

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. LANDASAN TEORI**

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

#### **1. Apparatus Lacrimalis**

##### **a. Anatomi dan fisiologi**

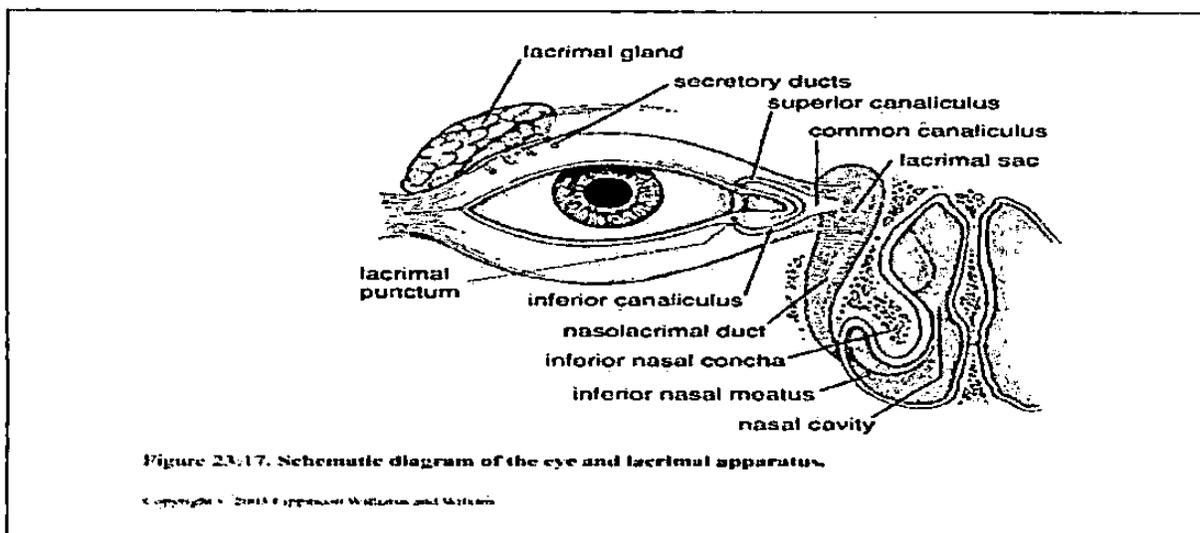
Sistem sekresi air mata atau lakrimal terletak di daerah temporal bola mata. Sistem ekskresi mulai pada pungtum lakrimal, kanalikuli lakrimal, sakus lakrimalis, duktus nasolakrimalis, dan meatus inferior. Kelenjar lakrimal merupakan kelenjar eksokrin tubuloacinar, mensekresikan elektrolit, air, protein, dan musin ke dalam film air mata. Cairan kelenjar lakrimal yang sesuai jumlah dan komposisinya berfungsi untuk kesehatan permukaan okular yang utuh. Perubahan kecil konsentrasi elektrolit air mata berkaitan dengan sindrom mata kering. Kelenjar lakrimal mensintesis dan mensekresi protein yang berkaitan dengan variasi fungsi untuk melembabkan, melindungi

kornea dan epitel konjungtiva, serta mengatur fungsi jaringan tersebut (Dartt, 2009; Ilyas, 2009).

Sistem lakrimal terdiri atas 2 bagian, yaitu:

- 1) Sistem produksi atau glandula lakrimal yang terletak di temporo antero superior rongga orbita. Aparatus sekretorius lakrimalis terdiri dari kelenjar lakrimal utama, kelenjar lakrimal assesoris (kelenjar Krausse dan Wolfring), glandula sebacea palpebra (kelenjar Meibom), dan sel-sel goblet dari konjungtiva (musin). Sistem sekresi terdiri dari sekresi basal dan refleks sekresi. Sekresi basal adalah sekresi air mata tanpa ada stimulus dari luar sedangkan refleks sekresi terjadi hanya bila ada rangsangan eksternal (Kanski, *et al.*, 2011; Ilyas, 2009; Sullivan, *et al.*, 2004).
- 2) Sistem ekskresi terdiri atas pungtum lakrimal, kanalikuli lakrimal, sakus lakrimalis dan duktus nasolakrimalis. Sakus lakrimalis terletak dibagian depan rongga orbita. Air mata dari duktus lakrimalis akan mengalir ke dalam rongga hidung di dalam meatus inferior. Dalam keadaan normal, air mata dihasilkan sesuai dengan kecepatan penguapannya sehingga hanya sedikit yang sampai ke sistem ekskresi. Dari punkta, ekskresi air mata akan masuk ke kanalikulus kemudian bermuara di sakus lakrimalis melalui ampula. Pada 90% orang, kanalikulus superior dan inferior akan bergabung menjadi kanalikulus komunis sebelum ditampung dalam sakus lakrimalis. Di kanalikulus terdapat katup Rosenmuller yang berfungsi untuk

mencegah aliran balik air mata. Setelah ditampung di sakus lakrimalis, air mata akan diekskresikan melalui duktus nasolakrimalis sepanjang 12-18 mm ke bagian akhir di meatus inferior (Ilyas, 2009; Sullivan, *et al.*, 2004).

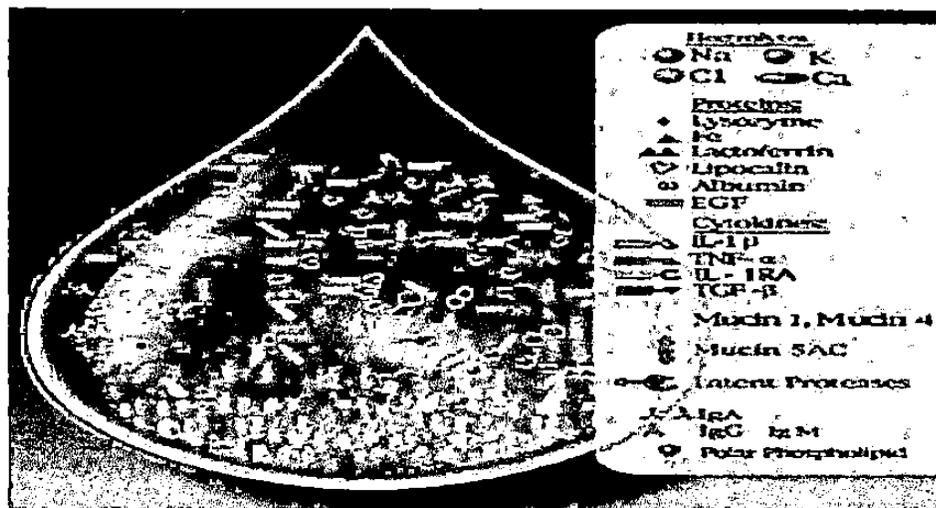


**Gambar 1. Apparatus Lakrimalis (William & Wilkins, 2003).**

### **b. Komposisi air mata**

Volume air mata normal sekitar  $7 \pm 2 \mu\text{L}$  disetiap mata. Air mata mengandung protein yang 60% nya merupakan albumin, sisanya lisozim dan globulin. Lisozim air mata menyusun 21-25% protein total yang bekerja secara sinergis dengan gamma globulin dan faktor antibakteri non lisozim lain dengan membentuk mekanisme pertahanan terhadap infeksi. Selain itu, terdapat imunoglobulin IgA, IgG, IgE dan yang paling banyak adalah IgA yang diproduksi dari transudat serum dan sel-sel plasma di dalam kelenjar lakrimal. Pada alergi tertentu, seperti konjungtivitis, serum konsentrasi IgE dalam air mata meningkat

Kadar  $K^+$ ,  $Na^+$ , dan  $Cl^-$  lebih tinggi di air mata daripada di plasma. Air mata juga mengandung sedikit glukosa (5 mg/dl) dan urea (0,04 mg/dl) yang kadarnya berubah sebanding dengan perubahan kadarnya dalam darah. Ph rata-rata air mata adalah 7,35 meskipun ada variasi normal yang besar (5,20 – 8,35). Dalam keadaan normal, air mata bersifat isotonik. Osmolalitas film air mata bervariasi dari 295 sampai 309 mosm/L (Riordan & Whitcher, 2010).



Gambar 2. Komposisi Air Mata (Pflugfelder, 2002).

### c. Fungsi air mata

Air mata membentuk lapisan tipis setebal 7-10  $\mu\text{m}$  yang menutupi epitel kornea dan konjungtiva yang berfungsi:

- 1) Meniadakan ketidakteraturan minimal di permukaan epitel kornea sehingga menjadi permukaan optik yang licin.
- 2) Memerangi melindungi permukaan epitel kornea dan

- 3) Menghambat pertumbuhan mikroorganisme dengan pembilasan mekanik dan efek antimikroba.
- 4) Memberi substansi nutrisi untuk kornea (Riordan, 2010).

#### d. Film air mata

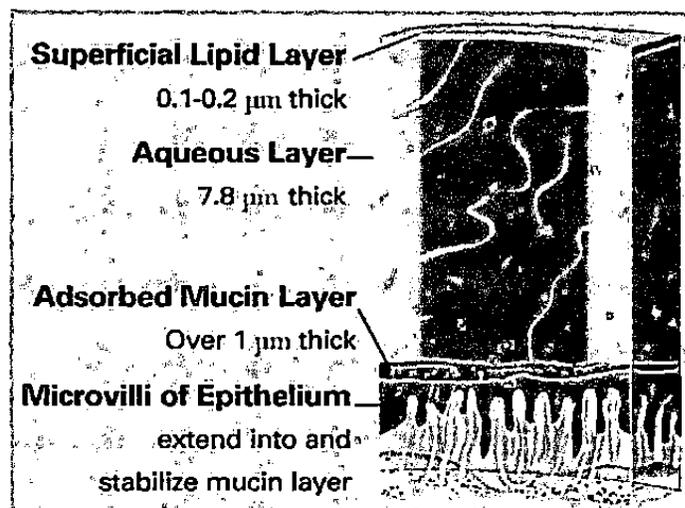
Terdiri dari 3 lapisan yaitu lapisan superfisial, lapisan akueosa tengah dan lapisan musinosa.

- 1) Lapisan superfisial adalah film lipid monomolekular yang berasal dari kelenjar meibom yang terletak di sudut kelopak mata dan mengandung minyak berlemak. Fungsi lapisan ini adalah mencegah penguapan dan memelihara ketebalan film, dan sebagai surfaktan untuk penyebaran film air mata. Defisiensi fosfolipid, kolesterol ester dan trigliserid menyebabkan *evaporative dry eye*. Jika lapisan minyak tidak normal, lapisan yang berair (tengah) akan cepat menguap dan sindrom mata kering sering dijumpai pada orang yang mengalami penyumbatan pada kelenjar meibomian (Riordan & Whitcher, 2010; Kanski, 2007; Nanavaty, *et al.*, 2006).

- 2) Lapisan akueosa tengah dihasilkan oleh kelenjar lakrimal mayor dan minor mengandung garam dan protein. Fungsinya untuk menyediakan oksigen untuk epitelium kornea, antibakteri dengan adanya protein IgA, lysozim, dan lactoferrin, untuk mencuci debris dan rangsangan racun, menyediakan permukaan optikal halus untuk kornea dengan menghilangkan ketidakteraturan permukaan anterior kornea. Jika mata hanya memproduksi sedikit air dari lapisan

akueosa maka lapisan minyak dan mucus akan bersentuhan dan melepaskan serabut-serabut (Riordan & Whitcher, 2010; Kanski, 2007; Nanavaty, *et al.*, 2006).

- 3) Lapisan musinosa dalam terdiri atas glikoprotein yang melapisi sel-sel epitel kornea dan konjungtiva. Membran sel epitel terdiri atas lipoprotein sehingga bersifat hidrofobik. Fungsi lapisan musinosa adalah untuk lubrikasi dan membasahi dengan mengubah epithelium kornea dari lapisan hydrophobic menjadi hydrophilic. Jika lapisan mucus hilang maka titik-titik kering akan mudah terbentuk di kornea (Riordan & Whitcher, 2010; Kanski, 2007; Nanavaty, *et al.*, 2006).



Gambar 3. Lapisan Film Air Mata (Gupta, *et al.*, 2005).

## 2. Mata Kering

### a. Definisi

Keratokonjungtivitis sicca atau *dry eye syndrome* adalah penyakit pada permukaan okular yang mengacu perbedaan gangguan pada fungsi natural dan mekanisme protektif dari mata luar yang menyebabkan ketidakstabilan film air mata. Penyakit ini berkaitan

dengan spektrum luas gejala-gejala okular dari ringan sementara sampai iritasi persisten seperti terbakar, gatal, kemerahan, nyeri, kelelahan mata, dan gangguan visual (Horwath, *et al.*, 2003).

Mata kering merupakan penyakit multifaktorial yang terjadi karena beberapa penyebab. Mata kering merupakan gangguan pada film air mata karena defisiensi atau penguapan air mata yang berlebihan yang menyebabkan kerusakan permukaan interpalpebral okular yang disertai dengan meningkatnya osmolaritas film air mata dan peradangan permukaan okular. Defisiensi air mata merupakan defisiensi aqueous air mata yang disekresikan oleh kelenjar lakrimal (Lemp, *et al.*, 2007; Smith, *et al.*, 2007).

Sindrom mata kering disebabkan oleh ketidakcukupan lubrikasi okular karena lemahnya fungsi lakrimal, kegagalan menyalurkan cairan lakrimal ke konjungtiva sacculus, dan atau penguapan air mata yang berlebihan dan termasuk hiperosmolalitas film air mata, kurangnya faktor pendukung, dan inflamasi (Johnson, 2004).

#### **b. Gejala dan keluhan**

Pasien dengan mata kering sering mengeluhkan sensasi tergores atau berpasir (benda asing). Gejala umum lainnya adalah gatal, sekresi mukus berlebih, ketidakmampuan menghasilkan air mata, sensasi terbakar, fotosensitivitas, kemerahan, sakit, dan sulit menggerakkan

Tanda dan gejala mata kering seperti sensasi pedih, sensasi terbakar, merasa kekeringan, merasa kasar dan nyeri pada mata, mucus berserabut di sekitar mata, sensitif pada rokok dan angin (mata lebih berair jika terpapar angin), mata kemerahan, kelelahan mata setelah membaca pada waktu yang singkat, photophobia, tidak nyaman ketika memakai lensa kontak, penglihatan kabur dan ganda, kelopak mata menempel bersama ketika bangun tidur (Bhowmik, *et al.*, 2010).

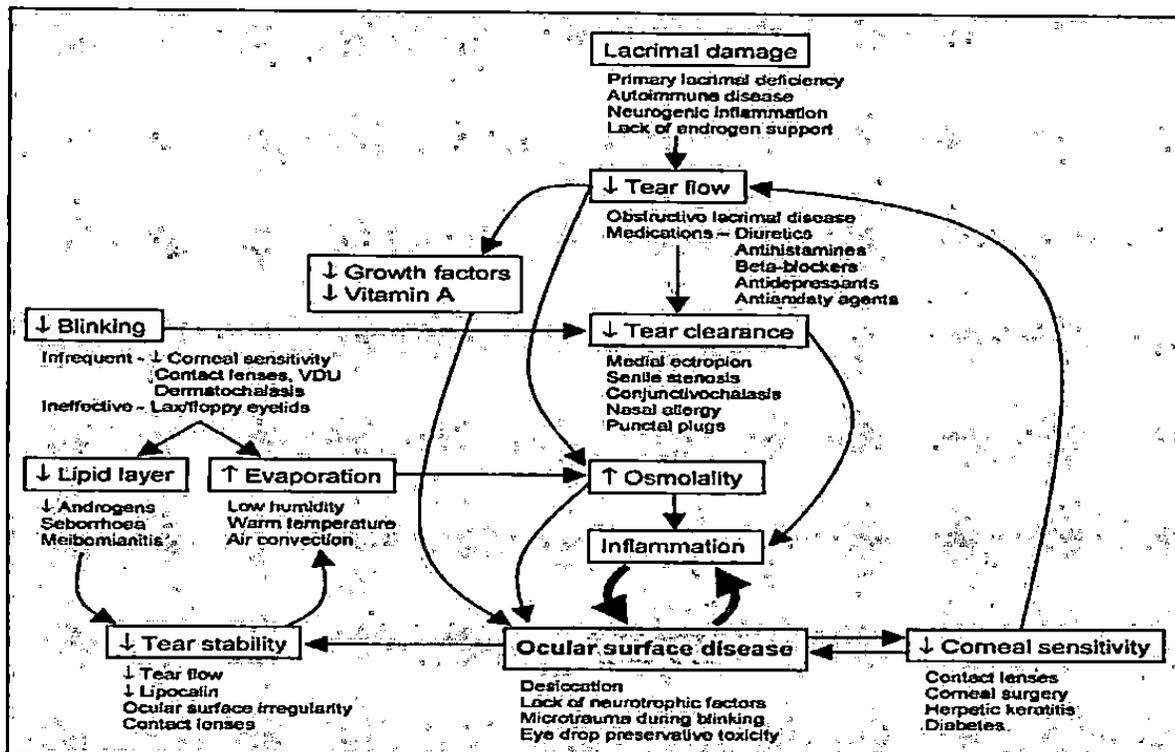
Pada pemeriksaan slitlamp ditemukan meniskus air mata yang terputus di tepian palpebra inferior. Benang-benang mukus kental kekuningan kadang terlihat dalam fornix conjunctiva inferior. Pada conjunctiva bulbaris tidak tampak kilauan yang normal dan mungkin menebal, edema, dan hiperemis. Epitel kornea menunjukkan bercak-bercak punctata halus di fissura interpalpebra dalam berbagai derajat. Sel epitel conjunctiva dan kornea yang rusak terpulas dengan bengal rose 1% dan defek-defek di epitel kornea terpulas dengan fluorescein (Riordan & Whitcher, 2010).

### c. Etiologi

- 1) Kondisi yang ditandai dengan hipofungsi kelenjar lakrimal.
  - a) Kongenital: disautonomia familial (sindrom *riley day*), aplasia kelenjar lakrimal, displasia ektodermal.
  - b) Didapat: penyakit sistemik (sindrom sjögren, sklerosis sistemik progresif, sarkoidosis, leukemia, limfoma, amiloidosis, hemokromatosis), infeksi (parotis), cedera

(pengangkatan secara bedah atau kerusakan kelenjar lakrimal, radiasi, luka bakar kimiawi), medikasi (antihistamin, antimuskarinik, penyekat beta adrenergik) dan neurogenik.

- 2) Kondisi ditandai dengan defisiensi musin: avitaminosis A, sindrom Stevens-Johnson, pemfigoid okular, konjungtivitis kronik, luka bakar kimiawi, medikasi (antihistamin, agen antimuskarinik, agen penyekat beta-adrenergik, bahan pengawet tetes mata), dan obat tradisional misalnya kermes.
- 3) Kondisi ditandai dengan defisiensi lipid: parut tepian palpebra, blefaritis.
- 4) Penyebaran film air mata yang kurang sempurna disebabkan oleh:
  - a) Kelainan palpebra: defek, koloboma, ektropion atau entropion, keratinisasi tepian palpebra, kurang atau tidak adanya berkedip (gangguan neurologik, hipertiroidisme, lensa kontak, obat, keratitis herpes simpleks, lepra), lagofthalmus (lagofthalmus nokturnal, hipertiroid, dan lepra).
  - b) Kelainan konjungtiva: pterigium, simblefaron.
  - c) *Dryness (Bjordan & Whitehead, 2010)*



Gambar 4. Diagram Etiologi Sindrom Mata Kering (Johnson, 2004).

Penyebab mata kering adalah defisiensi komponen aqueous pada film air mata dan penguapan berlebih yang melibatkan hiperosmolaritas dan ketidakstabilan air mata. Mata kering karena defisiensi aqueous air mata terjadi karena kegagalan kelenjar lakrimal untuk menghasilkan air mata. Kerusakan pada acinus atau disfungsi kelenjar lakrimal akan menyebabkan pengurangan sekresi dan volume air mata. Meskipun laju penguapan dari permukaan okular normal, hiperosmolaritas air mata terjadi karena produksinya berkurang dan akan menyebabkan inflamasi permukaan okular melalui aktivasi cascade inflamasi termasuk mitogen-protein teraktivasi (MAP) kinase dan pathway faktor nuklir kappa-cahaya-rantai-pembesaran sel B teraktivasi (NF- $\kappa$ B) dan melepaskan mediator inflamasi seperti interleukin, tumor necrosis faktor dan matriks metalloproteinase. Inflamasi menyebabkan apoptosis

sel epithelial, pengurangan sel goblet dan gangguan ekspresi di musin yang akan mengakibatkan ketidakstabilan air mata, memperburuk hiperosmolaritas dan memicu aktivasi cascade peradangan lebih banyak. Mata kering *evaporative* karena penguapan berlebihan air mata dari permukaan okular tanpa abnormalitas fungsi kelenjar lakrimal (Nora & Sitompul, 2011).

#### d. Faktor resiko

- 1) Efek samping pengobatan termasuk antihistamin, nasal decongestant, obat penenang, obat-obatan tekanan darah, pengobatan pada penyakit Parkinson, pil pengontrol kelahiran dan antidepresan.
- 2) Penyakit kulit disekitar kelopak mata.
- 3) Penyakit pada kelenjar kelopak mata, seperti disfungsi kelenjar meibomian.
- 4) Mata kering dapat terjadi pada wanita hamil.
- 5) Wanita yang menjalani terapi sulih hormon.
- 6) Setelah LASIK (*refractive surgery*).
- 7) Alergi.
- 8) Jarang berkedip karena menatap komputer atau layar video.
- 9) Kelebihan ataupun kekurangan vitamin.
- 10) Kehilangan sensasi pada kornea karena pemakaian lensa kontak jangka panjang (Bhowmik, *et al.*, 2010).

Faktor resiko perkembangan penyakit mata kering adalah usia lanjut, jenis kelamin wanita, ketidakseimbangan hormon, penyakit autoimun, ketidaknormalan inervasi kornea, defisiensi vitamin, stress lingkungan, pemakaian lensa kontak, infeksi, penggunaan obat dan pembedahan mata (Stevenso, *et al.*, 2012).

#### **e. Komplikasi**

Pada awal gejala keratokonjungtivitis sika, penglihatan sedikit terganggu dan jika semakin memburuk, ketidaknyamanan bisa sangat mengganggu. Pada kasus lanjut dapat timbul ulkus kornea, penipisan kornea, perforasi, infeksi bakteri sekunder, parut dan vaskularisasi pada kornea yang sangat menurunkan penglihatan (Riordan & Whitcher, 2010).

Komplikasi sindrom mata kering mempunyai tanda dan gejala seperti mata merah semakin memburuk, photophobia atau sensitif terhadap cahaya menjadi semakin parah, mata menjadi lebih nyeri dan pandangan mata memburuk (Bhowmik, *et al.*, 2010).

#### **f. Uji Schirmer**

##### **1) Tes Schirmer I**

Tes Schirmer I merupakan pemeriksaan fungsi sekresi sistem lakrimal untuk mengukur sekresi basal yang berasal dari Welfring dan Krause serta refleks sekresi kelenjar lakrimal, juga untuk menilai produksi aqueous air mata. Uji schirmer I dilakukan tanpa anestesi untuk mengukur fungsi kelenjar lakrimal utama yang aktivitas

sekresinya dirangsang oleh iritasi kertas saring itu (Riordan & Whitcher, 2010).

Alat: kertas filter Whatman 41 (panjang 35 mm dan lebar 5 mm) yang dilipat 5 mm dari ujungnya.

Test Schirmer dilakukan dengan cara:

- a) Penderita diperiksa dalam kamar dengan penerangan redup, atau tidak terlalu terang dan tidak ada sinar langsung dalam ruangan.
- b) Mata dikeringkan dari air mata yang berlebihan.
- c) Kertas saring dilipat 5 mm dari salah satu ujung dan diletakkan pada 1/3 lateral forniks inferior. Jangan sampai menyentuh kornea atau menggores. Pasien disuruh memfiksasikan matanya pada titik diatas bidang horizontal selama 5 menit dan tidak berkedip terlalu banyak.
- d) Setelah lima menit, kertas saring diambil dan diukur bagian yang basah dari lipatan.
- e) Apabila filter basah 10-30 mm maka sekresi lakrimal normal atau ada pseudoepifora. Apabila basah lebih dari 30 mm hal ini tidak ada arti, pasien pseudoepifora, hipersekresi atau normal. Pada orang tua normal, bagian filter basah dapat kurang dari 15 mm. Apabila kurang dari 5 mm menunjukkan sekresi basal kurang. Dijumpai hasil *false*

positif dan *false* negatif. Hasil rendah dapat dijumpai

pada mata kering terutama yang sekunder terhadap defisiensi musin (Kanksi, 2007; Ilyas, 2000).

## 2) Schirmer II

Tes Schirmer 2 berfungsi untuk menilai refleks sekresi kelenjar lakrimal. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah dengan merangsang saraf trigeminus sehingga timbul refleks sekresi kelenjar air mata, kecuali bila terdapat kegagalan total refleks trigeminus. Rangsangan pada mukosa hidung akan mengakibatkan refleks sekresi sistem lakrimal. Tes Schirmer II dilakukan dengan anestesi topikal (tetracaine 0,5%) untuk mengukur fungsi kelenjar lakrimal aksesorius. Anestesi topikal diperlukan untuk mengurangi efek iritasi di konjungtiva (Lemp, *et al.*, 2007; Riordan & Witcher, 2010; Ding, 2011).

Teknik :

- a) Satu mata diberi anestesi lokal.
- b) Meletakkan kertas filter dibelakang kelopak mata yang akan diperiksa yang sudah ditetesi obat anestesi.
- c) Pada mukosa hidung sisi mata yang tidak diberi anestesi dirangsang dengan kapas kering selama 2 menit atau dengan amonia 10% lalu ditunggu 2-5 menit dan dilihat bagian filter yang basah.

Hasil: bila tidak terdapat bertambahnya pembasahan kertas filter berarti kegagalan total refleks sekresi, bila bertambah berarti refleks

sekresi normal. Pada keadaan normal kertas filter menjadi basah 15 mm

sesudah 5 menit. Hasil kurang dari 5 mm dalam 5 menit adalah abnormal. Namun, uji Schirmer dengan anestesi kurang efektif dan hasilnya relatif bervariasi daripada tidak menggunakan anestesia (Ilyas, 2000).

### **3. Kehamilan**

#### **a. Definisi**

Kehamilan adalah dimulainya konsepsi sampai lahirnya janin. Lamanya hamil normal adalah 280 hari (40 minggu) dihitung dari hari pertama sampai terakhir. Oleh karena dalam tubuh ada sesuatu yaitu individu yang tumbuh dan berkembang untuk menyesuaikan diri, dengan adanya individu itu tubuh mengadakan perubahan, memberi tempat, kesempatan dan jaminan untuk tumbuh dan berkembang sampai saatnya dilahirkan (Sarwono, 2000).

Menurut Federasi Obstetri Ginekologi Internasional, kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan dari spermatozoa dan ovum dan dilanjutkan dengan nidasi atau implantasi. Bila dihitung dari saat fertilisasi hingga lahirnya bayi, kehamilan normal akan berlangsung dalam waktu 40 minggu atau 10 bulan lunar atau 9 bulan menurut kalender internasional. Kehamilan terbagi dalam 3 trimester, dimana trimester pertama berlangsung dalam 12 minggu, trimester kedua adalah 15 minggu (minggu ke 13 hingga ke 27), dan trimester ketiga adalah 13 minggu (minggu ke 28 hingga ke 40) (George, 2008)

Kehamilan adalah keadaan mengandung embrio atau fetus di dalam tubuh setelah penyentuhan sel telur dengan spermatozoa (Dorland, 1998).

#### **b. Fisiologi kehamilan**

Fertilisasi terjadi di tuba fallopii tidak lebih dari beberapa jam setelah ovulasi. Setelah terjadi fertilisasi di tuba fallopii, ovum yang matang menjadi zigot (diploid) yang kemudian mengalami segmentasi atau pembelahan menjadi blastomer. Pembelahan mitotik pertama dari zigot yang mengalami segmentasi menghasilkan pembentukan dua blastomer. Seiring dengan berlanjutnya pembelahan blastomer, terbentuk morula. Akumulasi cairan bertahap diantara blastomer dalam morula menyebabkan terbentuknya blastokista. Massa padat sel-sel di salah satu kutub blastokista adalah cikal bakal mudigah, sedangkan massa sel luar akan menjadi trofoblas (Cunningham, *et al.*, 2006).

Zona pelusida menghilang dan blastokista menyentuh permukaan endometrium sebelum implantasi. Implantasi terjadi di endometrium bagian atas dan di dinding posterior uterus. Setelah terjadi erosi ringan pada sel-sel epitel permukaan endometrium, trofoblas terbenam dalam endometrium, dan blastokista seluruhnya berada di dalam endometrium serta terlindungi olehnya (Cunningham, *et al.*, 2006).

Setelah implantasi, vili korionik primitif berkembang, dan produk konsepsion adalah mudigah. Akhir periode mudigah dan awal

periode janin terjadi 8 minggu setelah fertilisasi, atau 10 minggu setelah awitan menstruasi terakhir. Perkembangan selama periode gestasi janin terdiri dari pertumbuhan dan pematangan struktur-struktur yang telah terbentuk pada masa mudigah (Cunningham, *et al.*, 2006).

### c. Perubahan Hormon Selama Kehamilan

Wanita mengalami sejumlah perubahan yang luar biasa, baik sistemik dan okular selama kehamilan. Selama kehamilan, perubahan fisiologis terjadi pada kardiovaskular, hormonal, hematologi, dan sistem imunologi. Perubahan hormonal merupakan perubahan sistemik yang paling menonjol. Plasenta, kelenjar endokrin maternal dan kelenjar endokrin janin berkombinasi produktivitasnya untuk membuat pabrik hormon bertenaga tinggi. Keadaan kekebalan ditekan, menjadikan wanita hamil lebih rentan terhadap gangguan imunologi serius (Omoti, *et al.*, 2008).

Plasenta pada kehamilan menghasilkan perubahan laju produksi sejumlah besar hormon, yaitu human chorionic gonadotropin (hCG), estrogen, progesteron dan human chorionic somatomammotropin. Selain itu, plasenta manusia juga mensintesis hormon-hormon protein dan peptida yaitu laktogen plasenta, adrenokortikotropin korionik (ACTH), serta produk-produk lain dari proopiomelanokortin, tirotropin korionik, varian hormon pertumbuhan, *parathyroid hormone related protein*, kalsitonin, relaksin, dan *hypothalamic like releasing and inhibiting hormones* (Cunningham, *et al.*, 2006).

### 1) Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

Gonadotropin korionik manusia merupakan suatu glikoprotein dengan kandungan karbohidrat tertinggi (30%) dibandingkan dengan hormon manusia lainnya. Komponen karbohidrat terutama asam sialat terminal, melindungi molekulnya dari katabolisme. Molekul HCG terdiri dari dua subunit  $\alpha$  (92 asam amino) dan  $\beta$  (145 asam amino) yang disatukan dengan ikatan non kovalen.

Molekul hCG lengkap dapat dideteksi dalam plasma wanita hamil sekitar 7,5 sampai 9,5 hari setelah lonjakan LH dipertengahan siklus yang mendahului ovulasi. HCG memasuki darah ibu pada saat implantasi blastokista selanjutnya kadarnya meningkat pesat dalam darah, dengan kadar maksimum tercapai pada usia kehamilan sekitar 8 sampai 10 minggu.

Konsentrasi hCG dalam urin ibu hampir sejajar dengan konsentrasi di dalam plasma, yaitu sekitar 1 IU / ml pada minggu ke-6 setelah hari pertama haid terakhir, meningkat ke nilai rata-rata sekitar 100 IU / ml pada hari ke-60 sampai 80 setelah haid terakhir. Kadar hCG dalam plasma wanita hamil dapat mencapai 15 mg / ml dan menurun sekitar minggu ke-10 sampai 12 dengan nadir tercapai pada sekitar minggu ke-20.

Kadar hCG dalam cairan amnion pada awal kehamilan setara dengan yang terdapat di dalam plasma ibu dan menurun seiring

perkembangan kehamilan sehingga menjelang aterm, kadarnya hanya seperlima dari kadar di dalam plasma (Cunningham, *et al.*, 2006).

Peran hCG adalah menyebabkan korpus luteum menyekresi lebih banyak lagi hormon-hormon kelamin progesteron dan estrogen yang mencegah menstruasi dan menyebabkan endometrium terus tumbuh dan menyimpan nutrisi. Korpus luteum di dalam ovarium ibu tumbuh menjadi 2 kali ukuran awalnya menjelang satu bulan atau lebih setelah kehamilan dimulai dan hormon kelamin yang disekresikan terus menerus akan mempertahankan sifat asli desidua endometrium uterus (Guyton & Hall, 2008).

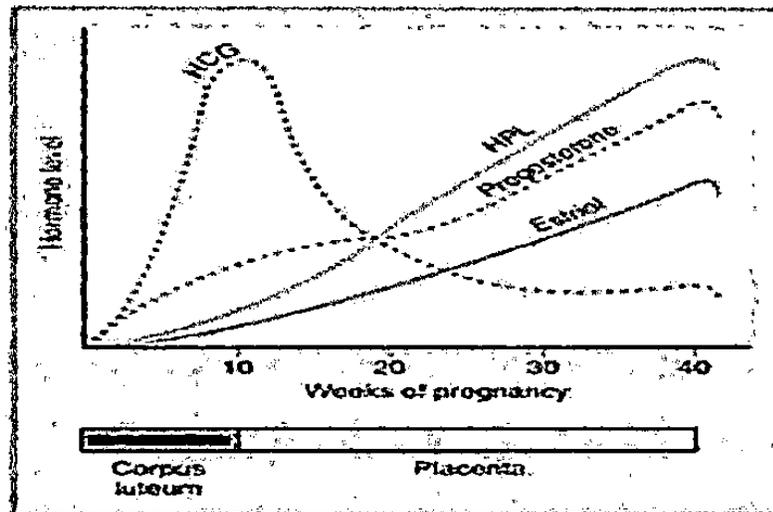
## 2) Estrogen

Estrogen disekresikan oleh sel-sel sinsisial trofoblas plasenta. Selama 2 sampai 4 minggu pertama kehamilan, estrogen yang dihasilkan oleh ovarium ibu relatif sedikit. Sedangkan pembentukan estrogen plasenta setiap hari meningkat menjadi 30 kali kadar produksi ibu normal menjelang hari akhir kehamilan.

Selama kehamilan jumlah estrogen yang meningkat menyebabkan pembesaran uterus, payudara, dan genitalia eksterna wanita. Estrogen juga merelaksasi ligamentum pelvis sehingga persendian sakroiliaka menjadi relatif lentur dan simfisis pubis menjadi elastis (Cunningham *et al.* 2006; Guyton & Hall 2008).

### 3) Progesteron

Progesteron disekresikan cukup banyak oleh korpus luteum pada awal kehamilan dan disekresikan oleh plasenta dengan peningkatan 10 kali lipat selama kehamilan. Peran progesteron selama kehamilan adalah menyebabkan sel-sel desidua tumbuh di endometrium uterus, menurunkan kontraktilitas uterus gravid, membantu perkembangan hasil konsepsi bahkan sebelum implantasi, dan membantu estrogen mempersiapkan payudara ibu untuk laktasi (Guyton & Hall, 2008).



**Gambar 5. Kecepatan Sekresi Estrogen, Progesteron dan HCG Pada Berbagai Stadium Kehamilan (Williams & Wilkins, 2013).**

#### d. Perubahan Okuler Selama Kehamilan

Efek kehamilan pada okular :

- 1) Perubahan okular dan gangguan selama kehamilan.
- 2) Efek kehamilan pada gangguan mata yang sudah ada.
- 3) Perubahan neuro ophthalmologi pada kehamilan.
- 4) Gangguan selama kehamilan dan melahirkan: Sheehan's sindrom

Selama kehamilan beberapa perubahan fisiologis terjadi di tubuh karena pengaruh hormonal plasenta. Beberapa hormon mempengaruhi banyak sistem organ termasuk mata. Perubahan yang terjadi selama kehamilan berupa:

- a) Perubahan fisiologis di mata selama kehamilan, termasuk tekanan intraokular, intoleransi lensa kontak, perubahan refraksi, dan mata kering.
- b) Efek patologis kehamilan pada mata, termasuk retinopati diabetik, diabetik gestasional, preeklampsia, kebutaan kortikal, retinopati serous sentral, pituitary adenoma, meningioma, gangguan vaskular oklusif, retinochoroiditis toxoplasmik, ptosis, uveitis, dan perubahan pada pembuluh darah konjungtiva.
- c) Efek medikasi yang berhubungan dengan mata pada kehamilan:
  - 1) Medikasi anti glaukoma seperti beta bloker topikal, penghambat carbonic anhydrase topikal dan sistemik, analog prostaglandin, mydriatic (tetes pelebar) dan kortikosteroid topikal.
  - 2) Anti infeksi: chloramphenicol topikal, tetes mata gentamicin, tetes mata ciprofloxacin, salep mata tetracycline, dan erytromicin topikal .
  - 3) Antivirus mata (acyclovir).
  - 4) Zat warna Flourescein .

5) Anastesi topikal.

6) Tetes mata anti alergi (Bhatia, *et al.*, 2007).

Kehamilan sering dikaitkan dengan perubahan okular yang mungkin lebih umum terjadi sementara, tetapi kadang-kadang permanen. Hal ini terkait dengan perkembangan kondisi mata baru atau memperburuk kondisi yang sudah ada. Efek okular pada kehamilan bisa secara fisiologis maupun patologis atau modifikasi dari kondisi yang sudah ada. Perubahan adnexial termasuk chloasma, spider angioma, dan ptosis (Afekhide, *et al.*, 2008).

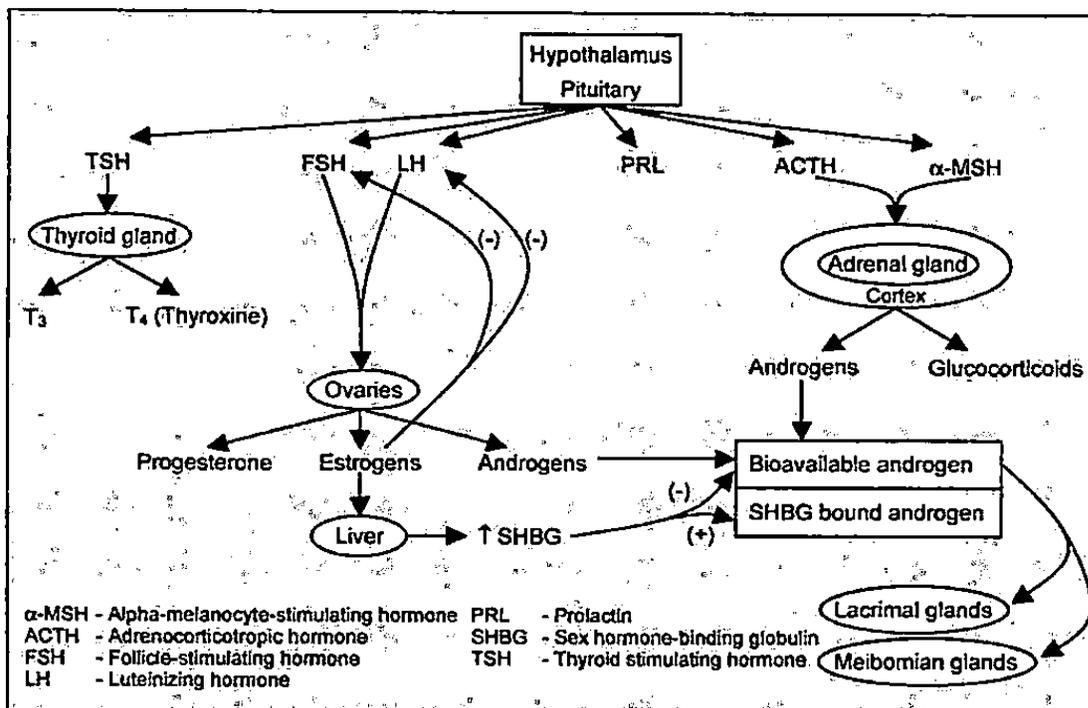
Perubahan segmen anterior meliputi penurunan kapiler konjungtiva dan peningkatan granularitas venula konjungtiva dan kelengkungan kornea, perubahan ketebalan kornea, indeks bias, akomodasi dan kesalahan bias, dan penurunan tekanan intraokular (Afekhide, *et al.*, 2008).

Perubahan pada segmen posterior termasuk memburuknya retinopati diabetik, chorioretinopathy serosa sentral, peningkatan resiko distropi vitreochorioretinal perifer dan ablasi retina, dan efek menguntungkan pada uveitis tidak menular. Gangguan sistemik penting termasuk preeklamsia, penyakit Graves, dan multiple sclerosis. Gangguan intrakranial dengan efek okular pada kehamilan meliputi pseudotumor cerebri, prolaktinoma dan sindrom Sheehan (Afekhide, *et*

#### e. Pengaruh Hormon Terhadap Mata

Sistem endokrin berpengaruh terhadap fisiologi dan patofisiologi kelenjar lakrimal. Androgen, estrogen dan progestin telah diidentifikasi dalam film air mata dan kandungannya dalam air mata berkorelasi dengan serum tersebut. Reseptor untuk androgen, estrogen, progesteron, dan prolaktin telah ditemukan pada jaringan mata manusia. Hormon ini mengatur sistem kekebalan tubuh, fungsi sekresi dari kelenjar lakrimal dan meibom. Jadi mata adalah organ target hormon seks. Rocha, *et al.* (1998) melaporkan bahwa androgen, estrogen dan progesteron reseptor mRNA terdapat dalam sel-sel epitel dari kelenjar lakrimalis, kelenjar meibom, kelopak mata, konjungtiva palpebral dan bulbar, kornea, badan uveal, lensa, dan retina manusia. Pengamatan ini menunjukkan bahwa reseptor seks steroid mRNA ada dalam berbagai jaringan okular. Beberapa penulis melaporkan bahwa seks steroid (androgen, estrogen, dan progestin) memodulasi karakteristik struktural, atribut fungsional dan fitur patologis jaringan okular (Idu, *et al.*, 2013).

Kebanyakan penelitian epidemiologi melaporkan bahwa *dry eye syndrome* lebih umum pada wanita, terutama setelah terjadinya menopause atau berhubungan dengan penyakit autoimun. Androgen, estrogen, progesteron, dan hormon yang dihasilkan oleh sumbu hipotalamus-hipofisis memainkan peran kunci dalam mendukung kelenjar lakrimalis dan meibom dan permukaan mata (Sullivan, *et al.*



**Gambar 6. Hormon yang Berperan Dalam Sekresi Apparatus Film Air Mata (Johnson, 2004).**

### 1) Androgen

Androgen adalah sekelompok hormon seks yang diproduksi oleh gonad dan korteks adrenal. Pada wanita, ovarium memproduksi sedikit androgen, sehingga kontribusi dari korteks adrenal menjadi signifikan (Orth & Kovacs, 1998). Androgen mempengaruhi morfologi sel epithelial, ekspresi gen, biokimia (sintesis protein), fisiologi (proses sekresi), imunologi (fungsi imun), dan sekresi jaringan lakrimal. Tingginya kadar androgen yang terkait dengan peningkatan berat kelenjar lakrimalis (Sullivan, *et al.*, 1996), lebih besar aktivitas  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase (mesin pengemudi elektrolit dan sekresi cairan) (Azzarolo, *et al.*, 1997), peningkatan sekresi sIga (Sullivan & Allansmith, 1985), dan meningkatkan imunotoleransi (Sato & Sullivan, 1994). Dalam

kelenjar meibom, androgen mengontrol perkembangan kelenjar dan produksi lipid (Sullivan, *et al.*, 2000). Efek androgen yang dimodulasi oleh berbagai faktor termasuk neurotransmitter, sitokin, dan perubahan endokrin lingkungan (Sullivan, *et al.*, 1998).

Androgen mengatur fungsi kelenjar meibom dan mempengaruhi struktur serta fungsi dari kelenjar lakrimal. Selain itu, androgen juga mengontrol perkembangan, diferensiasi, dan produksi lipid kelenjar sebacea. Sel epitelial acinar pada kelenjar meibomian mengandung reseptor mRNA androgen, dan merespon androgen dengan memproduksi protein yang meningkatkan sintesis dan sekresi lipid. Insufisiensi androgen menyebabkan disfungsi kelenjar meibomian, proses autoimun pada kelenjar lakrimal, inflamasi dan defisiensi aqueous air mata sehingga terjadi *evaporative dry eye* (Ratna, 2011; Wagner, *et al.*, 2008).

## 2) Estrogen

Sifat dan tingkat interaksi estrogen dengan film air mata dan struktur yang terkait tidak pasti dan kontroversial. Pada wanita, sindrom mata kering telah dikaitkan dengan tingkat estrogen rendah, selama menopause dan menyusui, dan tingkat estrogen yang tinggi, terjadi ketika hamil, minum pil kontrasepsi oral, dan setelah terapi penggantian hormon (HRT) (Brennan & Efron, 1989; Serrander & Peek, 1993; Schaumberg, *et al.*, 2001; Peterson, *et al.*, 2002; Schechter, *et al.*,

2002). Penelitian tentang ambiguitas ini adalah bahwa kedua situasi

dapat menyebabkan bioavailabilitas androgen berkurang (Sullivan, *et al.*, 1998). Penyebab tingkat estrogen rendah sering dikaitkan dengan berkurangnya ketersediaan androgen, karena kedua hormon ini diproduksi oleh kelenjar endokrin yang sama yaitu ovarium. Tingginya tingkat estrogen diatur oleh sebuah loop umpan balik negatif dengan axis hipotalamus-hipofisis, tetapi sebagai konsekuensinya sumber bersama asal mereka, dengan mekanisme ini, peningkatan kadar estrogen menyebabkan pengurangan sekresi androgen. Selain itu, tingginya tingkat estrogen menaikkan sekresi hormon seks pengikat globulin dari hati (SHBG), yang mengikat baik estrogen dan androgen, dan menurunkan bioavailabilitas mereka (Wickham, *et al.*, 2000).

Reseptor estrogen telah terdeteksi di kelenjar lakrimal dan meibom dan berpengaruh langsung terhadap fungsi kelenjar. Estrogen menyebabkan regresi kelenjar lakrimal, pengurangan ukuran, aktifitas dan produksi lipid kelenjar sebacea dan mengurangi produksi air mata. Estrogen juga merangsang pelepasan enzim lisosomal yang menyebabkan kematian sel dan produksi lipid menurun. Estrogen mengganggu konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron dan menurunkan penyerapan hormon ini dengan sel. Wanita post menopause cenderung mengalami penurunan produksi air mata, meskipun produksi air mata tidak distimulasi oleh terapi sulih hormon. Terapi sulih hormon memperburuk gejala mata kering (Skare, *et al.*,

Pada penelitian *cohort Women's Health Study*, wanita yang menggunakan terapi sulih hormon lebih tinggi prevalensinya mengalami sindrom mata kering. Penelitian lainnya juga melaporkan bahwa wanita menopause yang menerima terapi sulih hormon juga mengalami sindrom mata kering daripada yang tidak memakai (Wagner, *et al.*, 2008).

Perubahan hormonal karena kehamilan, laktasi, dan kontrasepsi oral berkaitan dengan mata kering pada wanita. Kontrasepsi oral (estrogen tinggi), kehamilan (estrogen dan prolaktin tinggi), dan laktasi (estrogen rendah, prolaktin tinggi) berkaitan dengan mata kering dan level rendah androgen (Wagner, *et al.*, 2008).

### 3) Aksis hipotalamus-hipofisis

Sumbu hipotalamus-hipofisis utuh merupakan syarat penting berfungsinya kelenjar lakrimalis. Produksi androgen oleh gonad dimodulasi oleh LH dan FSH, dan dalam korteks adrenal oleh ACTH. Prolaktin berinteraksi langsung dengan kelenjar lakrimal utama, meningkatkan aktivitas  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ATPase, dan mungkin bertanggung jawab untuk kepadatan reseptor kolinergik (Azzarolo, *et al.*, 1995).  $\alpha$ -MSH dan ACTH yang terlibat dalam sintesis protein oleh sel asinar lakrimal (Jahn, *et al.*, 1982). Hormon lain yang memiliki peran kecil dalam struktur atau fungsi dari apparatus sekretori film air mata termasuk progesteron, tiaksin, insulin, glukagon, dan glukokortikoid

#### 4) Prolaktin

Prolaktin berasal dari pituitari dan sel epithelial acinar kelenjar lakrimal. Prolaktin juga disekresikan oleh jaringan lakrimal ke dalam air mata. Peran hormon prolaktin pada fungsi kelenjar lakrimal dan dinamika film air mata tidak diketahui. Hormon ini tidak mempunyai pengaruh yang signifikan pada laju sekresi air mata, volume air mata atau kandungan protein air mata. Prolaktin menyebabkan penyakit autoimun pada kelenjar lakrimal, pro-inflammatory pada hormon ini berperan dalam patogenesis Sjögren syndrome (Sullivan, 2004).

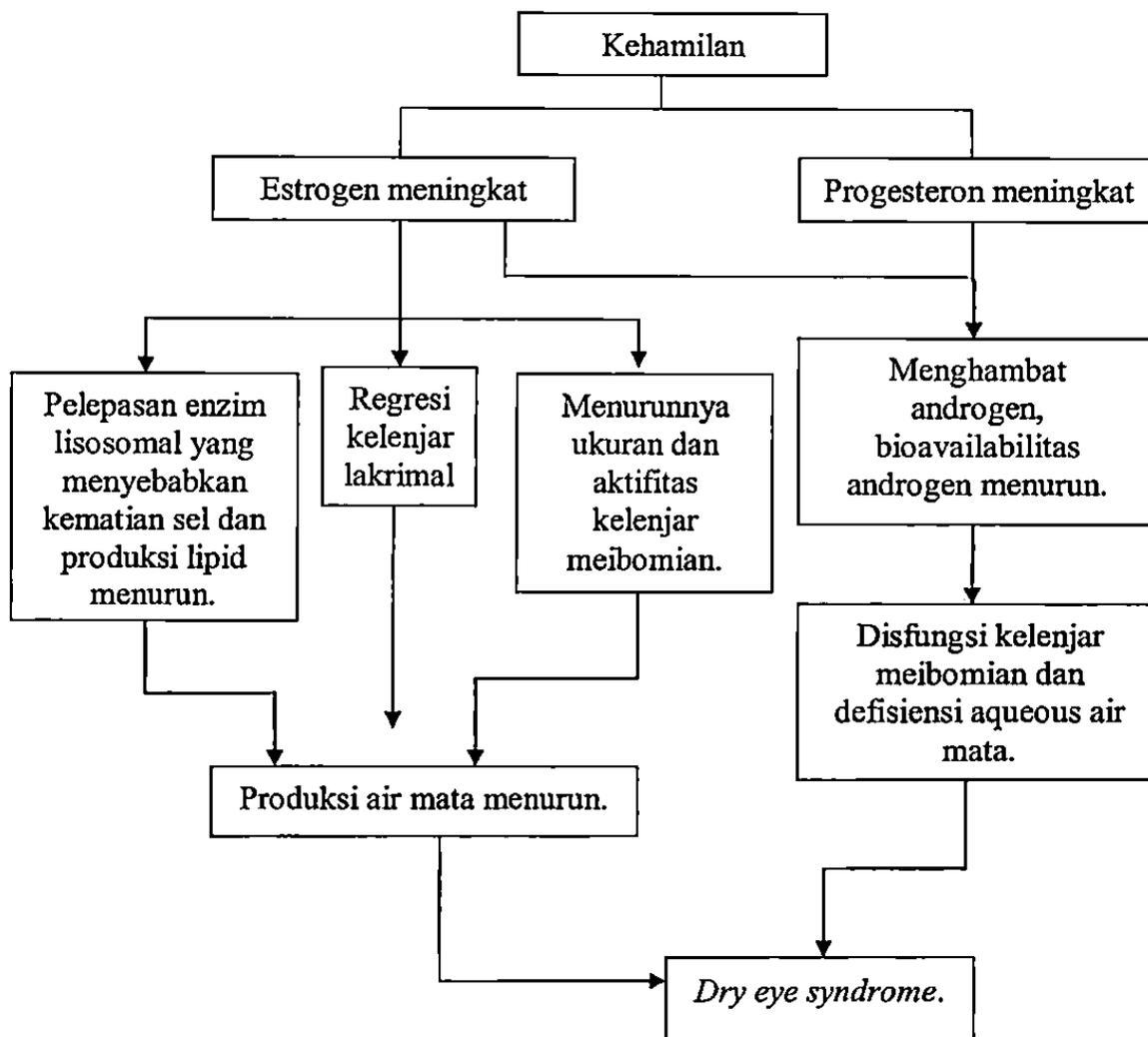
#### f. Pengaruh kehamilan terhadap mata kering

Selama kehamilan, hormon ibu yang dimodifikasi untuk beradaptasi dengan embrio meningkat dan memberikan pertumbuhan yang cukup bagi janin. Estrogen yang meningkat, demikian juga androgen dan progesteron. Meskipun tingkat testosteron total meningkat selama kehamilan harus mempertimbangkan bahwa ada juga peningkatan protein yang mengikat hormon (SHBG Hormon Seksual Binding dan Serum), yang membuat fraksi bebas dan biologis hormon aktif jauh lebih rendah daripada yang diharapkan. Progesteron yang tinggi berkontribusi terhadap penurunan aktivitasnya, karena ada persaingan antara progesteron dan androgen dengan mengikat sel reseptor (Skare, *et al.*, 2012).

Kehamilan menyebabkan sindrom mata kering karena gangguan sel acinar lakrimal dan biasanya menurun pada post partum. Kehamilan

dapat memicu perubahan ekspresi faktor pertumbuhan kelenjar lakrimal dan redistribusi limfosit dari periductal foci ke interacinar sites dan meningkatkan reaktifitas immuno prolaktin, TGF-beta, dan EGF pada sel ductal (Omoti, *et al.*, 2008; Bhatia, *et al.*, 2007).

## B. KERANGKA KONSEP



## C. HIPOTESIS

Kehamilan berpengaruh terhadap sindrom mata kering dan lebih banyak

dialami oleh wanita hamil trimester tiga daripada wanita tidak hamil