

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fisiologi Sistem Lakrimalis

2.1.1 Air Mata

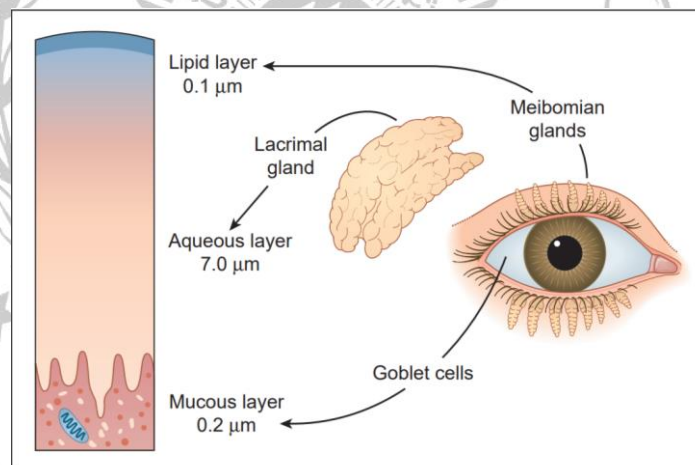
Air mata memiliki fungsi yang sangat penting untuk mata yaitu berfungsi sebagai pelindung dan pelumas permukaan bola mata. Dalam memenuhi fungsi tersebut, produksi, distribusi, dan pembersihan air mata ini diatur oleh suatu sistem yang dinamakan sistem lakrimasi (Pflugfelder & Stern, 2020).

Air mata disekresi oleh kelenjar lakrimal. Air mata bersifat sedikit basa, sebagian besar terdiri dari air dan sejumlah kecil garam, seperti natrium klorida, gula, urea, protein, dan lisozim (enzim bakterisidal). Rata-rata sekresi air mata yang normal adalah 0,5-2,2 ml dan pH air mata yang normal adalah 7,5.

Terdapat tiga jenis air mata yang memiliki biokimia yang berbeda-beda. Air mata basal biasanya ada di permukaan mata dan berfungsi untuk memberikan nutrisi, menjaga kenyamanan, dan membersihkan mata dari kotoran. Air mata refleks diproduksi sebagai respons terhadap iritasi, seperti bahan kimia atau benda asing, dan biasanya dihasilkan dalam jumlah yang lebih banyak daripada air mata basal. Air mata refleks berperan dalam membersihkan dan meredakan iritasi pada permukaan mata. Terakhir, ada air mata tertutup yang melumasi mata selama tidur (Angela Y. Chang & Boonkit Purt, 2022).

2.1.2 Lapisan Air Mata

Tear film atau lapisan air mata berperan sebagai barrier permukaan bola mata. Lapisan ini merupakan pelapis terluar yang melindungi permukaan mata pada kornea dan konjungtiva. Fungsi utama lapisan air mata adalah untuk menjaga penglihatan yang jernih. Lapisan ini terdiri dari beberapa komponen seperti air, protein, elektrolit, zat antimikroba, sitokin, lipid, dan musin. Lapisan film air mata memiliki volume sekitar 7,4 μL dan ketebalan sekitar 3,4 μm . Kelenjar meibom, kelenjar lakrimal utama, kelenjar lakrimal aksesoris, epitel kornea, epitel konjungtiva, dan sel goblet konjungtiva merupakan sumber komponen-komponen yang membentuk lapisan air mata.



(John F. Salmon MD, 2019)

Gambar 2.1 lapisan air mata

Lapisan air mata terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan *lipid*, lapisan *aqueous*, dan lapisan *mucous* (John F. Salmon MD, 2019).

1. Lapisan lipid

Lapisan ini disekresi oleh kelenjar meibom. Komposisi dari lapisan ini terdiri dari:

- a. Lapisan lipid bagian luar terdiri dari fase polar yang mengandung fosfolipid yang berdekatan dengan fase *aqueous-mucin*, dan fase non-polar yang mengandung lilin, ester kolesterol, dan trigliserida.
- b. Lipid polar terikat pada lipokalin dalam lapisan *aqueous*. Lipokalin merupakan protein kecil yang disekresikan yang memiliki kemampuan untuk mengikat molekul hidrofobik dan juga dapat berkontribusi pada viskositas air mata.
- c. Gerakan kelopak mata saat berkedip penting dalam pengeluaran lipid dari kelenjar. Ketebalan lapisan ini dapat ditingkatkan dengan berkedip secara paksa dan sebaliknya dapat dikurangi dengan jarang berkedip.

Fungsi dari lapisan lipid, yaitu:

- a. Untuk mencegah penguapan lapisan air dan mempertahankan ketebalan lapisan air mata.
- b. Bertindak sebagai surfaktan yang memungkinkan penyebaran lapisan air mata.
- c. Jika terdapat defisiensi lapisan ini dapat menyebabkan mata kering akibat terjadi penguapan.

2. Lapisan *aqueous*

Disekresi oleh kelenjar lakrimal. Komposisi dari lapisan ini terdiri dari:

- a. Air, elektrolit, *mucous* terlarut, dan protein.
- b. Faktor pertumbuhan yang berasal dari kelenjar lakrimal, produksinya meningkat sebagai respons terhadap cedera.
- c. Sitokin interleukin pro-inflamasi yang terakumulasi selama tidur saat produksi air mata berkurang.

Fungsi dari lapisan *aqueous* yaitu:

- a. Untuk menyediakan oksigen atmosfer ke epitel kornea.
- b. Aktivitas antibakteri karena adanya protein seperti IgA, lisozim, dan laktoferin.
- c. Untuk membersihkan kotoran dan rangsangan yang berbahaya serta memfasilitasi pergerakan leukosit setelah terjadi cedera.
- d. Untuk meningkatkan permukaan kornea secara optik dengan menghilangkan ketidakrataan kecil.

3. Lapisan *mucous*

Disekresi oleh sel goblet konjungtiva. Komposisi dari lapisan ini terdiri dari:

- a. Mucin adalah glikoprotein berat molekul tinggi yang dapat berupa transmembran atau sekretori.
- b. Mucin sekretori juga diklasifikasikan lebih lanjut menjadi berbentuk gel atau larut. Mereka diproduksi terutama oleh sel goblet konjungtiva dan juga kelenjar lakrimal.

- c. Sel epitelial permukaan kornea dan konjungtiva menghasilkan mucin transmembran yang membentuk glikokaliks (lapisan ekstraseluler).
- d. Pewarnaan pada epitel yang sakit dengan *rose bengal* menunjukkan bahwa transmembran dan gel pada lapisan mucous dan permukaan sel terbuka. Kerusakan pada sel epitel akan mencegah melekatnya lapisan air mata secara normal.

Fungsi dari lapisan *mucous* yaitu:

- a. Untuk menjaga kelembaban dengan mengubah epitel kornea dari permukaan yang permukaan hidrofobik menjadi hidrofilik.
- b. Pelumasan.
- c. Kekurangan lapisan *mucous* dapat menjadi ciri dari defisiensi air maupun evaporasi. Kehilangan sel goblet terjadi pada konjungtivitis sikatrik, kekurangan vitamin A, luka bakar kimia, dan keracunan akibat obat-obatan.

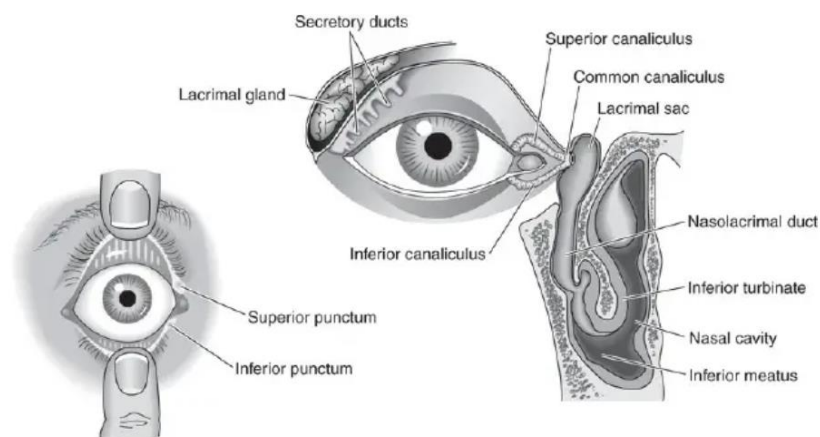
2.1.3 Sistem Lakrimalis

Sistem lakrimalis memiliki peran penting dalam menjaga kelembapan permukaan bola mata. Anatomi dan fisiologi sistem lakrimalis meliputi struktur-struktur yang terlibat dalam pembentukan dan pengaliran air mata. Aparatus lakrimalis memiliki dua fungsi utama, yaitu fungsi sekresi dan ekskresi (Brar et al., 2022).

Fungsi sekresi merupakan peran dari kelenjar lakrimal dan kelenjar lakrimal aksesori. Sedangkan fungsi ekskresi terjadi melalui puntum

lakrimalis, kanalikulus lakrimalis, sakus lakrimalis, dan duktus nasolakrimalis. Sistem sekresi dan ekskresi kelenjar lakrimalis berperan dalam memproduksi komponen lapisan air mata. Setiap mata mendistribusikan air mata dengan cara berkedip, yang bertujuan untuk menjaga keutuhan lapisan air mata, dan mengalirkan air mata dari permukaan bola mata (Forrester et al., 2016).

Kompleks lakrimalis terdiri dari organ-organ yang menghasilkan air mata yaitu kelenjar lakrimal utama dan kelenjar lakrimal aksesori. Kelenjar lakrimal utama terbagi menjadi dua bagian yakni lobus orbital dan lobus palpebra. Puntum, kanalikuli, sakus lakrimalis, dan duktus nasolakrimalis merupakan organ yang berfungsi untuk mengekskresikan air mata.



(Pul Riordan-Eva, 2017)

Gambar 2.2 Sistem drainase lakrimal

Struktur kelenjar lakrimal :

1. Bagian yang berbentuk almond bagian orbital terletak di fossa lakrimalis di segmen temporal atas anterior orbita, dipisahkan dari bagian palpebra oleh tanduk lateral otot levator palpebra.
2. Bagian palpebra yang lebih kecil terletak tepat di atas segmen temporal forniks konjungtiva superior. Saluran sekresi lakrimal, yang terbuka melalui sekitar 10 lubang kecil, menghubungkan bagian orbita dan palpebra kelenjar lakrimal dengan forniks konjungtiva superior.

Kelenjar lakrimal aksesori (kelenjar Krause dan Wolfring) terletak di substansia propria konjungtiva palpebra. Air mata mengalir dari kelenjar lakrimal melalui puncta dan kanalikuli atas dan bawah ke sakus lakrimalis, yang terletak di fossa lakrimalis. Saluran nasolakrimal berlanjut ke bawah dari sakus dan membuka ke meatus inferior rongga hidung, di samping turbinat inferior. Air mata diarahkan ke dalam puncta oleh daya tarik kapiler dan gravitasi serta oleh gerakan kelopak mata yang berkedip. Gabungan kekuatan tarikan kapiler di kanalikuli, gravitasi, dan aksi pemompaan oleh otot Horner, yang merupakan perpanjangan otot orbikularisokuli ke suatu titik di belakang kantung air mata, akan meneruskan aliran air mata ke duktus nasolakrimalis ke dalam hidung (Pul Riordan-Eva, 2017).

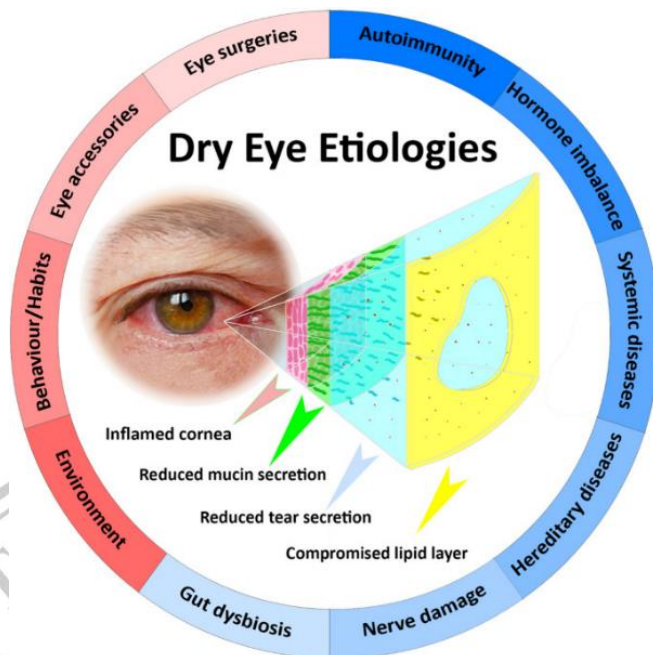
2.2 Dry Eye Disease

2.2.1 Pengertian

Definisi DED menurut TFOS DEWS II adalah “*Dry eye disease* merupakan penyakit multifaktorial pada permukaan mata yang ditandai dengan hilangnya homeostasis pada lapisan air mata, dan disertai dengan gejala mata, dimana ketidakstabilan lapisan air mata dan hiperosmolaritas, peradangan dan kerusakan permukaan mata, serta kelainan neurosensorik berperan sebagai etiologisnya” (Craig et al., 2017).

2.2.2 Etiologi dan faktor risiko

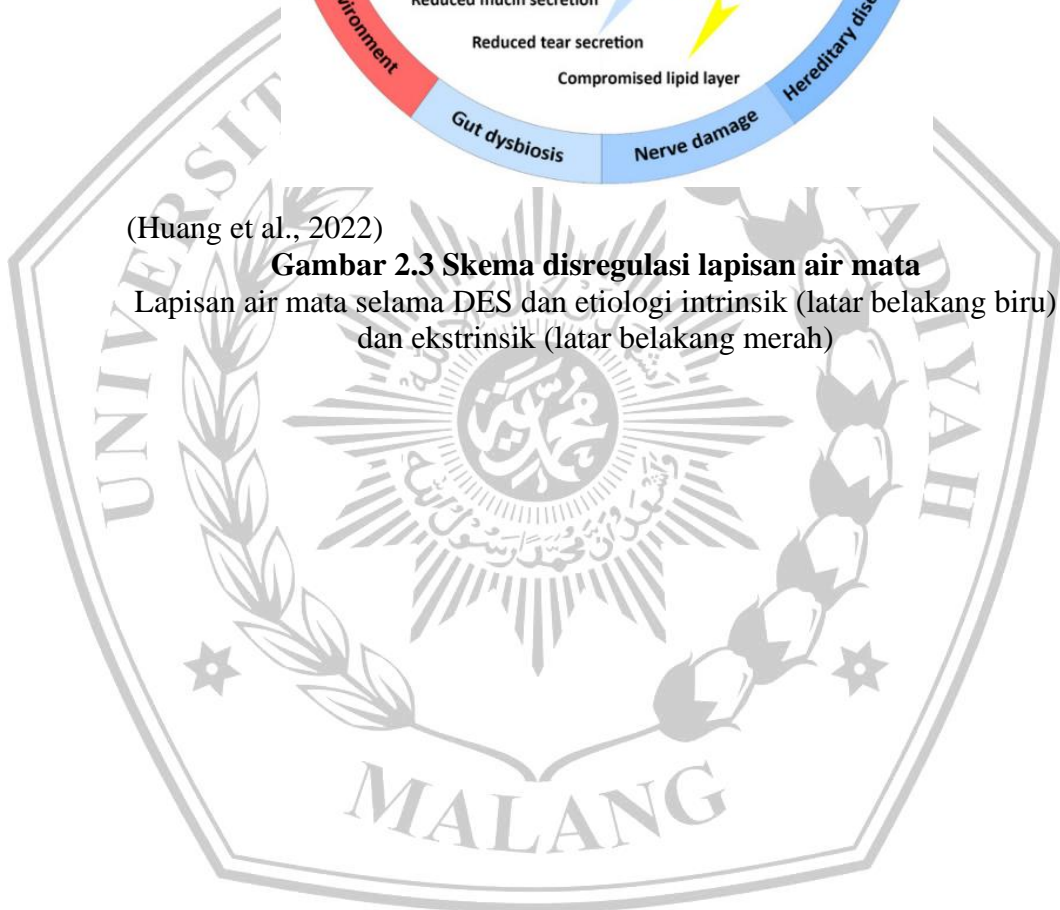
Terdapat banyak faktor telah ditemukan yang menyebabkan DED. Faktor-faktor tersebut dapat diklasifikasikan menjadi faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor dalam tubuh didefinisikan sebagai kondisi yang ada di dalam tubuh dan meliputi autoimunitas, ketidakseimbangan hormon, penyakit sistemik, penyakit bawaan, kerusakan saraf, dan disbiosis usus. Di sisi lain, faktor ekstrinsik berasal dari rangsangan yang terjadi di luar tubuh dan meliputi pengaruh lingkungan, perilaku atau kebiasaan, aksesori mata, serta operasi mata.



(Huang et al., 2022)

Gambar 2.3 Skema disregulasi lapisan air mata

Lapisan air mata selama DES dan etiologi intrinsik (latar belakang biru) dan ekstrinsik (latar belakang merah)



Tabel 2.1 Etiologi dan Faktor Risiko DED

Etiologi			Mekanisme
Autoimunitas	sindrom Sjörgen		- Limfosit dan makrofag menginfiltrasi kelenjar lakrimal
	Oftalmopati Graves		- ↑ sitokin inflamasi, ↑ kematian sel, ↓ sekresi air mata - Hormon tiroid berlebih - ↑ peradangan pada jaringan orbita - Secara mekanis kelopak mata terganggu, ↓ kecepatan berkedip, ↑ penguapan air mata - Autoantibodi menyerang kelenjar lakrimal, ↓ sekresi air mata
	Multiple sclerosis		- Konduksi impuls sensorik kornea yang buruk - ↓ sekresi air mata
Ketidakseimbangan hormon	Androgen		- Androgen berikatan dengan reseptor spesifik steroid pada sel epitel - ↓ androgen, disfungsi kelenjar lakrimal dan meibom, ↓ sekresi air mata, ↓ sekresi lipid, ↑ penguapan air mata
Penyakit sistemik	Diabetes mellitus		- ↑ HbA1c dalam serum darah - Kerusakan epitel kornea dan konjungtiva, disfungsi kelenjar air mata - Kematian sel goblet, ↓ sekresi musin, ↓ sekresi air mata
	Xerophthalmia		- Kekurangan vitamin A - ↓ sel goblet, ↓ sekresi mucin
Penyakit bawaan	<i>Familial dysautonomia</i>		- Gangguan neuron sensorik dan otonom - Kurangnya kontrol LFU, tidak ada air mata yang dihasilkan
Kerusakan saraf	serabut saraf VIP-IR		- Serabut saraf VIP-IR mengatur kelenjar lakrimal, kelenjar meibom, dan sel goblet - Kerusakan pada saraf itu sendiri atau pada neuron sensorik yang terkait menyebabkan ↓ sekresi air mata, ↓ sekresi lipid, ↓ sekresi musin
Disbiosis usus	Rasio <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>		- Perubahan rasio menyebabkan migrasi sel dendritik dan makrofag ke permukaan mata. - Kehadiran sel T yang merespons perubahan ini, menghasilkan sitokin pro-inflamasi - ↓ sel asinus dan sel goblet, ↓ sekresi air mata dan musin
Lingkungan	PM 2,5 dan Polutan gas	PM 10,	- Paparan yang terlalu lama dengan permukaan mata menyebabkan peradangan dan kerusakan - ↓ sel sekresi
	Kondisi cuaca ekstrim		- Angin kencang, kelembapan rendah, suhu tinggi, dan ketinggian - Stabilitas lapisan air mata ↓, penguapan air mata ↑.
Kebiasaan/perilaku	Rokok konvensional dan elektrik		- Paparan asap dari proses pembakaran - menyebabkan peradangan dan kerusakan pada permukaan mata. - ↓ kualitas dan kuantitas air mata
Aksesoris mata	Lensa kontak		- Gesekan mekanis, ↓ sel goblet, ↓ sekresi musin. - Kelenjar meibom rusak, ↓ sekresi lipid. - Stabilitas lapisan air mata, ↑ penguapan air mata
Operasi mata	LASIK, PRK, SMILE		- Kerusakan saraf sensorik dan sel goblet - ↓ kecepatan berkedip, ↓ produksi musin, ↓ sekresi air mata, ↓ stabilitas lapisan air mata, ↑ penguapan air mata

(Huang et al., 2022)

Selain faktor-faktor tersebut *dry eye disease* juga dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia. Produksi air mata akan mulai menurun seiring bertambahnya usia, dimulai setelah berusia lebih dari 30 tahun. Wanita di atas usia tersebut umumnya mengalami DED karena kekurangan hormon. Di sisi lain, prevalensi DED pada pria tidak sebanyak pada wanita karena mereka memiliki hormon androgen dalam jumlah yang memadai, sedangkan wanita hanya memiliki sedikit hormon androgen. Penuaan juga menyebabkan gangguan produksi air mata pada kelenjar Meibom dan Sebaceous, yang mengakibatkan ketidakstabilan film air mata dan penguapan berlebihan, sehingga menyebabkan *dry eye disease* (Soebagjo, 2019).

2.2.3 Patofisiologi

Mekanisme utama dari terjadinya DED disebabkan oleh hiperosmolaritas air mata dan ketidakstabilan film air mata. Hiperosmolaritas lakrimal ini menyebabkan kerusakan pada epitel permukaan dengan mengaktifkan kaskade inflamasi pada permukaan mata dan pelepasan mediator inflamasi ke dalam air mata. Kerusakan epitel melibatkan kematian sel oleh apoptosis, hilangnya sel goblet, dan gangguan musin yang mengakibatkan ketidakstabilan film air mata. Ketidakstabilan ini memperparah hiperosmolaritas permukaan mata dan dapat juga diprakarsai oleh beberapa etiologi, termasuk obat-obatan xerosis, xeroftalmia, alergi mata, penggunaan pengawet topikal, dan memakai lensa kontak. Lesi epitel yang disebabkan oleh mata kering

merangsang ujung saraf kornea, sehingga menyebabkan gejala ketidaknyamanan dan peningkatan berkedip (Soebagjo, 2019).

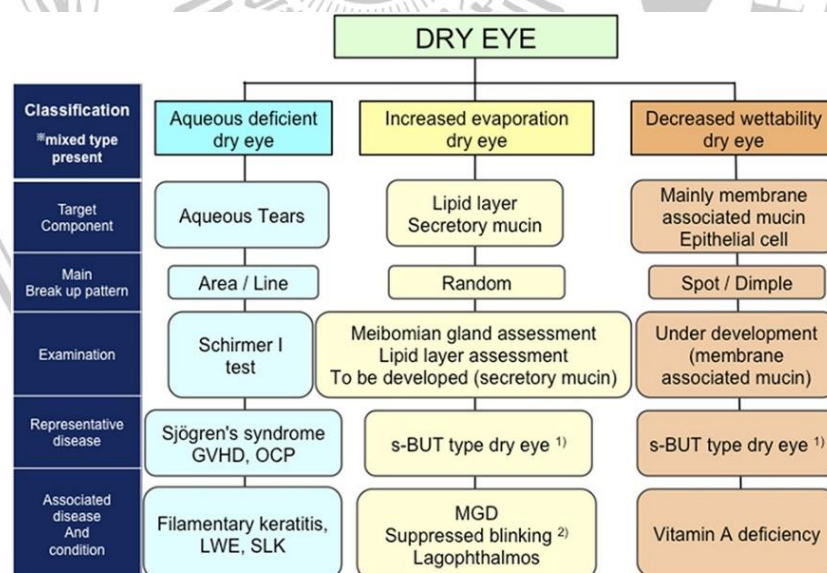
2.2.4 Gejala klinis

Pasien dengan DED paling sering mengeluhkan sensasi seperti berpasir (benda asing). Gejala umum lainnya adalah gatal, sekresi *mucous* yang berlebihan, ketidakmampuan memproduksi air mata, sensasi terbakar, fotosensitif, kemerahan, nyeri, dan kesulitan menggerakkan kelopak mata (Pul Riordan-Eva, 2017).

2.2.5 Klasifikasi

Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) telah mengklasifikasikan DED ke dalam dua jenis, yaitu aqueous deficient dry eye (ADDE) dan evaporative dry eye (EDE). ADDE adalah kondisi yang terkait dengan kegagalan fungsi kelenjar lakrimal dalam menghasilkan komponen aqueous yang cukup, sehingga menyebabkan kerusakan pada permukaan mata (kornea dan konjungtiva). Jenis DED ini sering ditemukan pada pasien dengan sindrom Sjogren, graft versus host disease (GVHD), ocular cicatricial pemphigoid (OCP), dan sindrom Steven-Johnson. Sementara itu, EDE berhubungan dengan peningkatan penguapan air mata yang sering terjadi pada disfungsi kelenjar Meibom/Meibom gland dysfunction (MGD), gangguan yang terkait dengan kelopak mata (seperti lagofthalmos atau penggunaan gadget), dan penggunaan lensa kontak (Casey & Marina, 2021; Wolffsohn et al., 2017)

Pada tahun *ADES* (*Asia Dry Eye Society*) mengelompokkan DED ke dalam tiga kategori berdasarkan perubahan yang terjadi pada lapisan air mata, yaitu DED yang disebabkan oleh defisiensi aqueous, peningkatan penguapan, dan penurunan kelembaban permukaan mata. Setiap komponen air mata (lipid, aqueous atau secretory mucin, dan membrane-associated mucin) memiliki pengaruh pada stabilitas lapisan air mata. Gangguan pada komponen lipid akan meningkatkan penguapan yang pada akhirnya menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata. Defisiensi aqueous, yang merupakan bentuk klasik dari mata kering seperti pada sindrom Sjogren, juga menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata. Sementara itu, defisiensi membrane-associated mucin mengurangi kelembaban kornea dan konjungtiva yang juga dapat menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata.



¹⁾s-BUT type dry eye: dry eye symptom/normal tear volume and no/slight staining ²⁾VDT related.

(Tsubota et al., 2020)

Gambar 2.4 Klasifikasi baru *dry eye disease* oleh Asia Dry Eye Society (ADES)

2.2.6 Diagnosis

Untuk membedakan antara DED, infeksi, dan alergi yang ketiganya memiliki gejala klinis yang serupa namun memerlukan penanganan yang berbeda, penting untuk melakukan diagnosis dengan cermat. Hal ini dapat dilakukan melalui pengumpulan informasi yang komprehensif seperti riwayat pasien, onset gejala, keluhan, faktor risiko (termasuk pekerjaan dan lingkungan), riwayat penyakit sistemik (seperti Grave's disease, Sjogren syndrome, diabetes mellitus, penyakit vaskular kolagen), dan riwayat pengobatan sebelumnya (Casey & Marina, 2021).

Evaluasi gejala DED dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai kuesioner seperti *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*, *McMonnies Questionnaire*, *Women's Health Study Questionnaire*, atau *Dry Eye-Related QoL score (DEQ)*. Keempat alat ukur tersebut telah diuji untuk memastikan validitas dan reliabilitasnya dalam skrining DED.

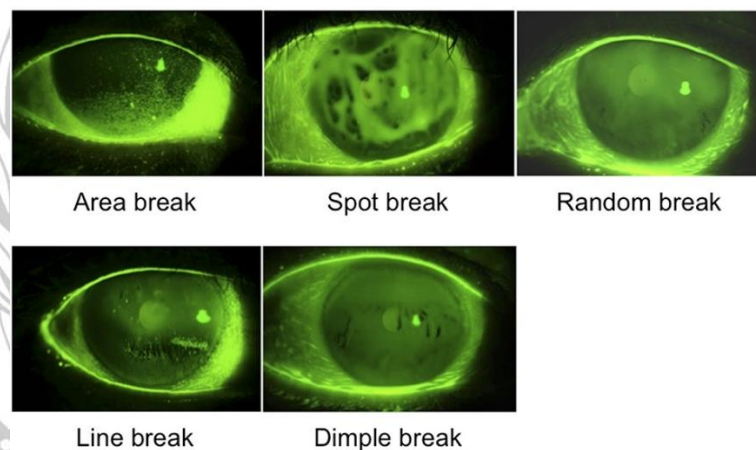
Setelah melakukan anamnesis, pemeriksaan oftalmologi yang bisa dilakukan meliputi *tear film break up time (TBUT)*, tes Schirmer, pewarnaan korneakonjungtiva, pemeriksaan margo palpebra, dan orifisium kelenjar Meibom. Pemeriksaan TBUT digunakan untuk mengevaluasi kestabilan lapisan air mata dengan menggunakan pewarna fluoresein 1%. Sejumlah kecil fluoresein ditetaskan, sekitar 1-2 L, menggunakan pipet atau kertas strip fluoresein. Setelah itu, pasien diminta untuk mengedipkan mata tiga kali agar zat pewarna dapat merata dengan air mata. (Tsubota, 2018) Waktu yang dibutuhkan dari kedipan terakhir

hingga munculnya bercak gelap di kornea diukur menggunakan stopwatch. Jika waktu tersebut kurang dari 10 detik, menunjukkan adanya mata kering pada pasien. Pemeriksaan sekresi air mata dapat dilakukan menggunakan tes Schirmer I (tanpa anestesi) dan pengukuran tinggi meniskus air mata (menisometri). Tes Schirmer I yang menghasilkan jumlah kurang dari 5 mm dalam waktu 5 menit, serta tinggi meniskus air mata kurang dari 0,25 mm, mengindikasikan penurunan sekresi air mata yang terjadi pada tipe ADDE pada DED.

Pemeriksaan palpebra dan margo palpebra mencakup evaluasi adanya entropion, ektropion, lagofthalmos, paralisis N.VII, serta obstruksi pada orifisium kelenjar Meibom. Selain itu, frekuensi berkedip juga penting untuk diperhatikan karena berkedip merupakan mekanisme alami mata dalam mendistribusikan air mata ke seluruh permukaan mata. Jika terjadi penurunan frekuensi berkedip, yang seringkali terjadi saat membaca atau menggunakan komputer, maka terjadi peningkatan evaporasi air mata yang pada akhirnya dapat menyebabkan dry eye disease tipe EDE.

Pewarnaan kornea dan konjungtiva dilakukan menggunakan slit lamp biomicroscopy. Beberapa jenis pewarnaan yang umum digunakan adalah fluorescein, lissamine green, dan rose bengal. Salah satu perkembangan terbaru dalam pendekatan diagnosis DED telah dilaporkan oleh Yokoi et al. yang menyebutkan bahwa pola kerusakan lapisan air mata fluorescein (FBUP) dapat digunakan untuk mengklasifikasikan

DED. Kerusakan lapisan air mata dapat terjadi karena peningkatan penguapan, penurunan volume air mata, dan penurunan kelembapan permukaan kornea. Detail gambaran tear film breakup pada tiap tipe DED dapat dilihat pada 2.4. Jika DED disebabkan oleh kekurangan air mata, maka pola dominan yang muncul adalah garis atau area yang rusak. Jika DED disebabkan oleh peningkatan penguapan, pola yang muncul adalah kerusakan yang acak. Sementara itu, DED yang disebabkan oleh penurunan kelembapan akan menunjukkan pola berupa bercak atau kerusakan berbentuk cekungan (Yokoi et al., 2017).



(Tsubota et al., 2020)

Gambar 2.5 Fluorescein breakup pattern

Berdasarkan kesepakatan ADES 2017, diagnosis DED dapat ditegakkan melalui evaluasi gejala klinis (menggunakan kuesioner) yang dikombinasikan dengan penilaian ketidakstabilan lapisan air mata (menggunakan pemeriksaan TBUT). Dalam skema yang disajikan dalam laporan ADES tahun 2020 (Gambar 2.4), dijelaskan berbagai jenis pemeriksaan yang dilakukan berdasarkan klasifikasi DED. DED tipe

defisiensi air mata dapat didiagnosis melalui pemeriksaan Schirmer I atau menisometri. Pada DED tipe defisiensi lipid, yang erat hubungannya dengan disfungsi kelenjar Meibom, pemeriksaan manual kelopak mata dapat membantu dalam diagnosis. Selain itu, walaupun jarang digunakan, lipid layer interferometry dapat digunakan untuk mengevaluasi penurunan ketebalan lapisan lipid pada pasien dengan DED.



Tabel 2.2 Tingkat keparahan *dry eye disease*:

Derajat keparahat dry eye	1	2	3	4
Ketidaknyamanan, keparahan, dan frekuensi	Ringan dan/atau episodic, terjadi karena stress lingkungan	Episodik sedang atau kronis, dengan atau tanpa stres	Sangat sering atau konstan tanpa stres	Berat dan/atau menyulitkan dan konstan
Gejala visual	Tidak ada atau ringan	Mengganggu dan/atau aktifitas terbatas, episodik	Mengganggu, Kronis dan/atau konstan, aktifitas terbatas	Konstan dan/atau mungkin menyulitkan
Injeksi konjungtiva	Tidak ada hingga ringan	Tidak ada hingga ringan	+/-	+ /++
Pewarnaan konjungtiva	Tidak ada hingga ringan	Bervariasi	Sedang hingga terwarna	Terwarna
Pewarnaan kornea (keparahan/lokasi)	Tidak ada hingga ringan	Bervariasi	Terwarna di sentral	Erosi punggata berat
Tanda pada kornea/air mata	Tidak ada hingga ringan	Debris sedikit, meniskus ↓	Keratitis filamen, mukus menggumpal, ↑ debris air mata	Keratitis filamen, mukus menggumpal, ↑ debris air mata, ulkus
Kelopak/kelenjar meibom	DKM bervariasi	DKM bervariasi	Sering	Trikiasis, DKM, keratinisasi, simblefaron
TBUT (detik) bervariasi ≤ 8 ≤ 5 segera	bervariasi	≤ 8	≤ 5	segera
Nilai Schirmer (mm/5 menit)	bervariasi	≤ 10	≤ 5	≤ 2

* Harus memiliki gejala dan tanda.

TBUT: *fluorescein tear break up time* ; DKM : defisiensi kelenjar meibom

Sumber : *The Internasional Dry Eye Workshop 2007*

(Michael A. Lemp et al., 2007)

2.2.7 Komplikasi

Pada awal gejala *dry eye disease*, penglihatan akan sedikit terganggu. Seiring dengan kondisinya yang semakin memburuk, ketidaknyamanan bisa menjadi mengganggu. Pada kasus yang parah, dapat terjadi ulserasi pada kornea, penipisan kornea, dan perforasi kornea. Sehingga, dapat terjadi infeksi bakteri sekunder. Jaringan parut dan pembuluh darah yang terbentuk pada kornea juga dapat menyebabkan penurunan penglihatan yang signifikan. komplikasi-komplikasi tersebut dapat mencegah dengan pemberian pengobatan secara dini (Pul Riordan-Eva, 2017).

2.3 Hubungan Jenis Kelamin dengan Dry Eye Disease

Menurut Sebagian besar penelitian, jenis kelamin perempuan berisiko lebih tinggi mengalami DED dibandingkan dengan Laki-laki. Dalam 17 studi epidemiologi yang dilakukan di negara-negara Asia dengan sampel yang lebih besar, terdapat temuan bahwa dalam 11 studi, prevalensi DED yang bergejala lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria, dengan perbedaan prevalensi berkisar antara 16% hingga hampir tiga kali lipat lebih tinggi. Sedangkan dalam 2 studi lainnya, tidak ditemukan perbedaan dalam prevalensi DED antara wanita dan pria. Selanjutnya, dalam 2 studi lainnya, terdapat risiko 43% hingga 67% lebih tinggi terjadinya DED pada pria (Sullivan et al., 2017).

Perbedaan terkait jenis kelamin dalam fisiologi mata telah ditemukan pada beberapa bagian mata, termasuk kelenjar meibom, kelenjar lakrimal, konjungtiva, kornea, serta struktur mata lainnya seperti ruang anterior, badan siliar, iris, lensa, retina, dan vitreous. Perbedaan fisiologis ini dapat

memengaruhi tingkat prevalensi DED yang berbeda antara wanita dan pria. Sebagai contoh, perubahan pada kornea terkait jenis kelamin terjadi selama siklus menstruasi, kehamilan, dan menopause, dan meliputi variasi ketebalan, hidrasi, kelengkungan, sensitivitas, dan pigmentasi endotel. Selain itu, juga terdapat perbedaan dalam toleransi penggunaan lensa kontak dan tingkat prevalensi hilangnya ketajaman visual yang lebih tinggi pada kelompok tertentu (Matossian et al., 2019).

Perbedaan jenis kelamin biologis yang memengaruhi struktur, fungsi, dan kesehatan okular dicatat dari tingkat molekuler hingga tingkat pengamatan fisiologis. Perbedaan tingkat molekuler meliputi perbedaan morfologi jaringan, ekspresi gen, sintesis protein, dan dinamika sel epitel. Perbedaan tingkat molekuler ini diterjemahkan menjadi perbedaan keluaran air mata, produksi lipid, sekresi mukus, stabilitas film air mata, kecepatan kedip, dan fungsi kekebalan okular, yang, jika bersifat patologis, dapat menyebabkan tanda dan gejala DED (Matossian et al., 2019).

Prevalensi DED menunjukkan bahwa wanita terkena lebih banyak daripada pria dan perbedaan ini semakin terlihat setelah menopause. Data tersebut menunjukkan bahwa hormon seks berperan dalam pathogenesis DED. Reseptor estrogen dan androgen ditemukan terdapat pada semua jaringan yang membentuk permukaan mata (konjungtiva, kornea, kelenjar lakrimal, dan kelenjar meibom. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa hormon seks steroid berkontribusi dalam menjaga keseimbangan dan fungsi permukaan

mata, meskipun mekanisme belum diketahui secara pasti (Matossian et al., 2019).

1. Pengaruh hormon seks terhadap *ocular surface*

Jaringan permukaan okular, termasuk kornea, konjungtiva, dan lapisan air mata kemungkinan besar dipengaruhi secara langsung oleh hormon seks. Lapisan musin disekresikan terutama oleh sel-sel konjungtiva dan fungsi utamanya adalah untuk menstabilkan lapisan air mata serta melumasi dan melindungi permukaan okular yang mendasarinya. Setiap gangguan dalam distribusi musin di atas permukaan okular, karena perubahan kepadatan sel goblet, dapat menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata dan mata kering (Prakash Maurya et al., 2021).

Androgen memiliki efek pada sel goblet konjungtiva dan dengan demikian mengatur produksi musin. Pada saat menstruasi, kornea dan konjungtiva dipengaruhi oleh perubahan fisiologis pada konsentrasi estrogen dan progesteron. Estrogen memiliki dampak negatif pada kornea karena kadar estrogen yang tinggi menyebabkan sensitivitas kornea menurun dan dengan demikian menyebabkan mata kering dan radang pada permukaan mata. Di sisi lain, estrogen memiliki dampak positif pada epitel konjungtiva karena meningkatkan pematangan sel epitel (Prakash Maurya et al., 2021; Truong et al., 2014).

2. Pengaruh hormon seks terhadap kelenjar meibom

Kelenjar meibom berperan dalam produksi dan sekresi lipid dalam meningkatkan tegangan permukaan dan meningkatkan stabilitas lapisan air

mata untuk mencegah penguapan lapisan air mata di bawahnya. Fungsi kelenjar meibom diketahui diatur oleh hormon seks. Androgen meningkatkan fungsi kelenjar meibom dan kualitas serta kuantitas lipid kelenjar meibom. Sebaliknya, estrogen dan progesteron menekan fungsi kelenjar air mata sehingga menurunkan produksi lipid (Prakash Maurya et al., 2021; Truong et al., 2014).

3. Pengaruh hormon seks terhadap kelenjar lakrimal

Fungsi utama kelenjar lakrimal adalah untuk mensintesis dan mengeluarkan protein, elektrolit, dan air, yang berkontribusi pada lapisan air mata. Sebagian dari fungsi dan struktur kelenjar lakrimal utama, dimediasi oleh hormon seks melalui regulasi transkripsi gen. Pada penelitian baru menunjukkan bahwa kelenjar lakrimal aksesori juga mengekspresikan gen untuk reseptor androgen dan estrogen. Androgen salah satu alasan atas variasi yang berhubungan dengan jenis kelamin dalam karakteristik kelenjar lakrimal dan memainkan peran penting dalam memodulasi morfologi, biokimia, biologi molekuler, dan sistem kekebalan tubuh. Sebaliknya, peran estrogen dan progesteron dalam kelenjar lakrimal belum diketahui secara jelas (Prakash Maurya et al., 2021; Truong et al., 2014).

2.4 Hubungan Usia dengan Dry Eye Disease

Penuaan dapat meningkatkan tingkat stres oksidatif di dalam tubuh dan berdampak pada menurunnya fungsi organ mata. Organ mata, terutama kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom, mengalami penurunan fungsi, yang

mengakibatkan berkurangnya kelembaban pada mata (Yoon et al., 2020). Seiring bertambahnya usia, terjadi peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang menyebabkan akumulasi ROS. Kadar ROS yang berlebihan disertai dengan kekurangan enzim superoksida dismutase (SOD), dapat merusak jaringan seperti DNA, lipid, dan protein. Hal ini mengakibatkan kerusakan pada lapisan lipid, kematian sel, dan penurunan fungsi seluler (Dogru et al., 2018).

Lapisan lipid memiliki peran penting dalam menjaga tingkat kelembaban pada mata dan mengurangi penguapan. Kerusakan yang parah pada lapisan lipid dan kelenjar meibom dapat menyebabkan penguapan lapisan air mata, yang mengakibatkan kekurangan dan ketidakstabilan air mata. Kelenjar meibom dan kelenjar lakrimal juga mengalami penurunan fungsi karena peningkatan kadar ROS, sehingga mempengaruhi kelembaban pada permukaan mata (Davalli et al., 2016). Hal ini dapat meningkatkan hiperosmolaritas air mata yang merupakan penyebab terjadinya *dry eye disease*.