

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Retinopati Diabetika**

##### **2.1.1 Definisi**

Retinopati diabetika adalah kelainan mata pada pasien diabetes yang disebabkan kerusakan kapiler retina dalam berbagai tingkatan sehingga menimbulkan gangguan penglihatan mulai dari yang ringan sampai berat bahkan sampai menjadi kebutaan permanen.<sup>3</sup> Risiko mengalami retinopati meningkat sejalan dengan lamanya menderita diabetes sehingga hiperglikemia yang berlangsung lama diduga sebagai faktor risiko utama.<sup>3</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Retinopati diabetika adalah salah satu penyebab utama kebutaan di negara-negara Barat, terutama diantara usia produktif.<sup>4</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Amerika oleh *Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy*(WSDR), membagi prevalensi penderita retinopati menjadi dua kelompok yaitu onset muda dan onset tua.<sup>14</sup> Onset muda adalah pasien yang didiagnosis diabetes sebelum 30 tahun dengan terapi insulin dan onset tua adalah pasien yang didiagnosis diabetes setelah 30 tahun.<sup>14</sup> Pada onset muda, 71% terdiagnosis dengan retinopati, 23% terkena retinopati diabetika proliferasif dan 6% terdiagnosis *clinically significant macular edema*(CMSE).<sup>14</sup> Pada onset tua, pasien retinopati dengan pengobatan insulin

sebesar 70% dan tanpa pengobatan 39%. Pada pasien tanpa pengobatan insulin sebesar 3% proliferasif dan 14% CMSE, sedangkan dengan yang pengobatan insulin 14% mencapai proliferasif dan 11% CMSE.<sup>14</sup>

Di Eropa, berdasarkan penelitian survey populasi di *Melton Mowray, England* prevalensi retinopati pada pasien dengan pengobatan insulin sebesar 41% dan pasien tanpa pengobatan insulin sebesar 52%.<sup>14</sup> Data dari *western Scotland* prevalensi retinopati diabetika sebesar 26,7% dan retinopati serius (RDNP,RDP,Makula) sekitar 10%.<sup>14</sup>

Berdasarkan penelitian 3 populasi besar di Australia, prevalensi retinopati sebesar 29,1% pada pasien DM pada 40 tahun atau lebih pada penelitian *The Melbourne Visual Impairment Project*, 32,4 % pada pasien di atas 49 tahun oleh *The Blue Mountains Eye Study* dengan tanda proliferasif sebesar 1,6% dan makula sebesar 5,5%.<sup>14</sup>

Di negara-negara Asia, prevalensi diabetes mengalami peningkatan selama beberapa dekade, tetapi informasi retinopati di Asia masih sangat terbatas.<sup>14</sup> *The Aravind Eye Disease Survey* di India Selatan , prevalensi retinopati pada pasien DM diatas 50 tahun adalah 27%.<sup>14</sup>

### **2.1.3 Faktor Risiko**

Beberapa faktor resiko yang mempengaruhi retinopati diabetika antara lain:<sup>14</sup>

#### 1) Jenis Kelamin

Berdasarkan WSDR, pada penderita dibawah 30 tahun kejadian proliferasif lebih sering terjadi pada pria dibandingkan dengan wanita,

walaupun tidak ada perbedaan yang bermakna untuk progresivitas dari retinopatnya. Sedangkan pada penderita diatas 30 tahun tidak ada perbedaan yang bermakna untuk kejadian maupun progresivitas antara pria maupun wanita<sup>14</sup>

## 2) Ras

Perbedaan prevalensi retinopati diabetika pada ras dapat terjadi akibat kombinasi beberapa hal antara lain akses ke fasilitas kesehatan, faktor genetik dan faktor resiko retinopati lainnya.<sup>14</sup>

## 3) Umur

Pada diabetes tipe 1, prevalensi dan keparahan berhubungan dengan umur. Retinopati jarang terjadi pada pasien dibawah 13 tahun, kemudian meningkat sampai umur 15-19 tahun, lalu mengalami penurunan setelahnya.<sup>14</sup> Pada pasien diabetes tipe 2, kejadian retinopati meningkat dengan bertambahnya umur.<sup>14</sup>

## 4) Durasi Diabetes

Lamanya mengalami diabetes merupakan faktor terkuat kejadian retinopati. Pervalensi retinopati pada pasien diabetes tipe 1 setelah 10-15 tahun sejak diagnosis ditegakkan antara 20-50%, setelah 15 tahun menjadi 75-95% dan mencapai 100% setelah 30 tahun.<sup>3</sup> pada diabetes tipe 2 prevalensi retinopati sekita 20% sejak diagnosis ditegakkan dan meningkat menjadi 60-85% setelah 15 tahun.<sup>3</sup>

## 5) Hiperglikemi

Berdasarkan penelitian WSDR ditemukan bahwa pada pasien diabetes dengan retinopati memiliki kadar gula darah yang lebih tinggi

dibandingkan dengan yang tidak terdiagnosis retinopati.<sup>14</sup> Sehingga kadar gula darah yang tinggi berpengaruh terhadap kejadian retinopati diabetika.

6) Hipertensi

Hipertensi merupakan komorbid tersering pasien retinopati dengan diabetes, 17% pasien retinopati diabetika tipe 1 memiliki hipertensi dan 25% pasien menjadi memiliki hipertensi setelah 10 tahun terdiagnosis retinopati diabetika.<sup>14</sup> Hipertensi berperan dalam kegagalan autoregulasi vaskularisasi retina yang akan memperparah patofisiologi terjadinya retinopati diabetika.<sup>14</sup>

7) Hiperlipidemia

Dislipidemia mempunyai peranan penting pada retinopati proliferasif dan makula.<sup>14</sup> Dislipidemia berhubungan dengan terbentuknya *hard exudate* pada penderita retinopati. Berdasarkan penelitian WESDR, *hard exudate* lebih banyak terdapat pada pasien diabetes tanpa pengobatan *oral hypolipidemic*.<sup>14</sup>

8) Insulin endogen

Kadar plasma C-Peptide merupakan penanda rendahnya kadar insulin endogen. Pada penelitian WESDR pasien dengan retinopati memiliki kadar C-peptide plasma yang rendah, tetapi kadar C-peptide sendiri tidak berpengaruh terhadap progresivitas retinopati.<sup>14</sup>

9) Indeks Massa Tubuh(IMT)

Indeks massa tubuh berhubungan dengan diagnosis dan keparahan retinopati pada penderita diatas 30 tahun tanpa pengobatan insulin.<sup>14</sup> Mereka yang *underweight* (BMI<20 kg/m<sup>2</sup> untuk pria dan wanita)

memiliki risiko 3 kali lebih besar untuk terkena retinopati dibandingkan dengan BMI normal.

#### 10) Kehamilan

Retinopati diabetika mengalami progresivitas yang cepat pada saat kehamilan. Progresivitas retinopati lebih meningkat lagi pada kehamilan dengan preeklampsia dibandingkan dengan yang tidak.<sup>14</sup>

#### 11) Inflamasi

Keadaan inflamasi menyebabkan disfungsi vaskular yang menjadi faktor patogenesis pada diabetes tipe 2.<sup>14</sup>

### 2.1.4 Patogenesis

Hiperglikemia kronik merupakan faktor utama terjadinya retinopati diabetika.<sup>3,5</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) menunjukkan bahwa pasien yang mendapat terapi insulin dengan kadar HbA1c dibawah 7% lebih jarang terjadi retinopati yang progresif dibandingkan dengan yang tidak mendapat terapi insulin.<sup>5</sup> Beberapa proses biokimiawi yang terjadi pada hiperglikemia dan menimbulkan terjadinya retinopati diabetika antara lain<sup>14,15</sup> :

#### 1) Aktivasi jalur poliol

Pada hiperglikemik terjadi peningkatan enzim *aldose reduktase* yang meningkatkan produksi sorbitol.<sup>3,5</sup> Sorbitol adalah senyawa gula dan alkohol yang tidak dapat melewati membran basalis sehingga tertimbun di sel dan menumpuk di jaringan lensa, pembuluh darah dan optik.<sup>15</sup>

Penumpukan ini menyebabkan peningkatan tekanan osmotik yang menimbulkan gangguan morfologi dan fungsional sel.<sup>3</sup> Konsumsi NADPH selama peningkatan produksi sorbitol menyebabkan peningkatan stress oksidatif yang akan mengubah aktivitas Na/K-ATPase, gangguan metabolisme *phosphatidylinositol*, peningkatan produksi prostaglandin dan perubahan aktivitas protein kinase C isoform.<sup>5</sup>

## 2) Glikasi Nonenzimatik

Kadar glukosa yang berlebihan dalam darah akan berikatan dengan asam amino bebas, serum atau protein menghasilkan *Advanced glycosylation end product* (AGE).<sup>5</sup> Interaksi antara AGE dan reseptornya menimbulkan inflamasi vaskular dan *reactive oxygen species*(ROS) yang berhubungan dengan kejadian retinopati diabetika proliferasif.<sup>5</sup>

## 3) *Diasilgliserol* dan aktivasi protein C

Protein kinase C diaktifkan oleh *diasilgliserol* dan mengaktifkan VEGF yang berfungsi dalam proliferasi pembuluh darah baru.<sup>3</sup> Pada hiperglikemik terjadi peningkatan sintesis *diasilgliserol* yang merupakan regulator protein kinase C dari glukosa.<sup>3</sup>

### 2.1.5 Patofisiologi

Kelainan dasar dari berbagai bentuk retinopati diabetika terletak pada kapiler retina.<sup>3</sup> Dinding kapiler terdiri dari 3 lapisan dari luar ke dalam yaitu sel perisit, membrana basalis dan sel endotel, perbandingan jumlah sel perisit dan sel

endotel kapiler retina adalah 1 : 1.<sup>3</sup> Sel perisit berfungsi untuk mempertahankan struktur kapiler, mengatur kontraktibilitas, mempertahankan fungsi barier, transportasi kapiler dan proliferasi sel endotel; membrana basalis berfungsi untuk mempertahankan permeabilitas; sel endotel bersama dengan matriks ekstra sel dari membrana basalis membentuk pertahanan yang bersifat elektif terhadap beberapa jenis protein dan molekul termasuk fluorescein yang digunakan untuk diagnosis kapiler retina.<sup>3</sup> Perubahan histopatologi pada retinopati diabetika dimulai dari penebalan membrana basalis, dilanjutkan dengan hilangnya sel perisit dan meningkatnya proliferasi sel endotel, sehingga perbandingan sel endotel dan sel perisit menjadi 10 : 1.<sup>3</sup>

Patofisiologi retinopati diabetika melibatkan 5 proses yang terjadi di tingkat kapiler yaitu<sup>16</sup> :

- 1) Pembentukan mikroaneurisma
- 2) Peningkatan permeabilitas
- 3) Penyumbatan
- 4) Proliferasi pembuluh darah baru (neovaskular) dan pembentukan jaringan fibrosis
- 5) Kontraksi jaringan fibrosis kapiler dan vitreus

### **2.1.6 Klasifikasi**

Retinopati diabetika secara umum dapat dibagi menjadi dua berdasarkan ada tidaknya pembuluh darah baru pada retina yaitu nonproliferatif dan proliferasi.<sup>17</sup> Menurut *Early Treatment Retinopati Research Study Group* (ETDRS) retinopati dibagi atas dua stadium yaitu :

## 1. Retinopati Diabetika Nonproliferatif (RDNP)

Retinopati diabetika adalah bentuk retinopati yang paling ringan dan sering tidak memperlihatkan gejala. Cara pemeriksaannya dengan menggunakan foto warna fundus atau *fundal fluorescein angiography*(FFA). Mikroaneurisma merupakan tanda awal terjadinya RDNP, yang terlihat dalam foto warna fundus berupa bintik merah yang sering di bagian posterior. Kelainan morfologi lain antara lain penebalan membran basalis, perdarahan ringan, *hard exudate* yang tampak sebagai bercak warna kuning dan *soft exudate* yang tampak sebagai bercak halus (*Cotton Wool Spot*). Eksudat terjadi akibat deposisi dan kebocoran lipoprotein plasma. Edema terjadi akibat kebocoran plasma. *Cotton wool spot* terjadi akibat kapiler yang mengalami sumbatan.<sup>3</sup> RDNP selanjutnya dapat dibagi menjadi tiga stadium

### a) Retinopati nonproliferatif minimal

Terdapat satu atau lebih tanda berupa dilatasi vena, mikroaneurisma, perdarahan intraretina yang kecil atau eksudat keras

### b) Retinopati nonproliferatif ringan sampai sedang

Terdapat satu atau lebih tanda berupa dilatasi vena derajat ringan, perdarahan, eksudat keras, eksudat lunak atau IRMA

### c) Retinopati nonproliferatif berat

Terdapat satu atau lebih tanda berupa perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran retina, dilatasi vena pada 2 kuadran, IRMA ekstensif minimal pada 1 kuadran

### d) Retinopati nonproliferatif sangat berat

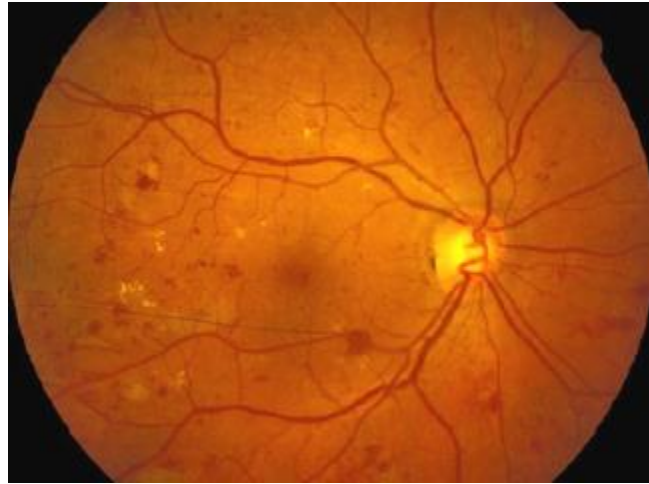
Ditemukan dua atau lebih tanda pada retinopati nonproliferatif berat.



**Gamabar 1.** Standar fotografi dari ETDRS yang digunakan sebagai standar dalam mennetukan derajat retinopati yang menunjukkan abnormalitas mikrovaskular (dilatasi kapiler).<sup>17</sup>



**Gamabar 2.** Standar fotografi ETDRS menunjukkan perdarahan retina dan mikroaneurisma<sup>17</sup>



**Gambar 3.** Fotografi fundus berwarna dari RDNP menunjukkan perdarahan, eksudat lemak kuning, dan *cotton wool spot*<sup>17</sup>

## 2. Retinopati Diabetika Proliferatif (RDP)

Retinopati diabetika proliferatif ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru (Neovaskularisasi).<sup>17</sup> Dinding pembuluh darah baru tersebut hanya terdiri dari satu lapis sel endotel tanpa sel perisit dan membrana basalis sehingga sangat rapuh dan mudah mengalami perdarahan.<sup>3</sup> Pembentukan pembuluh darah baru tersebut sangat berbahaya karena dapat tumbuh menyebar keluar retina sampai ke vitreus sehingga menyebabkan perdarahan di vitreus yang mengakibatkan kebutaan.<sup>3</sup> Apabila perdarahan terus berulang akan terbentuk jaringan sikatrik dan fibrosis di retina yang akan menarik retina sampai lepas sehingga terjadi ablasio retina.<sup>3</sup> RPD dapat dibagi lagi menjadi

- a) Retinopati proliferatif tanpa resiko tinggi

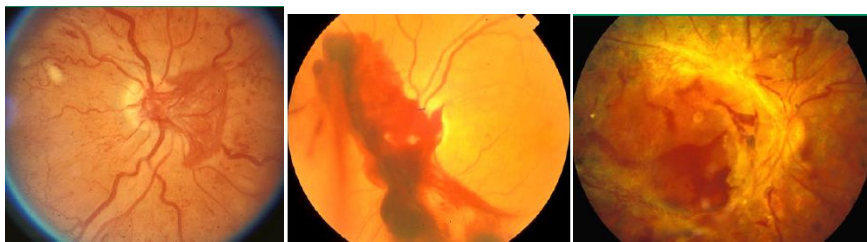
Bila ditemukan minimal adanya neovaskular pada diskus (NVD) yang mencakup lebih dari satu per empat daerah diskus tanpa disertai perdarahan preretina atau vitreus; atau neovaskular di mana saja di retina (NVE) tanpa disertai perdarahan preretina atau vitreus

b) Retinopati proliferasi risiko tinggi

Apabila ditemukan 3 atau 4 faktor risiko berikut :

- Ditemukan pembuluh darah baru dimana saja di retina
- Ditemukan pembuluh darah baru pada atau dekat diskus optikus
- Pembuluh darah baru yang tergolong sedang atau berat yang mencakup lebih dari satu per empat daerah diskus
- Perdarahan vitreus

Adanya pembuluh darah baru yang jelas pada diskus optikus atau setiap adanya pembuluh darah baru yang disertai perdarahan, merupakan dua gambaran yang paling sering ditemukan pada retinopati proliferasi dengan risiko tinggi.



**Gambar 4.** Fotografi fundus berwarna RDP yang menunjukkan neovaskularisasi, perdarahan neovaskularisasi, pelepasan retina dari makula<sup>17</sup>

## 2.2 Lapisan Air Mata

### 2.2.1 Lapisan Air Mata Normal

Lapisan air mata terdiri dari 3 lapisan :<sup>4</sup>

- 1) Lapisan superfisial adalah film lipid monomolekular yang diproduksi oleh kelenjar Meibom. Lapisan ini berfungsi menghambat penguapan dan membentuk sawar kedap air saat palpebra ditutup
- 2) Lapisan akuosa tengah yang dihasilkan oleh kelenjar lakrimalis mayor dan minor, mengandung substansi larutan (garam dan protein). Berfungsi untuk memberikan nutrisi pada kornea dan konjunktiva.
- 3) Lapisan musinosa dalam terdiri atas glikoprotein dan melapisi sel-sel epitel kornea dan konjunktiva. Membran protein terdiri atas lipoprotein yang menyebabkan lapisan menjadi bersifat hidrofobik sehingga permukaan yang tidak dapat dibasahi dengan larutan berair saja. Mucin diabsorpsi sebagian pada membran sel epitel kornea, lalu ditambatkan pada sel-sel epitel permukaan oleh mikrovili. Kondisi ini menghasilkan permukaan hidrofilik sehingga lapisan akuosa dapat menyebar secara merata ke bagian yang dibasahnya dengan cara menurunkan tegangan permukaan.

### 2.2.2 Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Lapisan Air Mata

Beberapa faktor yang mempengaruhi produksi air mata antara lain :<sup>8</sup>

- 1) Umur

Penurunan stabilitas lapisan air mata utama pada populasi tua adalah *Meibomia gland dysfunction*(MGD).<sup>18</sup> MGD terjadi akibat hiperkeratinisasi dari duktus epitelium kelenjar Meibom sehingga terjadi pengurangan

kuantitas maupun kualitas produksi lipid.<sup>18</sup> Pasien diatas usia 65 tahun sering mengalami sindroma mata kering.<sup>8</sup>

## 2) Jenis Kelamin

Wanita lebih sering terkena sindroma mata kering akibat perubahan hormonal pada saat hamil, penggunaan kontrasepsi dan menopause.<sup>8</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tikus, kekurangan hormon steroid menyebabkan terjadinya defisiensi air mata.<sup>19</sup>

## 3) Medikasi

### a) *Antihistamin* dan *decongestant*

Penggunaan *antihistamin* dan *decongestant* untuk penyakit alergi sering disertai dengan keluhan mata kering sebagai efek sampingnya.<sup>20</sup> Efek samping tersebut terjadi akibat efek *anticholinergic* yang menyebabkan penurunan produksi air mata dengan menghambat persarafan parasimpatis.<sup>21</sup>

### b) *Antidepressant*

Sebagian besar medikasi *antianxietas* dan *tricyclic antidepressant* menyebabkan penurunan produksi air mata, sehingga dapat menyebabkan kondisi mata kering dengan keluhan penglihatan kabur.<sup>22</sup>

### c) Agen hipertensi

*Beta-blocker* mengurangi level *lysozym* dan *immunoglobulin A* yang menyebabkan penurunan produksi lakrimal sehingga menyebabkan keluhan mata kering.<sup>22</sup> Penggunaan *beta blocker* juga menyebabkan kornea mengalami anestesia yang menurunkan TBUT dan menyebabkan iritasi.<sup>22</sup>

d) Hormon

Penggunaan hormon estrogen dan *hormone replacement therapy*(HRT) pada wanita postmenopausal diikuti dengan penurunan produksi kelenjar lakrimalis.<sup>22</sup> Dari penelitian oleh Debra Schaumberg ditemukan prevalensi keluhan sindroma mata kering sebesar 69% pada wanita dengan terapi hormon dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi hormon<sup>22</sup>

e) Terapi Dermatologi

Terapi retinoid pada penyakit kulit menyebabkan sindroma mata kering karena dapat merusak kelenjar Meibom. Keadaan ini terjadi akibat efek samping dari penurunan sekresi lemak oleh kelenjar Meibom.<sup>22</sup>

4) Kondisi Medis

a. *Arthritis Rheumatoid*

Pada *arthritis rheumatoid* terjadi infiltrasi limfosit yang menyebabkan kerusakan kelenjar-kelenjar diseluruh tubuh termasuk kelenjar yang memproduksi lapisan air mata.<sup>23</sup>

b. *Thyroid Eye Disease* (TED)

TED adalah keadaan inflamasi dan autoimun dari *Grave disease* yang menyebabkan gangguan fungsional dan kosmetik.<sup>24</sup> Manifestasi kliniknya antara lain periorbital oedem, peningkatan tekanan intraokular, konjungtiva hiperemi dan chemosis, proptosis, myopati yang menjadi strabismus, retraksi eyelid, exposure keratopati, lagofthalmusa dan optic neuropati.<sup>24</sup> Pada TED terjadi hiposekresi dengan osmolaritas yang lebih tinggi dan juga terjadi peningkatan mekanisme evaporasi.<sup>24</sup>

c. Kelainan mata luar

Inflamasi pada palpebra (*blepharitis*) dan permukaan bola mata dapat menyebabkan terjadinya sindroma mata kering. Kelainan palpebra seperti lagofthalmus, entropion dan ektropion menyebabkan permukaan konjunktiva yang terpapar menjadi lebih luas sehingga terjadi peningkatan evaporasi.<sup>8</sup>

5) Lingkungan

Paparan asap rokok, angin dan kondisi kering dapat menyebabkan peningkatan evaporasi.<sup>8</sup> Kegagalan berkedip secara berkala seperti saat bermain komputer terlalu lama juga menyebabkan gangguan lapisan air mata.<sup>8</sup>

6) Faktor Lainnya

Penggunaan *contact lens* yang terlalu lama dan operasi refraktif mata seperti LASIK dapat menyebabkan penurunan produksi air mata.<sup>8</sup>

### 2.2.3 Lapisan Air Mata Pasien DM

Diabetes melitus telah diidentifikasi sebagai faktor risiko terjadinya *dry eye syndrome* (DES). Faktor utama sindroma mata kering pada diabetes adalah terjadinya neuropati.<sup>11</sup> Prevalensi sindroma mata kering mencapai 54,3% pada pasien diabetes.<sup>11</sup>

Kornea adalah salah satu bagian tubuh dengan innervasi terpadat yang mengandung serabut A- $\beta$  bermielinisasi dan serabut C tidak bermielinisasi yang merupakan cabang dari nervus trigeminal.<sup>11</sup> Kerusakan serabut syaraf pada kornea menyebabkan penurunan sensibilitas kornea.<sup>11</sup> Berdasarkan *the International Dry Eye Workshop*(DEWS), penurunan sensibilitas kornea menyebabkan 2 hal :

menurunkan refleks produksi kelenjar lakrimalis dan menurunkan refleks berkedip sehingga terjadi peningkatan evaporasi.<sup>11</sup>

Penurunan produksi air mata oleh kelenjar lakrimalis selain terjadi akibat menurunnya refleks dari penurunan sensibilitas kornea juga dapat disebabkan oleh kerusakan neuron yang mengatur produksi kelenjar. Keadaan kerusakan neuron ini disebut sebagai neuropati otonom.<sup>11</sup>

### ***2.3 Tear Break Up Time Test***

#### **2.3.1 Definisi**

*Tear film break up time* adalah tes untuk mengukur stabilitas relatif dari precorneal tear film.<sup>25</sup> Pengukuran ini berguna untuk memperkirakan kandungan musin dalam cairan air mata yang tidak dapat dideteksi oleh tes Schirmer.<sup>4</sup> Bintik-bintik kering yang terbentuk dalam film air mata menunjukkan terdapat epitel kornea atau konjunktiva yang terpapar ke dunia luar.<sup>4</sup> Sel epitel yang rusak dilepaskan dari kornea, meninggalkan daerah-daerah kecil yang dapat dipulas saat permukaan kornea dibasahi fluorescein.<sup>4</sup> Pada mata normal, TBUT dapat terjadi antara 3-12 detik, tetapi pada umumnya TBUT dibawah 10 detik sudah dianggap abnormal dengan 5-10 detik marginal dan dibawah 5 detik indikasi sindroma mata kering.<sup>26</sup>

#### **2.3.2 Jenis**

*Tear Film Break Up test* dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu noninvasif dan invasif.<sup>27</sup> Secara teori, teknik noninvasif lebih superior dari pada teknik invasif karena tidak membutuhkan tambahan cairan fluorescein sehingga tidak

mengubah volume atau substansi dari lapisan air mata, tetapi teknik invasif lebih sering digunakan. Dua jenis tersebut antara lain :<sup>28</sup>

#### 1. *Fluorescent Tear Break Up Time*

*Fluorescent Tear Break Up Time* atau jenis yang invasif adalah jenis yang menggunakan larutan fluorescein. Pengukuran pada pasien dilakukan setelah cairan fluorescein diberikan dengan menggunakan salah satu dari dua teknik berikut

- Teknik *Glass Rod*

Pada teknik ini menggunakan mikropipet 1, 4.5, 7 µl dari larutan fluorescein 1% yang di teteskan pada GR dan kemudian dioleskan pada *inferior temporal bulbar conjunctiva*. Volume minimal untuk fluorescein yang digunakan adalah 1µl agar dapat terlihat dengan menggunakan mikroskop *slitlamp* dengan filter cobalt-blue.

- Teknik *Fluorescein Strip*

Teknik ini menggunakan 4,5 atau 7µl salin yang dioleskan pada FS, kemudian diletakkan pada *superior-temporal bulbar conjunctiva* pasien dengan pasien mata melihat kearah nasal-inferior.

Setelah fluorescein diberikan, pasien akan diminta untuk berkedip 3-4 kali untuk mendistribusikan fluorescein secara mendatar ke kornea. *Tear break up time* diukur berdasarkan waktu antara pasien berkedip terakhir sampai dengan terjadinya bintik kering. Bintik kering sering terjadi pada bagian inferior dan sentral dari kornea.<sup>26</sup>

Kekurangan dari TBUT invasif adalah reproduibilitas rendah karena dapat dipengaruhi oleh berkedip sebagian, teknik iluminasi, campuran

air mata dan sifat larutan fluorescein yang digunakan.<sup>26</sup> Untuk menutupi kekurangan ini disarankan untuk melakukan pengukuran berulang.<sup>26</sup>

## 2. *Noninvasive Tear Break Up Time* (NIBUT)

*Tear break Up time* juga dapat diukur dengan menggunakan alat noninvasif seperti *Tearscope*.<sup>27</sup> Teknik ini tidak menggunakan fluorescein, membiarkan mata berkedip secara natural dan mengusahakan tidak ada kontak antara mata dengan alat ukur.<sup>26</sup> Pemeriksaan ini bertujuan untuk melakukan observasi terhadap pola grid iluminasi yang tercermin dari permukaan air mata anterior, gambaran dari lapisan air mata yang stabil sampai terjadi bintik kering atau diskontinuitas pertama terekam.<sup>26</sup>

Keuntungan menggunakan NIBUT adalah dapat mengobservasi kondisi sebelum terjadinya bintik kering yaitu *tear thinning time*(TTT). Hasil rerata TTT pada orang normal adalah 16 detik dan sindroma mata kering adalah 7 detik.<sup>26</sup> Kekurangan dari NIBUT adalah bersifat terlalu subjektif sehingga hasil yang diperoleh berbeda setiap pemeriksa, untuk itu perlu menggunakan *Oculus Keratograph 5M* untuk mempertahankan objektivitas.<sup>27</sup>

### 2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi Hasil TBUT

#### a. Umur, Jenis Kelamin, Ras

Peningkatan usia akan menurunkan stabilitas lapisan air mata sehingga terjadi penurunan *tear breakup time*.<sup>26</sup> Bayi yang baru lahir memiliki stabilitas air mata yang tinggi, lalu dengan bertambahnya usia

terjadi peningkatan berkedip menjadi 20 kali lebih cepat dan penurunan stabilitas lapisan air mata. Selain itu terdapat juga hipotesis lain dimana penurunan stabilitas pada bertambahnya umur berhubungan dengan penurunan kualitas *tear binding surface* dan efisiensi berkedip yang mempengaruhi komposisi lapisan lipid.<sup>26</sup> Pada anak-anak, *tear binding surface* atau ikatan antar lipid memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap evaporasi dibandingkan dengan orang dewasa.<sup>26</sup>

Berhubungan dengan jenis kelamin, penurunan stabilitas lapisan air mata ini lebih jelas terlihat pada wanita dibandingkan dengan pria.<sup>26</sup> Secara statistik, NIBUT pada pria lebih panjang dibandingkan wanita pada usia dibawah 45 tahun.<sup>26</sup>

Hubungan antara ras dan TBUT masih belum jelas. Berdasarkan suatu penelitian ras Kaukasia memiliki NIBUT yang lebih lama dibandingkan dengan ras Asia. Cho(1993) melaporkan bahwa NIBUT di Hongkong sebesar 16 detik pada usia 26-32 tahun, dan Mohidin melaporkan NIBUT Malaysia sebesar 13 detik dengan umur yang sama.<sup>26</sup>

b. Penggunaan *contact lens*

Penggunaan *contact lens* yang terlalu lama menyebabkan terjadinya sindroma mata kering yang dapat menurunkan NIBUT maupun TBUT.<sup>26</sup>

c. Riwayat operasi mata

Riwayat operasi mata menyebabkan irregularitas pada epitel kornea yang menurunkan stabilitas lapisan air mata.<sup>26</sup>

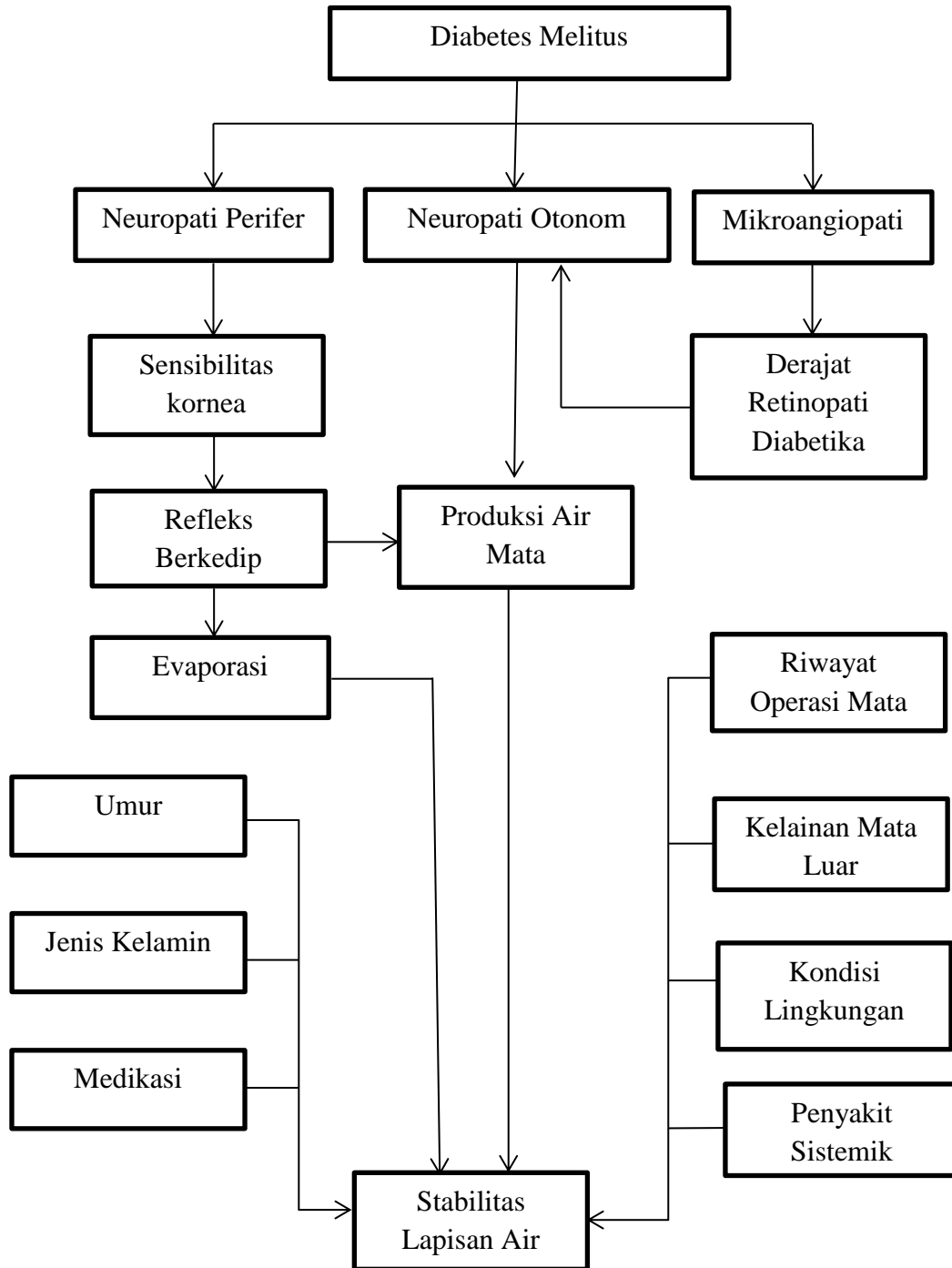
d. Lingkungan

Stabilitas lapisan air mata dipengaruhi oleh kondisi lingkungan luar seperti suhu, kelembapan, *air conditioning*, polusi, merokok, iritan atmosfer, aktivitas sehari-hari dan alkohol.<sup>26</sup> Kecepatan udara diatas 1 m/s mengurangi stabilitas lapisan air mata sehingga menurunkan TBUT.<sup>26</sup> Berdasarkan penelitian Bron temperatur yang tinggi mengganggu stabilitas lapisan lipid dan menurunkan TBUT, teori ini didukung oleh penelitian Paschides dimana TBUT pada lingkungan hangat lebih rendah dibandingkan lingkungan dingin. Berdasarkan penelitian Thomas pada tahun 2002, efek kronis merokok merusak lapisan lipid melalui jalur peroksidase, sehingga perokok memiliki TBUT lebih rendah dengan rata-rata sebesar 6 detik. Penggunaan komputer yang terlalu lama juga menurunkan TBUT akibat penurunan jumlah berkedip dan pola berkedip yang tidak lengkap dari penelitian Himabeugh. Kebiasaan meminum alkohol meningkatkan osmolaritas air mata sehingga menurunkan TBUT.<sup>29</sup>

e. Larutan Fluorescein

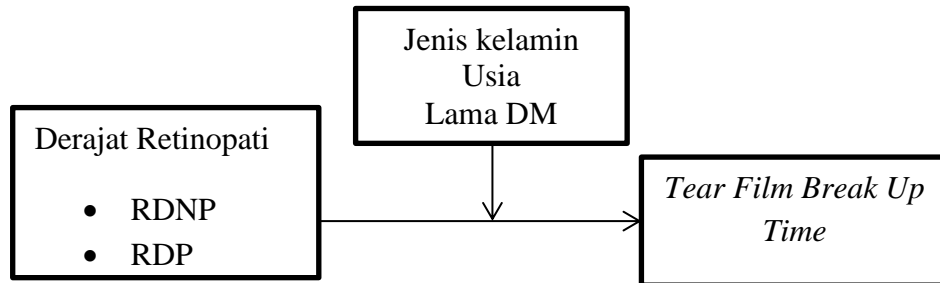
Sifat-sifat zat fluorescein yang digunakan juga mempengaruhi hasil TBUT seperti jumlah, konsentrasi, pH, ukuran tetesan, pengawet yang digunakan dan tipe fluorescein yang digunakan.<sup>30</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



**Gambar 5.** Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 6.** Kerangka konsep

## 2.6 Hipotesis

Terdapat perbedaan *tear break up time* pada pasien RDNP dibandingkan pasien RDP.