

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

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

Keluhan rasa tidak nyaman pada mata merupakan keluhan yang paling sering dirasakan, dan menjadi salah satu penyebab disfungsi kelenjar meibom (DKM). Gangguan sekresi lipid air mata pada DKM dapat menyebabkan gangguan fungsi lapisan air mata. Salah satu fungsi lapisan air mata yaitu memberikan perlindungan pada permukaan bola mata. Fungsi lapisan air mata sendiri adalah untuk mempertahankan kelembaban permukaan mata, sebagai media pembersih dari debris, melindungi permukaan mata, dan menyediakan oksigen serta nutrisi kepada epitel kornea. (American Academy of Ophthalmology, 2020)

Prevalensi global DKM berkisar antara 3,6% hingga 68%. Prevalensi DKM yang dilaporkan pada populasi Asia berkisar antara 46,2% hingga 68% sedangkan pada populasi Kaukasia berkisar antara 3,6% hingga 30,5% dan beberapa study yang dilakukan pada *Beijing eye study*, *Japanese eye study* dan *Shihpai eye study* didapatkan masing-masing 69.3 %, 61.9%, 60.9%. (Prince Kwaku et al., 2021).

Pada tahun 1989 Jester, dkk melakukan penelitian percobaan terhadap kelinci dimana adanya hiperkteranisasi pada DKM dapat disebabkan oleh pertambahan usia, perubahan hormonal yang dihubungkan dengan perubahan komposisi lipid seperti adanya perubahan lipid polar dan lipid netral. Adanya perubahan lipid menyebabkan peningkatan viskositas meibom sehingga terjadi penurunan lemak *monounsaturated* terutama asam oleat.

DKM juga dihubungkan dengan adanya pertumbuhan bakteri yang meningkat pada margo palpebra dan juga pada sistem ductal yang menyebabkan obstruksi dimana niche yang penuh akan nutrient tidak terdistribusi dengan baik, penggunaan tetrasiklin dan kombinasi kortikosteroid menjadi pilihan terbanyak pada eksaserbasi akut di amerika serikat. Serta penggunaan azitromisin, golongan makrolid yang mempunyai efek anti inflamasi digunakan di beberapa negara (Enus et al., 2012).

Suplemen omega-3 oral menjadi sangat populer dalam pengaruhnya sebagai anti inflamasi dalam memperbaiki DKM, (Pinna et al., 2007) menyimpulkan bahwa adanya perbaikan gejala pada 98% pasien dry eye, begitupula pada penelitian

yang dilakukan oleh Miljanovic et al., bahwasannya pemberian Omega-3 dan Omega-6 pada pasien *dry eye*.

Rosenberg dan Asbell melakukan telusur literatur yang di telah dilaporkan sampai tahun 2010 mengenai kaitan *dry eye syndrome* dan asam esensial omega-3, dan menemukan korelasi positif walaupun pada saat itu hasil yang kuat belum dapat disimpulkan karena kurangnya penilaian objektif dan terbatasnya laporan-laporan peneliti dalam menilai hubungan omega-3 dan *dry eye syndrome*. (Rosenberg ,dkk, 2010)

Andrea Öenik et al, 2013 dimana pada 61 pasien yang diberikan yang diberikan Omega-3 dengan dosis 1,5 gram per hari, bermanfaat dalam pengobatan DKM, terutama dalam meningkatkan stabilitas air mata. Ronald et al., 2016 melakukan penelitian dengan memberikan Omega-3 pada 41 pasien dengan *dry eye* yang diberikan 1000mg per hari selama 4 minggu menunjukkan adanya perbaikan klinis secara subjektif.

Sesuai telusur jurnal di Indonesia telah sering dilakukan penelitian mengenai *dry eye syndrome* termasuk kaitannya dengan penyakit lain dan penatalaksanaannya, tetapi belum pernah dilakukan penelitian mengenai penanganan dengan menggunakan asam lemak esensial omega-3. Demikian pula hal nya di Makassar belum pernah dilakukan penelitian mengenai efektifitas asam lemak esensial omega-3 terhadap *dry eye syndrome*. Dengan pertimbangan ketersediaan asam lemak esensial omega-3 di Makassar maka penelitian mengenai efektifitas omega-3 sebagai terapi *dry eye syndrome* dirasa perlu untuk dilakukan.

Menurut penelitian yang dilakukan muliani pada tahun 2014 di makassar tentang koloni yang paling banyak ditemukan pada DKM adalah *Staphylococcus epidermidis* dan *Staphylococcus aureus*, berbanding terbalik oleh penelitian bakteri yang dilakukan gutgesell pada tahun 2015 bahwa bakteri bukan mencerminkan adanya infeksi, akan terjadi bakteri komensal pada prinsipnya akan merusak struktur kelenjar meibom. (Gutgesell et al, 2015).

Adanya perbaikan stadium klinis DKM, *dry eye* serta penurunan jumlah koloni bakteri dengan pemberian doksisisiklin oral 100 mg selama 4 minggu ($p < 0,005$). Hal inilah yang menjadi dasar penelitian ini menggunakan doksisisiklin oral 100 mg sekali sehari selama 4 minggu, selain itu juga karena di Indonesia sendiri hanya dosis doksisisiklin 100 mg yang tersedia. (Muliana et al., 2014).

Penelitian yang lain juga oleh Rezka et al tahun 2017 didapatkan perbaikan stadium klinis DKM pada penderita disfungsi kelenjar Meibom dengan *dry eye* setelah pemberian doksisisiklin oral 100 mg atau Omega-3 1000 mg di dua kelompok yang berbeda dan dikontrol selama 2 minggu dan selama 4 minggu. (Rezka et al., 2017).

Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan klinis baik keluhan dan serta pemeriksaan yang dilakukan. Akan

tetapi, hingga saat ini sebagian besar penelitian yang ada pada penelitian kelenjar meibom baik pemeriksaan maupun tatalaksana banyak menggunakan pemeriksaan subjektif. Oleh karena itu, tujuan peneliti untuk dapat meneliti menggunakan pemeriksaan objektif dengan menggunakan *noninvasive analyzer* (interferometri dan meibografi).

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektifitas doksisisiklin terhadap ketebalan lipid (LLT) dan *Meibomian gland loss* (MGL) setelah terapi 4 minggu
2. Bagaimana efektifitas kombinasi doksisisiklin dengan omega-3 terhadap ketebalan lipid (LLT) dan *Meibomian gland loss* (MGL) setelah terapi 4 minggu
3. Apakah ada perbedaan perbaikan ketebalan lapisan lipid (LLT) dan *Meibomian gland loss* (MGL) sebelum dan setelah pemberian doksisisiklin
4. Apakah ada perbedaan perbaikan ketebalan lapisan lipid (LLT) dan *Meibomian gland loss* (MGL) sebelum dan setelah pemberian kombinasi doksisisiklin dengan omega-3.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membandingkan efektifitas pemberian doksisisiklin dan kombinasi doksisisiklin dengan Omega-3 oral terhadap ketebalan lapisan lipid (LLT) dan *Meibom Gland Loss* (MGL) sebelum dan setelah pemberian selama 2 dan 4 minggu terapi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan terapi doksisisiklin terhadap ketebalan lapisan Lipid (LLT) sebelum dan setelah terapi 4 minggu pada penderita disfungsi kelenjar meibom (DKM).
2. Membandingkan terapi kombinasi doksisisiklin dan omega-3 terhadap ketebalan lapisan Lipid (LLT) sebelum dan setelah terapi 4 minggu pada penderita disfungsi kelenjar meibom (DKM).
3. Membandingkan terapi doksisisiklin terhadap *Meibom Gland Loss* (MGL) sebelum dan setelah terapi 4 minggu pada penderita disfungsi kelenjar meibom (DKM).
4. Membandingkan terapi kombinasi doksisisiklin dan omega-3 terhadap ketebalan *Meibom Gland Loss* (MGL) sebelum dan setelah terapi 4 minggu pada penderita disfungsi kelenjar meibom (DKM).

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Adanya perbedaan peningkatan ketebalan lapisan lipid (LLT) dan penurunan *Meibom Gland Loss* (MGL) antara kelompok kombinasi doksisisiklin dan omega-3 sebelum terapi.
2. Adanya perbedaan peningkatan ketebalan lapisan lipid (LLT) dan penurunan *Meibom Gland Loss* (MGL) antara kelompok kombinasi doksisisiklin dan omega-3 sesudah terapi 2 minggu
3. Adanya perbedaan peningkatan ketebalan lapisan lipid (LLT) dan penurunan *Meibom Gland Loss* (MGL) antara kelompok kombinasi doksisisiklin dan omega-3 sesudah terapi 2 dan 4 minggu.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Aspek Ilmiah

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan ilmiah tentang ketebalan lapisan lipid *tear film* (Interferometri) dan *Meibom Gland Loss* (Meibografi) sehingga diharapkan menjadi pemeriksaan diagnosis dan kontrol secara objektif pada penderita DKM.
2. Dapat memberikan informasi ilmiah tentang efektifitas doksisisiklin dan kombinasi doksisisiklin omega-3 pada penderita DKM.
3. Data penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi untuk penelitian lebih lanjut pada penderita disfungsi kelenjar meibom.

1.5.2. Aspek Praktek dan Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan masukan bagi RS di Makassar khususnya RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dalam menegakkan diagnosis dan memberikan tatalaksana pada penderita disfungsi kelenjar meibom (DKM).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Kelenjar Meibom

Air mata merupakan suatu lapisan sehingga lebih tepat bila disebut lapisan air mata (LAM), yang mempunyai struktur yang sangat kompleks. LAM dibentuk oleh 3 lapisan yaitu lapisan lipid yang merupakan lapisan paling luar, lapisan akuos yang merupakan lapisan tengah dan lapisan musin yang merupakan lapisan paling dalam yang berhubungan dengan epitel kornea dan konjungtiva. (Syawal R, 2004)

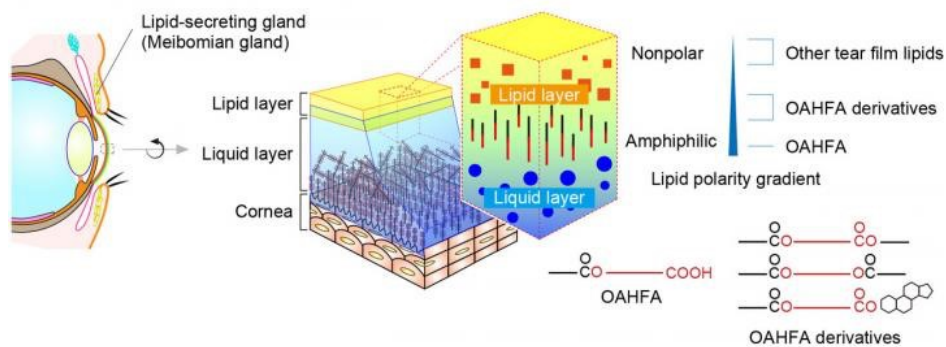
Kelenjar meibom ini menghasilkan lapisan lemak air mata yang terletak pada lempeng tarsus palpebra superior dan inferior. Terdapat sekitar 30-40 kelenjar meibom pada palpebra superior dan 20-30 kelenjar kecil pada palpebra inferior. Glandula sebacea Zeiss yang berlokasi pada margo palpebra dan berhubungan dengan akar silia, mensekresi lemak dan turut bergabung membentuk LAM. (Liesegang TJ, 2008-2009; Craig J, 2002)

Panjang kelenjar dilaporkan sekitar 5.5 mm pada bagian tengah palpebra superior dan 2 mm pada palpebra inferior, sedangkan volume 26 μL pada palpebra superior dan 13 μL pada palpebra inferior. Kelenjar meibom pada palpebra inferior cenderung lebih lebar dibanding pada palpebra superior. Jumlah asinus sekretorius pada masing-masing kelenjar sekitar 10-15. (Knop E, dkk, 2011)

Lapisan lemak merupakan lapisan anterior LAM dan menutupi baik permukaan konjungtiva maupun kornea dengan ketebalan yang bervariasi antara 0,1 μm – 0,2 μm . Lapisan lemak ini mengandung berbagai komposisi lemak polar dan non polar yang membentuk sekitar 90% dari total lemak. Lemak polar seperti *sphingomyelin*, *ceramides* dan *cerebrosides* yang berhubungan dengan lapisan akuos LAM, sedangkan lemak non polar termasuk wax dan kolesterol ester, trigliserida, fosfolipid, serta asam lemak bebas berhubungan dengan polar lipid pada *lipid-air interface*. (Liesegang TJ, 2008. Craig J, 2002)

Selain polar dan non polar, juga terdapat lipid yang bersifat amfipilik, yang menyatukan antara lipid polar dan non polar. Lipid yang bersifat amfipilik adalah *nonionic diacyl glycerols* dan lipid rantai panjang, golongan (O-acyl) -omega-hydroxyl-FA. Sifat ini akan menstabilkan lapisan lipid air mata, bahkan diseluruh lapisan air mata. (Butovich IA, 2009).

Adanya gangguan fungsi pada kelenjar meibom, selanjutnya dinamakan dengan Disfungsi kelenjar meibom (DKM). Pada pasien dry eye, perubahan lapisan lemak pada DKM lebih sering dilaporkan dibandingkan dengan gangguan pada lapisan akuos. Kemudian terminology “*Meibomian Gland Disease*” diperkenalkan oleh Bron et al. (Schaumberg DA, dkk, 2011)



Gambar 1. Lapisan Lipid kelenjar Meibom

Perubahan komposisi lipid pada DKM merefleksikan adanya perubahan pada konformasi rantai hidrokarbon dan kekuatan interaksi lipid-lipid. Konformasi merupakan susunan atom dalam molekul, dimana konformasi rantai hidrokarbon lipid bisa dipengaruhi oleh suhu. (Borchman D, dkk, 2011).

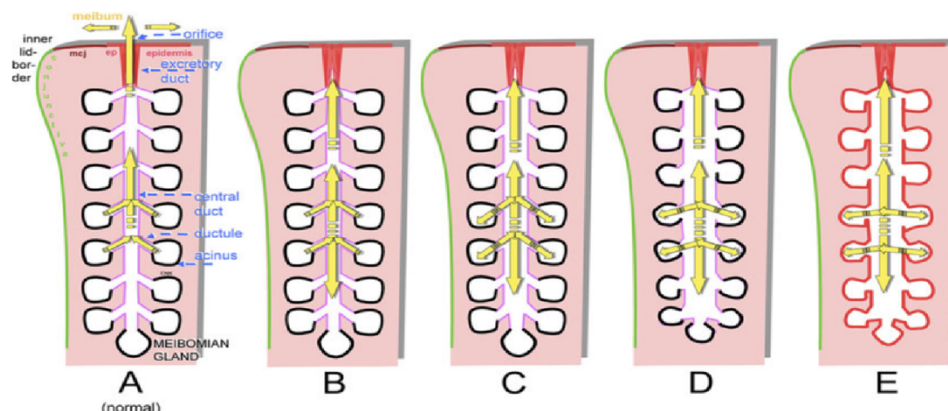
2.2. DISFUNGSI KELENJAR MEIBOM

Disfungsi kelenjar meibom atau DKM (*Meibomian Gland Dysfunction, MGD*) dapat diklasifikasikan berdasarkan perubahan anatomi, patofisiologi, atau beratnya penyakit. Sistem klasifikasi yang digunakan berdasarkan kebutuhan klinisi maupun peneliti. Klasifikasi berdasarkan patofisiologi dianggap yang terbaik. (Nelson JD, dkk, 2011). DKM diklasifikasikan menurut 2 kategori utama berdasarkan sekresi kelenjar meibom : *low-delivery states* dan *high-delivery states*. *Low-delivery states* selanjutnya diklasifikasikan dalam hiposekresi atau obstruktif, dengan subkategori sikatriks dan nonsikatriks.

DKM hiposekresi ditandai dengan menurunnya produksi meibom akibat abnormalitas kelenjar meibom tanpa obstruksi. DKM obstruktif terjadi akibat obstruksi pada duktus terminal. Pada bentuk sikatriks, orifisium duktus lebih ke posterior ke bagian mukosa, sementara pada nonsikatriks, orifisium masih pada posisi normal. High delivery, DKM hipersekresi ditandai dengan banyaknya volume lipid yang dilepaskan pada margo palpebra yang dapat terlihat saat menekan tarsus saat pemeriksaan. Masing-masing kategori DKM juga memiliki penyebab primer. (Nelson JD, dkk, 2011).

2.2.a. Faktor yang mempengaruhi terjadinya disfungsi kelenjar meibom (DKM)

Secara klinis, DKM obstruktif akan memperlihatkan gejala dry eye akibat defisiensi lapisan lipid air mata, hiperosmolaritas air mata akibat meningkatnya evaporasi dan menurunnya *Tear break up time* (TBUT), sehingga terjadi iritasi mekanik akibat gesekan, inflamasi pada permukaan okuler, serta visus yang tidak stabil.



Gambar 2. Pelepasan meibom ke margo palpebra (Knop et al., 2011)

(A) Kelenjar meibom normal, (B) Obstruksi : Saluran ekskretoris tersumbat oleh hiperkeratinisasi epitel dan/atau terjadi peningkatan viskositas meibum, penghantaran ketepi kelopak mata berkurang dan terhambat. (C) Dilatasi: Sekresi meibom yang berkelanjutan menyebabkan dilatasi pada sentral, (D) Atrofi : peningkatan tekanan didalam kelenjar menyebabkan dilatasi ductus dan atrofi tekanan asinus dengan penipisan meibosit.

Jika pelepasan meibom ke margo palpebra dan air mata mengalami obstruksi, maka meibom akan terakumulasi dalam sistem duktal kelenjar karena sekresi yang terus menerus dari asinus sekretorius. Akumulasi persisten meibum di dalam kelenjar yang mengalami obstruksi akan secara progresif meningkatkan tekanan di dalam sistem duktal yang kemudian pelebaran duktal. Asinus akan mengalami atrofi dengan hilangnya asinus sekretorius dan metaplasia skuamous yang berakibat kornifikasi epitel duktus dan asini. Konsekuensi atrofi asinus adalah terjadinya hiposekresi sekunder dan drop out kelenjar. *Joffre et al* menunjukkan bahwa profil asam lemak dari ekskreta yang dikumpulkan menggunakan strip uji Schirmer pada orang-orang penderita blefaritis memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol. Total asam lemak jenuh sebesar 9,3% pada mereka yang mengalami blefaritis dibandingkan dengan 24,6% pada kontrol, dengan jumlah lebih rendah pada asam palmitat dan asam stearat. Asam-asam lemak rantai bercabang terdapat dalam proporsi lebih besar pada pasien-pasien DKM. Asam linoleat 50% lebih banyak pada pasien dry eye. (*Enus s et al., 2012*)

Perubahan lain yang juga bisa terlihat pada disfungsi kelenjar meibom adalah pergeseran posisi *gray line* yang lebih ke posterior dimana normalnya berada tepat di posterior orifisium meibom. Pergeseran ini akibat adanya atrofi atau jaringan parut. Selain itu bisa akibat inflamasi atau infeksi yang memicu terjadinya

keratinisasi. Atrofi dan inflamasi akan menyebabkan vaskularisasi pada margo palpebra, yang akan mengaburkan *gray line*. Atrofi juga akan menyebabkan margo palpebra lebih transparan sehingga pembuluh darah yang lebih profunda akan terlihat. Adanya pembesaran pelebaran pembuluh darah dan papil mengindikasikan perubahan inflamasi dan hipertrofik. Perubahan ini tidak spesifik namun secara umum dihubungkan dengan disfungsi kelenjar meibom obstruktif, rosacea, atau infeksi, tetapi tidak pada DKM seboroik. (Krachmer HJ et al., 2005)

Beberapa faktor yang mendasari perubahan pada komposisi meibom, seperti umur, jenis kelamin, hormonal, dan faktor lingkungan sehingga terjadi DKM obstruktif. Faktor-faktor ini tampaknya membentuk jalur berbeda menjadi suatu interaksi yang saling berhubungan satu sama lain. (Nichols KK et al., 2011).

2.2.b. Pengaruh pertumbuhan bakteri komensal

Pada penelitian oleh muliana et al., 2014 bahwa DKM mempunyai patofisiologi yang cukup kompleks sehingga DKM masih dihubungkan dengan adanya pertumbuhan bakteri yang meningkat pada margo palpebra, dan juga pada sistem duktal yang mengalami obstruksi dimana niche yang penuh akan nutrient tidak terdistribusi. Bakteri komensal seperti *coagulase-negative staphylococci (CNS)*, *Staphylococcus aureus*, dan *Propionibacterium acnes* berhubungan dengan keadaan patologis blefaritis kronis, yaitu sebanyak 98% pada margo palpebra, penemuan pada penelitian ini berindikasi kuat bahwa bakteri komensal juga secara alamiah terdapat di dalam kelenjar meibom. (Muliana et al., 2014).

Dougherty dan McCulley melaporkan bahwa aktivitas lipolitik bakteri yang paling besar ditemukan pada pasien blefaritis kronis. Lemak meibum yang disekresi dapat berubah oleh enzim bakteri (misalnya lipase dan esterase), yang diproduksi oleh bakteri komensal. Enzim bakteri ini melepaskan produk yang merusak lipid seperti asam lemak bebas, yang menyebabkan iritasi epitel dan lebih menstimulasi terjadinya keratinisasi. Perubahan komposisi lipid juga meningkatkan titik leleh, sehingga viskositas menjadi lebih kental yang akan bercampur dengan sel-sel epitel deskuamasi sehingga menyebabkan DKM obstruktif. (Dougherty JM, dkk, 1991).

Asam lemak bebas ini bersifat iritan terhadap epitel, yang dapat menembus barier epidermis serta dapat menyebabkan inflamasi dan hiperkeratinisasi. Secara khusus, asam lemak bebas dan alkohol asam lemak memberikan kontribusi terhadap kejadian blefaritis kronis dimana keduanya menyebabkan iritasi epitel dan memicu terjadinya keratinisasi. Bertambahnya jumlah kolesterol akibat aktivitas kolesterol esterase dapat memicu pertumbuhan bakteri. Bertambahnya bakteri komensal disertai dengan lipid yang iritatif dan mediator toksin menjadi faktor yang mempengaruhi terjadinya DKM. Faktor-faktor ini bukan merupakan penyebab primer terjadinya DKM, akan tetapi menjadi kejadian sekunder yang

penting untuk terjadinya obstruksi dan stasis. (Korb DR et al, 1980, Kulacoglu DN,dkk, 2001)

2.3. DIAGNOSIS DAN PEMERIKSAAN PADA DISFUNGSI KELENJAR MEIBOM (DKM)

Dalam menegakkan diagnosis DKM, seseorang harus mampu mengklasifikasikan dan mengkuantifikasi DKM serta mengobservasi efek-efek terapinya. Terdapat beberapa cara untuk mengukur status DKM. Uji-uji sederhana yang dapat dilakukan dapat mengetahui gradasi gambaran klinis DKM dan gradasi ekspresibilitas serta kualitas minyak meibom. Pemeriksaan ekspresibilitas sekret meibom dapat dilakukan dengan tekanan jari pada kelopak mata menggunakan slit lamp dan menempatkan pengukur viskositas atau kejernihan lipid-lipid yang diekspresikan. (Enus S et al., 2012)

Mc Cann et al. menganjurkan untuk pemeriksaan fisiologi air mata, evapometri, interferometri, ekspresi kelenjar meibom dan meibografi. *Meibom gland loss* secara signifikan berkorelasi dengan ketebalan lapisan lipid, *break up time* non-invasive serta gejala *dry eye*. Hilangnya 16.9% kelenjar meibom pada papebra superior dan 28.7% dari palpebra inferior menjadi ambang terjadinya *dry eye* (Pult H, 2012).

2.3.1. Noninvasive Ocular Surface Analyzer pada penderita Disfungsi Kelenjar Meibom

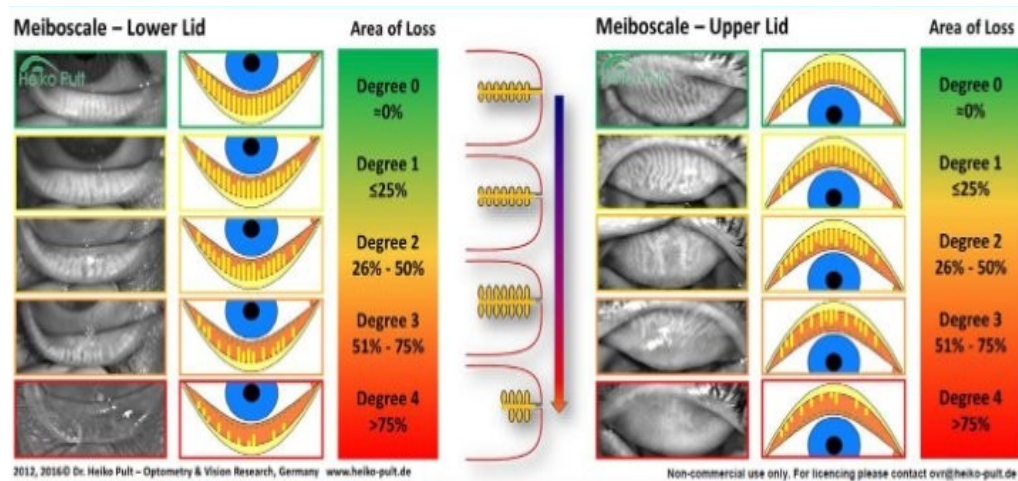
2.3.1.1. Meibografi

Meibografi merupakan instrument foto dokumentasi yang menggunakan trasluminasi palpebra yang memperlihatkan fotografi kelenjar sehingga peneliti banyak menggunakan alat ini untuk pemeriksaan yang lebih objektif dalam melakukan penilaiannya. Beberapa penelitian tentang pengembangan meibografi dimana palpebra superior dan inferior di eversi dan dinilai dari sisi mukosa menggunakan fotografi inframerah. Meibografi telah terbukti berguna dalam diagnosis MGD. Meibografi non-kontak adalah metode yang berguna, cepat, dan ramah pasien untuk memperoleh informasi mengenai struktur kelenjar meibom. (Pult and Nichols., 2012)

Penentuan klasifikasi dan skoring pada meibografi dapat menggunakan meiboscale, yang mana skoring ini adalah sistem penilaian untuk mengukur hilangnya area kelenjar meibom (% MGL). Didapatkan 4 tingkatan ; Derajat 0 = tidak ada kelenjar yang hilang, 1 = <25% kelenjar yang hilang; 2 = 26%-50% kelenjar yang hilang, 3 = 51%-75% area yang hilang sedangkan derajat 4 = >75% kelenjar yang hilang.

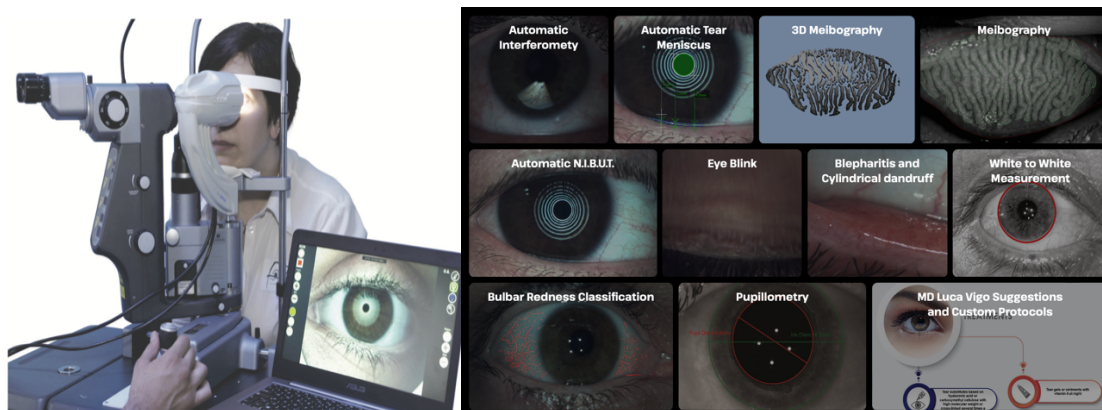
Kriteria *Meibom Gland Loss* (MGL) didefinisikan sebagai proporsi area hilangnya kelenjar meibum. Untuk meningkatkan penilaian dalam meibografi sehingga membuatnya lebih sensitif terhadap peningkatan yang lebih kecil.

Selain itu, penilaian morfologi kelenjar meibum yang terkomputerisasi telah dilaporkan, mengukur area hilangnya kelenjar meibum dengan menggunakan gambar.



Gambar 3. Meiboscale R.Pult, 2013.

Teknik ini berguna untuk evaluasi mata kering dan disfungsi kelenjar meibum. Meibografi tampaknya menjadi uji klinis yang berharga dalam diagnosis mata kering dan disfungsi kelenjar meibom. Namun untuk mendapatkan meibografi dalam praktik klinis, sistem penilaian yang efektif tampaknya sangat penting.



Gambar 4. Ocular surface analyzer yang di gabungkan dengan slitlamp

Instrumen yang menawarkan meibografi non-kontak kini sudah banyak di pasarkan di beberapa wilayah di dunia. Instrumen oftalmik yang multifungsi ini menggunakan kamera IR internal untuk meibografi salah satunya adalah SBM IDRA Sistemi yang memungkinkan mendapatkan gambar secara akurat dari *ocular surface* khususnya kelenjar meibom. Gambar yang diproses dari

instrumen ini dapat diubah menjadi gambar 3D sehingga memudahkan klinisi untuk menjelaskan ketidaknormalan kepada pasien.

2.3.1.2. Interferometri

Berbagai instrumen yang digunakan untuk mengukur ketebalan lapisan lipid, yang sebagian besar didasarkan pada interferometri, seperti *Tearscope Plus*, *EasyTear*, *Viewplus*, *Polaris*, *Keratograph 5M*, dan *LipiView*. Yang mana teknologi dasar di dalamnya sama dengan pengukuran dilakukan secara non-invasif dengan mengamati interferensi pinggiran, yang memungkinkan menganalisis ketebalan lapisan lipid yang disekresikan oleh kelenjar meibom. (Sanchezgonzales et al.,2022)

Interferometri telah diterapkan sebagai metode non-invasif untuk visualisasi lapisan lipid pada permukaan air mata. Interferometri juga telah digunakan untuk mengukur ketebalan dari lapisan lipid *tearfilm* pada subjek normal, pada individu dengan *dry eye*, pada pekerja kantoran dengan mata kering, pada pasien dengan sindrom Sjogren atau mata kering non-SjÖgren, pengguna kontak lensa dan pada mereka dengan disfungsi kelenjar meibom (DKM). Dengan demikian interferometri dapat memberikan informasi tentang kualitas dan kuantitas lapisan lipid, menjelaskan fungsi dari seluruh air mata. (Arita et al.,2016)

Lapisan lipid berperan penting dalam stabilitas air mata yakni untuk memelihara permukaan okular dengan mencegah penguapan yang berlebihan dari lapisan air. Pada DKM tipe obstruktif atau hiposekretori, penipisan lapisan lipid menyebabkan penguapan yang berlebihan, sehingga menyebabkan *dry eye disease* (DED) tipe evaporatif. Bila cahaya menyentuh lapisan lipid, hasilnya adalah pembentukan pinggiran interferometri, yang mana pola interferen dihasilkan karena adanya perbedaan fase antara cahaya yang dipantulkan dari lapisan lipid dan cahaya yang dipantulkan dari epitel kornea. Gangguan oleh karena *tearfilm* yang tipis akan menghasilkan warna yang berbeda, tergantung pada ketebalan *tearfilm*, dari warna gelap yang disebabkan oleh area yang lebih tipis, hingga warna yang lebih terang pada daerah yang lebih tebal. Interferometri permukaan okular berbasis pencitraan adalah teknik non-invasif yang memungkinkan pengukuran ketebalan lapisan lipid (LLT) pada skala nanometer (nm). (Cello et al.,2021)

Ketebalan lapisan lipid (LLT) pada pasien dengan DKM secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan ADDE. LLT berperan penting dalam menjaga stabilitas film air mata, dan penurunan LLT ini berkorelasi dengan tingkat keparahan MGD.(Wong jae kim et al, 2022).

2.3.2. Pemeriksaan pada *Ocular surface*

1. Pemeriksaan lapisan air mata

a. *High Tear film meniscus* (HTM)

Ketinggian meniscus air mata dapat diamati dengan pemeriksaan slit lamp. Ketinggian meniscus air mata pada pasien sehat sekitar 0.5 ± 0.02 mm sedangkan pada pasien dengan dry eye sekitar 0.2 ± 0.09 mm. Pada pemeriksaan klinis, ketinggian meniscus di bawah 0.2 mm menunjukkan gambaran patologis. Lapisan air mata yang berbusa merupakan indikator dari disfungsi kelenjar Meibom (Buckley, 2018; Messmer, 2015).

Pengukuran *Tear meniscus height* (TMH) telah terbukti informatif untuk diagnosis DED, dimana penelitian menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang relatif tinggi. TMH juga berkorelasi baik dengan gejala dan fungsi air mata seperti tes Schirmer.

Beberapa metode telah diterapkan untuk mengukur TMH termasuk yang didasarkan pada penggunaan graticule, pewarnaan fluorescein, meniskometri reflektif, instrumen TearScope Plus (Keeler), tomografi koherensi optik (OCT), dan keratografi. Reiko arita, 2016 melaporkan bahwa jumlah lapisan air dan lapisan lipid dari lapisan air mata saling mengimbangi kekurangan untuk mempertahankan homeostasis lapisan air mata. Dengan demikian, kedua komponen lapisan air mata ini akan diperiksa dalam evaluasi DED. Namun, hingga saat ini, interferometri air mata hanya diterapkan untuk mengamati kinetika lapisan lipid dari lapisan air mata, dengan uji Schirmer atau pewarnaan fluorescein masih diperlukan untuk evaluasi volume cairan air mata.

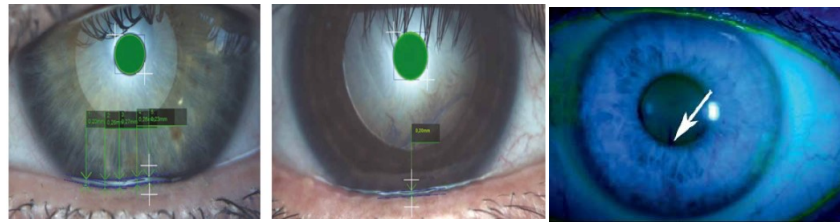
Pengembangan sistem baru akan diperlukan untuk memungkinkan evaluasi lapisan lipid dan air mata secara noninvasif berdasarkan interferometri dengan satu instrumen. Dalam penelitian ini, volume air mata dievaluasi dengan mengukur TMH, yang secara otomatis dikenali dan dianalisis untuk memastikan akurasi pengukuran yang tinggi. Interferometer air mata DR-1 α (Kowa, Tokyo, Jepang) memungkinkan evaluasi lapisan lipid dari film air mata Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan metode untuk kuantisasi TMH dengan instrumen DR-1 α . Untuk melakukan ini, kami membandingkan pengulangan intraoperator serta reproduktifitas interoperator dan intersesi pengukuran TMH dengan perangkat lunak yang baru dikembangkan untuk DR-1 α dan dengan OCT sumber tersapu segmen anterior (SS) (instrumen CASIA 2; Tomey, Aichi, Jepang), yang telah digunakan secara luas dan merupakan metode yang mapan untuk mengukur TMH secara akurat. Selain itu, kami menilai kesepakatan TMH antara kedua perangkat pada subjek sehat dan pasien dengan mata kering kekurangan berair (ADDE).

Micheal doughty, 2022 meneliti pada pasien tanpa faktor risiko *dryeye* menggunakan dengan videografi keratografi, hasil yang signifikan bermakna TMH pada rerata orang normal berkisar 0.3 mm

b. *Non-Invasive Tear break up time (NiTBUT)*

Non-Invasive Tear film break-up time (NiTBUT) digambarkan sebagai kestabilan air mata. NiBUT diperiksa dengan menggunakan alat pada Sistem IDRA yang mana dinilai setelah kedipan penuh, waktu untuk pemecahan pertama lapisan air mata diukur. NiBUT secara tidak langsung menilai fungsi kelenjar meibom. MGD menyebabkan lapisan air mata yang kekurangan lipid menjadi tidak stabil dan cepat menguap. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa MGD menyebabkan penurunan nilai pada TBUT; namun, beberapa penyebab mata kering yang kekurangan air mata dan mata kering akibat evaporative dapat menyebabkan penurunan TBUT, oleh karena itu tidak dapat dijadikan sebagai diagnostik untuk MGD.

Sania vidas dkk, 2019 memperlihatkan pada penelitiannya bahwa nilai integrasi nilai NiBUT menggunakan interferometri ialah 10 detik pada pasien dengan dry eye dan > 10 menit tanpa dry eye.



Gambar 5. Pengukuran TBUT dan *Tear meniscus* (Menggunakan fluoresens dan *slit lamp* dengan *cobalt blue filter* dan video) (Messmer, 2015).

2.4. REKOMENDASI PENGOBATAN PADA PENDERITA DISFUNSI KELENJAR MEIBOM

2.4.1. Topikal

Penelitian lain menggunakan salep yang mengandung lipid 0.05 g yang diberikan pada sepanjang margo palpebra pada pasien DKM. Dipilih salep ofloksasin dimana mengandung lemak polar dan non polar diberikan tiga kali sehari. Dinilai pada lapisan lipid $p < 0.0001$, stadium ekspresi kelenjar meibom $p = 0.0005$, kekeringan permukaan okuler $p < 0.0001$ mengalami secara bermakna. Namun adanya kombinasi antara antibiotic dengan komponen lipid tidak bisa dipastikan apakah terjadi perbaikan oleh antibiotic atau karena adanya komponen lipid. Karena itu masih diperlukan penelitian mengenai formula lipid secara berdiri sendiri dan salep yang

hanya mengandung antibiotik. Sebagai kesimpulan pemberian komponen lipid menunjukkan adanya perbaikan untuk tanda dan gejala DKM, dimana terjadi perbaikan stabilitas air mata (*Ota Y et al., 2008*).

Asam lemak essensial topikal juga telah banyak diteliti pada percobaan terhadap mencit dan menunjukkan efek terapi yang potensial dalam penurunan pewarnaan permukaan okuler, ekspresi sitokin dan infiltrasi sel (*Rashid et al., 2008*).

Demikian pula, pemberian resolving E1 secara topical yakni derivat asam lemak omega-3 yang meningkatkan produksi air mata, membantu mempertahankan integritas permukaan okuler, penurunan ekspresi siklooksigenase dan penurunan infiltrasi sel imun pada percobaan *dry eye*. (*Li et al., 2010*)

2.4.2. Oral

2.4.2.1. Antibiotik

Tetrasiklin merupakan antibiotik bakteriostatik, berkembang pada tahun 1948 dimana pertama kali digunakan untuk pengobatan acne rosacea pada tahun 1966. Untuk penanganan rosacea dan MGD, terutama digunakan sebagai anti inflamasi dan regulasi lipid, dibandingkan dengan efek anti mikroba nya. Pengaruh derivat antimikroba tetrasiklin masih terbatas. Pada minosiklin, telah menunjukkan penurunan populasi flora palpebra pada pasien dengan rosacea, dengan dosis 100 mg. Oxitetrasiklin dan tetrasiklin kurang bersifat lipofilik, sedangkan doksisisiklin, dan minosiklin sangat lipofilik.

Pada sebuah penelitian, menggambarkan bahwa oxitetrasiklin dan tetrasiklin tidak mencapai efek anti mikroba pada air mata, namun minosiklin dan doksisisiklin bisa mencapai konsentrasi inhibisi, sehingga dapat disimpulkan bahwa secara klinis, minosiklin dan doksisisiklin efektif pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan tetrasiklin dan oxitetrasiklin. Diduga bahwa hal ini akibat lipofilisitasnya sehingga bisa mencapai struktur okuler dan jaringan palpebra termasuk kelenjar meibom. (*Ta CN et al., 2003*).

Namun, terdapat pula bukti yang menunjukkan bahwa efektifitas tetrasiklin pada pengobatan DKM tergantung pada supresi produksi lipase mikroba yang melepaskan asam lemak bebas sebagai proinflamasi dan digliserida pada margo palpebra dan permukaan okuler. Produksi lipase dan esterase oleh komensal palpebra seperti *S. epidermidis* dan *P. acnes*, sangat berespon terhadap tetrasiklin dosis rendah. (*Dougherty JM, 1991*).

Tetrasiklin menghambat aktivitas lipase dan mengurangi pengaruh asam lemak bebas. Asam lemak bebas mengganggu stabilitas lapisan air mata preokuler dan menimbulkan reaksi inflamasi (memproduksi reactive oxygen species (ROS)). Aktivitas lipase yang berlebihan dan perubahan komposisi lemak secara langsung mempengaruhi stabilitas air mata dan menyebabkan inflamasi, pada kelenjar meibom, air mata, dan pada seluruh permukaan okuler. Tingginya *oleic acid* juga berperan terhadap keratinisasi margo palpebra dan tersumbatnya orofisium kelenjar meibom. Minosiklin 100 mg per hari selama 3 bulan menunjukkan penurunan digliserida dan asam lemak bebas secara bermakna. (*Geerling G, et al., 2011*)

Minosiklin juga menunjukkan adanya perbaikan gejala semua tanda klinis pada meibomianitis yang diberikan selama 10 minggu. (Aronowicz JD *et al.*, 2006). Selain itu, Lee H *et al.*, juga meneliti adanya pengaruh minosiklin oral dibandingkan dengan yang hanya menggunakan air mata buatan saja, dimana dapat memberikan perbaikan terhadap disfungsi kelenjar meibom dengan jalan menurunkan kadar sitokin inflamasi. (Lee H *et al.*, 2012)

Tetrasiklin memiliki efek anti inflamasi melalui berbagai mekanisme dan kejadian pada jaringan okuler atau system non okuler. Sel-sel target bisa pada neutrophil (migrasi dan kemotaksis), limfosit (proliferasi, transmigrasi, dan aktivasi), dan yang paling umum pada sel-sel epitel (kornea, konjungtiva, dan lain-lain). Pengaruh anti oksidatif juga telah ditemukan (inhibisi anti-ROS dan akselerasi degradasi Nitrous Oxide synthase), demikian pula sebagai inhibisi fosfolipase A2 dan metalloproteinase (MMPs). (Yoo SE, *dkk.*, 2005).

a. **TERAPI DOKSISIKLIN PADA DISFUNGSI KELENJAR MEIBOM**

Doksisiklin sebagai turunan tetrasiklin merupakan suatu *metal ion chelator* dan merupakan antibiotik spektrum luas yang menghalangi akses acyl t-RNA terhadap sisi akseptor pada subunit kompleks ribosomal mRNA-30s.

Doksisiklin berbeda dari tetrasiklin dimana struktur molekulnya mengalami substituent pada posisi 5 dan 6 dari cincin struktur, sehingga lebih bersifat larut lemak. (Valentin, S, *dkk.*, 2009).

Golongan tetrasiklin generasi kedua, doksisiklin memiliki daya absorpsi yang lebih baik melalui pemberian oral dibandingkan generasi pertama karena solubilitas lemaknya. Rata-rata doksisiklin dapat diserap sebesar 95%, absorpsinya cepat, dan dapat dideteksi dalam darah dalam waktu 15 menit. Mekanisme kerja : Efek bakterostatik golongan tetrasiklin yaitu dengan menghambat sintesis protein, dengan terikat pada subunit 30S ribosom bakteri, dimana dapat mengganggu pengikatan aminoacyl tRNA terhadap sisi akseptor kompleks mRNA-ribosom. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa golongan tetrasiklin, termasuk doksisiklin, memiliki efek imunomodulator, menghambat pergerakan sel darah putih selama inflamasi. (Valentin *et al.*, 2009)

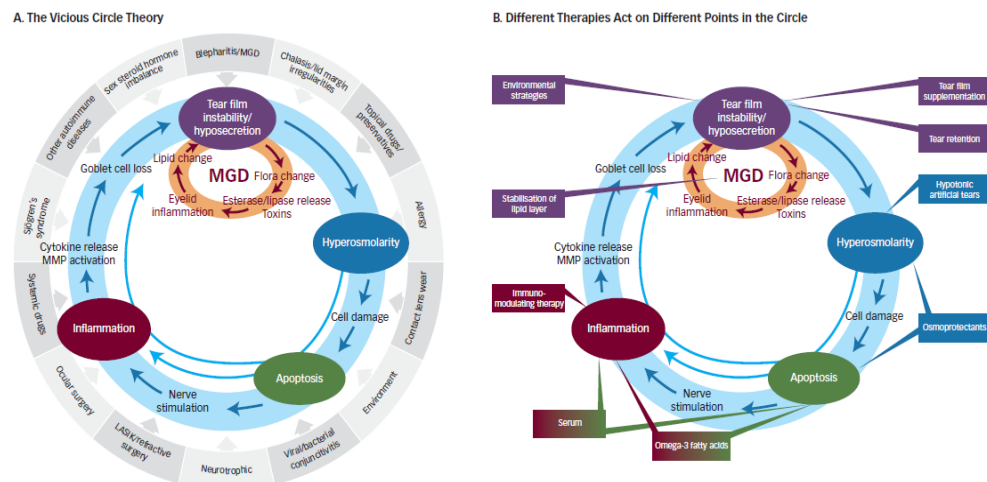
Fungsi lain dari doksisiklin juga bisa menghambat proses inflamasi dan kerusakan jaringan penyambung melalui beberapa mekanisme, diantaranya inhibisi langsung pada MMPs aktif, inhibisi terhadap aktivasi oksidatif pro MMPs, reduksi terhadap sekresi sitokin dan prostaglandin sintase, serta meningkatkan produksi pro-anabolik kolagen. (Yoo SE *et al.*, 2005)

Kebanyakan penelitian menyarankan pemberian tetrasiklin secara oral pada dosis sub anti-mikrobal, antara 250 mg sekali sampai empat kali sehari (tetrasiklin dan oksitetrasiklin) dan 50 sampai 100 mg sekali atau dua kali sehari (doksisisiklin dan minosiklin). Sedangkan dosis sub anti mikroba yaitu 40 mg doksisisiklin memiliki efek anti inflamasi yang biasa digunakan pada rosacea. (Geerling G et al., 2011)

Yoo, et al. yang membandingkan antara penggunaan doksisisiklin 200 mg dua kali sehari (dosis tinggi) dengan 20 mg dua kali sehari (dosis rendah), pada pasien dengan DKM kronis yang sudah refrakter terhadap terapi konvensional, dan hasil yang diperoleh tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna berdasarkan perubahan pada Tear break-up time dan uji Schirmer, serta gejala subyektif pasien. Dosis rendah 20 mg dua kali sehari secara bermakna menurunkan aktivitas kolagenase, disamping itu bisa menekan efek samping misalnya gangguan gastrointestinal. (Yoo SE, et al., 2005)

Pemberian secara topikal telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, dimana bisa bekerja pada aktivasi MMP, fungsi barrier kornea dan keratinisasi permukaan. Foulks et al juga meneliti dengan membandingkan pemberian azitromisin topikal dengan doksisisiklin oral dimana didapatkan mekanisme yang berbeda pada kedua terapi tersebut. Diduga bahwa jika karetonoid

meibom rendah, sebagaimana pada DKM, maka lapisan air mata akan tidak stabil dan akan muncul gejala dry eye. Terapi azitromisin dan doksisisiklin akan mengembalikan stabilitas lapisan air mata dengan jalan mengembalikan kadar karotenoidnya. (Foulks GN et al., 2013).



LASIK = laser-assisted in situ keratomileusis; MGD = meibomian gland dysfunction; MMP = matrix metalloproteinase. Adapted from: Baudouin et al., 2007.¹¹

Gambar 6. Teori vicious Circle dry eye and meibomian gland dysfunction

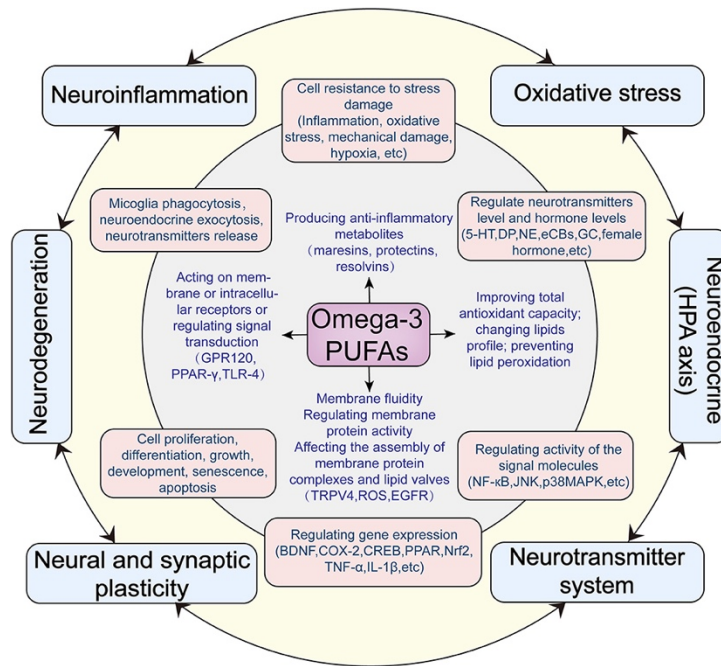
b. ASAM LEMAK OMEGA-3 PADA DISFUNGSI KELENJAR MEIBOM

Asam lemak omega-3 dan omega-6 merupakan komponen esensial untuk pertumbuhan dan perkembangan yang normal. Kedua jenis asam lemak ini bersaing menggunakan enzim yang sama untuk akhirnya diubah menjadi prostaglandin anti-inflamasi (PGE3) dan leukotrien yang kurang inflamasi, atau menjadi prostaglandin proinflamasi (PGE2) dan leukotrien yang lebih inflamasi. Rasio antara omega-6 dan omega-3 sangat penting dalam memengaruhi status inflamasi tubuh secara keseluruhan. Penelitian oleh Calder menunjukkan bahwa produksi berlebihan PGE2 yang proinflamasi dan produksi yang kurang dari PGE1 dan PGE3 yang antiinflamasi terjadi ketika rasio omega-6 terhadap omega-3 terlalu tinggi. Rasio asupan diet ideal untuk omega-6 dan omega-3 adalah sekitar 4:1, seperti yang ditemukan dalam diet Mediterania yang kaya akan ikan air dingin dan minyak alami. Sebaliknya, pola makan di Amerika Utara dan Eropa Utara biasanya tinggi omega-6, dengan rasio asupan omega-6 terhadap omega-3 berkisar antara 15:1 hingga 18:1. Pola makan ini cenderung mengandung terlalu banyak daging merah dan kurang mengonsumsi minyak yang tidak diproses serta ikan air dingin.

Omega-3 mempengaruhi metabolisme prostaglandin menuju sintesis prostaglandin antiinflamasi (PGE3) melalui mekanisme inhibisi kompetitif pada jalur asam arakidonat. Dalam fase awal inflamasi, sejumlah besar interleukin dan mediator lipid dilepaskan. Eikosapentaenoic acid (EPA), salah satu bentuk omega-3, bersaing dengan asam arakidonat (omega-6) untuk menghasilkan prostaglandin dan leukotrien yang bersifat antiinflamasi dan proinflamasi di tingkat enzim *cyclooxygenase* dan *lipooxygenase*.

Peningkatan kadar EPA dan docosahexaenoic acid (DHA) dalam sistem tubuh menghasilkan beberapa perubahan berikut :

- Penurunan produksi metabolit prostaglandin E2 (PGE2).
- Penurunan tromboksan A2, leukotrien platelet yang kuat dan vasokonstriktor.
- Penurunan pembentukan leukotriene B4, penginduksi inflamasi yang kuat serta kemotaksis dan adhesi leukosit.
- Peningkatan tromboksan A3, leukotrien platelet yang lemah dan vasokonstriktor yang lemah.
- Peningkatan prostasiklin PGI3, yang meningkatkan total prostasiklin tanpa mengurangi PGI2 (baik PGI2 maupun PGI3 adalah vasodilator aktif dan penghambat agregasi platelet).
- Peningkatan leukotriene B5, penginduksi inflamasi yang lemah dan agen kemotaksis yang lemah.



Gambar 7. Mekanisme Omega-3 pada sistem saraf (Yangtze, 2020)

Sifat antiinflamasi omega-3, terutama EPA, berasal dari kompetisi dengan asam arakidonat sebagai substrat untuk *cyclooxygenase* dan *5-lipoxygenase*. Eikosanoid yang berasal dari omega-6 dan omega-3 memiliki sifat yang saling bertentangan. Selain memengaruhi prostaglandin, tromboksan, dan $\square$ necdotal $\square$, omega-3 juga menekan produksi interleukin-1 β (IL-1 β) dengan menghambat mRNA IL-1 β dan ekspresi mRNA COX-2 yang diinduksi oleh IL-1 β . Asam α -linolenat (ALA), EPA, dan DHA berperan dalam fungsi imun. Efek spesifik ALA bergantung pada tingkat asam $\square$ necdotal dan total kandungan asam lemak tak jenuh ganda dalam diet. Dosis tinggi ALA (sekitar 15 gram/hari) dapat menekan IL-1 dan faktor nekrosis tumor (TNF) manusia. Belum jelas apakah efek ini dihasilkan oleh ALA itu sendiri atau melalui konversinya menjadi EPA.

PERAN ASAM LEMAK OMEGA-3 PADA DISFUNGSI KELENJAR MEIBOM

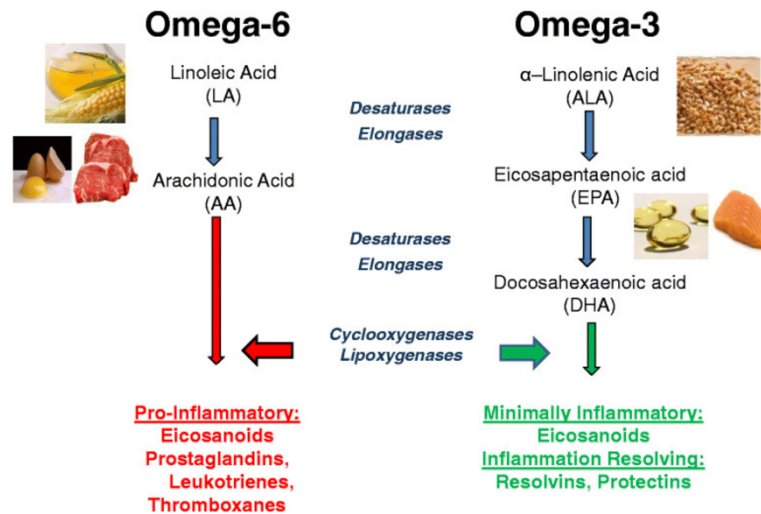
Pada tingkat seluler, suplementasi asam lemak omega-3 pada individu sehat dapat menekan kapasitas monosit untuk mensintesis interleukin-1 (IL-1) melalui penghambatan mRNA IL-1 β dan faktor nekrosis tumor (TNF). Studi pada pasien sehat menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 mengurangi kemampuan monosit untuk memproduksi IL-1 β setelah stimulasi dengan endotoksin. Efek ini paling menonjol pada 10 minggu setelah penghentian suplementasi dan menunjukkan adanya inkorporasi

jangka ω -3 ke dalam pool monosit yang bersirkulasi. Kemampuan monosit untuk mensintesis IL-1 β kembali ke tingkat sebelum suplementasi sekitar 20 minggu setelah penghentian suplementasi diet. Efek ini dapat menjelaskan manfaat omega-3 dalam model penyakit inflamasi kronis, karena IL-1 dan TNF memengaruhi berbagai fungsi biologis. IL-1 meningkatkan aktivitas prokoagulan, produksi endotelin, inhibitor α -plasminogen, dan pembentukan α - α . Selain itu, IL-1 meningkatkan adhesi leukosit dengan menginduksi ekspresi molekul adhesi dan meningkatkan permeabilitas protein endotel. Omega-3 juga menekan faktor pengaktif platelet, α -platelet yang kuat dan α -leukosit, yang secara signifikan mempromosikan metabolisme asam arakidonat.

Bukti pertama mengenai peran asupan asam lemak omega-3 dalam inflamasi berasal dari pengamatan epidemiologi pada tahun 1979. Studi ini mengidentifikasi insiden yang lebih rendah dari gangguan autoimun dan inflamasi, seperti psoriasis, asma, dan Diabetes Melitus tipe 1, serta ketiadaan multiple sclerosis pada populasi Eskimo di Greenland dibandingkan dengan kelompok usia dan jenis kelamin yang sama di Denmark.

Eskimo di Greenland dan Jepang memiliki asupan tinggi asam lemak omega-3 rantai ω -3 dari konsumsi makanan laut yang tinggi. Populasi ini juga memiliki insiden infark miokard dan gangguan inflamasi atau autoimun kronis yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok etnis yang sama di negara Barat. Diet tinggi omega-3 juga telah ditemukan mengurangi tingkat keparahan infark serebral dan miokardial, mengurangi nefritis autoimun, dan mengurangi insiden tumor payudara pada beberapa model hewan. Omega-3 mungkin berperan penting dalam pencegahan dan pengobatan asma, aritmia jantung, penyakit kardiovaskular, diabetes onset dewasa, artritis α - α , penolakan organ transplantasi, dan berbagai penyakit ginjal.

Bukti yang semakin berkembang selama satu ω -3 terakhir menunjukkan potensi manfaat omega-3 pada mata, terutama pada penyakit ω -3 dan katarak.



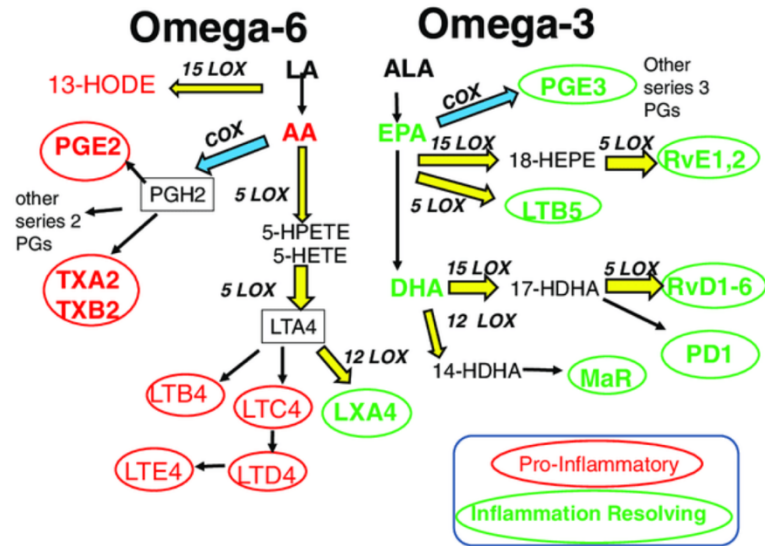
Gambar 8. Sumber dan Pathway omega-3 dan Omega 6 (carol J fabian, 2015)

Studi-studi ini menjadi dasar untuk mendesain dan memvalidasi kebutuhan akan studi longitudinal multicenter terkait efek suplemen omega-3 pada degenerasi nekrosis. Banyak dari studi ini telah memeriksa pasien dan mengaitkannya dengan gejala dan temuan klinis. Namun, tidak ada analisis mengenai efek suplemen terhadap kadar asam lemak dalam darah yang dilakukan.

Perubahan rasio omega-6 terhadap omega-3 dalam plasma dan sel darah merah diperlukan untuk mendokumentasikan bahwa perubahan gejala disebabkan oleh suplementasi omega-3.

Sebagaimana dijelaskan sebelumnya, perubahan rasio omega-6 terhadap omega-3 ke arah omega-3 dapat mengurangi status inflamasi tubuh secara keseluruhan.

Data anecdotal menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 dapat memberikan efek menguntungkan pada blefaritis. Pada pasien yang mengonsumsi suplemen omega-3, produksi IL-1 dan TNF yang berkurang berperan dalam pengurangan gejala inflamasi. Karena omega-3 memengaruhi jalur biokimia yang sama dengan agen farmakologis seperti kortikosteroid dan siklosporin, yang diketahui efektif mengelola flare-up blefaritis posterior, spekulasi muncul mengenai efek omega-3 pada blefaritis dan disfungsi kelenjar meibom.



Gambar 9. Mekanisme Omega 6 dan Omega 3 sebagai inflamasi ((carol J fabian, 2015)

Penelitian terhadap penggunaan asam lemak omega-3 pada pengobatan *dry eye* telah menghasilkan berbagai hasil sebagian besar dari bukti penelitian bahwa pemberian omega-3 secara sistemik dapat mengurangi tingkat keparahan *dry eye*. (Rosenberg *et al.*, 2010).

Peningkatan jumlah EPA dan DHA sistemik menyebabkan : (1) Penurunan produksi prostaglandin E2 (2) Penurunan thromboxane A2 platelet agrigator dan vasokonstriktor poten. (3) Penurunan pembentukan leukoterine B4, pemicu inflamasi, kemotaksis leukosit dan aderen (4) Peningkatan thromboxane A3, platelet aggregator dan vasokonstriktor lemah, (5) Peningkatan *Proscycline* PG13, inhibitor agregasi platelet, (6) Peningkatan leukotriene B5, pemicu inflamasi lemah dan agen kemotaksis lemah (Mascal *et al.*, 2008).

Salah satu penyebab terjadinya DKM adalah hiperkeratinisasi dan patogenesis lain yang berhubungan seperti dilatasi ductus dan atrofi acinar. Penyebab lain seperti atopi, pempigoid, acne rosasea dan seboroic dihubungkan dengan DKM dan inflamasi kronis di permukaan di permukaan mata. Salah satu mekanisme kerja omega-3 pada *dry eye* dan DKM adalah efek dari pemecahan omega-3 menghasilkan molekul yang mampu menekan inflamasi. Metabolisme omega-3 menyebabkan penghambatan metabolisme omega-6 yang bersifat proinflamasi yang kemudian menurunkan status inflamasi ditepi palpebra dan daerah sekitar kelenjar meibom. Pada pasien dengan DKM dan penyakit mata kering yang merupakan akibat dari inflamasi, penurunan status inflamasi sistemik juga meringankan keluhan *dry eye* dan DKM (Brignole B *et al.*, 2011, Mascal *et al.*, 2008). Pada tahun 2008 sebuah penelitian dari mascal menunjukkan

bahwa pemberian suplemen omega-3 pada DKM selain berperan sebagai anti inflamasi juga berperan pada perubahan jenis dan komposisi asam lemak yang bermanfaat kepada stabilitas lapisan air mata dan mencegah stagnasi dan inflamasi di ductus kelenjar meibom. (Mascal, 2008).

REKOMENDASI DOSIS OMEGA-3 PADA DISFUNGSI KELENJAR MEIBOM

Sampai saat ini belum terdapat rekomendasi mengenai dosis omega-3 yang diberikan pada disfungsi kelenjar meibom. Beberapa penelitian yang sudah dilakukan pemberian 2 gram sebanyak 3 kali sehari, omega-3 dalam bentuk *flaxseed oil* memberikan efek penurunan skor meibom secara signifikan. Dosis 6 gram *flaxseed oil* diberikan mengacu pada dosis maksimal per hari yang boleh diberikan. Ölenik et al, 2013 didapatkan terjadi perbaikan pada OSDI, peradangan tepi kelopak mata, ekspresi kelenjar meibom dan stabilitas air mata dimana penelitian ini menggunakan kapsul omega-3 1.5 gram perhari selama 3 bulan, dosis perkapsul mengandung 350mg DHA, 42.5mg EPA dan 30 mg DPA. (Andrea ölenik et al., 2013).

Kangari dan kawan-kawan tahun 2013 memberikan asam lemak esensial omega 3 dengan dosis 1000 mg EPA 180mg dan DHA 120mg dalam 2 kali pemberian memberikan hasil yang signifikan terhadap tes BUT, skor OSDI dan hasil tes *Schirmer's* (Kangari et al.,2013)

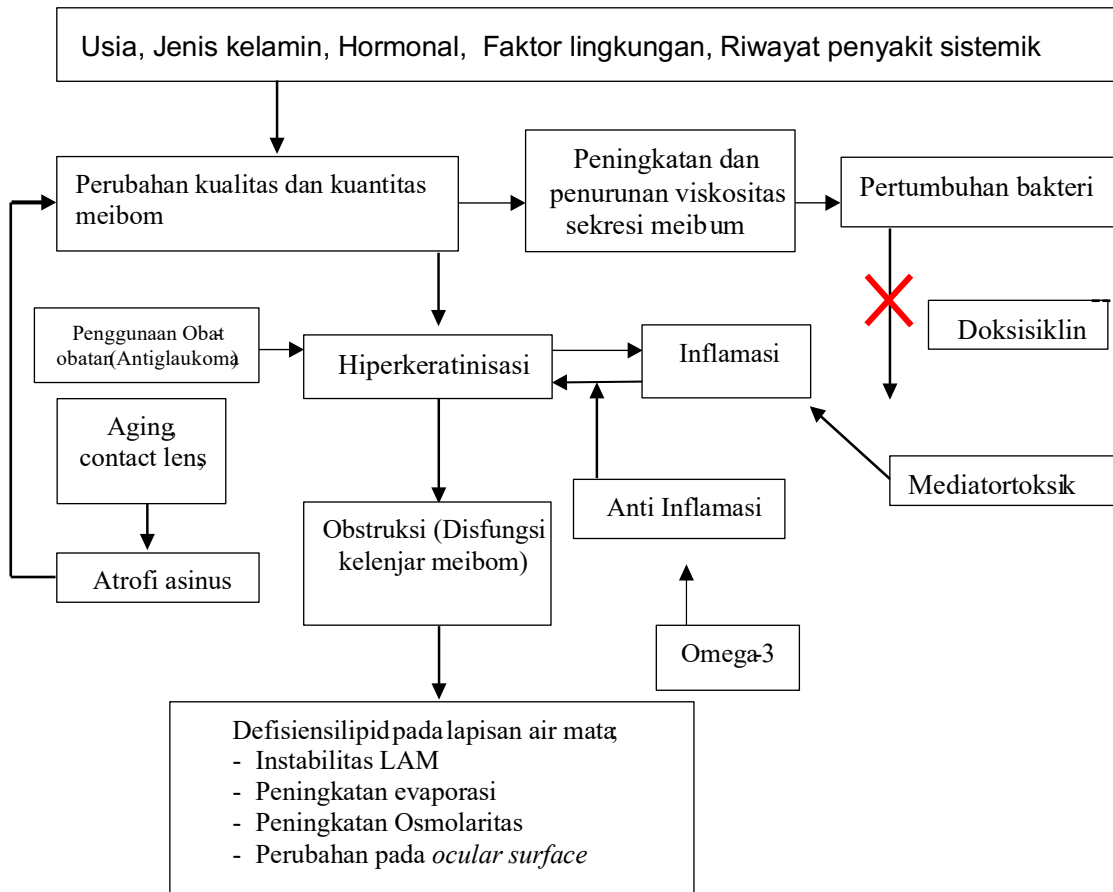
Adanya penelitian yang dilakukan Ronald et al pada tahun 2016 didapatkan adanya hasil maksimal terhadap stabilitas air mata setelah mengkonsumsi omega3 selama. 4 minggu pemberian dengan dosis omega-3 1000 mg EPA 180 mg dan DHA 120 mg dan Vitamin E 5 I.U diberikan 2 kali sehari. (Ronald.,2016)

2017 Nagpal H et al., mengatakan hasil penelitian yang mereka lakukan bahwa omega-3 1 gram perhari yang mengandung EPA 325mg dan DHA 175mg bermanfaat dalam mengobati DKM. (Nagpal H et al.,2017)

Efek samping yang dapat terjadi ketika mengkonsumsi omega-3 adalah rasa mual, terjadinya peningkatan risiko kanker prostat pada laki-laki, dimana didapatkan kadar PSA pada pasien yang mengkonsumsi omega-3 sebesar 0.52 ng/mL dibandingkan dengan placebo sebesar 0.42 ng/mL secara statistic tidaklah bermakna (Brower et al., 2013)

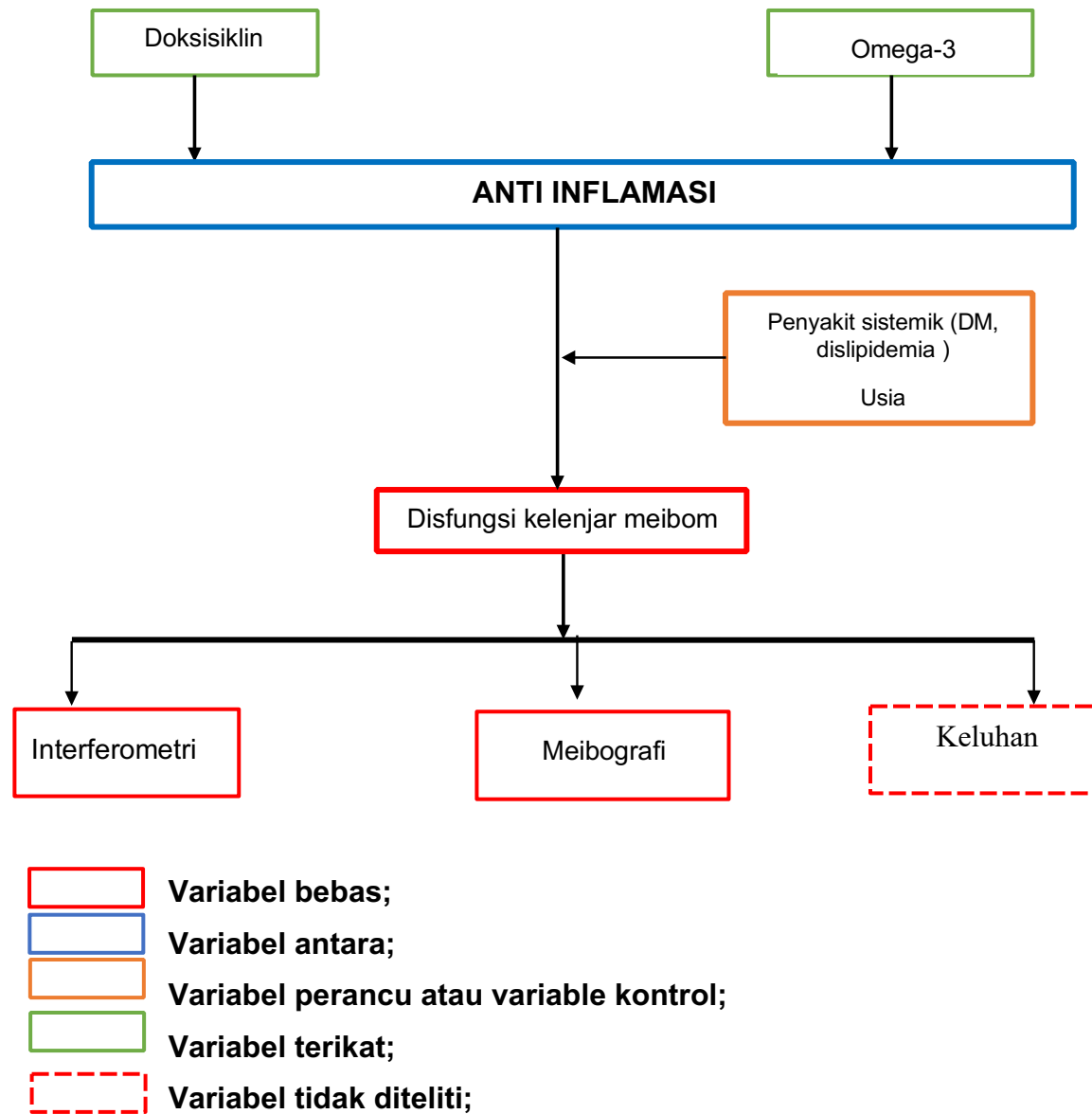
Namun penelitian lain dimana pasien yang menghentikan semua pengobatan kemudian mengkonsumsi omega-3 2000 mg tiga kali sehari selama 1 tahun dibandingkan dengan pemberian placebo, tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Jadi, masih diperlukan bukti untuk merekomendasikan pemberian omega-3 pada pasien DKM. (Srinivasan S,dkk, 2007)

2.4 Kerangka Teori



Gambar 10. Kerangka teori penelitian

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka Konsep Penelitian