

TESIS

HUBUNGAN KADAR LACRITIN AIR MATA TERHADAP *DRY EYE DISEASE* DAN TINGKAT KEPARAHANNYA PADA PASIEN DENGAN *RHEUMATOID ARTHRITIS* DAN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*

Association of Tear Lacritin with Dry Eye Disease and Its Severity
in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

dr. DIAH GEMALA IBRAHIM

C025201001



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



**HUBUNGAN KADAR LACRITIN AIR MATA TERHADAP *DRY EYE DISEASE*
DAN TINGKAT KEPARAHANNYA PADA PASIEN DENGAN *RHEUMATOID*
ARTHRITIS DAN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS***

Association of Tear Lacritin with Dry Eye Disease and Its Severity
in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1

(Sp. 1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh :

dr. DIAH GEMALA IBRAHIM
C025201001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN KADAR LACRITIN AIR MATA TERHADAP DRY
EYE DISEASE DAN TINGKAT KEPARAHANNYA PADA
PASIEEN DENGAN RHEUMATOID ARTHRITIS DAN SYSTEMIC
LUPUS ERYTHEMATOSUS**

Disusun dan diajukan oleh

Diah Gemala Ibrahim

Nomor Pokok : C025 201 001

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

pada tanggal 25 Juni 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

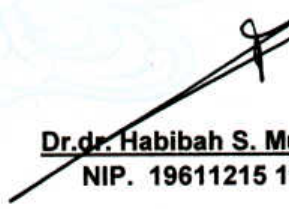
Menyetujui

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



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

Ketua Program Studi,



hiddin, Sp.M(K)
3 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,



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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Diah Gemala Ibrahim

No. Stambuk : C 025 201 001

Program Studi : Ilmu Kesehatan

Mata Jenjang : SP-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **HUBUNGAN KADAR LACRITIN AIR MATA TERHADAP *DRY EYE DISEASE* DAN TINGKAT KEPARAHANNYA PADA PASIEN DENGAN *RHEUMATOID ARTHRITIS* DAN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS***

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 pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Makassar, Juni 2024

Yang menyatakan,


dr. Diah Gemala Ibrahim



PRAKATA

Ucapan mulia Alhamdulillah, puji, dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga karya ini dapat diselesaikan sebagaimana mestinya. Shalawat dan salam senantiasa penulis sampaikan kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya yang telah diutus ke dunia sebagaimana rahmat seru sekalian alam untuk menyempurnakan akhlak dan budi pekerti umat manusia.

Penulis bersyukur kepada Allah SWT yang telah mengantarkan penulis untuk menyelesaikan karya tulis berjudul **"HUBUNGAN KADAR LACRITIN AIR MATA TERHADAP *DRY EYE DISEASE* DAN TINGKAT KEPARAHANNYA PADA PASIEN DENGAN *RHEUMATOID ARTHRITIS* DAN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*"**, yang diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 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, Dr. dr. Ibrahim Labeda, Sp.B, Subsp.BD(K), FCSI dan Meirnowaty Shaidy, Bsc, adik-adik, serta ponakan tersayang. Keberadaan saya hingga ini tidak terlepas dari doa, didikan, arahan, pengaruh, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih atas peran yang begitu besar dalam mengisi semangat berjuang dan pemikiran saya sejak kecil. Semoga Allah SWT selalu menjaga, menyayangi, dan membalas seluruh amal kebbaikannya.
2. Suami saya tercinta, dr. Andi Taufik Amiruddin, Sp.An-TI yang selalu jertian dan setia mendampingi saya dalam keadaan senang pun susah dan tidak pernah lelah mendoakan, bersabar, dan dukung saya dalam menjalani proses pendidikan ini. Semoga Allah SWT selalu melindungi, menyayangi, dan membalas amal



kebaikannya.

3. Mertua saya, dr. Andi Amiruddin Nontji, Sp.Rad dan Andi Nurhani Hatta, serta seluruh kakak ipar saya yang selalu memberikan dukungan moral yang sangat berharga, mendoakan, dan mendukung penyelesaian pendidikan saya.
4. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
5. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hasnah, Sp.M(K), Dr. dr. Ahmad Ashraf, MPH., Sp.M(K), M.Kes, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sebagai pembimbing karya akhir, guru, dan orang tua kami yang selalu menyempatkan waktu disela-sela kegiatannya yang padat untuk membimbing saya dengan sabar sejak persiapan hingga penulisan akhir disertasi ini. Terima kasih atas dorongan dan dukungan terhadap penulis selama pendidikan ini. Semoga Allah SWT mencatat seluruh amal kebaikan mereka.
6. dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M (K) serta Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji karya akhir, penasehat akademik, guru, dan orang tua kami atas bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini juga untuk nasehat dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah SWT mencatat seluruh amal kebaikan mereka.
7. Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, bimbingan, nasehat yang luar biasa kepada penulis dari saat penulis akan memasuki Pendidikan sampai saat ini. Semoga Allah SWT senantiasa membalas budi baiknya.



Ih. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Departemen, dan
an Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas
anuddin, atas segala bimbingan, nasehat dan dukungan yang

besar kepada penulius dalam menjalani masa pendidikan spesialis.

9. 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. Rahasia 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,Med.Ed, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M,M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K), M.Si,M.Kes, dr. Muliasnaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marliyanti N. Akib, Sp.M(K),M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, 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, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M,MARS,MHPE, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M, dr. Syukriyah Sofyan, 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.
10. dr. Bumi Zulheri Herman, Ph.D atas bantuan dan bimbingan yang sangat besar kepada penulis yang selalu menyempatkan waktu bahkan bersedia untuk selalu diskusi jarak jauh ditengah kesibukannya dan kesabarannya dalam membimbing saya sejak persiapan hingga akhir penulisan karya akhir ini, Semoga Allah SWT melindungi dan membalas kebbaikannya.
11. dr. Andi Rofian Sultan, M.Sc, Ph.D, Sp.MK, dr. Yunialthy Dwia Pertiwi, Ph.D, dan Syafri, AMAK, Pengajar dan Staf Bagian Mikrobiologi FK Unhas atas dukungan, bantuan, dan bimbingan kepada saya terutama selama pemeriksaan sampel dilakukan.



an-rekan staff poliklinik dan staff kamar operasi RS. Pendidikan
ersitas Hasanuddin, RSUP. Wahidin Sudirohusodo, JEC-ORBITA
assar serta Rumah Sakit jejaring atas segala bantuan selama

pendidikan saya.

13. Kepada saudara seangkatan “**ACE**”: dr. Fadhilah Putri Wulandari, dr. Indah Tri Handayani, dr. Susan Waterina Salle, dr. Khairun Nisa, dr. Muh. Nur Agung Mappatanga, dr. Humairah Bachmid, dan dr. Andi Ayu Lestari terimakasih telah banyak membantu dan menyertai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka sejak awal menjalani Pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
14. Seluruh 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.
15. Terima kasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, S.Kom Murni Thamrin, S.KM dan Sudirman.

Banyak pihak yang telah membantu penyelesaian karya akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Dengan ketulusan hati, saya sampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan Bapak, Ibu, Saudara dan Saudari dengan pahala yang berlipat ganda. Amin.

Akhir Kata, semoga karya akhir ini dapat membawa manfaat dan berkah bagi kita semua, dan dapat digunakan untuk kemajuan pengetahuan pada umumnya dan Ilmu Penyakit Mata pada khususnya.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar 24 Juni 2024



Ibrahim

ASSOCIATION OF TEAR LACRITIN WITH DRY EYE DISEASE AND ITS SEVERITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS

Diah Gemala Ibrahim, Hasnah B. Eka, Habibah S. Muhiddin, Ahmad Ashraf

ABSTRACT

Purpose: Lacritin is a tear glycoprotein that plays an important role as prosecretory, as well as in survival and mitogenic processes. Our study examined lacritin levels in tears of rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) patients and explored its relationship with dry eye disease (DED) and its severity.

Methods: A total of 16 patients with RA and 48 patients with SLE participated in this cross-sectional study. Of these, 38 had DED while 26 did not. In total, 64 participants underwent an ophthalmic examination that included an interview for ocular surface disease index scores (OSDI), slit lamp biomicroscopy for tear break-up time (TBUT) and fluorescein tests, Schirmer I tests, and Meibography tests. Furthermore, tear samples were collected to determine lacritin levels using the ELISA method. An independent t-test, Mann-Whitney test, Chi-square test, and Fisher test were used to examine the relationship between clinical characteristics, including tear lacritin, and DED, while a one-way ANOVA, Kruskal-Wallis test, Chi-square test and Fisher test was used to examine the relationship between DED severity and clinical characteristics including lacritin. In order to investigate the relationship between tear lacritin and continuous variables, Pearson and Spearman correlation tests were performed. In addition, binary logistic regression and plot decision analysis were employed to predict the severity and factors associated with DED.

Results: The findings indicated that lacritin decreased with increasing dry eye severity. There was a significant difference in lacritin levels between dry eye and non-dry eye disease ($P = 0.021$) and between non-dry eye with severity subgroups ($P = 0.039$). In addition, binary logistic regression revealed that increased dry eye disease risk was associated with increasing age (OR = 1.049 ; 95% CI, 1.001,1.0099; $P = 0.44$), decreasing lipid layer thickness (OR = 0.91; 95% CI 0.872,0.920; $P = 0.001$), and lower lacritin levels (OR = 0.667; 95% CI 0.484, 0.920; $P = 0.013$). However, based on plot decision trees, the severity of dry eye disease was only influenced by two factors, including lipid layer thickness and NIBUT.

Conclusion: These data suggest that dry eye disease in patient with RA SLE is associated with age, lipid layer thickness, and lacritin. These findings underscore the importance of lacritin in the pathogenesis of dry eye disease in patient with RA and SLE.



lacritin, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, evaporative dry eye disease.

HUBUNGAN KADAR LAKRITIN AIR MATA TERHADAP *DRY EYE DISEASE* DAN TINGKAT KEPARAHANNYA PADA PASIEN DENGAN *RHEUMATOID ARTHRITIS* DAN *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*

Diah Gemala Ibrahim, Hasnah B. Eka, Habibah S. Muhiddin, Ahmad Ashraf

ABSTRAK

Tujuan: Lakritin merupakan glikoprotein air mata yang berperan penting sebagai prosekretori, serta dalam proses survival dan mitogenik air mata. Penelitian kami meneliti kadar lakritin dalam air mata pasien *rheumatoid arthritis* (RA) dan *systemic lupus erythematosus* (SLE) dan meneliti hubungannya dengan *dry eye disease* (DED) dan tingkat keparahannya.

Metode: Sebanyak 16 pasien dengan RA dan 48 pasien dengan SLE berpartisipasi dalam penelitian *cross-sectional* ini. Dari jumlah tersebut, 38 orang menderita DED sementara 26 orang non-DED. Secara total, 64 orang peserta menjalani pemeriksaan mata yang meliputi wawancara untuk mengetahui *ocular surface disease index scores* (OSDI), *slit lamp biomicroscopy* untuk mengetahui *tear break-up time* (TBUT) dan *fluorescein tests*, *Schirmer I tests*, and *Meibography tests*. Selanjutnya, sampel air mata dikumpulkan untuk mengetahui kadar lakritin dengan metode ELISA. Uji t independen, uji Mann-Whitney, uji Chi-square, dan uji Fisher digunakan untuk memeriksa hubungan antara karakteristik klinis, termasuk lakritin air mata, dan DED, sedangkan *one-way ANOVA*, uji Kruskal-Wallis, uji Chi-square, dan uji Fisher digunakan untuk memeriksa hubungan antara tingkat keparahan DED dengan karakteristik klinis termasuk lakritin. Untuk menyelidiki hubungan antara lakritin air mata dan variabel kontinyu, dilakukan uji korelasi Pearson dan Spearman. Selain itu, *binary logistic regression* dan *plot decision analysis* digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan dan faktor-faktor yang terkait dengan DED.

Hasil: Hasil ini menunjukkan bahwa lakritin menurun sejalan dengan meningkatnya derajat keparahan DED. Terdapat perbedaan yang signifikan dalam kadar lakritin antara pasien DED dan non-DED ($P = 0,021$) dan antara non-DED dengan subkelompok derajat keparahan DED ($P = 0,039$). Selain itu, *binary logistic regression* mengungkapkan bahwa peningkatan risiko penyakit mata kering dikaitkan dengan bertambahnya usia (OR = 1,049; 95% CI, 1,001, 1,0099; $P = 0,44$), penurunan ketebalan lapisan lipid (OR = 0,91; 95% CI 0,872, 0,920; $P = 0,001$), dan kadar lakritin yang lebih rendah (OR = 0,667; 95% CI 0,484, 0,920; $P = 0,013$). Namun, berdasarkan *plot decision analysis*, derajat keparahan DED hanya dipengaruhi oleh dua faktor, termasuk ketebalan lapisan lipid dan NIBUT.

Kesimpulan: Data ini menunjukkan bahwa DED pada pasien dengan RA dan SLE ada kaitannya dengan usia, ketebalan lapisan lipid, dan lakritin. Temuan ini menggarisbawahi peran lakritin dalam patogenesis DED pada pasien dengan RA dan SLE.



lakritin, *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus*, evaporative dry eye disease.

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA	iv
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I: PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Hipotesis Kerja Penelitian (H1)	5
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
BAB II: TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Dry Eye Disease</i>	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Etiologi	9
2.1.4 Klasifikasi	20
2.1.5 Gejala dan Tanda Klinis	23
2.1.6 Pemeriksaan Penunjang.....	24
2.1.7 Penatalaksanaan.....	32
2.2 Lacritin Pada <i>Dry Eye Disease</i>	35
2.2.1 Struktur, Ekspresi, dan Regulasi.....	35
2.2.2 Sel Target dan Pensinyalan	40
2.2.3 Mekanisme dan Peranan Lacritin	43
critin dan <i>Dry Eye Disease</i>	52
GKA TEORI	59
GKA KONSEP.....	60



BAB III: METODE PENELITIAN	61
3.1 Desain Penelitian	61
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	61
3.3 Populasi Penelitian	61
3.4 Sampel Penelitian	61
3.5 Besar Sampel	61
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	62
3.6.1. Kriteria Inklusi	62
3.6.2. Kriteria Eksklusi	63
3.7 Definisi Operasional	63
3.8 Sarana Penelitian	69
3.9 Prosedur Penelitian	69
3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	73
3.11 Analisis Data	74
3.12 Alur Penelitian	76
3.13 Waktu Penelitian	76
3.14 Personalia Penelitian	77
3.15 Anggaran Penelitian	77
BAB IV: HASIL PENELITIAN	78
4.1 Karakteristik Seluruh Subyek Penelitian, Pasien dengan RA, dan SLE	78
4.2. Perbedaan Karakteristik Pasien dengan RA dan SLE	79
4.3 Perbedaan Karakteristik Pasien dengan <i>Dry eye</i> dan Tanpa <i>Dry Eye</i> pada Pasien RA dan SLE.	79
4.4 Perbedaan Karakteristik Pasien dengan <i>Dry eye</i> dan Tanpa <i>Dry Eye</i> pada Pasien RA dan SLE.	80
4.5 Korelasi antar Karakteristik Penelitian.	84
4.6 Hubungan antara <i>Dry Eye Disease</i> dan karakteristik Pasien RA dan SLE	86
4.7 <i>Plot Decision Tree</i> berdasarkan tingkat keparahan <i>Dry Eye</i> pada pasien RA dan SLE.	88
BAB V: PEMBAHASAN	90
5.1 KESIMPULAN DAN SARAN	95
5.2 Saran	95
5.3 Kesimpulan	96



DAFTAR PUSTAKA.....	97
---------------------	----



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Etiologi DED.	10
Gambar 2. Efek DED pada produksi AMP melalui modulasi TLR.	12
Gambar 3. Klasifikasi dry eye disease berdasarkan etiopatogenesis.....	22
Gambar 4. Vicious Cycle yang terjadi pada pasien DED.....	23
Gambar 5. Derajat beratnya kerusakan ocular surface dengan pewarnaan fluorescens menggunakan pola Oxford.	27
Gambar 6. Tes Schirmer.....	28
Gambar 7. Pemeriksaan Meibografi.....	30
Gambar 8. Representasi diagram dan table dari proses yang terkait dengan manajemen DED.....	34
Gambar 9. Dinamika pensinyalan kalsium dan homeostasis.	38
Gambar 10. Struktur Lacritin.....	40
Gambar 11. Lacritin selain dihasilkan oleh glandula lakrimal juga oleh epitel kornea, konjungtiva dan glandula meibom.	40
Gambar 12. Aksis Lacritin-syndecan-1-heparanase.....	43
Gambar 13. Lacritin Signaling	52
Gambar 14. Proteoform C-terminal Lacritin pada air mata.....	53
Gambar 15. Kerangka Teori Penelitian	59
Gambar 16. Kerangka Konsep Penelitian.....	60
Gambar 17. Plot Decision Tree berdasarkan tingkat keparahan Dry Eye pada pasien RA dan SLE	89



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kuesioner Ocular Surface Diseases Index.	25
Tabel 2. Derajat keparahan DED berdasarkan DEWS 2007.	30
Tabel 3. Klasifikasi DED ini konsisten dengan TFOS	31
Tabel 4. Ringkasan agen farmakologis yang tersedia untuk terapi DED.	32
Tabel 5. Penelitian Terkait Lacritin dan Dry Eye Disease	54
Tabel 6. Definisi operasional variabel penelitian	63
Tabel 7 Definisi operasional dan Kriteria Objektif	65
Tabel 8. Karakteristik Klinis seluruh partisipan, pasien dengan Rheumatoid Arthritis (RA), dan Systemic Lupus Erythematosus (SLE).	81
Tabel 9. Hubungan antara dry eye dan karakteristik klinis pada pasien dengan RA dan SLE	82
Tabel 10. Hubungan antara derajat keparahan dry eye dan karakteristik klinis pada pasien dengan RA dan SLE	83
Tabel 11. Correlation coefficient (r and rs) diantara continous variable pada seluruh partisipan.	84
Tabel 12. Correlation coefficient (r and rs) diantara continous variable pada pasien dengan RA.	85
Tabel 13. Correlation coefficient (r and rs) diantara continous variable pada pasien dengan SLE.....	86
Tabel 14. Hierarchical binary loogistic regression dari faktor yang berhubungan dengan dry eye disease pada pasien RA dan SLE.....	87



DAFTAR SINGKATAN

DED	<i>Dry Eye Disease</i>
ADDE	<i>Aqueous Deficient Dry Eye</i>
EDE	<i>Evaporative Dry Eye</i>
ARD	<i>Autoimmune Rheumatic Disease</i>
RA	<i>Rheumatoid Arthritis</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SS	<i>Sjogren Syndrome</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
BCVA	<i>Best Corrected Visual Acuity</i>
OSDI	<i>Ocular Surface Disease Index</i>
TBUT	<i>Tear Break-up Time</i>
NIBUT	<i>Noninvasive Tear Break-up Time</i>
MG	<i>Meibomian Gland</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
IRT	<i>Ibu Rumah Tangga</i>
PNS	<i>Pegawai Negeri Sipil</i>
PCO	<i>Posterior Capsular Opacity</i>
SD	<i>standard deviation</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dry eye disease (DED) adalah kondisi mata yang umum yang merupakan salah satu penyebab tersering pasien mencari perawatan mata.(Bradley et al., 2019) DED atau penyakit mata kering adalah penyakit multifaktorial pada permukaan okular yang ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata, disertai dengan gejala okular, dimana ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, peradangan dan kerusakan permukaan mata, serta kelainan neurosensori sebagai etiologi yang berperan.(Anthony J. Bron et al., 2017; Craig, Nelson, et al., 2017; Craig, Nichols, et al., 2017) Pada DED, dengan hiperosmolaritas air mata sebagai titik awalnya, proses patologis disebarkan melalui serangkaian peristiwa yang menyebabkan kerusakan permukaan mata. Awalnya hal ini menimbulkan gejala dan respon kompensasi, namun juga menimbulkan respon inflamasi yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan permukaan mata kronis dan membentuk mekanisme yang saling berkelanjutan.(Anthony J. Bron et al., 2017)

Terdapat dua klasifikasi utama DED yakni *aqueous tear-deficient dry eye* (ADDE) dan *evaporative dry eye* (EDE). Kategori ADDE terutama mengacu pada kegagalan sekresi lakrimal,("Research in Dry Eye: Report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007) sedangkan EDE adalah hasil penguapan berlebihan dari lapisan air mata dengan adanya fungsi lakrimal dan ADDE yang normal.(Anthony J. Bron et al., 2017; "Research in Dry Eye: Report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007) Autoimmune rheumatic diseases (ARDs) merupakan kelainan sistemik yang melibatkan banyak organ, termasuk mata, dan berperan penting dalam terjadinya DED.(Shan et al., 2023) Beberapa faktor sistemik seperti pada Sindrom Sjögren (SS) (Akpek, Bunya, & Saldanha, 2019; McNamara et al., 2016; Tauber et al., 2023) dan penyakit autoimun lainnya(Shan et al., 2023) telah dikaitkan dengan DED. Infiltrasi inflamasi pada kelenjar lakrimal terparah terjadi pada DED yang berhubungan dengan gangguan autoimun seperti sindrom Sjogren tingkat keparahan yang lebih ringan pada sindrom non-Sjogren.(Craig, 2017) Ketika kelenjar lakrimal mengalami kerusakan oleh Sindrom Sjögren



dan penyakit autoimun lainnya (Zoukhri, 2006) kelenjar lakrimal diinfiltrasi oleh limfosit dan sel imun lainnya, dengan predileksi di daerah periduktal.

Penyakit paling penting yang menyebabkan mata kering karena *aqueous tear-deficient* adalah sindrom Sjögren (SS), yang merupakan penyakit autoimun sistemik yang penyebabnya tidak diketahui dan ditandai dengan infiltrasi limfositik dan sel plasma progresif pada kelenjar saliva dan lakrimal.(Fox et al., 1984) Hal ini menyebabkan hilangnya sel asinar, duktal, dan mioepitel, melalui apoptosis dan autofagi yang menyebabkan defisiensi air mata.(Akpek, Bunya, & Saldanha, 2019; Zoukhri, 2006). Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun sistemik kronis yang ditandai dengan sinovitis sendi dan lesi sendi besar dan kecil yang simetris dan multipel. Ini adalah jenis arthritis inflamasi yang paling umum diamati (Ma et al., 2020) Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa RA dapat menyebabkan DED (Abd-Allah et al., 2020; Villani et al., 2008; Zlatanović et al., 2010), skleritis, episkleritis(Zlatanović et al., 2010), perubahan kornea(Villani et al., 2008), dan vasculitis retina (Androudi et al., 2013; Giordano et al., 1990; Trese et al., 2016; Turk et al., 2021). DED sering terjadi pada pasien RA, termasuk pasien tanpa SS. DED harus selalu dipertimbangkan terlepas dari aktivitas RA, karena tingkat keparahan DED tidak bergantung pada aktivitas RA.(Fujita et al., 2005) Beberapa penelitian melaporkan bahwa sitokin pro-inflamasi mempengaruhi cairan air mata, konjungtiva, kornea, dan saluran air mata. pasien RA. Ekspresi gen TNF- α dan IL-6 pada keratosit dari pasien dengan ulserasi kornea reumatoid cenderung meningkat. (Fujita et al., 2005; Prada et al., 2003).

Systemic lupus erythematosus (SLE) adalah kelainan autoimun kronis, kompleks, yang mengenai beberapa sendi, sementara etiologinya sebagian besar masih belum diketahui.(Fortuna & Brennan, 2013) Sekitar sepertiga pasien SLE menderita keterlibatan okular, di mana DED merupakan manifestasi yang paling umum.(Kemeny-Beke & Szodoray, 2020; Ong Tone et al., 2019; Palejwala, Walia, & Yeh, 2012; Sitaula, Shah, & Singh, 2011) Hanya sedikit *Population-based study* yang menunjukkan hubungan antara SLE dan DED atau kerusakan permukaan kornea yang serius.(Hsu et al., 2020; Ong Tone



taula, Shah, & Singh, 2011) Penelitian berbasis kohort selama 12 tahun hubungan antara DED dan kerusakan permukaan kornea, namun etiologi h belum dikathui.(Tseng et al., 2023)

Beberapa penelitian proteomik kecil menunjukkan bahwa lacritin adalah salah satu dari hanya 4% hingga 5% proteom air mata yang mengalami penurunan regulasi pada DED atau penyakit terkait DED.(McKown et al., 2009) Kadar lacritin yang diukur dengan analisis *mass spectroscopy* dengan sampel air mata pasien DED terkait lensa kontak sebanyak 11 orang adalah 7 kali lipat lebih rendah dari 10 pengguna lensa kontak dengan kondisi mata normal.(Nichols & Green-Church, 2009) Sebuah penelitian yang menilai ekspresi protein pasien dengan blefaritis menggunakan *electrospray-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry* (ESI-Q-TOF) mengidentifikasi beberapa perubahan pada protein air mata. Lacritin adalah salah satu dari sembilan protein yang mengalami penurunan regulasi sebesar >50%.(Koo et al., 2005)

Lacritin merupakan 12,3 kDa glikoprotein yang disekresikan melalui udara mata manusia yang dikodekan oleh gen LACRT. (Ma et al., 2008) Protein dan mRNA dari lacritin memiliki ekspresi tinggi pada kelenjar lakrimal, ekspresi sedang pada kelenjar liur mayor dan minor, dan kurang pada kelenjar tiroid. (Samudre et al., 2011; Sanghi et al., 2001) Lacritin dihasilkan oleh kelenjar lakrimal kemudian dilepaskan secara apikal dari sekretori granul sel asinar lakrimal selama refleksi pengeluaran air mata (Ma et al., 2008; McKown et al., 2009; Morimoto-Tochigi et al., 2010) dan dapat dideteksi pada air mata basal maupun refleksi dengan metode ELISA (Sanghi et al., 2001) maupun Western blotting(Nakajima et al., 2007). Glikoprotein air mata ini bersifat prosekresi, mitogenik, dan antimikroba yang dapat mendorong dan mempertahankan refleks air mata yang berkelanjutan pada kelinci percobaan.(Samudre et al., 2011; Sanghi et al., 2001) Kemampuan lacritin untuk menstimulasi produksi air mata menjadikannya protein yang menarik untuk dipelajari karena potensi keterlibatannya DED dan penyakit terkait mata lainnya.(Seifert et al., 2012) Lacritin mungkin memainkan peran penting dalam fisiologi permukaan mata, di mana kekurangannya mungkin berkontribusi terhadap penyakit mata.

Sampai saat ini, sebagian besar penelitian hanya berfokus pada sindrom Sjögren (salah satu dari ARD) dimana sindrom ini bermanifestasi sebagai dua gejala yang paling umum, mata kering dan mulut kering. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Vijmasi et



al., 2014) Lebih jauh Tauber J, et al. melakukan penelitian manusia untuk menguji efikasi dari fragmen asam amino aktif dari lacritin

(lacripep) dan menunjukkan perkembangan yang signifikan pada tanda dan gejala DED pada pasien dengan sindrom Sjögren. (Tauber et al., 2023) Sejauh ini penelitian ini belum ada yang membandingkan hubungan lacritin dan DED pada penderita SLE dan RA.

Karena *aqueous tear deficiency* dan peningkatan *evaporative tear loss* terjadi pada sebagian besar kasus DED secara bersamaan beberapa peneliti semakin mendasarkan keputusan pengobatan pada penilaian tingkat keparahan dibandingkan pengobatan dengan berdasarkan jenisnya. Kelompok tersebut percaya bahwa klasifikasi penyakit berdasarkan derajat keparahan akan sangat bermanfaat dalam praktik klinis, khususnya dalam hal memandu keputusan terapeutik. ("The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan kadar lacritin air mata terhadap *Dry Eye Disease* serta tingkat keparahannya pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*. Sehingga penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk pertimbangan terapeutik di DED nantinya terutama pada pasien dengan RA dan SLE.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah karakteristik demografis dan klinis dan perbedaannya pada pasien RA dan SLE?
2. Bagaimana karakteristik demografis dan klinis pasien dengan *dry eye disease* dan perbedaannya dengan *non-dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* ?
3. Bagaimana karakteristik demografis dan klinis pasien serta perbedaannya dengan berbagai tingkat keparahan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* ?
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar lacritin air mata terhadap *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* ?



terdapat hubungan antara kadar lacritin air mata terhadap tingkat an *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic ythematosus* ?

1.3 Hipotesis Kerja Penelitian (H1)

1. Terdapat perbedaan karakteristik klinis pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.
2. Terdapat perbedaan karakteristik klinis pasien *dry eye disease* dan *non-dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*?
3. Terdapat perbedaan karakteristik klinis pada tingkat keparahan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* ?
4. Kadar lacritin pada air mata lebih rendah pada pasien dengan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.
5. Kadar lacritin pada air mata semakin rendah sejalan dengan peningkatan tingkat keparahan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisa dan mengetahui hubungan antara kadar lacritin air mata terhadap *Dry Eye Disease* dan tingkat keparahannya pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.

2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografis dan klinis dan perbedaannya pada pasien RA dan SLE?
2. Mengetahui karakteristik demografis dan klinis serta perbedaan pasien dengan *dry eye disease* dan *non dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* ?
3. Mengetahui karakteristik demografis dan klinis serta perbedaan pasien dengan berbagai tingkat keparahan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.



getahui kadar lacritin air mata dan hubungannya dengan *dry eye disease* pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*

5. Mengetahui hubungan lacritin air mata terhadap tingkat keparahan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* ?

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil yang diperoleh diharapkan dapat memberikan informasi mengenai karakteristik pasien *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus* serta pasien dengan *dry eye disease* pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.
2. Dapat memberikan informasi mengenai peran lacritin pada *dry eye disease* dan tingkat keparahannya pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.
3. Hasil yang diperoleh diharapkan lacritin dapat menjadi salah satu biomarker dan terapi tambahan atau alternatif pada pasien dengan *dry eye disease* dengan penyakit penyakit *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*.
4. Hasil yang diperoleh diharapkan dapat membuka dan menyediakan data yang dapat digunakan untuk menunjang penelitian lacritin lanjutan yang berkenaan dengan *Dry Eye Disease* maupun *ocular Surface Disease* lainnya.
5. Penelitian ini sebagai media untuk menerapkan ilmu pengetahuan yang dimiliki, serta melatih peneliti dalam membuat penelitian sesuai metodologi yang benar.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Dry Eye Disease*

2.1.1 Definisi

Dry Eye Disease (DED) menurut *International Dry Eye Workshop* (DEWS) pada tahun 2007 didefinisikan sebagai penyakit multifaktorial pada lapisan permukaan okuler 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. ("The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

Definisi DED kembali direvisi pada tahun 2017, tidak hanya itu klasifikasi DED juga dibuat lebih spesifik dalam laporan DEWS II. 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, Nichols, et al., 2017)

Definisi ini pada dasarnya merupakan revisi kecil dari DEWS, yang menggunakan istilah "homeostasis film air mata" untuk menyatakan bahwa berbagai faktor dapat memengaruhi homeostasis. Definisi tersebut mengikuti definisi sebelumnya dengan menjelaskan faktor-faktor yang penting dalam patogenesis DED, yang meliputi ketidakstabilan film air mata, hiperosmolaritas, inflamasi dan kerusakan permukaan okuler, dan kelainan neurosensori. Skema klasifikasi yang baru diusulkan mempertimbangkan kasus dimana pasien menunjukkan gejala DED tanpa tanda DED yang jelas, atau menunjukkan gejala yang bukan karakteristik DED. Yang pertama adalah kasus dengan keadaan praklinis DED atau nyeri neuropatik di mana sistem somatosensori terpengaruh. Yang kedua dianggap terkait dengan sensitivitas kornea (kondisi neurotropik). Mata dengan tanda dan gejala sikan sebagai mata kering defisiensi aqueous atau evaporatif. (Shimazaki,



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)

DED sekarang memengaruhi pasien yang lebih muda di kedua jenis kelamin, sebagian besar disebabkan oleh peningkatan penggunaan *smartphone* dan komputer. Penggunaan perangkat *gadget* sekarang diakui sebagai faktor risiko untuk pengembangan DED karena menyebabkan penurunan tingkat kedip, dan menyebabkan film air mata untuk menguap lebih cepat.(Moon, Kim, & Moon, 2016)

Sebuah survei menunjukkan bahwa 66% dokter mata melaporkan pasien yang mengalami masalah mata terkait layar, dan 88% menunjuk pada penggunaan *smartphone* sebagai penyebab meningkatnya prevalensi DED. Penelitian juga menunjukkan DED memengaruhi semakin banyak orang. Akibatnya, dampak ekonomi DED tidak dapat diremehkan. Pada tahun 2016, McDonald et al. mengevaluasi “biaya” DED di seluruh Asia, Eropa, dan Amerika Serikat. Mereka memperkirakan total biaya tahunan perawatan yang dikelola dokter mata untuk 1.000 pasien dengan DED berkisar dari \$270.000 di Prancis hingga \$1,1 juta di Inggris.(McDonald et al., 2016)

Prevalensi DED di Asia cukup terbatas, terutama dari Asia Tenggara. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa prevalensi DED berkisar antara 21% hingga 73,5% menggunakan kuesioner gejala. Ada laporan data berbasis populasi di satu provinsi di wilayah barat Indonesia, dengan usia rata-rata 37 tahun, yang menggunakan kuesioner diagnostik mandiri tanpa tes objektif dan prevalensi DED

5%.(Lee et al., 2002) Penelitian Noor NA et al, di dua JEC Eye Hospital melaporkan usia pasien DED berkisar antara 50-83 tahun dan rasio antara perempuan adalah 1:2, 44,8% pasien bergejala, dan 55,2% tidak



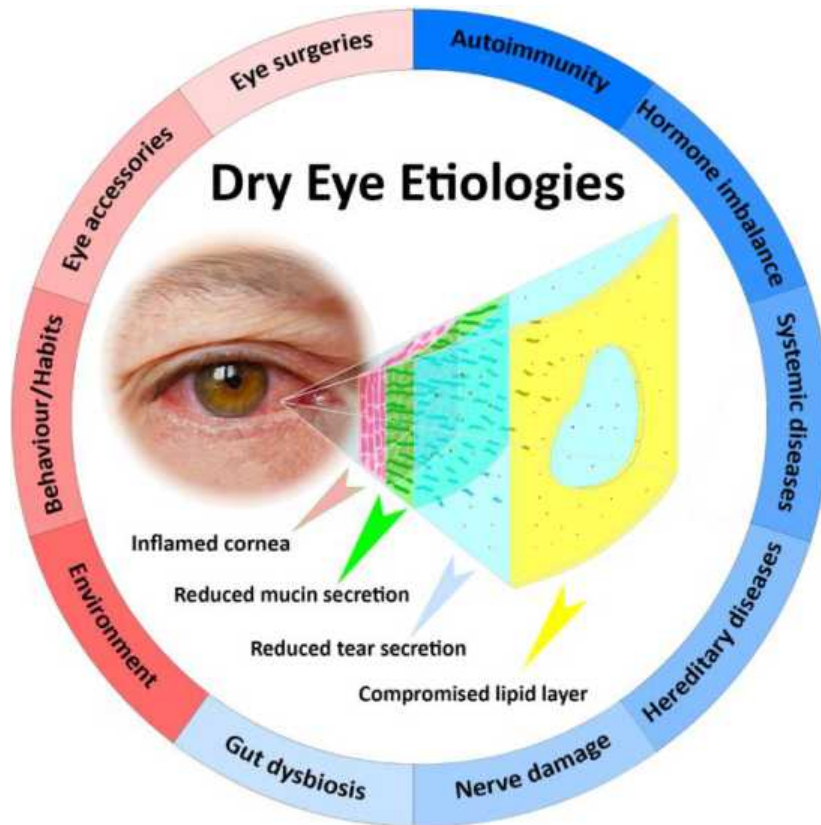
menunjukkan gejala, dimana prevalensi DED berkisar 22,5% hingga 26,5%.²⁶ Di Makassar sendiri, kasus DED dilaporkan lebih banyak pada perempuan dengan perbandingan antara perempuan dan laki-laki sekitar 2:1.(Syawal, 2005)

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 Etiologi

Secara umum, DED disebabkan oleh gangguan pada unit fungsi lakrimal (LFU), suatu sistem terpadu yang terdiri dari kelenjar lakrimal, permukaan dan kelopak mata, serta saraf sensorik dan motorik yang menghubungkannya. ("The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007) Ada banyak sekali faktor yang telah ditemukan yang menyebabkan disregulasi pada DED, yang secara umum dapat diklasifikasikan sebagai faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik didefinisikan sebagai kondisi yang ada di dalam tubuh dan termasuk autoimun, ketidakseimbangan hormon, penyakit sistemik, penyakit hereditas, kerusakan saraf, dan dysbiosis usus. Sedangkan faktor ekstrinsik berasal dari stimulus yang terjadi di luar tubuh dan terdiri dari pengaruh lingkungan, perilaku dan/atau kebiasaan, aksesoris mata, dan operasi mata.(Anthony J. Bron et al., 2017)





Gambar 1. Etiologi DED.

(Huang et al., 2022)

1. Faktor intrinsik

a. Autoimun

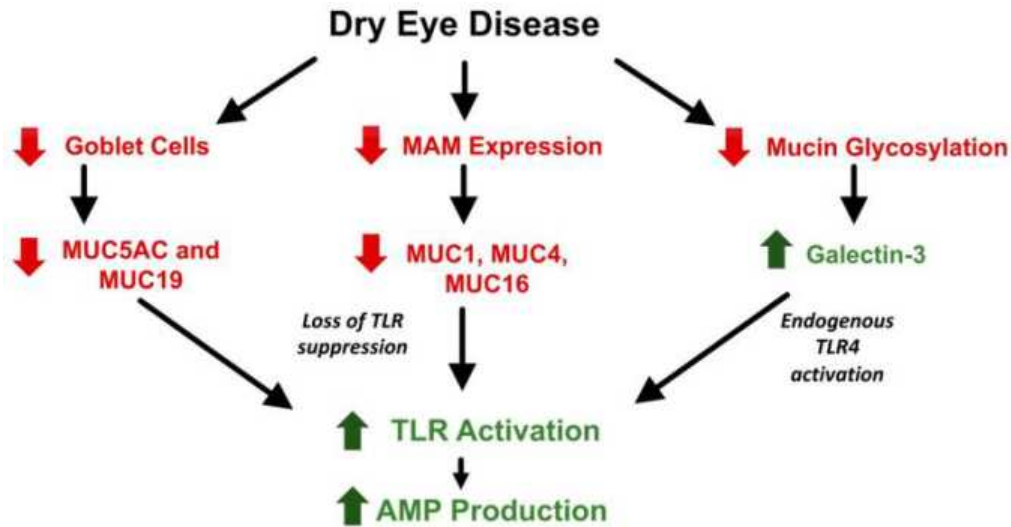
Dry eye yang disebabkan oleh autoimuni dapat dikaitkan dengan sindrom Sjögren (SS), kelainan autoimun kronis yang terutama memengaruhi kelenjar saliva dan lakrimal. Secara khusus, kelenjar eksokrin ini sangat diinfiltrasi dengan limfosit (sel T dan sel B) dan makrofag yang menghasilkan molekul pensinyalan pro-inflamasi seperti IL-1, TNF- α dan IFN- γ . Sel T CD4⁺ adalah efektor imun utama dan berinteraksi erat dengan makrofag untuk memprovokasi perkembangan penyakit mata melalui kerusakan jaringan lokal yang diinduksi inflamasi (IL-1 dan IFN- γ). Selain itu, mereka juga terkait dengan neuropati perifer pada kelenjar lakrimal, menunjukkan kemungkinan denervasi dan hilangnya fungsi. Selain sel T CD4⁺, baru-baru ini diamati bahwa sel T CD8⁺ teraktivasi sitotoksik tinggi berkorelasi dengan kematian sel epitel kelenjar lakrimal dan dapat



menjelaskan penurunan produksi air mata. Mengingat berbagai kemungkinan penyebab DED, diagnosis DED yang diinduksi SS relatif membosankan dan membutuhkan biomarker yang ditentukan untuk validasi. Dengan demikian, diketahui bahwa film air mata pasien yang mengembangkan SS mengandung sitokin pro-inflamasi dalam jumlah tinggi seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α . Kehadiran sitokin ini juga berhubungan dengan tingkat sekresi air mata yang lebih rendah. Biomarker lain termasuk MMP-9, HLA-DR, dan berpotensi MUC5AC.(Anthony J. Bron et al., 2017; Craig, Nelson, et al., 2017; Stapleton et al., 2017)

Berbagai penelitian telah menunjukkan efek DED pada musin permukaan okuler. Pertama, hilangnya sel goblet menurunkan produksi musin pembentuk gel. Penurunan konsentrasi MUC5AC telah ditunjukkan pada air mata DED serta penurunan ekspresi konjungtiva. Selain itu, ekspresi musin terkait membran MUC1, MUC4, dan MUC16 terbukti menurun secara signifikan pada DED. Mengingat perannya dalam penekanan TLR, penurunan musin dalam DED harus mengarah pada peningkatan ekspresi berbagai AMP karena penghambatan penekanan TLR. Dry eye disease menyebabkan penurunan pada sel goblet yang menghasilkan musin pembentuk gel MUC5AC dan MUC19. Ada juga penurunan ekspresi musin terkait membran MUC1, MUC4, dan MUC16. Karena musin menekan aktivasi TLR, penurunannya dapat menyebabkan peningkatan aktivasi TLR. Selain itu, gangguan glikosilasi musin selama DED menyebabkan pelepasan/peningkatan di tingkat galektin-3 yang bertindak sebagai aktivator endogen TLR4. Peningkatan keseluruhan dalam aktivasi TLR ini mengarah pada peningkatan produksi AMP (Gambar 2).(Eshac, Redfern, & Aakalu, 2021)





Gambar 2. Efek DED pada produksi AMP melalui modulasi TLR.

(Eshac, Redfern, & Aakalu, 2021)

Penyakit autoimun lain yang terkait dengan DED adalah oftalmopati Graves. Pasien yang menderita penyakit ini menghasilkan hormon tiroid yang berlebihan yang menginduksi respon inflamasi pada jaringan orbita. Secara mekanis, DED disebabkan oleh kombinasi kerusakan mekanis kelopak dan autoantibodi yang menargetkan reseptor hormon perangsang tiroid pada kelenjar lakrimal. Kedipan yang tidak sempurna karena kerusakan kelopak mata menyebabkan distribusi air mata yang tidak adekuat pada permukaan okuler dan penguapan air mata yang berlebihan sementara pengikatan autoantibodi menyebabkan transduksi sinyal yang menyimpang di kelenjar lakrimal dan berikutnya hiposekresi air mata.(Anthony J. Bron et al., 2017; Craig, Nelson, et al., 2017; "Research in Dry Eye: Report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

Meskipun tidak umum diketahui, multiple sclerosis, di mana sistem saraf pusat (SSP) menjadi demielinasi, juga merupakan penyakit autoimun yang berkorelasi dengan DED. Secara khusus, konduksi impuls sensorik kornea yang buruk karena demielinasi dapat menyebabkan produksi air mata yang tidak mencukupi.(Gomes et al., 2017)



b. Ketidakseimbangan hormon

Hormon diketahui mempengaruhi kelenjar lakrimal dan meibom. Secara mekanis, androgen telah didemonstrasikan mengatur sekresi cairan dan protein kelenjar lakrimal melalui pengikatan reseptor spesifik afinitas tinggi dan steroid yang jenuh dalam sel epitel asinar dan duktal. Dengan demikian, kurangnya androgen dikaitkan dengan disfungsi kelenjar lakrimal dan defisiensi aqueous air mata yang sesuai, yang membantu menjelaskan prevalensi DED yang lebih tinggi di antara wanita karena mereka rentan terhadap penurunan kadar androgen serum selama berbagai tahap. hidup mereka (laktasi dan menopause). Kelenjar meibom, yang bersifat sebaceous dan mengandung sel epitel asinar dengan reseptor androgen, juga diatur oleh androgen. Bentuk regulasi ini bergantung pada 5α -reduktase, enzim yang penting untuk produksi androgen yang kuat, 5α -dihydrotestosterone (DHT). Di hadapan DHT, sel-sel asinar ini menampilkan peningkatan sintesis dan sekresi lipid. Sebaliknya, penurunan DHT mengakibatkan melemahnya aktivitas kelenjar, ukuran dan pelepasan lipid, yang, dalam konteks DED, mengarah pada pembentukan film air mata yang tidak stabil yang disebabkan oleh peningkatan laju penguapan. (A. J. Bron et al., 2017; Craig, Nelson, et al., 2017; Gomes et al., 2017)

c. Penyakit sistemik

Diabetes melitus (DM) dianggap sebagai salah satu faktor risiko sistemik terkemuka untuk DED karena tingginya prevalensi (sekitar 18% hingga 54%) yang diamati pada pasien diabetes tipe 2. Namun, terlepas dari diabetes tipe 1 atau 2, kedua kondisi meningkatkan risiko pengembangan disfungsi LFU seperti kerusakan epitel kornea dan konjungtiva akibat peningkatan kadar HbA1c dalam serum darah. Karena epitel konjungtiva mengandung sel goblet, kerusakan yang terjadi juga akan dikaitkan dengan berkurangnya produksi musin. Selain itu, hiperglikemia telah terbukti mengaktifkan reduktase aldosa, enzim yang mengkatalisis konversi glukosa menjadi sorbitol



sitotoksik. Sejalan dengan itu, peningkatan jumlah sorbitol dalam sel akan menyebabkan apoptosis seluler dan akhirnya disfungsi struktur kelenjar lakrimal diikuti dengan penurunan sekresi air mata. (Anthony J. Bron et al., 2017; Gomes et al., 2017; Stapleton et al., 2017; Sullivan et al., 2017)

Xerophthalmia adalah penyakit sistemik yang terdiri dari berbagai kelainan mata, termasuk DED. Vitamin A sangat penting untuk menjaga diferensiasi dan proliferasi konjungtiva dan epitel kornea dengan menghambat upregulasi sinyal apoptosis. Kekurangan vitamin A akan menyebabkan hilangnya sel goblet dan produksi musin. (Stapleton et al., 2017)

d. Penyakit herediter

Familial dysautonomia (FD), juga dikenal sebagai sindrom Riley-Day, adalah kelainan resesif autosom hereditas langka yang mengganggu perkembangan neuron sensorik dan otonom spesifik selama embriogenesis. Sebagai akibat dari kelainan perkembangan ini, pasien dengan FD sangat rentan terhadap neuropati optik selama masa kanak-kanak, yang menjadi lebih buruk seiring bertambahnya usia. Tanpa kontrol LFU yang tepat, pasien ini tidak memiliki kemampuan untuk menghasilkan air mata pada tingkat basal, refleksi, dan emosional. (Anthony J. Bron et al., 2017; Gomes et al., 2017; Sullivan et al., 2017)

e. Kerusakan saraf

Semua fungsi sekretori di LFU diatur oleh saraf otonom. Kelenjar lakrimal sebagian besar dipersarafi oleh serabut saraf parasimpatis *Vasoactive Intestinal Peptide immunoreactive* (VIP-IR) sebagai kontrol sekresi dan, pada tingkat lebih rendah, serabut saraf simpatis sebagai kontrol vaskular, imunoreaktif terhadap Neuropeptida Y (NPY-IR), Tirosin Hidroksilase (TH-IR) dan Dopamin β -Hydroxylase (DBH-IR). Setelah stimulasi, air dan elektrolit, yang disuplai oleh darah, diangkut ke dalam sistem duktus oleh aktivasi saluran ion dan pompa yang terkoordinasi. Sementara itu, protein



yang diproduksi dan disimpan dalam butiran sekretorik sel asinar kelenjar lakrimal akan dilepaskan melalui eksositosis yang diinduksi oleh stimulus dan dibawa bersama dengan cairan ionik.

Kelenjar meibom dan sel goblet di konjungtiva diatur oleh VIP-IR parasimpatis dan DBH-IR simpatik serta serabut saraf NPY-IR. Serabut saraf VIP-IR terletak di dekat asinus dan duktus sentral kelenjar meibom di mana mereka mempengaruhi sekresi lipid, disumbangkan oleh sel asinar meibosit, ke dalam lumen sistem duktus. Di sisi lain, serabut saraf VIP-IR terletak di persimpangan epitel-stroma di konjungtiva, dekat membran basal sel goblet. Setelah menerima rangsangan yang tepat, butiran sekretorik di dalam sel goblet menyatu satu sama lain dan dengan membran apikal untuk melepaskan lendir, bersama dengan sejumlah air dan elektrolit, ke permukaan mata. (Anthony J. Bron et al., 2017; Gomes et al., 2017; Sullivan et al., 2017)

Sejalan dengan itu, aktivitas saraf otonom ini bergantung pada refleks yang diprakarsai oleh aktivasi neuron sensorik, yang hadir dalam kepadatan tinggi, pada permukaan mata. Di lokasi tersebut, mereka sangat rentan terhadap cedera langsung yang disebabkan oleh faktor lingkungan dan trauma mekanis. Bentuk cedera tidak langsung juga dapat terjadi. Misalnya, pasien dengan defisiensi *aqueous tear* karena penyebab lain mungkin berkedip terlalu sering, yang dapat menimbulkan stres yang cukup untuk merusak cabang saraf terminal. Selain itu, peradangan juga memainkan peran kunci dalam mengubah keadaan fisiologis neuron sensorik perifer. Secara khusus, molekul pensinyalan pro-inflamasi dapat mengurangi ambang neuron sensorik untuk aktivasi (sensitisasi) atau meningkatkan aktivitas saraf yang sedang berlangsung (eksitasi). Perubahan tersebut terkait dengan kinetika saluran ion transduksi dan saluran ion tegangan-gated di membran aksonal, yang mempengaruhi generasi dan propagasi potensial aksi. Tanpa kontrol yang konsisten atas aktivasi serabut



saraf otonom, produksi air mata akan rusak. (Anthony J. Bron et al., 2017; Gomes et al., 2017; Sullivan et al., 2017)

f. Rheumatoid Arthritis (RA)

RA adalah penyakit inflamasi sistemik umum, yang ditandai dengan sinovitis persisten, inflamasi sistemik, dan autoantibodi (terutama faktor reumatoid dan *citrullinated peptide*). Sebagian besar penelitian relevan menunjukkan bahwa DED merupakan komplikasi okular yang paling sering terjadi pada pasien RA, sementara yang lain termasuk skleritis, episkleritis, keratitis, dll. Meskipun beberapa pasien RA dapat berkembang menjadi Sindrom Sjögren (SS) sekunder dengan prevalensi bervariasi dari 4% hingga 50%, mata kering umum terjadi bahkan pada pasien RA tanpa SS sekunder. (Diah Gemala Ibrahim, 2024)

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Weifang et.al pada 30 pasien RA dan 20 pasien kontrol menunjukkan bahwa pasien RA menunjukkan TBUT yang lebih pendek, kehilangan kelenjar meibom yang parah, degenerasi lipid blefaron, cedera epitel kornea yang parah, dan perubahan yang jelas pada morfologi blefaron dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nashwa et.al pada 42 pasien RA menunjukkan bahwa ada 30 pasien RA dengan mata kering. Tingkat keparahan kekeringan yang diukur dengan uji Schirmer, TBUT, dan OSS tidak menunjukkan korelasi signifikan dengan aktivitas RA yang dinilai oleh DAS-28. Namun, durasi RA berkorelasi positif secara signifikan dengan uji Schirmer dan OSS (masing-masing $p < 0,0001$ dan $p = 0,003$), tetapi tidak dengan TBUT. (Diah Gemala Ibrahim, 2024)

RA dilaporkan berhubungan dengan mata kering bahkan tanpa adanya SS. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Kimberley dkk. pada 535 pasien dengan DED, ditunjukkan bahwa 7% pasien (38 orang) menderita RA tanpa SS, dan pasien-pasien ini dikaitkan dengan skor tanda-tanda mata kering komposit yang secara signifikan lebih parah. (Diah Gemala Ibrahim, 2024)



g. *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

Sekitar sepertiga pasien SLE mengalami gejala mata. SLE cenderung menunjukkan menjadi faktor penyebab mata kering, termasuk gangguan kelenjar lakrimal, kornea, dan kelenjar meibom. Pada pasien SLE, berbagai manifestasi mata telah dilaporkan dan hampir setiap struktur mata dari kelopak mata di bagian depan hingga saraf optik di bagian belakang mungkin terlibat. DED dianggap sebagai salah satu manifestasi okular yang paling umum pada pasien SLE, dan beberapa pasien juga memenuhi kriteria sindrom Sjögren sekunder, yang juga merupakan penyakit autoimun dan dapat menyebabkan serangan ke kelenjar lakrimal dan *salivary gland* akibat SLE.(Diah Gemala Ibrahim, 2024)

Sebuah studi kohort yang dilakukan oleh Tseng et.al yang membandingkan risiko DED dan kerusakan permukaan kornea antara subjek dengan dan tanpa SLE menunjukkan bahwa pasien dengan SLE menunjukkan risiko DED dan kerusakan permukaan kornea yang jauh lebih besar, terutama untuk erosi kornea berulang dibandingkan dengan kelompok kontrol. Studi kohort lain yang dilakukan oleh Hsu et.al menunjukkan bahwa pasien dengan SLE menunjukkan prevalensi yang signifikan (68,1% vs. 60,5%, $P = 0,001$) dan frekuensi (median 5,51 vs. 1,71 per 10 tahun, $P < 0,001$) untuk kunjungan dokter mata rawat jalan dibandingkan dengan pasien tanpa SLE. Risiko sindrom mata kering (dengan *adjusted* rasio tingkat kejadian [IRR] 4,45, $P < 0,001$), katarak (dengan *adjusted* rasio tingkat kejadian [IRR] 3,18, $P < 0,001$), dan glaukoma (dengan *adjusted* rasio tingkat kejadian [IRR] 2,23, $P = 0,002$) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan SLE.(Diah Gemala Ibrahim, 2024)

Berdasarkan studi cross-sectional yang dilakukan oleh Zheng et.al pada 96 pasien SLE tanpa sindrom Sjögren (SS) sekunder dan 72 subjek sehat, hasilnya menunjukkan bahwa proporsi pasien SLE yang memenuhi kriteria diagnostik TFOS DEWS II DED secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol.(Diah Gemala Ibrahim, 2024)



2. Faktor ekstrinsik

a. Pengaruh lingkungan

LFU dilengkapi dengan baik untuk menahan jumlah kotoran yang dapat ditoleransi di lingkungan dan mencegah kerusakan permukaan mata melalui sekresi air mata. Namun, perlindungan yang diberikan oleh film air mata dapat terkikis jika polusi terlalu berlebihan, terutama jika mempengaruhi fungsi berbagai komponen sekretori di LFU. Materi partikulat yang lebih kecil dari 2,5 dan 10 μm (PM_{2.5} dan PM₁₀), yang terdiri dari debu anorganik, kotoran, partikel jelaga, dan alergen organik seperti serbuk sari, jamur, dan koloni mikroba, merupakan polutan umum yang terkait dengan DED. Paparan yang berlebihan dan berkepanjangan dari polutan ini ke permukaan mata terbukti memicu respons inflamasi kronis dan menginduksi stres oksidatif, yang keduanya memiliki efek sitotoksik pada sel sekretori. Demikian pula, polutan gas seperti NO₂, SO₂, O₃ dan *volatile organic compounds* (VOC) seperti formaldehida, toluena dan aseton ditemukan berkorelasi positif dengan DES melalui penyebab inflamasi dan sitotoksik. (Anthony J. Bron et al., 2017; Gomes et al., 2017; Sullivan et al., 2017)

Bahkan tanpa adanya kotoran dan gas reaktif, paparan konstan terhadap kondisi lingkungan yang ekstrem seperti angin kencang, kelembapan rendah, suhu tinggi, dan ketinggian tinggi dapat secara langsung memengaruhi kesehatan mata. Skenario ini mengurangi stabilitas film air mata dan menyebabkan penguapan air mata lebih cepat, menyebabkan DED. (Anthony J. Bron et al., 2017; Gomes et al., 2017; Sullivan et al., 2017)

b. Perilaku dan/atau kebiasaan

Konsumsi tembakau merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global dan telah dikaitkan dengan sejumlah gangguan dan kondisi sistemik, termasuk DED. Selain rokok konvensional, rokok elektronik, yang mengantarkan nikotin melalui uap panas, juga baru-baru ini terbukti meningkatkan risiko *dry*



eye. Oleh karena itu, kedua jenis rokok mempengaruhi fungsi okuler melalui asap dan/atau produk sampingan pembakaran yang dihasilkan, yang menyebabkan inflamasi dan selanjutnya menurunkan kuantitas dan kualitas sekresi air mata serta kerusakan permukaan okuler.

Selain itu, penggunaan komputer, tablet, dan ponsel dalam jangka panjang juga dapat mengakibatkan DED. Diamati bahwa pengguna berkedip lebih sedikit saat menggunakan layar *gadget*, yang mencegah pembentukan film air mata yang stabil dan karenanya mengarah pada tingkat penguapan air mata yang lebih cepat. (Anthony J. Bron et al., 2017; Craig, Nelson, et al., 2017; Gomes et al., 2017)

c. Aksesoris mata

Lensa kontak memberikan sarana estetik untuk koreksi kelainan refraksi okuler pada kaca mata dan diperkirakan 140 juta orang di dunia menggunakannya. Estimasi ini tetap relatif konsisten selama dekade terakhir meskipun banyak perbaikan dalam teknologi lensa kontak. Sejalan dengan itu, alasan utama untuk pengamatan ini muncul dari ketidaknyamanan mata, terutama sensasi *dry eye*, setelah penggunaan yang lama. Secara khusus, kedekatan lensa kontak dengan permukaan okuler menimbulkan sejumlah masalah pada LFU dan film air mata.

Ketika dipasang dengan benar, lensa kontak menutupi kornea sepenuhnya dan memanjang sekitar 2 mm ke konjungtiva. Dalam konfigurasi ini, setiap kedipan akan menyebabkannya bergerak di sepanjang konjungtiva, yang menyebabkan gesekan mekanis dan kerusakan sel goblet di dalam epitel dari waktu ke waktu. Oleh karena itu, penurunan kepadatan sel goblet akan menyebabkan penurunan produksi dan sekresi musin, yang memengaruhi penyebaran lapisan air mata. Selain itu, lensa kontak juga telah dikaitkan dengan hilangnya kelenjar meibom dan obstruksi orifisiumnya, yang mengakibatkan terhambatnya sintesis lipid dan pengangkutannya ke



film air mata. Bersama-sama, disregulasi ini mengurangi stabilitas *pre-lens tear film* (PrLTF), lapisan tipis cairan yang dibatasi antara kornea dan lensa kontak yang merupakan setengah dari ketebalan film air mata pra-kornea normal, dan menyebabkan rentan terhadap penguapan yang cepat, pecah dan pembentukan titik kering. Oleh karena itu, kurangnya PrLTF yang konsisten merupakan manifestasi dari DED.(Gomes et al., 2017)

d. Operasi mata

Prosedur bedah untuk kelainan refraksi mata seperti *laser-assisted in situ keratomileusis* (LASIK), *photorefractive keratectomy* (PRK) dan *small incision lenticule extraction* (SMILE) merupakan faktor risiko yang diketahui untuk mengembangkan *dry eye*. Hal ini disebabkan keterbatasan yang ditimbulkan oleh prosedur pembedahan ini dimana saraf sensorik yang ada pada permukaan okuler pasti akan rusak. Tanpa deteksi sensorik yang handal, sensasi kornea menjadi terganggu, yang menurunkan robekan basal dan refleks serta tingkat berkedip. Selain itu, denervasi sensorik juga akan mengganggu produksi air mata oleh kelenjar lakrimal, sehingga menyebabkan berkurangnya sekresi air mata. Selain kerusakan saraf, operasi refraktif ini juga diketahui menimbulkan kerusakan pada sel goblet konjungtiva. Akibatnya, penurunan kepadatan sel goblet menandakan penurunan produksi musin dan karenanya, penurunan stabilitas film air mata. Respon inflamasi yang diinduksi sebagai akibat dari proses penyembuhan luka pasca operasi merupakan faktor terakhir yang berkontribusi terhadap DED.(Gomes et al., 2017)

2.1.4 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 flow*) akibat kegagalan kerja kelenjar lakrimal dan peningkatan penguapan air mata seperti yang dijelaskan di bawah ini: ("The definition and



classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

1. *Dry eye* karena defisiensi lapisan aqueous (*aqueous tear deficient dry eye* [ADDE])

Aqueous Tear Deffcient 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.

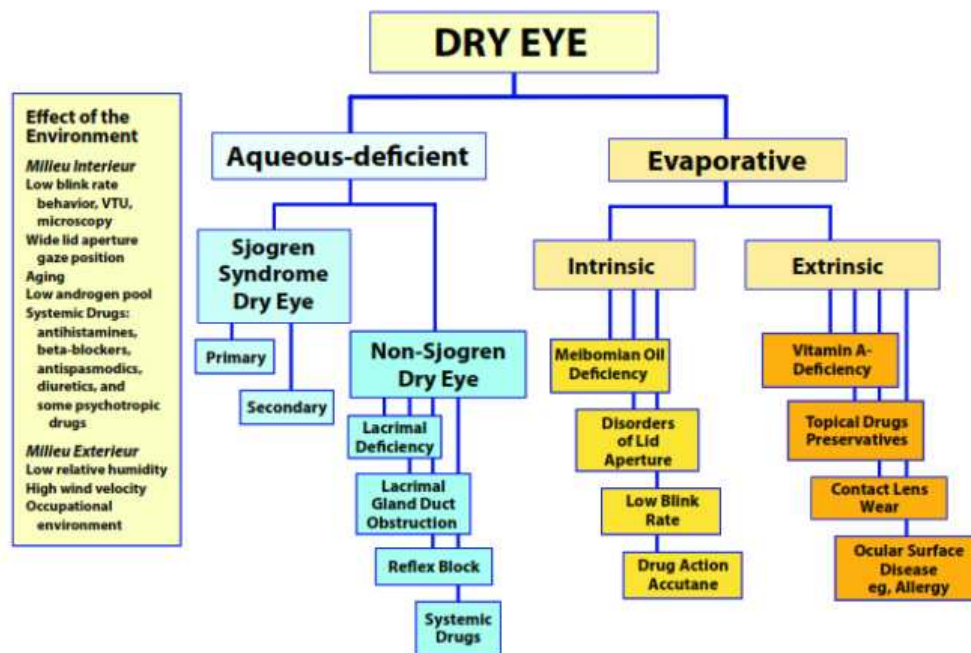
Hal ini menyebabkan hiperosmolaritas air mata, karena, meskipun air menguap dari permukaan mata dengan kecepatan normal, air berasal dari kolam air mata berair yang berkurang. *Tear-lmhiperosmolaritas* menyebabkan hiperosmolaritas sel epitel permukaan mata dan menstimulasi kaskade peristiwa inflamasi yang melibatkan MAP kinase dan jalur pensinyalan NFkB dan pembentukan sitokin inflamasi (interleukin (IL) -1, tumor necrosis factor (TNF)- α 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).(Craig, Nichols, et al., 2017; "The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

2. *Dry eye* karena evaporasi (*evaporative dry eye* [EDE])

Dry eye 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 amika kelopak mata, atau ekstrinsik, di mana penyakit permukaan mata adi karena beberapa paparan eksogen dari lingkungan. Batas antara kedua egori ini masih kabur.



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, Nichols, et al., 2017; "The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)



Gambar 3. Klasifikasi dry eye disease berdasarkan etiopatogenesis.

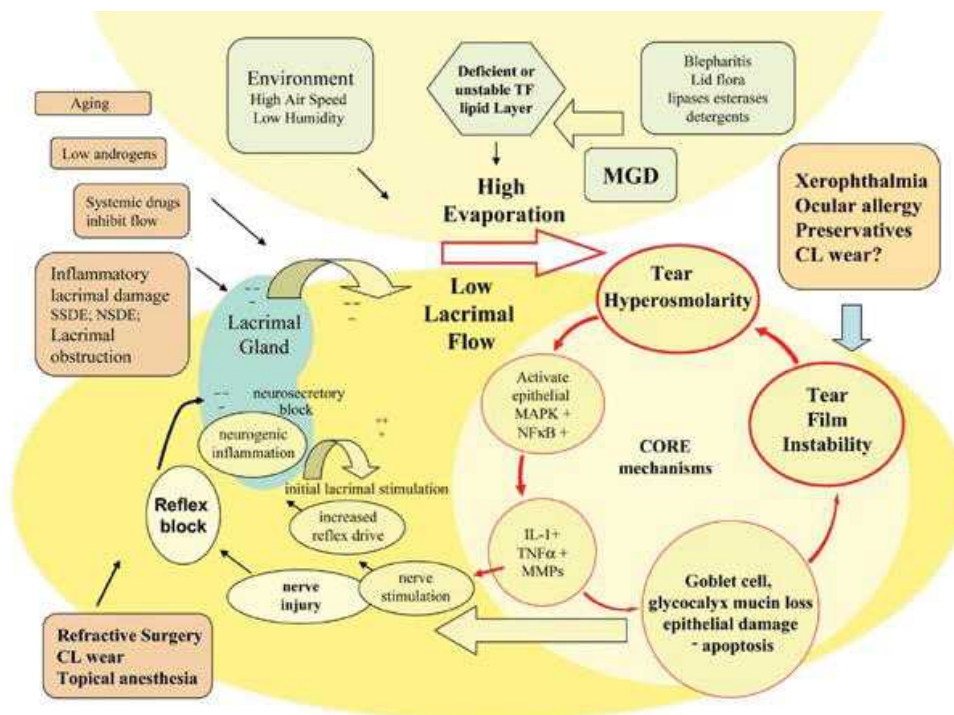
("The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

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



lapat menyebabkan kerusakan pada sel epitel, surface microvilli, barrier likokaliks, dan sel goblet. Kombinasi kerusakan sel epitel, abnormalitas id, 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 4). (Craig, Nichols, et al., 2017; "The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)



Gambar 4. Vicious Cycle yang terjadi pada pasien DED.
(Anthony J. Bron et al., 2017)

2.1.5 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: (Craig, Nichols, et al., 2017; "Research in Dry Eye Disease: Report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)" 2007)



1. Konjungtiva hiperemis yang terlihat samar maupun jelas terutama di area lipatan konjungtiva temporal sejajar dengan tepi kelopak mata mengindikasikan kondisi DED.
2. Terkadang disertai dengan tanda adanya kerusakan pada permukaan okuler berupa erosi punggut epitel kornea (superficial punctate keratitis) yang khas pada dry eye disease.
3. Meniskus lapisan air mata bagian bawah berkurang.
4. Seringkali terdapat tanda-tanda disfungsi kelenjar meibom dengan bagian tepi kelopak mata yang menebal dan tampak telangiektasia. 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 inflamasi, mungkin akan ditemukan blepharitis (peradangan pada tepi kelopak mata) atau meibomitis (peradangan pada kelenjar meibom).
5. Pada stadium lanjut atau dalam bentuk penyakit yang parah diantaranya jaringan parut konjungtiva atau komplikasi kornea berupa sikatrik kornea dapat terjadi.
6. 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.

2.1.6 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* (Craig, Nelson, et al., 2017; Craig, Nichols, et al., 2017; Messmer, 2015) Hal dengan yang dikemukakan oleh Messmer, Kampik, dan Hoops bahwa inis subyektif dan obyektif tidak selalu berkorelasi. Ada pasien yang an rasa sangat tidak nyaman pada mata namun tidak didapatkan tanda



klinis yang signifikan, begitu pula sebaliknya. (Messmer, 2015; Messmer, Hoops, & 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: $OSDI = (\text{jumlah skor untuk semua jawaban pertanyaan} \times 100) / (\text{jumlah total pertanyaan yang dijawab} \times 4)$. Nilai yang diperoleh berada pada skala 0-100, dimana 0 – 12 normal, 13 – 22 ringan, 23-32 sedang, dan 33 - 100 berat. (Priani et al., 2023; Vroman et al., 2005)

Tabel 1. Kuesioner Ocular Surface Diseases Index.³⁵

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 lihatan berat?	4	3	2	1	0



Subtotal skor untuk jawaban 1 – 5 (A)

emiliki	Selalu	Sebagian	Separuh	Kadang-	Tidak	Tidak
---------	--------	----------	---------	---------	-------	-------

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

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 et al., 2000)



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.(Priani et al., 2023)

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.(Priani et al., 2023)

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

Gambar 5. Derajat beratnya kerusakan ocular surface dengan pewarnaan fluorescens menggunakan pola Oxford.(Fahim et al., 2006)

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 ≥ 10 detik. Pasien dengan *tear break up time* kurang dari 10 detik menunjukkan adanya resiko yang signifikan mengalami ketidakstabilan LAM.(Priani et al., 2023)

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.(Priani et al., 2023)



Gambar 6. Tes Schirmer.

d. Meibomiografi

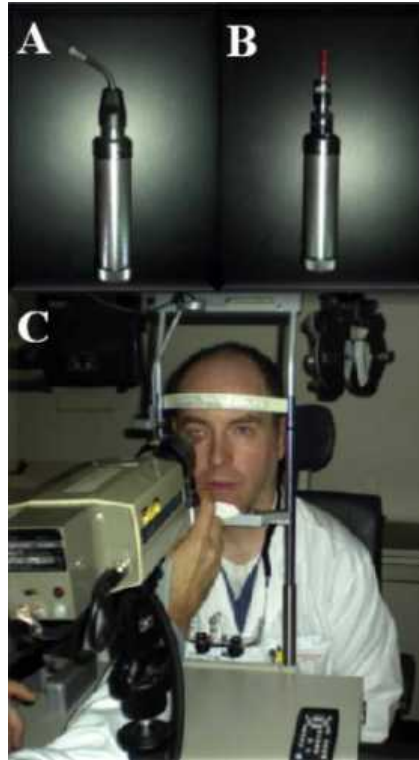
Meibometry adalah teknik yang dikembangkan untuk mengukur tingkat meibum basal pada batas kelopak mata. Pada dasarnya, sampel meibum pada batas kelopak dipindahkan ke pita khusus yang



transparansi diubah oleh paparan meibum. Tingkat perubahan transparansi pita dianalisis secara fotometrik untuk tujuan menghitung jumlah tingkat meibum basal pada batas tutup. Studi telah menunjukkan tingkat meibum basal berubah dalam MGD. Sayangnya, MGD dapat menjadi fokal atau difus, membuat analisis meibometrik rentan terhadap pengukuran yang tidak konsisten dalam kelopak mata yang diberikan tergantung pada lokasi pengumpulan meibum di sepanjang batas tutup.(Mounika et al., 2023; Mounir et al., 2023)

Meibografi adalah studi pencitraan khusus yang dikembangkan secara eksklusif untuk tujuan langsung memvisualisasikan morfologi kelenjar meibom in vivo (Gambar 7). Ada beberapa keuntungan menggunakan meibografi saat mengevaluasi pasien dengan *dry eye*. Meibografi adalah studi in vivo non-invasif yang memungkinkan pemeriksaan kasar dan mikroskopis dari struktur kelenjar meibom. Banyak penelitian telah memverifikasi kegunaan meibografi dalam diagnosis dan evaluasi MGD.(Mounika et al., 2023; Mounir et al., 2023)





Gambar 7. Pemeriksaan Meibografi.

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 ringan (level 1) hingga yang berat (level 4) sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 2. ("The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007; Messmer, 2015)

Tabel 2. Derajat keparahan DED berdasarkan DEWS 2007. ("The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)," 2007)

<i>Dry eye severity level</i>	1	2	3	4
Rasa tidak nyaman, tingkat keparahan dan frekuensi	Ringan dan/atau episodik; terjadi di bawah tekanan lingkungan	Episodik sedang atau kronis, stres atau tanpa stres	Parah sering atau konstan tanpa stres	Parah dan/atau disable dan konstan
	Tidak ada atau kelelahan	Episodik yang mengganggu dan/atau	Aktivitas yang mengganggu, kronis dan/atau	Konstan dan/atau mungkin



	ringan episodik	membatasi aktivitas	konstan, terbatas	disabilitas
Injeksi konjungtiva	Tidak ada hingga ringan	Tidak ada hingga ringan	+/-	+ / ++
Pewarnaan kornea (keparahan/lokasi)	Tidak ada hingga ringan	Bervariasi	<i>Marker central</i>	N/A
Tanda-tanda kornea/air mata	Tidak ada hingga ringan	Debri ringan, ↓ meniskus	Keratitis filamen, penggumpalan lendir, ○ robekan debris	Keratitis filamen, penggumpalan lendir, ○ sisa air mata, ulserasi
Tutup/kelenjar meibom	Ada MGD bervariasi	Ada MGD bervariasi	MGD sering	Trichiasis, keratinisasi, symblepharon
<i>Tear film break-up time</i> (detik)	Bervariasi	≥ 10	≥ 5	<i>Immediate</i>
Skor Schirmer (mm/5 menit)	Bervariasi	≥ 10	≥ 5	≥ 2

Diagnosis DED dan kriteria derajat keparahan DED adalah dari konsensus DED dari *Chinese Medical Association* pada tahun 2013, dan didefinisikan sebagai ringan, sedang, atau berat

Tabel 3. Klasifikasi DED ini konsisten dengan TFOS (Tear Film and Ocular Surface Society) DEWS II Definition and Classification Report.(Yang et al., 2021)

Gejala		Gejala subyektif ringan dengan pewarnaan fluorescein kornea yang negatif
Tanda		Memenuhi salah satu tanda objektif berikut: • Waktu TBUT ≤5 detik, atau uji Schirmer I ≤5 mm/5 mnt; • TBUT >5 detik-10 detik, atau uji-Schirmer I antara nol hingga 5 mm/5 menit, dengan pewarnaan fluorescein kornea dan konjungtiva positif
Derajat keparahan	Ringan	Gejala subyektif ringan dengan pewarnaan fluorescein kornea negatif
	Sedang	Gejala subyektif sedang dan berat dengan kornea positif pewarnaan fluorescein; pewarnaan kornea menghilang setelah perawatan
	Berat	Gejala subyektif sedang dan berat dengan pewarnaan fluorescein kornea positif; pewarnaan tidak sepenuhnya hilang setelah perawatan



2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan DED seringkali kronis dan beragam untuk mengurangi semua komponen etiologi, dan berpotensi melibatkan intervensi farmakologis dan nonfarmakologis. Perawatan biasanya berkembang secara bertahap, dimulai dengan terapi konservatif yang tepat dan berlanjut ke perawatan yang lebih intensif sesuai indikasi berdasarkan tingkat keparahan penyakit. Tujuan keseluruhan dari terapi DED adalah untuk memulihkan dan mempertahankan homeostasis permukaan okular, untuk meminimalkan tanda-tanda klinis dan kerusakan permukaan okular jangka panjang, dan pada akhirnya memaksimalkan fungsi visual dan kualitas hidup pasien.(A. J. Bron et al., 2017; Jones et al., 2017)

Banyak agen farmakologis digunakan dalam pengobatan DED, termasuk obat topikal dan sistemik. Topikal yang umum digunakan termasuk lubrikan, kortikosteroid, lifitegrast, dan siklosporin A. Agen sistemik yang diberikan secara oral mungkin termasuk antibiotik (azitromisin dan tetrasiklin), suplemen asam lemak omega-3 tak jenuh ganda, dan suplemen antioksidan.(Jones et al., 2017)

Tabel 4. Ringkasan agen farmakologis yang tersedia untuk terapi DED.(Jones et al., 2017)

	Indikasi	Lama Terapi	Mekanisme kerja
Agan Topikal			
<i>Artificial tears</i>	Ganti atau tambahkan film air mata alami pada pasien DED	Kronik	Pengganti air mata yang menargetkan 1 atau lebih lapisan film air mata
Kortikosteroid	Hentikan siklus inflamasi permukaan okular yang melekat pada DED	Singkat (beberapa minggu)	Efek anti-inflamasi dan imunosupresif dimediasi melalui beberapa reseptor
Lifitegrast	Pengobatan tanda dan gejala DED	12 minggu	Antagonis antigen-1 terkait fungsi limfosit
Cyclosporine A			
Restasis®	Meningkatkan produksi air mata pada pasien yang produksi air matanya diduga tertekan akibat peradangan okular	6 bulan	Imunosupresan penghambat kalsineurin



	yang terkait dengan DED		
Cequa™	Meningkatkan produksi air mata pada pasien DED	12 minggu	Imunosupresan penghambat kalsineurin
Agen Intranasal			
Varenicline (Tyrvaia™)	Pengobatan tanda dan gejala DED	4 minggu	Agonis reseptor asetilkolin nikotinat
Antibiotik Sistemik			
Azithromycin	Pengobatan blepharitis, MGD, dan rosacea terkait dengan DED	5 hari atau dosis denyut selama 1 bulan	Stimulator fungsi kelenjar meibom dengan sifat anti-inflamasi
Tetracyclines	Pengobatan blepharitis anterior kronis, MGD, dan rosacea terkait dengan DED	4 – 10 minggu atau dosis rendah kronis	Antibiotik spektrum luas dengan sifat anti-inflamasi
Supplements			
Omega fatty acids	Menghambat produksi sitokin proinflamasi dan proliferasi limfosit T yang terlibat dalam DED	Setidaknya 3 bulan	Prekursor eikosanoid yang memodulasi inflamasi sistemik
Antioxidants	Mencegah cedera seluler oksidatif yang menyebabkan penyakit permukaan mata seperti DED, meningkatkan kesehatan permukaan mata	Setidaknya 1 bulan	Menetralkan spesies oksigen reaktif (radikal bebas)

DED: dry eye disease; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; MGD: meibomian gland dysfunction; QTc: corrected QT.



Dry Eye Disease Management

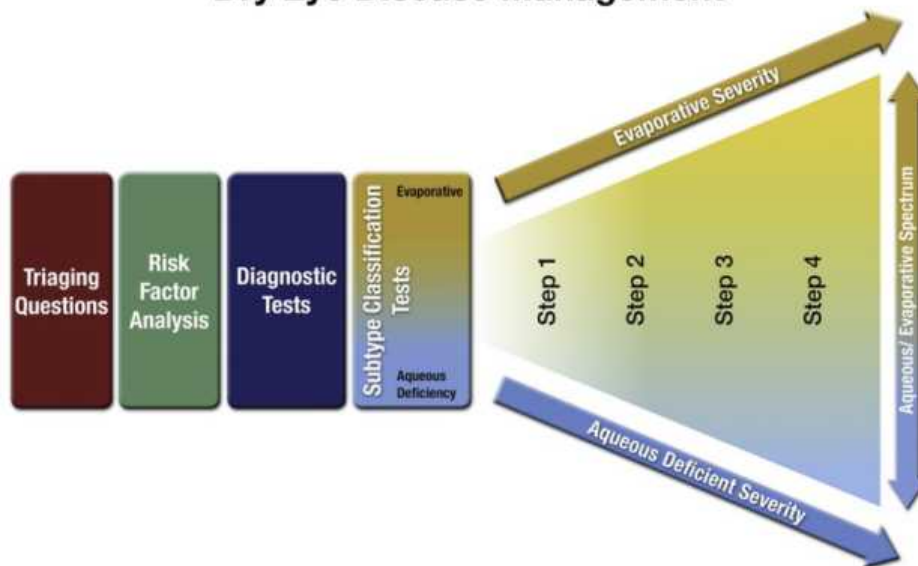


Table 16
Staged management & treatment recommendations for dry eye disease^{a,b,c}.

Step 1: • Education regarding the condition, its management, treatment and prognosis • Modification of local environment • Education regarding potential dietary modifications (including oral essential fatty acid supplementation) • Identification and potential modification/elimination of offending systemic and topical medications • Ocular lubricants of various types (if MGD is present, then consider lipid-containing supplements) • Lid hygiene and warm compresses of various types Step 2: If above options are inadequate consider: • Non-preserved ocular lubricants to minimize preservative-induced toxicity • Tea tree oil treatment for Demodex (if present) • Tear conservation ◦ Punctal occlusion ◦ Moisture chamber spectacles/goggles • Overnight treatments (such as ointment or moisture chamber devices) • In-office, physical heating and expression of the meibomian glands (including device-assisted therapies, such as LipiFlow) • In-office intense pulsed light therapy for MGD • Prescription drugs to manage DED^d ◦ Topical antibiotic or antibiotic/steroid combination applied to the lid margins for anterior blepharitis (if present) ◦ Topical corticosteroid (limited-duration) ◦ Topical secretagogues ◦ Topical non-glucocorticoid immunomodulatory drugs (such as cyclosporine) ◦ Topical LFA-1 antagonist drugs (such as lifitegrast) ◦ Oral macrolide or tetracycline antibiotics Step 3: If above options are inadequate consider: • Oral secretagogues • Autologous/allogeneic serum eye drops • Therapeutic contact lens options ◦ Soft bandage lenses ◦ Rigid scleral lenses Step 4: If above options are inadequate consider: • Topical corticosteroid for longer duration • Amniotic membrane grafts • Surgical punctal occlusion • Other surgical approaches (eg tarsorrhaphy, salivary gland transplantation)
--

MGD – meibomian gland dysfunction; DED – dry eye disease.

^a Potential variations within the disease spectrum are acknowledged to exist between patients and the management options listed above are not intended to be exclusive. The severity and etiology of the DED state will dictate the range and number of management options selected from one or more steps.

^b One or more options concurrently within each category can be considered within that step of the dry eye disease state. Options within a category are not ranked according to importance and may be equally valid.

^c It should be noted that the evidence available to support the various management options differs and will inevitably be lower for newer management options. Thus, each treatment option should be considered in accordance with the level of evidence available at the time management is instigated.

^d The use of prescription drugs needs to be considered in the context of the individual patient presentation, and the relative level of evidence supporting their use for that specific indication, as this group of agents differs widely in mechanism of action.



Representasi diagram dan table dari proses yang terkait dengan manajemen DED.(Jones et al., 2017)

Intervensi nonfarmakologis yang digunakan dalam terapi DED terdiri dari terapi prosedural dan berbasis perangkat serta modifikasi gaya hidup. Terapi prosedural umum termasuk oklusi puntal, pulsasi dan ekspresi termal kelenjar meibom, terapi cahaya berdenyut intens, terapi cahaya tingkat rendah, dan microblepharoexfoliation. Terapi berbasis perangkat termasuk perangkat kebersihan kelopak mata, perangkat neurostimulasi, kacamata panas atau lembab, dan kompres hangat.(Jones et al., 2017)

Banyak modifikasi lingkungan dan gaya hidup potensial dapat diterapkan untuk meningkatkan DED. Penyesuaian lingkungan termasuk meningkatkan tingkat kelembaban dalam ruangan dan menghindari kondisi pengeringan yang dapat memperburuk DED, seperti AC, jendela mobil yang terbuka, penerbangan maskapai yang diperpanjang, atau kipas yang bertiup. Selain itu, individu yang sering menggunakan stasiun komputer harus menerapkan penyesuaian ergonomis seperti menurunkan layar, yang memungkinkan pandangan ke bawah yang mengurangi paparan permukaan okular ke udara dan mengurangi penguapan film air mata. Modifikasi gaya hidup termasuk menerapkan rutinitas pembersihan kelopak mata dan bulu mata setiap hari untuk mengurangi paparan iritan dan alergen dan mengurangi penumpukan bakteri, sering-sering mengambil layar untuk memastikan kedipan yang memadai untuk distribusi film air mata pelindung kornea, dan menggunakan kacamata resep yang sesuai untuk mencegah ketegangan mata. Memaksimalkan kesehatan umum dengan memastikan tidur yang cukup, hidrasi, nutrisi, olahraga, dan kesejahteraan psikologis juga dapat membantu memperbaiki keadaan penyakit DED, mengurangi stres terkait, dan mengurangi gejala. Penyesuaian lingkungan dan gaya hidup seringkali menjadi intervensi pengobatan DED pertama yang direkomendasikan; kepatuhan yang patuh pada prinsip-prinsip ini sangat penting untuk kesuksesan jangka panjang.(Jones et al., 2017)

2.2 Lacritin Pada *Dry Eye Disease*

2.2.1 Struktur, Ekspresi, dan Regulasi



Lacritin merupakan 12,3 kDa glikoprotein yang disekresikan melalui air mata dan dikodekan oleh gen LACRT. (Ma et al., 2008) Protein dan mRNA dari lacritin memiliki ekspresi tinggi pada glandula lakrimal, ekspresi sedang pada

glandula saliva mayor dan minor, dan kurang pada kelenjar tiroid. (Samudre et al., 2011; Sanghi et al., 2001) **Lacritin dihasilkan oleh kelenjar lakrimal kemudian dilepaskan secara apikal dari sekretori granul sel asinar lakrimal selama refleksi pengeluaran air mata** (Ma et al., 2008; McKown et al., 2009; Morimoto-Tochigi et al., 2010) dan dapat dideteksi pada air mata basal maupun refleks dengan metode ELISA (Sanghi et al., 2001) dan *Western blotting* (Nakajima et al., 2007). *Lacritin* juga diproduksi oleh epitel kornea, konjungtiva (Nakajima et al., 2007), glandula meibom (Tsai et al., 2006), dan saliva sebagai salah satu gen terbanyak dan terbatas pada mata.

Studi *in vitro* Sanghi et al. menunjukkan *lacritin* merupakan prosekretori mitogen, meningkatkan pensinyalan (*signalling*) pada sel asinar lakrimal, sel epitel kornea, proliferasi sel duktus saliva manusia, dan mobilisasi Ca^{2+} oleh sel *human corneal epithelial* (HCE). (Sanghi et al., 2001; Wang et al., 2006) Ekspresi yang memiliki pola dan fungsi terbatas adalah bukti dugaan peran *lacritin* dalam proses autokrin/parakrin kelenjar lakrimal dan sistem okular di sekitarnya. (Sanghi et al., 2001). *Lacritin* menargetkan downstream dari NFATC1 dan mTOR melalui aktivasi STIM1 bergantung pada dosis (*dose-dependent manner*) dimana keduanya berperan pada differensiasi dan proliferasi sel. (Wang et al., 2006).

Pensinyalan *lacritin* menunjukkan bahwa jalur mitogenik $\text{G}\alpha\text{i}$ atau $\text{G}\alpha\text{o}$ – $\text{PKC}\alpha$ – PLC – Ca^{2+} –kalsineurin–NFATC1 dan $\text{G}\alpha\text{i}$ atau $\text{G}\alpha\text{o}$ – $\text{PKC}\alpha$ – PLC – Ca^{2+} –kalsineurin–Phospholipase D (PLDD1–mTOR diaktivasi oleh *lacritin* melalui aktivasi STIM1 (Gambar 2). Aktivitas ini bergantung pada C-terminal domain yang secara tidak langsung mengaktifkan jalur mitogenik NFAT dan mTOR melalui $\text{G}\alpha\text{i}$ atau $\text{G}\alpha\text{o}$, $\text{PKC}\alpha$, PLC , dan pensinyalan Ca^{2+} yang diatur oleh STIM1. (Wang et al., 2006) NFATC1 dan mTOR mengatur cukup banyak peran kunci dalam proliferasi sel. (Li et al., 2016; Mori et al., 2014; Wang et al., 2012) Pensinyalan *lacritin* merangsang pembentukan kompleks Golgi perinuklear transien dari $\text{PKC}\alpha$, PLD1, dan $\text{PLC}\gamma 2$. Hal ini mengaktifkan PLD1 dari jalur

(Wang et al., 2006)

ritin mendorong ekspresi COX2 sebagai konsekuensi aktivasi NFATC1. et al., 2006) COX2 secara luas terkait dengan proliferasi dan kelangsungan



hidup epitel dan ketika tidak teregulasi terkait dengan tumor. (Slice, Chiu, & Rozengurt, 2005; Sobolewski et al., 2010) *Lacritin* bersifat mitogenik dan prosekretori dan memungkinkan COX2 dapat memediasi kedua fungsi tersebut. (Wang et al., 2006)

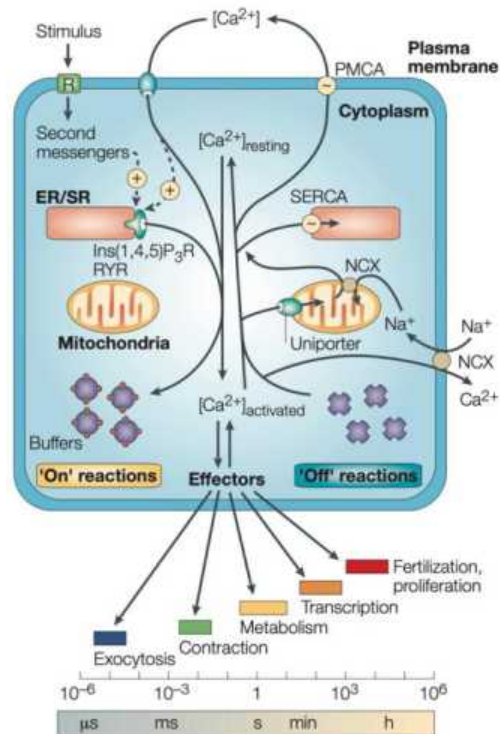
Dua protein membran, *Stromal Interaction Molecule 1* (STIM1) dan *ORAI Calcium Release-Activated Calcium Modulator 1* (Orai1), masing-masing telah terbukti penting untuk mengaktivasi saluran *Store-Operated Calcium* (SOC). (Soboloff et al., 2006) Penurunan jumlah simpanan kalsium intrasel mengaktivasi SOC sehingga kalsium akan masuk melalui plasma membrane ke seluruh sel. (Peinelt et al., 2006; Soboloff et al., 2006) Ca^{2+} adalah sinyal intraseluler yang dapat beradaptasi pada berbagai fungsi untuk mengatur berbagai proses seluler yang berbeda. Untuk mencapai ini, sistem pensinyalan Ca^{2+} beroperasi dalam berbagai cara untuk mengatur proses seluler yang berfungsi pada rentang yang luas (Gambar 1). Kadar Ca^{2+} intraseluler ditentukan oleh keseimbangan antara reaksi 'on' dimana Ca^{2+} masuk ke dalam sitoplasma dan reaksi 'off' dimana sinyal ini dihilangkan oleh aksi gabungan dari buffer, pompa dan penukar. (Gambar 1). Selama reaksi *on*, sebagian kecil Ca^{2+} berikatan dengan efektor yang bertanggung jawab untuk menstimulasi berbagai proses yang bergantung pada kadar Ca^{2+} (Gambar 1). Hampir semua sistem pensinyalan Ca^{2+} memiliki kesamaan yakni melaksanakan fungsinya dengan menghasilkan *pulse* singkat dari Ca^{2+} . Transien Ca^{2+} ini diciptakan oleh variasi dari reaksi *on/off* dasar yang diuraikan dalam Gambar 1. Sinyal Ca^{2+} diperoleh baik dari simpanan internal maupun dari media eksternal (Gambar 1). Untuk media internal, ada banyak saluran membran plasma yang berbeda yang dapat mengontrol masuknya Ca^{2+} dari media eksternal sebagai respons terhadap rangsangan yang meliputi depolarisasi membran, peregangan, noxious stimulus, agonis ekstraseluler, intraseluler *messenger*, dan menipisnya simpanan intraseluler. Pelepasan Ca^{2+} dari simpanan internal biasanya retikulum endoplasma atau yang setara dengan ototnya, retikulum sarkoplasma dikendalikan oleh Ca^{2+} itu sendiri, atau oleh

ok *messenger* seperti inositol-1,4, 5-trisfosfat ($\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$), ADP ribosa cADPR), asam nikotinat adenin dinukleotida fosfat (NAADP) dan



sphingosine-1-phosphate (S1P), yang merangsang atau memodulasi saluran pelepasan pada *internal store*.(Berridge, Bootman, & Roderick, 2003)

STIM1, sensor Ca^{2+} yang diduga berada pada retikulum endoplasma dan Orai1 pada membran plasma terbukti penting untuk mengendalikan arus SOC influx. (Peinelt et al., 2006) SOC adalah kunci untuk memediasi sinyal Ca^{2+} sitosolik jangka panjang dan merestorasi simpanan intraseluler. Sinyal Ca^{2+} yang diinduksi oleh reseptor melibatkan dua komponen yang berkaitan yakni inositol 1,4,5-trisfosfat yang memediasi pelepasan Ca^{2+} dari penyimpanan ER^4 , diikuti oleh masuknya Ca^{2+} melalui SOC (Berridge, Bootman, & Roderick, 2003; Soboloff et al., 2006; Venkatachalam et al., 2002) Sinyal Ca^{2+} mengontrol banyak fungsi seluler mulai dari respons jangka pendek seperti kontraksi dan sekresi hingga regulasi sel jangka panjang seperti pengaturan pertumbuhan dan proliferasi.(Berridge, Bootman, & Roderick, 2003; Soboloff et al., 2006) Lacritin karena itu dapat menstimulasi epitel dan *downstream effector* nya. Dengan demikian, lakritin merupakan faktor pertumbuhan khusus mata yang mungkin memainkan peran penting dalam sekresi dan pembaharuan epitel lakrimal dan permukaan okular.



3.

Gambar 9. Dinamika pensinyalan kalsium dan homeostasis.



Selama reaksi 'on', stimuli menginduksi masuknya Ca^{2+} eksternal dan juga pembentukan *second messenger* yang melepaskan Ca^{2+} internal yang disimpan dalam retikulum endoplasma (ER)/ sarkoplasma (SR). Sebagian besar Ca^{2+} ini (ditunjukkan sebagai lingkaran merah) terikat pada buffer, sedangkan sebagian kecil berikatan dengan efektor yang mengaktifkan berbagai proses seluler yang beroperasi pada spektrum yang luas. Selama reaksi 'off', Ca^{2+} meninggalkan efektor dan buffer dan dikeluarkan dari sel oleh berbagai penukar (*exchanger*) dan pompa. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger (NCX) dan membran plasma Ca^{2+} -ATPase (PMCA) mengeluarkan Ca^{2+} ke luar, sedangkan retikulum plasma sarko(endo) Ca^{2+} -ATPase (SERCA) memompa Ca^{2+} kembali ke ER. Mitokondria juga memiliki fungsi aktif selama proses pemulihan di mana berfungsi menyerap Ca^{2+} dengan cepat melalui uniporter, dan ini kemudian dilepaskan lebih lambat kembali ke sitosol untuk ditangani oleh SERCA dan PMCA. Kelangsungan hidup sel bergantung pada homeostasis Ca^{2+} , di mana fluks Ca^{2+} selama reaksi *off* sama persis dengan fluks selama reaksi *on*. [Ca^{2+}], konsentrasi Ca^{2+} ; Ins(1,4,5)P3R, reseptor inositol-1,4,5-trifosfat; RYR, reseptor ryanodine.(Berridge, Bootman, & Roderick, 2003)

Lacritin adalah glikoprotein dari air mata manusia dan dengan kadar yang pada air liur, cairan paru-paru, dan plasma darah. Lacritin utamanya diproduksi oleh kelenjar lakrimal(Sanghi et al., 2001) dan beberapa pada kelenjar meibom, sel epitel konjungtiva dan sel epitel kornea.(Nakajima et al., 2007)

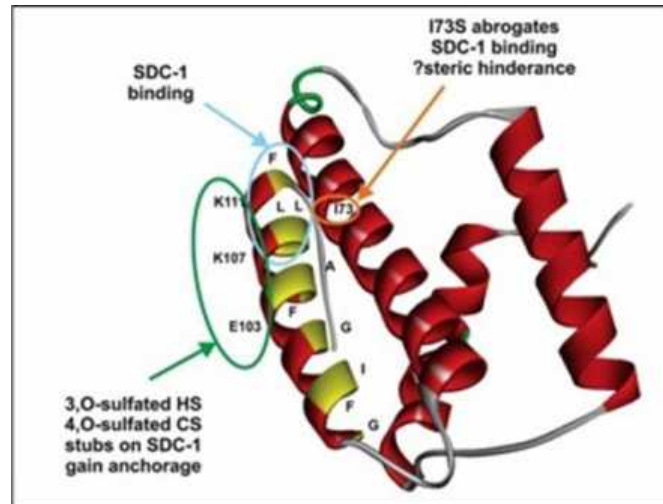
Lacritin terdiri dari 119 asam amino setelah pembelahan peptide ujung terminal-N (*signal peptide*) dan beberapa heliks alfa pada setengah terminal-C. Dua terminal-C telah dikonfirmasi, dimana heliks alfa terminal-C yang terbanyak bersifat amfipatik dengan residu hidrofobik dan hidrofilik. Bagian hidrofobik adalah elemen pengikat syndecan-1 yang penting.(Wang et al., 2006)

Lacritin yang dihasilkan secara rekombinan dalam E. coli (tanpa glikosilasi) dan lacritin dalam air mata (terglikosilasi) berbeda dalam ukuran dengan mobilitas masing-masing ~18 dan ~25 kDa. Dengan prediksi berat molekul inti protein 12,3 kDa.(McKown et al., 2009)

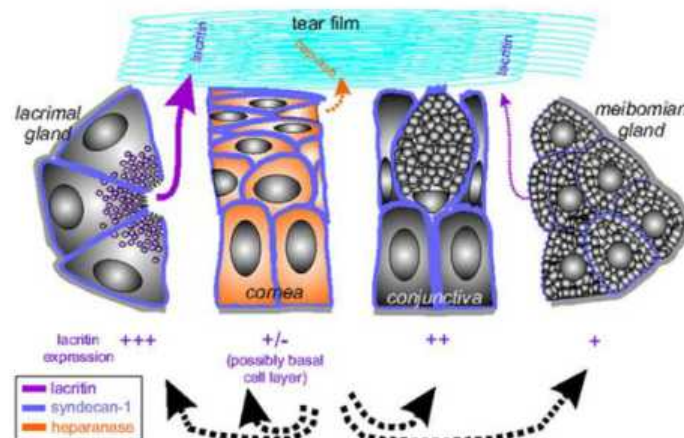
Lacritin sendiri merupakan protein air mata yang sebagian besar berasal dari sel epitel lakrimal (Fujii et al., 2013; Sanghi et al., 2001) dan diekspresikan dalam kelenjar lakrimal manusia sebagai mRNA keenam yang paling umum.(Ozyildirim et al., 2006) Sumber manusia lainnya termasuk kelenjar lakrimal aksesori Wolfring dan kelenjar meibom.(Tsai et al., 2006) RT-PCR jaringan mata pada monyet



memvalidasi pengamatan ini dan menunjukkan juga ekspresi yang semakin berkurang oleh konjungtiva, kornea, retinal dan epitel lensa, serta oleh iris dan badan siliaris. Gen lacritin LACRT adalah salah satu gen yang paling spesifik untuk mata.(Ningning Wang et al., 2013)



Gambar 10. Struktur Lacritin.
(McKown et al., 2009)



Gambar 11. Lacritin selain dihasilkan oleh glandula lakrimal juga oleh epitel kornea, konjungtiva dan glandula meibom.
(McKown et al., 2009)

2.2.2. Sel Target dan Pensinyalan

Lacritin menargetkan sekelompok sel epitel terbatas (termasuk epitel kornea manusia), dan bukan sel fibroblastik, glioma, atau limfoblast(Ningning Wang et al.,

targetan tampaknya terkait dengan jenis sel yang biasanya diikat oleh a et al., 2008)



Untuk mendapatkan informasi tentang mekanisme reseptor sel, Ma et al melakukan biotinisasi sel duktal saliva manusia yang responsif terhadap lacritin. Struktur yang paling menonjol adalah syndecan-1. Syndecan-1 adalah proteoglikan permukaan sel yang penting dengan berbagai fungsi. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa:(Ma et al., 2006)

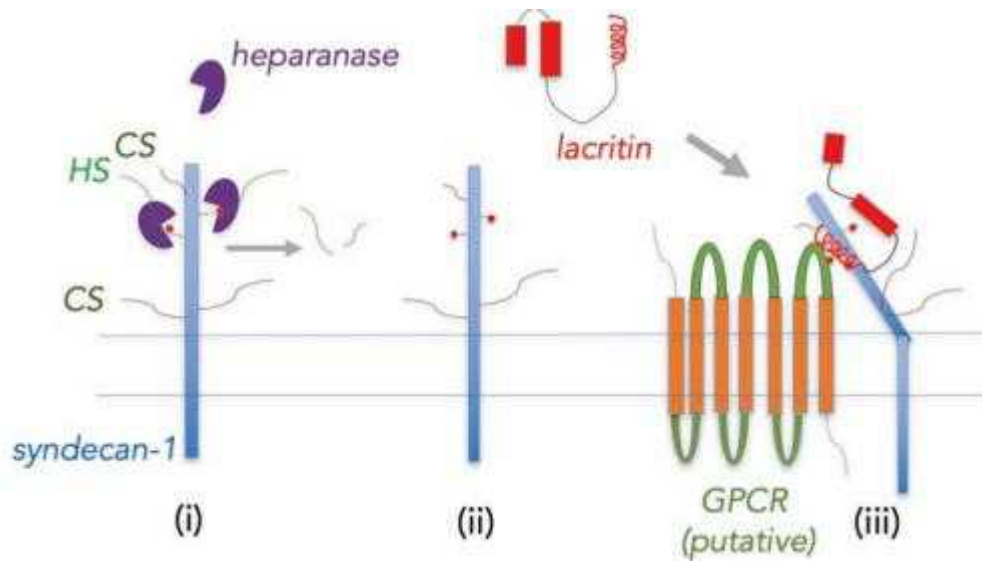
1. Lacritin mengikat protein inti syndecan-1. Tidak ada ikatan yang terlihat pada syndecan-2 atau syndecan-4.
2. Pengikatan Syndecan-1 dikonfirmasi dengan uji '*pull-down*'. Syndecan-1 terikat lacritin full-length, dan mutan penghapusan lacritin C-5, C-10, N-15 dan N-24.
3. Melalui uji pengikatan dengan mutan penghapusan syndecan-1, lacritin mengikat situs dalam 51 asam amino dari N-terminus syndecan-1.
4. Pembelahan heparanase dari heparan sulfat memperlihatkan situs pengikatan laten untuk lacritin pada protein inti. Oleh karena itu, heparanase bertindak sebagai sakelar 'aktif'.
5. Mekanisme penargetan lacritin-syndecan-1 dengan GPCR. GPCR adalah reseptor berpasangan G-protein.

Lacritin memicu pensinyalan kalsium untuk mitogenesis dalam waktu 20 detik dengan cara menghambat toksin pertusis, dan asetilasi FOXO3 dalam waktu 1 menit. Syndecan-1 terdeglikan tidak stabil dan tidak terdeteksi sebagai bentuk intraseluler yang belum matang. Karena heparanase diekspresikan oleh sel epitel kornea dan dapat dideteksi dalam air mata, keterlibatan heparanase dieksplorasi oleh siRNA dalam sel 'kelenjar saliva manusia'/sel HeLa. knockdown siRNA dari heparanase, tetapi bukan heparanase 2 mRNA menghapus proliferasi sel yang bergantung pada lacritin dengan cara yang bergantung pada dosis yang diselamatkan dengan penambahan heparitinase eksogen atau heparanase yang dimurnikan dengan heparin. Dengan demikian, heparanase berfungsi sebagai 'on-switch' untuk ligasi lacritin-syndecan-1 (Gambar 10). Meskipun sekresi heparanase aktif bergantung pada ATP dengan cara yang bergantung pada glukosa 25 mM, pengaturan aktivitas : dalam konteks aksis lacritin-syndecan-1-heparanase belum si.(Ma et al., 2006; Ningning Wang et al., 2013)



Dengan afinitas lacritin untuk syndecan-1 heparanase-regulatable, perhatian lebih lanjut diberikan pada situs mutual ligasi. Analisis pemotongan mempersempit pengikatan lacritin ke lima puluh N-terminal asam amino syndecan-1, dengan fokus lebih lanjut pada asam amino N-terminal 20-30 termasuk dua situs substitusi heparan sulfat dan urutan hidrofobik 'GAGAL'. Urutan yang sesuai dalam syndecans-2 dan -4 masing-masing adalah GADED dan GDLDD yang kurang hidrofobik menurut skala Kyte & Doolittle. Mengganti GAGAL dengan 'GADED' atau 'GDLDD' dalam pengikatan lacritin syndecan-1 yang sebagian besar dibatalkan, menunjukkan bahwa GAGAL adalah penentu protein inti, sesuai konservasi di antara ortolog. Seperti yang dipantau oleh dichroism melingkar, ini memang terjadi dengan interaksi yang melibatkan residu wajah hidrofobik lacritin leusin-108, -109 dan fenilalanin-112 yang afinitas bersama untuk syndecan-1 tidak ada setelah masing-masing bermutasi menjadi serin. Interaksi lain yang disarankan oleh hilangnya afinitas lacritin E103S/K107S dan K111S untuk syndecan-1. Ini mungkin berinteraksi dengan gugus 3-O-sulfasi pada stub heparan sulfat yang dihasilkan heparanase dan dengan rantai kondroitin sulfat pendek yang menggantikan heparan sulfat pada terminal-N syndecan-1, sesuai kapasitas pemblokiran anti-heparan rantai tunggal Antibodi HS4C3 dan kondroitin sulfat IO3H10 dan titik mutasi situs substitusi heparan dan kondroitin sulfat. Dengan demikian, heparanase adalah '*on-switch*' untuk penargetan lacritin dari syndecan-1. Ini memaparkan dua dari tiga elemen untuk ligasi: (i) urutan spesifik GAGAL syndecan-1 yang berinteraksi dengan permukaan hidrofobik α -helix amphipathic lacritin, dan (ii) kemungkinan 3-O-sulfasi dari rintisan heparan sulfat yang dihasilkan heparanase. Elemen pengikat ketiga adalah kondroitin sulfat N-terminal yang jarang tersubstitusi sebagai pengganti heparan sulfat. Persyaratan ini diharapkan dapat mengurangi ketersediaan syndecan-1 untuk ligasi.(Ma et al., 2006)





Gambar 12. Aksis Lacritin-syndecan-1-heparanase.
(Ma et al., 2006)

2.2.3 Mekanisme dan Peranan Lacritin

Wang J et al, menunjukkan peran lacritin dalam pembaruan epitel beberapa epitel non-germatif.(Wang et al., 2006) Lacritin juga meningkatkan sekresi (termasuk lipocalin-1 dan laktoferin), kelangsungan hidup sel dan regenerasi epitel kornea setelah luka.(Wang et al., 2014) Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa lacritin memiliki aplikasi klinis dalam pengobatan mata kering yang merupakan penyakit mata yang paling umum. Hal ini juga mungkin bermanfaat dalam mempromosikan penyembuhan setelah operasi LASIK atau Photo Refraktif Keratektomi (PRK). Studi terbaru menunjukkan bahwa monomer lacritin diturunkan secara diferensial tidak hanya pada mata kering tetapi juga pada penyakit blepharitis.(Karnati et al., 2016)

Pemberian lacritin buatan yang diambil dari air mata manusia normal menunjukkan bahwa air mata yang kekurangan lacritin tidak dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel epitel kornea yang tertekan dengan sitokin inflamasi. Namun, air mata yang dilengkapi dengan lacritin sepenuhnya bersifat protektif.(Ningning Wang et al., 2013) Demikian pula, air mata yang kurang memiliki lacritin akan mengurangi aktivitas bakterisidal. Antibodi yang digunakan untuk mengeluarkan lacritin akan menghabiskan proteoform terminal C. Pengamatan ini menunjukkan bahwa antara semua protein air mata, lacritin mungkin merupakan pelindung epitel kornea.(Wang et al., 2008)



Penambahan lacritin ke sel asinar lakrimal meningkatkan sekresi protein air mata yang bergantung pada dosis. Penelitian menggunakan kultur primer sel asinar lakrimal tikus dalam uji yang memantau pelepasan peroksidase air mata yang dinormalisasi ke DNA seluler. Lacritin manusia rekombinan merangsang sekresi peroksidase dengan cara yang bergantung pada dosis, tanpa mempengaruhi sekresi yang dirangsang carbachol/VIP.(Wang et al., 2014)

Selanjutnya, lacritin topikal meningkatkan sekresi basal airmata tanpa iritasi pada mata kelinci normal yang diberikan tiga kali sehari selama dua minggu. Satu minggu setelah washout, sekresi basal masih meningkat.(Samudre et al., 2011) Lacritin topikal mengembalikan sekresi basal airmata pada tikus mata kering Aire-/- yang dirawat tiga kali sehari selama tiga minggu.(Vijmasi et al., 2014)

Lacritin merangsang sekresi protein air mata lipocalin dan laktoferin dari sel asinar lakrimal monyet tampaknya tidak dimediasi oleh Ca^{2+} , tidak seperti agonis carbachol. Ketika sel asinar lakrimal monyet ditekan dengan sitokin inflamasi, pada mata kering, carbachol kehilangan kapasitasnya untuk mendorong sekresi lipocalin. Namun, lacritin merangsang sekresi lipocalin bahkan ketika sedang mengalami stress karena pengeluaran sitokin inflamasi.(N. Wang et al., 2013)

Lacritin adalah mitogen prosecretory *Lacrimal Functional Unit* (LFU) dan faktor kelangsungan hidup dengan respons dosis bifasik yang optimal pada 1 - 10 nM untuk lacritin rekombinan manusia pada sel manusia. Respon dosis bifasik memiliki kurva berbentuk lonceng, dengan dosis yang lebih rendah atau lebih tinggi dari dosis optimum kurang efektif. Namun, dalam tes sekresi menggunakan monyet, lacritin pada sel asinar lakrimal monyet, respon dosis tampaknya sigmoidal dengan peningkatan sekresi lipocalin atau laktoferin melalui kisaran dosis 0,1, 0,3 dan 1 nM.(Wang et al., 2006)

A. Prosecretory (Stimulator sekresi basal air mata)

Penambahan lacritin ke sel asinar lakrimal meningkatkan sekresi protein air mata yang bergantung pada dosis.(Sanghi et al., 2001) Selanjutnya, lacritin topikal meningkatkan sekresi basal airmata tanpa iritasi pada mata kelinci normal yang diberikan tiga kali sehari selama dua minggu. Satu minggu setelah washout, sekresi basal meningkat.(Samudre et al., 2011) Lacritin topikal mengembalikan sekresi



basal airmata pada tikus mata kering Aire-/- yang dirawat tiga kali sehari selama tiga minggu. Ini juga sebagian besar menghilangkan pewarnaan kornea dan menekan fokus inflamasi di kelenjar lakrimal (Vijmasi et al, 14). Dalam model tikus NOD mata kering, injeksi intra-lakrimal dari konstruksi fusi lacritin dengan peptida seperti elastin mendorong robekan (Wang et al, '14).

Fujii et al, '13 mengamati bahwa lacritin yang dimurnikan sebagian dari air mata tikus merangsang sekresi lipocalin dari sel asinar lakrimal monyet. Eksperimen dilakukan tanpa atau dengan stres oleh sitokin inflamasi TNFalpha dan interferon gamma. Stress abrogated carbachol merangsang sekresi, tetapi tidak lacritin merangsang sekresi

Lacritin rekombinan topikal merangsang pelepasan protein air mata baik pada tikus mata kering (Vijmasi et al., 2014; Wang et al., 2015) dan kelinci normal (Samudre et al., 2011). Demikian pula, monomer lacritin semi-dimurnikan dari air mata monyet memicu sekresi lipocalin dari sel asinar lakrimal monyet yang dikultur dengan adanya sitokin inflamasi mata kering, yang dalam kondisi yang sama tidak responsif terhadap agonis reseptor asetilkolin carbachol (Fujii et al., 2013).

Lacritin sendiri merupakan protein air mata yang sebagian besar berasal dari sel acinar lakrimal (Fujii et al., 2013; Sanghi et al., 2001), dan diekspresikan dalam kelenjar lakrimal manusia sebagai mRNA keenam yang paling umum (Ozyildirim et al., 2005). Sumber manusia lainnya termasuk kelenjar lakrimal aksesori Wolfring (Ubels et al., 2012) dan kelenjar meibom (Tsai et al., 2006). RT-PCR jaringan mata pada monyet memvalidasi pengamatan ini dan menunjukkan juga ekspresi yang semakin berkurang oleh konjungtiva, kornea, retina dan epitel lensa, serta oleh iris dan badan siliaris (Nakajima et al., 2007). Gen lacritin LACRT adalah salah satu gen yang paling spesifik untuk mata (Karnati et al., 2013).

Lacritin merangsang sekresi protein air mata lipocalin dan laktoferin dari sel asinar lakrimal monyet tampaknya tidak dimediasi oleh Ca^{2+} , tidak seperti agonis muskarinik. Ketika sel asinar lakrimal monyet ditekankan dengan sitokin inflamasi (misalnya TNF- α), carbachol kehilangan kapasitasnya untuk merangsang sekresi lipocalin. Namun, lacritin merangsang sekresi lipocalin bahkan tanpa stres. (Ningning Wang et al., 2013)



Penelitian menggunakan kultur primer sel asinar lakrimal tikus (Sanghi et al., 2001) dalam uji 96 sumur yang memantau pelepasan peroksidase air mata yang dinormalisasi ke DNA seluler (Chen et al., 1998). 0.8×10^{-13} nM lacritin manusia rekombinan merangsang sekresi peroksidase dengan cara yang bergantung pada dosis, tanpa mempengaruhi sekresi yang dirangsang carbachol/VIP (Sanghi et al., 2001). Demikian pula, lakritin yang dimurnikan dari air mata monyet memicu sekresi protein dari sel asinar lakrimal monyet bahkan dalam kondisi stres dari inflamasi sitokin interferon- γ dan faktor nekrosis tumor yang membatalkan sekresi yang dirangsang karbachol (Fujii et al., 2013). Stimulasi air mata tingkat rendah, sebagian diinduksi oleh lacritin (Samudre et al., 2011), bertanggung jawab untuk terus membasahi permukaan mata (Dartt, 2009) dengan air mata basal. 3.2×10^{-13} nM rekombinan lacritin manusia memicu pensinyalan kalsium oleh sel epitel kornea manusia yang dikultur (Sanghi et al., 2001).

Epitel kornea berhubungan erat dengan saraf sensorik yang menembus dan membentuk kompleks junctional neuro/epitel (Müller et al., 1996). Mengobati kelinci normal dengan lacritin kombinasi 0.8×10^{-8} mM meningkatkan airmata dalam 60 menit paling awal, dan berlangsung setidaknya 240 menit (Samudre et al., 2011). Air mata diukur melalui strip Schirmer 10 menit setelah anestesi proparacaine untuk meminimalkan inklusi air mata refleks. Untuk menguji toksisitas, mata diobati dengan 4 mM lacritin tiga kali sehari selama dua minggu, atau sebagai alternatif dengan 1,1 mM pemotongan lacritin C-25 yang tidak memiliki tempat pengikatan syndecan-1. Lacritin terus meningkatkan air mata basal tanpa toksisitas. Satu minggu setelah pencucian, robekan basal tetap tinggi, sedangkan C-25 tidak berpengaruh (Samudre et al., 2011).

Pengamatan ini menyoroti potensi lacritin sebagai agen sekret air mata sendiri atau dalam kombinasi dengan agonis lain. Aktivitas promitogenik dan pensinyalan Studi awal juga mencatat bahwa lacritin rekombinan mendorong proliferasi sel HSG/HeLa pada kisaran dosis 0,2-0,8 nM yang mendekati kontrol positif serum (Sanghi et al., 2001), menunjukkan bahwa lacritin adalah faktor peningkatan air mata yang mungkin berkontribusi pada regulasi pembaruan epitel karena mengalir dari sel asinar lakrimal ke mata (Wang et al., 2006). Pada rentang



dosis yang lebih luas, lacritin menunjukkan respons dosis bifasik dengan optimal 1 atau 10 nM. Pemotongan lacritin yang kekurangan 15e49 asam amino dari C-terminus tidak aktif, sedangkan pemotongan 5 atau 10 C-terminal, atau 24 asam amino N-terminal tidak berpengaruh (Wang et al., 2006).

B. Promitogenik (Epithelial Renewal)

Sanghi et al yang pertama kali mengamati fungsi mitogenik dan prosekretori ganda lacritin.(Sanghi et al., 2001)

Bagaimana pembaruan epitel diatur? Banyak yang telah diperoleh dengan mempelajari ceruk sel induk di kulit dan usus, keduanya merupakan contoh epitel germatif. Namun sebagian besar epitel dapat diklasifikasikan sebagai 'nongermative'. Pembaruan epitel nongermatif menurut definisi jauh lebih menantang untuk ditangani.

Sanghi et al dan Wang et al mengamati:(Sanghi et al., 2001)

- (i) Mitogenesis dan sekresi yang bergantung pada lacritin menampilkan respons dosis bifasik dengan optimal 1 - 10 nM.
- (ii) Penargetan sel sangat spesifik untuk tipe sel epitel.
- (iii) Melalui analisis penghapusan lacritin, kami mengetahui bahwa mitogenisitas bergantung pada domain terminal-C lacritin dengan struktur alfa-heliks amfipatik. Heliks alfa amfipatik adalah situs umum pengikatan ligan-reseptor.
- (iv) Pensinyalan bersifat bifasik melalui protein G sensitif toksin pertusis ke kompleks PKC α /PLC/PLD menjadi kalsium menjadi kalsineurin menjadi NFAT menjadi COX2. Juga melalui protein G ke PKC α /PLC/PLD ke mTOR.
- (v) Tidak ada sinyal yang terdeteksi ke ERK1/ERK2, sehingga mengesampingkan cross-talk dengan EGF.



unjukkan peran protein G dan fosfatase.

Homeostasis/Autophagy

Metode dimana lacritin melindungi sel epitel dari sitokin inflamasi sangat menarik. Stres yang disebabkan oleh defisiensi air mata mendorong pelepasan sitokin inflamasi dari epitel kornea yang semakin memperburuk situasi. Sitokin yang dilepaskan termasuk TNFalpha dan interferon-gamma.

Peneliti pertama kali bertanya apakah air mata manusia normal melindungi terhadap stres dari TNFalpha dan interferon gamma. Untuk melakukan ini, kami memantau faktor umur panjang FOXO3. Ketika FOXO3 adalah sitoplasma, sel-sel senang. Saat nuklir, FOXO3 menyalin untuk kematian sel dan stres lebih lanjut. Air mata normal mentranslokasi FOXO3 ke sitoplasma. Dengan air mata kering, FOXO3 tetap nuklir. Kami kemudian melemahkan semua lacritin dari air mata normal, atau menambahkan lacritin ke dalam air mata kering. FOXO3 adalah nuklir setelah imunodepleksi, tetapi sitoplasma setelah spiking. Jadi aktivitas sitoprotektif air mata yang normal bergantung pada lacritin, dan lacritin cukup untuk menyelamatkan air mata kering (Wang et al., 2013).

Apa mekanismenya? Lacritin merangsang dua proses: 1) Ia dengan cepat dan sementara mempercepat 'autophagy', dan 2) Ia meningkatkan fosforilasi oksidatif dan kapasitas pernapasan cadangan, sebagian melalui fusi mitokondria (Wang et al., 2013).

Autophagy adalah proses katabolik diri dalam sel yang memainkan peran penting dalam kontrol kualitas protein dan organel intraseluler. Stres merusak keduanya. Dengan autophagy yang dipercepat secara sementara, lacritin membersihkan sel-sel dari protein yang rusak. Akselerasi diamati selama 1 menit dan melibatkan asetilasi FOXO3 yang dirangsang oleh lacritin. FOXO3 kemudian dapat mengikat mediator autophagy ATG101. Lacritin juga diperlukan untuk FOXO1 asetilasi stres untuk mengikat mediator autophagy ATG7 (Wang et al., 2013).

Aktivasi lacritin diamati ketika sel-sel mengalami stres. Lacritin meningkatkan kelangsungan hidup dan homeostasis dengan merangsang autophagy secara sementara. Mekanisme tersebut tampaknya melibatkan asetilasi terstimulasi lacritin dari faktor

XO3. FOXO3 asetil berfungsi sebagai ligan untuk mediator autofagik itin juga mempromosikan penggabungan FOXO1 (yang menjadi asetat engan mediator autophagic ATG7. Dengan tidak adanya lacritin, tidak ada



kopling yang diamati. Jadi asetilasi saja kemungkinan tidak cukup untuk ligasi FOXO1-ATG7, tidak seperti klaim awal. Lacritin juga mengembalikan fosforilasi oksidatif dan peristiwa metabolisme lainnya untuk menyelamatkan sel dari stress.(Ningning Wang et al., 2013). Wang juga mengamati:

- (i) Pemulihan homeostasis membutuhkan asam amino terminal-C lacritin F104, L108/L109/F112.
- (ii) Mutan pemotongan lacritin N-71 aktif sepenuhnya, tetapi bukan domain terminal-C dari varian sambungan lacritin-C.
- (iii) Peningkatan fluks autofagik menggunakan penghambatan leupeptin atau vinblastine, dan dengan LC3 bertanda ganda mCherry/EGFP.
- (iv) Calcineurin menghambat aktivitas protektif yang bergantung pada lacritin, menunjukkan peran pensinyalan kalsium dalam sel epitel kornea manusia.
- (v) Lacritin juga mempromosikan homeostasis dalam sel yang ditekan dengan Htt103Q mutan huntingtin. Tidak ada autophagy yang dipercepat lacritin yang dicatat dalam sel yang mengekspresikan kontrol negatif Htt25Q (tidak membuat stres).
- (vi) Lacritin dengan cepat mempromosikan asosiasi p62 dan Alfalfa dengan penanda autophagic LC3. p62 mengikat protein di mana-mana. Alfalfa mengikat protein agregat. Protein yang rusak akibat stres menjadi ada di mana-mana dan teragregasi.
- (vii) Lacritin merangsang perubahan 29 metabolit dalam waktu 10 menit.

Sebuah artikel oleh lab mantan postdoc Roy Karnati (Vantaku et al, 2015) mengungkapkan bahwa lacritin membantu memulihkan viabilitas sel epitel kornea manusia yang tertekan oleh LPS bakteri. Manfaatnya dimediasi sebagian oleh siklooksigenase-2.

D. Pensinyalan Mitogenik/Penyembuhan Luka



Mechanism of pensinyalan sel adalah inti dari pemahaman mekanisme yang mengatur sel, dan homeostasis. Sebuah sakelar dapat beralih di antara keduanya. Di sini kita akan meninjau bagaimana sinyal lacritin untuk mempromosikan homeostasis dalam

sel yang tertekan (Wang et al, 2013). Ketika sel tidak stres, dan subkonfluen, lacritin bersifat mitogenik. Hal ini dapat dilihat sebagai respon penyembuhan luka.

Bagaimana lacritin mempromosikan mitogenesis? Dari Sanghi et al '01, kami tahu bahwa setidaknya satu protein mungkin terfosforilasi tirosin dan kalsium dimobilisasi. Eksperimen baru mengungkapkan bahwa setidaknya 9 protein terfosforilasi sementara 1 menit setelah menambahkan 0,4 nM lacritin. Kami juga mengetahui bahwa kalsium dimobilisasi dalam waktu 20 detik dan mobilisasi tersebut dihambat oleh toksin pertusis, penghambat fosfolipase C (PLC) U73122 dan penghambat protein kinase C alfa (PKC α) Go6976. Ini mengatur panggung untuk analisis yang lebih rinci.

Wang et al mengamati:

- (i) penipisan siRNA dari PKC α mengkonfirmasi pengamatan Go6976. Kami juga mengamati bahwa lacritin mempromosikan defosforilasi cepat PKC α bertepatan dengan translokasi PKC α ke wilayah Golgi peri-nuklir.
- (ii) Uji co-localization dan co-immunoprecipitasi mengungkapkan bahwa Golgi PKC α perinuklear membentuk kompleks dengan fosfolipase D1 (PLD1) dan PLC γ 2.
- (iii) Lacritin mengaktifkan PLD1 dengan cara dosis bifasik yang sama yang menyebabkan defosforilasi PKC α , dan penipisan siRNA dari PKC α menghilangkan aktivasi PLD yang bergantung pada lacritin.
- (iv) Lacritin, tetapi bukan fragmen C-25 yang tidak aktif, mendorong pembentukan inositol triphosphate (IP3) (kemungkinan melalui PLC γ 2). (IP3 mengikat reseptor IP3 pada retikulum endoplasma untuk mendorong pelepasan kalsium intraseluler.)
- (v) Lacritin mempromosikan aktivasi biphasic tergantung dosis kalsineurin yang diblokir oleh penipisan siRNA dari PKC α dan STIM1, tetapi tidak TRPC1.
- (vi) Lacritin juga mempromosikan translokasi biphasic tergantung dosis NFATC1 dari ke nukleus yang dinegasikan oleh deplesi siRNA yang sama.



siRNA dari PKC α , NFATC1, STIM1 dan mTOR meniadakan s yang bergantung pada lacritin. COX2 tampaknya hilir dari pensinyalan

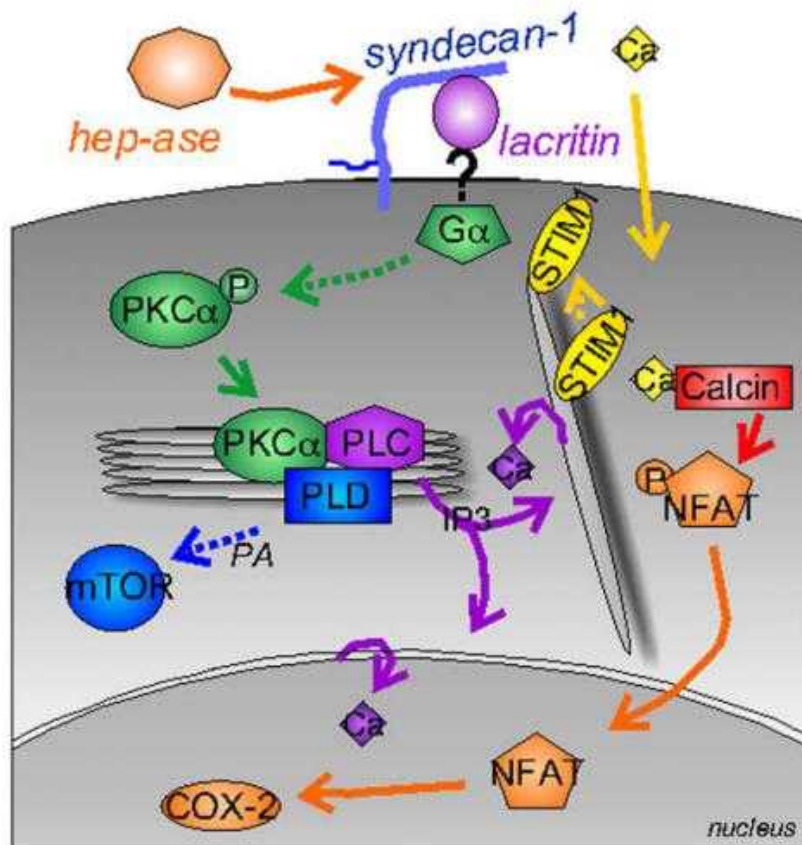
NFAT ini. Jadi lacritin memberi sinyal dari Galpha i atau o ke kompleks Golgi PKCalpha/PLC perinuklear ke kalsium dan STIM1 ke kalsineurin ke NFAT ke COX2. Lacritin juga memberi sinyal ke Galpha i atau o ke kompleks Golgi PKCalpha/PLC perinuklear ke mTOR. Tampaknya ada crossover hilir NFAT dan mTOR.

Singkatnya Jalur mitogenik lacritin mengikuti dua jalur:

- G α i atau G α o $\rightarrow$ PKC α / PLC γ 2 $\rightarrow$ Ca²⁺ $\rightarrow$ kalsineurin $\rightarrow$ NFATC1
- G α i atau G α o $\rightarrow$ PKC α / PLC γ 2 / PLD1 $\rightarrow$ mTOR

Defosforilasi PKC α yang cepat menyebabkannya berpindah sementara dari sitoplasma ke area aparatus Golgi dan nukleus perifer. Di sini, ia membentuk kompleks dengan PKC α dan PLC γ 2 dari mana jalur mTOR dan NFAT dimulai. Jalur G α i atau G α o menunjukkan keterlibatan G-protein-coupled receptor (GPCR). Syndecan-1 kemungkinan berfungsi sebagai ko-reseptor. Mengikat lacritin dapat meningkatkan afinitas GPCR-nya. (Wang J 2006).





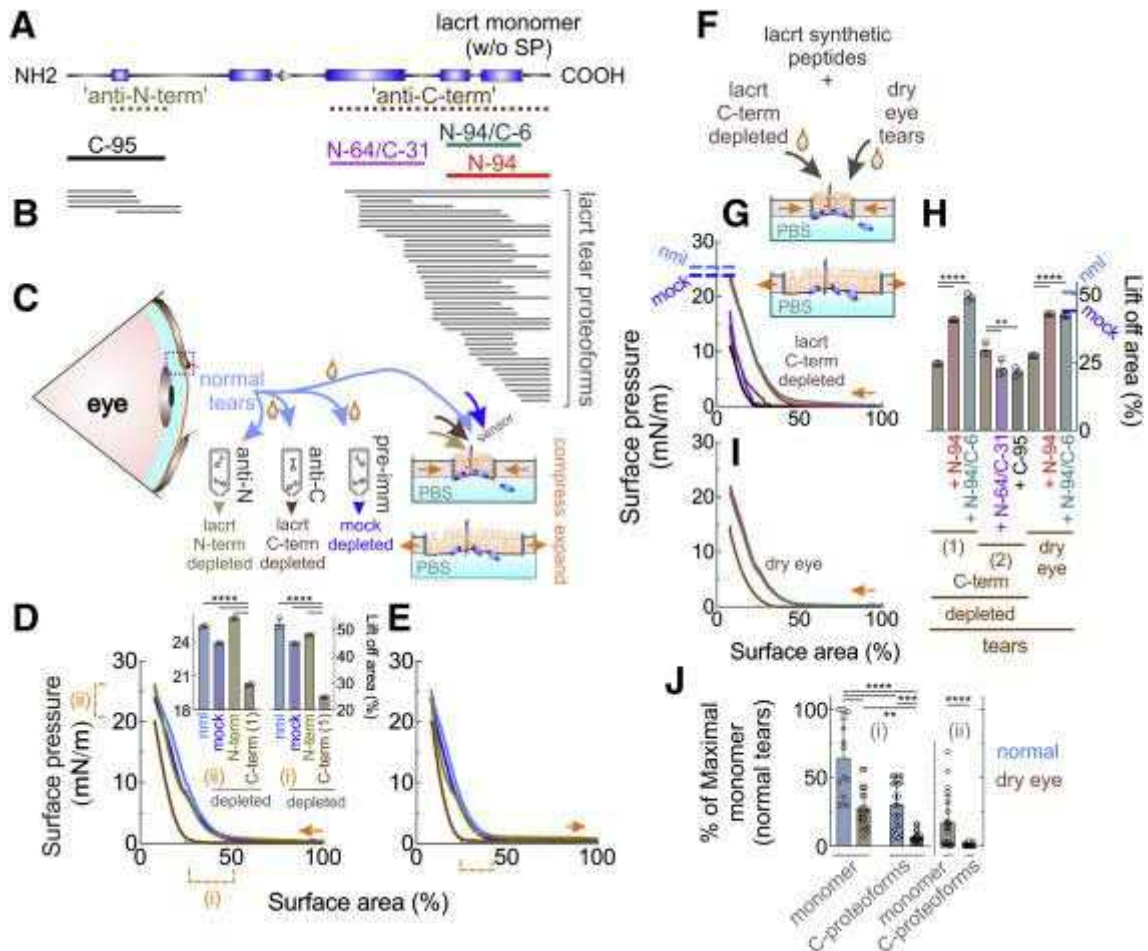
Gambar 13. Lacritin Signaling

(McKown et al., 2009)

2.2.4. Lacritin dan *Dry Eye Disease*

Air mata basal normal mengandung berbagai bentuk lacritin sebagai monomer, polimer, dan proteoform, di mana 5 proteoform terminal-N dan 42 C yang berbeda telah terdeteksi hingga saat ini dengan spektrometri massa top-down (Gambar 11).





Gambar 14. Proteoform C-terminal Lacritin pada air mata.

(Georgiev et al., 2021)

Laporan DEWS II banyak menyebutkan tentang peran lacritin pada DED. Lacritin topikal mengurangi pewarnaan kornea pada model DED pada tikus Aire^{-/-}¹⁹ dan mendorong dalam perbaikan kultur sel epitel kornea manusia yang terpapar interferon gamma dan tumor necrosis factor atau benzalkonium klorida. Air mata manusia normal yang imunodefisiensi lacritin tidak memiliki aktivitas kelangsungan hidup sel. Spiking lacritin ke dalam air mata ADDE memulihkan aktivitas kelangsungan hidup sel. Lacritin topikal, tetapi bukan C-25, memicu *basal tearing* saat ditetaskan pada mata kelinci normal.(Vijmasi et al., 2014)

Pada *dry eye*, lacritin menurun karena efek faktor inflamasi IL-2, terutama pada *dry eye* yang parah. Zhang FD et al meneliti lacritin pada tikus dengan menggunakan cyclosporine A (CsA) topikal 0,05% untuk terapi inflamasi permukaan. Lacritin meningkat pada hari ke-14 dan pulih pada hari ke-42 pada tikus yang diberikan CsA 0,05% topikal. Namun, lacritin masih belum kembali normal



pada hari ke-42 pada tikus yang diobati dengan natrium hialuronat 0,1%. Hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa CsA 0,05% menghambat produksi IL-2 dalam sel dan kemudian memblokir proliferasi sel T. Siklosporin dapat menghambat respons imun yang diinduksi sel T dengan secara selektif menghambat proliferasi sel T, sehingga meningkatkan kadar lacritin pada model tikus *dry eye*. Lacritin juga mempromosikan penyembuhan luka kornea dan sekresi air mata. Dalam penelitian ini lacritin menurun pada kelompok kontrol pada hari ke-3 dan tetap pada tingkat rendah selama 6 minggu. Ini bertepatan dengan penurunan sekresi air mata dan kerusakan pada permukaan okuler yang menegaskan bahwa tingkat lacritin terkait dengan sekresi air mata, kerusakan permukaan mata, dan tingkat keparahan *dry eye*. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa lacritin disekresikan oleh sel asinar lakrimal yang dialirkan melalui duktus ke permukaan okular. Lacritin terutama disekresikan oleh kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom dengan sejumlah kecil disekresikan oleh kornea. Deteksi lacritin pada air mata atau konjungtiva dapat digunakan sebagai indeks objektif untuk mencerminkan fungsi lakrimal dan juga sebagai ukuran efikasi obat dan/atau komplikasi. Uji coba yang lebih besar diperlukan untuk mempelajari hubungan antara protein lacritin dan faktor inflamasi serta fungsi spesifik dan mekanisme kerja lacritin. Singkatnya, dalam penelitian ini 0,05% CsA meningkatkan perbaikan permukaan mata dan lingkungan mikro dengan mengurangi produksi sitokin inflamasi. Lacritin dalam air mata dapat digunakan sebagai penanda untuk menilai perkembangan *dry eye* dan kemanjuran obat yang digunakan untuk mengatasi *dry eye*.(Zhang et al., 2019)

Tabel 5. Penelitian Terkait Lacritin dan Dry Eye Disease

Studies	Year	Purposes	Methods	Results	Conclusion
Wang N, et al.	2013	To demonstrate homeostatic regulation of surface epithelia by lacritin	Human tears (normal [19] and dry eye [29]) examine with LC3 Blotting, Autophagic Flux, and metabolic analysis	Lacritin-stimulated autophagy is calcineurin - but not mTOR-dependent and necessary for cell	Prosecretory mitogen lacritin stimulates FOXO3-ATG101 and FOXO1-ATG7 autophagic coupling



Studies	Year	Purposes	Methods	Results	Conclusion
				survival. • Lacritin-stimulated autophagic capture with p62 and Alf. • Lacritin restores metabolism. • Lacritin stimulated FOXO1-ATG7 and FOXO3-ATG101 coupling.	and restores metabolic homeostasis. • Exogenous lacritin restores prohomeostatic activity to tears from dry eye individuals.
Vijmasi T, et al.	2014	To examined lacritin levels in the tears of Sjögren's syndrome (SS) patients To assess potential therapy of topical lacritin in keratoconjunctivitis sicca	Tears from healthy controls (n = 14) and SS patients (n = 15) were assayed for lacritin using a C-terminal antibody. autoimmune regulator (Aire) knockout (KO) mice (n = 7) were treated three times daily for 21 days	Lacritin monomer (421.8 ± 65.3 ng [SS] vs. 655.8 ± 118.9 ng [controls]; $P = 0.05$) and C-terminal fragment (125 ± 34.1 ng [SS] vs. 399.5 ± 84.3 ng [controls]; $P = 0.008$) protein were significantly lower in SS patients. In Aire KO mice treated with lacritin, tear secretion increased by 46% (13.0 ± 3.5 mm vs. 8.9 ± 2.9 mm; $P = 0.01$).	Lacritin is significantly reduced in the tears of SS patients. Topically administered lacritin has therapeutic potential for the treatment of aqueous-deficient dry eye disease.



Studies	Year	Purposes	Methods	Results	Conclusion
			with 10 μ L of 4 μ M lacritin (left eye) or vehicle (PBS) control (right eye). Tear secretion and ocular surface integrity were assessed at baseline and after treatment.	Expression of K10 but not K12 in the cornea was significantly decreased in lacritin-treated eyes. Focal CD4+ T cell infiltration of the lacrimal glands was significantly reduced on the lacritin-treated side versus the untreated side.	
McNamee et al.	2016	To determine levels lacritin and its relation with dry eye severity in patients with Sjögren's syndrome (SS).	Clinical data were obtained from 10 SS and 10 age-matched controls. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to assess total tear lacritin extracted from Schirmer strips. Western blot analysis performed.	Active tear lacritin was significantly reduced in SS patients (3.72 ± 5.62 [SS] versus 18.17 ± 4.57 ng/100 ng total tear protein [controls]; $P < 0.001$). Total tear lacritin was highly correlated with Schirmers ($r = 0.77$, $P < 0.01$).	Reduced tear lacritin levels in SS patients are highly correlated with clinical signs of dry eye
Justis BM, et al.	2020	To development of an immunoassay for the quantification of multiple lacritin proteoforms in	Basal tears collected on Schirmer test strips (2.56 μ g of each sample), and examine for	Total lacritin ranged from 1.8% to 14.8%.	



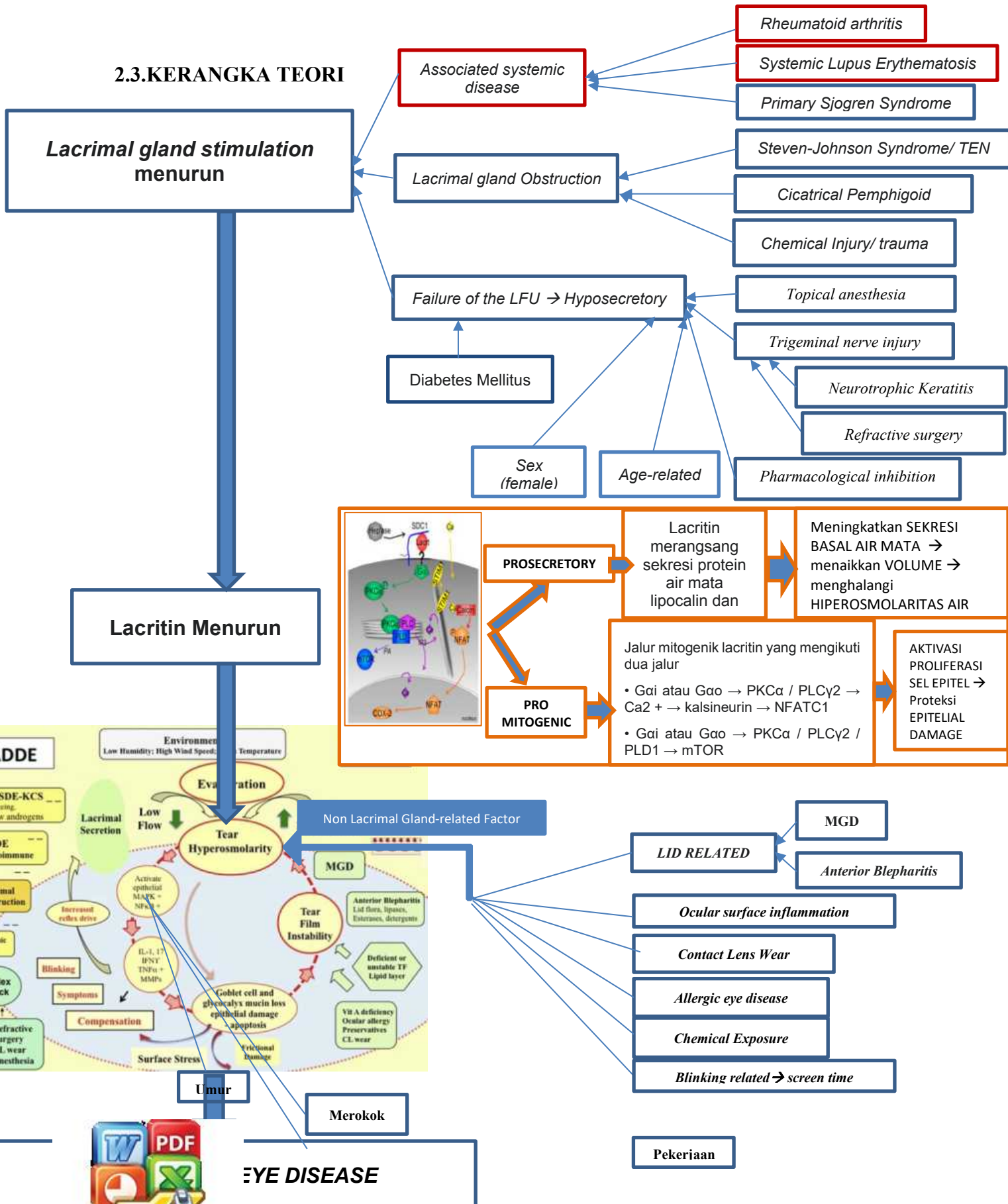
Studies	Year	Purposes	Methods	Results	Conclusion
		human tear samples.	western blot analysis with anti-Pep Lac N-term antibodies		
Georgiev et al.	2020	To assess the existence of C-terminal proteoforms in dry eyes	Eighty-five basal tear samples collected and examined with Western blots immunostained with "anti-C-term" lacritin antibodies. In vitro and in vivo study of rabbit using of 100 µl of Cy3 or Cy3-labeled N-94/C-6 (N- or C-terminal labeled)	Immunodepletion of C- but not N-terminal proteoforms nor intact lacritin, from normal human tears promotes loss of stability akin to human dry eye tears.	C-terminus of lacritin that is deficient or absent in dry eye tears appears to play a key role in preventing tear film collapse and as a natural slow release mechanism that restores epithelial homeostasis.
Tauber J, et al.	2023	To assess the safety and efficacy of lacritin fragment (Lacriep) in Primary Sjögren-Associated Ocular Surface Disease	Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-masked, parallel-group study Two hundred four subjects were randomized to receive vehicle, 22 µM Lacriep, or 44 µM	Safety and tolerability of topical treatment with Lacriep in patients with primary Sjögren syndrome. Significant improvement of corneal fluorescein staining (CFS) Eye Dryness Severity.	Clinically significant improvements in specific signs and symptoms of primary Sjögren syndrome with Lacriep.



Studies	Year	Purposes	Methods	Results	Conclusion
			Lacripeg 3 times daily for 28 days, preceded by a 14-day run-in and followed by 14-day washout.		

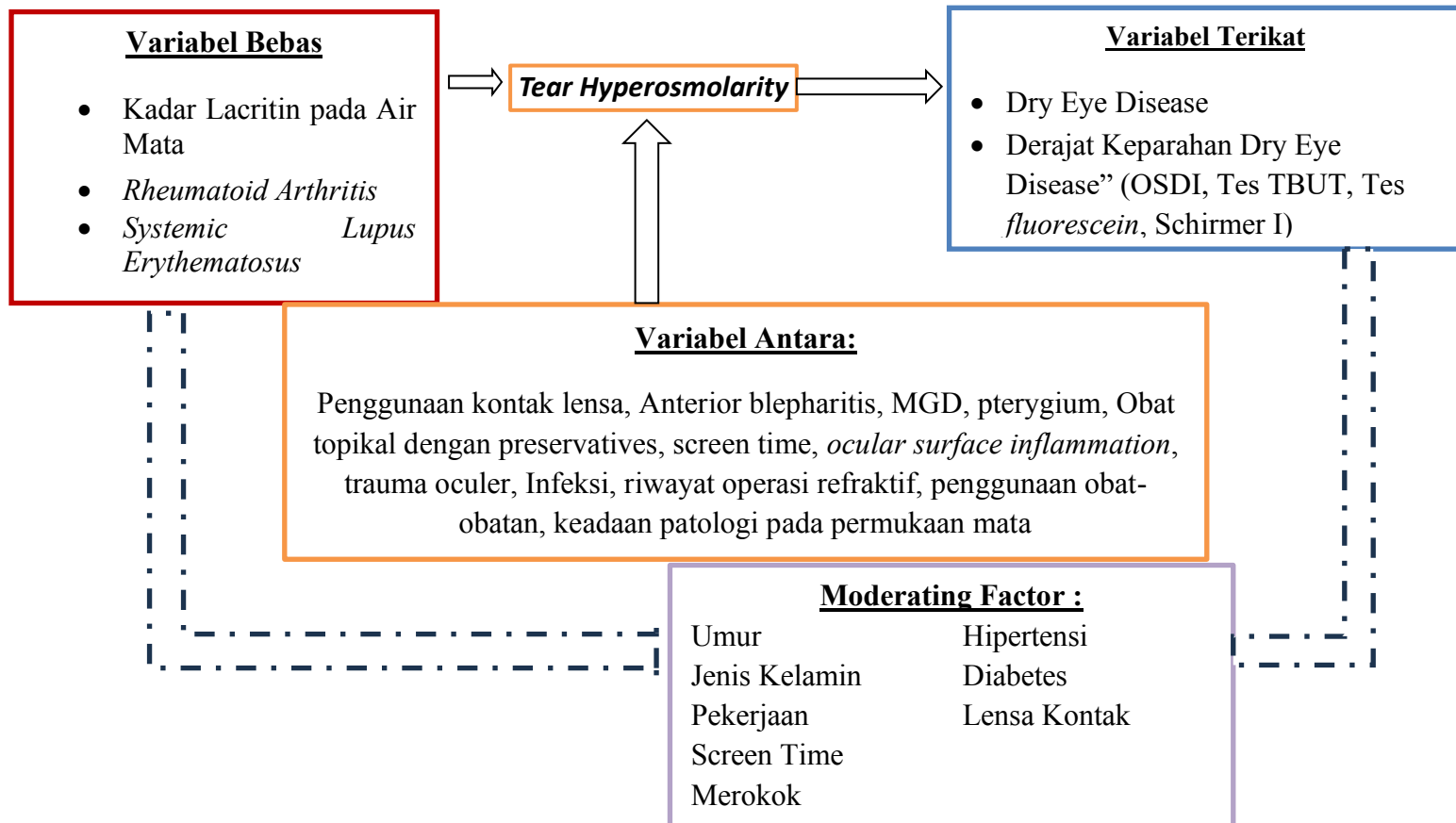


2.3.KERANGKA TEORI



Gambar 15. Kerangka Teori Penelitian

2.4. KERANGKA KONSEP



Gambar 16. Kerangka Konsep Penelitian.

Keterangan :

- Variabel bebas : Kadar lacritin pada air mata, *Rheumatoid Arthritis* dan *Systemic Lupus Erythematosus*
- Variabel Antara : Faktor Intrinsik dan Esktrinsik yang mempengaruhi *tear hyperosmolarity*
- Variabel Terikat : Derajat keparahan klinis dry eye disease

