

Penegakan Diagnosa dan Tatalaksana *Severe Dry Eyes* Pada Pasien *Steven Johnson Syndrome*

Aulia Nur Fitriatsani¹, Putu Ristyning Ayu Sangging², Rani Himayani³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Severe dry eyes atau bisa disebut sebagai mata kering berat merupakan penyakit yang sering ditemui dan dapat terjadi pada siapa saja. Penyakit ini termasuk penyakit multifaktorial dan lebih sering dialami oleh wanita dibandingkan pria. Faktor risiko yang dapat menimbulkan *dry eyes* digolongkan menjadi beberapa kategori, yaitu individu, lingkungan, penyakit kronis, penyakit autoimun, obat-obatan, dan riwayat cedera. Salah satu faktor yang menyebabkan *dry eyes*, yaitu penggunaan obat-obatan baik obat topikal maupun obat sistemik. Penggunaan lima atau lebih obat secara bersamaan dapat meningkatkan risiko terjadinya *dry eyes*. Salah satu penyakit yang dapat memicu terjadinya *severe dry eyes* adalah *Steven Johnson Syndrome* (SJS). SJS adalah suatu bentuk penyakit kulit dan selaput lendir yang diakibatkan oleh reaksi hipersensitivitas tubuh terhadap suatu obat atau infeksi yang dialami. Setelah kerusakan yang diakibatkan stadium akut mulai mereda akan muncul gangguan penglihatan yang hebat dan mata kering yang parah. Pada stadium akut, komplikasi okular terjadi pada 77% pasien SJS. *Severe dry eyes* mampu menurunkan kualitas hidup pasiennya karena dapat mengganggu penglihatan terutama saat melakukan aktivitas sehari-hari. *Severe dry eyes* pada pasien SJS mencakup tiga mekanisme penting, yaitu defisiensi air mata, penurunan kelembaban permukaan kornea, dan peningkatan proses penguapan. Tatalaksana *dry eyes* dapat diberikan dengan air mata buatan dan menghentikan penggunaan obat pencetus mata kering atau mengganti obat dengan obat lainnya. Penting untuk menekan peradangan kronis pada permukaan okular dan larutan ophtalmic rebamipide 2% dapat membantu mengembalikan stabilitas permukaan okular. Lensa kontak juga dapat digunakan untuk meningkatkan ketajaman visual pasien dan mengurangi gejala yang berhubungan dengan *severe dry eyes*.

Kata Kunci: Mata kering parah, *Steven Johnson Syndrome*, obat topikal, obat sistemik

Diagnose and Management of *Severe Dry Eyes* on *Steven Johnson Syndrome* Patient

Abstract

Severe dry eyes or what can be called as *severe dry eyes* is a disease that is often encountered and could be happen to anyone. This disease is a multifactorial disease and is more common in women than men. Risk factors that can cause *dry eyes* are classified into several categories, namely individuals, environment, chronic disease, autoimmune disease, drugs, and history of injury. One of the factors that causes *dry eyes*, namely the use of drugs both topical and systemic drugs. The use of five or more drugs simultaneously can increase the risk of *dry eyes*. One disease that can trigger *severe dry eyes* in *Steven Johnson Syndrome* (SJS). SJS is a form of skin and mucous membrane disease caused by the body's hypersensitivity reaction to a drug or infection. After the damage caused by the acute stage begins to subside, there will be severe visual disturbances and *severe dry eyes*. In the acute stage, ocular complications occur in 77% of SJS patients. *Severe dry eyes* can reduce the patient's quality of life because it can interfere with vision, especially during daily activities. *Severe dry eyes* in SJS patients involve three important mechanisms, namely tear deficiency, decrease corneal surface moisture, and increase evaporation processes. Treatment of *dry eyes* can be given with artificial tears and stop using drugs that trigger *dry eyes* or replace drugs with other drugs. It is important to suppress chronic inflammation of the ocular surface and 2% rebamipide ophtalmic solution can help restore stability to the ocular surface.. contact lenses can also be used to improve the patient's visual acuity and reduce the symptoms associated with *severe dry eyes*.

Keywords: *Severe dry eyes*, *Steven Johnson Syndrome*, topical medication, systemic medication

Korespondensi: Aulia Nur Fitriatsani, alamat Jl. Kopi No.10A, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, HP: 082282976749, e-mail: aulianurfitriatsani@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit mata kering atau *dry eyes disease* adalah suatu penyakit yang sering dijumpai dan terjadi karena penyebab multifaktorial. Mata kering dapat memberikan dampak pada kualitas hidup dan mengganggu penglihatan, terutama saat melakukan kegiatan sehari-hari, misalnya menulis, menonton televisi, membaca buku, ataupun kegiatan yang membutuhkan kontak lebih banyak dengan layar monitor. *Dry eye* menjadi salah satu etiologi morbiditas okuler yang paling banyak ditemukan dan membuat pasien datang pada spesialis mata untuk mencari segala pengobatan. Menurut International Dry Eye Workshop (DEWS) tahun 2007, *dry eyes syndrome* adalah gangguan lapisan air mata dan permukaan mata yang bersifat multifaktorial dengan gejala tidak nyaman, gangguan visual, dan ketidakstabilan dari lapisan air mata.¹

Epidemiologi dari *dry eyes disease* di dunia mencapai sekitar 5-34% dengan prevalensi yang kian meningkat secara signifikan berdasarkan usia.² Ditemukan angka kejadian *dry eyes disease* adalah sebanyak 3,2 juta jiwa pada wanita dan sebesar 1,6 juta jiwa pada pria di kisaran usia lebih dari 50 tahun.³ Sekitar 25% pasien di Amerika Serikat mengunjungi klinik mata mengeluh adanya gejala mata kering seperti gatal atau berpasir, sekresi mukus berlebih, tidak mampu menghasilkan air mata, sensasi rasa terbakar, fotosensitivitas, kemerahan, sakit, serta sulit menggerakkan palpebra.

Patofisiologi terjadinya *dry eyes disease* dipicu dari terjadinya penurunan cairan *aqueous* yang dihasilkan oleh badan siliar. Bisa juga diakibatkan oleh terjadinya kenaikan evaporasi air mata yang terjadi akibat terganggunya fungsi glandula meibom. Berdasarkan etiologi *dry eyes disease* yang telah disebutkan sebelumnya, *dry eyes disease* terbagi menjadi dua kelompok, yaitu Mata Kering Defisiensi *Aqueous* (MKDA) dan Mata Kering Evaporasi (MKE).³

Patogenesis terjadinya *dry eyes* dapat menimbulkan rusaknya permukaan okular yang bersifat temporer ataupun permanen. *Dry eyes disease* dapat menurunkan produktivitas kerja sehingga pekerjaan yang dilakukan tidak maksimal. Lapisan air mata

yang tidak stabil dalam jangka waktu yang lama dapat mengarah pada terjadinya komplikasi permukaan mata. Penurunan volume *aqueous humor* membuat mata rentan terkena iritasi, alergi, dan infeksi, hingga terjadi penurunan fungsi antibakteri yang dapat menyebabkan timbulnya keratopati atau kondisi di mana kristal terdeposit pada epitel kornea atau stroma anterior.

Faktor risiko terjadinya *dry eyes disease* dapat dikelompokkan berdasarkan karakter individu, lingkungan, penyakit kronis, penyakit autoimun, terapi medikamentosa, dan juga cedera. Faktor individu yang terdiri atas jenis kelamin, umur, riwayat penggunaan lensa kontak, riwayat penyakit sistemik, riwayat pengobatan dan trauma, serta kurangnya refleks berkedip mata. Faktor lingkungan meliputi tingkat iluminasi pencahayaan yang tinggi, tingkat kelembaban yang rendah, kondisi ruangan yang menggunakan pendingin/*air conditioner* (AC) atau alat pemanas sentral yang akan mengalirkan udara kering dengan aliran cepat dapat menyebabkan penguapan air mata menjadi meningkat. Kemudian, ada pula faktor alat kerja, yaitu berupa jarak objek, lama penggunaan alat elektronik, ukuran layar monitor, dan faktor ergonomis. Adapun, macam-macam medikamentosa yang dapat membawa dampak mata menjadi kering, antara lain antihistamin H1, beta *blocker*, dekongestan, diuretik, Inhibitor Reuptake Serotonin Selektif (SSRI), ansiolitik, antidepresan, antipsikotik, kontrasepsi oral, antiparkinson, dan isotretinoin.¹

Steven Johnson Syndrome didefinisikan sebagai hasil dari gejala sistemik kumulatif dengan karakteristik yang mencakup area kulit, mata dan selaput lendir orifisium. *Steven Johnson Syndrome* ialah bentuk lanjut yang lebih berat dari eritema multiformis, sehingga SJS dikenal juga dengan sebutan eritema multiformis mayor. Penyakit ini disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas (alergi) terhadap obat; infeksi HIV, penyakit jaringan ikat dan kanker merupakan faktor risiko penyakit ini. Beberapa kasus berhubungan dengan infeksi *Mycoplasma pneumoniae*, kasus lainnya idiopatik atau tidak diketahui penyebabnya.

Di Eropa dan Amerika Serikat, angka kejadian SJS diperkirakan 1—6 kasus per 1 juta pasien tiap tahunnya, lebih jarang pada pria dengan *sex ratio* 0,6. Kasus SJS paling sering ditemukan setelah dekade ke-4. Kondisi ini sering terjadi pada orang dewasa namun telah dilaporkan terjadi pada anak-anak berumur 3 bulan. *Steven Johnson Syndrome* juga dilaporkan lebih sering terjadi pada ras Kaukasia.

Patogenesis SJS sampai saat ini masih belum jelas, beberapa di antaranya adalah *cell-mediated cytotoxic reaction* terhadap keratinosit, yang mengakibatkan apoptosis masif melalui perforin-granzyme B atau FasL. Selanjutnya, ada teori reaksi idiosinkrasi dan *immune complex mediated hypersensitivity*. Teori lainnya adalah *slow acetylation* (gangguan metabolisme obat) sehingga terjadi peningkatan produksi metabolit reaktif yang bersifat toksik atau dapat memicu respons imun sekunder. Hipotesis terakhir adalah teori kerentanan genetik, yang mengatakan adanya asosiasi kuat antara HLA-B75 (alel B*1502) dari HLA-B dan SJS akibat karbamazepin dan fenitoin, dan antara HLA-B58 (alel B*5801) dan SJS akibat alopurinol pada orang Asia.

Steven Johnson Syndrome berpotensi mematikan multisistem, mukokutan, *immuno-mediated*, reaksi obat yang merugikan (IM-ADR), dengan morbiditas okular dan sistemik jangka panjang yang signifikan. Obat-obatan memicu kejadian SJS pada >80% orang dewasa, biasanya terjadi dalam beberapa minggu pertama setelah pemberian pertama atau setelah penyesuaian dosis agen pemicu (obat penyebab).

Ditemukan kasus persentase sebesar 62% *dry eyes disease* pada usia lanjut yang disebabkan oleh konsumsi obat sistemik, salah satunya yaitu NSAID.⁴ Pada penelitian lain ditemukan kasus *dry eyes disease* dengan prevalensi pasien *dry eyes* mengonsumsi antihistamin, yaitu sebesar 22%, sedangkan yang tidak memakai antihistamin sebesar 10%.⁵

Isi

Pada artikel ini akan dibahas mengenai *dry eyes disease* pada penderita *Steven Johnson Syndrome*. *Dry eyes disease*

adalah suatu penyakit multifaktorial yang menyebabkan ketidaknyaman pada mata, gangguan penglihatan, dan berpotensi menyebabkan kerusakan pada permukaan mata.⁶

Faktor risiko terjadinya mata kering dapat dikarenakan berbagai faktor salah satunya yaitu akibat penggunaan obat-obatan baik obat topikal maupun obat sistemik.⁵ Penggunaan lima atau lebih obat secara bersamaan atau politerapi dapat meningkatkan terjadinya mata kering.⁴

Mekanisme terjadinya mata kering berdasarkan obat yang digunakan yaitu:

Obat sistemik

Secara umum, obat sistemik dapat menyebabkan mata kering sekunder karena penurunan produksi air mata, perubahan input saraf termasuk refleks sekresi dan penurunan sensasi kornea atau efek inflamasi langsung pada kelenjar sekretori.^{4,7} Obat sistemik yang memberikan efek berupa mata kering, biasanya merupakan obat dengan aktivitas antimuskarinik. Obat anti muskarinik terdiri dari berbagai kategori obat termasuk antidepresan, antipsikotik atau neuroleptik, anti-Parkinson, antihistamin H1, dekongestan dan antispasmodik. Obat antimuskarinik sistemik dapat memengaruhi reseptor muskarinik yang berikatan dengan protein G di kelenjar lakrimal dan sel epitel penghasil mucus sehingga mengurangi produksi komponen air mata dan mucus, dan mengurangi stabilitas lapisan air mata yang dihasilkan.⁴ Pada penggunaan antihistamin H1, efek samping yang terjadi berupa kekeringan pada mukosa mulut dan pernapasan, penurunan keluaran aqueous dari kelenjar lakrimal dan keluaran musin dari sel goblet.⁵ Obat-obatan sistemik dengan efek samping berupa mulut kering, disebutkan berhubungan dengan terjadinya mata kering.⁷ Mekanisme mata kering akibat obat golongan adrenergik, termasuk betablocker dan agonis alfa dapat menimbulkan perubahan dalam produksi air mata dan kualitas tear film. Hal tersebut terjadi karena mediasi oleh produksi protein kinase C dan konsentrasi Ca⁺⁺ intraseluler.⁴ Beta-blocker akan menurunkan produksi aquos dengan mengurangi kadar lisozim dan imunoglobulin A. Beta-blocker

juga menyebabkan penurunan waktu pemecahan tear film mata, dan iritasi mata.⁵

Obat Topikal

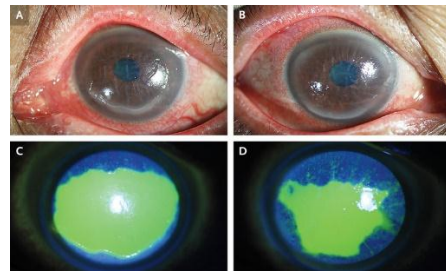
Mekanisme obat topikal dalam menyebabkan mata kering sedikit berbeda dari obat sistemik. Kejadian mata kering pada penggunaan obat topikal dapat disebabkan oleh konsentrasi obat yang biasanya lebih tinggi, frekuensi aplikasi yang lebih sering, efek dari kandungan pengawet pada obat, terapi jangka panjang dan peradangan permukaan mata yang diinduksi obat. Obat topikal dapat menyebabkan perubahan lapisan air mata yang menyebabkan peningkatan penguapan dan peradangan jaringan mata, termasuk uveitis dan skleritis. Mekanisme yang memungkinkan terjadi pada mata kering karena obat topikal yaitu dapat mengganggu sel goblet, kelenjar meibom, permukaan okular konjungtiva dan kornea, dan sifat lapisan air.⁵ Penggunaan pengawet pada obat topikal berupa benzalkonium chloride juga dapat mengganggu sel goblet dalam menghasilkan musin. yang berkontribusi pada stabilitas lapisan air mata dan memiliki sifat protektif. Akibat sifat toksik dari benzalkonium chloride maka dapat menghilangkan sifat protektif sel musin sehingga lapisan air mata yang rusak tidak hanya menyebabkan gejala mata kering dan kerusakan kornea, tetapi juga dapat membawa mediator inflamasi sitotoksik ke seluruh permukaan mata. Perubahan lapisan air mata dapat merangsang serangkaian perubahan biologis pada permukaan mata, yang menyebabkan peradangan neurogenik dan kerusakan lapisan air mata lebih lanjut.⁴

Untuk menentukan diagnosis mata kering dapat dimulai dengan anamnesis mengenai gejala dan tanda, riwayat tindakan operasi mata, riwayat penggunaan obat-obatan, serta penyakit lainnya (Elvira & Wijaya, 2018). Selain itu juga perlu diketahui mengenai penggunaan Visual Display Unit, kondisi lingkungan berupa udara kering atau berdebu, penggunaan Air Conditioner, dan penyakit sistemik (seperti penyakit vaskular kolagen, penyakit Graves, diabetes mellitus, infeksi seperti hepatitis C dan HIV).²



Inflamed or irritated conjunctiva

Gambar 1. Injeksi konjungtivitis
Sumber: (Nucleus Medical Media Inc.)



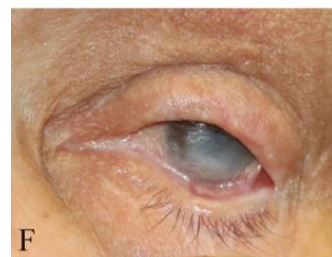
Gambar 2. Keratokonjungtivitis sika pada pasien Sjögren's Syndrome

(Sumber: The New England Journal Of Medicine, 2020)



Gambar 3. Trachoma dengan opasifikasi korneal

(Sumber: Stat Pearls Publishing, 2020)



Gambar 4. Pemfigoid dengan entropion cicatrisal, trichiasis, ankyloblepharon, ulkus kornea, dan mata kering

(Sumber: Stat Pearls Publishing, 2020)

Gejala yang dapat ditemukan dari mata kering biasanya berupa kemerahan, terasa terbakar, menyengat, seperti ada benda asing, pruritus, penglihatan kabur dan foto fobia. Kemerahan konjungtiva dan

kerusakan pada permukaan okular dengan erosi epitel punggata (keratitis punggata superfisial) adalah gejala yang umum pada mata kering.²

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis mata kering dapat menggunakan Tear film break-up time (TBUT) dengan fluorescein. TBUT adalah periode yang dibutuhkan oleh tear film untuk pecah mengikuti kedipan mata, normalnya yaitu 15-20 detik. Pada kondisi mata kering, waktu TBUT, yaitu 5-10 detik. Kemudian dilakukan pemeriksaan pewarnaan pada permukaan mata menggunakan fluorescein atau lissamine green, tes Schirmer I dengan atau tanpa anestesi/ tes Schirmer II dengan stimulasi nasal, pemeriksaan kelopak mata serta kelenjar meibom. Tes Schirmer I berfungsi untuk menilai jumlah produksi air mata oleh kelenjar lakrimal. Sedangkan pewarnaan permukaan mata menggunakan fluorescein berfungsi untuk menilai derajat keparahan dari epitel kornea. Untuk membedakan antara MKDA dan MKE, dapat dinilai dengan berkurangnya meniskus air mata, adanya LIPCOFs (lid-parallel conjunctival folds), dan hasil tes Schirmer I yang rendah pada MKDA. Sedangkan pada MKE biasanya menunjukkan perubahan patologis pada tepi kelopak mata, obstruksi lubang kelenjar meibom, dan sekresi kelenjar meibom yang menebal.²

Mata kering terjadi akibat gangguan pada tear film baik pada lapisan mucin, aqueous, dan lipid. Dalam memilih terapi yang dapat diberikan disesuaikan berdasarkan etiologinya. Penggunaan obat-obat topical pada mata sebaiknya bebas zat pengawet, hipotonik, atau isotonik, dan mengandung elektrolit, pH netral atau sedikit basa, dan osmolaritas 181-354 mOsm/L. Tatalaksana secara umum yang dapat diberikan berupa pemberian air mata buatan yaitu metakarboksilmetilselulosa atau sodium hialuronat.³

Selain itu, dapat dilakukan retensi air mata dengan indikasi tes Schirmer <5mm dan pewarnaan positif pada permukaan okular. Tatalaksana lainnya adalah dengan mengobati radang pada kelopak mata dengan kompres air hangat pada kelopak mata atau memberikan doksisisiklin dan tetrasiklin oral.⁸

Pada penderita mata kering akibat obat dapat dilakukan dengan mengidentifikasi obat sistemik maupun topikal yang menyebabkan mata kering. Apabila memungkinkan, obat yang digunakan dapat diubah dengan obat alternatif lain yang memiliki mekanisme kerja tanpa menimbulkan efek samping pada mata. Pada penggunaan obat topikal, frekuensi pemberiannya dapat dikurangi untuk mencegah mata kering. Apabila akan menggunakan tetes mata untuk mengobati mata kering, gunakan tetes mata yang bebas bahan pengawet.⁴

Penyakit mata kering dapat menyebabkan infeksi pada mata, rusaknya permukaan mata seperti abrasi kornea, dan penurunan kualitas hidup. Mata kering yang sudah parah dapat menimbulkan jaringan parut pada konjungtiva, keratitis filamen, kerusakan epitel persisten, dan perforasi kornea. Komplikasi lain mata kering dapat berupa kehilangan penglihatan yang dikaitkan dengan sindrom Sjögren, penyakit graft versus host, ichthyosis, sindrom Stevens Johnson, dan xerophthalmia (X₁₄-X₂₁).²

Ringkasan

Penyakit mata kering dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Salah satu faktor penyebabnya, yaitu penggunaan obat-obatan, baik obat topikal maupun obat sistemik. Mata kering karena obat sistemik terjadi karena penurunan produksi air mata, perubahan input saraf termasuk refleks sekresi dan penurunan sensasi kornea atau efek inflamasi langsung pada kelenjar sekretori. Obat sistemik yang dapat menyebabkan mata merah salah satunya yaitu obat antimuskarini. Obat topikal dapat menyebabkan mata kering karena konsentrasi obat yang lebih tinggi, frekuensi aplikasi yang lebih sering, kandungan pengawet pada obat, terapi jangka panjang dan peradangan permukaan mata yang diinduksi obat. Tatalaksana secara umum dapat diberikan air mata buatan. Tatalaksana lainnya yaitu dengan menghentikan penggunaan obat yang menyebabkan mata kering atau mengganti obat dengan obat lainnya dan menghindari penggunaan obat mata yang mengganggu benzalkonium chloride.

Simpulan

Dry eyes pada pasien *Steven Johnson Syndrome* harus didiagnosis dengan tepat sebelum berlanjut ke arah *severe dry eyes* sehingga tindakan manajemen penyakit dapat dilakukan dengan baik sesuai dengan etiologi dan perjalanan penyakitnya serta menghindarkan dari risiko penanganan terlambat pada *severe dry eyes*.

Daftar Pustaka

1. Rouen, P. A., & White, M. L. Dry Eye Disease: Prevalence, Assessment, and Management. *Home Healthcare Now*, 2018;36(2).
2. Messmer, E. M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye. *Deutsches Arzteblatt International*, 2015;112(5), 71–82.
3. Elvira, & Wijaya, V. N. Penyakit Mata Kering. *CDK Edisi Suplemen*, 2018;192–196.
4. Gomes, J. A. P., Azar, D. T., Baudouin, C., Efron, N., Hirayama, M., Horwath-Winter, J., ... Wolffsohn, J. S. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocular Surface*, 2017;15(3), 511–538.
5. Askeroglu, U., Alleyne, B., & Guyuron, B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2013;131(1), 159–167.
6. Foster, C. S. Dry Eye Disease (Keratoconjunctivitis Sicca). 2019.
7. Fraunfelder, F. T., Sciubba, J. J., & Mathers, W. D. The Role of Medications in Causing Dry Eye. *Journal of Ophthalmology*, 2012(August).
8. Rathi, V. M., & Sangwan, V. S. Prevention, diagnosis & management of dry eye in South Asia. *Community eye health*, 2017;30(99),S3–S4.
9. Sotozono, C., Ueta, M., & Yokoi, N. Severe Dry Eye With Combined Mechanisms is Involved in the Ocular Sequelae of SJS/TEN at the Chronic Stage. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018;59(14).
10. Metcalfe, D., Iqbal, O., Chodosh, J., Bouchard, C.S., & Saeed, H.N. Acute and Chronic Management of Ocular Disease in Steven Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in the USA. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
11. Karsenda, Y. Pemberian Kortikosteroid Pada Pasien Sindrom Steven-Johnson. *Medula*. 2013;1(3);92–100.