

Penggunaan Air Mata sebagai Biomarker pada Penyakit Mata

Muhammad Azzibaginda Ganie¹, Rani Himayani²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Air mata mengandung ribuan molekul termasuk protein / peptida, lipid, elektroli, dan metabolit molekul kecil yang disekresikan dari kelenjar lakrimal utama dan aksesori, kelenjar meibom, sel goblet, dan sel epitel permukaan mata. Air mata merupakan sumber biomarker untuk penyakit mata dan sistemik dengan keuntungan tertentu; khususnya, pengumpulan sampel yang tidak invasif dan komposisi protein yang unik dan mendetail. Biomarker menjadi semakin penting dalam diagnosis penyakit dan pengembangan obat karena mereka berpotensi mendiagnosis penyakit dan menentukan respons pengobatan yang lebih standar, obyektif, dan tepat terhadap terapi. Air mata dapat dianggap sebagai sumber cairan optimal yang dapat diperoleh dengan prosedur non-invasif. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian ilmiah mulai terfokus pada studi air mata untuk penelitian biomarker baru yang tidak hanya untuk penyakit mata. Artikel ini memaparkan penelitian biomarker air mata saat ini dan relevansinya untuk praktik klinis. Penelitian biomarker pada penyakit mata, yang melibatkan karakterisasi komponen molekuler dan seluler penting untuk meningkatkan pemahaman kita tentang penyakit dan mengembangkan terapi serta menantang karena terbatasnya spesimen mata pasien

Kata kunci : *Atsiri, antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, antiviral*

Use of Tears as a Biomarker in Ocular Diseases

Abstract

Tears contain thousands of molecules including proteins / peptides, lipids, electrolytes, and small molecular metabolites which are secreted from the main and accessory lacrimal glands, meibomian glands, goblet cells, and eye surface epithelial cells. Tears are a source of biomarkers for eye and systemic diseases with certain advantages; in particular, non-invasive sample collection and a unique and increasingly better-defined protein composition. Biomarkers are becoming increasingly important in disease diagnosis and drug development because they have the potential to allow for more standard, objective, and precise measurement of disease and / or treatment response to therapy. The search for biomarkers is actually carried out in different body fluids, although the ideal biomarker can be found in easily accessible biological fluids, because if validated they can be searched for in a healthy population. Tears can be considered the optimal source obtained by non-invasive procedures. In recent years, scientific research has begun to focus on the study of tears for new biomarker research not only for eye diseases. In this review, presenting research on current biomarkers in tears and their relevance for clinical practice, and reports on the main results of clinical proteomics studies in eye diseases. Biomarker research in eye diseases, involving characterization of molecular and cellular components, is important to advance our understanding about disease and developing therapy. However, this is also challenging because of the limited access to the patient's eye specimen

Keywords: Antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, antiviral, essential oils

Korespondensi: Muhammad Azzibaginda Ganie, Bandar Lampung, Lampung, HP 081278688833, email azziganie@gmail.com

Pendahuluan

Peran utama dari air mata adalah memberikan kornea permukaan dengan kualitas optik yang tinggi dan menjaga kesehatan epitel kornea dan konjungtiva. Fungsi sekunder dari cairan air mata adalah untuk melumasi kelopak mata saat berkedip. Lebih lanjut, air mata diketahui memiliki sifat bakterisidal¹. Air mata bertindak baik sebagai distribusi dan jalur ekskresi nutrisi serta produk metabolisme dari epitel kornea dan stroma anterior karena rute difusional dari limbus ke kornea avaskular tidak memadai.

Selama manusia membuka mata, pengiriman air mata dari kelenjar lakrimal terus menerus, tetapi air mata tetap berada di meniskus marginal atas dan bawah, dan mungkin di bawah kelopak mata atas, sampai setelah kedipan berikutnya. Tindakan berkedip juga menyebarkan lendir ke permukaan epitel dan air mata membuat lapisan ini terhidrasi sepenuhnya, untuk bertindak sebagai pelumas dan perlindungan epitel. Oleh karena itu, kestabilan film penting untuk mempertahankan fungsi-fungsi ini pada mata dan faktor-faktor yang mempengaruhinya, dan

proses ini dapat terganggu karena penyebab seperti adanya gangguan atau penyakit tertentu dan perlu mendapat perhatian². Untuk melaksanakan fungsi-fungsi ini, diperlukan film berlapis-lapis yang kompleks yang mengandung protein, enzim, lipid, dan garam yang dihasilkan oleh lebih dari satu sistem kelenjar. Bukti klinis menunjukkan bahwa perubahan yang relatif kecil dalam konsentrasi dan komposisi elemen dalam cairan air mata dapat sangat mempengaruhi stabilitas lapisan film air mata dan kesehatan mata³.

Model tiga lapisan film air mata yang diperbarui terdiri dari lapisan lipid luar (sub-lapisan lipid nonpolar luar dan sub-lapisan lipid polar bagian dalam dengan protein interkalasi), lapisan berair tengah, dan lapisan musin bagian dalam dengan interaksi molekuler dengan membran dari sel epitel kornea dan konjungtiva. Pada mata yang sehat, ketebalan lapisan air mata sekitar 5 μm dan volumenya sekitar 5–10 μl ⁴.

Studi tentang komposisi air mata telah diteliti memiliki potensi untuk menemukan biomarker yang terkait dengan berbagai komponen unit fungsional lakrimal⁵, dan telah ada peningkatan minat dalam menentukan biomarker air mata baik dari penyakit mata, misalnya *dry eye disease* (DED), konjungtivitis vernal, retinopati diabetik, ophthalmopathy Graves, tumor mata dan glaukoma dan beberapa penyakit terkait mata lainnya. Selain itu, air mata memungkinkan digunakan sebagai alat identifikasi biomarker penyakit sistemik⁶.

Biomarker memainkan peran yang semakin penting dalam penemuan dan pengembangan pengobatan, alat diagnostik dan pemantauan obyektif pengobatan dalam uji klinis. Biomarker penyakit tertentu didefinisikan sebagai karakteristik terukur dalam sistem biologis yang berubah karena penyakit, paparan bahan kimia atau faktor lain. Baik studi proteomik maupun genomik diterapkan untuk mencari biomarker baru dan spesifik dari proses penyakit. Biomarker adalah indikator kunci yang dapat memberikan informasi penting untuk mendeteksi risiko penyakit, perkembangan penyakit, aktivitas penyakit, prediksi respons terhadap terapi atau

efek samping, interaksi obat atau menetapkan risiko dasar. Biomarker harus berkorelasi dengan parameter klinis, seperti gejala spesifik, tanda klinis dan tes diagnostik yang divalidasi. Jika memungkinkan, sampel non-invasif juga dapat digunakan pada mata⁷

Isi

Air mata dapat dengan mudah diperoleh dari subjek yang sehat, yang sering kali diperlukan sebagai kelompok kontrol untuk studi 'Omics', sedangkan cairan mata lainnya (yaitu aqueous humor dan vitreous) tidak dapat diambil dari orang sehat. Keuntungan terbesar adalah air mata dekat dengan lokasi penyakit (misalnya, penyakit permukaan mata, penyakit kelenjar lakrimal, dll.)⁸. Dibandingkan dengan mendeteksi biomarker kanker dalam darah, di mana molekul biomarker sangat encer. Konsentrasi protein total air mata manusia berkisar antara 6 sampai 11 mg / ml. Lisozim, protein air mata yang paling melimpah, kira-kira 1-mg / ml. Tidak seperti plasma, penipisan protein air mata yang melimpah seperti albumin tidak diperlukan dan cakupan proteom air mata yang berkualitas baik dapat diperoleh. Ini menyederhanakan persiapan sampel tanpa mengkhawatirkan kemungkinan hilangnya protein air mata selama proses penipisan⁹.

Air mata dapat dikumpulkan secara noninvasif menggunakan strip Schirmer, bahan penyerap lainnya, atau tabung mikrokapiler yang dipoles api. Namun harus diberikan perlakuan untuk mencegah pengaktifan saraf kornea dan menyebabkan air mata refleksi karena ada perbedaan berarti dalam profil protein air mata di antara keduanya, dengan refleksi cenderung lebih encer daripada air mata basal¹⁰. Di bawah ini merupakan penyakit mata yang dapat dideteksi dengan menggunakan air mata sebagai biomarker.

Allergic conjunctival diseases

Penyakit konjungtiva alergi adalah penyakit inflamasi pada konjungtiva dan kornea yang terutama disebabkan oleh respon hipersensitivitas langsung yang dimediasi IgE¹¹. Penyakit konjungtiva alergi di Jepang terdiri dari empat tipe klinis: konjungtivitis alergi ,

keratokonjungtivitis atopik, keratokonjungtivitis vernal, dan konjungtivitis papiler raksasa (giant papillary conjunctivitis)¹².

Penyakit konjungtiva alergi termasuk konjungtivitis alergi, keratokonjungtivitis vernal (VKC), keratokonjungtivitis atopik (AKC), dan konjungtivitis papiler raksasa. Dalam praktik klinis, tes alergi mata menggunakan pengukuran biomarker adalah teknik pemeriksaan penting untuk mendiagnosis, mengevaluasi keparahan, dan menentukan kemanjuran perawatan medis¹³.

Tes alergi pada mata meliputi tes air mata untuk mengevaluasi konsentrasi biomarker dalam air mata dan tes permukaan okuler untuk menilai tingkat ekspresi biomarker messenger ribonucleic acid (mRNA) pada permukaan mata. Kegunaan klinis dari beberapa penanda biologis telah dibuktikan pada pasien dengan konjungtiva alergi; secara khusus, protein kationik eosinofil¹⁴ dan eotaxin-2 sebagai biomarker inflamasi eosinofilik¹⁵.

Penelitian yang dilakukan oleh Shojin *et al* dalam mengukur tingkat marker positif air mata berupa CCL17 / TARC, CCL24 / eotaxin-2, dan IL-16 lebih tinggi pada pasien dengan konjungtivitis alergi, keratokonjungtivitis atopik, dan keratokonjungtivitis vernal dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan CCL17 / TARC, CCL24 / eotaxin-2, dan IL-16 pada pasien dengan keratokonjungtivitis atopik dan keratokonjungtivitis vernal secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien dengan konjungtivitis alergi. Selain itu, kadar IL-16 pada air mata pasien dengan konjungtivitis alergi yang menunjukkan peningkatan skor klinis mereka dengan pengobatan dengan larutan mata epinastin menurun secara signifikan setelah 7 hari pengobatan dibandingkan dengan pasien dengan keratokonjungtivitis atopik dan keratokonjungtivitis vernal, Selain itu, tes alergi mata, metode evaluasi kuantitatif menggunakan biomarker telah memungkinkan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme imunologi dan patofisiologis konjungtiva alergi. Oleh karena itu, pencarian biomarker penting untuk membuat tes alergi mata bermanfaat¹⁶.

Keratoconus

Keratoconus secara historis dipandang sebagai penyakit non-inflamasi, berupa kelainan kornea ektatik yang terkait dengan penipisan stroma kornea secara progresif¹⁷. Protein lipocalin (LCN), lisozim (LYZ), laktoferin (LTF), serum albumin (ALBU), protein berulang kaya prolin (PRR) merupakan protein yang paling melimpah dalam cairan air mata¹⁸. Protein inflamasi diamati pada air mata pasien yang menjalani pengobatan glaukoma jangka panjang¹⁹ dan protein cairan air mata juga dianggap sebagai sarana untuk skrining retinopati diabetik²⁰. Protein air mata telah dilaporkan berubah pada pasien dengan keratoconus dengan dan tanpa memakai lensa kontak bila dibandingkan dengan kontrol²¹. Komposisi air mata telah terbukti berubah dalam berbagai penyakit inflamasi seperti sindrom mata kering (DES)²², keratoconus²³, glaukoma sudut terbuka primer²⁴ dan ophthalmopathy Grave²⁵.

Variasi genetik merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian keratoconus²⁶. Predisposisi genetik untuk keratoconus pada sel kembar dan monozigot sudah tampak jelas²⁷. Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dalam faktor pertumbuhan hepatosit RAB 3 GTPase mengaktifkan protein 1 (RAB3GAP1), interleukin 1 β (IL1B), cadherin 11 (CDH11), regulator negatif ubiquitin seperti protein 1 (NUB1), jenis kolagen XXVII A1 (COL27A1) dan lisil oksidase (LOX) diidentifikasi oleh studi asosiasi luas genom (GWAS) sebagai faktor risiko keratoconus²⁸. Namun, fungsi molekuler yang terkait dengan SNP ini tidak dipahami dengan baik. Ekspresi gen keratoconus yang khas telah dilaporkan dan menawarkan wawasan baru tentang proses penyakit²⁹.

Keratitis ulseratif perifer

Keratitis ulseratif perifer merupakan sekelompok penyakit inflamasi kornea. ditandai dengan ulserasi dan / atau penipisan pada kornea perifer, infiltrasi sel, berbagai derajat penyakit vaso-oklusif, dan injeksi pembuluh darah yang berdekatan. Kelompok penyakit ini dapat disebabkan oleh infeksi; namun, kebanyakan kasus berasal dari

imunologi dan lebih dari setengahnya berhubungan dengan penyakit autoimun³⁰

Ketidakeimbangan antara Matrix Metalloproteinases (MPs) dan penghambat jaringannya (TIMPs) berkontribusi terhadap perkembangan penyakit³¹. TIMPs berlimpah di stroma kornea abnormal dan menghambat aktivitas metaloproteinase dan menjaga integritas kornea TIMP, yang menghambat aktivitas kolagenase dan kerusakan jaringan, berkurang ketika ada lesi di kornea³². Subset yang berbeda dari MMPs memiliki struktur dan mekanisme yang serupa meskipun substratnya spesifik³³. Sebelumnya, MMP-1 telah terbukti memainkan peran dominan dalam melarutkan kolagen tipe-1, yang telah lama diindikasikan sebagai faktor patogen yang terkait dengan PUK³⁴. MMP-1 dapat membersihkan kolagen fibril di dalam kolagen triple-helix. Baru-baru ini, sebuah investigasi menunjukkan bahwa MMP-2 disekresi oleh keratosit kornea dan MMP-9 yang disekresikan oleh sel dari kelenjar lakrimal, epitel konjungtiva, corneal epithelium itu sendiri, atau sel radang invasif keduanya terlibat dalam penyakit ini. Enzim ini dapat diproduksi oleh sel inflamasi invasif yang dibawa dari neovaskularisasi yang terletak di kornea limbik³⁵. Melalui reaksi selanjutnya yang kompleks, kolagen akan terhidrolisis dengan pelepasan kolagenase dan protease dari lisosom³⁶. MMP-1 dan MMP-8 diperlukan untuk inisiasi degradasi kolagen fibril tipe I, komponen utama dari stroma kornea. MMP-2 dan MMP-9 adalah enzim yang dibutuhkan untuk menghidrolisis kolagen tipe IV, yang merupakan komponen utama membran basal³⁷

Keratopathy

Keratopathy adalah istilah yang digunakan untuk merujuk pada penyakit atau disfungsi kornea dan dapat mencakup bullous, band, climatic droplet, dan neurotrophic keratopathies. Climatic droplet keratopathy (CDK) adalah penyakit degeneratif kornea, yang ditandai dengan opasitas progresif lapisan anterior kornea.

Beberapa penelitian telah menyelidiki fitur biologis metaloproteinase matriks (MMPs) dan penghambat TIMPs pada pasien dengan CDK, karena molekul ini mengontrol degradasi

epitel dan stroma kornea. Studi menunjukkan peningkatan tingkat MMP-2 dan MMP-9 dan penurunan ekspresi TIMP1 pada air mata pasien CDK³⁸. Imunohistokimia menunjukkan bahwa MMP-2 diekspresikan pada zona membran basal di kedua kornea kontrol dan kornea yang terkena, tetapi juga menandai tepi dari deposit CDK granular; Ekspresi MMP-9 tertahan pada lapisan basal epitel dan diinduksi secara nyata pada kornea CDK³⁹.

MMPs juga telah diindikasikan pada bentuk lain dari keratopathy, yaitu keratopathy diabetik. Ketertarikan pada jenis penyakit mata ini terus meningkat, karena fenomena global dari angka diabetes yang meningkat pesat. Misalnya, dalam studi air mata pasien anak-anak dengan diabetes tipe 1, peneliti melaporkan peningkatan kadar MMP-9, TIMP-1 dan TIMP-2 yang signifikan, serta MMP-9 / TIMP-1 dan MMP-9 / TIMP. Rasio -2 versus kontrol, menggunakan ELISA dan zymografi⁴⁰.

Matsumura *et al.* menyelidiki kadar cairan air mata dari MMP-2, MMP-9 dan MMP-10 pada pasien diabetes, sebelum dan sesudah vitrektomi. Menggunakan analisis multipleks, hasilnya menunjukkan tingkat MMP-10 yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes yang kemudian berkembang menjadi keratopati pasca operasi, menunjukkan peran MMP dalam memediasi gangguan kornea pasca bedah pada diabetes⁴¹.

Efek (UVR) Ultraviolet radiation dalam produksi MMP dan sitokin menggunakan model seluler in vitro dari sel epitel kornea manusia (HCE) yang diabadikan juga diselidiki dan mendapatkan hasil bahwa paparan sel HCE terhadap UVR secara signifikan meningkatkan sekresi MMP dan sitokin proinflamasi, menunjukkan partisipasi aktif epitel kornea pada patogenesis CDK⁴². Banyak kemajuan yang dapat membantu untuk memahami mekanisme etiopatogen yang terlibat dalam CDK telah dibuat dalam beberapa tahun terakhir, baru-baru ini ditinjau oleh Serra *et al* pada lipid yang merupakan kelompok unik biomolekul yang memediasi sejumlah besar aktivitas fungsional dan struktural dalam sel, cenderung mempertahankan homeostasis dan merupakan sekitar 5% dari berat sel mamalia Lipid seluler sangat kompleks dan dinamis. Ada

bukti bahwa fosfolipid mungkin memainkan peran penting dalam regulasi beberapa mekanisme homeostatis okular karena kehadirannya dalam aqueous humor dan perubahan selanjutnya dalam kondisi cedera Lipid juga merupakan komponen penting dari film air mata. Lapisan lipid sangat terorganisir, terdiri dari lapisan tunggal fosfolipid pada antarmuka air-udara, yang menyediakan antarmuka hidrofobik di mana lipid non-polar mengembang⁴³. Cacat pada lapisan lipid dari film air mata menyebabkan peningkatan penguapan, yang melanggengkan peradangan dan kerusakan permukaan mata. Selain itu, lipid telah terlibat dalam patologi permukaan mata seperti mata kering, keratokonjungtivitis alergi, infeksi dan glaucoma⁴⁴.

Trachoma

Trachoma adalah penyebab infeksi utama kebutaan di seluruh dunia dan dipicu oleh infeksi epitel konjungtiva dengan bakteri intraseluler obligat *Chlamydia trachomatis* C. trachomatis. Di daerah endemik trakoma, anak-anak menderita episode infeksi berulang dan efek dari respon imun terkait, yang ditandai dengan konjungtivitis folikuler. Pada beberapa individu, memicu respon inflamasi kronis, menyebabkan jaringan parut pada kelopak individu, seringkali tanpa adanya infeksi C. trachomatis yang terdeteksi⁴⁵.

Trachoma menyebar melalui kontak langsung dengan mata, hidung dan sekresi tenggorokan dari individu yang terkena, atau melalui kontak dengan pakaian yang terkontaminasi. Oleh karena itu, sebagai penyebab utama kebutaan yang dapat dicegah di seluruh dunia, tes yang dapat diandalkan untuk C. trachomatis diperlukan untuk mengendalikan dan menghilangkan infeksi ini. Berbagai program telah dilakukan, dengan tujuan untuk mengurangi infeksi dan gejala klinis. Ada sejarah panjang dalam mendeteksi respon imun terhadap trachoma melalui imunoglobulin (Ig) pada air mata dari pasien⁴⁶. Respon imun pada air mata yang mengandung IgG dan IgA (terhadap protein fusi cHSP60, CT795 dan CPAF) menggunakan ELISA⁴⁷, dilaporkan bahwa tingkat antibodi IgG yang lebih tinggi secara signifikan terhadap cHSP60,

CPAF dan CT795 pada kasus inflamasi trakoma, dibandingkan kontrol. Kelompok ini menyarankan bahwa kadar IgG pada CPAF dapat berfungsi sebagai penanda biologis untuk pasien yang berisiko mengalami inflamasi trachoma.

Untuk meningkatkan pemahaman tentang patologi yang mendasari infeksi trachoma, Aketa *et al.* meneliti ekspresi sitokin cairan air mata dan ditemukan korelasi yang signifikan antara perubahan kadar EGF, TGF- β 1 dan TNF- α dan pembentukan bekas luka konjungtiva pada pasien trachoma, yang menunjukkan peran potensial dari mediator inflamasi ini dalam perkembangan bekas luka⁴⁸.

Dry eye disease

Penyakit mata kering (*Dry eye disease*) adalah kondisi mata yang umum, dapat mempengaruhi fungsi visual dan kualitas hidup⁴⁹. *Dry eye disease* adalah salah satu penyakit yang rentan kesalahan diagnosis dikarenakan keterlambatan gejala dan tanda klinis. Selain itu, tes diagnostik saat ini berfungsi efektif dalam kasus yang parah⁵⁰. Dengan demikian, identifikasi tes baru untuk diagnosis dan manajemen *Dry eye disease* harus dikembangkan, dan penilaian biomarker air mata adalah area yang menjanjikan, terutama dan bentuk *Dry eye disease* tingkat moderat.

Dua bentuk etiologi dari *dry eye disease* berprinsip pada hiperosmolaritas air mata: aqueous deficient dry eye (ADDE) yang dihasilkan dari produksi air mata yang berkurang dan evaporative dry eye (EDE) di mana penguapan dari film air mata yang terbuka berlebihan. Analisis proteomic menggunakan air mata telah meningkatkan diagnosis dan pengelolaan *dry eye disease*. Dengan menggunakan analisis proteomik berbasis spektrometri massa, hampir 1.800 protein telah diidentifikasi, lebih dari 500 telah dikenali sebagai calon biomarker (Tabel 1)⁵¹. Dengan menghilangkan albumin dan imunoglobulin dari analisis, metode ini adalah yang paling sesuai untuk penelitian biomarker dengan protein molekuler massa rendah.

Tabel 1. Biomarker potensial pada penyakit mata kering dan kemampuannya untuk membedakan antara penyakit mata kering sindrom Sjögren / sindrom non-Sjögren dan sub tipe penyakit

Biomarker Air Mata	Perubahan pada Dry eye disease	Perbedaan antara SS/ non-SS DED	Perbedaan pada DED Subtype	Contact lens intolerance
Lactoferrin	Menurun	↓ SS-DED	↓ ADDE	
Lysozyme	Menurun	↓ SS-DED	↓ ADDE	
Calgranulin A/S100A8	Meningkat	↑ SS-DED	Tidak	
Calgranulin B/S100A9	Meningkat	↑ SS-DED	Tidak	
Annexin A2	Meningkat	↑ SS-DED	Tidak	
Cystatin S	Menurun	Tidak	Tidak	
Cathepsin S	Meningkat	↑ SS-DED	Tidak	
PRP4 kinase	Menurun	↑ SS-DED	Tidak	Menurun
Tear lipocalin	Menurun/Meningkat	↓ SS-DED	↓↑ ADDE	Meningkat
Secretoglobin family 1D member 1	Menurun/Meningkat	Tidak	↓↑ ADDE ↓ MGD	Menurun
Lacritin	Menurun	↓ SS-DED	↓ ADDE	Menurun
Secretoglobin family 2A member 2	Menurun/Meningkat	Tidak	↓ ADDE	Meningkat
Enolase 1α	Meningkat	Tidak	Tidak	
Mucin MUC5AC	Menurun	↓ SS-DED	Tidak	
Neuromediators	Meningkat	Tidak		
Nerve growth factor				
Calcitonin gene-related peptides	Menurun	Tidak	Tidak	
Neuropeptide Y	Menurun	Tidak	Tidak	
Serotonin	Meningkat		↓ ADDE	
Growth factors	↓↑ ADDE and SS-DED;	Iya	Iya	
Epidermal growth factor	↑ MGD			

Peningkatan kadar annexin 2, enolase 1α, albumin, faktor pertumbuhan saraf, clusterin, mikroglobulin β2, calgranulin A dan B, cystatin SN, cathepsin S, defensins α dan β, glikoprotein 340, sekretoglobin 2A2, serta penurunan kadar laktoferin, lisozim, lipocalin, annexin 5, alpha 2-glycoprotein 1, lacritin, caspase 14, protein kaya prolin 3 dan 4, cystatin S, cathepsin B, secretoglobin 1D1, protein yang diinduksi prolaktin, dan MUC5AC telah dilaporkan dalam DED^{52,53}.

Beberapa protein dapat membedakan antara ADDE dan EDE, dan sindrom Sjögren DED atau sindrom non-Sjögren DED (Tabel 1). Misalnya, faktor pertumbuhan epidermal (EGF) berkurang pada sindrom Sjögren DED dan ADDE, dan meningkat pada EDE karena MGD. Penurunan yang signifikan dari tingkat laktoferin, lipocalin 1 dan lipofilin A dan C, dan peningkatan yang signifikan albumin telah dilaporkan di EDE. Lysozyme prolin-rich 4 menurun baik di ADDE dan EDE, berkorelasi

baik dengan keparahan penyakit. Selain itu, defensin 1, clusterin, dan lactotransferrin ditemukan unik pada pasien sindrom Sjögren's DED⁵⁴.

Beberapa protein air mata dapat meningkatkan sensitivitas, spesifisitas, serta akurasi diagnostik. Panel biomarker *fourprotein* termasuk α enolase, protein yang diinduksi prolaktin, lipocalin 1 dan calgranulin B menunjukkan akurasi diagnostik dari 96% (sensitivitas 91% dan spesifisitas 90%)⁵⁴. Hubungan antara kandungan protein total, albumin, dan lipocalin 1 disarankan oleh Versura et al. dengan korelasi tinggi terhadap skor keparahan DED. Panel pentamarker, yang disarankan oleh Soria dkk., termasuk S100 protein pengikat kalsium A6 (S100A6), annexin A1 dan A11, protein pengaktif cystatin S dan fosfolipase A2, mampu membedakan antara DED, MGD dan subjek kontrol⁵⁵.

Meskipun berbagai biomarker air mata diidentifikasi menggunakan analisis proteomik,

jumlah kecil air mata yang dapat dikumpulkan, kurangnya standarisasi, dan terbatasnya ketersediaan prosedur analitis membatasi penggunaan analisis ini dalam analisis klinis. praktek⁵⁶.

Ringkasan

Fokus utama dalam proteomik klinis adalah penemuan biomarker protein atau peptida baru yang berkorelasi dengan penyakit tertentu. Protein air mata telah diteliti secara ekstensif dan memiliki hubungan bermakna antara tingkat protein air mata dengan kelainan pada mata.

Analisis proteomik cairan air mata telah terbukti memberikan banyak informasi tentang patogenesis penyakit dan mengarahkan pada kemungkinan diagnosis baru. Selain itu, penanda biologis merupakan target yang menjanjikan untuk pengembangan obat dan dapat digunakan untuk memantau keadaan penyakit ataupun tanggapan pengobatan sehingga meningkatkan standar perawatan pasien.

Simpulan

Beberapa biomarker potensial untuk penyakit mata telah ditemukan namun penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi biomarker lipid dan non-lipid / protein terkait penyakit mata dan biomarker protein diperlukan.

Daftar Pustaka

1. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom*. 2012.
2. Niezgodna L, Fudalej E, Nowak A, Kopacz D. Tear film disorders as a manifestation of various diseases and conditions. *Klin Oczna*.
3. Dartt DA, Willcox MDP. Complexity of the tear film: Importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Exp Eye Res*. 2013.
4. Aranha dos Santos V, Schmetterer L, Gröschl M, et al. In vivo tear film thickness measurement and tear film dynamics visualization using spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2015. doi:10.1364/oe.23.021043
5. McGinnigle S, Naroo SA, Eperjesi F. Evaluation of Dry Eye. *Surv Ophthalmol*. 2012.
6. Zhou L, Beuerman RW. The power of tears: how tear proteomics research could revolutionize the clinic. *Expert Rev Proteomics*. 2017.
7. von Thun und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. *Exp Eye Res*. 2013.
8. Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*. 2016.
9. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear lactoferrin and lysozyme as clinically relevant biomarkers of mucosal immune competence. *Front Immunol*. 2019.
10. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics*. 2012.
11. Leonardi A. Allergy and allergic mediators in tears. *Exp Eye Res*. 2013.
12. Sacchetti M, Abicca I, Bruscolini A, Cavaliere C, Nebbioso M, Lambiase A. Allergic conjunctivitis: Current concepts on pathogenesis and management. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018.
13. Rathi VM, Murthy SI. Allergic conjunctivitis. *Community eye Heal*. 2017;30(99):S7-S10.
14. Yousefi S, Simon D, Simon HU. Eosinophil extracellular DNA traps: Molecular mechanisms and potential roles in disease. *Curr Opin Immunol*. 2012.
15. Possa SS, Leick EA, Prado CM, Martins MA, Tibério IFLC. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol*. 2013.
16. Shoji J, Aso H, Inada N. Clinical Usefulness of Simultaneous Measurement of the Tear Levels of CCL17, CCL24, and IL-16 for the Biomarkers of Allergic Conjunctival Disorders. *Curr Eye Res*. 2017.
17. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye*. 2014.
18. Soria J, Acera A, Merayo-Llodes J, et al. Tear proteome analysis in ocular surface diseases using label-free LC-MS/MS and multiplexed-microarray biomarker validation. *Sci Rep*. 2017;7(1):17478.
19. Wong TT, Zhou L, Li J, et al. Proteomic

- profiling of inflammatory signaling molecules in the tears of patients on chronic glaucoma medication. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011.
20. Torok Z, Peto T, Csoz E, et al. Tear fluid proteomics multimarkers for diabetic retinopathy screening. *BMC Ophthalmol*. 2013.
 21. Nishtala K, Pahuja N, Shetty R, Nuijts RMMA, Ghosh A. Tear biomarkers for keratoconus. *Eye Vis*. 2016.
 22. Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018.
 23. Acera A, Vecino E, Rodríguez-Agirretxe I, et al. Changes in tear protein profile in keratoconus disease. *Eye*. 2011.
 24. Pavlenko TA, Chesnokova NB, Davydova HG, Okhotsimskaia TD, Beznos O V., Grigor'ev A V. [Level of tear endothelin-1 and plasminogen in patients with glaucoma and proliferative diabetic retinopathy]. *Vestn Oftalmol*. 2013.
 25. Pieragostino D, D'Alessandro M, di Ioia M, Di Ilio C, Sacchetta P, Del Boccio P. Unraveling the molecular repertoire of tears as a source of biomarkers: Beyond ocular diseases. *Proteomics - Clin Appl*. 2015.
 26. Jeyabalan N, Shetty R, Ghosh A, Anandula VR, Ghosh AS, Kumaramanickavel G. Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. In: *Indian Journal of Ophthalmology*. ; 2013.
 27. Chang HYP, Chodosh J. The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013.
 28. Patron J, Serra-Cayuela A, Han B, Li C, Wishart DS. Assessing the performance of genome-wide association studies for predicting disease risk. *PLoS One*. 2019.
 29. Ghosh A, Zhou L, Ghosh A, Shetty R, Beuerman R. Proteomic and gene expression patterns of keratoconus. In: *Indian Journal of Ophthalmology*. ; 2013.
 30. Açıkalin B. Clinical findings, pathogenesis and treatment in non-infectious peripheral ulcerative keratitis. *Beyoglu Eye J*. 2018.
 31. Karampatakis V, Konidaris V, Michailidou M, Gerofotis A, Daniilidis M. Peripheral corneal ulceration associated with rheumatoid arthritis. *Am J Case Rep*. 2013.
 32. Hsieh JL, Shiau AL, Lee CH, et al. CD8+ T cell-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 exacerbated osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2013.
 33. Marco M, Fortin C, Fulop T. Membrane-type matrix metalloproteinases: key mediators of leukocyte function. *J Leukoc Biol*. 2013.
 34. Petznick A, Madigan MC, Garrett Q, Sweeney DF, Evans MDM. Contributions of Ocular Surface Components to Matrix-Metalloproteinases (MMP)-2 and MMP-9 in Feline Tears following Corneal Epithelial Wounding. *PLoS One*. 2013;8(8):1-9.
 35. Caimmi C, Crowson CS, Smith WM, Matteson EL, Makol A. Clinical correlates, outcomes, and predictors of inflammatory ocular disease associated with rheumatoid arthritis in the biologic era. *J Rheumatol*. 2018.
 36. Shaharuddin B, Ahmad S, Md Latar N, Ali S, Meeson A. A Human Corneal Epithelial Cell Line Model for Limbal Stem Cell Biology and Limbal Immunobiology. *Stem Cells Transl Med*. 2017.
 37. Acera A, Vecino E, Duran JA. Tear MMP-9 levels as a marker of ocular surface inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013.
 38. Rantamäki AH, Seppänen-Laakso T, Oresic M, Jauhainen M, Holopainen JM. Human tear fluid lipidome: From composition to function. *PLoS One*. 2011.
 39. Holopainen JM, Robciuc A, Cafaro TA, et al. Pro-inflammatory cytokines and gelatinases in climatic droplet keratopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012.
 40. Symeonidis C, Papakonstantinou E, Galli A, et al. Matrix metalloproteinase (MMP-2, -9) and tissue inhibitor (TIMP-1, -2) activity in tear samples of pediatric type 1 diabetic patients: MMPs in tear samples from type 1 diabetes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013.
 41. Matsumura T, Takamura Y, Tomomatsu T, et al. Changes in matrix metalloproteinases in diabetes patients' tears after vitrectomy and the relationship with corneal epithelial disorder. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015.
 42. Suarez MF, Piqueras MC, Correa L, et al.

- Phospholipidomic Studies in Human Cornea From Climatic Droplet Keratopathy. *J Cell Biochem.* 2017.
43. Serra HM, Holopainen JM, Beuerman R, Kaarniranta K, Suárez MF, Urrets-Zavalía JA. Climatic droplet keratopathy: An old disease in new clothes. *Acta Ophthalmol.* 2015.
 44. Fujishima H, Fukagawa K, Okada N, et al. Chemotactic responses of peripheral blood eosinophils to prostaglandin D2 in atopic keratoconjunctivitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013.
 45. Burton MJ, Rajak SN, Hu VH, et al. Pathogenesis of Progressive Scarring Trachoma in Ethiopia and Tanzania and Its Implications for Disease Control: Two Cohort Studies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015.
 46. Martin DL, Saboyà-Díaz MI, Abashawl A, et al. The use of serology for trachoma surveillance: current status and priorities for future investigation. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020.
 47. Pickering H, Burr SE, Derrick T, et al. Profiling and validation of individual and patterns of Chlamydia trachomatis-specific antibody responses in trachomatous trichiasis. *Parasites and Vectors.* 2017.
 48. Aketa N, Yamaguchi T, Asato T, et al. Elevated Aqueous Cytokine Levels in Eyes With Ocular Surface Diseases. *Am J Ophthalmol.* 2017.
 49. Marshall LL, Roach JM. Treatment of dry eye disease. *Consult Pharm.* 2016.
 50. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, et al. Rethinking dry eye disease: A perspective on clinical implications. *Ocul Surf.* 2014.
 51. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017.
 52. Chiva A. Dry Eye and Clinical Disease of Tear Film – Diagnosis and Management. *Eur Ophthalmic Rev.* 2014;08(01):8.
 53. D'Souza S, Tong L. Practical issues concerning tear protein assays in dry eye. *Eye Vis.* 2014.
 54. Hagan S, Martin E, Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: Potential use for predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J.* 2016.
 55. Versura P, Bavelloni A, Grillini M, Fresina M, Campos EC. Diagnostic performance of a tear protein panel in early dry eye. *Mol Vis.* 2013.
 56. Chiva A. Electrophoresis of tear proteins as a new diagnostic tool for two high risk groups for dry eye: computer users and contact lens wearers. *J Med Life.* 2011.