

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sindroma Mata Kering (SMK)

##### 2.1.1 Definisi

Sindroma mata kering merupakan kelainan dari lapisan air mata yang menyebabkan kekurangan air mata atau penguapan air mata berlebihan. Keadaan kekurangan air mata atau penguapan air mata yang berlebihan ini menyebabkan kerusakan permukaan mata yang menyebabkan gejala ketidaknyaman pada mata. SMK adalah kondisi kronis yang sementara ini belum bisa disembuhkan, dimana pengobatan yang dilakukan bertujuan untuk mencegah komplikasi dan meringankan gejala pasien (DEWS, 2007; Gulati, 2011).

##### 2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi sindroma mata kering meningkat bersamaan dengan bertambah banyaknya kasus penyakit autoimun yang 78% penderitanya adalah wanita. Hasil studi dari *Women's Health Study*, *Physician's Health Study*, dan studi lain di Amerika mendapatkan bahwa 3,23 juta wanita dan 1,68 juta pria, dengan total 4,91 juta penduduk Amerika berusia diatas 50 tahun menderita sindroma mata kering. Di Indonesia, penelitian di pulau Sumatra mendapatkan prevalensi sindroma mata kering sekitar 27,5% dari seluruh populasi. Prevalensi sindroma mata kering di berbagai negara tercantum pada tabel 2.1 (DEWS, 2007; Gayton, 2009).

**Tabel 2.1** Studi epidemiologi di berbagai negara (Diambil dari DEWS, 2007)

Studi	N	Rentang umur	Penilaian SMK	Prevalensi
<b>Amerika</b>				
Salisbury Eye Study	2420	≥65 th	Minimal 1 dari 6 gejala (kering, berpasir, terbakar, merah, keluar krusta pada bulu mata, mata lengket pada pagi hari)	14,6%
Beaver Dam	3722	≥48 th	“Apakah anda memiliki SMK dalam 3 bulan terakhir atau lebih?” (Bila perlu, jelaskan seperti sensasi benda asing yang disertai gatal, terbakar, berpasir yang tidak berhubungan dengan alergi).	14,4%
Women's Health Study	3699 5	≥49 th	Gejala kekeringan dan iritasi yang berat yang berjalan dengan konstan atau sering dan/atau pasien secara sukarela didiagnosis SMK oleh dokter	7,8%
Physician's Health Studies I and II	2565 5	≥50,55 th	Gejala kekeringan dan iritasi yang berat yang berjalan dengan konstan atau sering dan/atau pasien secara sukarela didiagnosis SMK oleh dokter	
<b>Australia</b>				
Blue Mountains	1075	≥50 th	Minimal 1 dari 4 gejala tanpa melihat keparahan, atau setidaknya 1 gejala dengan derajat sedang atau berat (kering, berpasir, gatal, dan tidak nyaman).	16,6% (minimal 1 gejala) 15,5% (3 atau lebih gejala)
Melbourne Visual Impairment Project	926	≥40 th	Minimal 1 dari 6 gejala “berat”, tidak berhubungan dengan <i>hay fever</i> (ketidaknyamanan, benda asing, gatal, berair, kering, fotopobia).	5,5%
<b>Asia</b>				
Shihpai	2038	≥65 th	Minimal 1 dari 6 gejala, seringa tau selalu dirasakan (kering, berpasir, terbakar, merah, terbentuk krusta pada bulu mata, mata lengket pada pagi hari).	33,7%
Sumatra	1058	≥21 th	Minimal 1 dari 6 gejala, seringa tau selalu dirasakan (kering, berpasir, terbakar, merah, terbentuk krusta pada bulu mata, mata lengket pada pagi hari).	27,5%

Ellwein dan rekan-rekannya menemukan bahwa insiden sindroma mata kering per 100 pasien yang menerima layanan kesehatan meningkat 57,4% dari 1,22 pada tahun 1991 menjadi 1,92 pada 1998. Bahkan, Pflugfelder mengatakan bahwa mata kering merupakan keluhan terbanyak kedua pada pasien yang datang ke dokter mata (Ellwein LB, 2002; Pflugfelder, 2004).

### 2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko

Berdasarkan etiologinya, sindroma mata kering dibagi menjadi dua yakni *Aqueous tear-deficient dry eye* (ADDE) dan *Evaporative dry eye* (EDE). ADDE memiliki ciri-ciri menurunnya sekresi dan volume air mata karena kegagalan fungsi kelenjar lakrimal. ADDE memiliki dua subkelas utama: *Sjogren's syndrome* dan *non Sjogren's syndrome*. *Sjogren syndrome* adalah eksokrinopati pada kelenjar eksokrin (terutama saliva dan air mata) yang disebabkan oleh proses autoimun biasa disertai pada penyakit sistemik seperti artritis rheumatoid. *Non Sjogren syndrome dry eye* adalah disfungsi lakrimal tanpa tanda-tanda penyakit autoimun sistemik, penyebab terseringnya antara lain mata kering karena usia tua dimana terjadi penurunan volume dan aliran air mata, peningkatan osmolaritas, penurunan stabilitas lapisan air mata (LAM), serta perubahan komposisi kelenjar meibom. EDE dapat terjadi karena banyaknya evaporasi LAM dimana sekresi air mata dalam batas normal, penyebab utama kelainan tersebut adalah disfungsi kelenjar meibom, menurunnya kedipan air mata, dan defisiensi vitamin A (Barabino *et al*, 2012).

Faktor resiko terhadap perkembangan penyakit SMK telah diidentifikasi pada beberapa penelitian epidemiologi, seperti penambahan umur dan jenis kelamin perempuan (terutama wanita post menopause). Wanita menopause dan post menopause memiliki kecenderungan memiliki gejala mata kering, dimana dibuktikan dengan penurunan air mata yang signifikan sekitar dekade keenam pada wanita (Gayton, 2009).

Menurut DEWS pada tahun 2007, faktor resiko yang telah dibuktikan untuk sindroma mata kering adalah jenis kelamin wanita, usia tua, terapi estrogen pasca menopause, diet yang rendah omega 3 asam lemak esensial

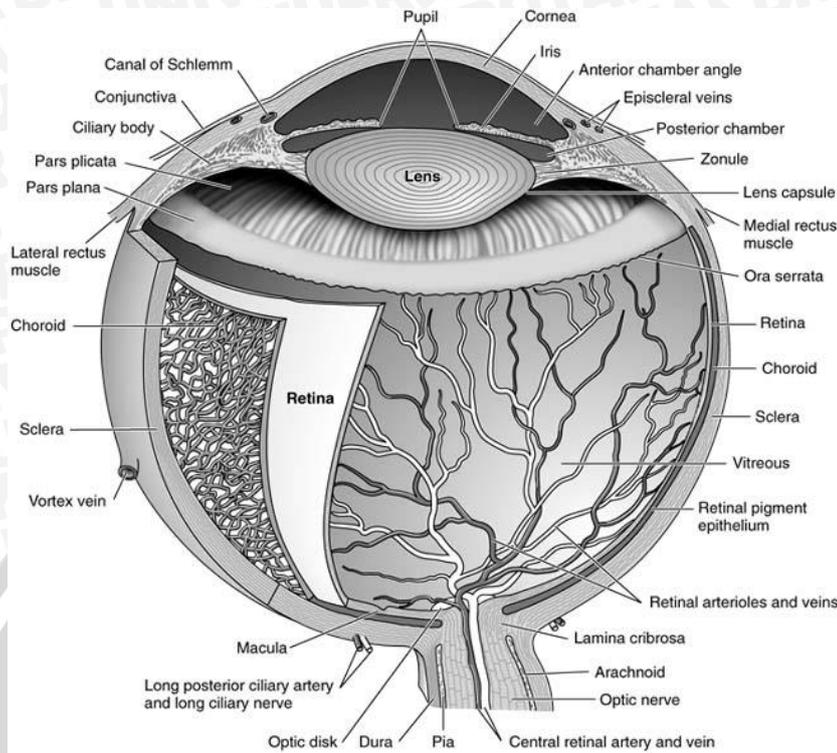
atau memiliki rasio tinggi antara asam lemak omega 6 dan omega 3, bedah refraktif, defisiensi vitamin A, terapi radiasi, transplantasi sumsum tulang, hepatitis C, juga beberapa kelas obat-obatan sistemik dan okular tertentu, seperti anti histamin, beta bloker, kemoterapi sistemik, *tricyclic antidepressants*, dan *selective serotonin reuptake inhibitors*. (Tabel 2.2)

**Tabel 2.2** Faktor resiko SMK (Diambil dari DEWS, 2007)

Level evidence		
Konsisten	Sugestif	Belum Jelas
Usia tua	Ras asia	Merokok
Perempuan	<i>Tricyclics antidepressants</i>	Etnis hispanik
Terapi estrogen postmenopause	<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	Antikolinergik
Asam lemak omega-3 dan 6	Diuretik	Anxiolitik
Antihistamin	Beta-blockers	Antipsikotik
<i>Connective tissue disease</i>	Diabetes mellitus	Alcohol
LASIK dan operasi menggunakan laser	Infeksi HIV/HTLV1	Menopause
Terapi radiasi	Kemoterapi sistemik	Injeksi <i>botulinum toxin</i>
Transplantasi sel induk hematopoietic	Keratoplasti penetrasi dan insisi besar ECCE	Akne
Defisiensi vitamin A	Lingkungan dengan humiditas rendah	Gout
Infeksi Hepatitis C	Sarkoidosis	Kontrasepsi oral
Defisiensi androgen	Disfungsi ovarium	Kehamilan

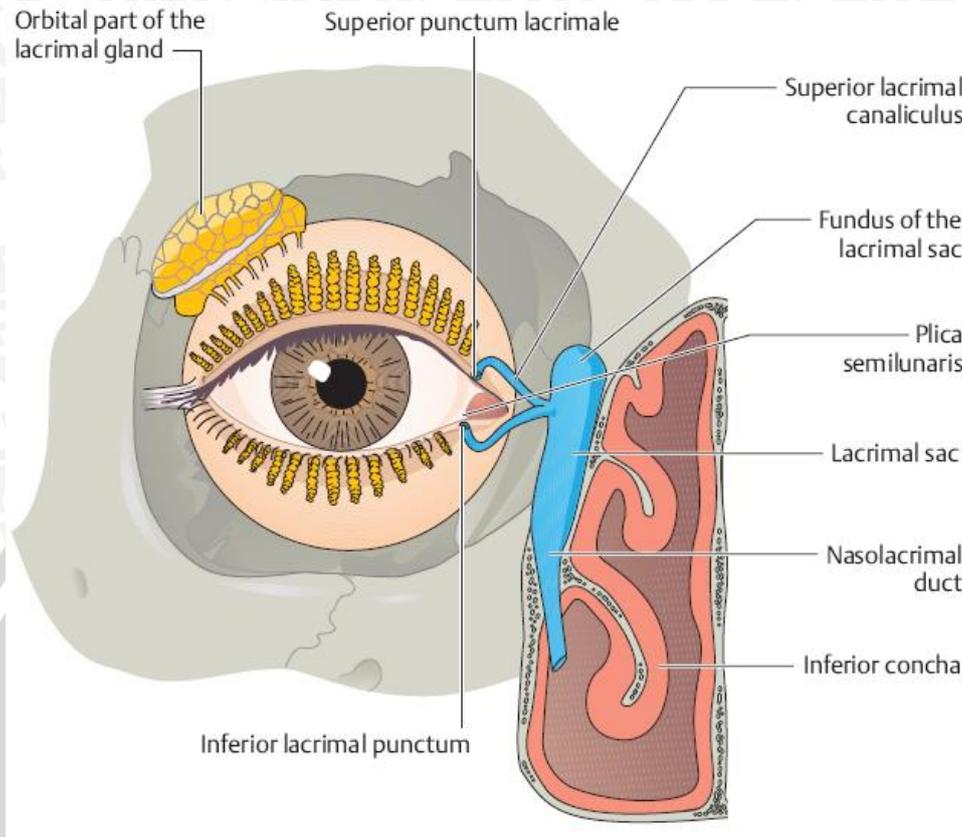
#### 2.1.4 Struktur Bola Mata dan Aparatus Lakrimalis

Mata merupakan organ penglihatan yang dimiliki manusia. Bola mata orang dewasa normal bentuknya hampir bulat, dengan diameter anteroposterior sekitar 24,5 mm. Struktur bola mata dapat dilihat pada gambar 2.1 (Rizzo, 2001).



**Gambar 2.1** Anatomi bola mata (Diambil dari Vaughan & Asbury, 2011)

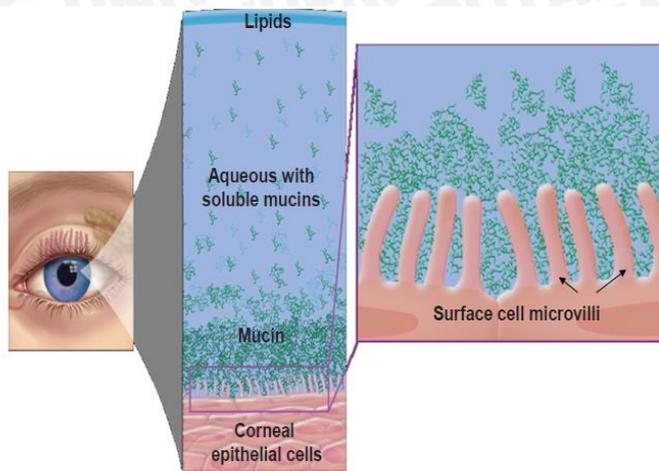
Aparatus lakrimalis terdiri dari komponen kelenjar Lakrimalis, kelenjar Krause, dan kelenjar Wolfring yaitu bagian yang menghasilkan sekresi air mata, saku lakrimalis, dan duktus nasolakrimalis. Aparatus lakrimalis dibagi menjadi dua bagian yaitu sistem sekresi dan sistem ekskresi air mata. Anatomi dari sistem lakrimalis dapat dilihat pada gambar 2.2 (Wagner, 2006).



**Gambar 2.2** Bagian aparatus lakrimal (Wagner, 2006)

### 2.1.5 Anatomi dan Fisiologi Lapisan Air Mata

Lapisan air mata merupakan campuran kompleks terdiri dari air, enzim, protein, imunoglobulin, lemak, zat-zat metabolisme, sel epitel serta sel *polymorphonuclear* (PMN). Lapisan air mata terdiri dari 3 lapisan yang memiliki fungsi spesifik yaitu lapisan musin, lapisan akuos, dan lapisan lemak (Ronaldo dan Zierhut, 2001; Guyton, 2009).



**Gambar 2.3** Anatomi lapisan air mata terdiri dari lapisan musin, akuos, dan lemak (Diambil dari Gayton, 2009).

#### 2.1.5.1 Lapisan Musin

Lapisan musin yang diproduksi oleh sel goblet konjungtiva, sel epitel konjungtiva, dan sel epitel kornea merupakan lapisan air mata yang terdalam. Sel epitel konjungtiva dan kornea membentuk *mucin-like glycoprotein* (MUC1) pada permukaan apikal dari epitel yang akan menjadi *glycocalyx*. Transmembran musin ini mempunyai peran dalam penyebaran lapisan air mata dan penting untuk membasahi permukaan mata dengan baik sehingga mencegah pelekatan benda asing, sel, atau bahan patogen pada permukaan mata. *Glycocalyx* membuat seluruh permukaan mata menjadi hidrofilik dan memperkenankan lapisan akuos untuk menyebar merata pada mata. Tanpa adanya *glycocalyx*, air mata tidak melekat dengan baik pada mata, dan dapat menyebabkan kerusakan epitel, meskipun produksi air mata akuos normal (Ronaldo dan Zierhut, 2001).

#### 2.1.5.2 Lapisan Akuos

Kelenjar lakrimal utama dan aksesoris memproduksi lapisan akuos oleh berbagai stimuli, yaitu hormonal, simpatik, dan parasimpatik. Lapisan akuos adalah lapisan yang paling penting karena bertanggungjawab dalam membentuk

lingkungan yang sesuai bagi sel epitel permukaan mata, membawa nutrisi esensial beserta oksigen ke kornea, membuat sel dapat bergerak pada permukaan mata, serta membuang debris epitel, elemen toksik, dan benda asing. Banyak faktor pro inflamasi seperti interleukin 6 dan interleukin 8, diproduksi untuk memodulasi respon mata terhadap perubahan di permukaan mata (Rolando dan Zierhut, 2001).

**2.1.5.3 Lapisan Lemak**

Kelenjar meibom mensekresi produk berminyak di tepi kelopak mata dan membentuk lapisan lemak yang merupakan lapisan air mata terluar. Reflex kedip sangat penting dalam pelepasan sekresi kelenjar meibom. Fungsi utama lapisan lemak adalah melapisi permukaan kornea dan mencegah penguapan air dari permukaan mata. Beberapa fungsi lain diringkas dalam tabel dibawah (Ronaldo dan Zierhut, 2001).

**Tabel 2.3** Fungsi-fungsi lemak meibom (Diambil dari Bron *et al*, 2003)

<b>Tepi Reservoir Palpebra</b>	<b>Lapisan Air Mata</b>
Menjaga keadaan hidrofobik kulit palpebra dan mencegah keluarnya air mata	Melapisi lapisan akuos, menurunkan pengeluaran energi bebas dan memberikan stabilitas pada lapisan air mata
Mencegah kontaminasi dengan sebum	Mempertebal lapisan akuos
Mencegah maserasi kulit palpebra oleh air mata	Mencegah evaporasi
	Memberikan permukaan yang halus
	Memberikan proteksi terhadap partikel asing
	Memberikan aktivitas antimikroba
	Menutupi margin palpebra ketika penutupan mata yang lama

Lemak meibom terdiri dari lemak non polar sebesar 60-70% dan lemak polar yang tersusun terutama oleh fosfolipid dan glikolipid. Beberapa senyawa

juga terdapat pada lapisan lemak, seperti asam lemak bebas, alkohol, monogliserida, digliserida, neutral fat, dan hidrokarbon (Bron *et al*, 2003).

**Tabel 2.4** Komposisi lemak meibom (Diambil dari Brom *et al*, 2003)

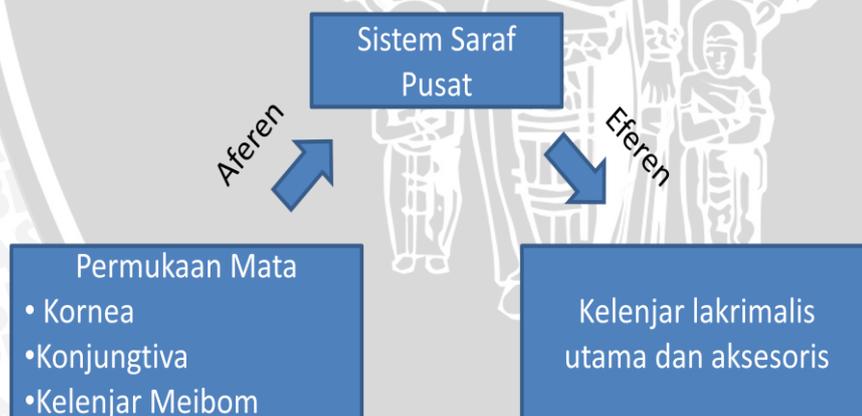
HC	WE	SE	Diester	TG	Alc	FFA	Polar
26-38	13-23	8-34	-	11-43	0-2	0-24	0-5
-	35	30	8	4	2	2	16

HC: Hidrokarbon; WE: Wax Ester; SE: Sterol Ester; TG: Triglicerida; Alc: Alkohol; FFA: Asam Lemak Bebas; Polar: Lipid Polar

### 2.1.6 Patofisiologi

#### 2.1.6.1 Unit Fungsional Lakrimal

Sindrom mata kering merupakan gangguan unit fungsional lakrimal dimana bagian-bagian dari unit merupakan suatu kesatuan untuk dapat berfungsi. Unit fungsional lakrimal adalah sistem terintegrasi yang terdiri dari kelenjar lakrimal, permukaan mata beserta kelopakannya, dan saraf sensorik serta saraf motorik yang menghubungkan bagian-bagian dari unit (DEWS, 2007).



**Gambar 2.4** Unit fungsional lakrimal (Diambil dari Bhavsar *et al*, 2011)

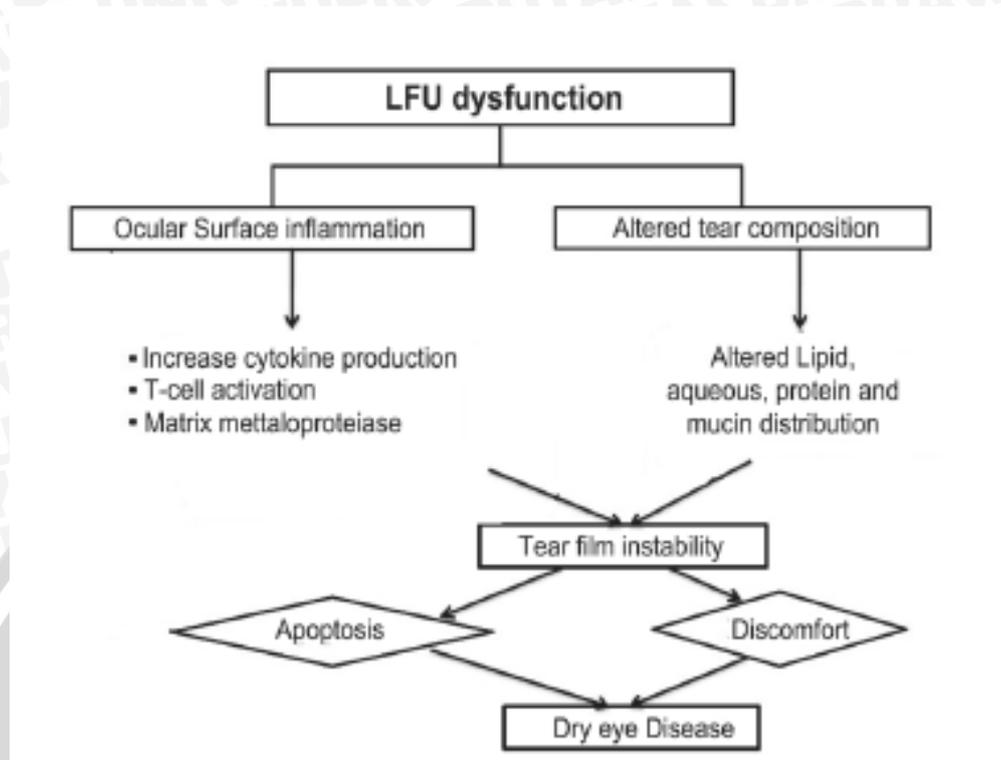
Kelainan pada salah satu bagian dari unit fungsional lakrimal dapat disebarkan ke seluruh sistem melalui hubungan neural yang menyebabkan ketidakstabilan dan tidak segarnya lapisan air mata setelah mengalami perubahan komposisi seperti meningkatnya osmolaritas air mata, terdapat

mediator proinflamasi dan protease yang tidak mendukung fungsi normal permukaan mata (Pflugfelder, 2004).

#### 2.1.6.2 Peran Inflamasi dan Sistem Imunitas

Inflamasi permukaan mata dapat dinilai sebagai penyebab maupun sebagai konsekuensi dari kerusakan sel. Peran sitokin inflamasi dan matriks metalloproteinases (MMPs) dalam patogenesis mata kering sangat penting untuk memudahkan pemahaman terhadap sindroma mata kering dan untuk menemukan agen terapi baru. Penyakit atau disfungsi komponen manapun dari unit fungsional lakrimal akan mengganggu keseimbangan antara sekresi dan degradasi lapisan air mata dengan menunda penyebaran air mata yang menyebabkan iritasi mata disertai abnormalitas epitel. Kondisi iritasi mata dan abnormalitas epitel akan menyebabkan sindroma mata kering. Segala kondisi yang menyebabkan stimulasi cepat unit fungsional lakrimal akan menginduksi inflamasi neurogenik di dalam acini dari kelenjar lakrimal menghasilkan presentasi antigen dan produksi sitokin, akhirnya mengaktifasi sel T. sel T menjadi resisten terhadap apoptosis dan mensekresi sitokin proinflamasi yang menambah pengaktifan sel T (Bhavsar *et al*, 2011).

Salah satu penyebab disfungsi lakrimal pada sindroma Sjogren adalah infiltrasi limfosit ke kelenjar lakrimal dengan kerusakan sekresi acini. Adanya infiltrat limfosit dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi merupakan karakteristik inflamasi kelenjar lakrimal. Pelepasan sitokin inflamasi oleh infiltrasi sel inflamasi dan sel epitel lakrimal yang sedang sakit sendiri menyebabkan disfungsi sel epitel atau apoptosis.



**Gambar 2.5** Etiopatologi dari sindroma mata kering (Diambil dari Bhavsar et al, 2011)

Permukaan mata tidak hanya berfungsi sebagai unit fungsional visual tapi juga berfungsi sebagai unit imunologis. Pada kornea orang normal memiliki karakteristik *angiogenic privilege* yaitu keadaan tidak adanya vaskularisasi dan limfatik yang membuat sulitnya APC untuk mencapai organ limfoid. *Angiogenic privilege* adalah proses keseimbangan antara faktor angiogenik dan faktor antiangiogenik pada epitel kornea. Pada kornea normal mengekspresikan *soluble vascular endothelial growth factor receptor-1* (sVEGFR-1 atau sflt-1) yang dapat diduduki oleh VEGF-A (stimulator poten angiogenesis) dan VEGFR-3 yang merupakan reseptor dari VEGF-C dan VEGF-D. Faktor antiangiogenesis yang diekspresikan pada kornea normal antara lain adalah thrombospondin (TSP)-1 yang mensupresi angiogenesis kornea yang diinduksi oleh inflamasi. *Endogenous IL-1 receptor antagonist* (IL-1 Ra) adalah faktor anti angiogenik

pada neovaskularisasi kornea. *Tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMPs)-1 dan -2 yang terdapat pada LAM dapat mensupresi neovaskularisasi kornea (Barabino *et al*, 2012). Perbandingan antara permukaan mata normal dan pada SMK diringkas pada tabel 2.5.

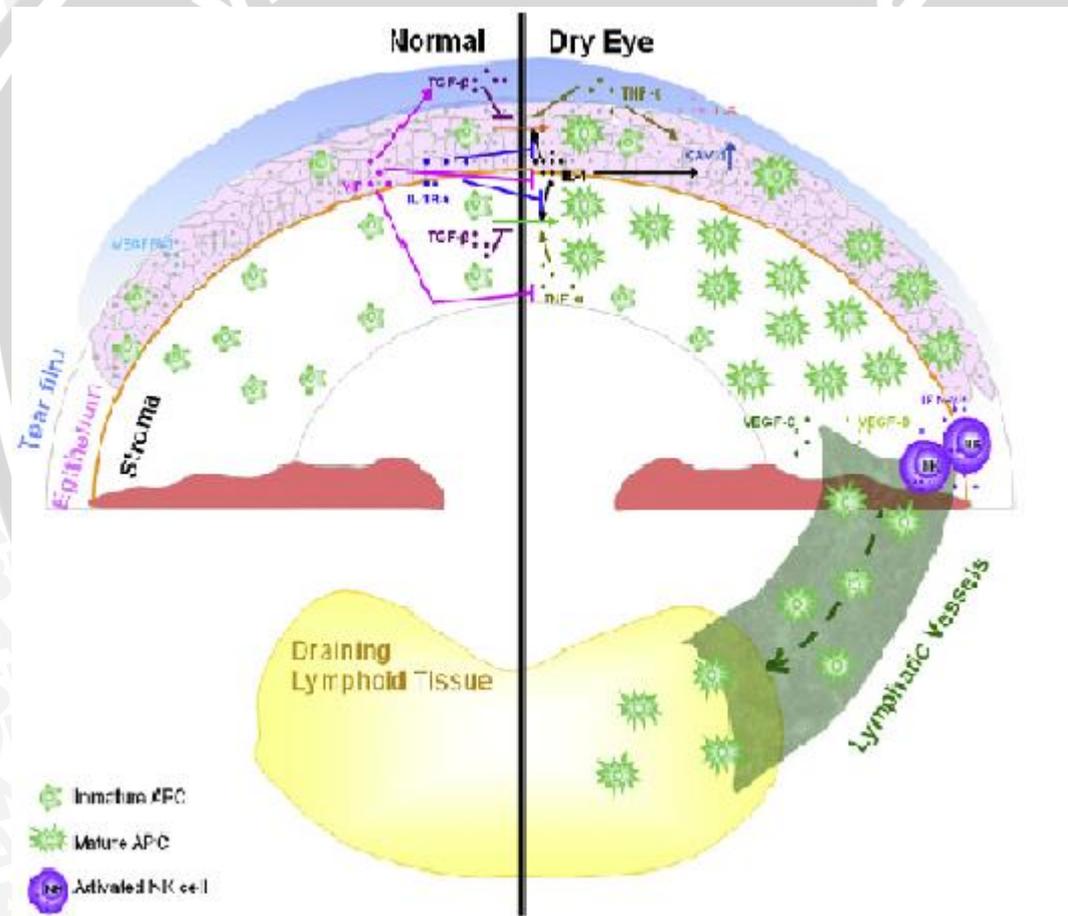
**Tabel 2.5** Perbandingan permukaan mata normal dan SMK (Diambil dari Barabino *et al*, 2012)

Mekanisme	Permukaan mata normal	Sindroma Mata Kering
	<b>Molekular</b>	
<b>Sitokin</b>	TGF- $\beta$	IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17
<b>Kemokin</b>		CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10, CCL20, CX3CL1
<b>Faktor-faktor lainnya</b>	sVEGFR-1/sflt-1, VEGFR-3, TSP-1, IL-1 Ra, TIMP, VIP, PD-L1, FasL	TLR, ICAM-1, VEGF-C, VEGF-D
	<b>Selular</b>	
<b>Sel-sel imun</b>	APC imatur, Treg	Sel NK, APC matur, Th1, Th17, Treg disfungsi
<b>Pembuluh darah dan limfe dalam kornea</b>	-	Pembuluh limfatik

Pada kornea terdapat APC (*Antigen Presenting Cell*) yang berfungsi untuk menangkap dan memproses antigen dan mempresentasikannya pada sel T limfosit dan menyediakan sinyal kostimulator yang membuat sel T berproliferasi dan diferensiasi. Makrofag/monosit terdapat pada stroma kornea dan sel langerhans terdapat di lapisan epitel kornea. Pada kornea juga terdapat faktor anti inflamasi yang dapat berfungsi sebagai antagonis sitokin proinflamasi. TGF- $\beta$  yang ditemukan pada air mata berfungsi mensupresi maturasi APC sehingga membuat APC tidak mengekspresikan MHC II, B7, dan CD40 yang berfungsi sebagai koreseptor dan kostimulator untuk aktivasi sel T. IL-1 Ra melekat pada reseptor IL-1 untuk menghambat fungsinya. *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP), sebuah neuropeptida, yang disekresikan oleh *nerve ending* di kornea dapat men

down-regulasi sitokin proinflamasi dan meng up-regulasi sitokin antiinflamasi (Szliter *et al*, 2007).

APC pada permukaan mata bermigrasi ke organ limfoid dan mengaktivasi sel T naif sehingga sel T bergerak ke permukaan mata. Pada organ limfoid sekunder terdapat sel Treg yang berfungsi untuk mencegah aksi dari sel T efektor dengan cara sekresi sitokin anti inflamasi (TGF- $\beta$  dan IL-10) atau kontak langsung dengan APC atau sel T (Levings *et al*, 2006). Semua hal di atas di ringkas pada gambar 5



**Gambar 2.6** Peran sistem imunitas pada SMK. Pada kornea normal sVEGFR-1 yang merupakan reseptor dari VEGF-A (stimulator poten angiogenesis) dan VEGFR-3 yang merupakan reseptor dari VEGF-C dan VEGF-D. TSP-1, TIMP-1 dan -2 dan IL-1 Ra merupakan faktor antiangiogenik yang terdapat pada air mata orang normal. TGF- $\beta$  merupakan sitokin anti inflamasi pada orang normal (diambil dari Barabino *et al*, 2012)

### 2.1.7 Diagnosis SMK

Kombinasi tes diagnostik digunakan untuk menilai keluhan dan gejala klinis dari SMK. Keluhan SMK yaitu mata kering, sensasi berpasir, sensasi benda asing, nyeri, sensasi terbakar, dan sering berkedip. Dua petunjuk penting pada keluhan pasien adalah eksaserbasi karena faktor lingkungan dan karena aktivitas yang menuntut kinerja pengelihatan dalam waktu lama. Beberapa kuisiонер seperti *ocular surface disease index* (OSDI) digunakan untuk evaluasi berbagai macam aspek dari gejala SMK, termasuk tingkat keparahan, dampak pada aktivitas sehari-hari, dan kualitas hidup pasien. Kombinasi beberapa tes diagnostik juga telah dipakai untuk mengevaluasi tanda klinis untuk mengkonfirmasi diagnosis penyakit ini (Perry, 2008; Bhavsar et al, 2011).

Anamnesis sangat penting dalam menegakkan diagnosis SMK. Kuisiонер anamnesis dikembangkan dengan tujuan skrining, memastikan efek dari suatu pengobatan, serta untuk menentukan derajat keparahan dari SMK. Pada tahun 2004, DEWS menuliskan berbagai macam kuisiонер yang sudah tersedia seperti kuisiонер *McMonnies*, *Canadian dry eye epidemiology study* (CANDEES), *ocular surface disease index* (OSDI), dan yang lainnya seperti dapat dilihat pada tabel 2.6 (DEWS, 2007).

Tabel 2.6 Macam kuisioner yang tersedia (Diambil dari DEWS, 2007)

Instrument Title/Description/Reference	Authors/Report	Questionnaire Summary	Description/Use
<b>McMonnies</b> Key questions in a dry eye history (McMonnies) <sup>103</sup>	McMonnies. <i>J Am Optomet-ric Assoc</i> 1986; 57(7):512-7	15 questions	Screening questionnaire—used in a clinic population
<b>McMonnies</b> Reliability and validity of McMonnies Dry Eye Index. (Nichols et al) <sup>104</sup>	Nichols, Nichols, Mitchell. <i>Cornea</i> 2004;23(4):365-71	Previously described	Screening questionnaire Dry eye clinic population
<b>*CANDEES</b> A patient questionnaire approach to estimating the prevalence of dry eye symptoms in patients presenting to optometric practices across Canada (CANDEES) <sup>24</sup>	Doughty, Fonn, Richter, et al. <i>Optom Vis Sci</i> 1997;74(8):624-31	13 questions	Epidemiology of dry eye symptoms in a large random sample
<b>OSDI</b> The Ocular Surface Disease Index <sup>105</sup>	Schiffman, Christianson, Jacobsen, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 2000;118:615-21	12-item questionnaire	Measures the severity of dry eye disease; end points in clinical trials, symptoms, functional problems and environmental triggers queried for the past week
<b>OSDI and NEI-VFQ comparison</b> <sup>24</sup>	Vitale, Goodman, Reed, Smith. <i>Health Quality Life Outcomes</i> 2004;2:44	Comparison of existing questionnaires	Tested in Sjogren Syndrome population
<b>IDEEL</b> Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye <sup>23</sup>	Rajagopalan, Abetz, Mertzanis, et al. <i>Value Health</i> 2005 Mar-Apr;8(2):168-74	3 modules (57 questions): 1. Daily Activities 2. Treatment Satisfaction 3. Symptom Bother	Epidemiologic and clinical studies
<b>Salisbury Eye Evaluation</b> Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly <sup>106</sup>	Schein, Tielsch, Munoz B, et al. <i>Ophthalmology</i> 1997;104:1395-1401	Standardized 6-question questionnaire*	Population-based prevalence survey for clinical and subjective evidence of dry eye
<b>Salisbury Eye Evaluation</b> Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting <sup>107</sup>	Bandeau-Roche, Munoz, Tielsch, et al. <i>Ophthalmol Vis Sci</i> 1997;38(12):2469-75	Standardized 6-question questionnaire*	Population-based prevalence survey for clinical and subjective evidence of dry eye
<b>Dry Eye Epidemiology Projects (DEEP)</b> Sensitivity and specificity of a screening questionnaire for dry eye <sup>108</sup>	Oden, Lillenfeld, Lemp, et al. <i>Adv Exp Med Biol</i> 1998;438: 807-20	19 questions	Screening
<b>Women's Health Study questionnaire</b> Prevalence of dry eye syndrome among US women <sup>7</sup>	Schaumburg, Sullivan, Burling, Sullivan. <i>Am J Ophthalmol</i> 2003 Aug;136(2):318-26	3 items from 14-item original questionnaire	Women's Health Study/ Epidemiologic studies
<b>National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)</b> <sup>109</sup>	Mangione, Lee, Pitts, et al. <i>Arch Ophthalmol</i> 1998;116:1496-1504	25-item questionnaire: 2 ocular pain subscale questions	Useful tool for group-level comparisons of vision-targeted, health-related QOL in clinical research; not influenced by severity of underlying eye disease, suggesting use for multiple eye conditions.
<b>Dry Eye Questionnaire (DEQ)</b> Habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity <sup>24</sup>	Begley, Chalmers, Abetz, et al. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> 2003 Nov;44(11):4753-61	21 items on prevalence, frequency, diurnal severity and intrusiveness of sx	Epidemiologic and clinical studies
<b>Dry Eye Questionnaire (DEQ)</b> Use of the dry eye questionnaire to measure symptoms of ocular irritation in patients with aqueous tear deficient dry eye <sup>110</sup>	Begley, Caffery, Chalmers, et al. <i>Cornea</i> 2002;21(7):664-70	As above	As above

<b>Contact Lens DEQ</b> Responses of contact lens wearers to a dry eye survey <sup>93</sup>	Begley, Caffery, Nichols, Chalmers. <i>Optom Vis Sci</i> 2000; 77(1): 40-6	13 questions	Screening questionnaire for dry eye symptoms in contact lens wearers
<b>Melbourne Visual Impairment Project</b> The epidemiology of dry in Melbourne, Australia <sup>11</sup>	McCarty, Bansal, Livingston, et al. <i>Ophthalmology</i> 1998;105:1114-9	Self-reported symptoms elicited by interviewer-administered questionnaire	Epidemiologic studies
<b>National Eye Institute 42-Item Refractive Error Questionnaire</b> <sup>111</sup>	Hays, Mangione, Ellwein, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003;110(12):2292-301	42-item questionnaire: 4 related questions: ocular pain or discomfort, dryness, tearing, soreness or tiredness	QoL due to refractive error
<b>Sicca/SS questionnaire</b> Validation of the Sicca symptoms inventory for clinical studies of Sjogren's syndrome <sup>112</sup>	Bowman, Booth, Platts, et al. Sjogren's Interest Group. <i>J Rheumatol</i> 2003;30(6):1259-66	Inventory of both symptoms and signs of Sjogren Syndrome	Epidemiologic studies for Sjogren Syndrome
<b>Bjerrum questionnaire</b> Study Design and Study Populations <sup>113</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000:10-3	3-part questionnaire which includes an ocular part with 14 questions	QOL due to SS dry eye, diagnosis of dry eye, epidemiology of SS
<b>Bjerrum questionnaire</b> Dry Eye Symptoms in patients and normals <sup>114</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmologica (Scand)</i> 2000, 14-5.	As above	Screening questionnaire
<b>Bjerrum questionnaire</b> Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation <sup>25</sup>	Bjerrum. <i>Acta Ophthalmol (Scand)</i> 1996:74:436-41	Dry eye tests Ocular symptom questionnaire (14 questions)	Examine correlation between dry eye test and ocular symptom questionnaire responses
<b>Utility assessment questionnaire</b> Utility assessment among pts with dry eye disease <sup>21</sup>	Schiffman, Walt, Jacobsen, et al. <i>Ophthalmology</i> 2003;110(7):1412-9	Utility assessment	Utility assessment
<b>Japanese dry eye awareness study</b> Results of a population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye <sup>115</sup>	Shimmura, Shimazaki, Tsubota. <i>Cornea</i> 1999; 18(4):408-11	30 questions relating to symptoms and knowledge of dry eye	Population-based, self-diagnosis study to assess public awareness and symptoms of dry eye
<b>Sicca/SLE questionnaire</b> Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus <sup>116</sup>	Jensen, Bergem, Gilboe, et al. <i>Oral Pathol Med</i> 1999;28:317-22	6-question symptom questionnaire	Screening for dry eye symptoms in SLE patients
<b>American-European Consensus Group</b> Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group <sup>117</sup>	Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2002;1:554-8	6 areas of questions: Ocular symptoms; oral symptoms; ocular signs; histopathology; oral signs; auto-antibodies	Clarification of classification of primary and secondary Sjogren syndrome, and of exclusion criteria.
<b>The Eye Care Technology Forum Impacting Eye Care</b> <sup>118</sup>	Ellwein. <i>Ophthalmology</i> 1994;101:199-201	Issues: Standardizing clinical evaluation	Decree for change

Kuisiener *McMonnies* terdiri dari 12 pertanyaan dengan jawaban ya atau tidak, yang diberatkan pada skoring. Kuisiener *McMonnies* digunakan untuk screening pada klinik mata. Pertanyaan pada kuisiener *McMonnies* mencakup usia, jenis kelamin, penggunaan lensa kontak, riwayat terdiagnosis SMK, faktor pencetus (lingkungan, berenang, alkohol), frekuensi gejala, pengobatan, radang sendi, mulut kering, dan status tiroid (DEWS, 2007).

Berbeda dengan kuisiner dari *McMonnies*, CANDEES memiliki 13 pertanyaan mengenai usia, jenis kelamin, penggunaan lensa kontak, dan diagnosis SMK. CANDEES digunakan pada studi epidemiologi prevalensi gejala. Terdapat juga pertanyaan mengenai medikasi, alergi, mulut kering, dan gabungan antara frekuensi dan intensitas gejala (DEWS, 2007).

Sedangkan kuisiner OSDI memiliki 12 pertanyaan yang terdiri dari 6 pertanyaan mengenai fungsi visual, 3 pertanyaan mengenai gejala pada mata, dan 3 pertanyaan mengenai faktor lingkungan. Skoring pada OSDI dipublikasikan dari 0 sebagai *no disability* hingga 100 sebagai *complete disability*. OSDI telah tervalidasi pada populasi SMK dan digunakan sebagai hasil pengukuran pada *randomized clinical trials* (RCTs) (DEWS, 2007).

Kuisiner OSDI paling banyak digunakan pada penelitian diantara kuisiner yang ada. Kuisiner *McMonnies* digunakan untuk mengelompokkan penderita SMK dari populasi normal tetapi tidak dapat digunakan untuk mengetahui derajat keparahan dari SMK serta pengaruhnya terhadap pengelihatan. Oleh karena itu digunakan kuisiner OSDI yang valid dan *reliable* dalam mengukur derajat keparahan dari SMK, serta kualitas pengelihatan dari penderita, dimana kuisiner ini dapat dijadikan patokan pada penelitian klinis. Skala skor dari kuisiner OSDI adalah antara 0 hingga 100, dengan nilai normal = 0-12, ringan = 13-22, sedang = 23-32, dan berat = 33-100 (Schiffman 2000; DEWS, 2007; Miller, 2010; Unlu, 2012).

## 2.2 Kemoterapi

### 2.2.1 Macam Jenis-jenis Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi penyakit kanker dengan menggunakan obat-obatan untuk menghancurkan sel kanker. Kemoterapi bekerja dengan cara

menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang berkembang dan berproliferasi secara cepat. Terdapat banyak jenis obat anti neoplastik yang digunakan untuk menangani penyakit kanker, macam-macam obat kemoterapi akan dibahas pada pembahasan dibawah ini (Cancer Health Center, 2012).

#### **2.2.1.1 Alkylating agents**

*Alkylating agents* atau dalam bahasa Indonesia agen pengalkilasi adalah obat yang bekerja dengan tiga cara. Agen pengalkilasi bekerja dengan menempel pada basa DNA (*Deoxyribose Nucleic Acid*) yang menghambat sintesis DNA dan transkripsi RNA (*Ribose Nucleic Acid*). Obat ini juga menggabungkan dua DNA dengan membentuk jembatan silang yang menghambat sintesis DNA dan transkripsi RNA. Selain itu, agen pengalkilasi dapat bekerja dengan mengacaukan pasangan nukleotida pada DNA (contohnya A yang seharusnya selalu berpasangan dengan T, dikacaukan sehingga berpasangan dengan S). Beberapa sediaan agen pengalkilasi diantaranya adalah derivat mustar nitrogen (Mechlorethamine, melfalan, Ifosfamide, Cyclophosphamide), nitrosourea (Carmustine) , alkilator logam berat (Cisplatin dan Oxaliplatin), dan yang tidak masuk golongan tersebut adalah Dacarbazine dan Temozolomide (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

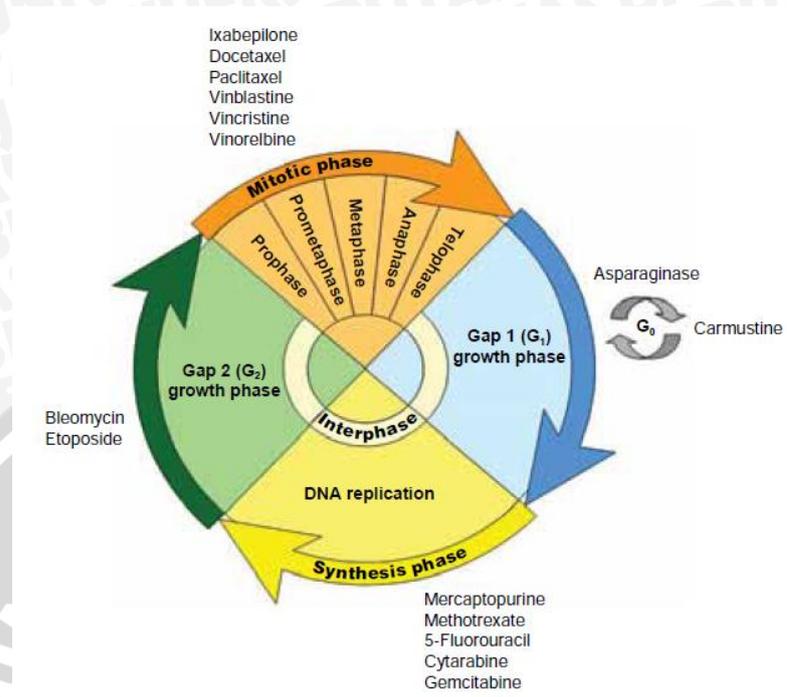
#### **2.2.1.2 Antimetabolit**

Antimetabolit adalah obat antikanker yang bekerja dengan cara mengganggu metabolisme nukleotida yang berakibat replikasi DNA terganggu. Antimetabolit dibagi menjadi analog pirimidin (Gemcitabine, 5-Flouro Urasil, Capecitabine, Cytarabine), analog purin (Mercaptopurine), dan antagonis asam folat (Methotrexate, dan Pemetrexed) (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

### 2.2.1.3 Mitotic/Spindle Inhibitors dan Plant Alkaloids

Mitosis adalah satu diantara dua macam proses pembelahan sel. Mitosis dilakukan oleh sel eukariotik dengan melalui fase profase, metafase, anafase, dan telofase. Obat-obat ini bekerja dalam siklus pembelahan sel yang di rangkas dalam gambar 2.5.

Paclitaxel, merupakan salah satu contoh obat dalam golongan ini. Paclitaxel menghambat kerja mikrotubulus melalui ikatannya dengan subunit  $\beta$  tubulin sehingga pembelahan yang membutuhkan benang spindel tidak dapat berjalan. Obat ini juga bekerja dengan menempel pada protein Bcl-2 (*B cell-leukemia 2*) yang merupakan protein penghambat apoptosis. Cara kerja paclitaxel ini mengganggu fungsi protein sehingga apoptosis dapat terjadi. Terdapat juga obat berukuran partikel dari paclitaxel yaitu abraxane. Obat yang juga mempunyai cara kerja yang mirip dengan obat diatas adalah docetaxel, ixabepilone, vincristine, vinblastine, dan vinorelbine (Taxol Injection, 2011).



**Gambar 2.7** Siklus sel, obat antikanker dan cara kerjanya (Diambil dari Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

#### 2.2.1.4 Topoisomerase inhibitors

Topoisomerase merupakan enzim yang memecah *double helix* dari DNA untuk terjadinya replikasi DNA dan transkripsi RNA. Topoisomerase memotong fosfat sehingga rantai DNA bisa diuraikan. Topoisomerase I yang memotong satu *strand double helix* DNA dapat dihambat oleh irinotecan dan topotecan. Sedangkan etoposide merupakan obat penghambat topoisomerase II yang memotong dua *strand double helix* DNA. Penghambatan proses replikasi DNA dapat memicu apoptosis (Champoux, 2001).

#### 2.2.1.5 Antibiotik Antitumor

Beberapa antibiotik dapat berperan sebagai antitumor. Antibiotik ini bekerja dengan cara melekat pada DNA yang mengakibatkan DNA tidak dapat berpisah (untuk replikasi dan transkripsi) dan menghambat RNA sehingga sintesis protein / enzim akan terganggu. Namun, mekanisme yang sebenarnya

dari obat golongan ini belum diketahui. Contoh dari obat golongan ini adalah dactinomycin, mitoxantrone, doxorubicin, epirubicin, dan bleomycin (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

#### **2.2.1.6 Signal transduction inhibitors**

Tranduksi sinyal merupakan komunikasi dari satu bagian sel ke bagian lainnya. Proses ini sangat penting untuk menjaga fungsi normal sel. Tranduksi sinyal dimulai dari sebuah molekul yang menempel pada protein reseptor di membran sel yang akan mengaktifkan kaskade reaksi. Tranduksi sinyal berlangsung hingga terjadi aktivasi siklus sel dan pembelahan sel. Kanker membuat sinyal transduksi tidak terkendali dan terus-menerus melakukan aktivasi (faktor pertumbuhan merupakan sinyal transduksi yang mengalami aktivasi terus-menerus pada kanker). Obat golongan *signal transduction inhibitors* menghambat sinyal yang terdapat dalam kaskade-kaskade transduksi sinyal. Contoh obat-obatan golongan ini adalah cetuximab, trastuzumab, erlotinib, imatinib, dasatinib, dan temsirolimus (Krause dan Van Etten, 2005).

#### **2.2.1.7 Agen Hormonal**

Terapi hormonal bertujuan untuk memanipulasi sistem endokrin dengan cara administrasi hormon eksogen atau obat sehingga menghambat aktivasi dan produksi suatu hormon. Hormon adalah salah satu pendorong ekspresi gen pada sel kanker. Salah satu contoh obat ini adalah tamoxifen yang berfungsi sebagai antagonis reseptor estrogen (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

#### **2.2.1.8 Epigenetic agents**

Epigenetik berperan dalam mekanisme banyak penyakit. Metilasi DNA terjadi ketika grup metil (dari makanan) dapat menempel pada DNA dan dapat mengaktifasi atau menekan gen. Histon adalah protein yang mengatur ekspresi

DNA. Semua faktor yang mempengaruhi hal diatas dapat menyebabkan kanker sehingga obat-obat *epigenetic agents* dibentuk. Contoh dari obat ini adalah vorinostat dan azacitidine (Egger *et al*, 2004).

### 2.2.1.9 Imunomodulator

Imunomodulator adalah agen yang menguatkan sistem imunitas untuk melawan kanker. Antibodi monoklonal adalah agen yang sering dipakai. Contoh dari agen-agen ini antara lain Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, dan rituximab (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

### 2.2.1.10 Miscellaneous agents

Agen ini adalah semua agen yang memiliki mekanisme beragam atau tidak jelas pada sel kanker. Contoh agen ini adalah lenalidomide, bexarotene, *arsenic trioxide*, asparaginase dan bortezomib (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011).

## 2.3 Efek Kemoterapi terhadap Lapisan Air Mata

Berkembangnya regimen kemoterapi secara agresif dengan ditemukannya agen antineoplastik baru atau penggunaan kombinasi obat-obat antineoplastik meningkatkan survival rate dari penderita kanker tetapi kemoterapi dilaporkan memiliki efek samping pada mata. Toksisitas pada mata oleh kemoterapi sering terjadi tetapi sering diremehkan dan tidak dicatat. Dengan regimen kombinasi sangat sulit untuk menentukan jenis obat tertentu manakah yang membuat toksisitas pada mata.

Cyclophosphamide dipakai pada banyak terapi kanker. Efek samping yang pernah dilaporkan antara lain adalah mata kabur, keratoconjunctivitis sicca, dan blefaro-konjungtivitis. Contoh agen lainnya adalah Busulphan yang memiliki

efek samping katarak posterior subkapsular, mata kabur, dan keratoconjunctivitis sicca juga pernah dilaporkan (Singh dan Singh, 2012).

Selain menghambat pertumbuhan sel kanker, kemoterapi juga merusak sel sehat yang berproliferasi aktif seperti sel epitel (Cancer Health Center, 2012). Sel epitel konjungtiva mengalami apoptosis pada SMK, dimana sel kelenjar yang merupakan derivat dari sel epitel secara tidak langsung terganggu oleh proses ini (Reinoso et al, 2012; Singh dan Singh, 2012).

Apoptosis yang terjadi pada sel epitel kelenjar lakrimal dapat menyebabkan gangguan sekresi air mata. Apoptosis terjadi karena aktivasi beberapa jalur apoptosis seperti Fas, FasL, Bax, kaspase, perforin, dan granzim. Apoptosis juga dihasilkan oleh ketidakseimbangan faktor-faktor pro-apoptosis (Fas, Bax) dan anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-X). Inflamasi sel epitel kelenjar lakrimal mengekspresikan sitokin proinflamasi (IL-1, TNF- $\alpha$ ), protoonkogen (c-myc), autoantigen (Ro, La,  $\alpha$ -fodrin), dan molekul kostimulator (B7) yang juga berperan pada apoptosis kelenjar lakrimal (Tapinos et al, 1998; Mariette, 2003).

Agen kemoterapi (dalam penelitian ini adalah docetaxel) memiliki efek toksik pada sistem lakrimal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmadi dan Esmaeli (2011). Efek samping lakrimal muncul pada pasien yang menerima kemoterapi selama 2 bulan sampai 3 bulan (Ahmadi dan Esmaeli, 2011).

Dari tinjauan pustaka diatas perlu diadakan penelitian tentang efek kemoterapi terhadap mata kering. Pada beberapa keganasan diberikan regimen terapi kombinasi sebanyak 6-8 seri yang dilakukan tiap 3 minggu sekali. Pada penelitian ini ditetapkan *cut off point* sebanyak 3 seri.

Untuk kedepannya, diperlukan kerjasama antara ahli onkologi dan ahli mata supaya kasus toksisitas mata pada pasien paska kemoterapi dapat diminimalisir. Hal ini penting dalam pemberian obat-obatan kemoterapi agar para ahli onkologi mempertimbangkan efek samping yang dapat ditimbulkan terhadap mata. Apabila sudah terjadi efek samping seperti SMK, ahli onkologi dapat mendiagnosis dan dapat melakukan konsultasi terhadap penanganan efek samping yang terjadi demi tercapainya efek terapi yang maksimal bagi kelangsungan hidup pasien (Omoti dan omoti, 2006). Dalam penelitian ini, diagnosis SMK pasca kemoterapi dapat ditegakkan melalui anamnesis dengan menggunakan kuisisioner OSDI agar pasien yang mengalami SMK dapat ditangani secara tepat dan sedini mungkin.

