



## Efektivitas Vitamin D sebagai Terapi pada *Dry eye* : Sebuah Studi Literatur Naratif

Izzati Mujahidah<sup>1</sup>, Hendriati<sup>2</sup>, Kemala Sayuti<sup>2</sup>, Muhammad Syauqie<sup>2</sup>, Ulya Uti Fasrini<sup>3</sup>, Erlina Rustam<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

<sup>3</sup> Bagian Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>4</sup> Bagian Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar Belakang:** *Dry eye* merupakan salah satu penyakit yang dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang dan merupakan penyakit yang cukup sering dikeluhkan. Terapi *dry eye* beragam, vitamin D diduga dapat menjadi salah satu pilihan terapi. Vitamin D diduga dapat menjadi salah satu pilihan terapi *dry eye* karena memiliki peran sebagai anti inflamasi, sehingga dapat memutus lingkaran setan *dry eye*, namun belum diketahui secara pasti efek yang dapat ditimbulkan vitamin D pada *dry eye*.

**Objektif:** Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efek vitamin D sebagai terapi pada *dry eye*. Literatur didapatkan dari database PubMed dan Google Scholar.

**Metode:** Penelitian berupa studi literatur naratif yang menganalisis literatur mengenai efek vitamin D pada *dry eye* dari tahun 2016 hingga 2021.

**Hasil:** Didapatkan 12 literatur yang sesuai dengan seleksi judul serta kriteria inklusi dan eksklusi. Efek yang dilihat berdasarkan pemeriksaan pada battery test TFOS-DEWS II.

**Kesimpulan:** Vitamin D memperbaiki secara signifikan keadaan *dry eye*. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan vitamin D dengan pilihan terapi lainnya dan kadar optimal vitamin D untuk terapi *dry eye*.

**Kata kunci:** Vitamin D, *dry eye*, efek

#### Abstract

**Background:** *Dry eye* is one of the diseases that can affect a person's quality of life and is a disease that is quite often complained about. To date *dry eye* therapy is very diverse. Vitamin D is thought to be one of the choices of *dry eye* therapy because it has a role as an anti-inflammatory, so it can break the vicious circle of *dry eye*, but it is not yet known exactly what effect vitamin D can cause on *dry eye*.

**Objective:** The purpose of the study was to determine the effect of vitamin D as a therapy on the *dry eye*.

**Methods:** The research is in the form of a narrative literature study that analyzes the literature on the effects of vitamin D on the *dry eye* from 2016 to 2021. The literature is obtained from the PubMed and Google Scholar databases.

**Results:** 12 literatures were obtained in accordance with the selection of titles and inclusion and exclusion criteria. The effect seen is based on an examination on the TFOS-DEWS II battery test.

**Conclusion:** obtained is that vitamin D significantly improves the *dry eye* condition. More research is needed regarding the comparison of vitamin D with other therapeutic options and optimal levels of vitamin D for *dry eye* therapy.

**Keyword:** Vitmin D, *dry eye*, effect

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Defisiensi vitamin D diduga dapat menyebabkan gejala *dry eye*.

#### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Efek vitamin D sebagai terapi pada *dry eye*.

#### CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281374375532

E-mail: izztmujahidah27@gmail.com

#### ARTICLE INFORMATION

Received: January 7<sup>th</sup>, 2023

Revised: February 19<sup>th</sup>, 2023

Available online: March 31<sup>st</sup>, 2023

## Pendahuluan

Keadaan *dry eye* mempengaruhi kualitas hidup seseorang, terutama saat membaca, menonton, mengendarai kendaraan, dan saat penggunaan laptop ataupun alat elektronik serupa.<sup>1,2</sup> *Dry eye* merupakan penyakit permukaan okular yang bersifat multifaktorial ditandai dengan hilangnya homeostasis lapisan air mata, disertai adanya gejala okular yang diikuti ketidakstabilan dan hiperosmolaritas lapisan air mata, peradangan dan kerusakan permukaan okular.<sup>3</sup> Gejala okular yang dikeluhkan berupa ketidaknyamanan pada mata seperti, sensasi benda asing, nyeri, dan kelelahan pada mata serta adanya gangguan visuale seperti, penglihatan yang kabur atau *blurry vision*.<sup>3,4</sup>

Secara global prevalensi *dry eye* sebesar 11,59%.<sup>5</sup> Pada tahun 2011 di RSUD. H. Adam Malik Medan didapatkan 76 pasien *dry eye*.<sup>6</sup> Walaupun terdapat beberapa perbedaan dalam prevalensi *dry eye*, namun terdapat persamaan bahwa prevalensi *dry eye* meningkat pada usia tua, lebih banyak terjadi pada perempuan dan ditemukan lebih tinggi pada ras Asia dibandingkan ras Kaukasia.<sup>7-9</sup>

Patofisiologi *dry eye* membentuk sebuah lingkaran setan. Diawali dengan hiperosmolaritas air mata karena defisiensi akuos atau evaporasi berlebihan. Hiperosmolaritas menyebabkan aktivasi mediator inflamasi yang akan merusak sel goblet dan glikokaliks musin. Hal ini akan menyebabkan kestabilan air mata terganggu karena komposisi lapisan air mata yang mengalami kerusakan. Instabilitas air mata akan menyebabkan hiperosmolaritas air mata, sehinggalingkaran setan patogenesis *dry eye* akan terulang.<sup>10</sup>

Faktor penyebab *dry eye* sangat beragam. EDE dapat disebabkan oleh kerusakan kelenjar meibom, ADDE dapat disebabkan oleh penuaan, rendahnya hormon androgen, penyakit autoimun, obstruksi kelenjar lakrimal, obat sistemik. Selain itu *dry eye* dapat disebabkan oleh tindakan operatif, penggunaan kontak lensa, dan gadget.<sup>11</sup> Defisiensi vitamin D menjadi salah satu yang dikaitkan menjadi penyebab timbulnya gejala *dry eye*. Penyakit sistemik yang dikaitkan dengan *dry eye* seperti diabetes mellitus, penyakit tiroid gangguan pembuluh darah kolagen, depresi,

kecemasan, atopi, dan sindrom iritasi usus dikaitkan dengan rendahnya serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) atau paparan sinar matahari yang tidak memadai.<sup>12</sup>

Kekurangan vitamin D menyebabkan gejala yang terkait dengan *dry eye* dan pemberian suplementasi vitamin D diduga dapat mengurangi inflamasi di permukaan okular dan memperbaiki beberapa tanda *dry eye* seperti *tear film break up time* (TBUT), *ocular surface staining* dengan pewarnaan *fluorescein*, hiperemia margin kelopak mata, dan sekresi air mata.<sup>13</sup>

Pada tikus, vitamin D terbukti menekan peradangan permukaan okular dengan menghambat migrasi sel Langerhans ke kornea, dan hal ini akan menghambat neovaskularisasi kornea.<sup>14</sup> Vitamin D menginduksi produksi IL10 dan mengurangi sitokin atau faktor inflamasi seperti IL1, IL6, TNF $\alpha$ , dan protein C-reaktif.<sup>15</sup> Selain itu, vitamin D mengurangi peradangan dengan meningkatkan antioksidan sitokin air mata dan menekan sel Th1 dan Th2.<sup>16</sup> Vitamin D menginduksi katelicidin D, yang dapat meningkatkan penyembuhan luka pada konjungtiva dan kornea.<sup>17</sup> Vitamin D mengurangi osmolaritas air mata dan meningkatkan stabilitas air mata.<sup>16</sup> Kelenjar lakrimal, ludah, dan fungsi kelenjar parotis dapat terpengaruh secara langsung oleh vitamin D.<sup>12</sup>

Berdasarkan hal diatas, vitamin D diduga dapat menjadi salah satu pilihan terapi pada *dry eye*, namun masih sedikit penelitian terkait efek vitamin D sebagai terapi pada *dry eye*. Tujuan penelitian ialah untuk mengetahui efek vitamin D sebagai terapi *dry eye*.

## Metode

Penelitian berupa narrative review. Literatur dicari menggunakan database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci ("vitamin D" OR "ergocalciferol") AND ("treatment" OR "therapy") AND ("*dry eye syndrome*" OR "*dry eye disease*"). Literatur yang digunakan berupa literatur primer dari tahun 2016-2021 yang membahas terkait efek vitamin pada *dry eye*, berbahasa inggris, terindeks oleh pengindeks internasional bereputasi. Literatur yang di ekklusi berupa penelitian yang tidak dilakukan pada manusia dan

berasal dari jurnal predator. Data yang akan diekstraksi berupa penulis, negara, tahun, jurnal, judul, besar sampel, karakteristik sampel, usia sampel, sediaan, dosis, frekuensi pemberian, lama pemberian vitamin D, hasil. Literatur akan dinilai kualitasnya dengan *CEBM tool* dan *Newcastle-Ottawa Scale*.

## Hasil

Jumlah literatur yang didapatkan sebanyak 12. Data yang didapatkan pada setiap literatur beragam. Besar sampel seluruh penelitian berkisar antara 32 pasien hingga 90 pasien, dengan total jumlah sampel ialah 580 pasien. Terdapat dua penelitian berupa retrospective, pada penelitian tersebut menggunakan rekam medis pasien sejumlah 105 dan 116 rekam medis. Sampel merupakan pasien *dry eye* serta sebagian diantaranya diikuti dengan defisiensi vitamin D. Usia sampel juga beragam dengan usia termuda 19 tahun dan usia tertua 84 tahun.

Sediaan dan dosis vitamin D yang diberikan cukup berbeda antar semua penelitian. Sediaan yang digunakan berupa buccal spray, kapsul oral, tetes mata dan injeksi intramuskular. Dosis vitamin D buccal spray ialah 2.000 IU, kapsul oral ialah 400 IU, 600 IU, 1.000 IU, 2.000 IU, 50.000 IU dan 300.000 IU, tetes mata ialah merek VisuEvo yang memiliki kandungan vitamin D, A dan omega 3, injeksi intramuskular ialah 50.000 IU dan 200.000 IU.

Beberapa penelitian memberikan intervensi lain untuk membandingkan efek vitamin D atau sebagai terapi awal berupa 0,5% carboxymethylcellulose, 0,05% cyclosporine, tetes mata 0,15% sodium hyaluronate, tetes mata *carbomer-based lipid-containing, polyethylene glycol ophthalmic solution*, dan tetes mata Cationorm. Lama pemberian vitamin D juga beragam, dimulai dari 3 hari hingga 168 hari, terdapat 1 literatur yang menggunakan vitamin D sebagai terapi *single dose*, dan terdapat 2 literatur yang tidak menyebutkan berapa lama terapi dilakukan, namun hanya menyebutkan pada minggu dan/atau bulan ke berapa efek vitamin D akan di follow up. Hasil yang didapatkan tidak terlalu beragam, rata-rata vitamin D memperbaiki *dry eye* secara signifikan setelah dilakukan terapi.

## Pembahasan

### Efek Vitamin D pada Gejala *Dry eye*

Gejala *dry eye* terbagi dua yaitu ketidaknyamanan pada mata dan gangguan penglihatan. Ketidaknyamanan yang dirasakan oleh pasien *dry eye* berupa sensasi benda asing, rasa terbakar, dan nyeri. Gangguan penglihatan yang dirasakan ialah penglihatan yang mulai kabur dan dapat mengganggu saat melakukan aktifitas sehari-hari.<sup>3</sup>

Penilaian gejala *dry eye* menjadi salah satu patokan untuk menegakkan diagnosis *dry eye*. Selain untuk diagnosis, penilaian gejala *dry eye* digunakan untuk mengetahui progresifitas penyakit dan respon terhadap terapi. Maka dari itu dibutuhkan alat ukur yang akurat. Gejala *dry eye* dapat dinilai menggunakan kuesioner.<sup>18</sup>

Ocular Surface Disease Index (OSDI) merupakan kuesioner yang dapat digunakan untuk menilai gejala *dry eye*. Kuesioner ini telah digunakan secara luas diberbagai negara untuk menggali informasi terkait gejala *dry eye* pasien. Informasi yang didapatkan nantinya ialah frekuensi gejala, faktor pembeda gejala, dan kualitas hidup terhadap penglihatan.<sup>18</sup> Kuesioner ini dipilih karena lebih konsisten dibandingkan kuesioner lainnya. Nilai normal OSDI berada di bawah 13.<sup>18</sup>

Kadar vitamin D dan skor OSDI berkorelasi terbalik yakni, kadar vitamin D yang tinggi akan menurunkan skor OSDI. Skor OSDI menurun secara signifikan setelah pemberian vitamin D pada setiap kunjungan.<sup>13,15,16,19-24</sup> Kadar vitamin D yang defisit dapat menjadi salah satu hal yang meningkatkan nyeri, dikarenakan penurunan kadar vitamin D dapat mempengaruhi sensitivitas nyeri yang berada di sistem saraf sentral.<sup>25</sup> Pemberian vitamin D dapat memperbaiki secara signifikan skor nyeri dan beberapa aspek kualitas hidup seperti, durasi tidur, latensi tidur, nyeri tubuh, kesehatan secara umum, vitalitas dan fungsi sosial.<sup>26</sup>

### Efek Vitamin D pada Stabilitas Air Mata

Kesehatan okular ditandai salah satunya oleh air mata yang stabil. Pemeriksaan stabilitas air mata menjadi kriteria diagnostik untuk mendiagnosis kelainan air mata. TBUT merupakan pemeriksaan yang sering dilakukan. Pemeriksaan TBUT memeriksa berapa lama waktu yang

dibutuhkan air mata untuk pecah di permukaan mata dengan angka normal tidak kurang dari 10 detik.<sup>18</sup>

*Dry eye* ditandai dengan air mata yang pecah lebih cepat dari 10 detik. Hal ini bisa disebabkan adanya penurunan fungsi epitel kelenjar lakrimal, saraf parasimpatis, dan sel mioepitel pada pasein *dry eye*, sehingga komponen air mata tidak stabil.<sup>27</sup> Penurunan kadar vitamin D diduga akan menurunkan kerja saraf parasimpatis.<sup>28</sup> Pada mata sistem saraf parasimpatis berguna untuk meningkatkan produksi air mata, komponen musin dan akuos, maka jika fungsi saraf parasimpatis menurun akan dapat memengaruhi kestabilan air mata.<sup>29,30</sup> Pemberian terapi jangka pendek vitamin D dapat memperbaiki gejala neuropati pada pasien diabetes mellitus 2.<sup>31</sup> Nilai TBUT meningkat secara signifikan setelah diterapi dengan vitamin D.<sup>15,19-21,23,24</sup>

### Efek Vitamin D pada Osmolaritas Air Mata

Pemeriksaan osmolaritas merupakan pemeriksaan yang paling akurat untuk diagnosis *dry eye*, karena memiliki sensitivitas dan spesifitas paling tinggi dibanding pemeriksaan lainnya.<sup>18</sup> Pengukuran osmolaritas air mata menggambarkan keseimbangan antara produksi, evaporasi, dan drainase air mata.<sup>32,33</sup>

Hiperosmolaritas merupakan keadaan dimana partikel pada air mata bertambah.<sup>34</sup> Pada *dry eye* partikel yang bertambah berupa sel-sel mati, mediator pro- inflamasi, dan kerusakan pada epitel permukaan mata yang akan meningkatkan osmolaritas air mata.<sup>35</sup> Teraktivasinya mediator pro-inflamasi, menyebabkan kerusakan pada sel goblet dan epitel permukaan mata, sehingga terjadi kematian sel.<sup>11</sup>

Nilai osmolaritas menurun signifikan setelah diberikan vitamin D.<sup>19,36</sup> Hal ini diduga karena peran vitamin D sebagai anti inflamasi, sehingga menurunkan aktivasi media inflamasi dan menurunkan partikel-partikel pada air mata. Hal tersebut terbantu dengan adanya keberadaan VDR dan  $1\alpha$  hidroksilase pada mata, sehingga meredakan inflamasi pada permukaan okular, dan memperbaiki keadaan hiperosmolaritas yang diinduksi oleh inflamasi.<sup>36</sup>

### Efek Vitamin D pada Permukaan Mata

Pada *dry eye* akan tampak adanya kerusakan pada permukaan mata yang dapat diperiksa

dengan menggunakan pewarnaan fluorescein, lissamine green, dan rose bengal.<sup>37</sup> Pada pewarnaan fluorescein, sel yang mengalami pewarnaan berupa sel dengan kerusakan glikokaliks dan gangguan pada ikatan antar sel. Pada pewarnaan lissamine green akan mewarnai sel epitel jika membran sel mengalami kerusakan tanpa menilai keberadaan musin, sedangkan pewarnaan rose bengal akan mewarnai sel yang tidak dilindungi oleh musin dan glikokaliks namun tidak mendeteksi apakah sel tersebut mengalami kerusakan atau tidak. Setelah mata diberi pewarnaan, nantinya kerusakan akan dinilai menggunakan skala. Ada beberapa macam skala yang dapat digunakan.<sup>18</sup> Pada literatur yang didapatkan skala yang paling banyak digunakan ialah *Oxford grading scale* dan 1 literatur menggunakan skala van Bijsterveld.

Setelah terapi vitamin D sebagian literatur mendapatkan hasil adanya penurunan tanda inflamasi permukaan mata secara signifikan<sup>13,19,20</sup>, sedangkan beberapa literatur lainnya tidak mendapatkan perbaikan signifikan.<sup>16,22,24,38</sup>

Penurunan tanda kerusakan pada permukaan mata setelah diberikan terapi vitamin D diduga karena peran vitamin D sebagai penyembuh luka. Reseptor vitamin D (VDR) dan mRNA  $1\alpha$ -hidroksilase terdapat di sel epitel kornea. Konsentrasi vitamin D juga berada di akuos dan vitreous humor. Pro hormon 25-hidroksivitamin D dan 1,25 hidroksi vitamin D membantu meningkatkan fungsi pertahanan pada epitel kornea dengan cara penambahan ikatan antara protein occludin dan ZO-1.<sup>39</sup> Vitamin D juga diduga berperan meningkatkan integritas epitel kornea, sehingga dapat menyembuhkan luka.<sup>40</sup> Selain itu, hal ini dapat disebabkan adanya peningkatan kualitas air mata dan kesehatan sel epitel karena peningkatan kadar vitamin D.<sup>20</sup>

### Potensi Penelitian Selanjutnya Keunggulan Vitamin D

Penelitian yang tidak menggunakan grup kontrol cenderung tidak bernilai besar, karena tidak dapat melihat efektivitasnya dibandingkan dengan grup lainnya dan hanya menilai efek terapi dari obat tersebut. Tidak semua literatur yang didapatkan melakukan penelitian dengan grup kontrol.<sup>41</sup>

Terdapat 2 literatur yang membandingkan terapi vitamin D dengan pilihan terapi lainnya.

Penelitian yang membandingkan terapi vitamin D menggunakan grup kontrol, grup vitamin D, dan grup dengan pilihan terapi lain berupa siklosporin. Pada penelitian tersebut didapatkan perbedaan signifikan antara grup kontrol dengan grup vitamin D serta grup siklosporin, namun tidak ada perbedaan signifikan antara grup vitamin D dengan grup siklosporin.<sup>15</sup> Penelitian lain membandingkan VSE dengan CTN, dimana VSE mengandung vitamin D, A dan omega 3, sedangkan CTN mengandung lipid, surfaktan, mineral, dan gliserin. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara efek VSE dengan CTN, namun ditemukan bahwa VSE mengurangi penglihatan kabur pada mata lebih cepat dan memberikan hasil yang lebih optimal pada pasien tidak EDE dibandingkan CTN.<sup>24</sup>

Terdapat 3 literatur yang membandingkan efek vitamin D dengan grup kontrol. Pada seluruh penelitian didapatkan hasil bahwa adanya perbedaan signifikan antara grup vitamin D dengan grup kontrol.<sup>16,23,38,42</sup> Masih sedikit penelitian yang membandingkan efek vitamin D dengan pilihan terapi lainnya, sehingga belum dapat dipastikan keunggulan terapi vitamin D dibandingkan terapi lainnya.

### Faktor Keberhasilan Terapi

Pemberian vitamin D berbeda pada setiap literatur, mulai dari dosis, cara pemberian, lama pemberian dan frekuensi pemberian vitamin D. Beberapa penelitian mendapatkan hasil berbeda dengan penelitian lainnya, namun sebagian besar penelitian mendapatkan hasil dengan perbaikan signifikan.

Pada literatur yang didapatkan, terdapat 2 literatur yang menggunakan dosis vitamin D yang sama yaitu, oral 2.000 IU vitamin D, namun berbeda dalam jangka waktu pemberian vitamin D yaitu 14 hari dan 84 hari. Penelitian dengan pemberian vitamin D selama 14 hari mendapatkan hasil perbaikan yang tidak signifikan,<sup>16</sup> sedangkan penelitian dengan pemberian vitamin D selama 84 hari mendapatkan hasil perbaikan signifikan.<sup>23</sup> Berdasarkan hal tersebut, lama pemberian dapat menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi *dry eye*. Penelitian lain yang mendukung pernyataan tersebut ialah terdapat

penelitian yang memberikan oral vitamin D selama 3 hari, hasil yang didapatkan pada penelitian tersebut bahwa tidak adanya perbaikan signifikan pada aspek battery test TFOS-DEWS II.<sup>42</sup> Berbeda dengan penelitian yang memberikan vitamin D selama 168 hari, mendapatkan hasil adanya perbaikan signifikan pada seluruh aspek battery test TFOS-DEWS II.<sup>19</sup>

Faktor lain yang bisa menjadi pengaruh keberhasilan terapi ialah pemilihan dosis vitamin D. Terdapat penelitian yang membandingkan dua dosis vitamin D pada kelompok berbeda yaitu injeksi intramuskular 200.000 IU dan oral 2.000 IU. Vitamin D diberikan selama 14 hari pada kedua dosis. Hasil yang didapatkan ialah terdapatnya perbaikan signifikan pada *dry eye* yang diterapi dengan injeksi intramuskular 200.000 IU, sedangkan tidak adanya perbaikan signifikan pada *dry eye* yang diterapi dengan oral 2.000 IU.<sup>16</sup>

Frekuensi pemberian vitamin D yang berulang mendapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan pemberian vitamin D tunggal. Penelitian dengan dosis tunggal vitamin D mendapatkan hasil perbaikan signifikan pada *dry eye*, namun perbaikan tersebut tidak bertahan lama, dan kembali mencapai keadaan *dry eye* setelah beberapa minggu vitamin D diberikan. Pada penelitian tersebut peneliti menyarankan agar vitamin D diberikan berulang, agar mendapatkan efek optimal dari vitamin D.<sup>13</sup>

Berdasarkan penjelasan diatas dosis, cara pemberian, lama pemberian dan frekuensi pemberian vitamin D dapat menjadi faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi. Hal yang dapat menjadi potensi penelitian selanjutnya ialah menyatakan dosis sediaan, frekuensi dan lama pemberian vitamin D. Berdasarkan literatur yang dikaji, didapatkan bahwa pemakaian tetes mata, dengan frekuensi berulang dan pemakaian jangka panjang memberikan hasil yang lebih efektif namun masih dibutuhkan penelitian kembali untuk mendukung pernyataan tersebut.

Selain faktor dari vitamin D, masih belum didapatkan faktor lain yang sekiranya dapat mempengaruhi efektivitas pemberian terapi vitamin D pada *dry eye*.

## Simpulan

Vitamin D memperbaiki secara signifikan gejala *dry eye*, membantu meningkatkan stabilitas air mata, memperbaiki osmolaritas air mata dan membantu meredakan kerusakan pada permukaan mata. Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait perbandingan terapi vitamin D dengan pilihan terapi lainnya serta kadar optimal pemberian vitamin D sebagai terapi *dry eye*.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan untuk semua pihak yang telah berkontribusi dan mendukung pembuatan *review* ini.

## Daftar Pustaka

- Uchino M, Schaumberg DA. Dry Eye Disease: Impact on Quality of Life and Vision. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(2):51-57. doi:10.1007/s40135-013-0009-1
- Al-Maskari AZ, Alarfaj K, Shaheen MS, et al. Middle East Preferred Practice Patterns for Dry Eye Disease: A Modified Delphi Consensus. *Open Ophthalmol J*. 2021;15(1):34-42. doi: 10.2174/1874364102115010034
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276-283. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008
- Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-24. doi:10.3390/ijms21239271
- Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: A Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt*. 2021;41(6):1254-1266. doi:10.1111/opo.12888
- Nur C. Insidensi dan Derajat Dry Eye pada Menopause di RSUD. H. Adam Malik Medan [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara. 2011.
- Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):334-365. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.003
- Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:90-98. doi:10.1016/j.ajo.2017.06.033
- Man REK, Veerappan AR, Tan SP, et al. Incidence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Asian Malays from the Singapore Malay Eye Study. *Ocul Surf*. 2017;15(4):742-748.
- Suzuki T, Sano Y, Kinoshita S. Effects of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 on Langerhans Cell Migration and Corneal Neovascularization in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:154-158.
- Watts P, Sahai A, Kumar PR, Shamshad MA, Trivedi GK, Tyagi L. A prospective study to assess the role of vitamin D individually and in combination with cyclosporine in the treatment of dry eye in patients with deficient serum 25(OH)D levels. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6):1020-1026. doi:10.4103/ijo.IJO\_1492\_19
- Hwang JS, Lee YP, Shin YJ. Vitamin D enhances the efficacy of topical artificial tears in patients with dry eye disease. *Cornea*. 2019;38(3):304-310. doi:10.1097/ICO.0000000000001822
- Yildirim P, Garip Y, Karci AA, Guler T. Dry eye in vitamin D deficiency: more than an incidental association. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(1):49-54. doi:10.1111/1756-185X.12727
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.001
- Karaca EE, Kemer OE, Ozek D, Berker D, Imga NN. Clinical outcomes of ocular surface in patients treated with vitamin D oral replacement. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(4):312-317. doi:10.5935/0004-2749.20200043
- Oncul H, Alakus M, Caglayan M, Oncul F, Dag U, Arac E. Impact of vitamin D supplementation on the ocular surface in patients with vitamin d deficiency. *Ann Med Res*. 2020;27(10):2726. doi:10.5455/annalsmedres.2020.04.392
- El Said SH, Basiony AI, Amin MM, El-Deen SK. Impact of vitamin D supplementation on dry eye in people with low serum vitamin D. *Egypt J Hosp Med*. 2021;84(1):2008-2013. doi: 10.21608/EJHM.2021.180343
- Yang CH, Albietz J, Harkin DG, Kimlin MG, Schmid KL. Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Contact Lens Anterior Eye*. 2018;41(1):69-76. doi:10.1016/j.clae.2017.09.007
- Lin Y. Oral Vitamin D3 Supplementation for Femtosecond LASIK – Associated Dry Eye. Published online 2021:1-14.
- Fogagnolo P, Quisisana C, Caretti A, et al. Efficacy and safety of visuevo® and cationorm® for the treatment of evaporative and non-evaporative dry eye disease: A multicenter, double-blind, cross-over, randomized clinical trial. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1651-1663. doi:10.2147/OPHTH.S258081
- Shetty R, Sethu S, Deshmukh R, et al. Corneal Dendritic Cell Density Is Associated with Subbasal Nerve Plexus Features, Ocular Surface Disease Index, and Serum Vitamin D in Evaporative Dry Eye Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4369750. doi:10.1155/2016/4369750
- Huang W, Shah S, Long Q, Crankshaw AK, Tangpricha V. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation. *Clin J Pain*. 2013;29(4):341-347. doi:10.1097/AJP.0b013e318255655d
- Jin KW, Ro JW, Shin YJ, Hyon JY, Wee WR, Park SG. Correlation of vitamin D levels with tear film stability and secretion in patients with dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(3):e230- e235. doi:10.1111/aos.13241
- Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D Insufficiency is Associated with Reduced Parasympathetic Nerve Fiber Function in Type 2 Diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015;21(2):174-181. doi:10.4158/EP14332.OR
- Chang AY, Purt B. Biochemistry, Tear Film. In: ; 2022.
- Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res*. 2020;197:1-16. doi:10.1016/j.exer.2020.108115
- Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):250-256. doi:10.1159/

000375304

32. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3): 366-403. doi:10.1016/j.jtos.2017.03.006
33. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf.* 2005;3(2):81-95. doi:10.1016/s1542-0124(12) 70157-x
34. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proceedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocul Surf.* 2013;11(4):246-258. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtos.2013.07.003
35. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res.* 2010;35(7):553-564. doi:10.3109/02713683.2010. 484557
36. Kizilgul M, Kan S, Ozcelik O, et al. Vitamin D Replacement Improves Tear Osmolarity in Patients with Vitamin D Deficiency. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(5):589-594. doi:10.1080/08820538.2017. 1358752
37. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(1):31-55. doi:10.2147/ opth.s1496
38. Tutchenko L. Oral Vitamin D Therapy And Clinical Characteristics Of The Tear Film Following Routine Phacoemulsification. *J Ophthalmol Clin Res.* 2020;7(1):1-10. doi:10.24966/ocr- 8887/100065
39. Yin Z, Pintea V, Lin Y, Hammock BD, Watsky MA. Vitamin D enhances corneal epithelial barrier function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(10): 7359-7364. doi:10.1167/iovs.11- 7605
40. Lu X, Watsky MA. Effects of vitamin D receptor knockout on cornea epithelium gap junctions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(5):2975-2982. doi:10.1167/iovs.13-13788
41. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Published online 1995.
42. Ahmed Alanazi S, Suleeman Alfaifi A, Abusharha A, et al. Effect of Short-Term Oral Vitamin D3 Supplementation on Tear Film in Dry Eye Subjects. *Int J Ophthalmol Vis Sci.* 2019;4(3):51. doi:10.11648/ j.ijovs.20190403.13