

CASE REPORT

Therapeutic Effect of Autologous Serum Eye Drops on Aqueous Tear-Deficiency and Evaporative Tear-Deficiency Cases

Kukuh Prasetyo, Susi Heryati

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran
Cicendo National Eye Center, Bandung, West Java

ABSTRACT

Background: To evaluate therapeutic effect of autologous serum eye drops on aqueous tear-deficiency (ATD) and evaporative tear-deficiency (ETD) cases.

Case Illustration: Two cases were taken from Infection and Immunology Unit of Cicendo National Eye Center. First case was 21 year-old male with a complaint of red, itchy, and foreign-body sensation on both eyes, low result in Schirmer test and tear-break up time then diagnosed with dry eyes with suspicion of type I Sjogren syndrome (ATD case). Second case was 24 year-old female with a complaint of red and watery eyes, normal result of Schirmer test and low tear-break up time, then diagnosed with acute blepharitis (ETD case). Both were given autologous serum eye drops for 4 weeks and underwent examination for 3 times. Variables examined were: subjective symptoms using OSDI score, tear-break up time, Schirmer test (both Schirmer test I with and without anesthetic agent; and Schirmer test II), and ocular surface evaluation using NEI staining score.

Conclusion: Autologous serum eye drops has therapeutic effect on both cases of aqueous tear-deficiency and evaporative tear-deficiency. Further experiment with more samples and longer examination period is needed to compare which best treated using autologous serum eye drops.

Keywords: autologous serum eye drops, aqueous tear-deficiency, evaporative tear-deficiency, dry eye

Dry eye atau mata kering adalah penyakit multifaktorial pada lapisan air mata dan permukaan okular yang mengakibatkan gejala tidak nyaman, gangguan penglihatan, serta ketidakstabilan lapisan air mata dengan potensi akan merusak permukaan okular.^{1,2} Stabilitas air mata terganggu saat terjadi penurunan sekresi air mata, adanya hambatan dari drainase air mata, serta gangguan komposisi air mata.^{1,3}

Dry eye berdasarkan etiologinya dibagi menjadi dua, yaitu: 1) *aqueous tear deficiency* (ATD), serta 2) *evaporative tear deficiency*

(ETD).^{1,2,3} *Aqueous tear deficiency* (ATD) dibagi menjadi dua, yaitu *Sjogren syndrome* dan *non-Sjogren syndrome*. *Evaporative tear dysfunction* (ETD) dapat disebabkan antara lain oleh faktor internal dan faktor eksternal.^{1,3} *Evaporative tear dysfunction* (ETD) eksternal meliputi defisiensi vitamin A, penggunaan obat topikal dengan pengawet, penggunaan lensa kontak, serta penyakit permukaan okular (seperti alergi); sementara *evaporative tear dysfunction* (ETD) internal meliputi defisiensi glandula Meibom, gangguan penutupan dari apertura palpebralis, penurunan refleks mengedip, dan akibat penggunaan retinoid

sistemik.^{1,2,3}

Serum autologus merupakan salah satu terapi yang diindikasikan pada *dry eye* derajat sedang hingga berat.^{1,3} Serum autologus pertama kali digunakan untuk pengobatan *dry eye* oleh Fox et al pada tahun 1984, karena saat itu tidak tersedia lubrikan tak berpengawet yang dibuat oleh farmasi.^{4,5} Tsubota yang mempopulerkan penggunaan serum autologus kembali setelah menemukan adanya efek epiteliotopik pada permukaan okular karena tingginya kandungan *growth factor* dan vitamin pada serum autologus.^{4,6}

Laporan kasus ini memperlihatkan penggunaan serum autologus sebagai terapi pada dua kasus *dry eye*, yaitu *Sjogren syndrome* tipe 1 serta blefarokonjungtivitis, kemudian dievaluasi perkembangan dari kondisi klinis kedua pasien tersebut setelah pemberian serum autologus dengan waktu *follow up* selama tiga minggu.

ILUSTRASI KASUS

Kasus 1

Tn. S, 21 tahun, datang ke Rumah Sakit Mata Cicendo pada tanggal 14 Desember 2012 dengan keluhan mata merah hilang timbul sejak satu setengah tahun yang lalu. Pada pasien didapatkan rasa gatal serta rasa mengganjal seperti ada pasir. Pasien mengakui adanya pandangan buram pada kedua mata yang sudah dirasakan sejak masih duduk di sekolah dasar. Pasien tidak pernah memeriksakan keluhan buram tersebut sebelumnya. Keluhan saat ini sudah berlangsung selama satu minggu. Tidak didapatkan kotoran mata, silau, rasa nyeri mata, rasa nyeri kepala, serta mual. Pasien juga mengeluhkan adanya rasa haus yang sering serta rasa kering pada mulut.

Pada pemeriksaan didapatkan visus mata kanan dan kiri sebesar 0.08 *pinhole* 0.2F. Pemeriksaan segmen anterior mata kanan didapatkan: injeksi konjungtiva, kornea tampak adanya infiltrat, neovaskularisasi, iris pigmen, dan sikatriks. Pemeriksaan pada kornea mata kiri menunjukkan adanya infiltrat, sikatriks, serta neovaskularisasi.

Pemeriksaan segmen posterior mata kanan dan kiri menunjukkan adanya kekeruhan media dengan retina yang terkesan flat.

Pada pasien dilakukan penentuan skor keluhan subyektif dengan menggunakan *OSDI score*, dengan hasil: 28 dari 8 pertanyaan yang terjawab, sehingga skor total dari keluhan subyektif: 87,5. Tes Schirmer I tanpa anestesi sebesar 1 mm pada kedua mata, sementara tes Schirmer I dengan anestesi menunjukkan hasil 2 mm pada kedua mata. Tes Schirmer II menunjukkan hasil 1 mm pada kedua mata. *Tear break up time* selama 2 detik pada kedua mata.

Pada pemeriksaan permukaan okular pada kornea dengan fluorescein didapatkan hasil seperti pada gambar 1. Menurut *NEI (National Eye Institute) staining score*, pola tersebut diberi skor 3 pada 3 area mata serta 2 pada 2 area mata sehingga skor masing-masing mata adalah 13. Pemeriksaan konjungtiva dengan menggunakan pewarnaan rose Bengal, hasilnya dapat dilihat pada gambar 1. Berdasarkan *NEI staining score*, maka dapat diberi skor 2 pada 1 area konjungtiva sehingga skor total 2 untuk masing-masing konjungtiva mata.



Gambar 1. Pemeriksaan segmen anterior dengan fluorescein dan rose Bengal pada mata kanan pasien kasus 1.

Pasien didiagnosis dengan *dry eye* ODS suspek sindrom Sjogren tipe I. Pasien mendapat terapi serum autologus gtt 1 tiap jam ODS, hyalup ed 6 dd gtt 1 ODS, serta lubrikan eo 4 dd app 1 ODS. Pasien telah melakukan pemeriksaan profil ANA dengan hasil antigen RNP/SM, SM, SCI-70, Jo-1, Centromere B, nucleosomes, dan ribosomal P-protein adalah 1 dengan kontrol 153; dan hasil *rheumatoid factor* non reaktif. Pasien disarankan untuk melakukan biopsi kelenjar lakrimalis.

Pasien datang untuk kontrol ketiga pada tanggal 10 Januari 2013. Penilaian keluhan subyektif menggunakan skor OSDI

menunjukkan hasil 19 dari 8 pertanyaan yang dapat dijawab oleh pasien, sehingga skor total adalah 59,375. *Tear break up time* pada saat pemeriksaan adalah 8 detik pada kedua mata. Pemeriksaan tes Schirmer I tanpa anestesi menunjukkan hasil 1 mm pada kedua mata, sementara pemeriksaan tes Schirmer I dengan anestesi menunjukkan hasil 3 mm pada mata kanan serta 2 mm pada mata kiri. Pemeriksaan dengan tes Schirmer 2 menunjukkan hasil 1 mm, baik pada mata kanan dan mata kiri. Penilaian dengan skor NEI menunjukkan skor 1 pada 2 area pada mata kanan serta skor 1 untuk 1 area pada mata kiri, sehingga skor total 2 untuk mata kanan serta 1 untuk mata kiri. Penilaian dengan menggunakan *NEI staining score* menunjukkan 1 pada 1 area untuk mata kanan serta 0 pada mata kiri, sehingga skor total 1 pada mata kanan.

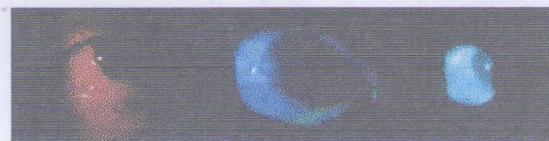
Kasus 2

Ny. K, 24 tahun, datang pada tanggal 19 Desember 2012 dengan keluhan gatal selama 1 minggu terus-menerus dan disertai mata yang berair serta rasa perih. Kotoran mata sedikit hanya pada pagi hari saat bangun tidur. Air mata jernih dan tidak lengket. Mata merah (+), mual saat mata merah (+), nyeri pada mata (-).

Pemeriksaan visus menunjukkan tanpa persepsi cahaya untuk mata kanan serta 2/60 *pinhole* menjadi 0.125 pada mata kiri. Pemeriksaan tekanan intraokular teraba normal pada kedua mata. Pada pemeriksaan segmen anterior mata kanan didapatkan: palpebra *pouting* Meibom, serta sekresi Meibom yang menurun; didapatkan adanya injeksi konjungtiva, serta injeksi siliar; neovaskularisasi serta sikatriks; lensa dalam keadaan keruh; dan lainnya dalam batas normal. Pada pemeriksaan mata kiri didapatkan adanya injeksi konjungtiva; pada kornea didapatkan infiltrat, neovaskularisasi, abrasi, debris; iris pigmen; lensa keruh; lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan segmen posterior mata kanan dan kiri menunjukkan adanya media yang keruh.

Penilaian keluhan subyektif dengan menggunakan skor OSDI menunjukkan nilai 29 dari 8 pertanyaan yang dapat dijawab, sehingga skor total menjadi 90,625. Pemeriksaan *tear-break up time* memberikan hasil 4 detik pada kedua mata. Pemeriksaan tes Schirmer I tanpa dan dengan anestesi menunjukkan hasil 30 mm pada kedua mata. Pemeriksaan tes Schirmer II menunjukkan hasil 27 mm pada kedua mata.

Pemeriksaan kornea dengan pewarnaan fluorescein hasilnya seperti terlihat pada gambar 2. Penilaian dengan menggunakan *NEI staining score* menunjukkan skor 0 untuk mata kanan serta mata kiri.



Gambar 2. Pemeriksaan segmen anterior dengan fluorescein dan rose Bengal pada mata kanan pasien kasus 2.

Pasien didiagnosis dengan blefaritis ODS + sikatriks kornea ODS + katarak komplikata ODS + esotropia OD + *dry eye* ODS. Pasien disarankan untuk dilakukan *warm compress*, *lid massage*, dan *lid hygiene* pada kedua kelopak mata, serum autolous gtt 1 per 2 jam ODS, Cenfresh® gtt 1/jam ODS, serta Lubricent® eye gel 3 dd app 1 ODS.

Pasien kontrol untuk yang ketiga kali pada tanggal 11 Januari 2013. Penilaian keluhan subyektif dengan menggunakan skor OSDI menunjukkan nilai 22 dari 8 pertanyaan yang dapat dijawab, sehingga skor total menjadi 68,75. Pemeriksaan *tear-break up time* menunjukkan 9 detik pada kedua mata. Pemeriksaan tes Schirmer I tanpa dan dengan anestesi menunjukkan hasil 30 mm pada kedua mata. Pemeriksaan tes Schirmer II menunjukkan hasil 29 mm pada kedua mata. Berdasarkan *NEI staining skor*, dapat diberi nilai 0 pada kedua mata.

DISKUSI

Penggunaan serum autologus sebagai pengobatan pada kasus mata kering diawali sejak tahun 1984.^{4,5} Fox et al mengevaluasi penggunaan serum autologus pada pengobatan mata kering disebabkan karena pada saat itu belum tersedianya lubrikan yang tidak mengandung pengawet. Penggunaan serum autologus sebagai terapi pada kasus mata kering dimungkinkan karena selain efek lubrikasi dan kandungan serum, maka juga terdapat efek epitelotropik serta efek antimikroba.⁴

Proses pembuatan sangat menentukan kualitas dari serum autologus yang digunakan. Secara umum, proses pembuatan terbagi menjadi: fase *clotting*, sentrifugasi, dilusi, serta penyimpanan.^{4,6} Melalui proses yang tepat, kandungan serum dapat terjaga dengan baik sehingga mutu pengobatan dapat terjamin.⁴

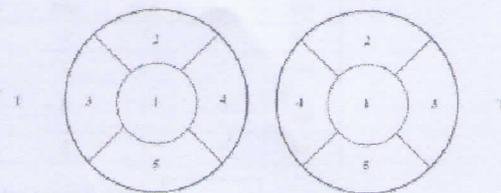
Beberapa jurnal telah melaporkan penggunaan serum autologus pada berbagai kasus *dry eye*. Ogawa et al melaporkan penggunaan serum autologus pada kasus *dry eye* akibat *graft versus host disease* yang kronik.⁷ Kyung Sun Na et Man Soo Kim melaporkan efektivitas terapi serum alogenik pada kasus *dry eye* akibat *graft versus host disease* yang kronik.⁶ Yoon K. C. melaporkan penggunaan serum autologus yang berasal dari *umbilical cord* untuk pengobatan *dry eye* akibat *graft versus host disease* yang kronik.⁸

Pada laporan kasus ini, dibandingkan efek pemberian serum autologus pada dua kasus *dry eye*, yaitu *dry eye* suspek sindrom Sjogren tipe I (*aqueous tear deficiency*) serta blefaritis (*evaporative tear deficiency*). Pemberian serum autologus dilakukan selama 4 minggu dengan tiga kali *follow up* selama pemberian. Variabel yang dievaluasi pada tiap *follow up* antara lain: keluhan subyektif yang dinilai dengan menggunakan skor OSDI, *tear-break up time*, tes Schirmer I dengan dan tanpa anestesi, serta tes Schirmer II, penilaian pewarnaan permukaan okular menggunakan fluorescein serta Rose Bengal.

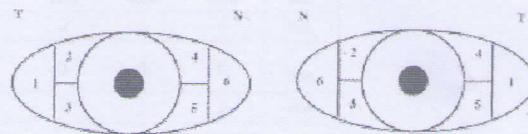
Penilaian variabel mengikuti penilaian yang dilakukan pada jurnal-jurnal terdahulu,

kecuali penilaian pewarnaan permukaan okular. Penilaian pewarnaan okular menggunakan sistem skor yang berbeda yaitu *NEI (National Eye Institute) staining score*. Kemudahan dalam penilaian merupakan alasan untuk menggunakan sistem skor dari NEI, dimana kornea dibagi menjadi 5 area dengan skor 0-3 sehingga skor maksimal yang dapat diberikan 15, sementara konjungtiva (nasal/temporal) dibagi menjadi 3 area dengan skor 0-3 sehingga skor maksimal yang dapat diberikan sebesar 18.⁹

Corneal Diagram:



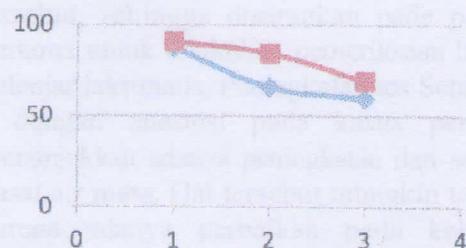
Conjunctival Diagrams



Gambar 3. NEI (National Eye Institute) staining score

Skor OSDI adalah suatu sistem penilaian keluhan subyektif yang dilakukan pada kasus *dry eye*. Sistem skor ini memiliki 11 pertanyaan yang jawabannya terbagi menjadi 5 jenjang. Penilaian dilakukan berdasarkan jumlah pertanyaan yang mampu dijawab oleh pasien.¹¹

Terdapat perbaikan dari keluhan subyektif seperti yang terukur pada penurunan nilai OSDI, baik pada pasien yang pertama maupun pasien yang kedua.



Gambar 4. Grafik perbaikan skor OSDI. Keterangan: garis biru (pasien 1); garis merah (pasien 2).

Ocular Surface Disease Index® (OSDI®)²

Ask your patients the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

Have you experienced any of the following during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light? ...	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty?	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes?	4	3	2	1	0
4. Blurred vision?	4	3	2	1	0
5. Poor vision?	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading?	4	3	2	1	0	N/A
7. Driving at night?	4	3	2	1	0	N/A
8. Working with a computer or bank machine (ATM)?	4	3	2	1	0	N/A
9. Watching TV?	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 6 to 9

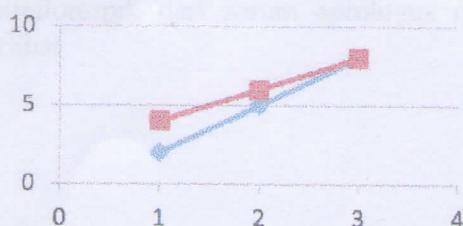
Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations during the last week?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions?	4	3	2	1	0	N/A
11. Places or areas with low humidity (very dry)?	4	3	2	1	0	N/A
12. Areas that are air conditioned? ..	4	3	2	1	0	N/A

Subtotal score for answers 10 to 12

Gambar 5. Ocular surface disease index (OSDI)

Penurunan skor OSDI menunjukkan keluhan subyektif yang berkurang. Tampak pada grafik penurunan skor lebih pesat pada kasus pertama (garis biru) dibandingkan pada kasus kedua (garis merah).

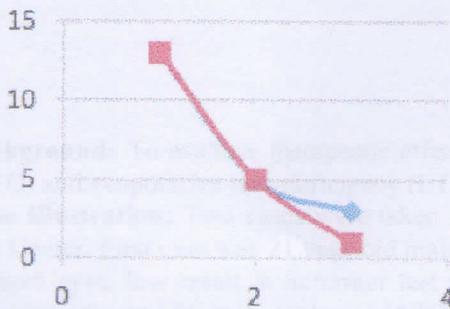
Peningkatan *tear-break up time* pada kedua kasus disebabkan adanya efek epiteliotropik. Kandungan *growth hormone* pada serum autologus yang tinggi dapat memperbaiki sel goblet yang memproduksi musin, sehingga terjadi peningkatan dari stabilitas air mata.



Gambar 6. Grafik peningkatan *tear break up time*. Keterangan: garis biru (pasien 1); garis merah (pasien 2).

Pada pasien pertama, terdapat penurunan produksi dari kelenjar lakrimalis yang ditunjukkan dengan hasil tes Schirmer. Tes Schirmer pada pasien pertama tidak memperlihatkan peningkatan setelah pemberian tetes mata serum autologus. Hal tersebut dapat disebabkan karena sudah terjadinya sikatriks pada kelenjar lakrimal pada pasien tersebut, sehingga disarankan pada pasien pertama untuk dilakukan pemeriksaan biopsi kelenjar lakrimalis. Peningkatan tes Schirmer I dengan anestesi pada kasus pertama menunjukkan adanya peningkatan dari sekresi basal air mata. Hal tersebut mungkin terjadi karena adanya perbaikan pada kelenjar lakrimal aksesoris serta sel goblet yang terdapat pada konjungtiva.

Nilai normal tes Schirmer adalah 1 mm/menit. Tes tersebut dilakukan selama 5 menit. Bila menggunakan nilai normal 5 mm, tes Schirmer I menjadi sangat spesifik untuk mendiagnosis *dry eye* (90%), namun sensitivitasnya hanya 25% untuk mendiagnosis *dry eye*, sehingga digunakan nilai ambang 10 mm pada tes Schirmer I dan 15 mm pada tes Schirmer II.^{10,12} Pada kasus pertama, hasil tes Schirmer I dengan anestesi lebih tinggi dibandingkan tanpa anestesi. Hal tersebut masih diragukan mengingat sensitivitas yang menurun bila tes Schirmer menunjukkan hasil kurang dari 5 mm.



Gambar 7. Grafik penurunan skor NEI pada kasus 1. Keterangan: garis biru (OD); garis merah (OS).

Pada kasus kedua tidak ada kerusakan pada permukaan epitel, baik kornea maupun konjungtiva. Pada pasien kedua hanya tampak sedikit pewarnaan dengan pemberian skor 1 pada konjungtiva.

Pada hari keempat pemakaian serum autologus, pasien kedua mengeluhkan adanya bengkak pada kelopak mata. Hal tersebut disebabkan karena penggunaan serum autologus yang kaya akan TGF- β . Pada kondisi radang akut, sitokin inflamasi banyak terdapat pada jaringan. Pemberian serum autologus yang kaya akan TGF- β akan menarik lebih banyak sitokin serta mediator inflamasi lain, sehingga reaksi radang lebih menghebat.⁴ Setelah reaksi radang berkurang, efek epiteliotropik dari serum autologus mulai terlihat.

KESIMPULAN

Terdapat perbaikan klinis pada penggunaan serum autologus pada kasus *dry eye*, baik *aqueous tear deficiency* maupun *evaporative tear deficiency*. Penggunaan serum autologus pada kondisi akut seperti blefaritis akut perlu mendapat perhatian pada beberapa hari pertama penggunaan. Diperlukan suatu studi epidemiologi lebih lanjut untuk dapat membandingkan efektivitas dari penggunaan serum autologus pada ATD maupun ETD.

Referensi

1. Reidy James J et al. External disease and cornea. Basic Clinical and Science Course Volum 8. California, USA: American Association of Ophthalmology; 2011-2012
2. Pflugfelder Stephen C, Beuermen Roger W, Stern Michael E. Dry eye and Ocular Surface Disorder. Canada: Marcel Dekker; 2004
3. Kansky Jack J, Bowling Brad. Dry Eye Disorder in Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. China: Heinemann Elsevier; 2010
4. Geerling Gerd, Hartwig Dirk. Autologous serum eye drops for ocular surface disease. In: Cornea and External Eye Disease. New York, USA: Springer; 2006
5. Fox RI et al. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. Arthritis Rheum 1984;27:459-61
6. Na Kyung-Sun, Kim Man-Soo. Allogenic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft versus host disease. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 2012;28:479-83
7. Ogawa Y et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patient with chronic graft versus host disease. Bone Marrow Transplant, 2000;25:1101-3
8. Yoon KC et al. Therapeutic effect on umbilical cord serum eye drops for the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. Bone Marrow Transplant, 2007;39:231-5
9. Asbell Penny A, Lemp Michael A. Dry Eye Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment. New York, USA: Thieme; 2006
10. Ilyas Sidharta. Dasar Teknik Pemeriksaan dalam Ilmu Penyakit Mata Edisi Kedua. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2006
11. <http://dryeyezone.com/encyclopedia/documents/OSDI.pdf>, 15 Januari 2013, 10.30 WIB
12. Djalilan Ali R, Hamrah Pedram, Pflug Felder Stephen C. Dry Eye in Cornea Fundamentals, Diagnosis, and Management Volume One Second Edition. China: Elsevier Mosby; 2005