

Tatalaksana Terkini pada Mata Kering Akibat Pengaruh Obat-obatan

Larin Laudita¹
 Maria Vincentia Jessica¹
 Kresten Desma Lina¹
 Santi Anugrahsari²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Keluhan iritasi tersering pada mata yang kerap membawa pasien untuk memeriksakan matanya, umumnya dikaitkan dengan mata kering. Penyakit mata kering atau dry eye disease (DED) merupakan penyakit yang dihubungkan dengan ketidakstabilan lapisan air mata akibat penyebab multifaktorial dimana prevalensi pada DED baik dengan gejala maupun tidak berkisar mulai dari 5% hingga 50%. Faktor yang menyebabkan terjadinya mata kering yaitu penggunaan obat-obatan secara topikal dan obat sistemik. Biasanya dengan penggunaan obat secara bersamaan dapat mengakibatkan mata kering. Pembuatan literatur ini berupa kajian kepustakaan dengan pendekatan deskriptif. Pencarian literatur menggunakan database online ilmiah yang mendukung pemberian data seputar topik yang diangkat sesuai judul, seperti PubMed dan Google Scholar dengan keyword yaitu "Current" AND "Management" AND "Dry Eye" AND "Influence of Drugs". Salah satu faktor penyakit mata kering bisa terjadi karena pengaruh obat-obatan. Pengaruh mata kering faktor obat-obatan yaitu obat sistemik maupun obat topikal. Tatalaksana mata kering yang dapat diberikan yaitu air mata buatan, meningkatkan volume lapisan pada air mata dan kelembapan pada permukaan okular.

Kata Kunci : mata kering, obat-obatan, tatalaksana terkini

Current Management of Dry Eyes Due to the Effect of Drugs

*Corresponding Author : Maria Vincentia Jessica

Corresponding Email : maria.2017fr068@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : November 11th, 2022

Revision date: April 17th, 2023

Accepted date : April 18th, 2023

Publish date : April 27th, 2023

Copyright (c) 2023 Jessica MV, Laudita L, Desma Lina K, Anugrahsari S



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

The most common complaints of irritation in the eyes that often bring patients to have their eyes checked are generally associated with dry eyes. Dry eye disease (DED) is a disease associated with tear film instability due to multifactorial causes where the prevalence of DED with or without symptoms ranges from 5% to 50%. Factors that cause dry eyes are the use of topical drugs and systemic drugs. This literature review is in the form of a literature review with a descriptive approach. This literature review uses a scientific online databases that support the provision of data on topics raised according to titles, such as PubMed and Google Scholar with the keywords "Current" AND "Management" AND "Dry Eye" AND "Influence of Drugs". One of the factors for dry eye disease can occur due to the influence of drug. The effect of dry eye is drug factors, namely systemic drugs and topical drugs. Treatment of dry eyes, which can be given artificial tears, increases the volume of the tear film and moisture on the surface of the eye.

Keywords: dry eyes, current management, drugs

How to Cite

Jessica MV, Laudita L, Desma Lina K, Anugrahsari S. Current Management of Dry Eyes Due to the Effect of Drugs. JMedScientiae. 2023;2(1) : 66-73. DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v2i1.2666>. Link: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2666>

Pendahuluan

Keluhan iritasi tersering pada mata adalah mata kering. Walaupun keluhan mata kering dapat ditangani, penyakit ini biasanya tidak dapat disembuhkan, sehingga menyebabkan kekhawatiran berlebih pada pasien. Hal lain yang perlu diketahui adalah mata kering merupakan salah satu penyebab penurunan fungsi visual dan dapat berperan terhadap hasil dari operasi kornea, katarak, dan refraksi.¹

Penyakit mata kering atau *dry eye disease* (DED) merupakan penyakit yang dihubungkan dengan ketidakstabilan lapisan air mata akibat penyebab multifaktorial dimana prevalensi pada DED baik dengan gejala maupun tidak berkisar mulai dari 5% hingga 50%. Prevalensi di negara-negara Asia Tenggara menunjukkan angka yang lebih tinggi dibandingkan dengan Inggris dan Amerika, berturut-turut adalah 52,4%, 20%, dan 14,5%. Beberapa faktor risiko DED adalah usia yang lebih tua, perempuan, dan ras Asia. Selain itu, penggunaan obat seperti terapi hormon, antidepresan, dan isoretinoin merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian DED.²

Penyakit mata kering merupakan penyakit multifaktorial pada lapisan air mata dan permukaan mata akibat kehilangan homeostasis dari *tear film*. Dimana terdapat peran dari peningkatan osmolaritas dari lapisan air mata dan inflamasi subakut dari permukaan mata sehingga mampu untuk menyebabkan berbagai keluhan seperti gangguan penglihatan, ketidaknyamanan, abnormalitas neurosensori, dan instabilitas dari lapisan air mata yang berpotensi merusak permukaan mata.^{3,4}

Faktor yang menyebabkan terjadinya mata kering yaitu penggunaan obat-obatan secara topikal dan obat sistemik. Biasanya dengan penggunaan obat secara bersamaan dapat mengakibatkan mata kering.⁵ Belakangan ini, teknik yang sudah dikembangkan digunakan untuk menyelidiki dan mendiagnosis berbagai tipe dan stadium dari DED (*dry eye disease*) untuk membantu menentukan protokol penanganan yang tepat. Hingga saat ini obat tetes mata atau salep lubrikan masih menjadi pengobatan utama untuk mengatasi gejala DED, namun pengobatan ini masih belum dapat menangani atau bahkan menghilangkan penyebab utama DED.⁶ Menurut Huang *et al.* (2022), terdapat beberapa prospek pengobatan terhadap DED di

masa depan yang cukup menjanjikan seperti terapi gen dan transplantasi fekal mikrobiota (FMT) sedangkan menurut Şimşek *et al.* (2018), Aragona *et al.* (2021), dan Mohamed *et al.* (2022), menyebutkan beberapa teknik atau cara terkini dalam penatalaksanaan DED seperti pemberian pengganti air mata/air mata buatan, pemberian asam hialuronat untuk meningkatkan stabilitas dari lapisan air mata, memperbaiki volume lapisan air mata dan memperbaiki karakteristik fungsional dengan meningkatkan volume lapisan air mata, kelembaban permukaan okular dan penyebaran cairan.^{7,8,9} Implementasi dari manajemen dan algoritma terapi sesuai dengan tingkat keparahan penyakit dapat disimpulkan ke dalam 4 langkah yaitu langkah pertama, langkah kedua, langkah ketiga dan langkah keempat.^{6,8,9}

Metode Penelitian

Metode pembuatan literatur ini berupa kajian kepustakaan. Pencarian literatur menggunakan database online ilmiah yang mendukung pemberian data seputar topik yang diangkat sesuai judul, seperti *PubMed* dan *Google Scholar* dengan keyword yaitu “*Current*” AND “*Management*” AND “*Dry Eye*” AND “*Influence of Drugs*”. Pencarian literatur kurun waktu pengambilan literatur dari tahun 2012-2022. Pencarian manual dilakukan dengan melihat judul dan abstrak artikel. Penelitian dilakukan pada manusia dan hewan tersedia dalam bentuk *full text* beserta literatur yang diambil dalam Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, didapatkan 297 hasil *PubMed* dan 439 hasil *Google Scholar* dari hasil tersebut dianalisis kesesuaian topik, metode penelitian, subjek penelitian, dan hasil dari penelitian tersebut.

Etiologi Mata Kering

Menurunnya produksi air mata, evaporasi berlebihan dari air mata, dan abnormalitas dari produksi mukus/lipid pada lapisan air mata dipercaya menjadi penyebab dari mata kering. Penyakit mata kering menjadi dua, yakni penyakit mata kering akibat defisiensi air mata dan penyakit mata kering akibat evaporasi. Defisiensi air mata akibat produksi air mata oleh kelenjar air mata yang kurang baik ditemukan pada populasi pasien usia tua, menopause, dan penyakit imun seperti sindrom Sjogren dan *rheumatoid arthritis*.¹⁰

Ketidakmampuan mata untuk memproduksi air mata dalam jumlah adekuat akan mencetuskan inflamasi pada permukaan mata yang terjadi akibat disfungsi dari lakrimal yang dalam hal ini akan memengaruhi perubahan komposisi dari cairan air mata dan stabilitas dari *tear film*. Inflamasi selanjutnya akan mengaktifkan sel inflamasi khususnya limfosit T. Aktivasi dari limfosit T akan menyebabkan inflamasi dari permukaan mata dan kelenjar air mata sehingga akan memengaruhi produksi dari air mata dan gejala mata kering, dimana peningkatan osmolaritas dari lapisan *aquos* menjadi ciri khas dari mata kering dan diketahui mampu menyebabkan dari inflamasi tersebut. Defisiensi air mata dalam hal ini dibagi atas penyebab sindrom Sjogren dan non sindrom Sjogren. Penyebab defisiensi air mata dalam hal ini adalah sindrom Sjogren (SS) yang dikarakteristikan dengan defisiensi dari lapisan *aquos* dan mulut kering. Infiltrasi progresif dari kelenjar lakrimal dan saliva oleh limfosit sehingga terjadi perubahan struktur dari kelenjar normal dan kehilangan fungsi menjadi dasar mengapa SS mampu menyebabkan mata kering. Penyebab non sindrom Sjogren yang kerap dihubungkan dengan kelainan kelenjar air mata diantaranya adalah defisiensi vitamin a, trokoma, sarkoidosis, dan limfoma.¹⁰

Penyakit mata kering akibat evaporasi disebabkan akibat adanya evaporasi hebat pada air mata yang kerap ditemukan pada kelainan permukaan kelopak mata dan adanya penurunan frekuensi dari mata berkedip. Evaporasi dari air mata dan mata kering kerap dihubungkan dengan lapisan lipid yang tidak adekuat. Ketidakadekuatan lapisan lipid dalam menjaga stabilitas dan mencegah evaporasi dari lapisan *aquos*. Penyebab paling sering pada penyakit mata kering akibat evaporasi adalah rosasea, blefaritis, dan disfungsi kelenjar meibomian. Selain itu, faktor lingkungan seperti cuaca yang kering, polusi udara, penggunaan lensa kontak, dan penurunan frekuensi berkedip akibat menyetir, menonton TV, serta bekerja di depan layar komputer meningkatkan risiko evaporasi.¹⁰

Prevalensi mata kering

Menurut studi populasi di Asia dan Eropa, prevalensi penyakit mata kering bervariasi, mulai dari 5% sampai 50%.¹¹ Terbatasnya penelitian mengenai penyakit mata kering di Asia khususnya dari Asia Tenggara.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan prevalensi dari mata kering sebanyak 21% sampai 73,5% berdasarkan kuesioner gejala. Prevalensi mata kering pada sebuah penelitian di provinsi bagian barat Indonesia, dengan rata-rata usia 37 tahun, serta menggunakan kuesioner *self-diagnostic* tanpa melibatkan pemeriksaan objektif, menunjukkan hasil 27,5%.¹²

Ras Asia dicetuskan menjadi faktor risiko signifikan dari penyakit mata kering bersamaan dengan peningkatan risiko akibat usia.^{3,11} Hal tersebut diakibatkan pada sebagian besar negara berkembang di Asia, terjadi perubahan gaya hidup akibat teknologi informasi, serta dikaitkan dengan perubahan cepat dari proses penuaan sehingga penyakit mata kering akan perlu menjadi perhatian pada generasi tua dan muda.¹¹ Usia pertengahan dan lanjut merupakan populasi yang paling rentan mengalami penyakit mata kering, hal tersebut dihubungkan dengan penggunaan lensa kontak, efek samping obat, penyakit autoimun, dan operasi refraktif. Peneliti telah menunjukkan penyakit mata kering dapat terjadi pada ras apapun serta lebih umum terjadi pada populasi perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Hal tersebut dikaitkan dengan proses menopause yang terjadi pada perempuan.³

Patofisiologi Mata Kering

Instabilitas air mata yang disertai dengan peningkatan osmolaritas air mata akan mengaktifkan jalur stres pada permukaan epitel mata dan sel imun, sehingga akan menginisiasi produksi dari molekul inflamasi yang akan menyebabkan siklus tanpa henti dan berujung pada penurunan fungsi air mata dan memperparah gejala. Siklus tanpa henti didukung oleh berbagai faktor baik ekstrinsik seperti lingkungan yang kering, maupun intrinsik seperti penuaan, autoimun, dan obat yang menyebabkan mata kering.¹³

Penelitian pada hewan dan pasien dengan mata kering telah menunjukkan bahwa kekeringan merupakan stres yang poten pada permukaan mata, dimana akan terjadi inisiasi respon sekunder yang akan menyebabkan siklus buruk tanpa henti. Stres hiperosmolar juga memiliki efek pro inflamasi pada epitel permukaan mata yang ditunjukkan dalam perannya mengaktifkan *mitogen-activated protein kinase* (MAPKs) yang berujung pada sekresi sitokin pro inflamasi (IL-1 β , TNF- α ,

dan IL-6), matriks metalloproteinase seperti MMP-3 dan MMP-9, dan induksi apoptosis. IL-1 β akan menstimulasi produksi TNF- α dan MMP-3. Selanjutnya TNF- α akan menstimulasi MMP-9 dan MMP-3 sebagai activator fisiologis dari MMP-9 dimana peran dari MMP-9 sendiri akan berkontribusi terhadap gangguan penghalang kornea dengan melisiskan persimpangan ketat di epitel superfisial. Sel epitel permukaan mata juga menghasilkan kemokin seperti CCL20, CXCL9, CXCL10 yang akan menarik sel inflamasi. Pada uji dengan hewan percobaan tikus, adanya penghapusan genetik atau blok secara farmakologi pada beberapa kemokin CCL20, CCR6, CXCR3 akan mencegah perkembangan dari penyakit permukaan mata yang disebabkan oleh kekeringan dan menurunkan patogenitas dari otreaktif sel T.^{13,14}

Salah satu ciri dari defisiensi lapisan *aquos* adalah metaplasia dan hilangnya sel goblet pada epitel konjungtiva. Penyakit seperti sindrom Steven-Johnson, *mucous membrane pemphigoid* (MMP), dan luka bakar akibat alkali kerap menyebabkan kehilangan sel goblet konjungtiva seluruhnya. Padahal sel goblet memiliki peranan dalam meregulasi imun. Percobaan dengan tikus menunjukkan tanpa adanya sel goblet, inflamasi konjungtiva dan toleransi imun terhadap antigen akan menurun. Hal ini menunjukkan peran penting dari sel goblet dalam menjaga imun pada permukaan mata.¹³

Manifestasi Klinis

Gejala dari mata kering umumnya tidak spesifik seperti kemerahan, rasa terbakar, sensasi benda asing, gatal, kelelahan, dan fotofobia.^{3,10,11} Gejala tipikal pada mata kering biasanya didapati adanya kemerahan konjungtiva dan kerusakan pada permukaan mata yang disertai dengan erosi punggata pada epitel. Kerap kali dijumpai adanya disfungsi dari kelenjar meibomian yang disertai dengan penebalan dari batas kelopak mata. Penekanan pada kelenjar mata bagian bawah dapat menunjukkan adanya sekret keruh, granular atau solid pada orifisium kelenjar meibomian yang terobstruksi. Blefaritis dan meibomitis dapat terjadi apabila terjadi apabila kelenjar meibom yang mengalami disfungsi disertai dengan inflamasi. Pada tahap akhir penyakit atau derajat keparahan yang berat, komplikasi dari

scarring konjungtiva dapat terjadi. Komplikasi berat pada mata kering umumnya jarang dan biasanya hanya ditemukan pada sindrom Sjogren primer atau sekunder. Hal tersebut dapat berakibat pada penurunan visus atau bahkan kebutaan.³

Faktor Pengaruh Mata Kering

Penyebab terjadinya mata kering adalah karena pengaruh paparan penggunaan obat seperti adanya obat topikal dan obat sistemik yang digunakan. Biasanya penggunaan obat secara bersamaan dengan jumlah lima atau lebih akan meningkatkan angka kejadian efek samping pada mata. Patofisiologi terjadinya mata kering yaitu :

1. Obat sistemik

Obat sistemik menyebabkan mata kering merah dan gatal karena produksi air mata menurun. Obat ini menimbulkan efek saraf dimana terjadi sekresi ke kornea yang mengalami inflamasi. Hal ini tentunya memberikan efek pada mata berupa mata kering merah dan gatal. Biasanya hal ini dipengaruhi karena adanya aktivitas anti-muskarin dari obat yang digunakan. Salah satu penyebabnya adalah obat anti blocker contohnya antidepresan, antipsikotik, anti parkinson. Efek dari mata kering pada obat sistemik biasanya obat dengan aktivitas antimuskarinik. Obat anti-muskarin ini biasanya mempengaruhi reseptor muskarin yang ada pada mata dan berikatan dengan protein g dikelenjar lakrimal dan sel penghasil mukus. Kejadian ini dapat menyebabkan pengurangan produksi air mata dan mengurangi stabilitas lapisan air mata. Selanjutnya pada penggunaan antihistamin terdapat pengaruh obat yaitu berupa kekeringan pada mata dan menyebabkan mata merah, penurunan keluaran aqueous humor pada kelenjar lakrimal sehingga menyebabkan mata pedih dan kurang cairan. Obat-obat sistemik ini biasanya juga berefek samping terhadap mulut kering, pernafasan dan efek pada mata lainnya. Terdapat mekanisme mata kering berdasarkan obat golongan adrenergik dimana obat ini merupakan golongan beta bloker dan agonis alfa yang menimbulkan perubahan dalam produksi air mata, sehingga air mata menjadi kering dan menyebabkan mata merah dan gatal hingga iritasi. Hal tersebut terjadi karena adanya mediasi oleh produksi protein kinase c dan konsentrasi ca ++ intraseluler. Beta blocker

juga akan menurunkan produksi aqueous dengan mengurangi kadar lisozim dan imunoglobulin a. Beta blocker juga menyebabkan iritasi mata.⁵ faktor yang dapat menyebabkan mata kering salah satu obat yaitu obat sistemik misalnya analgesic, antihistamin, antihipertensi, dekongestan, dan antipiretik. Mekanisme dalam pemakaian obat sistemik dalam jangka Panjang dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibon dan penguapan air mata secara berlebihan yang dapat mengakibatkan terjadinya mata kering.¹⁵

2. Obat topikal

Mekanisme obat topikal menyebabkan mata kering sedikit berbeda dari obat sistemik. Obat topikal dapat digunakan dengan

mengidentifikasi terlebih dahulu obat topikal, dapat di ubah dengan obat-obatan secara alternatif yang memungkinkan memiliki mekanisme kerja tanpa menimbulkan adanya efek samping pada mata. Penggunaan obat topikal dapat di berikan dengan mengurangi frekuensi pemberian untuk mencegah penyakit mata kering, jika menggunakan obat tetes topikal dapat menggunakan obat tanpa adanya bahan pengawet. Penggunaan obat yang dapat menyebabkan mata kering dapat mengganti obat dengan obat yang lainnya dan dapat menghindari obat tersebut.⁵ Obat mata secara topikal misalnya beta-blocker, prostaglandin, androgenik agonis, antivirus dan topikal okular NSAIDs.¹⁵

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Ekstrasi Artikel Penelitian

Penulis	Judul	Metode	Subjek	Hasil
White <i>et al.</i> (2020) ¹⁶	<i>treatment satisfaction among patients using anti-inflammatory topical medications for dry eye disease</i>	studi <i>cross-sectional</i>	207 pasien DED	Hasil penelitian menunjukkan 51% pasien puas dengan pengobatan <i>cyclosporine ophthalmic emulsion</i> 0,05% (CYC) dan 61% pasien puas dengan pengobatan <i>Lifitegrast Ophthalmic Solution</i> 5% (LIF)
Grosskreutz <i>et al.</i> (2015) ¹⁷	<i>Dry eye signs and symptoms persist during systemic neutralization of IL-1β by canakinumab or IL-17A by secukinumab</i>	Uji klinis rawat jalan acak dan uji kontrol placebo	71 pasien (18-85 tahun)	Hasil penelitian menunjukkan penghambat sistemik <i>IL-1β</i> atau <i>IL-17A</i> tidak memiliki efek pada tanda dan gejala dari mata kering
Zhang <i>et al.</i> (2017) ¹⁸	<i>Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells</i>	Kultur sel, analisa lipid, ANOVA satu arah	<i>Immortalized</i> (I) HMGECS	Hasil penelitian menunjukkan bahwa pilocarpine dan timolol menyebabkan penurunan ketergantungan dosis dalam kelangsungan hidup IHMGEC.
Ozdemir <i>et al.</i> (2022) ¹⁹	<i>Patient medication preferences for managing dry eye disease: the importance of medication side effects</i>	Studi <i>cross-sectional</i>	139 pasien klinik mata kering	Hasil penelitian menunjukkan bahwa durasi gejala rasa terbakar/menyengat merupakan faktor penting saat memilih obat. Memasukkan preferensi pasien dalam keputusan pengobatan berpotensi meningkatkan penerimaan pasien terhadap rejimen pengobatan.
Amador <i>et al.</i> (2022) ²⁰	<i>Gene therapy in the anterior eye segment</i>	Gambaran umum dari berbagai tinjauan pustaka	Hewan coba	Pendekatan terapi gen diyakini sebagai terapi di masa mendatang yang menjanjikan bagi berbagai penyakit yang berkembang pesat
Watane <i>et al.</i> (2021) ²¹	<i>Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye</i>	Studi populasi	10 individu dengan gejala mata kering	Berdasarkan perubahan klinis dari waktu ke waktu: 5 individu dilaporkan mengalami perbaikan gejala mata kering setelah 3 bulan menjalani terapi FMT
Fraunfelder <i>et al.</i> (2012) ²²	<i>The role of medications in causing dry eye</i>	Studi <i>cross-sectional</i>	596 pasien (50-54 tahun)	Hasil penelitian menunjukkan pasien DED meningkat seiring bertambahnya usia. Penggunaan antidepresan, antihipertensi, dan obat-obatan untuk mengobati hiperplasia prostat jinak juga dikaitkan dengan peningkatan risiko DED.
Nichols <i>et al.</i> (2019) ²³	<i>Safety and tolerability of lifitegrast ophthalmic solution 5.0%: pooled</i>	RCT (<i>Randomized Controlled Trials</i>)	2464 partisipasi	Hasil penelitian menunjukkan solusi oftalmik <i>Lifitegrast</i> 5.0% tampaknya aman dan ditoleransi dengan baik untuk pengobatan

Sheppard <i>et al.</i> (2021) ²⁴	<i>analysis of five randomized controlled trials in dry eye disease A water-free 0.1% cyclosporine A solution for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase 2B/3 ESSENCE study</i>	Studi klinis prospektif	162 pasien	penyakit mata kering. Jatuhkan kenyamanan dengan <i>Lifitegrast</i> yang ditingkatkan dalam 3 menit setelah berangsur-angsur. <i>Topical water-free cyclosporine A formulation</i> (larutan tetes mata <i>CyclAsol 0.1%</i>) efektif dalam mengobati tanda dan gejala DED. Secara signifikan mengurangi pewarnaan kornea dan konjungtiva.
Pucker <i>et al.</i> (2016) ²⁵	Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome	Metodologi standar Cochrane	43 peserta	Hasil menunjukkan air mata buatan berbasis asam poliakrilat 0,2 % secara konsisten lebih efektif dalam mengobati gejala pada mata kering dari pada air mata buatan yang berbasis polivinil alkohol 1,4 %. air mata buatan OTC umumnya dapat di gunakan secara aman, tetapi bukan tanpa adanya efek samping.

Tatalaksana Terkini pada Mata Kering

Belakangan ini, teknik yang sudah dikembangkan digunakan untuk menyelidiki dan mendiagnosis berbagai tipe dan stadium dari DED (*dry eye disease*) untuk membantu menentukan protokol penanganan yang tepat. Hingga saat ini obat tetes mata atau salep lubrikan masih menjadi pengobatan utama untuk mengatasi gejala DED, namun pengobatan ini masih belum dapat menangani atau bahkan menghilangkan penyebab utama DED.⁶

Menurut Huang *et al.* (2022), terdapat beberapa prospek pengobatan terhadap DED di masa depan yang cukup menjanjikan seperti:

1. **Terapi gen**, memungkinkan adanya perubahan urutan genetik dalam jaringan dan sel. Pada umumnya digunakan DNA, mRNA, siRNA, miRNA atau *antisense oligonucleotides* (ASO) untuk mengganti sel atau jaringan target yang rusak untuk memulihkan gen yang bertanggung jawab atas perkembangan penyakit. siRNA merupakan nukleotida untuk menekan ekspresi reseptor transien potensial saluran kation subfamili V 1 (TRPV1). TRPV1 adalah reseptor nyeri dan respon yang dimediasi di neuron sensorik ditemukan berhubungan dengan perkembangan inflamasi dan nyeri neuropatik. Pemberian obat tetes mata siRNA, berpotensi menghasilkan penurunan TRPV1 di jaringan okular dan mengurangi peradangan dan meningkatkan sekresi air mata. Efisiensi dari terapi ini masih dalam penyelidikan.
2. **Transplantasi fekal mikrobiota (FMT)**, merupakan transplantasi fekal yang diambil dari pendonor yang sehat ke traktus

intestinal penderita. Komposisi mikroba usus penderita dapat disesuaikan agar menyerupai pendonor yang sehat sehingga memberi manfaat kesehatan. Hal ini dilakukan karena ditemukan bahwa DED memiliki keterkaitan terhadap disbiosis usus dan teknik FMT memiliki potensi yang relevan dan praktis untuk pengobatan.

Menurut Şimşek *et al.* (2018), Aragona *et al.* (2021), dan Mohamed *et al.* (2022), menyebutkan beberapa teknik atau cara terkini dalam penatalaksanaan DED. Diagnosis dan pengobatan dari DED selanjutnya cukup menantang dikarenakan kurangnya penilaian atau pemeriksaan klinis dan luasnya variasi dari gejala DED. Pemberian pengganti air mata/air mata buatan sudah sering digunakan sebagai pengobatan DED untuk memperbaiki gejala namun pengobatan ini tidak secara khusus dirancang untuk memperbaiki gejala tetapi mencegah penambahan gejala.⁸

Asam hialuronat digunakan untuk meningkatkan stabilitas dari lapisan air mata, memperbaiki volume lapisan air mata dan memperbaiki karakteristik fungsional dengan meningkatkan volume lapisan air mata, kelembaban permukaan okular dan penyebaran cairan.⁸

Implementasi dari manajemen dan algoritma terapi sesuai dengan tingkat keparahan penyakit dapat disimpulkan ke dalam 4 langkah:⁹

Langkah pertama, dengan perubahan lingkungan, pendidikan, modifikasi diet (termasuk suplementasi asam lemak oral esensial seperti omega-3 dan omega-6), identifikasi dan potensi modifikasi/ eliminasi obat sistemik dan topikal yang mengganggu, penambahan berbagai jenis lubrikan mata (jika terdapat MGD (*meibomian gland dysfunction*)), kemudian pertimbangkan suplemen

yang mengandung lipid), kebersihan kelopak mata dan kompres hangat.⁹ Pada studi penelitian terbaru, peneliti menemukan hubungan antara rasio omega-6 bahkan omega-3 dengan stabilitas lapisan air mata yang mana peningkatan rasio ini membuat gejala dari DED menjadi berlebihan. Kemudian para peneliti menemukan bahwa tanda dan gejala DED membaik dengan peningkatan asupan suplemen omega-3. Hal ini dikarenakan menjadi mediator utama mekanisme anti inflamasi. Belakangan ini omega-3 sudah dapat diaplikasikan secara topikal dalam bentuk tetes mata sehingga memberi keuntungan untuk memperbaiki inflamasi okular pada DED. Derivat omega-3 memainkan peran yang signifikan dalam proteksi saraf dan regenerasi, baik saat digunakan sendiri atau bersamaan dengan NGF atau faktor pigmen derivat epitelium. Penggunaan vitamin B12 juga menunjukkan perbaikan penyembuhan epitel kornea dan regenerasi saraf.^{6,8} Glikoprotein seperti musin contohnya *Lacritin* dan *Lubricin* merupakan pelumas yang secara alami terdapat pada permukaan mata dan berfungsi melindungi permukaan mata terhadap pergesekan akibat kedipan mata. Pemberian tetes mata *Lacritin* atau *Lubricin* akan memperbaiki tanda dan gejala dari DED.⁶

Langkah kedua, pengobatan yang termasuk dalam langkah kedua berupa perawatan *tea tree oil* untuk Demodex, air mata buatan tanpa pengawet (untuk menghindari efek toksik dari pengawet), sumbat punktus, alat untuk melembabkan ruang mata dan kacamata untuk menjaga kelembaban dan suhu mata, pengaplikasian obat salep pada malam hari, menghilangkan sumbatan dari kelenjar meibom menggunakan alat penghangat seperti *Lipiflow*, *intense pulsed light therapy*, dan pengobatan topikal seperti kortikosteroid, antibiotik, *secretagogues*, immunomodulator non glukokortikoid (siklosporin dan takrolimus), obat antagonis LFA-1 (lifitegrast) dan makrolid oral atau antibiotik tetrasiklin.⁹ Menggunakan energi termal atau mekanik melalui *intense pulsed light therapy* dan *vectored thermal pulsation* untuk mengembalikan aliran normal meibum.⁶ Pengobatan kortikosteroid dengan potensi molekul tinggi-sedang telah terbukti efektif namun memiliki efek samping yang cukup signifikan dan serius, oleh karena itu penggunaan jangka panjang tidak dianjurkan. Penggunaan steroid ringan seperti hidrokortison sangat diindikasikan untuk pasien dengan DED yang mana pengobatan anti inflamasi jangka panjang dianjurkan. Perawatan ini dapat dianggap lebih aman daripada jenis molekul kortikosteroid lain, namun tetap harus melakukan pemeriksaan tekanan intraokular dan status lensa

selama dilakukannya perawatan.⁸ Strategi pengobatan DED didasarkan pada stimulasi produksi air mata dibandingkan dengan substitusi air mata. Pengstimulasian kelenjar lakrimal dilakukan secara kimiawi untuk memproduksi air mata menggunakan obat neurostimulator.⁶

Jika pilihan pengobatan diatas tidak adekuat, pemicu sekresi oral, tetes mata serum *allogenic*, lensa kontak yang kaku dan lunak perlu dipertimbangkan sebagai tambahan perawatan.

Langkah ketiga,⁹ baru-baru ini strategi perawatan DED berdasarkan stimulasi produksi air mata dibandingkan substitusi air mata. Stimulasi kelenjar lakrimal secara kimiawi untuk memproduksi air mata dengan menggunakan obat neurotransmitter. Beberapa obat berperan sebagai pemicu sekresi musin, meningkatkan sekresi musin dari sel goblet konjungtiva dan/atau meningkatkan jumlah sel goblet dan memberikan hasil perbaikan yang baik.⁶ Penggunaan anti inflamasi dan/atau immunosupresif dianggap sebagai salah satu pendekatan pengobatan efektif pada penanganan DED.⁶

Jika terdapat bukti klinis dari komplikasi yang lebih parah berhubungan dengan mata kering, maka perlu dipertimbangkan penambahan perawatan dan ini dikategorikan sebagai langkah keempat.

Langkah keempat, berupa pemberian kortikosteroid topikal untuk penggunaan jangka panjang, cangkok membran amnion, pembedahan oklusi punktus, dan pendekatan pembedahan seperti (tarsorrhaphy, transplantasi kelenjar air liur).⁹ Sel punca mesenkim efektif dalam penanganan DED dengan meningkatkan aktivitas dari kelenjar lakrimal setelah modulasi dari polarisasi makrofag dan kemudian menekan inflamasi di kelenjar lakrimal. Selain itu, sel punca mesenkim meningkatkan pemulihan sel goblet konjungtiva dan produksi air mata.⁶

Ekstraksi membran amnion memiliki substansi bermanfaat seperti sitokin, faktor pertumbuhan dan kolagen yang mempercepat penyembuhan kornea dan mengurangi kemungkinan inflamasi permukaan okuler. Seperti komponen thimosin B4 yang secara natural terdapat di permukaan okuler yang memicu penyembuhan permukaan okuler dan menghambat inflamasi akibat sitokin. Keuntungan dalam perawatan tanda dan gejala okuler DED dapat terindikasi setelah penggunaan terapi hormon topikal. Efek potensial pada DED dapat dijelaskan dengan kehadiran dari reseptor hormon seks pada meibom dan kelenjar lakrimal yang meregulasi fungsi dari kelenjar-kelenjar tersebut.⁶ N-Asetilsistein adalah turunan alami dari asam amino L-Sistein dengan sifat

mukolitik, antikolagenolitik, anti inflamasi, dan antioksidan. Hasil klinis menunjukkan setelah dilakukan pengaplikasian N-Asetilsistein topikal, menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan pada tanda dan gejala DED.⁶

Visomitin adalah obat antioksidan yang terakumulasi dalam sel dan menurunkan kerusakan produksi berlebih pada reaktif oksigen oleh mitokondria. Visomitin juga menurunkan produksi TNF alpha dan IL-6 dan meningkatkan perlindungan kornea. Kemudian penggunaan penghambat selektif Tivanisiran pada percobaan klinis untuk penanganan DED menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam menurunkan nyeri dan rasa tidak nyaman pada okuler. Osmoprotektan adalah molekul yang terbentuk secara alami yang menurunkan konsentrasi dari garam organik intraseluler. Molekul ini diselidiki untuk menurunkan hiperosmolaritas air mata yang berhubungan dengan DED.⁶

Kesimpulan

Penyakit mata kering merupakan penyakit yang dapat terjadi karena beberapa faktor, salah satu faktor penyebabnya adalah pengaruh dari obat-obatan, yaitu obat sistemik dan obat topikal. Penurunan produksi air mata dapat menimbulkan efek saraf yang mengalami inflamasi pada sekresi kornea. Biasanya dipengaruhi adanya aktivitas antimuskarinik dari obat yang di gunakan. Obat topikal yang dapat menyebabkan mata kering di karena penggunaan obat lebih sering dan pemakaian jangka panjang dapat diberikan dengan mengurangi frekuensi pemberian. Pengobatan yang dapat diberikan pada mata kering yaitu obat tetes mata atau salep lubrikan, pemberian pengganti air mata/air mata buatan, meningkatkan volume lapisan pada air mata dan kelembapan pada permukaan okular.

Daftar Pustaka

1. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, *et al.* Dry eye syndrome preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2018;126(1):286–334.
2. Casey A, Marina S. Klasifikasi, diagnosis, dan pengobatan saat ini untuk penyakit mata kering: Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2018;12(2):640–4.
3. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2015;112(5):71–82.
4. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, *et al.* TFOS DEWS II

- definition and classification report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):276–83.
5. Sholihah NI. Literature Review: Mata kering akibat obat-obatan. *Bhamada: Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan (E-Journal)*. 2022;13(1):38-42.
 6. Mohamed HB, El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;7-11.
 7. Huang R, Su Caiying, Fang L, Lu Jiaqi, Chen J, Ding Y. Dry eye syndrome: Comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol*. 2022;42:3265.
 8. Aragona P, Giannaccare G, Mencucci R, Rubino P, Cantera E, Rolando M. Modern Approach to the Treatment of Dry Eye, A Complex Multifactorial Disease: A P.I.C.A.S.S.O Board Review. *Br J Ophthalmol*. 105(2021): 449-51.
 9. Simşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48: 312.
 10. Phadatare SP, Momin M, Nighojkar P, Askarkar S, Singh KK. A comprehensive review on dry eye disease: Diagnosis, medical management, recent developments, and future challenges. *Advances in Pharmaceutics*. 2015;2015:1–12.
 11. Tong L, Lim L, Tan D, Heng WJ, Lim J, Chan C, *et al.* Assessment and management of dry eye disease and meibomian gland dysfunction: Providing a Singapore framework. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2021;10(6):530–41.
 12. Noor NA, Rahayu T, Gondhowiardjo TD. Prevalence of dry eye and its subtypes in an elderly population with cataracts in indonesia. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:2143–50.
 13. Pflugfelder SC, Paiva CSde. The pathophysiology of dry eye disease: What we know and future directions for research. *Ophthalmology*. 2017;124(11 suppl):S4–S13.
 14. Ling J, Chan BC-L, Tsang MS-M, Gao X, Leung PC, Lam CW-K, *et al.* Current advances in mechanisms and treatment of dry eye disease: Toward anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional Chinese medicine. *Frontiers in Medicine*. 2022;8.

15. Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol.* 2012;2012:285851.
16. White DE, Zhao Y, Jayapalan H, Machiraju P, Periyasamy R, Ogundele A. Treatment satisfaction among patients using anti-inflammatory topical medications for dry eye disease. *Dovepress Clinical Ophthalmology.* 2020;14: 875-83.
17. Grosskreutz CL, Hockey HU, Serra D, Dryja TP. Dry eye signs and symptoms persist during systemic neutralization of IL-1 β by canakinumab or IL-17A by secukinumab. *Cornea Journal.* 2015;34(12):1551-1556.
18. Zhang Y, Kam WR, Liu Y, Chen X, Sullivan D. Influence of pilocarpine and timolol on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea Journal.* 2017;36(6):719-724.
19. Ozdemir S, Yeo SWJ, Lee JJ, Bhaskar A, Finkelstein E, Tong L. Patient medication preferences for managing dry eye disease: the importance of medication side effects. *Springer Nature.* 2022;15:679-90.
20. Amador C, Shah R, Ghiam S, Kramerov AA, Ljubimov AV. Gene therapy in the anterior eye segment. *Epub PMC.* 2022;22(2):104-31.
21. Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, Dermer H, Day JO, Banerjee S, Galor A. Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye. *Elsevier.* 2021;233:90-100.
22. Fraunfelder TF, Sciubba JJ, Mathers DW. The role of medications in causing dry eye. *Journal of Ophthalmology.* 2012;2012:1-12.
23. Nichols KK, Donnenfeld DE, Karpecki MP, Hovanesian AJ, Raychaudhuri A, Shojaei A, Steven Zhang. Safety and tolerability of lifitegrast ophthalmic solution 5.0%: Pooled analysis of five randomized controlled trials in dry eye disease. *European Journal of Ophthalmology.* 2019;29(4): 394-401.
24. Sheppard JD, Wirta DL, McLaurin E, Boehmer BE, Ciolino JB, Meides AS, Schlüter T, Ousler GW, Usner D, Krösser S. A water-free 0.1% cyclosporine A solution for treatment of dry eye disease: Results of the randomized phase 2B/3 ESSENCE) study. *Cornea.* 2021;40(10):1290-1297.
25. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;2.