



Efek Tetes Mata Kombinasi Sodium Hialuronat dan *Hydroxypropyl-Guar* terhadap Stabilitas Lapisan Air Mata pada Mata Kering Terkait Sindrom Sjögren

Indira Priya Darsini,¹ Lukman Edwar,¹ Iris Rengganis,² Lisnawati,³ Joedo Prihartono⁴

¹Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, ²Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo,

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, ⁴Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menilai stabilitas lapisan air mata pada mata kering terkait sindrom Sjögren (SS) yang diberi terapi tetes mata kombinasi sodium hialuronat 0,1% (SH) dan *hydroxypropyl (HP)-guar*, atau monoterapi tetes mata sodium hialuronat (SH). Sebanyak 17 pasien SS dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok pertama mendapat kombinasi SH dan *HP-guar*, kelompok kedua mendapat terapi SH. NIKBUT, Schirmer, skor pewarnaan okular, dan sitologi impresi, serta keluhan subjektif dinilai sebelum dan sesudah pemberian obat. Setelah terapi selama 28 hari, terdapat peningkatan median NIKBUT, Schirmer, skor pewarnaan okular, densitas sel Goblet, dan perbaikan keluhan subjektif pada mata kering terkait SS.

Kata kunci: *Hydroxypropyl (HP)-guar*, NIKBUT, mata kering, sindrom Sjögren, sodium hialuronat

ABSTRACT

The objectives of the study is to assess the stability of dry eye LAM associated with Sjögren syndrome (SS) during combination therapy of sodium hyaluronate 0.1% (SH) and hydroxypropyl (HP)-guar, or monotherapy sodium hyaluronate (SH). A total of 17 SS patients in this study were divided into 2 groups. The first group received a combination of SH and HP-guar while the second group received SH therapy. NIKBUT, Schirmer, ocular staining score, and impression cytology, as well as subjective complaints was assessed before and after drug administration. After 28 days of therapy, there was a median increase in NIKBUT, Schirmer, ocular staining scores, Goblet cell density, and subjective complaints on SS-related dry eyes. Indira Priya Darsini, Lukman Edwar, Iris Rengganis, Lisnawati, Joedo Prihartono. Effects of Sodium Hyaluronate + Hydroxypropyl-Guar Eye Drops on the Stability of Eye Layer in Dry Eye Associated with Sjögren Syndrome

Keywords: Dry eye, hydroxypropyl (HP)-guar, NIKBUT, Sjögren syndrome, sodium hyaluronate

Latar Belakang

Sindrom Sjögren (SS), atau yang biasa dikenal dengan "epitelitis autoimun", merupakan kelainan sistem imun kronis progresif yang spesifik menyerang kelenjar eksokrin dan mukosa.^{1,2} Keadaan ini memiliki ciri khas infiltrasi dan destruksi sel mononuklear kelenjar lakrimal dan saliva, yang berakibat menurunkan fungsi sekresi.³

Sindrom Sjögren pertama kali dilaporkan oleh Mikulicz pada tahun 1892, dapat terjadi secara primer ataupun sekunder dengan kondisi autoimun lain seperti *rheumatoid arthritis* (RA), lupus eritematosus sistemik, sklerosis, dan polimiositis.⁴⁻⁶ Gejala klinis SS

bervariasi mulai dari gejala klasik mata kering (*keratoconjunctivitis sicca*) dan mulut kering (xerostomia); hingga gejala ekstraseluler yang melibatkan banyak sistem organ.⁷ Komplikasi SS dapat menurunkan fungsi dan kualitas hidup penderitanya.¹

Sindrom Sjögren merupakan penyakit autoimun urutan kedua terbanyak setelah RA, mempengaruhi hampir 4 juta penduduk di Amerika Serikat.¹ Bjerrum, dkk.⁸ melaporkan prevalensi SS pada populasi umum sebesar 0,1- 0,4%. Sembilan dari 10 penderita SS adalah wanita, dengan puncak usia mendekati 40 tahun.^{9,10} Di Asia, prevalensi SS dilaporkan mencapai 0,77% di Republik Rakyat Cina dan

0,03% di Jepang.⁷

Mata kering merupakan manifestasi klinis penting pada penderita SS.¹¹ Studi retrospektif Akpek,¹² dkk. menyebutkan 25,9% dari 220 pasien mata kering memiliki penyakit autoimun penyerta, di mana 10,9% di antaranya merupakan SS primer. Survei oleh *Sjögren's Syndrome Foundation* melaporkan bahwa keluhan mata kering merupakan aspek yang sangat mengganggu dan menghambat kegiatan sehari-hari penderita SS.¹³ Berdasarkan etiologinya, *International Dry Eye Workshop* (DEWS) mengelompokkan mata kering terkait SS ke dalam tipe defisiensi akuos.¹⁴ Proses inflamasi dipercaya memegang

Alamat Korespondensi email: irisrengganis@yahoo.com

HASIL PENELITIAN

peranan penting dalam patogenesis mata kering, dengan derajat lebih berat pada penderita SS dibandingkan populasi non-SS.¹⁵

Dalam menjaga integritas permukaan okular, lapisan air mata (LAM) yang stabil bergantung pada 3 jenis komponen, yaitu lipid, musin, dan akuos.¹⁶ Destruksi kelenjar lakrimal pada SS menyebabkan infiltrasi limfosit serta pelepasan sitokin dan mengakibatkan penurunan *basic* dan *reflex tearing* yang merupakan suplai utama komponen air mata.¹⁴ Rangkaian inflamasi ini disebabkan oleh keadaan hiperosmolaritas dan instabilitas LAM, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel epitel pada permukaan okular, termasuk sel Goblet.¹⁷ Peningkatan osmolalitas serta kekeringan epitel kornea akibat kurangnya lubrikasi okular juga dipercaya menjadi faktor yang memperberat kondisi mata kering pada SS.¹⁸ Terlepas dari penyebabnya, gangguan salah satu atau lebih komponen air mata akan memberikan keluhan subjektif mata kering seperti mata merah, rasa terbakar, fotofobia, ataupun rasa mengganjal; serta temuan klinis berupa instabilitas LAM yang ditandai dengan skor uji Schirmer rendah, singkatnya *tear film break-up time* (TFBUT), rendahnya skor pewarnaan okular (*ocular staining score*), dan menurunnya densitas sel Goblet.^{16,19}

Berbagai tetes mata air mata buatan (*artificial tears*) telah terbukti efektif pada mata kering terkait SS, dan masih bersifat paliatif serta memiliki tujuan utama mengurangi gejala subjektif akibat mata kering.²⁰ Sodium hialuronat merupakan polimer alami yang tidak mengubah kondisi epitel konjungtiva normal seperti golongan air mata buatan lain. Sodium hialuronat terbukti mampu meningkatkan stabilitas lapisan air mata (LAM) dan penyembuhan epitel kornea, serta menurunkan laju evaporasi. Aragona, dkk.²¹ menyebutkan penggunaan topikal SH jangka panjang dapat memperbaiki kerusakan okular, dibuktikan pada perbaikan skor sitologi impresi. Kemampuan SH yang lebih baik dalam memproteksi epitel kornea dibandingkan *hydroxyethylcellulose* ataupun *phosphate-buffered saline* membuat obat ini digunakan secara luas pada mata kering pada SS.²²

Berbagai tetes mata lubrikan yang beredar saat ini memiliki cara kerja berbeda dan dipercaya berhubungan dengan stabilitas

LAM, menjaga kejernihan permukaan okular dan penurunan osmolaritas.²³ Kemajuan teknologi saat ini berfokus pada proteksi permukaan okular melalui stabilisasi LAM dan memperpanjang TFBUT. Salah satu caranya adalah dengan penambahan hidrogel seperti *hydroxypropyl (HP)- guar* dalam formulanya.²³

Tetes mata S merupakan golongan lubrikan yang mengandung *polyethylene glycol* 400 (PEG 400) dan *propylene glycol* sebagai demulsen, yang dilaporkan terbukti efektif sebagai terapi mata kering. Tetes mata ini mengandung *hydroxypropyl-guar (HP-guar)* 0,18% yang apabila terpapar permukaan okular dan air mata (pH ~7.5) akan berfungsi sebagai *gelling agent* yang mampu membentuk lapisan tipis dengan viskositas tinggi dan bahan bioadhesif yang bersifat protektif terhadap lapisan okular.²⁴ Dengan bahan aktif yang dikandungnya, tetes mata lubrikan S mampu memberikan perlindungan permukaan okular lebih lama yang dibuktikan dengan hasil TFBUT yang lebih panjang, dan memungkinkan terjadinya perbaikan epitel okular yang terjadi akibat kondisi mata kering.¹⁶

Rumusan Masalah

Hingga saat ini belum ada penelitian klinis acak terkontrol yang menilai efek pemberian tetes mata lubrikan mengandung *HP-guar* sebagai terapi mata kering akibat SS. Hal tersebut menimbulkan pertanyaan yang mendasari penelitian ini, yaitu apakah pemberian tetes mata lubrikan dengan *HP-guar* dapat melindungi permukaan okular yang dinilai dari TFBUT, skor pewarnaan permukaan okular, uji Schirmer, keluhan subjektif pasien, dan densitas sel Goblet yang dinilai dengan sitologi impresi?

Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai perubahan stabilitas lapisan air mata (LAM) pada penderita mata kering terkait sindrom Sjögren (SS) yang diberi monoterapi tetes mata sodium hialuronat (SH) atau kombinasi tetes mata SH dan tetes mata lubrikan dengan *hydroxypropyl(HP)-guar*.

2. Tujuan Khusus

- Membandingkan hasil *tear film break-up time* (TFBUT) pada pasien mata kering terkait SS antara yang diberi monoterapi



tetes mata SH dan yang diberi kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar*.

- Membandingkan skor pewarnaan permukaan okular pasien mata kering terkait SS antara yang diberi monoterapi tetes mata SH dan yang diberi kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar*.
- Membandingkan hasil uji Schirmer pada pasien mata kering terkait SS antara yang diberi monoterapi tetes mata SH dan yang diberi kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar*.
- Membandingkan densitas sel Goblet pada pasien mata kering terkait SS antara yang diberi monoterapi tetes mata SH dan yang diberi kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar*.
- Membandingkan keluhan subjektif pasien mata kering terkait SS antara yang diberi monoterapi tetes mata SH dan yang diberi kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar*.

Hipotesis Penelitian

- Pasien mata kering terkait SS yang diberikan kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar* memiliki *tear film break-up time* (TFBUT) yang lebih panjang dibandingkan dengan kelompok pasien yang diberikan monoterapi SH.
- Pasien mata kering terkait SS yang diberikan kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar* memiliki skor pewarnaan permukaan okular yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pasien yang diberikan monoterapi SH.
- Pasien mata kering terkait SS yang diberikan kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar* memiliki hasil uji Schirmer yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien yang diberikan monoterapi SH.
- Pasien mata kering terkait SS yang diberikan kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar* memiliki densitas sel Goblet yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pasien yang diberikan monoterapi SH.
- Pasien mata kering terkait SS yang diberikan kombinasi tetes mata SH dan *HP-guar* memiliki keluhan subjektif yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok pasien yang diberikan monoterapi SH.

METODOLOGI

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinis tidak berpasangan dengan randomisasi, tidak



HASIL PENELITIAN

tersamar. Alokasi subjek kelompok terapi dilakukan secara acak untuk menilai perubahan stabilitas lapisan air mata (LAM) sebelum dan sesudah pemberian kombinasi SH dan *hydroxypropyl (HP)-guar* atau monoterapi sodium hialuronat (SH) selama 28 hari pada pasien dengan mata kering terkait sindrom Sjögren (SS).

Waktu dan Tempat Penelitian

Pengambilan sampel pada penelitian ini berlangsung dari bulan Januari hingga Maret 2017, setelah didapatkan surat keterangan lolos kaji Etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, (FKUI) - Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM). Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam Divisi Alergi-Imunologi RSCM dan Poliklinik Mata Divisi Infeksi dan Imunologi, RSCM Kirana. Pemeriksaan sitologi impresi dilakukan di Divisi Sitopatologi, Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM.

Populasi dan Subjek Penelitian

1. Populasi Target dan Terjangkau

Populasi target adalah pasien mata kering terkait SS primer atau sekunder. Populasi terjangkau adalah pasien mata kering terkait SS primer atau sekunder yang datang berobat ke Poliklinik Penyakit Dalam Divisi Alergi-Imunologi RSCM, yang selanjutnya dikonsultasikan ke Poliklinik Mata RSCM Kirana. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif hingga jumlah sampel terpenuhi.

2. Sampel Penelitian

Penentuan besar sampel adalah berdasarkan pada batas kepercayaan sebesar 95% atau alfa 5%. Sesuai penelitian Aguilar, dkk,⁵⁴ ditentukan perbedaan waktu *tear film break-up time* (TFBUT) yang berbeda bermakna, yaitu sebesar $2,83 \pm 0,74$ detik.

Perhitungan besar sampel menggunakan formula statistik berikut.⁵⁵ :

$$R_1 = R_2 = Z \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{(X_1 - X_2)} \right]^2$$

Keterangan:

- n1 = jumlah sampel kelompok kontrol monoterapi SH
- n2 = jumlah sampel kelompok yang menggunakan tetes mata SH dan *HP-guar*

- $Z\alpha = 1,96$ berdasarkan batas kemaknaan $\alpha 0,05$
- $Z\beta = 0,84$ berdasarkan *power* penelitian 80%
- SD = simpangan baku terbesar TFBUT dari hasil penelitian serupa sebelumnya, yaitu $\pm 0,74$
- $X1-X2$ = selisih minimal nilai TFBUT antara kelompok *HP-guar* dan kontrol yang dianggap bermakna, ditentukan oleh peneliti berdasarkan kurva TFBUT adalah 2,83

Nilai n didapatkan sebesar 14,45 ~ 16 unit mata per kelompok. Mengingat SS merupakan kondisi sistemik, setiap subjek akan melibatkan 2 mata pada kelompok yang sama. Randomisasi dilakukan pada subjek dan bukan pada mata. Diperhitungkan bila jumlah *drop out* sebesar 20%, maka jumlah sampel per kelompok menjadi 20 mata (10 subjek per kelompok).

3. Kriteria Inklusi

- Subjek memenuhi kriteria *American Congress of Rheumatology* (ACR) untuk SS primer atau sekunder dengan diagnosis yang ditegakkan oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Poliklinik Penyakit Dalam, RSCM, dengan pemeriksaan serologi positif, memenuhi minimal 1 dari 3: anti SS-A (Ro) dan/atau anti SS-B (La) atau *rheumatoid factor* (RF) positif atau *antinuclear antibody* (ANA) dengan titer $\geq 1/320$.
- Subjek dengan diagnosis mata kering dengan temuan klinis berupa; uji Schirmer I tanpa anestesi ≤ 5 mm/menit, skor pewarnaan okular ≥ 3 , dan keluhan subjektif mata kering.¹⁵
- Subjek dengan usia 20 tahun – 60 tahun.
- Subjek bersedia mengikuti penelitian sampai akhir.

4. Kriteria Eksklusi

- Subjek dengan riwayat pemakaian lensa kontak.
- Subjek dengan riwayat operasi kornea atau operasi kelopak mata.
- Subjek dengan penyakit penyerta lain, selain sindrom Sjögren.
- Subjek yang menggunakan obat-obatan yang dapat mempengaruhi produksi air mata seperti obat penenang, anti-depresan, *inhibitor monoamine oxidase*, *dopaminergics*, neuroleptik,

benzodiazepin, *antiserotonergic*, antiemetik, obat tidur, *beta-blockers*, dan terapi hormon.

- Bila subjek wanita; sedang hamil, menyusui atau sudah *menopause*.⁵⁶
- Subjek dengan riwayat *punctal plug* atau penggunaan obat tetes mata selain air mata buatan.⁵⁶

5. Kriteria Drop Out

Subjek dengan data *follow up* tidak lengkap karena meninggal, tidak datang kontrol pada saat yang telah ditentukan atau mengundurkan diri, dan subjek dengan kepatuhan buruk pemakaian obat (hasil pengisian *checklist* hingga akhir penelitian <75%).

Pengukuran dan Intervensi

1. Sebelum Perlakuan

Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi akan menjalani pemeriksaan mata secara umum. Data awal diambil setelah dilakukan penilaian keluhan subjektif pasien dengan pengisian kuisisioner OSDI, pemeriksaan NIKBUT, Schirmer I, pewarnaan permukaan okular, dan sitologi impresi.

2. Penilaian Keluhan Subjektif Pasien

Penilaian keluhan subjektif mata kering dilakukan dengan pengisian kuisisioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) yang meliputi keluhan berupa gangguan penglihatan dan faktor pemicu mata kering. Keluhan subjektif dikelompokkan dengan 5 skala (0-4). Total skor OSDI dinilai pada skala 0 sampai 100, dengan skor yang lebih tinggi mewakili derajat mata kering (skor 0-12= bukan mata kering, 13-22= ringan, 23-32= sedang, >32= berat).⁵⁸

3. Tear Film Break up Time (TFBUT)

Pemeriksaan TFBUT dilakukan dengan cara non-invasif (*non-invasive keratograph break up time*/NIK BUT) menggunakan alat *Occlus Keratograph 5M™* yang memiliki ukuran waktu (detik). Subjek duduk tegak dengan posisi mata melihat lurus tepat ke bagian dalam alat, kemudian subjek diminta berkedip dan kelopak mata diminta dipertahankan tetap terbuka. Waktu antara kedipan terakhir sampai timbul distorsi pantulan jaring-jaring akan dihitung.

4. Uji Schirmer I

Uji Schirmer I dilakukan menggunakan kertas Schirmer dengan panjang 35 mm dan lebar

HASIL PENELITIAN



5 mm, tanpa obat anestesi topikal. Subjek diminta melirik ke atas, lalu sakus inferior dikeringkan dengan kertas tisu. Kertas Schirmer dilipat sesuai tempat lipatnya (5 mm dari ujung kertas), lalu pada 1/3 lateral sakus inferior diletakkan bagian pendek kertas Schirmer. Subjek lalu diminta menutup mata selama 5 menit, lalu kertas Schirmer dilepas, dan diukur panjang bagian kertas yang basah, dimulai dari tepi garis lipatan, menggunakan mistar. Nilai normal adalah > 5 mm.

5. Pewarnaan Permukaan Okular

Penilaian pewarnaan okular dilakukan berdasarkan *grading Sjögren International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)*.⁴⁸ Penilaian pewarnaan kornea dilakukan dalam menit ke-4 hingga 8 setelah penetasan larutan *fluorescein*. Erosi epitel pungata (*punctate epithelial erosion/PEE*) yang terwarnai akan dihitung dan dinilai. Apabila tidak terdapat PEE (skor = 0), 1-5 PEE (skor=1), 6-30 PEE (skor=2), PEE >30 (skor = 3). Poin tambahan diberikan apabila: (1) PEE di dalam area 4 mm diameter kornea; (2) terdapat 1 atau lebih filamen pada permukaan kornea; atau (3) terdapat 1 atau lebih titik konfluen pada permukaan kornea. Total skor pewarnaan kornea (skor PEE + poin tambahan) dicantumkan di dalam kotak pada formulir *grading SICCA*. Total skor maksimal untuk masing-masing kornea adalah 6.

Pemeriksaan dilanjutkan dengan pewarnaan konjungtiva dengan penetasan larutan *lissamine green* 0,1% (Akriti, India) pada forniks konjungtiva kedua mata. Penilaian dilakukan menggunakan *slit lamp* dengan magnifikasi x 10 dan filter densitas normal. Penilaian dilakukan dalam 2 menit pertama, sebelum zat warna *lissamine green* mulai memudar, meliputi: 0-9 titik (derajat = 0), 10-32 titik (derajat = 1), 33-100 titik (derajat = 2), >100 titik (derajat = 3). Penilaian antara konjungtiva bulbar nasal dan temporal dilakukan secara terpisah dengan total skor maksimum 3 untuk masing-masing area, atau total skor 6 untuk masing-masing mata. Total dari *ocular staining score* (OSS) dari masing-masing mata adalah jumlah skor dari pewarnaan kornea dan konjungtiva, yaitu dengan skor maksimal 12. *Staining pterigium*, pinguekula, dan artefak tidak dimasukkan ke dalam penilaian.

6. Sitologi Impresi Konjungtiva

Pengambilan sampel untuk sitologi impresi dilakukan 15 menit setelah pemeriksaan

NIK BUT. Pemeriksaan menggunakan kertas filter *cellulose nitrate* berukuran 3 mm x 6 mm yang memiliki pori-pori 0,45 µm. Pemeriksaan ini dilakukan dengan penetasan anestesi topikal tetrakain (Pantocain 0,5%). Kertas *cellulose nitrate* ditempelkan di konjungtiva nasal dan temporal menggunakan pinset anatomis selama 3-5 detik. Kertas kemudian diangkat dengan cara gerakan mengelupas yang kemudian akan dimasukkan ke dalam wadah cawan patri berisi alkohol 96% sebagai media fiksasi. Pewarnaan dilakukan dengan *periodic acid schiff* (PAS) dan hasil akan dinilai menggunakan mikroskop. Densitas sel Goblet dinilai dengan menghitung sel Goblet yang terdapat pada seluruh lapang pandang besar per *sheet*. Penilaian densitas sel Goblet dilakukan secara tersamar oleh 1 orang pemeriksa yang sudah berpengalaman dan tidak mengetahui perlakuan subjek.

7. Setelah Perlakuan

Setelah 28 hari pemakaian obat, dilakukan penilaian ulang keluhan subjektif pasien, NIK BUT, uji Schirmer I, pewarnaan permukaan okular, dan sitologi impresi. Selama penelitian, evaluasi pemakaian dan efek samping obat dilakukan oleh peneliti sebanyak 3 kali. Evaluasi dilakukan melalui telepon terhadap subjek dan keluarga subjek. Pemeriksaan dilakukan oleh pemeriksa yang sama dengan pemeriksa sebelumnya.

Definisi Operasional

1. Sindrom Sjögren ditegakkan berdasarkan kriteria *American Congress of Rheumatology* tahun 2012.³⁷
2. Penilaian subjektif gejala mata kering menggunakan kuesioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI). Total skor OSDI dinilai pada skala 0 sampai 100, dengan skor yang lebih tinggi mewakili derajat mata kering (skor 0-12= bukan mata kering, 13-22= ringan, 23-32= sedang, >32=berat).⁵⁸
3. *Non-invasive keratograph break up time* (NIK BUT) adalah pemeriksaan TFBUT untuk menilai stabilitas lapisan air mata menggunakan alat *keratograph* yang dilakukan oleh 1 pemeriksa, dan dinilai dalam satuan detik. Nilai normal adalah > 10 detik.
4. Uji Schirmer I adalah pemeriksaan untuk menilai sekresi air mata dengan menggunakan kertas Schirmer dan dilakukan oleh 1 orang pemeriksa, tanpa anestesi. Nilai normal apabila >5 mm.

5. Pemeriksaan pewarnaan permukaan okular adalah pemeriksaan untuk menilai integritas epitel kornea dan konjungtiva. *Ocular staining score* dilakukan berdasarkan *grading Sjögren International Collaborative Clinical Alliance* (SICCA).
6. Densitas sel Goblet adalah jumlah sel Goblet pada seluruh lapang pandang per *sheet* yang dihitung oleh pemeriksa ahli di laboratorium patologi anatomi FKUI-RSCM.
7. Satu bulan adalah lama waktu penetasan obat, yaitu 4 minggu atau 28 hari.

Alat dan Bahan Penelitian

1. *Slit lamp*
2. Kertas Schirmer
3. *Oculus Keratograph* 5M™
4. Tetes mata *fluorescein* 2% (*Fluorescein*)
5. Kertas *lissamine green* 1,5% (Akriti, India)
6. Kertas saring *cellulose nitrate*, pori-pori 0,45 µm, diameter 47 mm
7. Tetes mata anestesi topikal *tetracaine hydrochloride* 0,5%
8. Larutan *water for injection* sebagai pembilas
9. Tetes mata SH 0,1%
10. Tetes mata *HP-guar*
11. Cawan petri
12. Pinset anatomis
13. Alkohol 96%
14. Mikroskop
15. Gelas objek
16. Pewarna *periodic acid schiff* (PAS)

Analisis Data

Data penelitian ini diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak *Microsoft Excel* dan *SPSS (Statistical Package for the Social Science)* 21.0 for Windows. Karakteristik demografis dan klinis awal antar kedua kelompok untuk variabel numerik disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan baku bila distribusi data normal, atau dalam bentuk median dan kisaran bila distribusi data tidak normal. Pengukuran sebelum dan setelah perlakuan diuji normalitasnya dengan uji Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk.

Perbedaan nilai variabel pada skor OSDI, NIK BUT, uji Schirmer, skor pewarnaan permukaan okular, densitas sel Goblet antara kedua kelompok diuji dengan *student t-test* tidak berpasangan apabila distribusi data normal, dan dengan uji Mann-Whitney apabila distribusi data tidak normal.



HASIL PENELITIAN

HASIL PENELITIAN

Pengambilan Data

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Januari hingga Maret 2017 pada pasien mata kering terkait SS yang berobat ke poliklinik Mata RSCM Kirana. Dalam kurun waktu tersebut didapatkan 18 pasien mata kering terkait SS dengan 36 sampel mata sesuai kriteria inklusi. Dua sampel mata dari 1 subjek pada penelitian ini *drop out* karena subjek memutuskan untuk mengundurkan diri dari penelitian, sehingga jumlah total subjek yang mengikuti penelitian ini adalah 17 pasien dengan 34 sampel mata. Analisis akhir sitologi impresi dilakukan pada

32 mata dari 17 pasien karena terdapat kerusakan slide pada 2 pasien (subjek nomor 3 dari kelompok A, dan subjek nomor 13 dari kelompok B), sehingga slide tidak dapat dibaca. Observasi dilakukan sebanyak 2 kali yaitu hari ke-0 (sebelum perlakuan) dan 28 hari setelah pemakaian obat. Alur subjek penelitian dapat dilihat pada diagram.

Karakteristik Dasar

Karakteristik dasar subjek penelitian ini terangkum dalam tabel 1. Terlihat kesetaraan variabel jenis kelamin, usia, dan durasi penyakit subjek pada kedua kelompok. Subjek

penelitian ini terdiri dari 1 orang laki-laki dan 16 orang perempuan, dengan usia rata-rata subjek, yaitu 41,44 tahun, dan rentang usia subjek antara 20 hingga 55 tahun.

Nilai *mean* skor OSDI, dan median NIKBUT, Schirmer, dan densitas sel Goblet sebelum perlakuan dapat dilihat pada tabel 2. Skor OSDI sebelum perlakuan menunjukkan distribusi normal secara statistik sehingga dilakukan analisis menggunakan *T-test* tidak berpasangan. Uji normalitas menunjukkan distribusi tidak normal pada variabel NIKBUT, uji Schirmer, dan densitas sel Goblet pada kedua kelompok, sehingga pada variabel tersebut dilakukan analisis statistik uji Mann-Whitney.

Tabel 3 memperlihatkan data klinis awal pewarnaan permukaan okular pada kedua kelompok menggunakan *grading Sjögren International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)*. Mengingat variabel pewarnaan okular memiliki kategori yang terbatas (skor 3 dan 4), data tersebut ditampilkan dalam tabel terpisah.

Dampak Perlakuan

Perbandingan perubahan setelah terapi selama 28 hari, ditampilkan pada tabel 4. Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada variabel NIKBUT, Schirmer, dan densitas sel Goblet pada kedua kelompok. Densitas sel Goblet pasca-pemberian SH + *HP-guar* menunjukkan hasil lebih tinggi dibandingkan kelompok SH.

Tabel 5 menunjukkan skor akhir pewarnaan permukaan okular pada kedua kelompok setelah pemakaian obat selama 28 hari, terdapat penurunan OSS yang lebih banyak pada kelompok terapi kombinasi SH + *HP-guar* dan berbeda signifikan antara kedua kelompok ($p=0,001$).

Tabel 6 menunjukkan perbedaan sebelum dan sesudah pemakaian obat selama 28 hari baik dengan terapi kombinasi dengan SH+*HP-guar* maupun terapi tunggal SH. Uji Schirmer pada kelompok *HP-guar* menunjukkan peningkatan signifikan ($p=0,033$) dibandingkan sebelum perlakuan. Sementara penilaian keluhan subjektif yang dinilai dari skor OSDI menunjukkan perbaikan pada kedua kelompok setelah pemakaian obat, dengan hasil lebih baik pada kelompok SH ($p=0,051$)

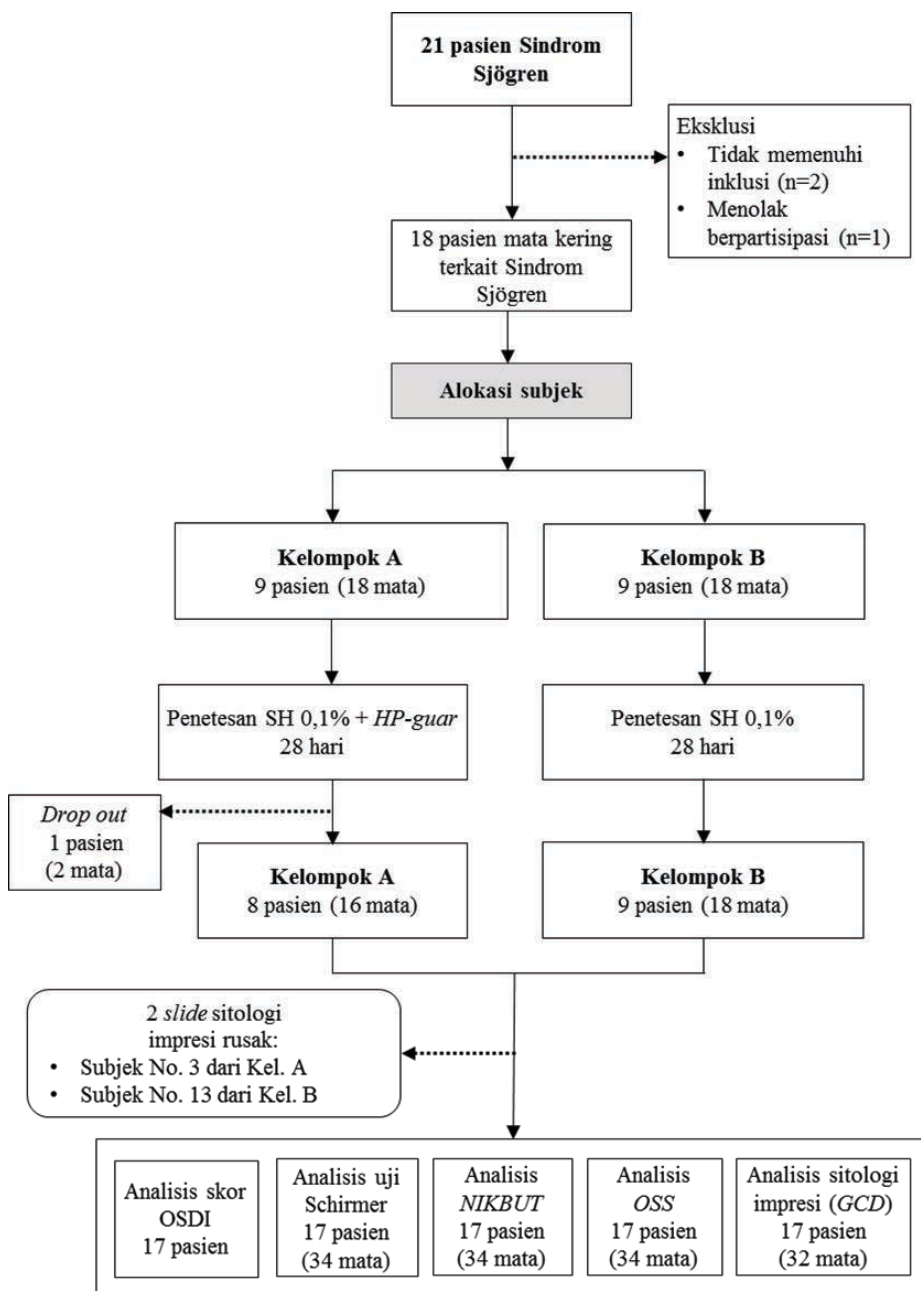


Diagram. Alur subjek penelitian

HASIL PENELITIAN



dibandingkan kelompok kombinasi SH + *HP-guar* ($p=0,246$) walaupun tidak bermakna secara statistik.

Tabel 7 menampilkan perubahan skor pewarnaan okular pada kedua kelompok setelah pemakaian obat selama 28 hari dengan kelompok *SH+HP-guar* yang menunjukkan skor yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok terapi tunggal SH.

Efek Samping

Efek samping obat yang dinilai dalam penelitian ini adalah efek samping okular subjektif. Keluhan didapatkan pada 1 subjek penelitian dari kelompok *HP-guar* yang melaporkan rasa tidak nyaman sesaat setelah penetasan obat dan tersisnya residu kering obat di kelopak mata. Tidak ditemukan subjek yang menghentikan pemakaian obat karena adanya efek samping.

PEMBAHASAN

Mata kering merupakan manifestasi klinis penting pada penderita sindrom Sjögren (SS), suatu kelainan autoimun yang terutama terjadi pada wanita di usia pertengahan.⁹ Kekeringan permukaan okular akibat kondisi ini diketahui secara spesifik disebabkan oleh proses inflamasi kronis kelenjar lakrimal yang berakibat pada penurunan fungsi sekresi.³

Kondisi mata kering telah dihubungkan dengan berbagai perubahan permukaan okular seperti ketidakstabilan lapisan air mata (LAM) dan kerusakan epitel okular. *International Dry Eye Workshop* (DEWS) telah secara khusus memasukkan mata kering terkait SS ke dalam tipe defisiensi akuos.^{12,38} Namun demikian, Shimazaki, dkk.⁵⁹ pada studinya juga telah melaporkan keterlibatan kelenjar Meibomian dan tingginya laju evaporasi ke dalam penyebab kerusakan okular pada SS.

Terlepas dari etiologinya, tetes air mata buatan masih menjadi terapi lini pertama untuk kondisi mata kering. *International DEWS* menyebutkan bahwa intervensi dini dengan tetes air mata buatan mampu mengembalikan kondisi optimal permukaan okular, dapat membantu mencegah kerusakan lanjut yang disebabkan oleh kondisi mata kering.²⁴

Data karakteristik klinis penelitian ini mendapatkan mayoritas subjek adalah wanita (94,1%), dengan rerata usia 41,4 tahun. Hasil

serupa juga dilaporkan pada beberapa studi lain terkait epidemiologi SS yaitu pada dekade keempat kehidupan.^{60,61} Studi mata kering terkait SS oleh Aragona, dkk.⁶¹ melaporkan usia subjek dengan rerata 44,7 tahun ($SD \pm 10,8$), dan rentang usia 22–67 tahun. Fox⁵ melaporkan peningkatan prevalensi mata kering sebesar 8% pada pasien autoimun, 78% di antaranya perempuan. Hasil serupa juga didapatkan pada beberapa studi lain yang menyebutkan insidens SS 10-20 kali lebih besar pada perempuan dibandingkan

laki-laki.^{63,64}

Hormon seks (androgen, estrogen, dan progesteron) diketahui memiliki pengaruh pada kondisi permukaan okular melalui efeknya terhadap sekresi air mata, fungsi kelenjar Meibomian, dan densitas sel Goblet konjungtiva.⁴⁰ Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan kadar hormon seks baik pada pria maupun wanita.⁶⁵ Dominasi SS pada perempuan (9:1) pada usia *pre-menopause/* klimakterium berkaitan erat dengan defisiensi

Tabel 1. Demografis dan karakteristik dasar kedua kelompok perlakuan

Karakteristik Klinis	<i>HP-guar</i> +SH (n=8)	SH (n=9)	p
Jenis Kelamin			
Laki-laki	1	0	0,471*
Perempuan	7	9	
Usia (tahun, <i>mean</i> ± <i>SD</i>)	37 ± 10,6	45,4 ± 10,4	0,093*
Durasi penyakit (tahun)			0,985 ^φ
<1	0	2	
1-3	5	4	
3-5	3	1	
5-10	0	2	

*Uji Mann-Whitney Rank; ϕ Uji Kolmogorov Smirnov

Tabel 2. Data awal uji permukaan okular sebelum pemberian obat (n=34 mata)

	<i>HP-guar</i> +SH	SH	p
Skor OSDI (<i>mean</i> ± <i>SD</i>) [*]	51,1 ± 22,4	55,8 ± 16,2	0,613 [#]
NIKBUT (<i>median, range</i>)	8,4 (3,10-23,9)	9,5 (3,8-19,7)	0,905*
Schirmer (<i>median, range</i>)	4,5 (0-5)	4,0 (1-5)	0,646*
Densitas Goblet (<i>median, range</i>)	83,0 (4-415)	140 (2-382)	0,746*

*Uji Mann-Whitney; [#] Uji T tidak berpasangan; OSDI = *Ocular Surface Disease Index*; NIKBUT = *non-invasive keratograph break up time*; [#] jumlah sampel berupa subjek (n=17)

Tabel 3. Data pewarnaan permukaan okular sebelum pemberian obat (n=34 mata)

Ocular staining score	<i>HP-guar</i> +SH	SH	p
Skor 3	9	11	0,774**
Skor 4	7	7	

**Uji Chi square

Tabel 4. Perbandingan uji permukaan okular setelah 28 hari pemakaian obat

	<i>HP-guar</i> +SH	SH	p
Skor OSDI (<i>mean</i> ± <i>SD</i>) [*]	45,9 ± 17,6	46,1 ± 11,8	0,819 [#]
NIKBUT (<i>median, range</i>)	11,0 (7,3-23,0)	9,2 (4,0-18,5)	0,297*
Schirmer (<i>median, range</i>)	5 (0-15)	4,5 (1-11)	0,932*
Densitas Goblet (<i>median, range</i>) ^α	156,0 (17-448)	85,0 (8-478)	0,433*

*Uji Mann Whitney; [#] Uji T tidak berpasangan; [#] jumlah sampel berupa subjek (n=17); ^α analisis dilakukan pada 32 sampel mata

Tabel 5. Data pewarnaan permukaan okular setelah pemakaian obat (n=34 mata)

Ocular staining score	<i>HP-guar</i> +SH	SH	p
Skor 0	3	1	0,001 ϕ
Skor 1	14	2	
Skor 2	1	11	
Skor 3	0	2	

ϕ Uji Kolmogorov Smirnov



HASIL PENELITIAN

estrogen yang berakibat pada apoptosis sel-sel sekretori eksokrin. Hormon estrogen dipercaya secara khusus memiliki peran melindungi sel-sel asinar kelenjar sekretori dari proses apoptosis.⁶⁶ Sedangkan androgen diketahui berfungsi menekan inflamasi

permukaan okular dan menstimulasi sekresi akuos dari kelenjar lakrimal.⁶⁷

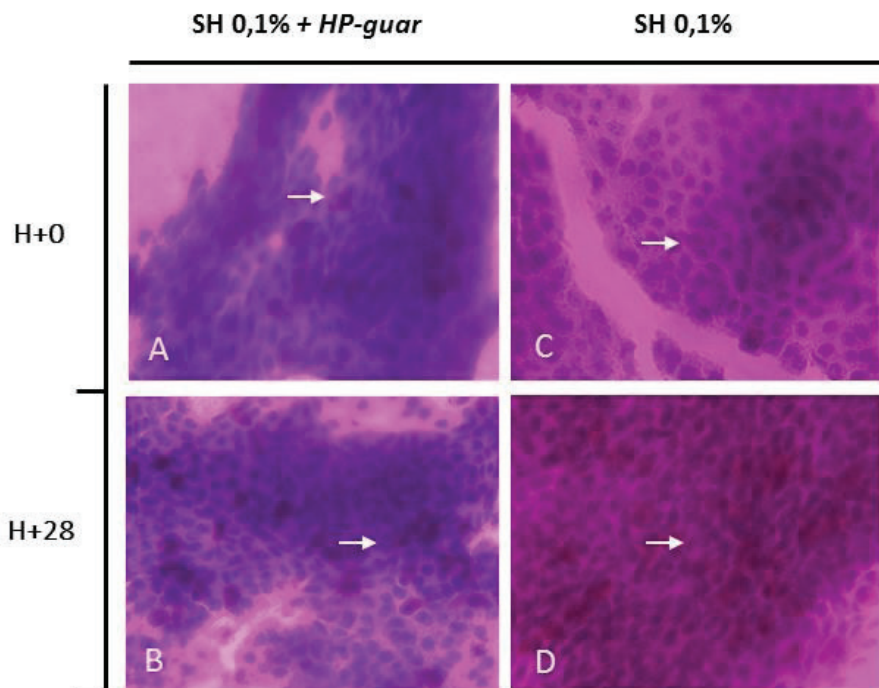
Bukti bahwa wanita usia *menopause* tidak hanya mengalami defisiensi estrogen namun juga androgen, ditandai dengan penurunan

sekresi dehidroepialdosteron sulfat (DHEA-S). Hallgren, dkk. melaporkan kelompok pasien SS dengan konsentrasi DHEA-S yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol sehat dalam usia yang sama.⁶⁸

Lapisan air mata yang stabil dengan struktur yang intak merupakan komponen penting dalam mempertahankan kehalusan permukaan okular. Singkatnya nilai *tear film break up time* (TFBUT) merupakan sebuah penanda ketidakstabilan LAM.³⁸ Shimazaki, dkk.⁵⁸ melaporkan laju evaporasi secara signifikan lebih tinggi pada kelompok SS dibandingkan pada kelompok non-SS ($p=0,0048$). Pemeriksaan TFBUT dapat dilakukan dengan metode semi-invasif menggunakan pewarnaan *fluorescein*, ataupun metode non-invasif.^{38,46} *Non-invasive tear film breakup time* (NIBUT) memiliki kelebihan dibandingkan metode konvensional karena tidak digunakan bahan pewarna okular.^{38,46} Penetasan *fluorescein* diketahui dapat mempersingkat TFBUT, sehingga menimbulkan hasil yang tidak akurat. Metode non-invasif ini memungkinkan penilai untuk melakukan evaluasi LAM secara *in vivo*, tanpa mengganggu stabilitasnya.⁶⁹

Pada penelitian ini, digunakan metode non-invasif dengan alat *Occulus keratograph 5M™*. Pengukuran *non-invasive keratograph break up time* (NIKBT) dimulai sejak kedipan terakhir hingga muncul disrupsi pertama pada lingkaran proyeksi permukaan kornea (dalam satuan detik), yang akan secara otomatis dideteksi oleh alat ini.⁷⁰ Sebuah studi prospektif oleh Tian, dkk.⁷¹ pada 42 pasien mata kering menunjukkan keunggulan instrumen ini sebagai alat ukur TFBUT yang bersifat non-invasif, mudah digunakan, dengan *repeatability* serta *reproducibility* yang baik.

Median NIKBT pada penelitian ini setelah 28 hari pemakaian obat menunjukkan peningkatan pada kedua kelompok dibandingkan nilai awal, walaupun tidak bermakna secara statistik. Kelompok terapi kombinasi dengan *HP-guar* dan SH menunjukkan nilai lebih tinggi ($p=0,127$), dibandingkan kelompok monoterapi SH ($p=0,744$). Hasil tersebut didukung oleh studi Jacobi, dkk.⁷² yang menunjukkan efektivitas *HP-guar* dalam meningkatkan TFBUT dari $8,5 \pm 4,8$ detik menjadi $14,05 \pm 4,93$ detik setelah



Gambar. Pemulasan sel Goblet konjungtiva dengan *periodic acid-Shiff* (PAS). Tanda panah menunjukkan sel dengan PAS-positif. (A) Sel Goblet konjungtiva pada kelompok SH+ *HP-guar* sebelum perlakuan; (B) Sel Goblet konjungtiva pada kelompok SH+ *HP-guar* setelah 28 hari; (C) Sel Goblet konjungtiva pada kelompok SH sebelum perlakuan; (D) Sel Goblet konjungtiva pada kelompok SH setelah 28 hari. Magnifikasi 400x.

Tabel 6. Uji permukaan okular sebelum dan sesudah perlakuan

	<i>HP-guar</i> +SH		p	SH		p
	Pre	Pasca		Pre	Pasca	
Skor OSDI (<i>mean</i> \pm SD) †	51,1 \pm 22,4	45,9 \pm 17,6	0,246#	55,8 \pm 16,2	46,1 \pm 11,8	0,051#
NIKBT (<i>median, range</i>)	8,4 (3,10-23,9)	11,0 (7,3-23,0)	0,127*	9,5 (3,8-19,7)	9,2 (4,0-18,5)	0,744*
Schirmer (<i>median, range</i>)	4,5 (0-5)	5 (0-15)	0,033*	4,0 (1-5)	4,5 (1-11)	0,054*
Densitas Goblet (<i>median, range</i>) α	83,0 (4-415)	156,0 (17-448)	0,394*	140 (2-382)	85,0 (8-478)	0,943*

*Uji Wilcoxon Rank; # Uji T berpasangan; † jumlah sampel berupa subjek ($n=17$); α analisis dilakukan pada 32 sampel mata

Tabel 7. Perubahan skor pewarnaan okular pada kedua kelompok setelah pemakaian obat ($n=34$ mata)

	Pasca								
	<i>SH</i> + <i>HP-guar</i>				SH				
	Skor OSS				Skor OSS				
Pre-	0	1	2	Total	0	1	2	3	Total
	2	6	1	9	0	3	7	1	11
	1	6	0	7	1	1	4	1	7
Total	3	12	1	16	1	4	11	2	18

HASIL PENELITIAN



pemakaian *HP-guar* selama 3 bulan. Hasil ini memberikan kesan bahwa terapi kombinasi *HP-guar* dan SH memiliki pengaruh pada lapisan musin dan mampu memperbaiki kualitas air mata penderita mata kering terkait SS. Hal ini didukung oleh sebuah penelitian hewan coba, bahwa *HP-guar* telah terbukti sebagai suatu agen *mucomimetic* yang efektif⁷³ dan mampu mengurangi tingkat penguapan permukaan okular hingga 1 jam setelah penetesan pada pasien dengan mata kering.⁷⁴

Penilaian integritas okular dengan pewarnaan permukaan okular merupakan komponen penting lain dalam evaluasi mata kering.⁴⁷ Evaluasi permukaan okular dapat dilakukan menggunakan zat warna *fluorescein* untuk mewarnai kornea, dan rose Bengal (RB) atau *lissamine green* (LG) untuk mewarnai konjungtiva. Area kerusakan epitel dan tidak diliputi oleh musin atau *glycocalyx* akan menyerap zat warna, menandai adanya gangguan integritas permukaan okular.⁷⁴ Pewarnaan konjungtiva pada penelitian ini menggunakan zat warna LG dan bukan RB dengan alasan bahwa zat warna ini telah menunjukkan profil sama baik dengan RB, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.⁷⁴ Keunggulan LG dengan sifatnya yang tidak toksik dan lebih tidak iritatif dibandingkan RB meningkatkan kepopuleran zat warna ini dalam perwarnaan okula.⁷⁵

Pewarnaan kornea ataupun konjungtiva telah terbukti memberikan skor tinggi pada pasien dengan nilai TFBUT rendah.⁷⁶ Rolando, dkk.²⁰ mengemukakan bahwa risiko kerusakan permukaan okular lebih besar pada kondisi kualitas LAM yang terganggu.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok terapi kombinasi dengan *HP-guar* secara signifikan mampu menurunkan *ocular staining score* (OSS) dibandingkan sebelum terapi ($p=0,001$). Dengan dikaitkannya peningkatan skor pewarnaan okuler dengan derajat kerusakan permukaan okuler, maka kemampuan suatu obat dalam menurunkan OSS merupakan indikator penting dalam efektivitasnya mengatasi mata kering. Hasil penelitian ini menunjukkan kemampuan kombinasi *HP-guar* dan SH dalam mempengaruhi integritas permukaan okuler dan keunggulannya secara klinis dibandingkan kelompok terapi tunggal SH.

Pada penelitian ini, peningkatan NIKBUT yang sejalan dengan penurunan skor pewarnaan okular pada kelompok terapi kombinasi dengan *HP-guar* ini dapat dikaitkan dengan mekanisme kerja *HP-guar* yang unik.¹⁶ Saat masih tersimpan di dalam botolnya, formula ini memiliki pH normal 7,0, dan saat terpapar dengan air mata alami dengan pH 7,5-7,8, *HP-guar* akan membentuk *cross-link* dengan ion borat yang juga terkandung dalam formula obat ini untuk membentuk suatu matriks yang membantu retensi LAM alami. Matriks ini akan memperpanjang retensi LAM pada permukaan okular dan mengurangi berbagai rasa tidak nyaman yang disebabkan oleh kondisi mata kering.⁷⁷ Selain itu, pemanjangan waktu retensi air mata tersebut juga membantu dalam memfasilitasi suatu lingkungan mikro yang optimal guna memberikan kesempatan bagi sel epitel okular untuk melakukan regenerasi secara alami akibat kerusakan yang ditimbulkan karena kekeringan.⁵³

Kedua tipe mata kering baik defisiensi akuos dan/atau tipe evaporatif mampu menyebabkan kondisi hiperosmolaritas, yang dipercaya sebagai mekanisme utama penyebab inflamasi dan kerusakan pada permukaan okular pada mata kering.³⁸ Kondisi ini dapat memicu serangkaian proses inflamasi pada sel epitel permukaan, termasuk *MAP kinase* dan *NF- κ B signaling pathway* serta pembentukan sitokin inflamasi (IL-1 α , -1 β , TNF- α) dan MMPs (MMP-9) yang mengaktivasi sel inflamasi pada permukaan okular.⁷⁸ Konsep ini didukung oleh beberapa penelitian pada hewan eksperimental yang diinduksi mata kering, dan menunjukkan evolusi dari pelepasan sitokin inflamasi dan aktivasi MMP.

Pelepasan sitokin inflamasi dan aktivasi dari MMPs dapat menyebabkan apoptosis berbagai tipe sel epitel, termasuk epitel kornea dan sel Goblet konjungtiva.⁷⁹ Penurunan fungsi sawar epitel-kornea dan hilangnya sel Goblet yang sejalan dengan penurunan *level* musin (MUC5AC) yang terjadi pada kondisi mata kering terkait SS diperkirakan adalah akibat proses inflamasi kronis.^{80,81}

Pflugfelder, dkk.⁸¹ mendapatkan bahwa mata kering pada SS ($n=38$) memiliki gambaran sitologis konjungtiva berupa penurunan densitas sel Goblet yang ekstensif ($p<0,05$), metaplasia konjungtiva ($p<0,05$), disertai sel-sel inflamasi pada epitel konjungtiva ($p<0,06$)

dibandingkan mata kering tipe defisiensi akuos pada subjek non-SS ($n=34$). Sel-sel peradangan tersebut disebutkan didominasi sebagian besar oleh sel limfosit T, yang ditunjukkan pada pewarnaan sitologi impresi. Berdasarkan temuan tersebut, Pflugfelder, dkk.⁸² menyimpulkan bahwa selain kondisi defisiensi akuos pada SS, metaplasia skuamosa pada konjungtiva adalah akibat keterlibatan sistem imun pada SS.

Analisis setelah pemberian obat selama 28 hari menunjukkan peningkatan densitas sel Goblet pada kedua kelompok, lebih tinggi pada kelompok SH + *HP-guar* ($167,5 \pm 108,7$) dibandingkan kelompok monoterapi SH ($156,12 \pm 163,1$), walaupun tidak berbeda secara statistik.

Survei *Sjögren's Syndrome Foundation* melaporkan bahwa keluhan mata kering termasuk dalam aspek yang sangat mengganggu dan menghambat kegiatan sehari-hari penderita SS.¹³ Gejala dan riwayat pasien mata kering sangat bervariasi, oleh karenanya dibutuhkan kuesioner tervalidasi untuk memastikan konsistensi penilaian keluhan pasien.⁴¹ Evaluasi keluhan pada penelitian ini menggunakan kuesioner *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)⁵⁷ yang mengelompokkan derajat mata kering berdasarkan rasa tidak nyaman, gangguan fungsi penglihatan, dan pengaruh lingkungan sekitar. Kuesioner ini telah menjalani penilaian psikometri dan telah disetujui penggunaannya pada uji klinis oleh *Food and Drug Administration* (FDA).⁵⁷ Metode menggunakan kuesioner ini juga memungkinkan pendekatan objektif untuk pemantauan hasil terapi secara berkala.⁸³

Pada akhir penelitian ini, subjek dari kedua kelompok perlakuan menunjukkan perbaikan keluhan subjektif yang dicerminkan dengan penurunan skor OSDI dibandingkan nilai awal. Dari hasil ini, dapat disimpulkan bahwa kedua jenis terapi memberikan kepuasan simptomatik yang setara pada penderita mata kering, walau tidak bermakna secara statistik.

Efek samping pada penelitian ini berupa rasa tidak nyaman saat penetesan obat yang dilaporkan oleh 1 subjek pada kelompok *HP-guar*. Namun demikian, subjek tersebut tidak menghentikan pemakaian obat.



HASIL PENELITIAN

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, waktu *follow up* yang relatif singkat dan desain penelitian yang tidak tersamar. Kedua, kemungkinan bias ketaatan yang berhubungan dengan tingkat kepatuhan pasien dalam memakai obat. Dalam penelitian ini peneliti tidak dapat mengawasi sepenuhnya pemakaian obat setiap hari. Ketiga, terdapat beberapa faktor lingkungan yang tidak dapat dikontrol seperti status gizi pasien, tingkat kelembapan rumah ataupun tempat kerja pasien, aktivitas sehari-hari, yang juga dapat mempengaruhi kondisi permukaan okular.

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama yang melakukan evaluasi mata kering terkait SS di Indonesia.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

1. Terapi kombinasi SH dan *HP-guar* meningkatkan nilai NIKBUT dibandingkan terapi tunggal SH pada pasien mata kering terkait sindrom SS walaupun tidak bermakna secara statistik.
2. Terapi kombinasi SH dan *HP-guar* menurunkan skor pewarnaan okular walaupun tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok SH.
3. Terapi kombinasi SH dan *HP-guar* ataupun terapi tunggal SH meningkatkan produksi akuos walaupun tidak bermakna secara statistik.
4. Terapi kombinasi SH dan *HP-guar* meningkatkan densitas sel Goblet secara klinis walaupun tidak bermakna secara statistik.
5. Penggunaan terapi kombinasi SH+*HP-guar*

ataupun terapi tunggal SH memperbaiki keluhan subjektif pada mata kering terkait SS secara klinis walaupun tidak bermakna secara statistik.

Saran

1. Tetes mata mengandung *HP-guar* dapat menjadi terapi tambahan selain *artificial tears* pada pasien mata kering terkait SS.
2. Dapat dipertimbangkan penelitian lanjutan yang menilai *tear meniscus height* atau *tear osmolarity*.
3. Dapat dipertimbangkan penelitian lanjutan yang menilai korelasi antara parameter klinis dan penanda inflamasi terkait SS.
4. Dapat dipertimbangkan penelitian dengan periode observasi yang lebih lama dengan desain penelitian tersamar ganda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beckman KA, Luchs J, Milner MS. Making the diagnosis of Sjogren's syndrome in patients with dry eye. *Clinical ophthalmology*. 2016;10:43-53.
2. Samarkos M, Moutsopoulos HM. Recent advances in the management of ocular complications of Sjogren's syndrome. *Current allergy and asthma reports*. 2005;5(4):327-32.
3. Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, Komuro A, Kinoshita S. Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjogren's syndrome. *Eye* 2015;29(9):1204-12.
4. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjogren syndrome. *Cornea* 2009;28(5):493-7.
5. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366(9482):321-31.
6. Matossian C, Micucci J. Characterization of the serological biomarkers associated with Sjogren's syndrome in patients with recalcitrant dry eye disease. *Clinical ophthalmology* 2016;10:1329-34.
7. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clinical epidemiology* 2014;6:247-55.
8. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 1997;75(3):281-6.
9. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjogren syndrome. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2014;186(15):579-86.
10. Westhoff G, Zink A. [Epidemiology of primary Sjogren's syndrome]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2010;69(1):41-9.
11. Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(12):2327-9.
12. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjogren's syndrome-associated dry eye: an evidence-based review. *Ophthalmology* 2011;118(7):1242-52.
13. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *The ocular surface*. 2015;13(2):118-32.
14. Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of ocular surface inflammation in Sjogren syndrome. *Cornea* 2007;26(9 Suppl 1):13-5.
15. Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjogren syndrome: A randomized clinical trial in China. *Medicine* 2015;94(7):551.
16. Ousler GW, Michaelson C, Christensen MT. An evaluation of tear film breakup time extension and ocular protection index scores among three marketed lubricant eye drops. *Cornea* 2007;26(8):949-52.
17. Wu D, Chen WQ, Li R, Wang Y. Efficacy and safety of topical diquafosol ophthalmic solution for treatment of dry eye: A systematic review of randomized clinical trials. *Cornea* 2015;34(6):644-50.
18. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(4):811-6.
19. Hartstein I, Khwarg S, Przydryga J. An open-label evaluation of HP-Guar gellable lubricant eye drops for the improvement of dry eye signs and symptoms in a moderate dry eye adult population. *Current medical research and opinion*. 2005;21(2):255-60.
20. Rolando M, Autori S, Badino F, Barabino S. Protecting the ocular surface and improving the quality of life of dry eye patients: A study of the efficacy of an HP-guar containing ocular lubricant in a population of dry eye patients. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: The official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2009;25(3):271-8.
21. Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(2):181-4.

HASIL PENELITIAN



22. Kamiya K, Nakanishi M, Ishii R, Kobashi H, Igarashi A, Sato N, et al. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: A prospective, randomized, multicenter study. *Eye* 2012;26(10):1363-8.
23. Tong L, Petznick A, Lee S, Tan J. Choice of artificial tear formulation for patients with dry eye: Where do we start? *Cornea* 2012;31(Suppl 1):32-6.
24. Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clinical ophthalmology*. 2011;5:783-90.
25. Erin Peters KC. Duane's Foundations of clinical ophthalmology. In: Tasman WJ, Edward A, editors. *Physiology of the eye and visual system: The tear film*. 22009.
26. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*. 2004;78(3):409-16.
27. Gipson IK, Argueso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *International review of cytology*. 2003;231:1-49.
28. Louis B. Cantor CJR, George A. Cioffi. *External eye disease and cornea*. San Francisco: American academy of ophthalmology; 2014-2015.
29. Louis B. Cantor CJR, George A. Cioffi. *Fundamentals and principals of ophthalmology*. San Francisco: American academy of ophthalmology; 2014-2015.
30. Argueso P, Gipson IK. Epithelial mucins of the ocular surface: Structure, biosynthesis and function. *Experimental eye research*. 2001;73(3):281-9.
31. Springs CL. Novel hydroxypropyl-guar gellable lubricant eye drops for treatment of dry eye. *Advances in therapy*. 2010;27(10):681-90.
32. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: A twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19(5):644-9.
33. He J, Bazan NG, Bazan HE. Mapping the entire human corneal nerve architecture. *Experimental eye research*. 2010;91(4):513-23.
34. Gumus K, Cavanagh DH. The role of inflammation and antiinflammation therapies in keratoconjunctivitis sicca. *Clinical ophthalmology*. 2009;3:57-67.
35. Christine Delporte JPaMSS. Primary Sjögren's Syndrome: Current pathophysiological, diagnostic and therapeutic advances. In: Huang FP, editor. *Autoimmune disorders - Current concepts and advances from bedside to mechanistic insights*. Belgium: InTech; 2011. p. 41-66.
36. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC medicine*. 2013;11:93.
37. Fazaa A, Bourcier T, Chatelus E, Sordet C, Theulin A, Sibilia J, et al. Classification criteria and treatment modalities in primary Sjogren's syndrome. *Expert review of clinical immunology*. 2014;10(4):543-51.
38. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The ocular surface*. 2007;5(2):75-92.
39. Connor CG, Flockencier LL, Hall CW. The influence of gender on the ocular surface. *J Am Optom Assoc*. 1999;70(3):182-6.
40. Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical ophthalmology*. 2009;3:405-12.
41. Lin H, Yiu SC. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi journal of ophthalmology: Official journal of the Saudi Ophthalmological Society*. 2014;28(3):173-81.
42. Barabino S, Labetoulle M, Rolando M, Messmer EM. Understanding symptoms and quality of life in patients with dry eye syndrome. *The ocular surface*. 2016;14(3):365-76.
43. Duane's ophthalmology. In: Tasman WJ, Edward A, editors. 2: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
44. McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of dry eye. *Survey of ophthalmology*. 2012;57(4):293-316.
45. Kastelan S, Tomic M, Salopek-Rabatic J, Novak B. Diagnostic procedures and management of dry eye. *BioMed research international*. 2013;2013:309723.
46. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(5):71-81.
47. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640-50.
48. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjogren's syndrome International registry. *American journal of ophthalmology*. 2010;149(3):405-15.
49. Singh R, Joseph A, Umapathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(12):1655-9.
50. Gillan W. Conjunctival impression cytology: A review. *Johannesburg* 2008. p. 136-41.
51. Calonge M, Diebold Y, Saez V, Enriquez de Salamanca A, Garcia-Vazquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: A review. *Experimental eye research*. 2004;78(3):457-72.
52. Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *The British journal of ophthalmology*. 1999;83(10):1121-4.
53. Christensen MT. Corneal staining reductions observed after treatment with Systane Lubricant Eye Drops. *Advances in therapy*. 2008;25(11):1191-9.
54. Aguilar AJ, Marquez MI, Albera PA, Tredicce JL, Berra A. Effects of Systane((R)) Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clinical ophthalmology*. 2014;8:2365-72.
55. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta: Binarupa Aksara; 1995 .p. 196
56. Yang JM, Choi W, Kim N, Yoon KC. Comparison of topical cyclosporine and diquafosol treatment in dry eye. *Optometry and vision science: Official publication of the American Academy of Optometry*. 2015;92(9):296-302.
57. Koh S, Ikeda C, Takai Y, Watanabe H, Maeda N, Nishida K. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Japanese journal of ophthalmology*. 2013;57(5):440-6.
58. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*. 2000;118(5):615-21.
59. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1485-8.
60. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: A prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(5):172.
61. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(4):960-8.
62. Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome



- patients. *The British journal of ophthalmology*. 2002;86(8):879-84.
63. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology*. 2006;45(2):187-91.
 64. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(7):874-6.
 65. Richards SM, Jensen RV, Liu M, Sullivan BD, Lombardi MJ, Rowley P, et al. Influence of sex on gene expression in the mouse lacrimal gland. *Experimental eye research*. 2006;82(1):13- 23.
 66. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjogren's syndrome. *Journal of autoimmunity*. 2012;39(1-2):49-56.
 67. Calonge M, Enriquez-de-Salamanca A, Diebold Y, Gonzalez-Garcia MJ, Reinoso R, Herreras JM, et al. Dry eye disease as an inflammatory disorder. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(4):244-53.
 68. Porola P, Laine M, Virkki L, Poduval P, Konttinen YT. The influence of sex steroids on Sjogren's syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1108:426-32.
 69. Gensheimer WG, Kleinman DM, Gonzalez MO, Sobti D, Cooper ER, Smits G, et al. Novel formulation of glycerin 1% artificial tears extends tear film break-up time compared with Systane lubricant eye drops. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: The official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;28(5):473-8.
 70. Koh S, Ikeda C, Watanabe S, Oie Y, Soma T, Watanabe H, et al. Effect of non-invasive tear stability assessment on tear meniscus height. *Acta ophthalmologica*. 2015;93(2):135-9.
 71. Tian L, Qu JH, Zhang XY, Sun XG. Repeatability and reproducibility of noninvasive keratograph 5M measurements in patients with dry eye disease. *Journal of ophthalmology*. 2016;2016:8013621.
 72. Jacobi C, Kruse FE, Cursiefen C. Prospective, randomized, controlled comparison of SYSTANE UD eye drops versus VISINE INTENSIV 1% EDO eye drops for the treatment of moderate dry eye. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;28(6):598-603.
 73. Ubels JL, Clousing DP, Van Haitsma TA, Hong BS, Stauffer P, Asgharian B, et al. Pre- clinical investigation of the efficacy of an artificial tear solution containing hydroxypropyl-guar as a gelling agent. *Current eye research*. 2004;28(6):437-44.
 74. Uchiyama E, Di Pascuale MA, Butovich IA, McCulley JP. Impact on ocular surface evaporation of an artificial tear solution containing hydroxypropyl guar. *Eye & contact lens*. 2008;34(6):331-4.
 75. Hamrah P, Alipour F, Jiang S, Sohn JH, Foulks GN. Optimizing evaluation of Lissamine Green parameters for ocular surface staining. *Eye*. 2011;25(11):1429-34.
 76. Schindelar M, Ousler GW. III, Abelson MB. Effect of tear film stability on ocular surface damage in a population of dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:27-5730.
 77. Gifford P, Evans BJ, Morris J. A clinical evaluation of Systane. *Contact lens & anterior eye: the journal of the British Contact Lens Association*. 2006;29(1):31-40.
 78. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental eye research*. 2006;83(3):526-35.
 79. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(1):124-9.
 80. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudouin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2000;41(6):1356-63.
 81. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Archives of ophthalmology*. 2002;120(3):330-7.
 82. Pflugfelder SC, Huang AJ, Feuer W, Chuchovski PT, Pereira IC, Tseng SC. Conjunctival cytologic features of primary Sjogren's syndrome. *Ophthalmology*. 1990;97(8):985-91.
 83. Llamas-Moreno JF, Baiza-Duran LM, Saucedo-Rodriguez LR, Alaniz-De la OJ. Efficacy and safety of chondroitin sulfate/xanthan gum versus polyethylene glycol/propylene glycol/hydroxypropyl guar in patients with dry eye. *Clinical ophthalmology*. 2013;7:995-9.