

## FAKUMI MEDICAL JOURNAL

---

### ARTIKEL RISET

URL artikel: <https://fmj.fk.umi.ac.id/index.php/fmj>

### Pengaruh *Hyaluronate Acid* 0,1% Pada Penderita Penyakit Mata Kering

---

Zulfikri Khalil Novriansyah<sup>1</sup>, Sri Irmandha<sup>2</sup>, Samsi Mesi<sup>3</sup>, Hasma Idris Nohong<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

<sup>3,4</sup>Departemen THT-KL, Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

Email Penulis Korespondensi (<sup>K</sup>): [zulfikri.khalil.n@umi.ac.id](mailto:zulfikri.khalil.n@umi.ac.id)

[zulfikri.khalil.n@umi.ac.id](mailto:zulfikri.khalil.n@umi.ac.id)<sup>1</sup>, [sri.kusuma@umi.ac.id](mailto:sri.kusuma@umi.ac.id)<sup>2</sup>, [samsi.mesi@umi.ac.id](mailto:samsi.mesi@umi.ac.id)<sup>3</sup>, [hasmaidris.nohong@umi.ac.id](mailto:hasmaidris.nohong@umi.ac.id)<sup>4</sup>  
(08114612661)

---

### ABSTRAK

*Dry eye* adalah penyakit multifaktorial pada lapisan *ocular surface* yang menghasilkan gejala ketidaknyamanan, gangguan penglihatan dan ketidakstabilan lapisan air mata, yang disertai dengan 2 peningkatan osmolaritas pada lapisan air mata dan faktor peradangan pada *ocular surface* mata. Terdapat 25% pasien yang mengunjungi klinik mata mengeluhkan gejala tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mengevaluasi struktur permukaan bola mata pada Penyakit Mata Kering setelah pemberian *hyaluronate acid* 0,1%. Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi prospektif. Dengan menggunakan teknik *sampling* (*random clinical sampling*) dan Alat ukur kuesioner, Tes *schirmer* dan FBUT. Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa ada perbedaan rata-rata derajat dryeye yang signifikan bermakna ( $p$  value < nilai  $\alpha$  0,05) setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal dari hari ke-1, hari ke-7, hari ke-14 sampai dengan hari ke-30. Berdasarkan derajat *dry eye* yang diukur dengan indikator TBUT dan *schirmer* rata-rata derajat *dry eye* sampel berada pada kategori *mild to moderate* (10) (Lihat tabel 15). Sedangkan pada indikator derajat *dry eye* OSDI menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan bermakna ( $p$  value > nilai  $\alpha$  0,05) setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal pada hari ke1, hari ke-7, hari ke 14 sampai dengan hari ke-30. Dalam penelitian ini menunjukkan tidak ada perubahan frekuensi sampel *dry eye* kategori normal (2 sampel, 5,0%) maupun berat (20 sampel, 50,0%) pada hari ke-7 ke hari ke-30. Dapat disimpulkan *hyaluronate acid* 0,1% topikal topikal sukses memberikan perbaikan terhadap permukaan bola mata pada penyakit mata kering sehingga menunjukkan terapi ini efektif untuk pasien penyakit mata kering.

Kata kunci : *hyaluronate acid* 0,1%; topikal; pengaruh; penyakit mata kering

---

#### PUBLISHED BY :

Fakultas Kedokteran

Universitas Muslim Indonesia

#### Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)

Makassar, Sulawesi Selatan.

#### Email :

[fmj@umi.ac.id](mailto:fmj@umi.ac.id)

#### Phone :

+6282396131343 / +62 85242150099

#### Article history : (dilengkapi oleh admin)

Received Tanggal Bulan Tahun

Received in revised form Tanggal Bulan Tahun

Accepted Tanggal Bulan Tahun

Available online Tanggal Bulan Tahun

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



### ABSTRACT

*Dry eye is a multifactorial disease of the ocular surface that produces symptoms of discomfort, visual disturbances and tear film instability, accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammatory factors on the ocular surface of the eye. with 25% of patients who visit eye clinics report complaining of dry eye symptoms. This study aimed to determine and evaluate the ocular surface structure in dry eye disease after administration of 0.1% hyaluronic acid. The study design was a prospective study with random clinical sampling. The measuring instrument used is a questionnaire, Schirmer test and TBUT. Based on the analysis results of the study, it was found that there was a significant difference in the average degree of dry eye ( $p$  value < alpha value 0.05) after administration of topical 0.1% hyaluronic acid therapy from day 1, day 7, day 14 to day 30 (See Table 15). It was found that from the degree of dry eyes as measured by the TBUT and Schirmer indicators, the average dry eye degree of the sample was in the mild to moderate category (10) (See table 15). However, based on the OSDI dry eyes degree indicator, analysis results showed that there were no significant differences ( $p$  value > 0.05 alpha value) after administration of 0.1% topical hyaluronic acid drug therapy on day 1, day 7, day 14 up to day 30 (see table 15). In this study, there was no change in the frequency of dry eye samples in the normal category (2 samples, 5.0%) and severe (20 samples, 50.0%) on day 7 to day 30. From this study, it was concluded that topical 0.1% hyaluronate acid was successfully improving the ocular surface in dry eye disease, indicating that this therapy is effective for dry eye patients.*

*Keywords: topical 0.1% hyaluronate acid, effect, dry eye disease*

---

### PENDAHULUAN

*Dry eye* merupakan salah satu penyakit yang memiliki morbiditas penyakit pada *ocular surface* yang paling sering dijumpai, sebanyak 25% pasien yang mengunjungi klinik mata dilaporkan mengeluh dengan gejala *dry eye*, sehingga masalah ini menjadi hal penting yang berkembang di masyarakat dan salah satu kondisi paling umum yang dilihat oleh praktisi mata. (Guyton, 2009). Pada tahun 1995, *dry eye* diterjemahkan sebagai sesuatu kelompok yang terdiri dari penyakit medis dan penyakit *ocular surface* yang disebabkan oleh penurunan produksi air mata dan atau peningkatan penguapan air mata (Lemp MA, 1995). Pada tahun 2007, *International Dry Eye Workshop* (DEWS) merevisi definisi asli, skema klasifikasi *dry eye* serta mengembangkan definisi baru dan membagi menjadi tiga klasifikasi bagian berdasarkan etiologi, mekanisme dan tingkat keparahan penyakit (*International Dry Eye Workshop* (DEWS), 2007). Definisi baru *dry eye* adalah penyakit multifaktorial pada lapisan *ocular surface* yang menghasilkan gejala ketidaknyamanan, gangguan penglihatan dan ketidakstabilan lapisan air mata, yang disertai dengan peningkatan osmolaritas pada lapisan air mata dan faktor peradangan pada *ocular surface* mata. Prevalensi *dry eye* diperkirakan 7,4% sampai 33,7% (tergantung bagaimana penyakit didiagnosis berdasarkan populasi yang disurvei). Studi berbasis populasi Beaver Dam menemukan tingkat prevalensi *dry eye* menjadi 14% pada orang dewasa 48 sampai 91 tahun. Studi ini juga melaporkan bahwa *dry eye* ditemukan lebih banyak wanita (16,7%) daripada pria (11,4%) (Lin PY., et al). Di Indonesia prevalensi *dry eye* dilaporkan peningkatan prevalensi 27,5% dengan variabel terkait yaitu usia, perokok, dan *pterygium* (Lee AJ., et al 2002). Di Makassar sendiri, kasus *dry eye* lebih banyak ditemukan pada wanita dengan perbandingan wanita : laki-laki sekitar 2:1 (Syawal, 2005). Kesehatan *ocular surface* tergantung pada adekuatnya kondisi lapisan air mata tetap terjaga. Lapisan mukus dan lapisan lemak pada air mata memberikan perlindungan secara mekanis pada epitel kornea, sementara berbagai *growth factor*, vitamin, elektrolit dan *neuropeptide* menjadi pendukung pada

pertumbuhan dan migrasi sel. (Geerling G et al 2004). Berbagai tes dapat digunakan untuk evaluasi pasien dengan suspek *dry eye*, baik itu secara subyektif maupun obyektif. Pemeriksaan *dry eye* secara subyektif yaitu dengan menggunakan kuesioner OSDI (*Ocular Surface Disease Index*), sedangkan pemeriksaan obyektif antara lain tes *Schirmer*, tes *fluoresin*, *rose bengal*, *lissamine green*, tes *tear-break up time*, serta pemeriksaan *non* rutin *dry eye* yaitu pemeriksaan *sitologi impresi konjungtiva*. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya gejala sudah cukup untuk mendiagnosis suatu *dry eye*, oleh karena tidak ada satu pun pemeriksaan yang spesifik untuk diagnosis absolut suatu *dry eye*. Namun di sisi lain, gejala saja sebenarnya tidak cukup untuk diagnosis *dry eye* oleh karena banyak kelainan *ocular surface* dan kelainan air mata yang menunjukkan gejala yang sama (Khanal et al., 2008).

Penanganan *dry eye* secara umum memerlukan biaya yang besar dan memberikan hasil yang tidak adekuat, dan banyak pasien yang tidak mengalami perbaikan gejala yang berarti (Schaumberg et al, 2001). Langkah pertama penanganan *dry eye* adalah mengidentifikasi etiologi yang mendasari dan mencoba menghilangkan atau mengobatinya. Dengan terapi topikal eksternal yang bertujuan sebagai pengganti tear film diharapkan menjaga stabilitas *ocular surface*, walaupun untuk saat ini hanya meringankan gejala tanpa mengobati etiologi yang mendasarinya. Air mata buatan pada umumnya terdiri dari larutan *buffer* yang mengandung elektrolit, surfaktan, pengawet, dan memiliki *viscositas* yang bertujuan melumasi permukaan okular (Alberson MB, 1994). Sebagian besar pasien dengan mata kering menggunakan pengobatan konvensional yang bertujuan untuk mengoptimalkan *Ocular Surface*. Ekosistem itu tergantung pada interaksi dinamis adneksa yang sehat, refleks kedipan yang baik, produksi air mata yang normal dan jaringan *Ocular Surface* dalam keadaan baik yang terdiri dari kornea dan konjungtiva. Sehingga terapi konvensional merupakan pilihan untuk manajemen yang tepat pada *Ocular Surface Disorders*. Dalam penelitian, pasien yang memiliki pewarnaan pada permukaan bola mata yang signifikan dan tidak merespon terhadap modalitas terapi konvensional yang sudah maksimal, termasuk suplemen air mata yang menggunakan pengawet. Penggunaan suplemen yang lama menggunakan pengawet terhadap *Ocular Surface Disorders* yang aktif dilaporkan meningkatkan kerentanan terhadap toksisitas. (Gobbels M et al, 1992), (Wilson F et al 1979). Melihat tingginya prevalensi *dry eye* yang dikemukakan di atas serta semakin banyaknya pilihan terapi *dry eye*; dimana sejauh penelusuran kepustakaan yang ada belum ditemukan laporan mengenai efektivitas penggunaan *hyaluronate acid* pada pasien *dry eye*, karena itu dipandang perlu untuk dilakukan penelitian tentang *dry eye* pada pasien yang menggunakan *hyaluronate*.

## METODE

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi eksperimental. Penelitian direncanakan dilakukan di poliklinik mata Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddiin Makassar. Waktu penelitian selama 3 bulan atau sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi penelitian adalah *dry eye* yang menjalani pemeriksaan di poliklinik Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddiin Makassar. Sampel penelitian adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah Pasien yang didiagnosis *dry eye*, usia di atas 18 tahun, bersedia diikutsertakan dalam

penelitian dan menandatangani lembar persetujuan pemeriksaan (*informed consent*). Kriteria eksklusi adalah Pasien menderita penyakit atau gangguan permukaan okuler, mempunyai riwayat alergi terhadap obat-obatan atau bahan kesehatan yang digunakan dalam penelitian (tetrakain HCl, fluoresin strip), memiliki kebiasaan merokok, kemungkinan tidak kooperatif selama prosedur pemeriksaan.

Perkiraan Besar Sampel

Estimasi jumlah sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus :

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

Keterangan :

n = besar sampel untuk satu kelompok

Z $\alpha$  = nilai standar deviasi Alpha (1,96)

Z $_{1-\beta}$  = nilai standar konstanta untuk power penelitian 80% (0,8416)

$\sigma$  = Standar deviasi dari penelitian sebelumnya (0,78)

$\Delta$  = efektivitas pengobatan dari penelitian sebelumnya (0,46)

Dengan menggunakan rumus tersebut diperoleh jumlah sampel 23

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *random clinical sampling* hingga jumlah sampel yang diinginkan tercapai. Alat: Senter dan Slitlamp biomikroskop. Bahan: lembar *informed concent*, lembar isian pengumpulan data, *Schirmer* dan lembar kusioner OSDI.

## HASIL

Telah dilakukan penelitian *True Experimental* dengan metode uji klinis dengan tujuan efektivitas pemberian terapi *Hyaluronate acid* 0,1% terhadap perbaikan *ocular surface* berdasarkan derajat *dry eye disease* yaitu dengan tes TBUT, tes *Schirmer* dan tes OSDI. Penelitian dilaksanakan di poliklinik mata RSUD Wahidin Sudirohusodo dan RSP Universitas Hasanuddin selama 3 bulan pada 60 sampel mata dengan diagnosa *dry eye disease*.

Berikut adalah disajikan tabel dan ulasan hasil analisis secara statistik dari perlakuan dari terapi obat *Hyaluronate acid* 0,1% pada sampel penelitian *dry eye* yang dilakukan kontrol selama 1 bulan (kontrol hari ke 7, hari ke 14 dan hari ke 30) untuk melihat ada perubahan rata-rata mean $\pm$  standar deviasi dari pengukuran derajat *dry eye* dengan parameter tes TBUT, *schirmer* dan OSDI.

### A. Karakteristik Pasien

Berikut ini adalah tabel dari distribusi frekuensi karakteristik pasien yang terdiri dari 60 pasien yang memiliki diagnose *dry eye* pada kedua mata pasien (mata kiri dan mata kanan).

Tabel 13. Deskripsi Statistik Karakteristik Pasien

Karakteristik	Deskripsi Statistik
Umur (Tahun)	
Mean	42,57
Median	35,00

Min	24
Max	73
Jenis Kelamin	
Perempuan	20 (33,3%)
Laki-Laki	40 (66,7%)
Pekerjaan	
PNS	7 (11,7%)
Wiraswasta	8 (13,3%)
Petani	3 (5,0%)
Mahasiswa	16 (26,7%)
Lainnya	26 (43,3%)
Keluhan Awal	
Kabur Pengelihatan	18 (30,0%)
Mata terasa kering	26 (43,3%)
Screening	16 (26,7%)

Berdasarkan Tabel 13 diatas, menunjukkan bahwa dari 60 pasien yang dijadikan sampel penelitian memiliki rata-rata umur 42 tahun dimana umur pasien paling muda adalah 24 tahun dan pasien paling tua adalah 73 tahun. Selain itu berdasarkan tabel 1 diatas juga menunjukkan dominan pasien yang dijadikan sampel peneltian adalah laki-laki sebanyak 40 pasien (66,7%) dibanding pasien perempuan yaitu 20 pasien (33,3%).

Tabel 13 diatas juga menunjukkan bahwa dari 60 pasien yang dijadikan sampel penelitian rata-rata bekerja dikategori lainnya sebanyak 26 orang (43,3%) diantaranya IRT, pensiunan, dokter, perawat, penceramah, pengacara. Selain itu sebanyak 16 orang (26,7%) yang bekerja sebagai mahasiswa. Sedangkan responden paling sedikit bekerja sebagai petani sebanyak 3 orang (5,0%). Selain itu berdasarkan tabel 13 diatas diketahui bahwa keluhan utama pasien adalah mata terasa kering sebanyak 26 orang (43,3%). Sedangkan yang lainnya merasakan kabur penglihatan sebanyak 18 orang (30%) serta sisanya screening sebanyak 16 orang (26,7%).

B. Analisis *Ocular Surface* Setelah Pemberian *Hyaluronate Acid* 0,1% Topikal Berdasarkan Derajat *Dryeye Disease*

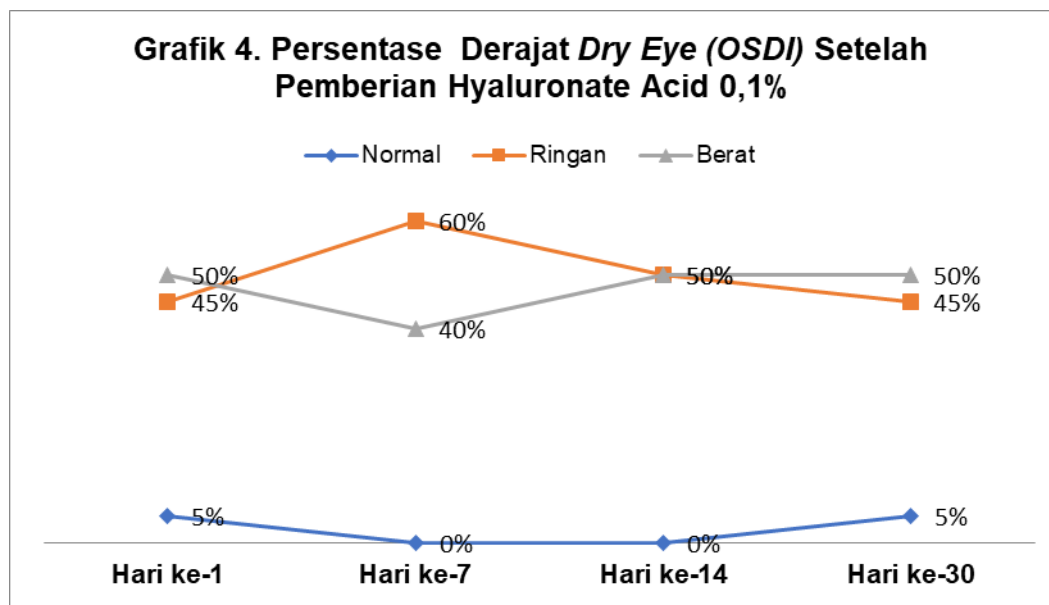
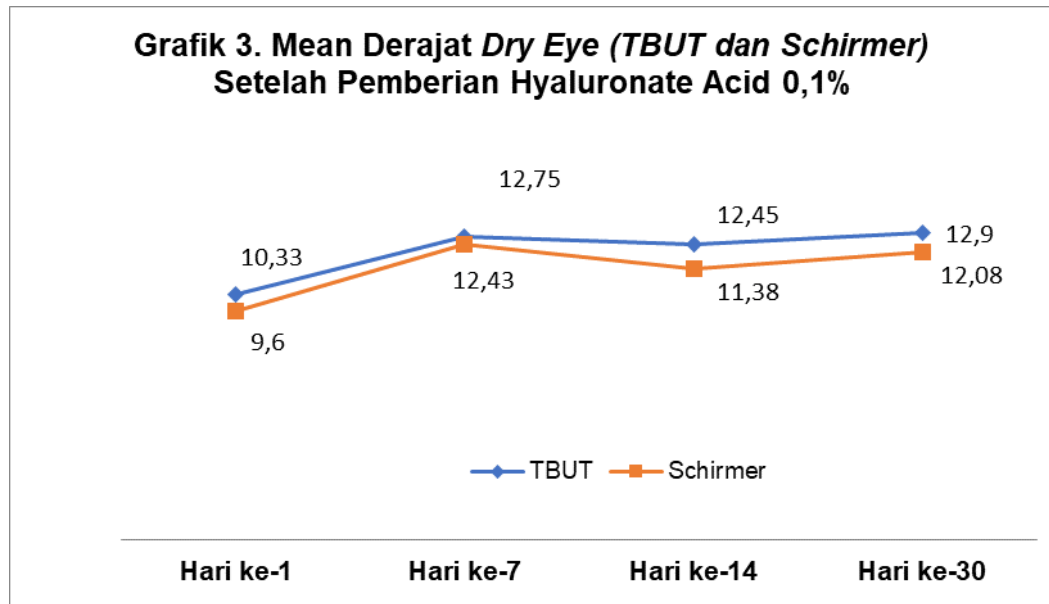
Analisis yang dilakukan untuk melakukan uji *Ocular Surface* setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal yang diukur dengan menggunakan 3 indikator derajat *dryeye disease* dalam 4 waktu pengukuran adalah dengan dideskripsikan dalam nilai rata-rata ±Standar deviasi. Sedangkan untuk menguji ada tidaknya perbedaan rata-rata yang signifikan dari sebelum dan setelah pemberian obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal dengan melakukan analisis *friedman test*.

Tabel 15. Perbandingan Rata-Rata Derajat *Dryeye Disease* dan P Value setelah Pemberian *Hyaluronate Acid* 0,1% Topikal

Derajat <i>Dry Eye</i>	Waktu Pengukuran				p value
	Pre Hari ke-1	Post Hari ke-7	Post Hari ke-14	Post Hari ke-30	
TBUT (second)	10,33 ±3,85	12,75 ±4,67	12,45 ±3,82	12,9± 2,98	0,00

Schirmer (mm)	9,6± 2,86	12,43± 3,46	11,38± 1,72	12,08 2,03	0,00
OSDI:					
- normal	2 (5,0%)	0	0	2 (5,0%)	
- ringan	18 (45,0%)	24 (60,0%)	20 (50,0%)	18 (45,0%)	
- sedang	0	0	0	0	0,73
- berat	20 (50%)	16 (40,0%)	20 (50,0%)	20 (50%)	

Catatan: Data diekspresikan dalam rata-rata±SD dan persen frekuensi



Berdasarkan tabel 15 diatas, terlihat perbedaan rata-rata derajat *dry eye* sampel penelitian yang diukur dalam 4 waktu pengukuran menggunakan indikator derajat *dry eye* TBUT. Pada hari ke-1 sebelum diberikan pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal rata-rata berada pada derajat 10,33±3,85 yang menunjukkan derajat *dry eye mild to moderate* (skor 10-6). kemudian pada hari ke-7, hari ke 14 dan hari ke 30 setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal berada pada rata-rata masing-masing 12,75±4,67; 12,45±3,82 dan 12,9±2,98 yang menunjukkan derajat *dry eye normal*



(skor>10). Tabel 15 juga menunjukkan nilai *p value* dari perbandingan rata-rata derajat *dry eye* TBUT sebelum dan setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal adalah  $0,00 < \alpha 0,05$ . Artinya bahwa ada perbedaan rata-rata pada waktu sebelum pemberian dan setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% (hari ke-7, ke-14 dan ke-30) terhadap *ocular surface* dengan derajat *dry eye* TBUT yang signifikan bermakna.

Tabel 15 juga menunjukkan perbedaan rata-rata derajat *dry eye* sampel penelitian yang diukur dalam 4 waktu pengukuran menggunakan indikator derajat *dry eye schirmer*. Pada hari ke-1 sebelum diberikan pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal rata-rata berada pada derajat  $9,6 \pm 2,86$  yang menunjukkan derajat *dry eye moderate/mild to moderate* (skor 10-6). kemudian pada hari ke-7, hari ke 14 dan hari ke 30 setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal berada pada rata-rata masing-masing  $12,43 \pm 3,46$ ;  $11,38 \pm 1,72$  dan  $12,08 \pm 2,03$  yang menunjukkan derajat *dry eye* normal (skor>10). Tabel 15 juga menunjukkan nilai *p value* dari perbandingan rata-rata derajat *dry eye schirmer* sebelum dan setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal adalah  $0,00 < \alpha 0,05$ . Artinya bahwa ada perbedaan rata-rata pada waktu sebelum pemberian dan setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% hari ke-7, ke-14 dan ke-30) terhadap *ocular surface* dengan derajat *dry eye schirmer* yang signifikan bermakna.

Pada Tabel 15 menunjukkan tidak adanya perbedaan persentase frekuensi sampel penelitian yang diukur dalam 4 waktu pengukuran menggunakan indikator derajat *dry eye OSDI*. Pada hari ke-1 sebelum diberikan pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal ada 20 sampel (50,0%) yang menunjukkan derajat *dryeye* berat. kemudian pada hari ke-7, hari ke 14 dan hari ke 30 setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal menunjukkan persentase frekuensi derajat *dryeye* berat yang tidak berubah yaitu masing-masing 16 sampel (40,0%); 20 sampel (50,0%) dan 20 sampel (50,0%).

Tabel 15 juga menunjukkan nilai *p value* dari perbandingan persentase frekuensi derajat *dryeye* sebelum dan setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal adalah  $0,73 < \alpha 0,05$ . Artinya bahwa ada tidak ada perbedaan derajat *dryeye* waktu sebelum pemberian dan setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% (hari ke-7, ke-14 dan ke-30) terhadap *ocular surface* dengan derajat *dryeye* OSDI yang signifikan tidak bermakna.

## PEMBAHASAN

### *Ocular Surface* dengan Terapi Obat *Hyaluronate Acid* 0,1 % Topikal

Pada penelitian ini berdasarkan hasil analisis diperoleh bahwa ada perbedaan rata-rata derajat *dryeye* yang signifikan bermakna (*p value* < nilai  $\alpha 0,05$ ) setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% topikal dari hari ke-1, hari ke-7, hari ke-14 sampai dengan hari ke-30 (Lihat Tabel 15). Diperoleh bahwa dari derajat *dry eye* yang diukur dengan indikator TBUT dan schirmer rata-rata derajat *dry eye* sampel berada pada kategori *mild to moderate* (<10) sebelum diberikan terapi obat *diquafosol*. Setelah kontrol hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-30 dengan indikator derajat *dryeye* TBUT dan *schirmer*

menunjukkan perubahan kategori *dry eye* normal ( $>10$ ) (Lihat tabel 15). Sedangkan pada indikator derajat *dryeye* OSDI diperoleh hasil analisis yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan bermakna ( $p$  value  $>$  nilai alpha 0,05) setelah pemberian terapi obat *hyaluronate acid* 0,1% *topical* pada hari ke-1, hari ke-7, hari ke 14 sampai dengan hari ke-30 (lihat tabel 15). Dalam penelitian ini menunjukkan tidak ada perubahan frekuensi sampel *dryeye* kategori normal (2 sampel, 5,0%) maupun berat (20 sampel, 50,0%) pada hari ke-7 ke hari ke-30.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aragona et al (2013) yang menjelaskan bahwa dari analisis efikasi yang dilakukan pada total 44 pasien dimana setelah 3 bulan pengobatan natrium *hyaluronate* skor sitologi mata dengan gambaran baik ( $p = 0,024$  v baseline). Pada saat yang sama juga adanya perbedaan antara kelompok pasien dengan kelompok plasebo secara statistik signifikan ( $p = 0,036$ ).

Selain itu dalam penelitian yang dilakukan oleh Shimmura et al (1995) yang melakukan perbandingan pemeriksaan pewarnaan pada penyakit *sjorgen* dan *non sjorgen* setelah pengobatan *hyaluronate* selama 4 minggu menunjukkan hasil pewarnaan *fluorescein* menurun signifikan dengan pengobatan sodium *hyaluronate* (rata-rata 1,46 (SD 2,08) dibandingkan dengan yang menerima pengobatan selama 4 minggu (rata-rata menurun 0,54 (SD 1,89) ( $p = 0,0001$ ). Tidak ada perbedaan signifikan antara pewarnaan rose bengal, tear break up time, skor schirmer. Hal sama juga dilaporkan pada grup *sjorgen* dan *dry eye non sjorgen*.

Aragona et al (2002) dalam penelitiannya pada 40 pasien sindrom *sjorhen* yang dibagi menjadi dua kelompok hipotonik dan isotonik menunjukkan hasil dimana gejala secara statistik meningkat secara signifikan pada hari ke-15 pada kedua kelompok. Namun pada kelompok 1 pasien memiliki skor global yang secara statistik lebih baik daripada kelompok 2 ( $p = 0,02$ ). Pada hari ke 15 kelompok 1 pasien mengalami peningkatan dari nilai dasar TBUT ( $p = 0,003$ ), *fluorescein*, dan skor *rose bengal* ( $p = 0,000001$  dan  $p = 0,0004$  masing-masing). Pasien kelompok 2, pada hari ke 15, mengalami perbaikan skor TBUT dan *fluorescein* dibandingkan dengan nilai *baseline* ( $p = 0,05$  dan  $p = 0,0001$  masing-masing). Perbandingan antara kedua kelompok menunjukkan hasil yang lebih baik untuk pasien kelompok 1 pada hari ke 15 untuk pewarnaan rose bengal ( $p = 0,01$ ) dan untuk TBUT ( $p = 0,05$ ) dan skor *fluoresens* ( $p = 0,0003$ ) pada hari ke 90. Gambaran Sitologi Konjungtiva menunjukkan bahwa kelompok 1 memiliki skor total yang lebih baik secara statistik signifikan daripada kelompok 2 dimulai dari hari ke 15 dan berlangsung selama penelitian ( $p < 0,02$ ). Dan juga pasien kelompok 2 menunjukkan peningkatan dari nilai dasar mulai dari hari ke-30 ( $p = 0,000005$ ).

*Hyaluronate acid* adalah konsentrasi polimer alam dan meningkat sebagai respons terhadap kerusakan mata dan selama penyembuhan luka kornea (Fukuda et al, 1998). Secara *in-vitro* *hyaluronate* mempromosikan migrasi sel dan dapat menstabilkan penghalang epitel permukaan okular (yang menunjukkan keterlibatan langsung dalam proses perbaikan epitel oleh aktivasi CD44 (reseptor *hyaluronate*) Inoue & Katamaki, 1993). CD44 dinyatakan dalam sel kornea dan konjungtiva dan yang aktivasinya mempromosikan interaksi dengan *cytoskeletal* protein menunjukkan peran *hyaluronate*



dalam *adhesi* sel dan motilitas. Selain itu, pengikatan hyaluronate untuk CD44 mungkin menstimulasi proliferasi sel menyeluruh sebuah mekanisme yang melibatkan *kinase cascade* (Baudouin et al, 2001).

Tetes mata *hyaluronate acid* telah digunakan dalam beberapa penelitian mengenai pengobatan *dry eye*. Data eksperimen menunjukkan bahwa tetes mata *hyaluronate acid* tidak merubah struktur epitel konjungtiva, tidak terlibat dalam proses pengeluaran sel goblet, dan dilaporkan tidak menyebabkan kerusakan pada *intercellular junctions*. *Hyaluronate acid* meningkatkan stabilitas air mata yang terletak pada pre kornea, melubrikasi permukaan kornea agar tetap basah, mengurangi *rate evaporation* dan *healing time* pada epitel kornea. *Hyaluronate acid* merupakan polimer alami yang tidak mengubah kondisi epitel konjungtiva normal seperti golongan air mata buatan lain *Hyaluronate acid* terbukti mampu meningkatkan stabilitas lapisan air mata dan penyembuhan epitel kornea serta menurunkan laju evaporasi (Darsini et al, 2019).

### KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perubahan struktur ocular surface setelah pemberian hyaluronate acid 0,1% topikal berdasarkan derajat dry eye disease TBUT dan Schirmer. Namun secara subjektif tidak ada perbedaan terhadap penilaian OSDI pada akhir pengamatan 30 hari. Pemberian obat topikal hyaluronate acid 0,1% efektif merubah struktur ocular surface berdasarkan TBUT dan Schirmer pada akhir pengamatan 30 hari. Saran: Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada subjek penelitian ini untuk menilai apakah perubahan pada ocular surface menjadi stabil normal di waktu-waktu pengukuran yang lebih lama. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada subjek penelitian yang mengklarifikasi lebih lanjut terkait efektifitas terapi obat diquafosol 3% maupun hyaluronate acid terhadap derajat dryeye disease selain menggunakan indikator TBUT, Schirmer maupun OSDI.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Ali, T. K., Gibbons, A., Cartes, C., Zarei-Ghanavati, S., Gomaa, M., Gonzalez, I., Gonzalez, A. E., Ozturk, H. E., Betancurt, C., & Perez, V. L. (2018). Use of Autologous Serum Tears for the Treatment of Ocular Surface Disease From Patients With Systemic Autoimmune Diseases. *American Journal of Ophthalmology*, 189, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.02.009>
2. Azar, D. T., Spurr Michaud, S. J., Tisdale, A. S., & Gipson, I. K. (1992). Altered Epithelial-Basement Membrane Interactions in Diabetic Corneas. *Archives of Ophthalmology*, 110(4), 537–540. <https://doi.org/10.1001/archoph.1992.01080160115045>
3. Cowlen, M. S., Zhang, V. Z., Warnock, L., Moyer, C. F., Peterson, W. M., & Yerxa, B. R. (2003). Localization of ocular P2Y2 receptor gene expression by in situ hybridization. *Experimental Eye Research*, 77(1), 77–84. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(03\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00068-X)
4. Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C. K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., & Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocular Surface*, 15(3), 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>

5. DeStefano, T., Clark, H., Gavin, M., & Potter, T. (2005). The relationship between work environment factors and job satisfaction among rural behavioral health professionals. *Journal Northern Arizona University*, 2001, 1–8. <https://marshall.edu/jrcp/DeStefano.pdf>
6. Dursun, D., Wang, M., Monroy, & Al, E. (2002). A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(3), 632–638.
7. Feenstra, R. P. G., & Tseng, S. C. G. (1992). What Is Actually Stained by Rose Bengal? *Archives of Ophthalmology*, 110(7), 984–993. <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080190090035>
8. Fraunfelder, F. W., & Cabezas, M. (2011). Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens. *Cornea*, 30(2), 164–166. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181e84689>
9. Fukuda, K., Miyamoto, Y., & Miyara, Y. (1998). Hyaluronic acid in tear fluid and its synthesis by corneal epithelial cells. *AsiaPacific J Ophthalmol*, 40, 62–65.
10. Fukuda, M., Fullard, R. J., Willcox, M. D. P., Baleriola-Lucas, C., Bestawros, F., Sweeney, D., & Holden, B. A. (1996). Fibronectin in the tear film. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 37(2), 459–467.
11. Garrana, R. M. R., Zieske, J. D., Assouline, M., & Gipson, I. K. (1999). Matrix metalloproteinases in epithelia from human recurrent corneal erosion. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40(6), 1266–1270.
12. Geerling, G., MacLennan, S., & Hartwig, D. (2004). Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *British Journal of Ophthalmology*, 88(11), 1467–1474. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347>
13. Gilbard, J. P. (1994). Human Tear Film Electrolyte Concentrations in Health and Dry-Eye Disease. *International Ophthalmology Clinics*, 34(1), 27–36.
14. Gupta, S., GUpta, P., & Sayegh, R. (2014). Healing a Persistent Corneal Epithelial Defect. *Ophthalmic Pearls*, 33–35.
15. Hykin, P. G., Foss, A. E., Pavesio, C., & Dart, J. K. G. (1994). THE NATURAL HISTORY AND MANAGEMENT OF RECURRENT CORNEAL EROSION: A PROSPECTIVE RANDOMISED TRIAL. *Eye*, 8(1), 35–40. <https://doi.org/10.1038/eye.1994.6>
16. Ionides, A. C. W., Tuft, S. J., Ferguson, V. M. G., Matheson, M. M., & Hykin, P. G. (1997). Corneal infiltration after recurrent corneal epithelial erosion. *British Journal of Ophthalmology*, 81(7), 537–540. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.7.537>
17. Kamiya, K., Nakanishi, M., Ishii, R., Kobashi, H., Igarashi, A., Sato, N., & Shimizu, K. (2012). 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 (Basingstoke)*, 26(10), 1363–1368. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.166>
18. Kenyon, K. R., Berman, M., Rose, J., & Gage, J. (1979). Prevention of stromal ulceration in the alkali-burned rabbit cornea by glued-on contact lens. Evidence for the role of polymorphonuclear leukocytes in collagen degradation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 18(6), 570–587.
19. Kojima, T., Ishida, R., Dogru, M., Goto, E., Matsumoto, Y., Kaido, M., & Tsubota, K. (2005). The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: A prospective randomized case-control study. *American Journal of Ophthalmology*, 139(2), 242–246. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.040>

20. Lau, O. C. F., Samarawickrama, C., & Skalicky, S. E. (2014). P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: A review. *Clinical Ophthalmology*, 8, 327–334. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S39699>
21. Lemp, M. A., Baudouin, C., Baum, J., Dogru, M., Foulks, G. N., Kinoshita, S., Laibson, P., McCulley, J., Murube, J., Pflugfelder, S. C., Rolando, M., & Toda, I. (2007). The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*, 5(2), 75–92. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2)
22. Luo, L., Li, D. Q., Doshi, A., Farley, W., Corrales, R. M., & Pflugfelder, S. C. (2004). Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45(12), 4293–4301. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1145>
23. Ma, J. J. K., & Dohlman, C. H. (2002). Mechanisms of corneal ulceration. *Ophthalmology Clinics of North America*, 15(1), 27–33. [https://doi.org/10.1016/S0896-1549\(01\)00017-7](https://doi.org/10.1016/S0896-1549(01)00017-7)
24. Matsumoto, Y., Dogru, M., Goto, E., Ohashi, Y., Kojima, T., Ishida, R., & Tsubota, K. (2004). Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology*, 111(6), 1115–1120. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.10.019>
25. Miljanović, B., Dana, R., Sullivan, D. A., & Schaumberg, D. A. (2007). Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *American Journal of Ophthalmology*, 143(3). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.060>
26. Mun, Y., Kwon, J. W., & Oh, J. Y. (2018). Therapeutic effects of 3% diquafosol ophthalmic solution in patients with short tear film break-up time-type dry eye disease. *BMC Ophthalmology*, 18(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0910-3>
27. Nakamura, T., Inatomi, T., Sotozono, C., Ang, L. P. K., Koizumi, N., Yokoi, N., & Kinoshita, S. (2006). Transplantation of Autologous Serum-Derived Cultivated Corneal Epithelial Equivalents for the Treatment of Severe Ocular Surface Disease. *Ophthalmology*, 113(10), 1765–1772. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.04.030>
28. Nichols, K. K., Yerxa, B., & Kellerman, D. J. (2004). Diquafosol tetrasodium: A novel dry eye therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 13(1), 47–54. <https://doi.org/10.1517/13543784.13.1.47>
29. Noble, B. A., Loh, R. S. K., MacLennan, S., Pesudovs, K., Reynolds, A., Bridges, L. R., Burr, J., Stewart, O., & Quereshi, S. (2004). Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *British Journal of Ophthalmology*, 88(5), 647–652. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.026211>
30. Pflugfelder, S. C. (2006). Is Autologous Serum a Tonic for the Ailing Corneal Epithelium? *American Journal of Ophthalmology*, 142(2), 316–317. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.05.002>
31. Pflugfelder, S. C., & de Paiva, C. S. (2017). The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology*, 124(11), S4–S13. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.010>
32. Poon, A. C., Geerling, G., Dart, J. K. G., Fraenkel, G. E., & Daniels, J. T. (2001). Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: Clinical and in vitro toxicity studies. *British Journal of Ophthalmology*, 85(10), 1188–1197. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.10.1188>
33. Rao, K., Leveque, C., & Pflugfelder, S. C. (2010). Corneal nerve regeneration in neurotrophic

- keratopathy following autologous plasma therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 94(5), 584–591. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.164780>
34. Rapuano, C. J., Ewald, M. D., & Tu, E. Y. (2014). MD Roundtable: Recurrent Corneal Erosions. *Clinical Update*, 29–31.
35. Reidy, J. J., Paulus, M. P., & Gona, S. (2000). Recurrent erosions of the cornea: Epidemiology and treatment. *Cornea*, 19(6), 767–771. <https://doi.org/10.1097/00003226-200011000-00001>
36. Schultz, G., Davis, J., & Eiferman, R. (1988). Growth factors and corneal epithelium. *Cornea*, 7, 96–101.
37. Soni, N. G., & Jeng, B. H. (2016). Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *British Journal of Ophthalmology*, 100(1), 22–27. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842>
38. Suri, K., Kosker, M., Duman, F., Rapuano, C. J., Nagra, P. K., & Hammersmith, K. M. (2013). Demographic patterns and treatment outcomes of patients with recurrent corneal erosions related to trauma and epithelial and bowman layer disorders. *American Journal of Ophthalmology*, 156(6), 1082-1087.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.07.022>
39. Tahmaz, V., Gehlsen, U., Sauerbier, L., Holtick, U., Engel, L., Radojska, S., Petrescu-Jipa, V. M., Scheid, C., Hallek, M., Gathof, B., Cursiefen, C., & Steven, P. (2017). Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: A retrospective cohort study. *British Journal of Ophthalmology*, 101(3), 322–326. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307666>
40. Takeda, K., Nakamura, T., Inatomi, T., Sotozono, C., Watanabe, A., & Kinoshita, S. (2011). Ocular surface reconstruction using the combination of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation and eyelid surgery for severe ocular surface disease. *American Journal of Ophthalmology*, 152(2), 195-201.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.046>
41. Thakrar, R., & Hemmati, H. D. (2013). Treatment of recurrent corneal erosion. *Ophthalmic Pearls*, 39–41.
42. Tripathi, R. C., & Bron, A. J. (1972). Ultrastructural study of non-traumatic recurrent corneal erosion. *The British Journal of Ophthalmology*, 56(2), 73–85. <https://doi.org/10.1136/bjo.56.2.73>
43. Tsai, R. J. F., Li, L. M., & Chen, J.-K. (2000). Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *The New England Journal of Medicine*, 343(2), 86–93.
44. Tsubota, K., Goto, E., Shimmura, S., & Shimazaki, J. (1999). Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*, 106(10), 1984–1989. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90412-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90412-8)
45. Vajpayee, R. B., Mukerji, N., Tandon, R., Sharma, N., Pandey, R. M., Biswas, N. R., Malhotra, N., & Melki, S. A. (2003). Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *British Journal of Ophthalmology*, 87(11), 1312–1316. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.11.1312>
46. Wang, L., Tsang, H., & Coroneo, M. T. (2008). Treatment of recurrent corneal erosion syndrome using the combination of oral doxycycline and topical corticosteroid. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 36(1), 8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01648.x>
47. Wilson, S. E., Lloyd, S. A., & Kennedy, R. H. (1991). Basic fibroblast growth factor (FGFb) and epidermal growth factor (EGF) receptor messenger RNA production in human lacrimal

gland. *Cornea*, 10(6), 519–524. <https://doi.org/10.1097/00003226-199111000-00010>

48. Yi, H. C., Lee, Y. P., & Shin, Y. J. (2018). Influence of Nasal Tear Osmolarity on Ocular Symptoms Related to Dry Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*, 189, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.02.008>
49. Yoon, K. C., De Paiva, C. S., Qi, H., Chen, Z., Farley, W. J., Li, D. Q., & Pflugfelder, S. C. (2007). Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: Effects of desiccating stress. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 48(6), 2561–2569. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0002>
50. Young, A. L., Cheng, A. C. O., Ng, H. K., Cheng, L. L., Leung, G. Y. S., & Lam, D. S. C. (2004). The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye*, 18(6), 609–614. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700721>
51. Zavaro, A., Samra, Z., Baryishak, R., & Sompolinsky, D. (1980). Proteins in tears from healthy and diseased eyes. *Documenta Ophthalmologica*, 50(1), 185–199. <https://doi.org/10.1007/BF00161161>
52. Ziakas, N. G., Boboridis, K. G., Terzidou, C., Naoumidi, T. L., Mikropoulos, D., Georgiadou, E. N., & Georgiadis, N. S. (2010). Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 38(7), 683–687. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02304.x>