

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Penyakit Mata Kering**

Penyakit mata kering (*Dry Eye Disease/DED*) merupakan suatu kelompok gejala dimana mata terasa tidak nyaman, seperti iritasi, perih, berair, terasa terdapat pasir, lengket, gatal, pegal, merah, cepat merasa mengantuk, cepat lelah dan terjadi penurunan ketajaman penglihatan bila sudah terjadi kerusakan pada epitel kornea bahkan pada kasus yang sudah lanjut dapat terjadi perforasi kornea dan kebutaan (Fatma Asyari: 2017).

DED adalah kumpulan gejala akibat gangguan pada air mata dan permukaan okuler yang menyebabkan ketidaknyamanan pada mata, gangguan penglihatan dan ketidakstabilan TF (DEWS: 2007). DED biasanya menunjukkan keluhan yang samar-samar dan bila tidak diobati atau dihentikan dapat berlangsung terus-menerus kronis menimbulkan kerusakan yang irreversible terutama pada permukaan okular (Koh et al., 2008).

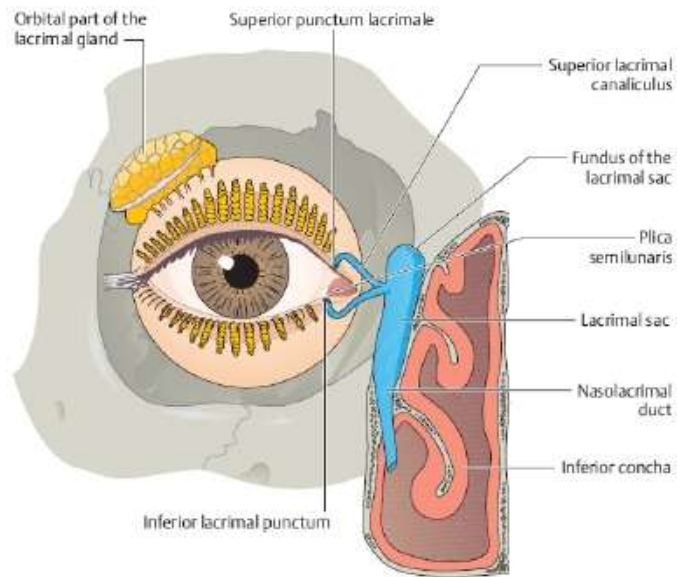
Kelembaban permukaan mata merupakan keseimbangan antara produksi dan ekskresi mata yang melalui system *drainase* (pembuangan massa air secara alami atau buatan dari permukaan sumber mata air) melalui duktus nasolakrimalis serta melalui penguapan. Apabila keseimbangan ini terganggu, mata terasa kering, timbul suatu '*dry spot*' pada permukaan kornea sehingga menimbulkan rasa iritasi, perih diikuti refleks berkedip, lakrimasi dan mata berair (Fatma Asyari:2017).

Kornea adalah permukaan bola mata yang berbentuk seperti kubah dan jernih seperti kaca, yang letaknya berada di depan iris, bagian mata yang berwarna. Kornea menerima nutrisi dari air mata dan aqueous humor (cairan dalam bilik mata). Kornea berfungsi untuk membelokkan atau merefraksi cahaya yang memasuki mata dan merupakan komponen terbesar dari total kekuatan memfokuskan mata. Air pada mata dihasilkan oleh kelenjar lakrimal. Air mata penting untuk kelangsungan kesehatan mata agar menjaga ketajaman penglihatan, membasahi permukaan bagian depan bola mata sehingga menjaga mata tetap lembab dan membantu melindungi mata dari debu serta infeksi bakteri (Dr. Karl Hendrik Silaen, SpM:2014).

Air mata melewati empat proses yaitu produksi dari apparatus atau sistem sekretori lakrimalis, distribusi dengan cara berkedip, evaporasi dari permukaan okular dan melalui apparatus atau sistem ekskretori lakrimalis terjadi proses drainase. Abnormalitas salah satu saja pada proses ini dapat menyebabkan sindrom mata kering (Kanski *et al.*, 2011).

#### **a. Aparatus Lakrimalis**

Aparatus atau system lakrimalis terdiri dari apparatus sekretori dan apparatus ekskretori (Kanski *et al.*, 2011; Sullivan *et al.*, 2004; AAO, 2007), yaitu



**Gambar 1. Gambar 1.1 Anatomi Sistem Lakrimalis**

#### 1) Aparatus Sekretorius Lakrimalis

Aparatus sekretorius lakrimal terdiri dari kelenjar lakrimal utama, kelenjar lakrimal aksesorius (kelenjar Krause dan Wolfring), glandula sebacea palpebra (kelenjar Meibom) dan sel-sel goblet yang berasal dari konjungtiva (mucin). Sistem sekresi terdiri dari sekresi basal dan refleksi sekresi. Sekresi basal merupakan sekresi air mata tanpa adanya stimulus dari luar sedangkan refleksi sekresi terjadi hanya bila ada rangsangan dari luar atau eksternal (Kanski et al., 2003, Sullivan et al., 2004; AAO, 2007).

#### 2) Aparatus Ekskretorius Lakrimalis

Pada keadaan normal, air mata yang dihasilkan sesuai dengan kecepatan penguapannya sehingga hanya sedikit yang sampai ke system ekskresi (Sullivan, 2004). Dari punkta, ekskresi air mata

akan masuk ke kanalikulus, kemudian bermuara pada sakus lakrimalis yang melalui ampula. Pada 90% orang, kanalikulus superior dan inferior akan bergabung menjadi kanalikulus komunis sebelum ditampung dalam sakus lakrimalis. Di kanalikulus, terdapat suatu katup yaitu katup Rosenmuller yang berfungsi untuk mencegah aliran balik air mata. Setelah ditampung di sakus lakrimalis, air mata akan dieksresikan melalui duktus nasolakrimalis sepanjang 12-18 mm ke bagian akhirnya pada meatus inferior. Di sini juga terdapat katup Hasner untuk mencegah aliran balik (Sullivan et al., 2004: AOA, 2007).

#### **b. Kedipan Mata**

Delapan puluh persen mata berkedip secara sempurna (komplit), 18% inkomplit, 2% *twitch*. Bila ditinjau kembali berdasarkan rangsang mengedip, mengedip terdiri dari tiga kategori yaitu: (Acosta et al., 1999; Pepose et al., 1992; Delgado et al., 2003)

- 1) Berkedip involunter yaitu berkedip secara spontan, tanpa adanya stimulus, terjadi dengan generator kedipan di otak yang belum diketahui secara jelas.
- 2) Berkedip volunter yaitu secara sadar kelopak mata bergerak membuka dan menutup.
- 3) Refleks berkedip adalah berkedip yang dirangsang bila adanya stimulus dari eksternal atau luar melalui nervus trigeminus dan nervus fasialis.

Berkedip melibatkan dua otot yaitu muskulus levator palpebra superior dan muskulus orbikularis okuli (AAO, 2007). Aktivasi berkedip melibatkan nucleus kaudatus (Mazzone et al., 2010) dan girus presentalis media (Kato et al., 2003) dan inhibisi berkedip yang juga melibatkan korteks frontal (Stuss et al., 1999; Mazzone et al., 2010)

### c. Dinamika Sekresi Air Mata

Eter et al., (2002) telah menemukan laju pengeluaran air mata dengan fluorofotometri sekitar 3,4  $\mu\text{L}/\text{menit}$  dengan interferometri. Antara dua interval berkedip, terjadi 1-2% evaporasi, sehingga menyebabkan terjadinya penipisan 0,1  $\mu\text{m}$  PTF dan 20% penambahan osmolaritas. (On et., 2006)

Distribusi volume air mata pada permukaan ocular umumnya sekitar 6-7  $\mu\text{L}$  yang terbagi menjadi 3 bagian yaitu (Sullivan: 2002) :

- 1) Sebanyak 3-4  $\mu\text{L}$  mengisi sakus konjungtiva.
- 2) Sebanyak 1  $\mu\text{L}$  akan membentuk *TF* dengan tebal hingga 6-10  $\mu\text{m}$  dan luas 260  $\text{mm}^2$  pada saat proses berkedip.
- 3) Sisanya sebanyak 2-3  $\mu\text{L}$  yang akan membentuk tear meniscus seluas 29  $\text{mm}^2$  dengan jari-jari 0.24 mm (Yokoi et al., 2004). Menurut, Wang et al., (2006) *TF* merupakan gabungan dari tear meniscus atas dan bawah pada saat proses berkedip.

Ketebalan *TF* bersifat iregular pada permukaan ocular sehinggatidak ada ketebalan yang tepat untuk ukuran *TF* (Wang et al.,

2006). Smith et al., (2000) menunjukkan ketebalan berkisar 7-10  $\mu\text{m}$  sedangkan Pyrdal et al., (1992) menyatakan *TF* seharusnya memiliki ketebalan 35-40  $\mu\text{m}$  dan mayoritas terdiri dari gel musin.

Palakuru et al., (2007) menunjukkan bahwa *TF* berada dalam keadaan yang paling tebal saat setelah mengedip dan berada dalam keadaan paling tipis saat kelopak mata pada saat terbuka. Dalam penelitian mereka, angka perubahan ketebalan ini menunjukkan nilai yang sama dengan kelompok yang disuruh melambatkan kedipan matanya. Mereka menyimpulkan hal ini disebabkan oleh refleks berair yang segera.

#### **d. Mekanisme Distribusi Air Mata**

Proses berkedip memiliki peran dalam produksi , distribusi dan drainase air mata (Palakuru et al., 2007). AAO (*America Academic Ophthalmology*) menganut teori Doane (1981) yang dapat dijelaskan sebagai berikut. Setiap berkedip, palpebra menutup mirip seperti resleting dan menyebarkan air mata mulai dari lateral. Air mata yang memenuhi secara berlebihan pada sakus konjungtiva akan bergerak ke medial untuk memasuki system eksresi (Kanski et al., 2003; Sullivan et al., 2004).

Sewaktu kelopak mata memulai membuka, aparatus ekskretori sudah terisi air mata dari kedipan mata sebelumnya. Saat kelopak mata atas turun, punkta akan ikut menyempit dan oklusi punkta akan terjadi setelah kelopak mata atas turun setengah bagian. Kontraksi otot

orbikularis okuli terjadi untuk menutup sempurna kelopak mata sehingga menimbulkan tekanan menekan dan mendorong seluruh air mata untuk melewati kanalikuli, sakus lakrimalis, dukus nasolakrimalis dan meatus inferior. Selanjutnya, kanalikuli akan memendek dan menyempit serta sakus lakrimalis dan dukus nasolakrimalis akan tampak seperti memeras. Kemudian, setelah dua per tiga bagian kelopak mata akan berangsur-angsur terbuka, punkta yang teroklusi akan melebar.

Fase pengisian akan berlangsung sampai kelopak mata terbuka seluruhnya dan siklus terulang kembali (Doane: 1981). TF dibentuk kembali dari kedipan mata setiap 3-6 detik. Saat kelopak mata terbuka, lapisan lemak ikut terangkat.

#### **e. Mekanisme Eksresi Mata**

Nichols et al., (2005) menyebutkan bahwa ada tiga mekanisme yang dapat menyebabkan penipisan TF yaitu absorpsi (inward flow ke kornea), tangential flow (pergerakan air mata sepanjang permukaan kornea dengan parallel) dan evaporasi.

Tsubota et al., (1992), Mathers et al., (1996), Goto et al., (2003) menunjukkan bahwa evaporasi hanya berperan minimal memberikan pengaruh pada penipisan TF. Akan tetapi, Rolando et al., (1983) dan DEWS (2007) menunjukkan bahwa evaporasi berperan penting menyebabkan penipisan TF. Smith et al., (2008) menyebutkan bahwa

hal ini bervariasi sesuai dengan keadaan dan melibatkan kombinasi dari berbagai mekanisme.

Laju evaporasi pada orang normal adalah 0,004 (Craig: 2000), 0,25 (Goto et al., 2003), 0,89 (Mathers, 1993), 0,94 (Yamada, 1990). Perlu waktu 3-5 menit untuk rupture PTF (Kimball: 2009).

## **f. Air Mata**

### **1) Tear Film**

Secara umum, TF (*Tear Film*) terdiri dari tiga komponen lapisan yang dimulai dari lapisan terluar yaitu lipid, lapisan akuos dan lapisan musin. Model dan susunan TF masih kontroversial. Sebelum tahun 1994, TF diyakini adalah berupa lapisan seperti sandwich yang terdiri dari lapisan lemak, akuos dan musin (Wolff, 1954 dan Lemp, 1977). Namun pada tahun 1988, Tiffany mengajukan model baru TF dengan 6 lapisan (Tiffany, 1988).

Model TF telah dideskripsikan dengan campuran antara ketiga lapisan ini dengan ketebalan 40  $\mu\text{m}$ . mayoritas lapisan lemak mengapung diatas dan campuran lapisan akuos dan musin berada di bawah dalam bentuk gel musin (Gipson, 2004; Nichols, 2004; Foulks, 2005).

#### **a) Lapisan lipid**

Lapisan lipid dengan tebal 0.1  $\mu\text{m}$  (AAO, 2007), 40-80 nm (On et al., 2006), dihasilkan oleh kelenjar meibom palpebra superior dan inferior, kelenjar zeis dan kelenjar Moll (Sullivan



et al., 2004). Lapisan ini terdiri dari Sembilan jenis lemak polar dan non polar yang berfungsi melicinkan gerakan palpebra dan mencegah evaporasi sehingga lapisan ini memegang peranan penting dalam menjaga stabilitas TF (AAO, 2007). Gangguan satu saja lipid menyebabkan ketidakstabilan TF (McCulley et al., 2003). Kelenjar meibom menghasilkan kolesterol yang hidrofobik untuk mencegah evaporasi. Kelenjar zeis menghasilkan asam lemak untuk mencegah kontaminasi dari kelopak mata (Patel et al., 2003). Kelenjar Moll menghasilkan lemak polar (Nichols, 2004) untuk mengontrol evaporasi (Patel et al., 2003) dan menurunkan tegangan permukaan (Nagyova et al., 1999).

b) Lapisan akuos

Lapisan akuos, tebal 6-7  $\mu\text{m}$ , merupakan 90% komponen TF. Mayoritas lapisan akuos diproduksi oleh kelenjar lakrimal utama dan aksesorius dengan tambahan sekresi air dan elektrolit dari sel epitel di permukaan okular (Patel et al., 2003). Kelenjar aksesorius dan sel epitel okular menghasilkan elektrolit inorganik untuk mengatur tekanan osmotik mata dan pH mata saat membuka (7,3-7,6) dan menutup (6,8) substansi organik seperti protein (albumin, globulin, transferin, immunoglobulin, betalisin, lipokalin, glikoprotein, laktoferin, histamine, lisozim), metabolit dan oksigen. Lipokalin berfungsi

untuk menciptakan suasana hidrofobik agar lapisan lipid dapat melekat di atas lapisan akuos (Patel et al., 2003; Nichols, 2004).

c) Lapisan musin

Lapisan musin dengan tebal 0,002-0,005  $\mu\text{m}$ , diproduksi oleh sel goblet, kelenjar Henle, kelenjar Manz pada limbus, epitel sekretori di permukaan konjungtiva dan sel sekretori non goblet yang berfungsi membentuk glikokaliks. Glikokaliks akan membentuk dasar yang hidrofilik bagi TF sehingga dapat membasahi kornea (Krenzer et al., 2000). Epitel sekretori di permukaan konjungtiva membentuk musin transmembran. Gel dibentuk oleh sel goblet, kelenjar Henle dan kelenjar Manz pada limbus yang dirangsang P2Y2 (Cowlen et al., 2003; Gipson, 2004).

**2) Komposisi Air Mata**

Air mata terdiri dari 98,2% air dan 1,8% zat lainnya (ON et al., 2006). Dalam keadaan normal, cairan air mata bersifat isotonic dengan osmolaritas 295-309 mosm/L (On et al., 2007). Konsentrasi glukosa pada air mata 2,5- mg/dL dan urea 0,004 mg/dL. Suhu air mata normal 35°C (Smith et al., 2000). Indeks refraksi 1,336 (AAO, 2007) yang merupakan komponen yang cukup besar dalam menjamin refraksi bayangan sempurna jatuh tepat di retina (Kanski et al., 2003). pH air mata normal 7,25-7,35 (AAO, 2007) dengan pH terendah saat mata terbuka karena kornea menghasilkan lebih

banyak karbon dioksida dan terperangkap dalam *pool TF* (On et al., 2006).

Ketegangan permukaan air mata  $43,6 \pm 2,7$  dyne/cm dan dalam keadaan kering, ketegangan permukaan air mata bias naik menjadi  $49,6 \pm 2,2$  dyne/cm. (Tiffany et al., 1989)

### 3) *Fungsi Tear Film*

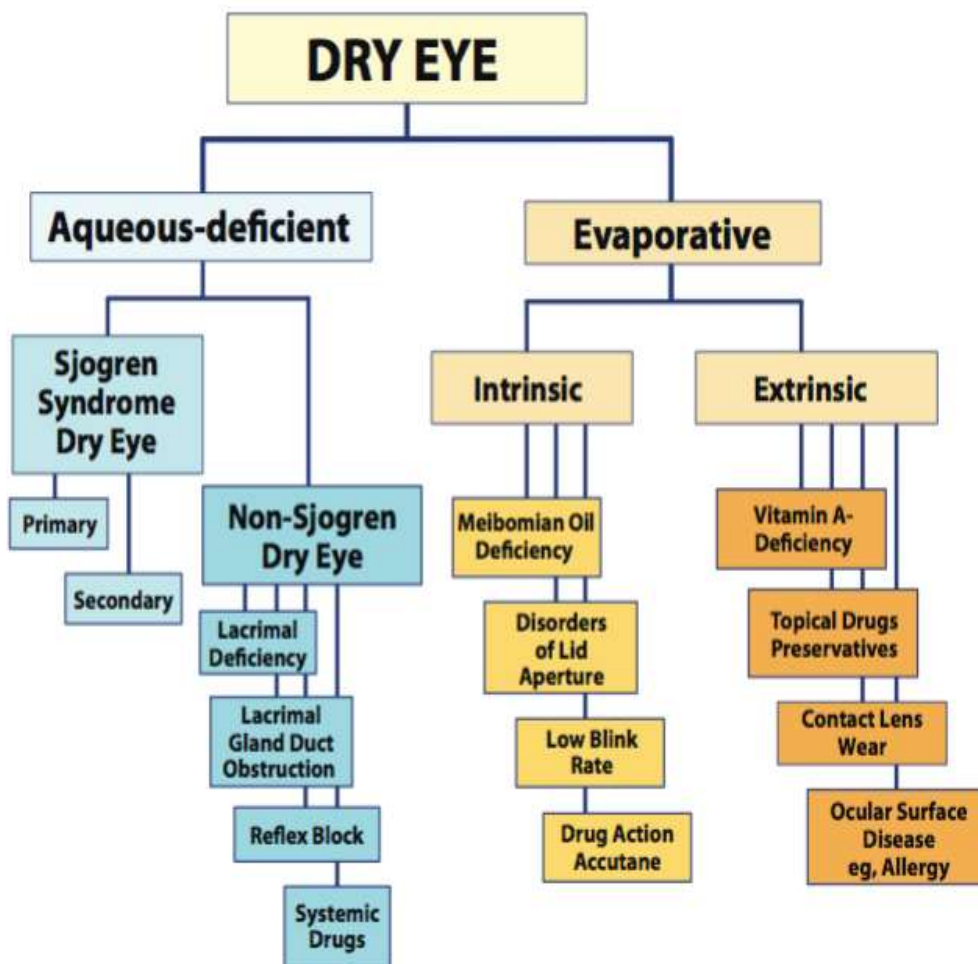
Secara garis besar, fungsi dari TF adalah sebagai penunjang imunitas (Gipson et al., 2004), melapisi dan melindungi kornea (*precorneal TF*) dan konjungtiva (*preocular TF*) dari friksi saat berkedip (Patel et al., 2003), melindungi permukaan ocular dari gangguan kimia dan biologis (Nichols, 2004), mempertahankan kekuatan refraksi dari kornea focus dan bagus (Kanski et al., 2003) dan member oksigen dan nutrient pada kornea yang avaskular (Bron, 2005).

## 2. *Klasifikasi Dry Eye Disease*

*Dry Eye Disease* (DED) dapat dikategorikan menjadi episodic dan kronik. DED episodic yaitu mata kering yang dialami akibat lingkungan atau pekerjaan dan bersifat sementara. DED kronik yaitu mata kering yang dipicu oleh sesuatu dan bersifat menetap. DED episodik dapat berlanjut ke DED kronik. (Guyton: 2009)

Menurut DEWS (2007), DED dapat dikategorikan menjadi *aqueous deficient* dan *evaporative dry eye*. *Aqueous tear deficient dry eye* adalah kelompok mata kering yang disebabkan karena kurangnya produksi

air mata walaupun evaporasinya tetap berjalan normal. *Evaporative dry eye* adalah kelompok mata kering yang disebabkan karena penguapan berlebihan air mata walaupun tidak terjadi gangguan pada proses produksinya. Banyak sekali etiologi yang dapat mencetuskan kedua hal ini, baik yang bersifat autoimun, obat, maupun lingkungan. Klasifikasi ini cukup membingungkan sebab penyakit mata kering sering merupakan gabungan antara keduanya. (DEWS: 2007)



Gambar 2. Dry Eye Disease

### 3. Faktor Risiko *Dry Eye Disease*

Faktor risiko DED dibagi menjadi dua yaitu, milieu interieur dan milieu esterieur. Milieu interieur adalah kondisi fisiologis individu itu sendiri. Missal, jika pada individu tersebut memang memiliki frekuensi kedipan mata yang sedikit atau individu tertertu yang memiliki sudut bukaan kelopak palpebra yang lebih besar (Sullivan et al., 2004). Milieu exterieur adalah kondisi lingkungan sekitar dari individu. Kelembapan lingkungan yang rendah dan kecepatan angin yang tinggi menyebabkan cepatnya evaporasi, termasuk juga faktor pekerjaan seperti analis yang menggunakan mikroskop, dokter radiologi atau pengguna computer.

Berikut ini adalah penjelasan beberapa faktor risiko penyebab DED:

#### a. Usia

Berkurangnya androgen seiring pertambahan usia menyebabkan atrofi kelenjar lakrimal dan kelenjar MEibom dengan gambaran histopatologi infiltrasi limfosit, fibrosis dan atrofi asinar (Rocha et al., 2000; Sullivan et al., 2002, 2004). Hal ini sesuai dengan penelitian Barabino et al (2007) yang menemukan adanya penurunan volume air mata dan kurangnya protein pada air mata orang tua. Zhu et al (2009) menemukan bahwa kurangnya hormone androgen dapat menurunkan transforming growth factor sehingga limfosit yang dihasilkan sel asinar merembes keluar dan menghancurkan kelenjar lakrimal dan kelenjar Meibom.

**b. Jenis Kelamin**

Hampir pada semua penelitian epidemiologi sindrom mata kering menunjukkan prevalensi DED yang lebih tinggi terjadi pada jenis kelamin wanita, terutama pada wanita yang telah mengalami menopause (Versura et al., 2005). Hormone seks mempengaruhi sekresi air mata, disfungsi meibom dan sel goblet konjungtiva (Schaumberg et al., 2001)

**c. Pengguna Lensa Kontak**

Sekitar 43-50% pengguna lensa kontak mengalami mata kering (Begley et al., 2000). Pemakaian lensa kontak memisahkan PTF menjadi dua bagian sehingga tidak ada musin di pre lens dan tidak ada lapisan lipid di post lens sehingga DED sering dialami (Nichols et al., 2003). Selain itu, Tutt (2000) menunjukkan adanya penurunan kualitas bayangan retina pada pengguna lensa kontak dengan alat aberometer.

**d. Merokok**

Pekerja yang merokok lebih banyak mengalami gangguan oftalmikus dibandingkan yang tidak merokok (Jaakkola et al., 2000; Reijula et al., 2004). Asap rokok menyebabkan kerusakan oksidatif pada protein-protein permukaan ocular (Grus et al., 2002) sehingga BUT akan menurun (Rohit et al., 2002). Moss et al. (2000) menunjukkan bahwa mata kering 1,22 kali lebih sering terjadi pada perokok.

**e. Ruangan ber-AC**

DED lebih banyak dialami oleh penduduk yang tinggal di tempat yang tinggi karena suhu yang rendah, kelembapan yang rendah dan angin yang kencang (Wolkoff et al., 2005). Oleh karena itu, DED dapat dipicu dengan berada pada ruangan yang ber-AC (Schaumberg et al., 2003).

**f. Obat-obatan**

Obat-obatan seperti antihistamin, antidepresi trisiklik, dekongestan, antihipertensi, kontrasepsi oral, penghambat serotonin secara selektif merupakan obat-obatan yang termasuk faktor resiko penyebab *Dry Eye Disease* karena obat-obat di atas dapat menurunkan produktivitas dari kelenjar mata yang menghasilkan air mata. (Nanavaty, et al., 2006).

**4. Hubungan Obat Depresi dan Kecemasan dengan *Dry Eye Disease***

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh KH Wan, LJ Chen dan AL Young dengan judul penelitian "*Anxiety and Depression in Patients with Dry Eye Disease; a systematic review and meta-analysis*" menunjukkan bahwa bukti *Dry Eye Disease* sebagian besar didasarkan pada grafik retrospektif. Sehingga dengan memahami hubungan sebab akibat serta aspek temporal dalam asosiasi yang dilaporkan akan menjamin investigasi prospektif lebih lanjut. Ketidaknyamanan dan rasa sakit kronis dari gejala mata kering mungkin mempengaruhi proses kognitif, tidur, mood dan kesehatan mental secara negatif. Pasien DED

juga melaporkan bahwa penyakit mata kering lebih sering dengan skor nyeri yang lebih tinggi dengan etiologi yang mendasari serta melibatkan somatisasi. Gejala okular superfisial dapat berakibat negatif pada kinerja kegiatan sehari-hari, kesejahteraan emosional dan kapasitas kerja. Selain gejala okular, penyakit mata kering dapat berdampak negatif terhadap kinerja visual dan persepsi fungsi visual. Gangguan persepsi visual dan kinerja dapat menginduksi dan memperburuk gejala-gejala depresi dan kecemasan. Somatisasi adalah umum dalam depresi, dan ini bias mempengaruhi persepsi ketidaknyamanan okular. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa depresi berkorelasi lebih erat dengan gejala mata kering tapi tidak dengan tanda-tanda mata kering, sehingga mendukung hipotesis bahwa somatisasi berkontribusi terhadap gejala mata kering secara keseluruhan pada pasien depresi. Meskipun pengaturan untuk melakukan analisis subkelompok yang mengeksplorasi apakah gejala atau tanda-tanda penyakit mata kering yang berkaitan dengan gangguan mental, literatur yang diterbitkan saat ini membatasi peneliti untuk melakukannya. Dimana dengan mengeksplorasi ini adalah penting dalam memahami patofisiologi dibalik hubungannya dan memiliki implikasi klinis yang penting dalam bagaimana cara kita berpikir dan melakukan triase pasien dengan penyakit mata kering.

Galor et al mendalilkan bahwa pasien dengan depresi dan kecemasan menderita sensitisasi sentrak yang mempengaruhi persepsi rasa nyeri dan perilaku terkait rasa sakit. Pasien dengan depresi dan kecemasan



menginterpretasikan sensasi okular yang berbeda dari control sehat dan persepsi gejala mata kering dapat dipengaruhi oleh mood mereka.

Terlepas dari proses penyakit mata kering itu sendiri, anti-depresan dan anxiolytic berhubungan dengan *Dry Eye Disease* karena potensi efek samping terhadap status *tear film*. Efek anti-kolinergik pada obat-obat ini dapat menyebabkan gejala mata kering. Bahkan generasi dari anti-depresan, pasien yang menggunakan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) menunjukkan skor Schirmer yang lebih rendah dengan durasi penggunaan anti-depresan dibandingkan dengan mereka yang menggunakan *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin* (SNRI) dan SSRI menunjukkan peningkatan risiko untuk *Dry Eye Disease*.

Berdasarkan jurnal yang ditulis oleh Frederick T. Fraunfelder, James J. Sciubba dan William D. Mathers pada tahun 2013 yang berjudul “The Role of Medications in Causing Dry Eye Disease” menunjukkan bahwa mata kering salah satunya terjadi setelah terpapar obat dan dengan demikian lebih cenderung menjadi agen penyebab dari *Dry Eye Disease*. Dalam studi prevalensi sebelumnya, ditunjukkan bahwa antidepresan merupakan faktor risiko yang menyebabkan penyakit mata kering. Sebuah survey cross-sectional dilakukan terhadap lebih dari 26.000 pria berusia di atas 50 tahun menunjukkan peningkatan prevalensi mata kering saat responden diobati dengan obat depresi.

Antidepresan dengan golongan terutama trisiklik adalah obat “kotor” karena menghasilkan banyak efek samping antikolinergik. Gejala yang

ditimbulkan berupa penglihatan kabur, cyclopegia dan mata kering yang sementara dan reversible (Valerie Q. Wre, O.D: 2000).

Hubungan antara penggunaan obat antidepresan, terutama antidepresan golongan trisiklik, SNRI dan SSRI dengan mata kering adalah terjadinya penurunan sekresi lakrimal yang telah dilaporkan pada beberapa penelitian. Terdapat 3 penelitian pada hewan yang menunjukkan beberapa mekanisme:

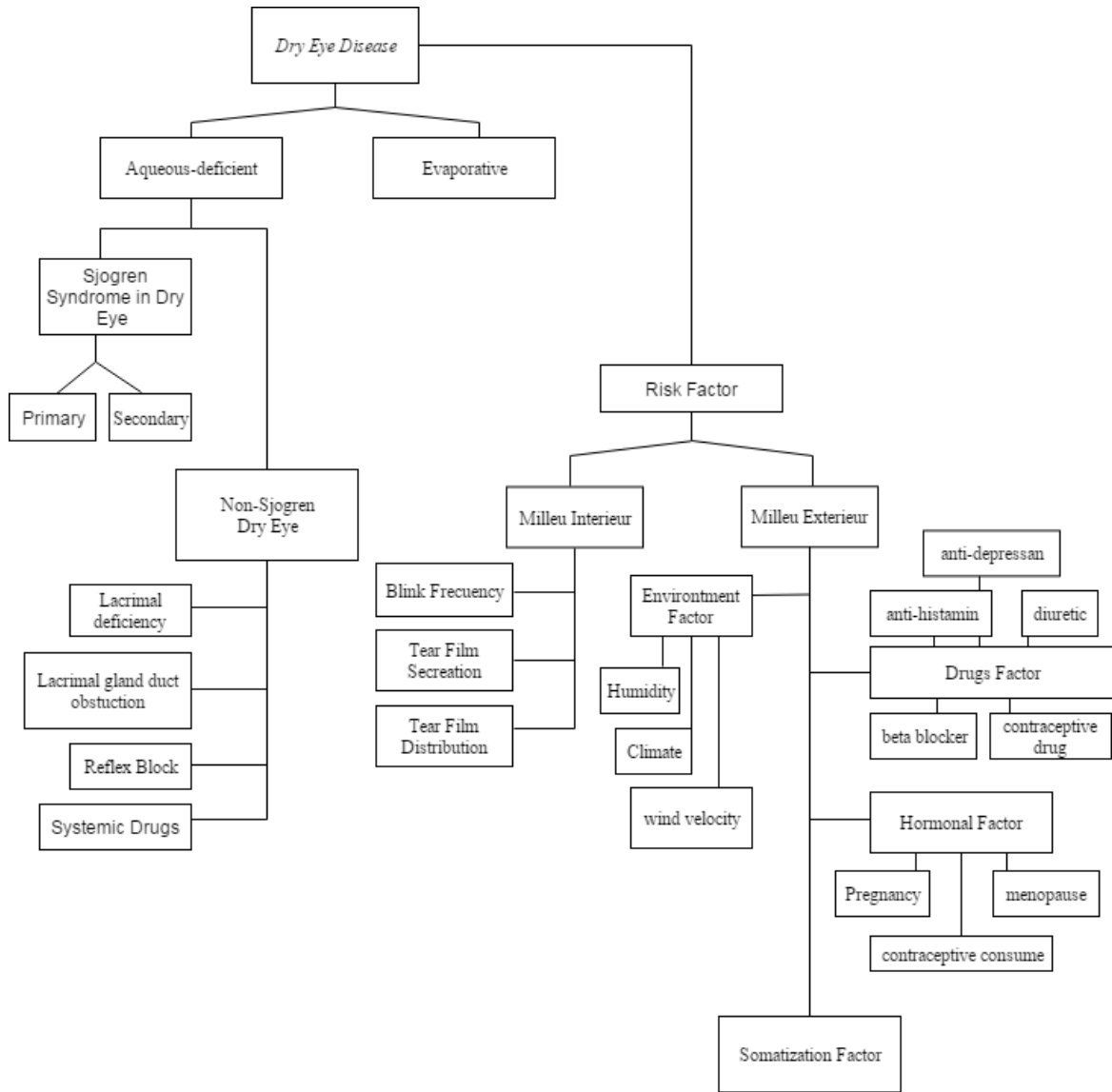
- a. Terjadi penghambatan parasimpatik dari kelenjar lakrimal pada manusia yang dapat menyebabkan pengurangan aliran air mata (*Tear Flow*).
- b. Pelepasan serotonin secara neuronal (5-HT) dapat dilibatkan dalam proses sekresi lakrimal.
- c. Paparan kronis pada histamine dan 5-HT dapat mengubah dari proses sekretori.

SSRI telah terbukti lebih tinggi untuk prevalensi pada penyakit mata kering dibandingkan dengan *Serotonin dan Inhibitor Reuptake Noradrenalin* (SNRI), meskipun SNRI memiliki lebih banyak efek antikolinergik. Telah ditunjukkan bahwa tingkat perubahan serotonin akibat SSRI dapat mempengaruhi ambang sensitivitas saraf pada kornea. Ketika ambang sensitivitas saraf pada kornea terpengaruhi selanjutnya hal ini dapat mengakibatkan gangguan pada film air (*Tear Film*) yang menutupi permukaan okular. Serotonin telah dideteksi atau ditemukan dalam air mata manusia dan serotonin dapat memengaruhi

sensitisasi nosiseptor kornea. Perubahan tingkat serotonin dalam air mata dapat dikaitkan dengan subtipe pada mata kering tertentu (Mental Health Vol. 23 No. 2: 2016).

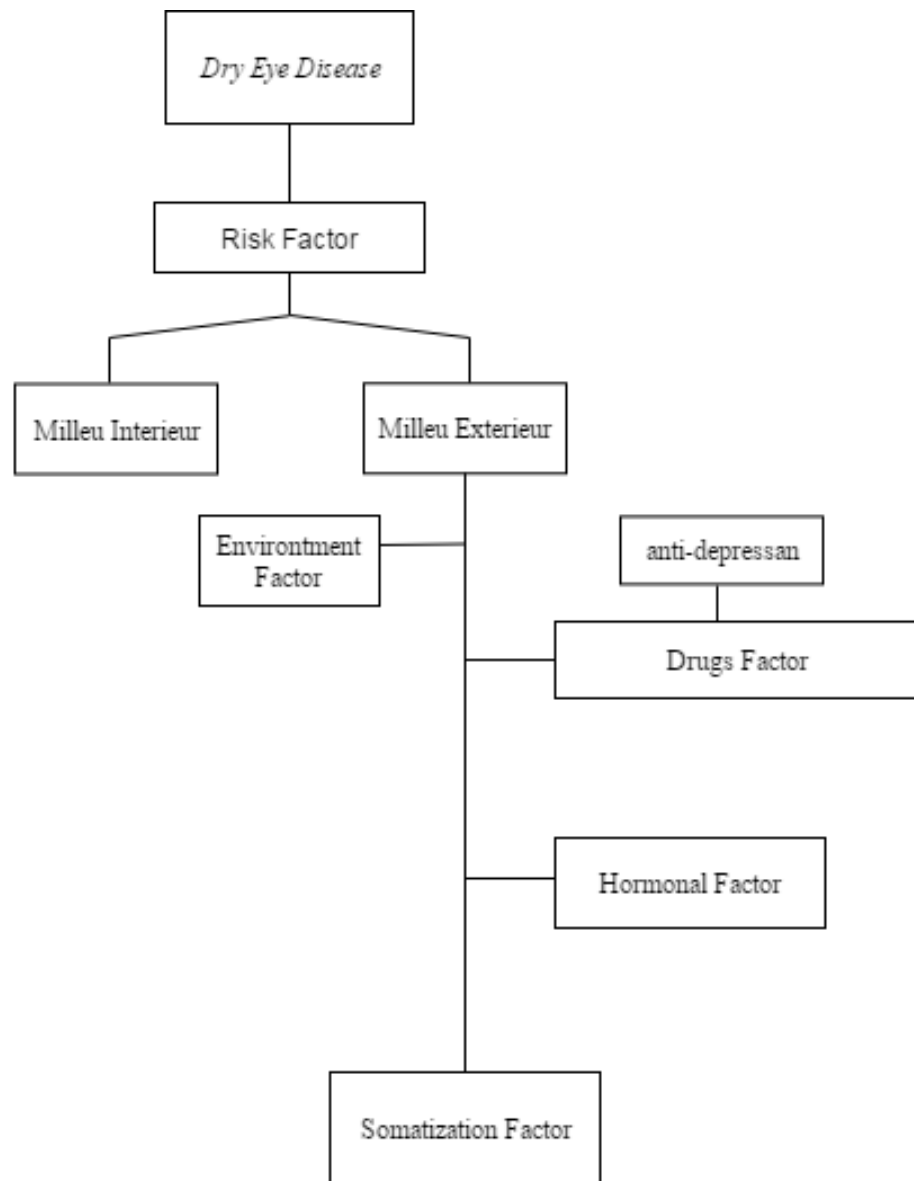
Berdasarkan jurnal yang ditulis oleh Kocer E, Kocer A, Ozsutcu M, Dursun AE, Krpnar I pada tahun 2015 yang berjudul “ *Dry Eye Related to Commonly Used New Antidepressants*” menunjukkan bahwa dengan hasil tes Schirmer pada pasien secara signifikan lebih rendah daripada control ( $P < 0,001$ ). Pasien yang menggunakan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) menunjukkan pengukuran pembasahan yang lebih rendah ( $\leq 5\text{mm}$ ) dibandingkan dengan yang menggunakan *Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI) yang tidak bergantung pada lama penggunaan antidepresan ( $P < 0,05$ ). Meskipun SSRI tidak memiliki efek samping antikolinergik kecuali paroxetine, ditemukan bahwa SSRI dan SNRI meningkatkan risiko kekeringan pada mata. Hasil uji Schirmer yang lebih rendah dari SSRI dapat dikaitkan dengan mekanisme selain sistem antikolinergik.

**B. Kerangka Teori**



**Gambar 3. Kerangka Teori**

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 4. Kerangka Konsep**

### D. Hipotesis

H0 = Tidak terdapat hubungan antara Obat Depresi dan Cemas dengan *Dry Eye Disease*.

H1 = Terdapat hubungan antara Obat Depresi dan Cemas dengan *Dry Eye Disease*.