

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kemoterapi merupakan salah satu bentuk terapi untuk penyakit kanker dengan menggunakan obat-obatan dalam menghancurkan sel kanker. Banyaknya kemoterapi dan lamanya waktu istirahat tergantung dari stadium kanker dan kekuatan obat yang diberikan. Kemoterapi bekerja dengan cara menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang berkembang dan berproliferasi secara cepat. Efek samping dari kemoterapi antara lain menyerang sel-sel sehat seperti sel darah merah, sel pada akar rambut, dan sel-sel yang berada di saluran pencernaan (NCI, 2007). Dengan semakin berkembangnya regimen pengobatan yang agresif dan kombinasi-kombinasi pengobatan kemoterapi menyebabkan peningkatan efek samping okular. Sel epitel konjungtiva mengalami apoptosis, dimana sel goblet yang merupakan derivat dari sel epitel secara tidak langsung terganggu oleh proses ini. Dengan penurunan jumlah sel goblet maka produksi air mata akan terganggu (Reinoso *et al.*, 2012; Singh dan Singh, 2012). Hal ini apabila dibiarkan dapat menyebabkan terjadinya sindroma mata kering.

Sindroma mata kering (SMK) adalah penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh inflamasi pada permukaan mata dan kelenjar air mata, defisiensi neurotropik, dan disfungsi kelenjar meibom (Javadi *et al.*, 2011). Angka kejadian SMK lebih banyak terjadi pada wanita dari pada pria dan cenderung meningkat sesuai dengan peningkatan umur (McCarty *et al.*, 1998). Terjadi peningkatan angka terjadinya SMK belakangan ini dikarenakan

peningkatan angka harapan hidup dari populasi, peningkatan polusi, penggunaan obat-obatan seperti obat alergi dan obat hipertensi, peningkatan penggunaan lensa kontak, peningkatan penggunaan komputer, dan pengobatan kemoterapi. Sindroma mata kering ditandai dengan adanya rasa iritasi, berpasir, panas, dan rasa lengket terutama pada saat bangun di pagi hari, terkadang timbul rasa gatal dan penglihatan berkabut. Gejala ini dirasakan memburuk pada saat berada pada kondisi lingkungan yang berangin, pada ruangan ber-AC, atau setelah bekerja dengan komputer dalam waktu yang lama (Galor *et al.*, 2011). Apabila tidak segera diobati maka pada *dry spot* dapat terjadi komplikasi seperti keratitis dan ulkus kornea yang dapat mengganggu penglihatan. Apabila tidak segera diobati maka akan terbentuk *dry spot* pada kornea sehingga dapat mengakibatkan komplikasi seperti keratitis dan selanjutnya ulkus kornea yang dapat mengganggu penglihatan secara permanen.

Diagnosis SMK dapat ditegakkan melalui beberapa cara, yaitu secara subyektif seperti anamnesa *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), dan secara obyektif dengan pemeriksaan *Tear Break Up Time* (TBUT), tes schirmer, dan tes fering. OSDI merupakan kuesioner yang valid dan dapat digunakan dalam mengukur derajat keparahan dari SMK serta kualitas penglihatan dari penderita. TBUT merupakan tes untuk memeriksa stabilitas lapisan air mata. Tes TBUT sendiri bersifat kualitatif (Pflugfelder, 1998).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kemoterapi terhadap skor OSDI dan nilai TBUT sebagai parameter sindroma mata kering pada pasien paska kemoterapi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah kemoterapi dapat mempengaruhi skor OSDI dan nilai TBUT sebagai parameter sindroma mata kering pada pasien paska kemoterapi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui apakah kemoterapi dapat mempengaruhi skor OSDI dan nilai TBUT sebagai parameter sindroma mata kering pada pasien paska kemoterapi.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademik

Mengetahui apakah kemoterapi dapat mempengaruhi skor OSDI dan nilai TBUT sebagai parameter sindroma mata kering pada pasien paska kemoterapi.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

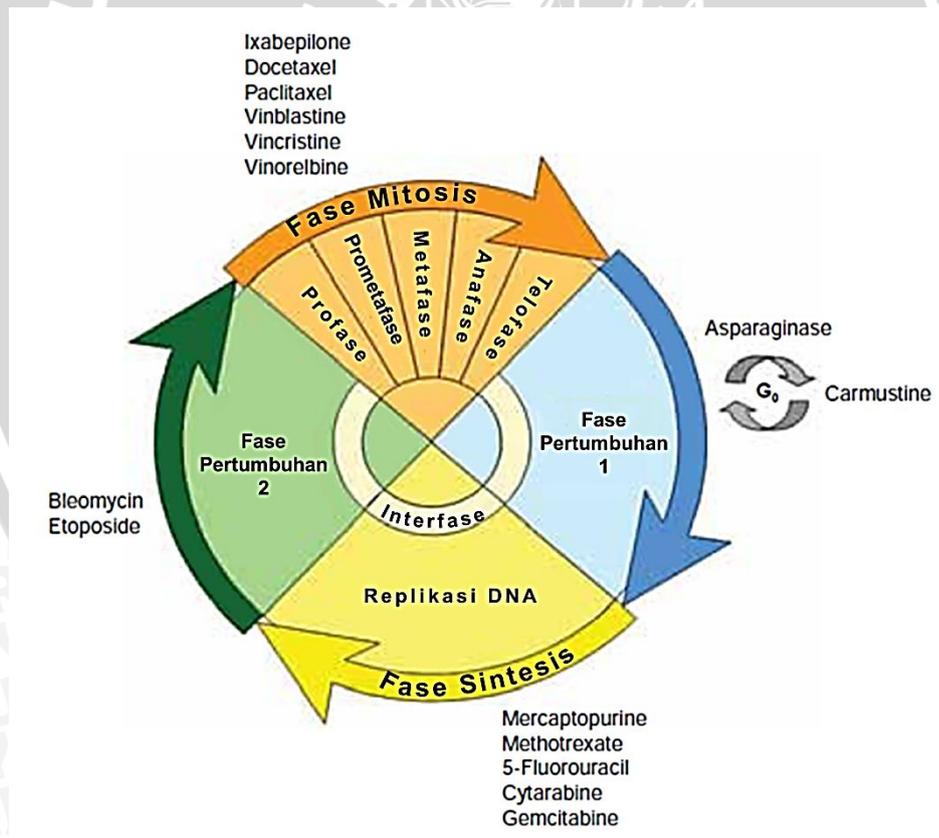
Dari penelitian ini diharapkan dokter dapat mendeteksi secara dini terjadinya SMK pada pasien paska kemoterapi dan dapat menghindarkan terjadinya komplikasi lebih lanjut.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Kemoterapi

#### 2.1.1 Macam-macam Jenis Kemoterapi

Kemoterapi merupakan salah satu bentuk terapi untuk penyakit kanker dengan menggunakan obat-obatan dalam menghancurkan sel kanker. Kemoterapi bekerja dengan cara menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker yang berkembang dan berproliferasi secara cepat (Cancer Health Center, 2012).



**Gambar 1** Siklus sel, obat antikanker dan cara kerjanya  
(Diambil dari Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011)

Obat antikanker banyak bekerja dengan menghambat siklus sel pada fase pertumbuhan, fase sintesis, ataupun fase mitosis dari sel target.

Terdapat banyak jenis obat anti-neoplastik yang digunakan untuk menangani penyakit kanker, beberapa jenis obat yang digunakan dalam penelitian ini akan dibahas dibawah.

#### **2.1.1.1 Agen Pengalkilasi**

Agen pengalkilasi bekerja dengan beberapa cara. Cara kerja pertama yaitu dengan menempel pada basa DNA (*Deoxyribose Nucleic Acid*) yang menyebabkan terhambatnya sintesis DNA dan transkripsi RNA (*Ribose Nucleic Acid*). Cara kerja kedua dengan cara menggabungkan dua DNA diperantarai pembuatan jembatan silang oleh agen pengalkilasi yang juga menyebabkan terhambatnya sintesis DNA dan transkripsi RNA. Cara kerja terakhir yaitu dengan cara mengacaukan pasangan nukleotida pada DNA (misalnya A yang seharusnya selalu berpasangan dengan T, berpasangan dengan S). Contoh agen pengalkilasi antara lain derivat mustar nitrogen (mechlorethamine, melfalan, ifosfamide, dan cyclophosphamide), nitrosourea (carmustine), dan alkilator logam berat (cisplatin dan oxaliplatin) (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011). Pada penelitian ini agen pengalkilasi yang digunakan adalah cyclophosphamide.

#### **2.1.1.2 Mitosis Inhibitor dan Alkaloid Tumbuhan**

Mitosis adalah proses pembelahan sel eukariotik terdiri dari profase, metafase, anafase, dan telofase. Obat-obat ini bekerja dalam siklus pembelahan sel yang di ringkas dalam gambar 1.6. Vincristine yang digunakan dalam penelitian ini bekerja dengan 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.

Dengan menempelnya obat ini, mengganggu fungsi protein tersebut sehingga apoptosis dapat terjadi. Terdapat juga obat berukuran partikel dari paclitaxel yaitu abraxane (Taxol Injection, 2011).

### 2.1.1.3 Antibiotik Antitumor

Terdapat beberapa antibiotik yang dapat berperan sebagai antitumor. Secara umum obat-obat ini bekerja dengan cara melekat pada DNA sehingga tidak dapat berpisah (untuk replikasi dan transkripsi) dan menghambat RNA dimana sintesis protein / enzim akan terganggu (Trigg dan Flanigan-Minnick, 2011). Antibiotik antitumor yang digunakan dalam penelitian ini adalah doxorubicin.

### 2.1.2 Efek Kemoterapi terhadap Mata

Berkembangnya obat-obatan dan regimen kemoterapi secara agresif meningkatkan *survival rate* dari penderita kanker. Efek samping yang terjadi di mata sering diremehkan dan tidak terdiagnosis. Dengan kemoterapi yang menggunakan banyak kombinasi obat, kemungkinan timbulnya efek samping akibat interaksi obat akan meningkat pada mata, hal ini juga akan meningkatkan kemungkinan terjadinya sindroma mata kering (SMK).

Penelitian yang dilakukan oleh Wojciechowska menunjukkan bahwa pada pasien dengan kemoterapi ditemukan metaplasia pada epitel konjungtiva dan apoptosis sel goblet. Hal ini semakin parah dengan bertambahnya siklus kemoterapi yang diberikan dan membuktikan bahwa efek samping ini terjadi pada semua regimen kemoterapi (Wojciechowska, 2013).

Efek samping pada mata dapat dikarenakan apoptosis dari sel epitel konjungtiva mata yang mengandung sel goblet, sel kelenjar lakrimal

dari kelenjar lakrimal yang berada di fossa lakrimalis mata kanan-kiri, dan sel kelenjar meibom yang terletak pada tarsus dari kelopak mata. Sel goblet sendiri merupakan sel penghasil musin, dengan penurunan jumlah sel goblet maka lapisan air mata tidak dapat terdispersi secara merata dan mengakibatkan terbentuknya *dry spot*. Apoptosis pada sel kelenjar lakrimal mengakibatkan penurunan produksi air mata. Apoptosis sel kelenjar meibom mengakibatkan berkurangnya lapisan lemak sehingga meningkatkan evaporasi air mata. Apabila kondisi ini dibiarkan maka akan terbentuk *dry spot* yang menyebabkan mata akan lebih rentan mengalami infeksi dan dapat terjadi komplikasi seperti keratitis dan ulkus kornea (Agarwal, 2002).

## **2.2 Sindroma Mata Kering (SMK)**

### **2.2.1 Definisi**

Sindroma mata kering (SMK) adalah suatu penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh karena inflamasi pada permukaan mata dan kelenjar air mata, defisiensi neurotropik, dan disfungsi kelenjar meibom (Javadi *et al.*, 2011).

### **2.2.2 Epidemiologi**

Sekitar 1 dari 7 individu dengan umur 65 sampai 84 tahun dilaporkan sering mengalami gejala sindroma mata kering (Schein *et al.*, 1997). Prevalensi dari sindroma mata kering berkisar 14.4 % dari 3,722 subyek dengan rentang umur 48 sampai 91 tahun dan ditemukan bahwa angka kejadian meningkat dua kali lipat setelah umur 59 tahun (Moss *et al.*, 2000). Dilain pihak ada penelitian yang mengatakan bahwa tidak ada hubungan antara terjadinya sindroma mata

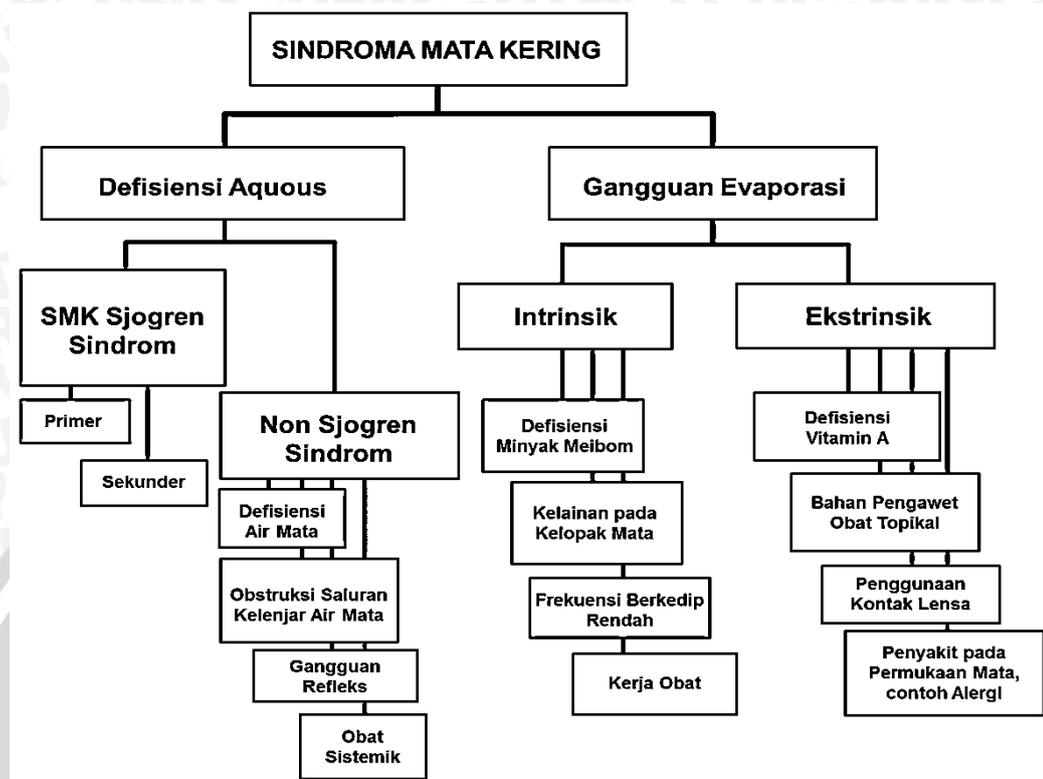
kering dengan umur ataupun jenis kelamin (Schein *et al.*, 1997). Studi pada 926 orang subyek dengan umur 40 tahun keatas menunjukkan bahwa ada peningkatan prevalensi terjadinya sindroma mata kering pada wanita (McCarty *et al.*, 1998). Menurut studi lain, wanita memiliki prevalensi lebih tinggi mengalami sindroma mata kering dari pada pria pada umur 45 tahun, kira-kira awal terjadinya menopause (Yazdani *et al.*, 2001).

Penelitian yang dilakukan oleh *Dry Eyes Workshop* pada tahun 2007 menunjukkan angka prevalensi terjadinya sindroma mata kering sebesar 27,5 % untuk Sumatera, dimana untuk penelitian ini dilakukan di banyak wilayah dan negara (DEWS, 2007).

### 2.2.3 Etiologi dan Faktor Resiko

Sindroma mata kering diklasifikasikan berdasarkan etiologinya menjadi penyebab primer dan sekunder. Sindroma mata kering dapat terjadi secara sekunder akibat penyakit inflamasi (contoh: vaskular, alergi), kondisi lingkungan (contoh: alergen, asap rokok, cuaca yang kering), ketidakseimbangan hormonal (contoh: wanita yang perimenopause dan pasien yang sedang menjalani terapi hormon), dan penggunaan lensa kontak.

Penyakit sistemik seperti diabetes melitus, penyakit gangguan tiroid, rheumatoid arthritis, dan lupus eritematosus sistemik juga dapat mengakibatkan sindroma mata kering. Kondisi dimana terjadi defisiensi neurotropik, paska operasi mata, penggunaan obat yang mengakibatkan hipertensi dalam jangka panjang juga dapat mengakibatkan sindroma mata kering. Obat-obatan sistemik seperti diuretik, anti-histamin, anti-depresi, psikotropika, penurun kolesterol, penghambat beta, kontrasepsi oral, dan kemoterapi juga dapat mengakibatkan sindroma mata kering (Ohashi *et al.*, 2003).



**Gambar 2** Etiologi SMK (Diambil dari DEWS, 2007)

SMK dapat terjadi oleh karena defisiensi aquous dan karena gangguan evaporasi. Defisiensi aquous digolongkan menjadi 2, yaitu akibat Sjogren sindrom dan non-Sjogren sindrom. Gangguan evaporasi sendiri dapat digolongkan menjadi 2, yaitu oleh karena faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik.

Wanita postmenopause merupakan kelompok dengan faktor resiko terbesar, hal ini dikarenakan berkurangnya kadar hormon yang berperan sebagai anti-inflamasi dan berkurangnya produksi air mata (Ohashi *et al.*, 2003).

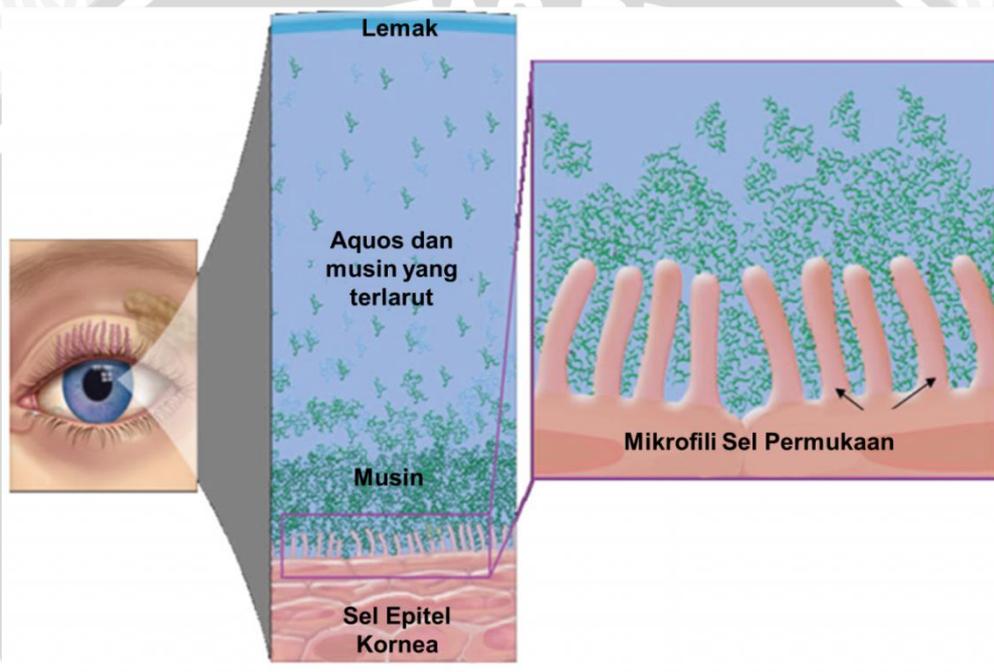
## 2.2.4 Anatomi dan Fisiologi Lapisan Air Mata

Bagian yang terekspos dari bola mata, kornea dan konjungtiva dibungkus oleh lapisan tipis yang disebut lapisan air mata (LAM). Pada dasarnya LAM tersusun dari 3 lapisan yang terdiri dari lapisan lemak, akuos, dan musin (Agarwal, 2002).

### 2.2.4.1 Lapisan Lemak

Lapisan lemak merupakan lapisan paling superfisial dari LAM dengan ketebalan antara 0.1 µm sampai 0.2 µm. Lapisan tersebut diproduksi oleh

kelenjar meibom, kelenjar Zeis, dan kelenjar Moll. Sifat kimia dari lapisan lemak ini seperti lilin dan terdiri dari kolestrol ester dan beberapa lemak polar. Lapisan lemak memiliki fungsi untuk mengurangi evaporasi dari lapisan akuos, meningkatkan tegangan permukaan dan membantu dalam stabilitas agar lapisan air mata tidak menumpuk di bagian bawah mata, serta untuk meminyaki kelopak mata sewaktu kelopak mata melewati permukaan mata (Agarwal, 2002).



**Gambar 3** Lapisan Air Mata (Diambil dari Gayton, 2009)  
Lapisan air mata terdiri dari lapisan lemak pada bagian paling luar, kemudian lapisan aquos, dan yang paling dalam adalah lapisan musin.

#### 2.2.4.2 Lapisan Akuos

Lapisan akuos menyusun 90% dari LAM, letaknya di tengah dan memiliki ketebalan berkisar 6,5 – 10  $\mu\text{m}$ . Lapisan ini diproduksi oleh kelenjar lakrimalis, kelenjar krause, dan kelenjar wolfring. Lapisan ini mengandung beberapa komponen yaitu air sebagai penyusun utama, garam inorganik, enzim, glukosa, urea, metabolit, elektrolit, glikoprotein, dan biopolimer. Lapisan akuos memiliki fungsi untuk memberikan oksigen dari atmosfer kepada epitel kornea, sebagai

antibakteri dengan laktoferin dan lizosim yang dimiliki, membersihkan debris dari kornea dan konjungtiva (Agarwal, 2002).

#### 2.2.4.3 Lapisan Musin

Lapisan musin adalah lapisan terdalam dari LAM dengan ketebalan 0.02-0.04  $\mu\text{m}$ . Lapisan ini berada tepat di atas lapisan epitel keratokonjungtiva dan memiliki peranan penting dalam penyebaran lapisan akuos di permukaan mata. Lapisan hidrofilik ini berhubungan dengan permukaan mata melalui ikatan jaringan longgar dengan glikokaliks dari epitel konjungtiva (Agarwal, 2002).

Lapisan musin memiliki fungsi penting yakni menurunkan tegangan permukaan (viskositas) air mata sehingga bisa membasahi permukaan mata yang kering, hal ini dapat terjadi karena peran fraksi protein yang berukuran 70-80 kDa seperti lipokalin, musin, dan protein lainnya (Bron *et al.*, 2003).

Keadaan patologis seperti *ocular cicatrical pemphipoid*, sindroma Steven-Johnson, paska trauma ataupun paska operasi mata yang melibatkan konjungtiva akan menyebabkan defisiensi musin karena menurunnya kuantitas sel-sel goblet dan berkurangnya kualitas stimulus rangsangan terhadap sel goblet. Hal ini dapat menimbulkan peningkatan evaporasi, kerusakan permukaan mata dan terjadinya SMK. Vitamin A dan sitokin proinflamasi juga dapat mempengaruhi produksi musin.

#### 2.2.5 Patogenesis Sindroma Mata Kering

Secara prinsip, SMK disebabkan karena adanya gangguan pada unit fungsional lakrimal (UFL) yaitu suatu sistem gabungan yang terdiri dari kelenjar lakrimal, permukaan mata (kornea, konjungtiva, dan kelenjar meibom) dan palpebra beserta persarafan sensoris dan motoris serta faktor neuroendokrin di

dalamnya (DEWS, 2007). Homeostasis sistem lakrimal dan LAM melibatkan beberapa mekanisme pengaturan yaitu peran imunitas, hormonal, dan neuronal (Gipson, 2007).

#### **2.2.5.1 Peran Imunitas**

Proses inflamasi merupakan proses penting pada pertahanan mata yang berujung pada kematian sel. Proses yang terjadi saat inflamasi adalah adanya rangsangan yang memicu ekspresi sitokin proinflamasi dan beberapa mediator lain, seperti kemokin dan faktor adhesi. Pada mata normal umumnya hanya terdapat satu jenis sitokin yaitu TGF- $\beta$ , akan tetapi pada mata kering ditemukan sangat banyak sitokin proinflamasi seperti IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17 (Barabino *et al.*, 2012). Reaksi inflamasi yang terjadi di permukaan mata dapat mengakibatkan disfungsi dan destruksi bertahap pada kelenjar lakrimalis serta pada epitel konjungtiva.

#### **2.2.5.2 Peran Hormonal**

Mata merupakan salah satu organ yang memiliki banyak reseptor untuk hormon seks. Reseptor tersebut tersebar mulai dari kelenjar lakrimal, kelenjar meibom, konjungtiva, sampai dengan kornea. Melalui sistem imun, hormon seks steroid terlibat dalam patogenesis Sjogren sindrom. Mekanisme hormon androgen dalam jaringan lakrimal diduga dimediasi oleh hormon yang berinteraksi dengan reseptor di dalam nukleus sel epitel, yang nantinya akan menyebabkan perubahan pada ekspresi sitokin, pro-onkogen, dan faktor apoptosis. Perubahan yang disebabkan oleh hormon androgen yaitu terjadinya peningkatan level TGF- $\beta$  yang merupakan imunomodulator yang bersifat poten dan sitokin anti-inflamasi, serta terjadinya supresi mRNA dari sitokin proinflamasi

dalam kelenjar lakrimal. Konjungtiva merupakan target organ untuk hormon seks steroid, dimana epitel konjungtiva sensitif terhadap estrogen. Dengan ditemukannya reseptor estrogen pada konjungtiva kelinci, tikus, dan manumur dapat diduga bahwa hormon seks steroid memiliki peranan penting dalam patogenesis SMK (Versura, 2005).

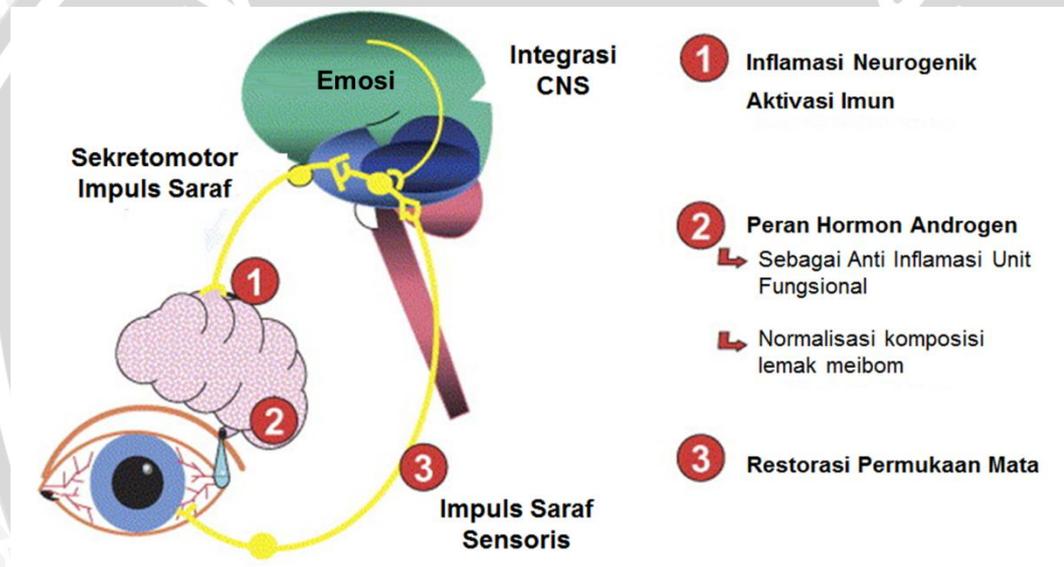
Jenis kelamin dan umur merupakan faktor yang mempengaruhi ekspresi reseptor estrogen. Penurunan jumlah estrogen dalam sirkulasi pada wanita postmenopause menyebabkan penurunan jumlah transkripsi mRNA reseptor estrogen pada jaringan target. Perubahan fisiologis reseptor estrogen berperan dalam patogenesis SMK (Versura, 2005).

#### **2.2.5.3 Peran Neuronal**

Sistem persarafan mata mempunyai peran dalam interaksi antara otak, saraf sensoris kornea dan kelenjar-kelenjar yang memproduksi ketiga LAM. Permukaan mata mempunyai banyak persarafan, sekitar 200-450 berkas saraf yang berasal dari saraf trigeminus cabang oftalmika dan maksila menginervasi kornea. Densitas *nerve ending* pada tiap berkas saraf kornea tersebut 60 kali lebih banyak dibanding pada pulpa gigi dan 300-400 kali lebih banyak daripada epidermis. Oleh karena tingkat sensitivitas yang tinggi inilah menjadikan sistem persarafan mempunyai peran penting dalam regulasi dan proteksi pada kornea. Bila sistem persarafan tersebut mengalami disrupsi/kerusakan, maka akan mengganggu transmisi sinyal ke kelenjar-kelenjar yang menghasilkan LAM dan akan memicu terjadinya SMK (Muller, 2003).

Sensasi pada kornea berasal dari inervasi saraf siliaris cabang saraf trigeminal oftalmika yang masuk ke kornea menjadi cabang kecil pada limbus. Selubung myelin saraf mulai hilang sebelum memasuki limbus (1 mm dari

limbus). Matriks saraf kornea terbentuk secara radial ke pusat distribusi. Ujung saraf ini terutama terdistribusi secara horisontal, melalui bagian temporal dan nasal atau arah jam 9 dan jam 3. Cabang dari ujung saraf didistribusikan secara radial ke seluruh kornea, dimana daerah pusat dan serabut saraf yang berdekatan di daerah pusat merupakan daerah yang paling intensif. Saraf-saraf kornea berjalan secara radial, kemudian pada daerah sentral berjalan dalam arah yang vertikal (Horsal, 2005). Sebagian besar daerah sentral saraf kornea tersusun secara vertikal (Muller, 2003).



**Gambar 4** Persarafan unit fungsional lakrimal (Diambil dari Pflugfelder, 2004)  
 Persarafan pada mata memiliki peranan penting seperti regulasi kornea, proteksi kornea, dan transmisi sinyal ke kelenjar air mata.

Serabut efferen pons yang mencapai ke kelenjar lakrimal berperan dalam fungsi sekretomotor kelenjar, seperti memodulasi transpor air dan protein. Kelenjar lakrimal, sel goblet, dan kelenjar meibom juga mempunyai banyak persarafan dimana terutama berasal dari sistem parasimpatis (asetilkolin dan *vasoactive intestinal peptide*), saraf simpatis (neuropeptida-Y dan norepinefrin), serabut sensoris saraf trigeminus, dan substansi P serta *calcitonin gene* (Gulati *et al.*, 2006).

Dalam persarafan parasimpatis dari kornea, asetilkolin memainkan peran utama. Asetilkolin menginduksi sekresi air, protein dan elektrolit dari kelenjar lakrimal melalui reseptor muskarinik. Stimulasi kolinerjik juga memicu peningkatan konsentrasi laktoferin dan *Epidermal Growth Factor* (EGF) pada jaringan kelenjar dan air mata. Alur sinyal persarafan ini ditransmisikan dan saling berhubung erat satu sama lain, sehingga bila terjadi abnormalitas pada salah satu tahapan akan mengakibatkan disregulasi seluruh sistem fungsi lakrimal (Gulati *et al.*, 2006).

Kekeringan permukaan mata yang kronis akan menimbulkan stimulasi saraf yang berlebihan sehingga dapat memicu terjadinya mekanisme regulasi saraf tersebut. Stimulus pada sistem persarafan ini akan mengakibatkan terjadinya inflamasi neurogenik, aktivasi sel T, dan pelepasan sitokin proinflamasi pada kelenjar lakrimal, LAM, dan konjungtiva. *Neurotransmitter* lain juga banyak yang terlibat dalam sekresi protein dan akuos, yaitu *Met-enkephalin*, *leu-enkephalin*, dan reseptor sigma yang berperan kompleks yaitu untuk regulasi, stimulasi atau inhibisi tergantung interaksinya dengan mediator lain (Gulati *et al.*, 2006).

Saraf sensoris kornea juga berfungsi untuk mengatur nutrisi dan metabolisme dari kornea. Sehingga bila terjadi kerusakan pada saraf kornea, selain mengakibatkan penurunan reflek sekresi air mata dan meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi juga dapat menyebabkan perubahan tingkat nutrisi dan metabolisme kornea yang membuat proses perbaikan kerusakan kornea menjadi terhambat (Bourcier *et al.*, 2005).

## 2.2.6 Mekanisme Sindroma Mata Kering

Hampir semua penyebab dari terjadinya gangguan mata kering adalah karena hilangnya air dari LAM, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan osmolaritas/hiperosmolaritas hingga berada di atas batas normal yaitu 311 mOsm/L. Hiperosmolaritas LAM terjadi karena keadaan-keadaan yang dapat menurunkan sekresi air mata atau meningkatkan evaporasi lapisan air mata (Sangwan *et al.*, 2001). Berdasarkan laporan Singh dan Singh (2011) beberapa obat kemoterapi dapat menyebabkan efek samping terhadap mata.

### 2.2.6.1 Terjadinya Penurunan Sekresi Air Mata

Penurunan sekresi air mata menunjukkan adanya kegagalan sekresi air mata. Hal ini akan menyebabkan terjadinya hiperosmolaritas air mata, karena meskipun air mata terevaporasi dengan kecepatan normal akan tetapi *supply* dari air mata itu jauh berkurang. Hiperosmolaritas pada lapisan air mata akan mengakibatkan hiperosmolaritas juga pada sel epitel di permukaan mata. Hal ini akan memicu terjadinya inflamasi (DEWS, 2007).

Penyebab terjadinya disfungsi kelenjar lakrimal adalah karena adanya kerusakan dari mekanisme autoimun, dimana SMK yang disebabkan oleh mekanisme ini disebut sebagai keratokonjungtivitis sika. Penderita keratokonjungtivitis sika dengan xerostomia disebut sebagai *primary Sjogren syndrome*, sedangkan jika bersamaan dengan arthritis rematoid, lupus eritematosus sistemik atau skleroderma disebut sebagai *secondary sjogren syndrome* (DEWS, 2007). Inflamasi atau penyakit dengan sikatrik pada permukaan mata seperti *Steven-Johnson syndrome* atau trauma kimia dengan derajat berat juga dapat mengakibatkan tertutupnya duktus ekskretori dari kelenjar lakrimal ataupun rusaknya kelenjar lakrimal. Gangguan dari sekresi kelenjar lakrimal lainnya juga

dapat terjadi akibat dari tindakan operasi pengambilan kelenjar lakrimal dan pemberian kemoterapi. Hal-hal tersebut dapat menimbulkan penurunan sekresi air mata (Sangwan *et al.*, 2001).

Pada kondisi fisiologis, sensibilitas kornea yang baik akan merangsang sekresi air mata. Adanya riwayat trauma atau operasi yang melibatkan saraf trigeminus merupakan inti terjadinya penurunan sensibilitas kornea. Keadaan-keadaan ini dapat menurunkan sekresi air mata dan meningkatkan osmolaritas LAM. Mekanisme penurunan sensibilitas kornea yang mengakibatkan SMK yaitu, penurunan sinyal sensoris aferen yang berfungsi merangsang sekresi air mata, reflek kedip yang berkurang mengakibatkan sekresi *lipid* dari kelenjar meibom terganggu dan musin tidak dapat tersebar merata hingga permukaan mata menjadi kering, penurunan aktivitas metabolisme epitel permukaan mata, terganggunya proses pertumbuhan dan diferensiasi epitel permukaan mata, karena berkurangnya pengaruh trofik dari saraf trigeminus, peningkatan permeabilitas epitel permukaan mata (Sangwan *et al.*, 2001).

Mekanisme proteksi mata dilakukan oleh permukaan epitel, jaringan adneksa luar dan kelopak mata yang dikoordinasikan oleh dua reflek neuronal (Versura *et al.*, 2005). Reflek pertama berasal dari cabang parasimpatis saraf fasialis (N. VII) dan berfungsi untuk mengontrol kerja kelenjar lakrimal dalam memproduksi komponen cairan akuos yang berperan dalam pembentukan LAM sebagai mekanisme protektif. Reflek kedua berasal dari cabang motoris dari saraf fasialis dan mengatur kerja mata dalam berkedip serta penutupan kelopak mata, dimana kedua reflek ini banyak berperan dalam pemerataan air mata serta mengatur *outflow* air mata. Sehingga apabila terjadi penurunan sensibilitas saraf

kornea, mekanisme proteksi dan proses sekresi serta proses pergantian LAM (*tear turnover*) akan ikut berkurang (Versura *et al.*, 2005).

Saat terjadi penurunan sekresi air mata, akan terjadi beberapa mekanisme yang akan menyebabkan osmolaritas LAM meningkat, yaitu proses pergantian LAM akan menurun sehingga mengakibatkan terjadinya evaporasi beberapa kali lebih banyak, volume air mata menurun namun luas area permukaan intrapalpebra tetap, osmolaritas air mata yang dihasilkan oleh kelenjar lakrimal meningkat akibat dari penurunan rata-rata sekresi air mata (Sangwan *et al.*, 2001).

#### 2.2.6.2 Peningkatan Evaporasi Lapisan Air Mata

Peningkatan evaporasi LAM dapat terjadi pada disfungsi kelenjar meibom. Pada kondisi ini didapatkan *stenosis* pada orifisium kelenjar meibom, sehingga menyebabkan penurunan produksi *lipid*. Karena *lipid* diperlukan untuk mengurangi evaporasi maka saat produksi *lipid* berkurang, lapisan akuos di bawahnya menjadi lebih mudah ter-evaporasi. Selain itu juga pada kondisi fisura palpebra yang lebar

Fisura palpebra yang lebar merupakan salah satu penyebab terjadinya SMK, dimana diketahui bahwa derajat evaporasi LAM ditentukan juga oleh besarnya daerah yang terpapar. Peningkatan lebarnya fisura palpebra akan meningkatkan evaporasi LAM dan mengakibatkan gangguan epitel permukaan mata (Sangwan *et al.*, 2001).

#### 2.2.7 Diagnosis Sindroma Mata Kering

Diagnosis SMK ditegakkan dari anamnesis gejala, tanda klinis, dan hasil pemeriksaan diagnostik yang mendukung SMK. Penegakan diagnosis dilakukan

secara subyektif dan obyektif. Penegakan diagnosis secara subyektif dilakukan dengan anamnesa menggunakan kuisoner yang valid seperti *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) dan secara obyektif menggunakan pemeriksaan schirmer, fering, dan *Tear Break Up Time* (TBUT). Gejala yang dirasakan oleh penderita SMK sangat bervariasi tergantung dari derajat keparahan penyakit, mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, hingga berat. Pada SMK sering kali tanda klinis yang didapat tidak berbanding lurus dengan keluhan yang disampaikan pasien, sebagai contoh tanda klinis yang didapat ringan tetapi keluhan yang dirasakan pasien sangat berat. Dari anamnesis, penderita SMK biasanya merasa mata tidak nyaman, mata seperti teriritasi, perih, kering, seperti berpasir, berair, lengket, gatal, pegal, merah, panas seperti terbakar, cepat merasa mengantuk, cepat lelah, nyeri, silau, sekret mata yang mengental, peningkatan frekuensi berkedip, dan dapat terjadi perubahan tajam penglihatan yang fluktuatif atau menetap bila sudah terjadi kerusakan epitel kornea, bahkan pada kasus yang sudah lanjut dapat menyebabkan kebutaan. Penting pula digali mengenai umur, menopause, pekerjaan, riwayat operasi mata sebelumnya, riwayat penyakit autoimun, riwayat pemakaian obat-obatan yang dapat menjadi penyebab (DEWS, 2007).

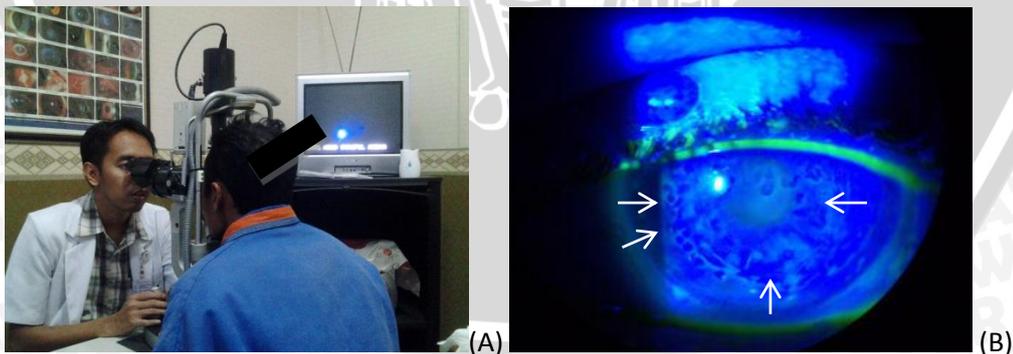
#### **2.2.7.1 Ocular Surface Disease Index (OSDI)**

*Ocular Surface Disease Index* (OSDI) merupakan kuesioner yang valid dan dapat digunakan dalam mengukur derajat keparahan dari SMK serta kualitas penglihatan dari penderita. Pada kuesioner OSDI terdapat 12 pertanyaan yang menanyakan kondisi dan kenyamanan mata saat beraktivitas selama seminggu terakhir. OSDI nantinya akan digunakan dengan cara menganamnesa penderita

sesuai dengan kuesioner yang ada, OSDI sendiri bersifat subyektif. Contoh kuesioner OSDI dapat dilihat di lampiran.

### 2.2.7.2 Tear Break-Up Time (TBUT)

*Tear Break-Up Time* (TBUT) merupakan tes untuk memeriksa stabilitas lapisan air mata. TBUT merupakan salah satu dari pemeriksaan fisik yang dilakukan untuk mendiagnosa terjadinya SMK. Tes TBUT dilakukan dengan pertama membasahi strip fluorescein, yang kemudian diikuti dengan menempelkan strip fluorescein pada forniks inferior. Pasien kemudian diminta untuk duduk didepan biomikroskop *slit-lamp* dan berkedip agar fluorescein tersebar merata. Pada kedipan terakhir, pasien diminta untuk tidak berkedip dan observasi dimulai dengan penghitungan waktu menggunakan *stopwatch*. Waktu antara kedipan terakhir sampai dengan terbentuknya bercak gelap (*dry spot*) pada kornea adalah nilai TBUT. Nilai normal TBUT adalah lebih dari 10 detik. Seseorang didiagnosa terkena sindroma mata kering apabila waktu TBUT  $\leq 10$  detik (Pflugfelder, 1998). Tes TBUT dilakukan diruangan tenang dengan sirkulasi udara dan pencahayaan yang cukup. Tes ini sendiri bersifat kualitatif.



**Gambar 5** Pemeriksaan tes TBUT. Pasien yang menjadi sampel (A) dan hasil tes TBUT, panah menunjukkan dry spot sebagai tanda pecahnya lapisan air mata (B)

Sensitifitas untuk pemeriksaan ini sekitar 72 % dengan spesifitas 62 % (Vitali *et al.*, 1994). Hal-hal yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan TBUT

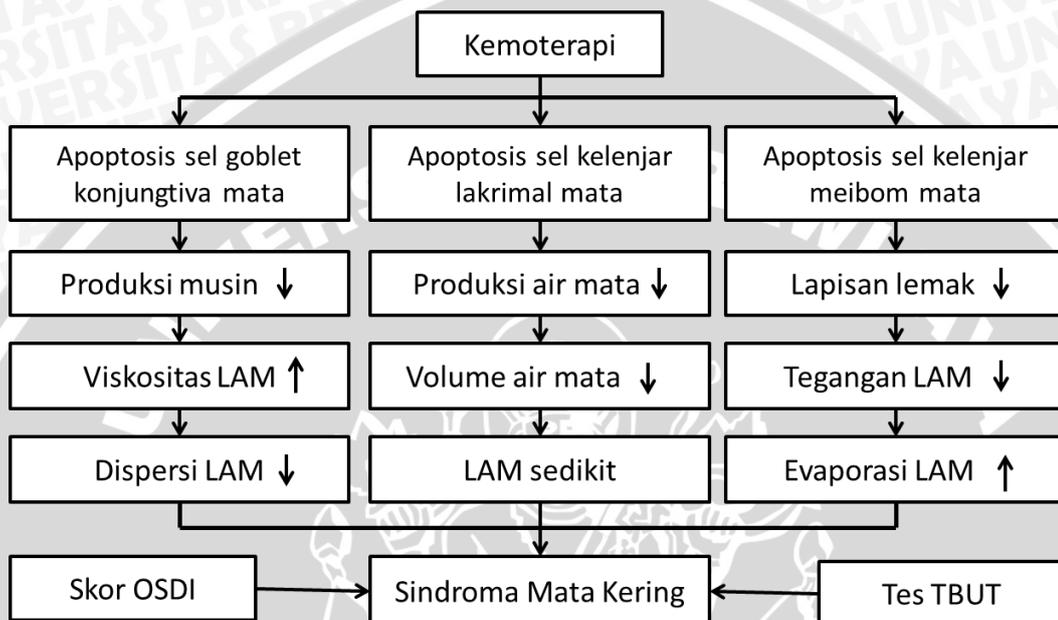
antara lain waktu pemeriksaan, suhu, kelembaban, kecepatan udara, dan kondisi ruangan.



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian

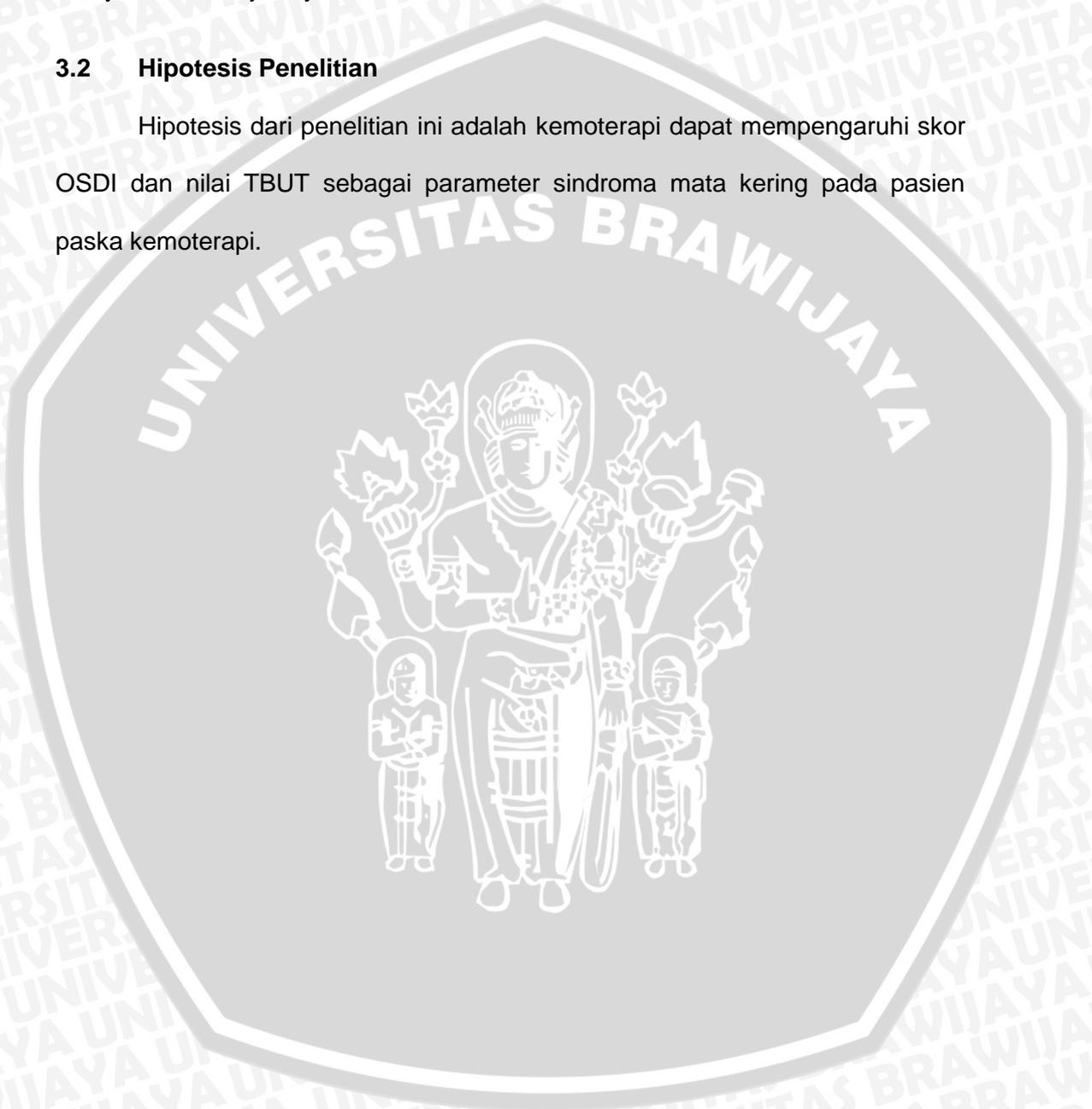


Kemoterapi dapat mempengaruhi organ-organ pembentuk lapisan air mata seperti kelenjar goblet, kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom sehingga menurunkan produksi komponen penyusun lapisan air mata. Produksi lapisan musin yang berkurang meningkatkan viskositas air mata, hal ini mengakibatkan kemampuan dispersi air mata pada permukaan bola mata berkurang. Produksi air mata yang berkurang menyebabkan penurunan volume air mata, hal ini mengakibatkan LAM menjadi sedikit dan mata mudah kering. Produksi lapisan lemak yang berkurang menurunkan tegangan permukaan lapisan air mata, hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan kecepatan evaporasi dari lapisan air mata. Apabila hal ini terus terjadi maka dapat terjadi kerusakan permukaan mata sehingga terjadilah sindroma mata kering (SMK). Diagnosa SMK dapat ditegakkan dengan tes TBUT, sedangkan untuk keluhan dari SMK dapat diukur

berdasarkan skoring dari kuesioner OSDI. Menurut teori sebelumnya apabila terjadi defek pada kompartemen manapun pada unit fungsional lakrimal dapat menyebabkan terjadinya SMK.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah kemoterapi dapat mempengaruhi skor OSDI dan nilai TBUT sebagai parameter sindroma mata kering pada pasien paska kemoterapi.



## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik.

#### 4.2 Sampel Penelitian

##### 4.2.1 Subyek Penelitian

Sampel yang digunakan adalah pasien yang telah menjalani kemoterapi di Poliklinik Hematologi dan Onkologi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi. Kelompok kontrol berasal dari pasien Poliklinik Mata Rumah Sakit Saiful Anwar yang disarankan untuk melakukan pemeriksaan sindroma mata kering dan dipilih berdasarkan teknik *sampling matching* dengan menyesuaikan umur dan jenis kelamin dari kedua kelompok.

##### 4.2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi:

- Terdiagnosis kanker dari Poliklinik Hematologi dan Onkologi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
- Pasien telah mendapat regimen kemoterapi setidaknya 3 kali .
- Pasien tidak mendapat radioterapi disamping kemoterapi.
- Hasil diagnosa dokter di Poliklinik Mata Rumah Sakit Saiful Anwar Malang mengatakan tidak didapatkan infeksi mata luar.
- Pasien tidak menderita penyakit autoimun.

- Bersedia untuk dianamnesis dengan kuesioner OSDI dan dilakukan pemeriksaan tes TBUT di Poliklinik Mata Rumah Sakit Saiful Anwar Malang oleh PPDS mata di subdivisi infeksi dan imunologi.

Kriteria eksklusi:

- Pasien tidak bersedia untuk mengikuti penelitian

#### 4.2.3 Cara Pengambilan Sampel

Sampel diambil secara *consecutive sampling* dalam bulan Oktober hingga November 2013 dimana setiap pasien yang memenuhi kriteria akan dijadikan sampel penelitian.

#### 4.2.4 Jumlah Sampel

Sampel yang didapatkan dari bulan Oktober hingga November 2013.

#### 4.3 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi dua, yaitu:

Variabel bebas : Kemoterapi

Variabel tergantung : Hasil skoring Ocular Surface Disease Index (OSDI) dan nilai Tear Break-up Time (TBUT)

#### 4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Mata dan Poliklinik Hematologi - Onkologi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang mulai bulan Oktober 2013 hingga November 2013.

#### 4.5 Bahan dan Alat Penelitian

- Biomikroskop *Slit-Lamp*
- Strip fluorescein

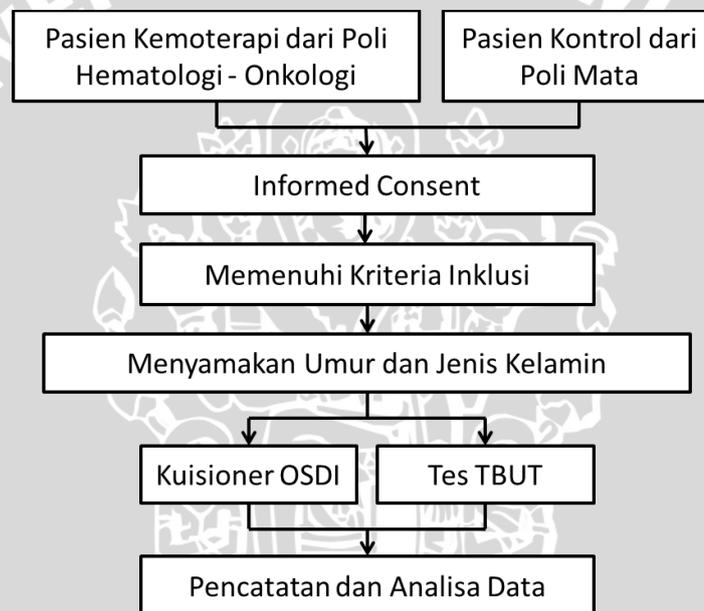
- Aquades
- Tissue
- *Stopwatch*
- Lembar kuesioner yang diterjemahkan dari OSDI Questionnaire

#### 4.6 Definisi Operasional

- Kelompok perlakuan adalah pasien Poliklinik Hematologi dan Onkologi Rumah Sakit Saiful Anwar Malang yang telah mendapatkan kemoterapi setidaknya 3 kali.
- Kelompok kontrol adalah pasien Poliklinik Mata Rumah Sakit Saiful Anwar yang disarankan untuk melakukan pemeriksaan sindroma mata kering dan dipilih berdasarkan teknik *sampling matching*.
- Infeksi mata luar mencakup hordeolum, blepharitis, konjungtivitis, dan keratitis dapat menyebabkan gangguan fungsional dari lapisan permukaan mata.
- Kuesioner yang dipergunakan adalah kuesioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) yang mengarah ke keluhan mata kering dan keluhan sistemik yang dirasakan oleh penderita.
- *Tear Break-Up Time* (TBUT) merupakan tes untuk memeriksa stabilitas lapisan air mata terutama lapisan musin. Pemeriksaan ini merupakan bagian dari Standar Operasional Prosedur untuk pemeriksaan sindroma mata kering. Tes TBUT dilakukan dengan pertama membasahi strip fluorescein, yang kemudian diikuti dengan menempelkan strip fluorescein pada fornix inferior. Pasien kemudian diminta untuk duduk didepan biomikroskop *slit-lamp* dan berkedip agar fluorescein tersebar merata. Pada kedipan terakhir, pasien diminta untuk tidak berkedip dan observasi

dimulai dengan penghitungan waktu menggunakan *stopwatch*. Waktu antara kedipan terakhir sampai dengan terbentuknya bercak gelap (*dry spot*) pada kornea adalah nilai TBUT. Nilai normal TBUT adalah lebih dari 10 detik. Seseorang didiagnosa terkena sindroma mata kering apabila waktu TBUT  $\leq 10$  detik. Tes TBUT dilakukan diruangan tenang dengan sirkulasi udara dan pencahayaan yang cukup.

#### 4.7 Prosedur dan Alur Penelitian

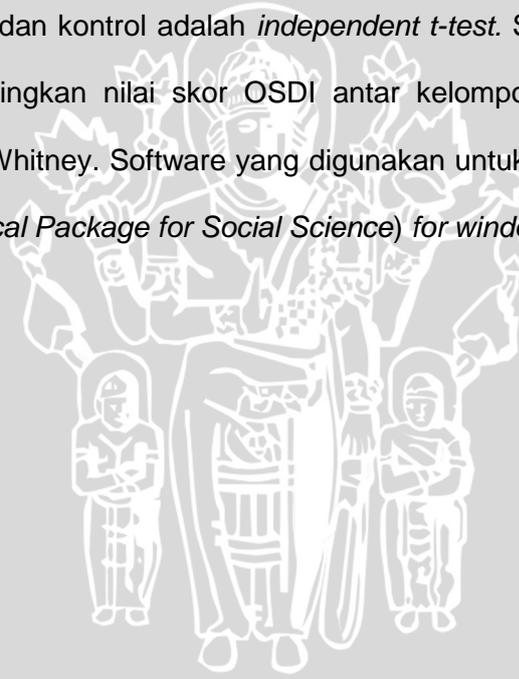


1. Pasien dari kelompok kemoterapi dan kelompok kontrol bersedia berpartisipasi dalam penelitian kemudian menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian,
2. Dilakukan pemeriksaan untuk pasien, apakah pasien ini memenuhi kriteria inklusi atau tidak,
3. Menyamakan umur dan jenis kelamin sampel kelompok kontrol dengan sampel kelompok kemoterapi,

4. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dianamnesis tentang riwayat penyakit yang diderita dan lama kemoterapi yang didapat,
5. Dianamnesis dengan menggunakan kuesioner OSDI,
6. Dilakukan pemeriksaan TBUT di Poliklinik Mata Rumah Sakit Saiful Anwar oleh PPDS Mata,
7. Pencatatan dan analisa data.

#### 4.8 Analisis Data

Analisis data yang digunakan untuk membandingkan nilai tes TBUT antar kelompok kemoterapi dan kontrol adalah *independent t-test*. Sedangkan analisis data untuk membandingkan nilai skor OSDI antar kelompok kemoterapi dan kontrol adalah Mann Whitney. Software yang digunakan untuk menganalisa data adalah SPSS (*Statistical Package for Social Science*) for windows versi 20.0

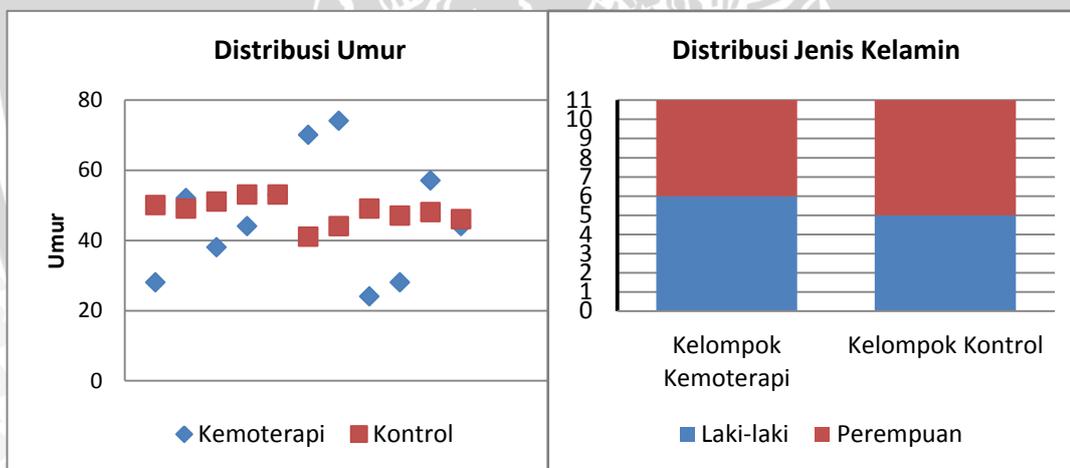


BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

5.1 Karakteristik Sampel

Pada penelitian ini didapatkan 11 sampel pada masing-masing kelompok sehingga jumlah keseluruhan sampel adalah 22 sampel. Pada kelompok kemoterapi didapatkan mean umur  $46.55 \pm 16.633$  tahun, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan mean  $48.27 \pm 3.663$  tahun. Pada kelompok kemoterapi didapatkan 6 orang dengan jenis kelamin laki-laki dan 5 orang dengan jenis kelamin perempuan, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 5 orang dengan jenis kelamin laki-laki dan 6 orang dengan jenis kelamin perempuan.

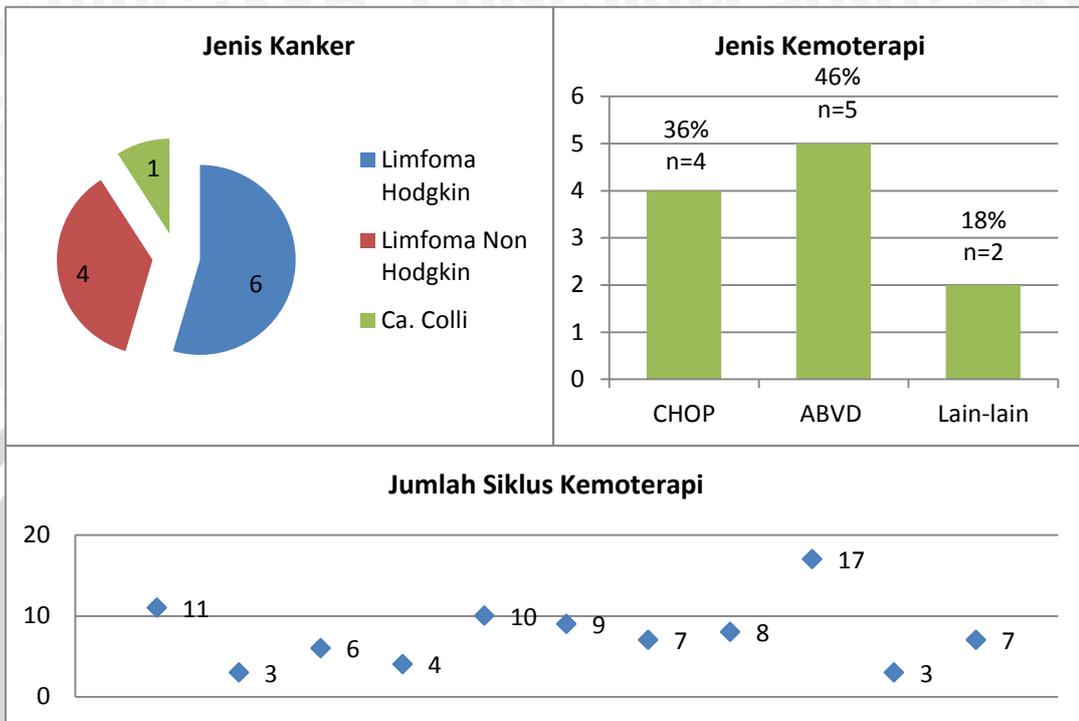


Grafik 1 Distribusi umur dan jenis kelamin

Pada kelompok kemoterapi didapatkan 3 hingga 17 siklus kemoterapi. Didapatkan 6 sampel yang menderita jenis kanker Limfoma Hodgkin, 4 sampel yang menderita Limfoma Non Hodgkin, dan 1 sampel yang menderita Ca. Colli. Berdasarkan data karakteristik sampel penelitian yang ada, dapat diketahui mengenai distribusi sampel pada setiap kelompok. Untuk mengetahui adanya



perbedaan data umur yang berskala numerik maka dilakukan uji *independent t-test*.



**Grafik 2** Distribusi jenis kanker, jenis kemoterapi, dan jumlah siklus kemoterapi

Uji hipotesis dengan menggunakan uji *independent t-test* memiliki syarat data memiliki distribusi yang normal. Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov untuk pengujian distribusi data normal untuk umur pasien didapatkan nilai  $p=0,058$  ( $p>0,05$ ) yang berarti umur sampel memiliki distribusi normal. Berdasarkan hasil uji *independent t-test* pada umur sampel didapatkan nilai  $p=0,740$  ( $p>0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan bahwa umur sampel pada kedua kelompok tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Untuk mengetahui adanya perbedaan data jenis kelamin yang berskala kategorik dilakukan uji *chi-square*. Pada data jenis kelamin sampel menunjukkan nilai  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ), yang dapat diartikan bahwa kedua kelompok mempunyai jenis kelamin yang tidak berbeda signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa data umur dan jenis kelamin pada semua kelompok adalah homogen.

## 5.2 Pengaruh Kemoterapi terhadap Skor Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Uji hipotesis dengan menggunakan uji *independent t-test* memiliki syarat data memiliki distribusi yang normal. Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov untuk pengujian distribusi data normal untuk skor OSDI didapatkan nilai  $p=0,036$  ( $p<0,05$ ) yang berarti sampel memiliki distribusi yang tidak normal (distribusi sampling data tidak mendekati rata-rata) sehingga untuk analisa data skor OSDI digunakan uji non parametrik analog dari uji *independent t-test* yakni uji Mann-Whitney.

**Tabel 1** Hasil uji Mann-Whitney pengaruh Kemoterapi terhadap Skor OSDI

Pengaruh kemoterapi terhadap skor OSDI	Kelompok		p-value
	Kemoterapi	Kontrol	
	9,18	13,82	0,093

Berdasarkan tabel diatas didapatkan nilai rata-rata hasil skor OSDI dari 2 kelompok. Didapatkan nilai skor OSDI sebesar 9,18 pada kelompok kemoterapi sedangkan didapatkan nilai 13,82 pada kelompok kontrol. Nilai signifikansi pengaruh kemoterapi terhadap skor OSDI dengan menggunakan uji Mann-Whitney adalah 0,093 ( $p>0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa kemoterapi mempunyai pengaruh yang tidak signifikan terhadap skor OSDI.

## 5.3 Pengaruh Kemoterapi terhadap Nilai Tes *Tear Break Up Time* (TBUT)

Untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh kemoterapi terhadap penurunan nilai TBUT digunakan uji *independent t-test* sebagai berikut.

**Tabel 2** Hasil uji *independent t-test* pengaruh kemoterapi terhadap nilai tes TBUT

Pengaruh kemoterapi terhadap nilai tes TBUT	Kelompok		p-value
	Kemoterapi	Kontrol	
	5,91 ± 4,392 detik	11,81 ± 4,190 detik	0,004

Uji hipotesis dengan menggunakan uji *independent t-test* memiliki syarat data memiliki distribusi yang normal. Berdasarkan uji Kolmogorov-Smirnov untuk pengujian distribusi data normal untuk hasil tes TBUT didapatkan nilai  $p=0,200$  ( $p>0,05$ ) yang berarti sampel memiliki distribusi normal.

Berdasarkan tabel diatas didapatkan nilai rata-rata hasil tes TBUT dari tiap kelompok. Didapatkan nilai TBUT sebesar  $5,91 \pm 4,392$  detik pada kelompok kemoterapi sedangkan didapatkan nilai  $11,81 \pm 4,190$  detik pada kelompok kontrol. Nilai signifikansi pengaruh kemoterapi terhadap nilai tes TBUT adalah  $0,004$  ( $p<0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa kemoterapi mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap penurunan nilai TBUT.



## BAB VI

### PEMBAHASAN

Selain menghambat pertumbuhan sel kanker, kemoterapi juga merusak sel sehat yang berproliferasi aktif seperti sel epitel (Cancer Health Center, 2012). Pada SMK terjadi apoptosis pada sel goblet konjungtiva, sel kelenjar lakrimal, dan sel kelenjar meibom. Penurunan jumlah sel goblet menurunkan produksi musin yang berfungsi untuk dispersi lapisan air mata secara merata. Penurunan jumlah sel kelenjar lakrimal mengakibatkan penurunan produksi air mata yang mengakibatkan ketidak seimbangan antara kecepatan evaporasi dengan kecepatan produksi air mata. Penurunan jumlah sel kelenjar meibom mengakibatkan peningkatan evaporasi air mata karena lapisan lemak yang berfungsi untuk mengurangi penguapan produksinya menurun. Berkurangnya stabilitas air mata disebabkan karena gangguan pada lapisan musin yang berfungsi untuk mendispersikan air mata secara merata.

Pada gambar 1 dapat kita lihat jenis regimen kemoterapi dan kombinasi-kombinasi antikanker yang digunakan. Kemoterapi yang dapat memberikan efek samping SMK antara lain Cyclophosphamide, Imatinib, Nilotinib, Pentostatin, dan Busulphan. Padahal pada kelompok kemoterapi jumlah pasien yang terbanyak adalah pasien yang menderita penyakit Limfoma Hodgkin (sebanyak 6 orang) dimana regimennya tidak menggunakan obat-obat seperti yang telah disebutkan. Penyakit yang terbanyak kedua adalah Limfoma Non Hodgkin, pada penyakit ini digunakan regimen kemoterapi yang salah satunya adalah cyclophosphamide. Ca. Colli juga menggunakan cyclophosphamide pada regimennya.

Sampel yang dapat mengikuti penelitian ini adalah pasien yang sedang menjalani kemoterapi kombinasi dengan minimal 3 siklus mengacu dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmadi dan Esmaeli (2011) dimana efek samping lakrimal pada orang yang sedang menjalani kemoterapi terjadi pada bulan kedua dan ketiga sehingga ditetapkan *cut off value* minimal sedang memasuki siklus ketiga dari kemoterapi. Berdasarkan analisis data sebelumnya didapatkan jumlah sampel laki-laki dan perempuan seimbang dimana sampel berjumlah 11 orang laki-laki dan 11 orang perempuan. Dengan menggunakan uji *chi-square* didapatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada jenis kelamin yang berarti tidak ada pengaruh jenis kelamin pada penelitian ini.

Selama penelitian didapatkan kesulitan dalam proses pengumpulan sampel baik kemoterapi maupun kontrol, seperti jumlah pasien yang sedikit, pasien baru yang belum menjalani setidaknya 3 kali kemoterapi, dan pasien yang menolak untuk ikut dalam penelitian. Hal ini menyebabkan *matching sampling* tidak dapat dilakukan dengan sempurna. Pada akhirnya didapatkan 11 sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi untuk kelompok kemoterapi.

Menurut DEWS (2007), skor OSDI merupakan skor yang valid dan *reliable* dalam mengukur derajat keparahan dari SMK serta kualitas penglihatan dari penderita. Pada kelompok kemoterapi didapatkan rata-rata nilai skor OSDI sebesar 9,18 yang berarti masuk dalam kategori normal, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rata-rata skor OSDI sebesar 13,82 yang masuk dalam kategori SMK ringan tetapi pada uji hipotesis Mann-Whitney didapatkan hasil yang tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti orang tua lebih beresiko terkena SMK, wanita lebih beresiko terkena SMK, pekerjaan yang sering terpapar sinar matahari dan polusi lebih beresiko terkena

SMK, pendidikan sampel mempengaruhi pemahaman pengisian kwesioner dan kepedulian terhadap kesehatan mata, serta penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi produksi dari air mata.

Tes TBUT adalah sebuah pemeriksaan untuk menilai stabilitas lapisan air mata. Meskipun validitas tes ini masih kontroversi, tes ini masih dipakai dalam menilai stabilitas lapisan air mata untuk membantu diagnosis SMK. Tes TBUT yang digunakan pada penelitian ini adalah tes TBUT yang biasa dilakukan di Poliklinik Mata Rumah Sakit Saiful Anwar.

Tabel 2 menunjukkan hasil uji *independent t-test* pengaruh kemoterapi terhadap nilai tes TBUT, pada kelompok kemoterapi didapatkan waktu dari kedipan terakhir sampai terbentuknya dry spot memiliki rata-rata  $5,91 \pm 4,392$  detik dan pada kelompok kontrol didapatkan  $11,81 \pm 4,190$  detik dengan  $p=0.004$ . Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan pada kelompok kemoterapi terjadi penurunan nilai TBUT sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi penurunan nilai TBUT.

Dari ulasan diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa kemoterapi dapat menyebabkan penurunan nilai TBUT. Hasil anamnesa skor OSDI tidak sesuai dengan hasil temuan dari pemeriksaan tes TBUT, hal ini dapat diterima mengingat penemuan klinis dan keluhan subyektif dari pasien sindroma mata kering terkadang tidak berkorelasi (Perry, 2008).

Dalam penelitian yang dilakukan, peneliti menyadari bahwa masih terdapat banyak keterbatasan sehingga beberapa faktor yang berpengaruh tidak dapat dimasukkan. Faktor yang berpengaruh antara lain pengaruh variasi pekerjaan, pengobatan yang sedang dijalani, jumlah sampel yang sedikit, waktu penelitian yang singkat, dan pemeriksaan tambahan yang berfungsi untuk

membantu menegakkan diagnosa SMK. Selain itu *sampling matching* juga tidak dapat dilakukan dengan sempurna karena sulitnya mencari pasien yang memiliki umur yang sama dan banyak pasien yang menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian.



## BAB VII

### PENUTUP

#### 7.1. Kesimpulan

1. Kemoterapi dapat menyebabkan penurunan nilai *Tear Break Up Time*.
2. Kemoterapi tidak berpengaruh terhadap skor *Ocular Surface Disease Index*.

#### 7.2. Saran

Penelitian *dry eye* menggunakan beberapa pemeriksaan lainnya seperti tes ferning dan tes schirmer, pemeriksaan sebaiknya dilakukan oleh 1 orang sehingga dapat meminimalkan bias dari pemeriksa, dan memilih sampel kelompok kemoterapi yang memiliki kesamaan dalam obat regimen kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal S., Agarwal A., Apple J. 2002. *Textbook of Ophthalmology*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- Ahmadi M.A. dan Esmali, Biti. 2011. Lacrimal and Canalicular Toxicity. *Ophthalmic Oncologic*, M.D. Anderson Solid Tumor Oncology Series 6, DOI 10.1007/978-1-4419-0374-7\_26
- Barabino S., Chen Y., Chauhan S., Dana R. 2012. Ocular Surface Immunity: Homeostatic Mechanisms and Their Disruption in Dry Eye Disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 31 (2012) 271-285
- Bourcier T., Acosta M.C., Borderie V., Borrás F., Gallar J., Burry T., et al. 2005. *Decreased Corneal Sensitivity in Patient With Dry Eye*. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 48(7):2341-5.
- Bron T. 2004. *Dry Eye: Diagnostic Test Template*. Dry Eye Workshop. Cancer Health Center. 2012. *Questions and Answers About Chemotherapy*. <http://www.webmd.com/cancer/questions-answers-chemotherapy?page=1>. Diakses pada tanggal 7 Desember 2012 pukul 21.00
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2003. *Deteksi dan Tatalaksana Kasus Xeroftalmia : Pedoman Bagi Tenaga Kesehatan*. Jakarta
- Dry Eye Workshop. 2007. *The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of The Definition and Classification Subcommittee of The International Dry Eye Workshop*. *Ocul Surf*. 5(2):75-92.
- Galor A. et al. 2011. *Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Syndrome in a United States Veterans Affairs Population*. *Am j Ophtalmol*. 152(3):377-384.e.2.
- Gipson I.K. 2007. The Ocular Surface: *Challenge to Enable and Protect Vision*. *Invest Ophthalmology Visual Science*. 48(10):4391-8.
- Gulati A, Sacchetti M, Bonini S, Dana R. 2006. *Chemokine Receptor CCR5 Expression in Conjunctival Epithelium of Patients with Dry Eye Syndrome*. *Arch Ophthalmol*. 124:710–716.
- Horsal B.M., Ornek N., Zilelionglu G., Elhan A.H., 2005. *Morphology of Corneal Nerves and Corneal Sensation in Dry Eye: A Preliminary Study*. *Eye*. 19:1276-9.
- Javadi M., Feizi S. 2011. *Dry Eye Syndrome*. *J Ophthalmic Vis Res*. July 2011; 6(3): 192–198.
- Mariete X. 2003. [Pathophysiology of Sjogren's syndrome]. *Ann Med Interne (Paris)*; 154:157-168
- McCarty C.A., Bansal A.K., Livingston P.M., Stanislavsky Y.L., Taylor H.R. 1998. *The Epidemiology of Dry Eye in Melbourne, Australia*. *Ophthalmology*.105(6):1114-9.
- Moss S.E., Klein R., et al. 2000. *Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome*. *Arch Ophthalmol*. Sep 2000; 118(9):1264-8.
- Muller L.J., Marfurt C.S., Kruse F., et al. 2003. *Corneal Nerves: Structure, Contents, and Function*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 77(2):253.
- National Cancer Institute. *What You Need to Know About Non-Hodgkin Lymphoma*. 2007. National Institute of Health.

- Ohashi Y., Ishida R., Kojima T., Goto E., et al. 2003. *Abnormal Protein Profiles in Tears with Dry Eye Syndrome*. Am J Ophthalmol. 136(2):291-9.
- Perry, Henry D. 2008. Dry eye Disease: Pathophysiology, Classification, dan Diagnosis. *Am J Manag Care*. 2008;14:S79-S87)
- Pflugfelder S.C., Tseng S.C., Sanabria O., et al. 1998. *Evaluation of Subjective Assessments and Objective Diagnostic Tests for Diagnosing Tear-film Disorders Known to Cause Ocular Irritation*. Cornea;17:38-56.
- Reinoso R., Calonge M., Castellanos E., Martiono M., Fernandez I., Stern M.E., Corell A. 2011. *Differential Cell Proliferation, Apoptosis, and Immune Response in Healthy and Evaporative-Type Dry Eye Conjunctival Epithelia*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52(7): 4819-4828.
- Sangwan V.S., C.G.Tseng S. 2005. *New Perspectives in Ocular Surface Disorders. An Integrated Approach for Diagnosis and Management*. Indian J Ophthalmol. 49:153-68.
- Schein OD., Muñoz B., et al. 1997. *Prevalence of Dry Eye Among The Elderly*. Am J Ophthalmol. Dec 1997; 124(6):723-8.
- Singh, Paul dan Abhishek Singh. 2012. *Ocular Adverse Effects of Anti-cancer Chemotherapy and Targeted Therapy*. Journal of Cancer Therapeutics & Research 2012
- Tapinos N.I., Polihronis M., Tzioufas A.G., Skopouli F.N. 1998. Immunopathology of Sjogren's Syndrome. *Ann Med Interne (paris)*;149:17-24
- Taxol injection. 2011. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company. [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_taxol.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_taxol.pdf). Di akses pada tanggal 7 Desember 2012 pukul 20.40.
- Versura P., Campos E.C. 2005. *Menopause and Dry Eye. A Possible Relationship*. Gynecological Endocrinology. 20(5):289-98.
- Vitali C., Moutsopoulos H. M., Bombardieri S. 1994. *The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. Sensitivity and Specificity of Tests for Ocular and Oral Involvement in Sjogren's Syndrome*. Ann Rheum Dis 5310:637-47
- Yazdani C., McLaughlin T., Smeeding J.E., Walt J. 2001. *Prevalence of Treated Dry Eye Disease in a Managed Care Population*. Clin Ther. 23(10):1672-82.

