antara 0,5-0,8). Meskipun ekspresi IL-23 meningkat secara signifikan pada kelompok DED (P<0,05), tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara ekspresi IL-23 pada kelompok SS dan kelompok non-SS (P>0,05) dan tidak ditemukan korelasi. antara IL-23 dan parameter permukaan okular (P>0,05).
Nair (2018)	DED bukan GVHD vs. DED dengan GVHD vs. kontrol	32	Dilusi schirmer tabung kapiler	strip Multiplex (Bio-plex-pro; Millipex)	Kadar sitokin IL-6 pada kelompok DED GVHD signifikan lebih tinggi dari kelompok DED non-GVHD (222,89 ± 3,08 pg/mL vs. 0,15 ± 0,35 pg/mL, p=0,0031) dimana pada kelompok kontrol 1,92 ± 3,1 pg/mL. Kadar sitokin dan faktor pro-inflamatori lainnya yang signifikan lebih tinggi pada GVHD vs. non-GVHD DED yaitu IFN-γ, IL-12, IL-17A, IL-8, IL-10, IL-12P70, TNF-α, VEGF, MMP-7, dan MMP-9. . Terdapat korelasi yang signifikan antara kadar IL-6 dan parameter klinis yang diperiksa (negatif pada tes Schirmer dan TBUT, tetapi positif pada skor OSDI, skor pewarnaan kornea, dan pewarnaan konjungtiva).



Roda *et al* (2020) melakukan meta-analisis mengenai sitokin yang berperan pada DED. Kadar IL-6 air mata diekstraksi dari sebelas studi, teknik analisis MULTIPLEX digunakan dalam tujuh studi ini dan ELISA di empat sisanya (Gambar 7A,B). Meta-analisis efek acak menunjukkan signifikansi untuk konsentrasi air mata yang lebih tinggi pada pasien dengan DED ( $n = 337$ ) dibandingkan dengan kontrol non DED ( $n = 258$ ). Kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada air mata pasien dengan DED di semua penelitian, kecuali dalam penelitian oleh Cocho *et al.* ( $p = 0,11$ ). Nilai rata-rata IL-6 air mata lebih besar pada DED dibandingkan dengan nilai rata-rata kontrol dalam studi ELISA (Roda *et al*, 2020).



**Gambar 8.** Meta-analisis kadar IL-6 air mata: (A) nilai rata-rata dan 95% CI dari subjek kontrol; (B) perbedaan rata-rata standar (SMD) pasien DED vs subjek kontrol. *ES* = effect size; *DED* = dry eye disease; *SS* = Sjogren's syndrome; *non SS* = non Sjogren's syndrome; *ATD* = aqueous tear deficiency; *MGD* = meibomian gland dysfunction (Roda *et al.*, 2020).

Mekanisme IL-6 dalam menyebabkan DED dijelaskan oleh Liu *et al* (2017) sebagai berikut. Mereka menemukan ekspresi IL-17A, IL-6 dan IL-23 pada permukaan okular pasien DED meningkat secara signifikan, baik pada tingkat

protein maupun mRNA. Dengan demikian, peningkatan kadar IL-17A, IL-6 dan IL-23 dalam air mata bukanlah hasil dari efek penguapan, tetapi dari produksi yang berlebihan. Selain itu, ekspresi IL-17A dan IL-6 pada tingkat protein dan mRNA meningkat secara signifikan pada kelompok SS dibandingkan dengan kelompok non-SS. Kombinasi *transforming growth factor-β* (TGF-β) dan IL-6 mempromosikan diferensiasi awal sel T CD4<sup>+</sup> naif menjadi Th17 yang memproduksi IL-17, sementara paparan selanjutnya ke IL-23 diperlukan untuk pematangan fungsional dan fungsi patogen sel Th17. IL-17A yang disekresikan oleh sel Th17 akhirnya menginfiltrasi jaringan dan menyebabkan peradangan permukaan mata yang semakin parah. Oleh karena itu, IL-17A, IL-6 dan IL-23 mungkin memainkan peran yang sama dalam patogenesis DED. IL-6 dan IL-23 adalah faktor penginduksi sel Th17, sedangkan IL17A adalah faktor efek sel Th17.

#### **2.4.3. Penerapan Kadar IL-6 dalam Tatalaksana *Dry Eye Disease***

Beberapa terapi pada DED yang mekanisme kerjanya dalam memodulasi IL-6 adalah analog artemisinin, Visomitin (SkQ1), Thrombospondin-1, terapi stem sel mesenkimal, dan tofacitinib. SM934, *-aminoarteether maleate*, adalah analog artemisinin yang menunjukkan sifat anti-inflamasi dan imunomodulator pada beberapa penyakit inflamasi dan autoimun. SM934 secara signifikan mengurangi tingkat mediator inflamasi (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-10) dan mengurangi akumulasi monosit di jaringan konjungtiva. Pada tingkat molekuler telah diusulkan bahwa SM934 memblokir proses inflamasi dengan menurunkan reseptor seperti Toll 4 (TLR4) dan oleh karena itu menghambat aktivasi inflammasome (Baiula and Spampinato, 2020).

SkQ1 (Visomitin) adalah antioksidan sintetik baru yang masuk ke dalam sel dan terakumulasi di selebaran bagian dalam membran mitokondria. Agen ini mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh kelebihan produksi spesies oksigen reaktif mitokondria (ROS), melalui transisi antara bentuk tereduksi dan yang diisi ulang. SkQ1 telah diselidiki baik *in vitro* maupun *in vivo*. Dalam model kelinci DED yang diinduksi anestesi, SkQ1 mencegah perubahan patologis pada kornea; selain itu, ia sepenuhnya menghilangkan tanda-tanda klinis DED segera setelah satu hari pasca anestesi. Selain itu, SkQ1 mengurangi produksi TNF $\alpha$  dan IL-6, menurunkan aktivitas glutathione reduktase menginduksi perlindungan epitel kornea. Berdasarkan hasil uji klinis pertama yang dirilis, SkQ1 menunjukkan penurunan ketidakstabilan lapisan air mata dan meningkatkan keadaan fungsional kornea. Melalui mekanisme aksi antioksidannya, SkQ1 tampaknya secara signifikan memperbaiki gejala pada pasien dengan DED ringan hingga sedang (Baiula and Spampinato, 2020).

Thrombospondin-1 (TSP-1) adalah faktor imunoregulasi yang umumnya ditambah dalam lingkungan mikro inflamasi. TSP-1 diproduksi pada tingkat tinggi oleh berbagai jenis sel, seperti sel endotel, adiposit, fibroblas, sel otot polos, monosit, makrofag. TSP-1 dilepaskan sementara selama fase akut peradangan. Pada permukaan okular, TSP-1 berkontribusi untuk mempertahankan homeostasis imun dan diproduksi oleh sel epitel kornea, keratosit, dan sel endotel kornea. Dalam bentuk kronis DED dan pada sindrom Sjögren, defisiensi TSP-1 telah dilaporkan. Pada model tikus DED, telah diamati bahwa kadar TSP-1 meningkat di kornea. Selain itu, TSP-1 rekombinan, yang diberikan secara topikal, menurunkan ekspresi

sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, IL-17A) di konjungtiva dan kornea, dan memperbaiki keparahan penyakit. Selain itu, TSP-1 topikal secara signifikan menekan pematangan sel dendritik kornea. Dalam kerangka ini, TSP-1 dapat mewakili pendekatan inovatif yang menarik untuk pengobatan DED. Namun demikian, hingga saat ini, tidak ada uji klinis yang sedang berlangsung untuk mengevaluasi efek TSP-1 untuk pengobatan DED (Baiula and Spampinato, 2020).

MSC adalah *stem cell* multipoten yang mampu berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel, dan memiliki sifat imunomodulator. Dalam model kelinci mata kering sindrom Sjögren, gangguan autoimun kronis yang mempengaruhi kelenjar lakrimal dan permukaan mata di antara jaringan lain, MSC tali pusat manusia (hUC-MSCs) diinfuskan secara intravena setelah onset penyakit. Pemberian hUC-MSCs menginduksi perbaikan signifikan gejala klinis, termasuk produksi air mata dan gangguan konjungtiva. Mekanisme yang diusulkan dimana hUC-MSC efektif dalam menghilangkan gejala DED tampaknya dimediasi oleh penekanan proses inflamasi. Dengan demikian, hewan yang diobati dengan hUC-MSC menunjukkan penurunan produksi sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$  dan IL-6) dan peningkatan sitokin antiinflamasi (IL-10, TGF- $\beta$ ) (Baiula and Spampinato, 2020).

Tofacitinib merupakan (CP-690.550) adalah inhibitor JAK oral baru yang sedang diselidiki sebagai imunomodulator yang ditargetkan. Tofacitinib secara istimewa menghambat pensinyalan oleh reseptor heterodimerik yang terkait dengan JAK3 atau JAK1, dengan selektivitas fungsional atas reseptor yang memberi sinyal melalui JAK2. Reseptor IFN- digabungkan ke JAK1/JAK2 dan memberi sinyal melalui jalur STAT1 untuk menginduksi ekspresi HLA-DR. Dilaporkan baru-baru

ini bahwa tofacitinib berpotensi memblokir aktivasi STAT1 di Sel T CD4+ *in vitro* sebagai respons terhadap IFN-, IL-6, dan IL-12. Tofacitinib juga dengan cepat menekan STAT-1—ekspresi gen, termasuk IFN—gen yang dapat diinduksi, dalam model radang sendi pada hewan pengerat. Dilaporkan pula bahwa Tofacitinib memblokir JAK/STAT secara *in vitro* sehingga menghambat pensinyalan IL-12, IL-6, dan IL-23, dan diferensiasi sel T Th1 dan Th17. Tofacitinib juga menghambat aktivasi STAT-1, induksi T-bet, dan diferensiasi Th1 di hadapan IL-12, dan dengan demikian memblokir produksi IFN- dan sitokin Th1 lainnya secara *in vitro* (Ghoreschi *et al*, 2011; Huang *et al*, 2012).

## **2.5. TERAPI SIKLOSPORIN A TOPIKAL PADA *DRY EYE DISEASE***

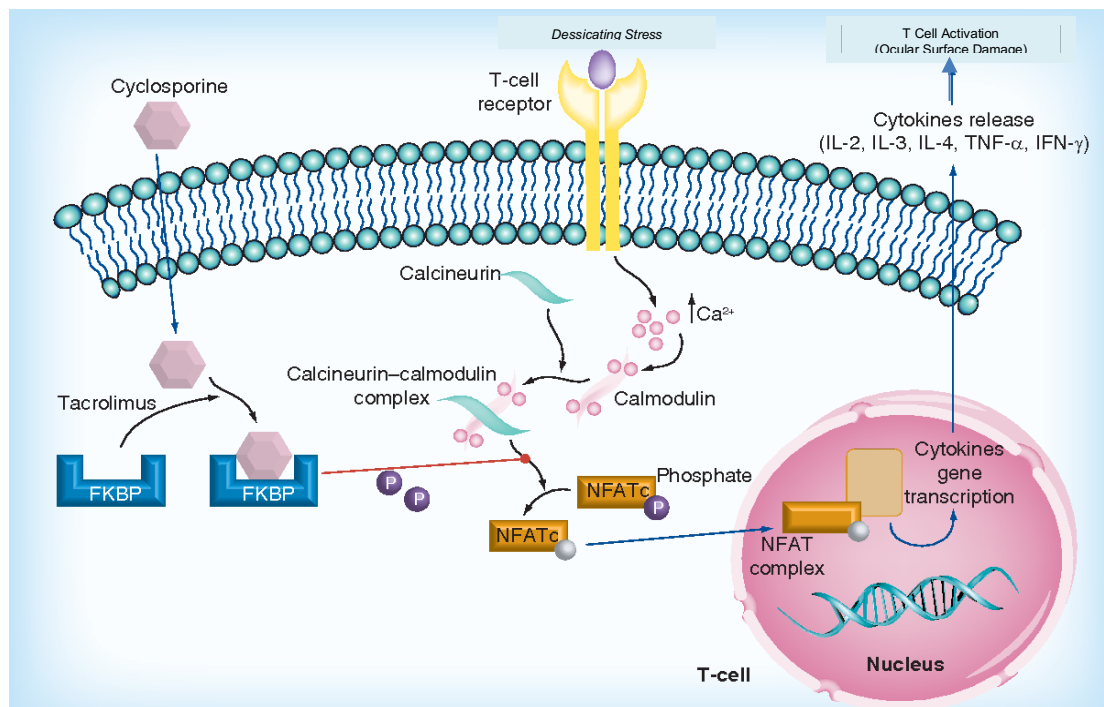
Siklosporin A (CsA) merupakan immunosupresan organik pertama yang adalah representatif obat generasi baru dalam golongan immunosupresan. Siklosporin A topikal pertama kali digunakan dalam oftalmologi pada tahun 1980. Obat ini secara pasti diizinkan untuk indikasi oftalmologi oleh *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2002. (Ambrozaik, 2016)

Daull *et al* mengemukakan bahwa Siklosporin A saat ini digunakan sebagai agen anti-inflamasi dan anti-apoptosis yang efektif. Efek yang ditimbulkan siklosporin adalah inhibisi baik respon imun seluler dan humoral, namun tidak mempengaruhi migrasi limfosit serta modifikasi respon inflamasi. Siklosporin mencegah apoptosis patologis epitel sekretorik yang diinduksi oleh oklusi pori yang tidak spesifik pada membran mitokondria. Pori-pori ini berfungsi dalam peningkatan transien permeabilitas membran terhadap molekul, sehingga meningkatkan produksi air mata. (Daull *et al*, 2011)

Senada dengan hal tersebut, beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa siklosporin menurunkan ekspresi sitokin seperti IL-2 (mekanisme utama), IL-3, IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , juga faktor pertumbuhan sel T (TCGF). Obat ini juga mempengaruhi aktivasi sel T-helper. Inhibisi sekresi IL-2 dalam sel T-helper menurunkan dan menghambat hiperplasia yang berkaitan dengan sel T CD4+ dan dengan demikian membatasi aktivitas sel natural killer (NK). Hasilnya, produksi antibodi dan aktivasi makrofag menurun. Lebih jauh lagi, siklosporin menunjukkan efek inhibisi ringan pada sel B dengan menghambat fase induksi pada proliferasi sel limfoid. Efek dari siklosporin bersifat reversibel. Obat ini tidak bersifat mielosupresan dan tidak menghambat hematopoiesis. Sebagai immunosupresan selektif, siklosporin tidak mengganggu aktivitas fagosit dan kapasitas migrasi sistem retikuloendotelial. (Daul, 2011; Lallemand, 2003; Kaswan, 1988)

Siklosporin memiliki dua mekanisme kerja. Tahap pertama adalah siklosporin berikatan dengan siklofilin, reseptor intraseluler dan analog immunofilin, yang merupakan protein sitoplasma sel-T. Siklofilin mengganggu proses molekuler dalam sel T, setelah sel ini teraktivasi oleh antigen presenting cells (APC). Setelah itu, tahap kedua adalah ikatan kompleks kalsineurin dan inaktivasinya. Hal ini mencegah defosforilasi nuclear factor of activated T cells (NFAT) dan aktivasinya. Hasilnya, transkripsi IL-2 tidak diinisiasi dan IL-2 tidak dilepaskan. Dengan bekerja pada awal siklus dengan menghambat limfosit istirahat pada tahap G0 dan G1 siklus sel, siklosporin menyebabkan kematian sel terprogram (apoptosis). (Ambrozaik, 2016). Siklosporin A adalah penghambat kalsineurin dan bekerja

dengan memblokir infiltrasi sel T, aktivasi, dan pelepasan sitokin inflamasi seperti yang diilustrasikan pada Gambar 9.



**Gambar 9.** Mekanisme Kerja Siklosporin A (Ames, 2015).

Penelitian – penelitian sebelumnya tentang penggunaan siklosporin A topikal pada pasien DED terangkum dalam Tabel 5.

**Tabel 5.** Penelitian Klinis Penggunaan Siklosporin A Topikal Pada DED

Peneliti (Tahun)	Dosis Obat	Sampel	Hasil
Turner (2000)	Siklosporin A topikal 0,05% emulsi, 0,1% emulsi, dan plasebo	31 pasien DED sedang hingga berat	Didapatkan penurunan IL-6 yang signifikan pada epitel konjungtiva pasien DED sedang hingga berat dengan terapi CsA 0,05% emulsi selama 6 bulan. Tidak ada perbedaan signifikan dan hubungan antara perubahan IL-6 dan pewarnaan flourescens kornea.
Byun (2012)	Siklosporin A 0,05% + methylprednisolon asetat 1% dan siklosporin A 0,05% saja	44 pasien DED sedang hingga berat	Terdapat perbedaan skor gejala, Schirmer, TBUT dan florescens pada kelompok kombinasi di bulan pertama, Tidak ada perbedaan IL-6 dan IL-8 antara kedua kelompok pada bulan ke-3.

Baudouin <i>et al</i> (2017)	Siklosporin A 0,1% emulsi kationik 1x sehari sebelum tidur selama 6 bulan	492 pasien dengan DED sedang hingga berat	Siklosporin A emulsi kationik dapat ditoleransi dengan baik dan secara efektif memperbaiki tanda dan gejala pada pasien dengan DED sedang hingga berat selama 6 bulan, terutama pada pasien dengan derajat berat, yang berisiko mengalami kerusakan kornea yang ireversibel.
Boujnah <i>et al</i> (2018)	Siklosporin 0,1% atau 0,05%	72 mata dari 37 pasien DED dengan keratitis berat	Terjadi peningkatan rerata TBUT sebesar 2.043 detik ( $p < 0,0001$ ), perbaikan skor klasifikasi Oxford ( $p < 0,0001$ ), penurunan skor OSDI sebanyak 21,7 ( $p < 0,0001$ ). Tolerabilitas terapi pada tingkat sedang dimana 50% pasien mengleuh nyeri saat instilasi. Secara umum kepuasan baik dengan lebih dari 60% merasakan perbaikan setelah pemberian terapi
Chen <i>et al</i> (2019)	Siklosporin A topikal 0,05% 2x sehari + tetes mata tanpa pengawet hypromellose 3x sehari	240 pasien China dengan DED sedang-berat	<i>Overall effective rate</i> (OER) dan indeks efikasi lebih baik secara signifikan pada CsA dibandingkan kelompok plasebo saja pada semua waktu <i>follow up</i> (semua nilai $p < 0,05$ ). Pasien di kelompok CsA mengalami perbaikan signifikan pada gejala <i>dry eye</i> semenjak hari ke 28 dan hasil tes permukaan ocular pada hari ke 7 (semua nilai $p < 0,05$ ).
Kang <i>et al</i> (2020)	Perbedaan Siklosporin A topikal 0,05% nanoemulsi dan emulsi konvensional selama 12 minggu	Pasien DED karena Sjogren Syndrome primer	Skor <i>corneal</i> dan <i>conjunctival staining</i> meningkat pada kedua kelompok, dimana perubahan lebih cepat terlihat pada kelompok nanoemulsi pada minggu ke-12 ( $p < 0,05$ ). Terdapat perbaikan nilai TBUT pada kelompok nanoemulsi di minggu ke-12 ( $p < 0,05$ ), serta perbaikan skor OSDI, penurunan kadar IL-6 dan MMP-9 pada kedua kelompok.

## 2.6. TERAPI NATRIUM HYALURONAT TOPIKAL PADA DED

Dalam beberapa dekade terakhir, natrium hyaluronat telah muncul sebagai pilihan dalam terapi air mata artifisial. Natrium hyaluronat merupakan biopolimer linier alami yang terdiri dari unit disakarida berulang N-asetil-D-glukosamin dan

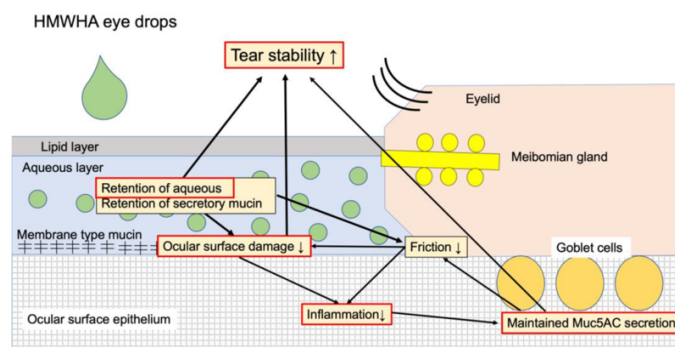


natrium-D-glukoronat. Zat ini banyak digunakan saat ini dan telah terbukti menghasilkan perbaikan DED yang subjektif dan objektif (Ang *et al.*, 2017).

Natrium hyaluronat menunjukkan efikasi yang superior dalam beberapa parameter klinis DED dibandingkan air mata artifisial lainnya. Studi meta-analisis terkini menunjukkan bahwa kelompok Natrium Hyaluronat secara signifikan meningkatkan produksi air mata (berdasarkan uji Schirmer) dibandingkan dengan kelompok non-natrium hyaluronat (SMD 0,18; 95% CI 0,03, 0,33) dengan heterogenitas rendah ( $I^2 = 0,0\%$ ,  $p = 0,632$ ). Skor pewarnaan fluorescein kornea dan nilai TBUT serupa pada kelompok HA- dan non-HA. Obat tetes mata HA cenderung menurunkan OSDI dibandingkan dengan obat tetes mata non-HA, meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan (Yang *et al.*, 2021).

Natrium hyaluronat sebagai salah satu jenis *artificial tears* memiliki beberapa mekanisme kerja dalam perbaikan DED. Pertama, natrium hyaluronat dapat menonaktifkan molekul adhesi CD44 sehingga dapat menstabilkan barier permukaan okular dan film air mata, menciptakan lingkungan mikro permukaan okular yang menguntungkan yang meningkatkan adhesi dan motilitas sel, dan mendorong migrasi seluler. Kedua, viskositas tinggi natrium hyaluronat mengurangi gesekan antara kornea dan kelopak mata selama gerakan ekstraokular dan berkedip, sehingga mengurangi kerusakan mekanis kornea. Ketiga, natrium hyaluronat memiliki sifat tahan air yang signifikan – dengan afinitas 1000 kali lipat dari beratnya sendiri. Hal ini meningkatkan keterbasahan permukaan mata dan mengurangi evaporasi air mata (Ang *et al.*, 2017).

Lebih lanjut, natrium hyaluronat berat molekul tinggi memiliki mekanisme dalam retensi akueus dan musin sekretori pada lapisan akueus sebagaimana tampak pada Gambar 10. Tetes mata natrium hyalurnat berat molekul tinggi memiliki dua fungsi utama. Salah satunya adalah retensi musin berair dan sekretori di lapisan air. Efek ini mengurangi gesekan antara kelopak mata dan permukaan mata dan, akibatnya, mengurangi kerusakan dan peradangan permukaan mata. Stabilitas film air mata ditingkatkan dengan pengurangan kerusakan permukaan okular dan retensi akueus dan musin sekretorik di lapisan akuos. Selain itu komponen natrium hyaluronat dapat dengan cepat bereaksi dengan fibronektin, yang dapat merangsang adhesi dan ekstensi sel epitel okular dan dapat mengontrol serangkaian gejala DED. Fungsi lainnya yang juga penting adalah efek anti-inflamasi, yang dapat mempertahankan ekspresi musin sekretorik Muc5AC. Tindakan ini juga meningkatkan stabilitas film air mata (Kojima *et al*, 2020; Yang, Guang *et al.*, 2021).



**Gambar 10.** Mekanisme yang diduga dari tetes mata natrium hyaluronat berat molekul tinggi dalam pengobatan penyakit mata kering (Kojima *et al*, 2020).

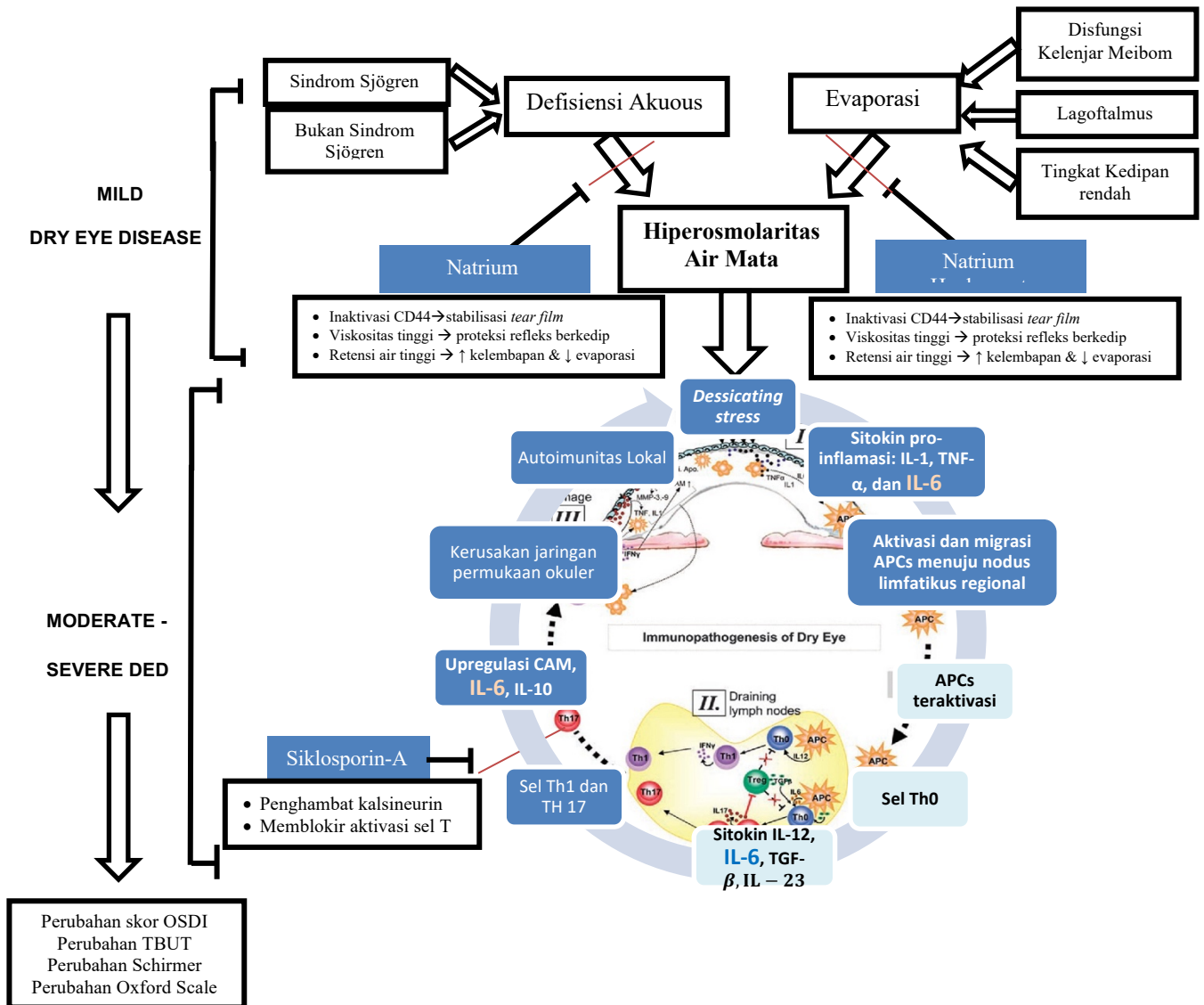
Berkaitan dengan efikasi dari natrium hyaluronat tersebut, beberapa studi telah dilakukan untuk mengetahui efek kombinasi dari bahan air mata artifisial

tersebut dengan beberapa obat topikal lainnya, seperti siklosporin-A yang digunakan pada penelitian ini. Hal ini terangkum dalam Tabel 6.

**Tabel 6.** Penelitian Penggunaan Kombinasi Natrium Hyaluronat dan Siklosporin A Topikal Pada DED

<b>Peneliti (Tahun)</b>	<b>Dosis Obat</b>	<b>Sampel</b>	<b>Hasil</b>
Ju and Xin-Yi (2015)	Siklosporin A topikal 0,1% + natrium hyaluronat dan natrium hyaluronat saja	60 pasien (120 mata) dengan DED	Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kombinasi dan kelompok kontrol di uji Schirmer I, TBUT, dan pewarnaan kornea ( $P>0,05$ ). Setelah perlakuan, semua indikator pada kelompok kombinasi dan kelompok kontrol lebih baik dari sebelumnya ( $P<0,05$ ). Kelompok kombinasi lebih unggul daripada kelompok kontrol dalam ketiga indikator (uji Schirmer I, TBUT, dan pewarnaan kornea) ( $P<0,05$ ).
Im <i>et al</i> (2016)	Siklosporin A 0,05% topikal, natrium hyaluronat 0,3% , dan kombinasi keduanya	Mencit C57BL/6 yang diinduksi mata kering dengan ruangan modifikasi terkontrol	Kombinasi siklosporin 0,05%/natrium hyaluronat 0,3% tetes mata menunjukkan penurunan skor pewarnaan kornea yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan siklosporin 0,05% ( $P <0,05$ ) pada hari ke 7 dan siklosporin 0,05% ( $P <0,01$ ) dan natrium hyaluronat 0,3% ( $P <0,05$ ) pada hari ke 21.
Kim <i>et al</i> (2018)	Siklosporin A 0,05% topikal + natrium hyaluronat 0,1%, dan natrium hyaluronat 0,1% saja	53 pasien (106 mata) DED dengan MGD	Dalam pengobatan jangka pendek, kelompok kombinasi menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik dalam skor OSDI ( $P<0,001$ ), tBUT ( $P=0,004$ ), skor tes Schirmer ( $P=0,008$ ) dan LMT ( $P=0,021$ ) dengan analisis <i>repeated</i> ANOVA. Selain itu, perubahan rata-rata dari baseline di OSDI ( $P<0,001$ ), tBUT ( $P=0,001$ ), skor tes Schirmer ( $P=0,029$ ), skor CS ( $P=0,047$ ), LMT ( $P=0,002$ ), CI ( $P=0,030$ ) meningkat lebih baik pada kelompok kombinasi dibandingkan kelompok kontrol pada 3 bulan. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok dalam MGS ( $P=0,67$ )

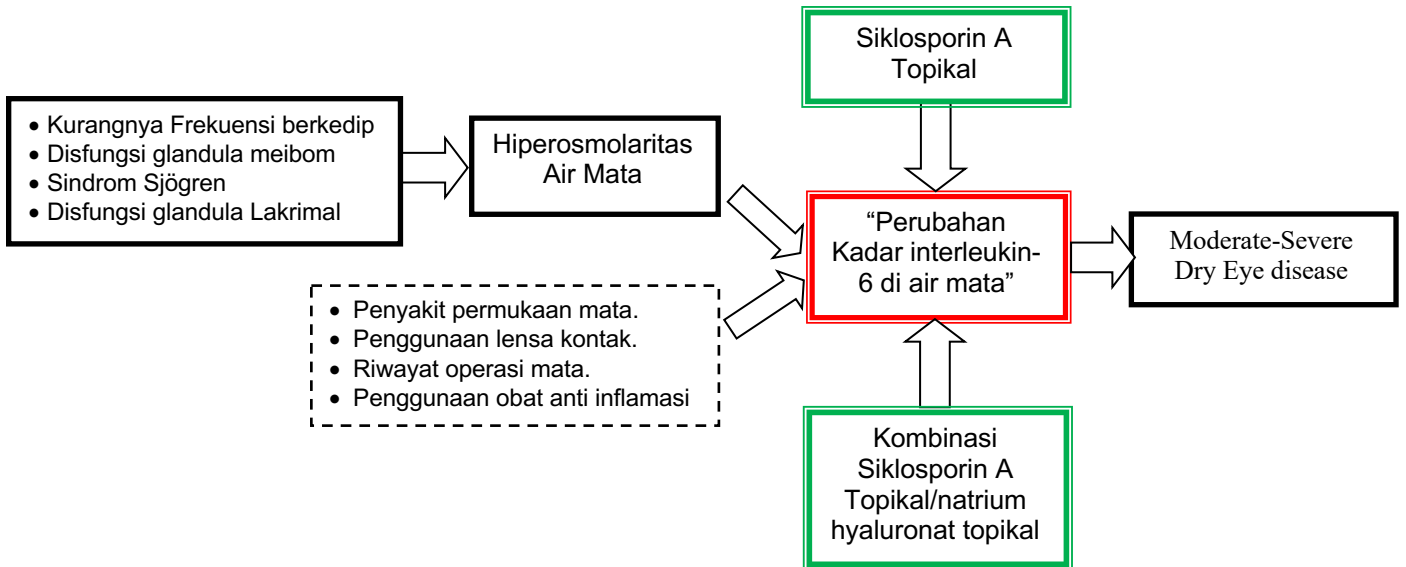
## 2.7. KERANGKA TEORI



**Gambar 10.** Kerangka Teori Penelitian.

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

## 2.8 . KERANGKA KONSEP



**Gambar 12.** Kerangka Konsep Penelitian.

Keterangan :



Variabel Bebas



Variabel Terikat



Variabel yang diteliti



Variabel yang tidak diteliti (Variabel Bebas Lainnya)