HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN KEJADIAN MATA KERING BERDASARKAN TES OSDI

Studi Observasional Analitik pada Pasien di Sultan Agung Eye Center

Skripsi untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh : Yu'la Muhammad Arshy Haszi 30101900206

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022

SKRIPSI

HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN KEJADIAN MATA KERING **BERDASARKAN TES OSDI**

Studi Observasional Analitik pada Pasien di Sultan Agung Eye Center

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Yu'la Muhammad Arshy Haszi 30101900206

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 18 November 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

dr. Nika Bellarinatasari, Sp.M, M.Sc dr. Atik Rahmawati, Sp. M

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Sampurna, M.Kes

dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed

Semarang, 12 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

niversitas Islam Sultan Agung

Dekan,

Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, SH., Sp. KF

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Yu'la Muhammad Arshy Haszi

NIM : 30101900206

Dengan ini saya menyatakan skripsi yang berjudul:

"HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN KEJADIAN MATA KERING
BERDASARKAN TES OSDI (Studi Observasional Analitik pada Pasien di
Sultan Agung Eye Cente)"

yaitu benar hasil karya saya dan saya mengakui bahwa bahwa saya tidak menjiplak atau mengadopsi semua atau sebagian besar teks orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika terbukti plagiat, saya siap tunduk pada aturan yang berlaku dan siap menerima sanksi.



Semarang, 18 November 2022



Yu'la Muhammad Arshy Haszi

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin segala puji dan syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan taufiq dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi yang judul "HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN KEJADIAN MATA KERING BERDASARKAN TES OSDI Studi Observasional Analitik pada Pasien di Sultan Agung Eye Center"

Shalawat serta salam penulis haturkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW. s

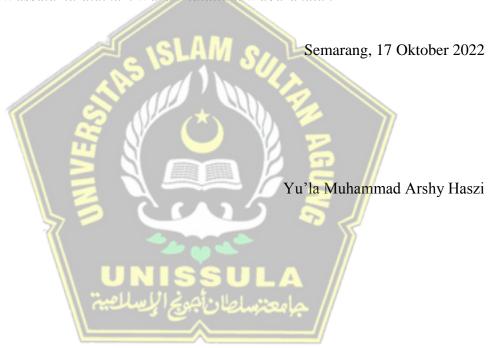
Tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk menyelesaikan tugas dan memenuhi persyaratan dalam menempuh program pendidikan sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas terselesaikannya skripsi ini kepada:

- 1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
- 2. dr. Nika Bellarinatasari, Sp.M., M.Sc dan dr. Sampurna, M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah sabar dan penuh perhatian dalam memberikan bimbingan, saran, dan dorongan sehingga penyusunan skripsi ini dapat selesai.
- dr. Atik Rahmawati, Sp.M dan dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan adan arahan dalam menyelesaikan serta memperbaiki banyak kekurangan dalam skripsi ini.
- 4. Ayah Ahmad Hasan (alm) dan Ibu Majidatul Rozikoh selaku orangtua dan kedua adikku tersayang Kiran dan Ze yang telah memberikan doa, semangat dan dukungan baik moral, material dan spiritual dengan penuh kasih sayang dan nasehat yang membangun dalam menyelesaikan skripsi ini.

- 5. Rekan penelitian saya Inayah Wulandari dan Resta Primasti yang memberikan semangat dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 6. Sejawat FK Unissula angkatan 2019 "VORTICOSA" dan semua pihak yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis sadar bahwa skripsi ini masih belum sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat berterima kasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di segala disiplin ilmu serta bagi para pembaca.

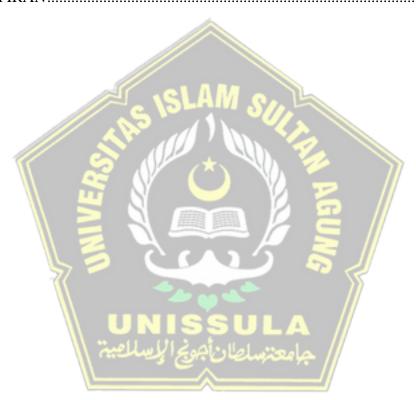
Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh



DAFTAR ISI

| HALA | MAN PENGESAHAN | ii |
|-------|---|------|
| PERN | YATAAN | iii |
| PRAK | ATA | iv |
| DAFT | AR ISI | vi |
| DAFT | AR SINGKATAN | viii |
| DAFT | AR TABEL | ix |
| | AR GAMBAR | |
| DAFT | AR LAMPIRAN | xi |
| | ARI | |
| BAB I | PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 | Latar Belakang | |
| 1.2 | Perumusan Masalah | 4 |
| 1.3 | Tujuan Penelitian | |
| 1.4 | Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB I | I TIN <mark>J</mark> AUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 | Tinjauan Pustakan 2.1.1 Mata Kering. | 6 |
| | 2.1.1 Mata Kering | 6 |
| | 2.1.2 Hubungan Jenis Kelamin dan Kejadian Mata Kering | |
| | 2.1.3 Pemeriksaan Tes OSDI (Ocular Surface Disease Index) | 25 |
| 2.2 | Kerangka Teori | |
| 2.3 | Kerangka Konsep | 28 |
| 2.4 | Hipotesis | 28 |
| BAB I | II METODE PENELITIAN | 29 |
| 3.1 | Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian | 29 |
| 3.2 | Variabel dan Definisi Operasional | 29 |
| 3.3 | Populasi dan Sampel | 30 |
| 3.4 | Instrumen dan Bahan Penelitian | 32 |
| 3.5 | Cara Penelitian | 32 |
| 3.6 | Tempat dan Waktu | 34 |
| 3.7 | Analisis Hasil | 34 |

| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | | | |
|--|-------|----|--|
| 4.1. Hasil Penelitian | | 36 | |
| 4.2. Pembahasan | | 40 | |
| BAB V KESIMPULAN DAN | SARAN | 46 | |
| 5.1. Kesimpulan | | 46 | |
| 5.2. Saran | | 46 | |
| DAFTAR PUSTAKA | | | |
| I AMPIRAN | | 51 | |



DAFTAR SINGKATAN

BAK : Benzalkonium Klorida

DNA : Deoxyribonucleic Acid

DHEA : Dehydroepiandrostenedione

IL-1 β : Interleukin 1 β

MMP : Matrix Metalloproteinase

mRNA : Messenger Ribonucleic Acid

MUC5AC : Mucin 5AC

MUC1 : Mucin 1

OSDI : Ocular Surface Disease Index

TBUT : Tear Break Up Time

Tgase 1 : Transglutaminase 1

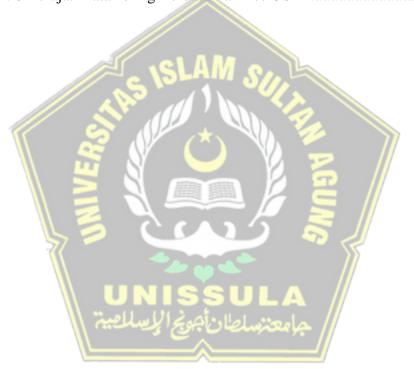
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

VDT : Video Display Terminals

SLE : Systemic Lupus Erythematosus

DAFTAR TABEL

| Tabel 4. 1 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin | 36 |
|---|----|
| Tabel 4. 2 Distribusi Frekuensi Mata Kering Berdasarkan Tes OSDI | 37 |
| Tabel 4. 3 Distribusi Jenis Kelamin Berdasarkan Mata Kering Tes OSDI | 37 |
| Tabel 4. 4 Rerata nilai Tes OSDI dan Usia | 38 |
| Tabel 4. 5 Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Mata Kering Berdasarkan | ı |
| Tes OSDI | 38 |
| Tabel 4. 6 Derajat Mata kering Berdasarkan Tes OSDI | 39 |



DAFTAR GAMBAR

| Gambar 2. | 1 Kerangka Teori Penelitian | 28 |
|-----------|------------------------------|----|
| Gambar 2. | 2 Kerangka Konsep Penelitian | 28 |
| Gambar 3. | 1 Pelaksanaan Penelitian | 33 |



DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran 1 Hasil Uji Statistik | 51 |
|--|----|
| Lampiran 2 Ethical Clereance | 53 |
| Lampiran 3 Surat Ijin Penelitian | 54 |
| Lampiran 4 Surat Keterangan Selesai Penelitian | 57 |
| Lampiran 5 Informed Consent | 58 |
| Lampiran 6 Lembar Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 62 |
| Lampiran 7 Kuisioner Tes OSDI | 63 |
| Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian | 64 |
| Lampiran 9. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi | 65 |



INTISARI

Kejadian mata kering memiliki prevalensi yang tinggi di dunia dan terjadi peningkatan pada lansia. Kejadian mata kering dapat berbeda pada laki-laki dan perempuan disebabkan oleh berbagai penyebab, salah satunya karena hormon androgen, estrogen dan progesteron. Laki-laki memiliki kadar hormon androgen yang tinggi. Perempuan banyak dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan pemeriksaan OSDI.

Metode pada penelitian ini memakai observasional analitik dengan rancangan cross sectional. Subjek berasal dari Sultan Agung Eye Center berjumlah 100 orang berusia ≥40 tahun yang terbagi menjadi 50 sampel kelompok laki-laki dan 50 sampel perempuan. Subjek dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dilakukan pemeriksaan gejala mata kering menggunakan kuisioner tes Ocular Surface Disease Index (OSDI). Apabila nilai skor ≤12 maka termasuk mata normal dan skor >12 termasuk mata kering.

Hasil pengolahan data pada 100 sampel menunjukan 45 sampel (90%) laki-laki menderita mata kering dan 36 sampel (72%) perempuan menderita mata kering. Data penelitian dianalisis melalui uji Chi Square (P<0,05) selanjutnya dilakukan uji korelasi koefisien kontingensi. Hasil menunjukan nilai p=0,022 (p<0,05) yang artinya memiliki hubungan yang bermakna jenis kelamin dan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI. Kekuatan hubungan menunjukan hasil lemah dengan nilai r sebesar 0,224 (0,2-<0,4).

Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI.

Kata kunci: mata kering, androgen, progesteron, OSDI

BABI

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kondisi lingkungan yang mempunyai karakteristik kelembaban yang rendah, suhu tinggi dan kecepatan angin yang tinggi, berimplikasi pada timbulnya kejadian mata kering (Singh, 2015). Sindroma mata kering (dry eye syndrome) merupakan suatu penyakit pada mata yang disebabkan penurunan komponen tear film (aqueous, mucin, atau lipid), kelainan permukaan kelopak mata, atau kelainan epitel mata karena berbagai sebab sehingga disebut juga keratoconjunctivitis sicca (Riorda-Eva and Augsburger, 2018). Penelitian yang dilaksanakan di Saudi menggunakan The McCarty Symptom Questionnaire menujukan prevalensi mata kering pada wanita lebih tinggi 57,8 % dibandingkan laki-laki 33% pada populasi diatas 40 tahun tanpa mempedulikan riwayat diabetes, glaukoma, hipertensi, dan morbiditas atau operasi okular lainya serta mengeksklusi sampel yang berada di daerah ibukota atau datang ke Primary Health Centers (Yasir et al., 2019). Penelitian lain yang dilaksanakan di Malaysia dengan kriteria inklusi seperti usia, jenis kelamin, penggunaan obat, serta mengeksklusi operasi mata atau laser 3 bulan terakhir, penggunaan obat yang berpengaruh terhadap perubahan tear film, rhematoid arthritis dan sarcoidosis menunjukan hasil yang berbeda dengan prevalensi laki-laki 31,5 % saat usia <50 tahun dan 45,5 % tatkala usia ≥50 tahun dengan

menggunakan metode *Tear Break Up Time* (TBUT) sedangkan dengan menggunakan skrining gejala tidak berbeda bermakna antara usia <50 tahun dan usia ≥50 tahun. Sedangkan prevalensi perempuan sebesar 28,5 % pada usia <50 tahun dan 51,3 % pada usia ≥50 tahun dengan menggunakan metode TBUT sedangkan dengan menggunakan skrining gejala sebesar 14,6 % pada usia <50 tahun dan 25 % pada usia ≥50 tahun (Aljarousha *et al.*, 2018). Perbedaan tersebut dipengaruhi hormon seksual seperti estrogen serta progesteron pada wanita dan androgen pada laki-laki yang berhubungan dengan sekresi kelenjar di mata (Prakash Maurya *et al.*, 2021). Efek negatif mata kering dapat dicegah lebih awal dengan skrining diagnosis mata kering menggunakan kuisioner tes *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) yang memiliki nilai validitas dan reliabilitas yang bagus (Okumura *et al.*, 2020).

Prevalensi mata kering terus bertambah seiring bertambahnya usia dari 0,20 % pada usia 2-17 tahun menjadi 11,66% usia >50 tahun (Dana *et al.*, 2019) dengan risiko negara Asia lebih tinggi dibandingkan negara barat (Shanti *et al.*, 2020). Penyakit mata kering yang berkepanjangan menyababkan mata menjadi sakit, rasa terbakar, berdenyut, berpasir, kemerahan, mengeluarkan *discharge* dan intoleransi terhadap cahaya serta penglihatan menjadi buram yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari seperti membaca, berkendara, konsentrasi dan menurunkan kualitas tidur (Guo and Akpek, 2020). Oleh sebab itu, efek negatif mata kering perlu dicegah dengan mendeteksi penyakit mata kering lebih awal.

Terjadinya penyakit mata kering dapat terjadi karena hormon seksual seperti androgen, estrogen dan progesteron. Androgen mempunyai pengaruh terhadap kejadian mata kering melalui perannya sebagai anti inflamasi yaitu IL-1β dan TNF-α (Jian *et al.*, 2020) dan mempengaruhi regulasi aktivitas organ di mata seperti kelenjar lakrimal, kelenjar meibom dan goblet konjungtiva (Prakash Maurya *et al.*, 2021). Estrogen dan progesteron berperan sebagai penghambat aktivitas hormon androgen, menurunkan produksi kelenjar meibom, menurunkan sensitifitas kornea yang berdampak pada inflamasi permukaan mata melalui peningkatan *matrix metalloproteinase* (MMP) 2 dan 9 serta enzim proteolitik. Pada wanita postmenopause juga ditemukan peningkatan kejadian mata kering akibat penurunan estrogen dan progesteron (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

RSI Sultan Agung Semarang adalah rumah sakit bertipe B yang mempunyai layanan unggulan pelayanan mata (Semarang Eye Center). Pasien yang berasal dari berbagai daerah, jumlah yang banyak serta memiliki latar belakang aktivitas dan lingkungan yang berbeda sehingga representatif tempat penelitian. Berdasarkan latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian "Hubungan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Mata Kering Berdasarkan Tes OSDI" yang akan dilaksanakan di Sultan Agung Eye Center RSI Sultan Agung melalui studi analitik observasioanl. Hasil penelitian ini mampu memberikan informasi kepada RSI Sultan Agung, sehingga dapat dilakukan pencegahan lebih awal dan meminimalisir kejadian mata kering.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan informasi latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui "Adakah hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung *Eye Center* RSI Sultan Agung Semarang?".

1.3 Tujuan Penelitian

1.1.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung Eye Center.

1.1.2 Tujuan Khusus

- 1.1.2.1 Mengetahui presentase risiko jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung Eye Center.
- 1.1.2.2 Mengetahui besar kekuatan hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung Eye Center.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan pemahaman dan pandangan penelitian selanjutnya terhadap hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi dan data kepada RSI Sultan Agung serta masyarakat mengenai dasar pertimbangan klinis pada kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI dengan jenis kelamin yang bisa diterapkan pada penanganan pasien.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustakan

2.1.1 Mata Kering

2.1.1.1 Definisi

Mata kering merupakan penyakit air mata multifaktorial yang berdampak pada ketidaknyamanan, gangguan pada penglihatan dan ketidakseimbangan lapisan film air mata serta kemungkinan adanya kerusakan pada permukaan okular disertai dengan peningkatan osmolaritas film air mata dan peradangan pada permukaan okular (Singh, 2015), disebut juga sindroma mata kering yaitu beberapa gangguan film air mata yang mengarah pada penurunan produksi air mata sehingga muncul ketidaknyamanan pada mata dan inflamasi permukaan mata (Akpek et al., 2019).

2.1.1.2 Air Mata

1. Lapisan Air Mata

A. Lipid atau Oily layer

Lapisan film monomolekular dari kelenjar meibom. Lapisan ini bertugas dalam mencegah penguapan dan sebagai lapisan kedap air saat mata tertutup (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

Lapisan ini merupakan lapisan tertipis yaitu 0,1 mm
berasal dari sekresi kelenjar meibom, zeis dan mol.

Lapisan ini juga membantu dalam menghaluskan
permukaan air mata (Khurana, 2015)

B. Aqueous layer

Lapisan ini merupakan lapisan tertebal yaitu 7 mm. lapisan ini berasal dari sekresi kelenjar lakrimal utama dan aksesori. Kandungan zat yang terlarut seperti natrium, klorida, gula, ureum, dan protein. Oleh sebab kandungan zat tersebut lapisan ini bersifat asin dan basa. Selain itu lapisan ini mengandung antibakteri seperti lisozim, betalisin, dan laktoferin (Khurana, 2015).

C. Mucus layer

Lapisan ini merupakan lapisan terdalam dan memiliki ketebalan 0,2 mm. terdiri dari kelenjar sel goblet konjungtiva dan kelenjar manz yang bertugas dalam perubahan kondisi permukaan mata hidrofobik menjadi hidrofilik (Khurana, 2015). Lapisan ini terdiri dari glikoprotein dan menutupi sel-sel epitel kornea dan konjungtiva. Membran sel epitel tersusun dari lipoprotein sehingga sifatnya

cenderung bersifat hidrofobik (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

2. Fungsi Film Air Mata

- 1) Menjaga kelembaban konjungtiva dan kornea
- 2) Memberi oksigen ke epitel kornea
- 3) Membersihkan kotoran dan iritan berbahaya
- 4) Mencegah terjadinya infeksi karena terdapat zat anti bakteri
- 5) Memfasilitasi gerakan pada kelopak mata (Khurana, 2015)

3. Sekresi dan Eliminasi Air Mata

Air mata disekresi ke seluruh mata oleh glandula lakrimal aksesori (sekresi basal) dan utama (refleks). Refleks sekresi merupakan respon terhadap sensasi dari konjungtiva dan kronea dan mungkin diproduksi oleh penguapan atau evaporasi dan pecahnya film air mata. Iritasi pada kornea dan konjungtiva berdampak pada pengeluaran air mata yang berlebihan. Jalur aferen sekresi ini dibentuk oleh saraf kelima dan jalur eferen oleh parasimpatis yaitu sekretomotor dari suplai glandula lakrimal (Khurana, 2015).

Eliminasi air mata bisa terjadi melalui evaporasi pada permukaan mata. Selain itu, eliminasi air mata bisa terjadi juga dengan aliran 70% melalui kanalikuli inferior dan 30% melalui kanalikuli superior yang dikontrol oleh mekanisme pompa aktif lakrimal yang dibentuk oleh serat orbikularis saat kelopak mata menutup dan kelopak mata membuka (Khurana, 2015)

2.1.1.3Etiologi

Mata kering dapat disebabkan oleh berbagai macam sebab yang mempengaruhi keadaan permukaan mata sehingga lapisan air mata menjadi tidak stabil. Gambaran histopatologi yang terlihat seperti menghilangnya sel goblet konjungtiva, abnormalitas kenaikan ukuran pada sel epitel, meningkatnya stratifikasi seluler serta meningkatnya keratinisasi (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

Penyebab mata kering dibagi menjadi empat yaitu hipofungsi kelenjar lakrimal, defisiensi mucin, defisiensi lipid, dan persebaran lapisan air mata yang rusak. Hipofungsi kelenjar lakrimal dapat disebabkan karena kongenital (*Riley-Day syndrome*, kongenital alacrima, dan ektodermal displasia) dan didapat (sarkoidosis, amiloidosis, infeksi mumps, penggunaan antihistamin,

ataupun beta-adrenergik bloker). Defisiensi mucin dapat disebabkan karena kekurangan vitamin A, sindroma Steven-Johson, pemfigoid membran mukosa, konjungtivitis kronik dan luka bakar kimiawi. Defisiensi lipid dapat disebebkan karena blefaritis dan jaringan parut pada tepi kelopak mata. Persebaran lapisan air mata yang rusak dapat disebabkan karena abnormal kelopak mata (koloboma, ektropion, entropion, lagoftalmus, keratinisasi tepi kelopak mata), abnormal konjungtiva (pterigium dan simblefaron), dan proptosis (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

2.1.1.4 Patofisiologi

Permukaan mata dan kelenjar air mata saling terintegrasi satu sama lain. Penyakit mata kering ditandai dengan disfungsi fungisional yang menyebabkan lapisan air mata tidak stabil dan berdampak pada gejala iritasi mata serta kerusakan epitel permukaan mata. Disfungsi unit ini dapat berkembang seiring bertambahnya usia atau penuaan, hormon androgen, penyakit autoimun, infeksi virus serta obat yang merangsang sekresi air mata (Akpek et al., 2019).

Klasifikasi kejadian mata kering dibagi menjadi 3 kategori, yaitu:

1. Kekurangan air mata evaporatif

Ini bisa terjadi karena fenotip pada penyakit mata kering. Lapisan lipid yang disekresi oleh glandula meibom akan mencegah evaporasi air mata, menurunkan ketegangan permukaan mata, dan memperlambat TBUT. Oleh sebab itu, stabilisasi film air mata begitu penting. Abnormal pada lapisan lipid akan mengarah ke evaporasi meningkatkan osmolaritas film air mata. Hiperosmolaritas film air mata akan memulai kaskade inflamasi di jaringan permukaan okular, nosiseptor akan mendeteksi peradangan dan mengirim informasi ke glandula lakrimal melalui sistem otonom sinyal motorik. Gejala ini sering ditemukan pada wanita yang berusia 45 tahun atau lebih (Prakash Maurya et al., 2021).

2. Kekurangan air mata aquos

Ditandai dengan penurunan volume air mata yang diproduksi oleh glandula lakrimal. Penurunan air mata menyebabkan hiperosmolaritas air mata yang memicu inflamasi di jaringan permukaan mata. Penurunan sekresi glandula lakrimal dapat menjadi primer disebabkan patologis suatu penyakit atau sekunder disebabkan gangguan peradangan permukaan okular, yang merusak sensorik dan sinyal sekretomotor ke glandula lakrimal

sehingga terjadi penurunan sekresi. Atropi glandula lakrimal juga bisa terkait usia pada pria maupun wanita yang terlihat melalui CT scan (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

3. Penurunan kebasahan mata kering

Keadaan ini diperankan oleh penurunan mucin terkait kebasahan konjungtiva dan kornea yang berdampak pada stabilitas film air mata dan memperpendek waktu putus air mata atau tear breakup time (TBUT). Kejadian ini ditandai dengan adanya spot break atau dimple break yang muncul pada saat fase pengendapan cairan air mata di kornea setelah mata terbuka atau fase gerakan cairan air mata sebelum terbentuknya film air mata prekorneal (Tsubota et al., 2020).

2.1.1.5 Gejala dan Tanda

1. Gejala Sindroma Mata Kering

Gejala mata kering yaitu iritasi, sensasi benda asing (berpasir), perasaan kering, gatal, tidak nyaman pada mata tidak spesifik, dan mata yang sakit kronis yang tidak merespon oleh berbagai tetesan (Khurana, 2015).

2. Tanda Sindroma Mata kering

A. Tanda film air mata

Terasa adanya lendir dan partikel. Terdapat buih air mata di sepanjang tepi kelopak mata sebagai tanda disfungsi glandula meibom (Khurana, 2015).

B. Tanda konjungtiva

Tampak silau dengan sedikit kongesti, xerosis konjungtiva dan keratinisasi. Pada tes pewarnaan Rose Bengal atau Lisamin hijau kemungkinan positif (Khurana, 2015).

C. Tanda kornea

Tampak belang-belang epitel, erosi, filamen dan plak mukus. Kornea kemungkinan adanya lesi dengan pemeriksaan Rose Bengal atapun Lisamin hijau (Khurana, 2015).

D. Tanda lainya

Tanda penyakit seperti blepharitis, trachoma, sindrom Stevens-Johnson, pemfogoid okular, dan lagophthalmus (Khurana, 2015).

2.1.1.6 Faktor yang Memengaruhi Mata Kering

1. Usia

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Melbourne, Australia, dari 926 partisipan dengan usia 40-97 tahun, 16,3% diantaranya mendapatkan hasil rendah (≤8 mm) pada tes Schirmer dan 10,8% skor tinggi (≥4 mm) pada rose bengal. Studi lain yang juga melaporkan pada 3722 partisipan, didapatkan variasi sekitar 8,4-19% pada usia dibawah 60 tahun dan 14,4% pada usia diatas 80 tahun. Selain itu usia tua menjadi faktor risiko yang utama terjadinya sindroma mata kering (Akpek *et al.*, 2019). Menurut (Barabino, 2022), faktor risiko usia dibagi menjadi dua yaitu:

1) Dibawah 40 tahun

Penggunaan layar menjadi faktor terbesar terjadinya mata kering pada usia dibawah 40 tahun. Penggunaan layar yang lama berkorelasi pada tingkat kedipan mata yang menurun serta didukung oleh sudut penglihatan layar yang tinggi akan meningkatkan fisura palpebra dan disfungsi kelenjar meibom. Peningkatan osmolaritas air mata, ekspresi sitokin inflamasi, peningkatan stress oksidatif, penurunan musin, dan kelainan kelopak mata merupakan efek langusng dari penggunaan layar digital. Mata kering juga dipicu oleh paparan cahaya biru dari perangkat layar yang meningkatkan ekspresi faktor inflamasi kornea dan lapisan air mata, serta penurunan viabilitas sel.

2) Diatas 60 tahun

Penurunan produksi air mata disebabkan karena peningkatan penggunaan obat sistemik dan topikal, kelemahan kelopak mata, perubahan hormonal, dan kondisi sitemik. Selain itu, pada usia lebih dari 60 tahun terjadi penurunan fungsi sel goblet yang menghasilkan musin karena peradangan oleh IFN-gamma dan TNF- α serta malposisi palpebra ayng meningkatkan kejadian mata kering.

2. Kondisi medis

Konjungtivitis berefek pada keseimbangan permukaan mata dan air mata melalui peningkatan sitokin inflamasi yang berhubungan dengan penurunan sel goblet dan volume air mata yang menyebabkan terjadinya mata kering (Akil *et al.*, 2015) dan dapat sembuh 7-14 hari tanpa perawatan (CDC, 2019). Penyakit parkinson berkorelasi dengan penurunan kadar dopamin yang menyebabkan

penurunan frekuensi berkedip mata, sehingga kestabilan mata turun dan timbul mata kering karena proses pengupan (Borm et al., 2019). Lupus eritematosus sistemik menyebabkan deposisi kompleks imun di limbus kornea yang menstimulus sitokin proinflamasi dan infiltrasi sel inflamasi, sehingga terjadi kerusakan glandula meibom yang berdampak pada mata kering (Wang, Xie and Deng, 2021). Mata kering dan keratitis memiliki kaitan satu sama lain melalui penurunan sel epitel kornea, sitokin inflamasi okular dan hiperosmolaritas air mata (Leonardi, Flamion and Baudouin, 2017) dengan onset post-symptom hingga 15 hari (Chidambaram et al., 2017).

3. Obat-obatan

Pasien yang menggunakan obat glukoma yang mengandung benzalkonium klorida (BAK) memiliki risiko terjadinya mata kering. (Akpek *et al.*, 2019). Penggunaa obat tetes antiglaukoma dalam 3 bulan dapat menurunkan kepadatan sel goblet, peningkatan kepadatan sel dendritik, dan peningkatan fibrosis subepitel yang menyebabkan penurunan mucin (Nijm *et al.*, 2020). Penggunaan kortikosteroid

mampu menurunkan sitokin pro inflamasi, neutrofil, sel B dan sel T serta sebagai anti inflamasi pada mata kering selama 2 minggu hingga 1 bulan (Ryu *et al.*, 2021). Antibiotik sistemik mampu menurunkan gejala mata kering karena disfungsi meibom melalui penghambatan migrasi leukosit, produksi *nitrit oxide* dan *reactive oxygen species*, aktivasi sel T dan stimulasi lipid di kelenjar meibom (Tavakoli and Flanagan, 2019).

4. Faktor Lain

Operasi mata menyebabkan kerusakan pada permukaan mata khususnya di sel epitel kornea dan konjungtiva yang menyebabkan penurunan produksi cairan air mata dan penurunan kepadatan sel goblet yang berkontribusi terjadinya mata kering pada 6 bulan terakhir (Naderi, Gormley and O'Brart, 2020). Defisiensi vitamin A berkorelasi positif terhadap mata kering karena vitamin A berpengaruh terhadap proliferasi sel epitel kornea dan kestabilan lapisan air mata yang mendukung produksi air mata (Alanazi *et al.*, 2019). Pemakaian lensa kontak bisa menyebabkan kondisi mata kering karena distribusi air mata yang tidak merata pada semua sisi dan peningkatan gesekan

antara permukaan mata dan kontak lensa (Koh, 2020) dengan durasi >8 jam sebesar 42,9% dan ≤8 jam sebesar 57,1% (Lubis and Gultom, 2018).

Berdasarkan penelitian (Kawashima, 2018) faktor terbaru pada workshop mata kering II disimpulkan pembagian faktor risiko mata kering menjadi tiga, yaitu:

1) Consistent*

- a. Tidak dapat dimodifikasi, diantaranya: penuaan, perempuan, ras asia, disfungsi kelenjar meibom, penyakit jaringan ikat, sjorgren's syndrome
 - Dapat dimodifikasi, diantaranya: defisiensi androgen, menggunakan komputer, memakai kontak lensa, terapi pengganti hormon, transplantasi stem sel hematopoietik, lingkungan (polusi, kelembaban rendah, sick building syndrome), mediakmentosa (antihistamin, antidepresan, anxiolitik, isotretinoin)

2) Probable**

- a. Tidak dapat dimodifikasi, diantaranya: diabetes,
 rosacea, infeksi virus, penyakit tiroid, kondisi
 psikiatrik,dan pterigium
- b. Dapat dimodifikasi, diantaranya: pemasukan
 rendah asam lemak, operasi refraktif, alergi
 konjungtivitis dan medikamentosa
 (antikolinergik, diuretik, dan beta bloker)

3) Inconclusive***

- a. Tidak dapat dimodifikasi, diantaranya: etnis hispanik, menopause, jerawat, dan sarcoidosis
- b. Dapat dimodifikasi, diantaranya: merokok, alkohol, hamil, infestasi demodex, injeksi toxin botulinum, dan medikamentosa (multivitamin dan kontrasepsi oral)

Keterangan:

Consistent*: terdapat setidaknya 1 penelitian yang kuat dan baik yang diterbitkan jurnal peer-reviewed disertai alasan biologis dan penelitian dasar yang kuat atau data klinis

Probable**: informasi terbatas untuk mendukung
asosiasi dan hanya diterbitkan di jurnal peerreviewed

Inconclusive*** : terdapat pertentangan karena informasi yang todak yakin tetapi memiliki dasar rasional biologi

2.1.1.7 Pemeriksaan Mata Kering

1. Tear Break Up Time (TBUT)

Uji TBUT berguna untuk memprediksi kandungan mucin. Defisiensi mucin tidak berpengaruh pada uji schirmer akan tetapi dapat menyebabkan ketidakstabilan pada film air mata. Uji TBUT dilakukan dengan meletakan strip fluorescein yang dibasahi ke konjungtiva bulbi serta memohon pasien untuk berkedip (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

2. Schirmer test

Tes ini dilakukan dengan cara memasukan kertas strip ke *culdesac* konjungtiva inferior perbatasan pada sepertiga sentral temporal palpebra inferior selama lima menit. Uji schirmer dapat menilai kadar air mata. Hasil *false-positive* dan *false-negative* bisa didapatkan. Pembacaan rendah secara sporadis didapatkan pada mata normal dan hasil tes normal dapat muncul pada mata kering, teruama akibat defisiensi mucin (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

3. Impression cytology

Uji sitologi impresi merupakan uji kepadatan sel goblet di permukaan konjungtiva. Dalam keadaan mata yang normal, kuantitas goblet tertinggi di kuadran infranasal. Sel goblet yang hilang didapatkan pada trachoma, pemfigoid membran mukosa, stevensjohnson sindrom dan avitaminosis A (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

4. Rose bengal dan Lissamine Green Staining

Kedua uji ini sensitif bagi pewarnaan konjungtiva. Kedua pewarna mampu menodai sel epitel novital kering dari konjungtiva dan untuk kornea yang lebih kecil (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

2.1.2 Hubungan Jenis Kelamin dan Kejadian Mata Kering

Mata kering pada pria dengan usia 50-54 tahun meningkat 3,9% menjadi 7,7% dibandingkan usia diatas 80 tahun. Sedangkan pada wanita prevalensi sebesar 5,7% pada usia dibawah 50 tahun dan meningkat hingga 9,8% pada usia diatas 75 tahun. Selain itu jenis kelamin perempuan menjadi faktor risiko yang utama terjadinya sindroma mata kering (Akpek *et al.*, 2019) dengan ratarata usia menopause 49-52 tahun (Zhu *et al.*, 2019).

Perbedaan seksual biologis mempengaruhi struktur, fungsi dan kesehatan okular dari level molekular hingga fisiologis. Perbedaan di level molekular diantaranya morfologi jaringan, ekspresi genetik, sintesis protein, dan dinamika sel epitel sehingga berdampak pada pengeluaran aqueous air mata, produksi lipid, sekresi mukos, kestabilan air mata, tingkat kedipan mata, dan fungsi imun yang berkorelasi dengan penyakit mata kering. Gen transglutaminase 1 (Tgase1) diekspresi lebih tinggi pada perempuan dan berperan dalam mengkatalisis protein dan mekanisme keratinisasi di kornea, yang berkontribusi dalam peningkatan mata kering. Perbedaan jenis dan kadar hormonal seperti androgen dan estrogen mempengaruhi struktur, fungsi, dan kesehatan okular yang berkontribusi terjadinya penyakit mata kering (Matossian *et al.*, 2019). Hormon seksual memiliki hubungan dengan regulasi kelenjar di mata yang dapat memicu kejadian mata kering (Prakash Maurya *et al.*, 2021)

1. Glandula meibom

Glandula meibom mensekresi lapisan lipid dari film air mata yang menurunkan ketegangan permukaan dan mempromosikan stabilisasi film air mata untuk mencegah evaporasi. Disfungsi glandula meibom mengarah ke evaporasi sindroma mata kering.

a. Laki-laki

Hormon androgen berdampak positif pada fungsi glandula meibom dan meningkatkan sekresi lipid. melalui peran mRNA terhadap enzim 5α -reduktase yang mengubah

testosteron menjadi *dihydrotestosterone* (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

b. Perempuan

Estrogen dan progesteron bedampak negatif pada sekresi lipid dengan menghambat konversi menjadi bentuk poten dihydrotestosterone (Prakash Maurya et al., 2021).

2. Hormon gonad dan glandula lakrimal

Glandula lakrimal berfungsi untuk sintesis dan sekresi air, protein dan elektrolit, yang berguna dalam pembentukan lapisan aquos dari film air mata. Glandula lakrimal utama dan aksesoris mengekspresi gen untuk reseptor androgen dan estrogen dan melalui regulasi transkripsi, hormon gonad akan mengontrol struktur dan fungsinya.

a. Laki-laki

Hormon androgen berdampak positif pada ukuran glandula lakrimal melalui peningkatan DNA dan protein yang menstimulus sekresi cairan dari glandula lakrimal serta peningkatan sekresi immunoglobulin A dan glikoprotein pada sel acinar (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

b. Perempuan

Estrogen dan progesteron dapat meningkatkan inflamasi dan autoimun pada kelenjar lakrimal. Peningkatan kadar enzim proteolitik, *matrix metalloproteinase* (MMP) 2 dan 9 serta penurunan infiltrasi limfosit berhubungan dengan proses inflamasi pada penelitian kelinci diovariektomi dengan pengobatan estrogen. Pada wanita menopause yang mengalami penurunan estrogen dan progesteron terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi, fibrosis dan atrofi kelenjar lakrimal (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

3. Hormon gonad dan permukaan okular

Jaringan pada permukaan okular seperti kornea, konjungtiva dan film air mata berpengaruh secara langsung oleh hormon gonad. Lapisan mucin disekresi oleh sel goblet konjungtiva dan berfungsi untuk menstabilkan cairan film air mata dan lubrikasi serta melindungi lapisan permukaan dibawah mata. Hal-hal yang mempengaruhi distribusi mucin di permukaan mata karena perubahan densitas sel goblet yang menyebabkan ketidakstabilan film air mata dan mata kering.

a. Laki-laki

Hormon androgen berefek pada sel goblet konjungtiva, mengatur produksi mucin dan sebagai anti inflamasi pada permukaan okular. MUC5A merupakan gen protein yang mensekresi mucin oleh sel goblet konjungtiva dan MUC 1,4 dan 16 merupakan gen yang mengkode membran terkait mucin yang disekresi oleh epitel konjungtiva dan kornea dan membentuk hidrofilik bagian dalam dari lapisan

mukosa film air mata. Pada kondisi insensitivitas androgen terjadi penurunaran kadar MUC5AC dan MUC1 yang berdampak pada disfungsi sel goblet (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

b. Perempuan

Pada perempuan yang mengalami menstruasi, kornea dan konjungtiva terpengaruh karena perubahan konsentrasi estrogen dan progesteron. Estrogen berdampak negatif pada kornea dan menyebabkan penurunan sensitivitas sehingga menyebabkan mata kering dan inflamasi permukaan okular (sitokin dan *matrix metalloproteinase*). Estrogen juga berdampak positif pada peningkatan pematangan sel epitel konjungtiva. Pada wanita post menopause terjadi penurunan jumlah sel goblet dan rentan metaplasia squamous dan inflamasi. (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

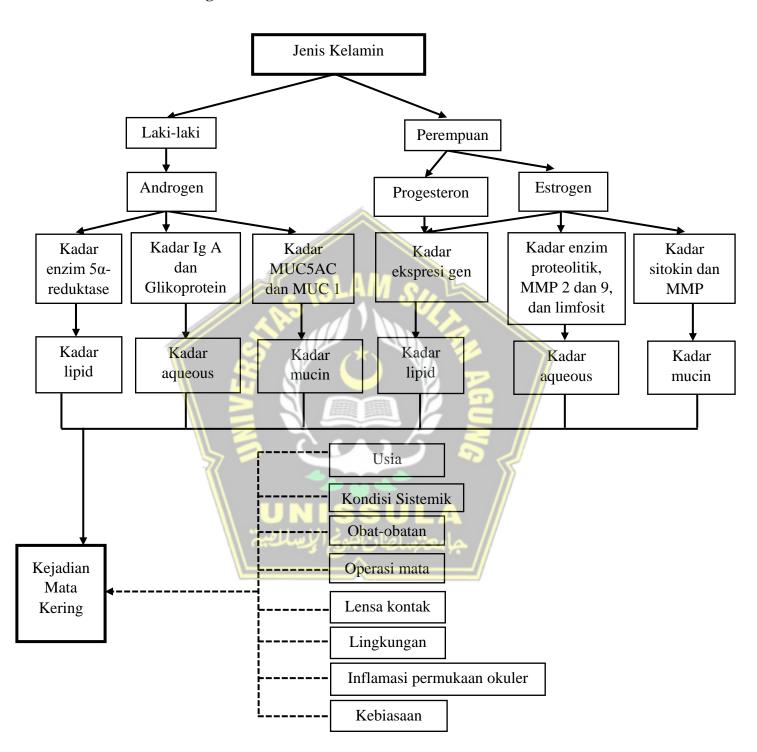
2.1.3 Pemeriksaan Tes OSDI (*Ocular Surface Disease Index*)

OSDI merupakan kuisioner pertanyaan yang berisi tentang frekuensi gejala mata kering, lingkungan, aktivitas selama satu minggu. Setiap jawaban akan diberikan nilai 0 apabila tidak pernah, 1 apabila jarang, 2 apabila kadang-kadang, 3 apabila sering, dan 4 apabila selalu. Hasil perhitungan skor OSDI akan dicocokan pada skala 0 hingga 100. Normal (0-12), ringan (13-22), sedang (23-32),

dan berat (33-100). Kuisioner OSDI reliabilitasnya baik dan konsistensinya stabil (Jansen, Kuswidyati and Chriestya, 2021)



2.2 Kerangka Teori





Gambar 2. 1 Kerangka Teori Penelitian

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep Penelitian

2.4 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini ialah terdapat hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan obsevasional analitik dengan desain cross sectional.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini ialah jenis kelamin.

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini ialah kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Jenis Kelamin

Jenis kelamin ialah penentuan berdasarkan tanda pengenal atau KTP.

Skala pengukuran: nominal

3.2.2.2 Kejadian mata kering berdasarkan OSDI

Diagnosis mata kering berdasarkan tes OSDI dengan memberikan 12 pertanyaan tentang frekuensi, lingkungan, dan aktivitas gejala mata kering dalam seminggu terakhir, yang dibagi menjadi mata kering (skor >12) dan mata

normal (skor \leq 12).

Skala pengukuran: nominal

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi target penilitian ini ialah pasien poli mata berusia ≥40 tahun.

Populasi terjangkau pada penilitian ini ialah pasien berusia ≥40 tahun yang datang ke Sultan Agung Eye Center Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel diperoleh dari populasi terjangkau melalui teknik sampling non probality concecutive yaitu, pengambilan anggota sampel secara berurutan sesuai kedatangan subjek ke lokasi penelitian sampai tercapainya jumlah subjek dan waktu yang telah ditentukan dengan syarat subjek sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi (Harlan and Sutjiati, 2018).

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

- a. Usia ≥40 tahun
- b. Bersedia untuk melakukan tes OSDI
- c. Bersedia untuk mengisi kuisioner
- d. Bersedia menjadi sampel penelitian

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

- a. Pernah menjalani operasi mata dalam 6 bulan terakhir
- b. Riwayat penyakit sistemik (SLE atau penyakit parkinson)
- c. Mengkonsumsi obat-obatan antibiotik dan steroid bentuk topikal atau sistemik selama 2 minggu terakhir
- d. Memiliki penyakit mata seperti: glaukoma (pengobatan antiglaukoma 3 bulan), keratitis (15 hari), defisiensi vitamin A, konjungtivitis (14 hari)
- e. Menggunakan lensa kontak ≤8 jam
- f. Riwayat menopause

3.3.2.3. Besar Sampel

Besar sampel penelitian ini ditentukan menggunakan rumus Cochran (Sugiyono, 2017)

$$n = \frac{z^2 pq}{e^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 (0,5)(0,5)}{(0,10)^2}$$

$$n = 96,04$$

Keterangan:

n= sampel

z= harga dalam kurva normal simpangan 5%, dengan nilai

1,96

p= peluang benar 50% = 0.5

q= peluang salah 50% = 0.5

e= margin error 10%

Hasil perhitungan di atas yaitu 96,04 merupakan jumlah minimal sampel pada penelitian ini.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

- 3.4.1. Instrumen Penelitian
 - Alat tulis

3.4.2. Bahan Penelitian

- Kertas informed concent
- Kertas pertanyaan tes OSDI

3.5 Cara Penelitian

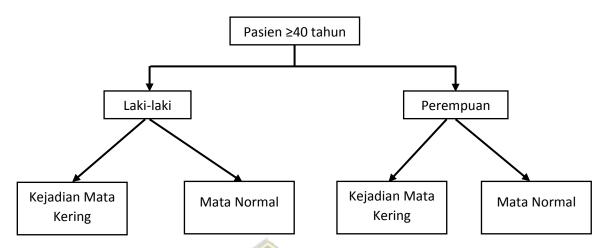
3.5.1 Perencanaan penelitian

Perencaan penelitian meliputi penentukan rumusan masalah, penentuan populasi dan sampel penelitian, penentuan rancangan penelitian, dan penentuan teknik pengumpulan data.

3.5.2 Pelaksanaan penelitian

Pelaksanaan penelitian meliputi pengumpulan data, yaitu melalui data primer atau langsung berasal dari sumbernya melalui pengisian kuisioner OSDI dan data diri sampel.

Penelitian diawali dengan mengidentifikasi faktor risiko (perempuan) dan bukan faktor risiko (laki-laki) lalu menghubungkan subjek dengan efek (kejadian mata kering) dan tanpa efek kemudian dibandingkan.



Gambar 3. 1 Pelaksanaan Penelitian

3.5.3 Alur penelitian

- 1. Peneliti mengajukan permohonan izin penelitian dan *ethical* clearance kepada Komite Etik Fakultas Kedokteran Unissula Semarang.
- 2. Menganalisis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dilanjutkan pendataan anamnesis guna memperoleh data berupa umur, jenis kelamin, dan riwayat penggunaan obat dan penyakit.
- 3. Pasien diberitahu tentang proses penelitian dan, jika setuju, diberikan formulir persetujuan
- Dilaksanakan pengambilan data subjektif berupa kuisioner tes OSDI.

Kuisioner tes OSDI berisi 12 pertanyaan dengan rentang skor 0-100 yang dibagi menjadi 2, yaitu:

• Mata normal $: \le 12$

- Mata kering :>12
- 5. Dilaksanakan pengumpulan data analisa statistik
- 6. Data selanjutnya dianalisis menggunakan teknik analisis yang telah ditentukan

3.6 Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat Penelitian

Penelitan ini akan dilaksanakan di Sultan Agung Eye Center RSI Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu Penelitian

Waktu Penelitian akan dilaksanakan pada bulan Agustus 2022

3.7 Analisis Hasil

Variabel bebas dan tergantung pada peneilitian ini menggunakan skala nominal. Oleh sebab itu, metode pengolahan data statistiknya menggunakan statistik non parametrik. Sebelum melakukan analisis data, dilakukan pengecekan olah kevalidan dan kelengkapan data. Setelah itu, data tersebut dimasukan ke program komputer *Statistical Package For Social Science (SPSS)*.

Analisis data statistik yang digunakan dalam penelitian ini ialah

 Uji Chi Square untuk mengetahui hubungan jenis kelamin dan kejadian mata kering. Apabila expected score <5 mencapai >20%, analisis diganti menggunakan Fisher Exact Test. 2. Analisis Rasio Prevalensi (RP) dan Interval Kepercayaan (CI) untuk mengetahui perbedaan risiko jenis kelamin pada kejadian mata kering.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Analisis Univariat Jenis Kelamin dan Mata Kering berdasarkan Tes OSDI

Sampel pada penelitian ini ialah pasien Sultan Agung *Eye*Center yang bersedia menjadi sampel dan dipilih melalui metode

concecutive pada bulan Agustus 2022. Jumlah sampel pada

penelitian ini yaitu 100 sampel yang sesuai kriteria inklusi dan

eksklusi.

Tabel 4. 1 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin

| <mark>Jeni</mark> s Kelamin | Jumlah (n=100) | Presentase (100%) |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| Laki-laki | 50 | 50 |
| Perempuan | SSU 50 A | 50 |
| تح الإسلامية Total | ها 100سلطان أهم م | 100 |

Berdasarkan tabel 4.1 menunjukan distribusi sampel menurut jenis kelamin. Sampel laki-laki sebanyak 50 orang (50%) dan sampel perempuan total 50 orang (50%) .

Tabel 4. 2 Distribusi Frekuensi Mata Kering Berdasarkan Tes OSDI

| Jumlah (n=100) | Presentase (100%) | | |
|-----------------------|-------------------|--|--|
| 81 | 81 | | |
| 19 | 19 | | |
| 100 | 100 | | |
| | 81 19 | | |

Berdasarkan tabel 4.2 menunjukan bahwa hasil sampel yang mengalami mata kering sebanyak 81 orang (81%) dan sampel dengan keadaan mata normal berjumlah 19 orang (19%).

Tabel 4. 3 Distribusi Jenis Kelamin Berdasarkan Mata Kering Tes OSDI

| Jenis Kelamin | Mata Kering Mata Nor | | a Normal | nal Total | | |
|---------------|----------------------|----|----------|-----------|----|-----|
| | n | % | n | % | n | % |
| Laki-laki | 45 | 90 | 5 | 10 | 50 | 100 |
| Perempuan | 36 | 72 | 14 | 28 | 50 | 100 |

Berdasarkan tabel 4.3 menunjukan distribusi sampel menurut jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan Tes OSDI di Sultan Agung *Eye Center* Rumah Sakit Sultan Agung Semarang. Sampel Laki-laki yang mengalami mata kering sebanyak 45 orang (90%) sedangkan dalam keadaan mata normal sebanyak 5 orang (10%). Sampel perempuan yang mengalami mata

kering sebanyak 36 orang (72%) sedangkan dalam keadaan mata normal sebanyak 14 orang (28%).

Tabel 4. 4 Rerata nilai Tes OSDI dan Usia

| Jenis Kelamin | Rerata Nilai Tes | Rerata Usia (tahun) | | | | | |
|---------------|--------------------|---------------------|--|--|--|--|--|
| | OSDI | | | | | | |
| Laki-laki | 31,5200 ± 16,91062 | 54,5000 ± 11,18901 | | | | | |
| Perempuan | 27,8200 ± 19,03562 | 44,0400 ± 2,94826 | | | | | |

Berdasarkan tabel 4.4 menunjukan nilai rerata tes OSDI pada laki-laki 31,5200 dan perempuan 27,8200 dengan usia rerata 54,5000 tahun pada laki-laki dan 44,0400 tahun pada perempuan.

4.1.2. Analisis Bivariat Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Mata Kering Berdasarkan Tes OSDI

Hasil dari analisis bivariat tentang hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung Eye Center Rumah Sakit Sultan Agung Semarang sebagai berikut

Tabel 4. 5 Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Mata Kering Berdasarkan Tes OSDI

| | Mata | Mata | Total | р | r | CI 95% |
|-----------|--------|--------|-------|-------|-------|-------------------|
| | Kering | Normal | | | | Lower- Upper |
| | n | n | n | | | |
| Laki-laki | 45 | 5 | 50 | 0.022 | 0.224 | 1,250 |
| | 36 | 14 | 50 | 0,022 | 0,224 | (1,028- 1,521) |

Perempuan

BerdSasarkan tabel 4.5 menunjukan hasil analisis hubungan kejadian mata kering dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI menggunakan tes *Chi Square* dengan nilai p = 0,022 (p <0,05) yaitu terdapat hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI. Besar kekuatan hubungan kedua variabel yaitu 0,224 yang menunjukan kekuatan hubungan antara kedua variabel memiliki hubungan yang lemah. Nilai PR=1,250 dengan CI 95%= 1,028-1,521 yang berarti laki-laki memiliki risiko 1,250 kali mengalami kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI dibandingkan dengan perempuan di Sultan Agung *Eye Center* RSI Sultan Agung Semarang.

Tabel 4. 6 Derajat Mata kering Berdasarkan Tes OSDI

| المصية \ | Mata Kering | | | | | | |
|-----------|-------------|--------|--------|-------|-------|--|--|
| | Normal | Ringan | Sedang | Berat | Total | | |
| Laki-laki | 7 | 11 | 9 | 23 | 50 | | |
| Perempuan | 14 | 10 | 3 | 23 | 50 | | |
| Total | 21 | 21 | 12 | 46 | 100 | | |

Berdasarkan tabel 4.6 menunjukan jumlah mata kering berdasarkan derajat mata kering berdasarkan tes OSDI. Laki-laki menunjukan total mata normal 7 orang, mata kering ringan 11

orang, mata kering sedang 9 orang, dan mata kering berat 23 orang. Sedangkan pada perempuan total mata normal 14 orang, mata kering ringan 10 orang, mata kering sedang 3 orang, dan mata kering berat 23 orang.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis pada penelitian yang dilakukan di Sultan Agung Eye Center Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan total sampel sebanyak 100 orang didapatkan 45 orang laki-laki (90%) mengalami mata kering sedangkan perempuan sebanyak 36 orang (72%), hal tersebut menunjukan bahwa kejadian mata kering berdasarkan tes Ocular Surface Disease Index (OSDI) sebagian besar terjadi pada lakilaki.

Penelitian ini memiliki kriteria inklusi dan eksklusi yang berbeda dengan penelitian sebelumnya serta membatasi sampel berusia ≥40 tahun. Pada penelitian yang dilaksanakan oleh (Aljarousha *et al.*, 2018) menunjukan hasil yang sejalan dengan kriteri eksklusi yaitu operasi mata atau perawatan laser dalam 3 bulan dan sampel dengan rhematoid arthritis atau sarkoidosis menunjukan kejadian mata kering pada sampel laki-laki sebanyak 24,6% dibandingkan dengan perempuan 16,5% dengan menggunakan tes TBUT. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Aziz and Tawfik, 2020) dengan mengeksklusi sampel dengan riwayat operasi intraokular dan ekstraokular, riwayat penyakit mata sebelumnya, dan

sedang menjalani terapi mata kering menunjukan prevalensi mata kering pada usia 61-70 tahun dengan prevalensi laki-laki 48,9% dan perempuan 33,7% dan pada usia 71-80 tahun dengan persentase laki-laki 34,4% dan perempuan 29,5% dengan menggunakan tes OSDI. Pada penelitian yang dilaksanakan (Donthineni et al., 2019) dengan penegakan diagnosis menggunakan gejala mata kering ≤3 bulan seperti mata terasa kering, berpasir, iritasi, tidak nyaman, gatal, keluar cairan dan pemakaian lensa dan menggunaka tanda mata kering melalui tes FBUT <10 detik, corneal fluorescein staining >5 spot, Schirmer's test \le 10 mm/5 menit dan abnormal fungsi glandula meibom menunjukan prevalensi laki-laki 2,2% dan perempuan 1,9% pada usia 31-40 tahun serta laki-laki 1,8% dan perempuan 1,7% pada usia 71-80 tahun. Akan tetapi, pada penelitian yang dilakukan oleh (Yasir et al., 2019) menunjukan hasil berbeda yaitu pada sampel dengan usia >40 tahun dengan menggunakan McCarty Symptom Questionnaire menunjukan kejadian mata kering pada laki-laki sebesar 33% dan perempuan 57,8%. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh (Shanti et al., 2020) dengan mengeksklusi kriteria sampel yang menjalani operasi mata dan menggunakan lensa dengan prevalensi mata kering yaitu laki-laki 56,5% dan perempuan 70,8% dengan menggunakan tes OSDI.

Pada penelitian (Aljarousha *et al.*, 2018), risiko mata kering pada laki-laki ≥50 tahun meningkat karena penggunaan lensa kontak. Penelitian yang dilakukakan (Aziz and Tawfik, 2020) menunjukan prevalensi mata kering lebih tinggi pada laki-laki dipengaruhi oleh rokok. Rokok

berkorelasi dengan kerusakan epitel prekornea oleh proses peroksidasi lipid, penurunan sekresi air mata, konsetrasi MUC5AC air mata dan kepadatan sel goblet. Faktor lingkungan seperti sinar matahari, debu dan angin juga memperburuk mata kering (Yasir et al., 2019). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh (Shanti et al., 2020; Garcia-Alfaro et al., 2021) menunjukan prevalensi mata kering lebih tinggi pada perempuan disebabkan karena pada perempuan tua atau telah menopause kadar hormon estrogen dan androgen terutama dehydroepiandrostenedione (DHEA) semakin turun sehingga terjadi disfungsi kelenjar lakrimal dan meibom yang menyebabkan defisiensi cairan aqueous, penurunan produksi lipid dan perkembangan perubahan kornea dan konjungtiva sehingga terjadi mata kering. Pada penelitian ini, sampel perempuan memiliki kriteria eksklusi yaitu menopause, sehingga kadar hormon estrogen dan androgen normal dan tidak terjadi penurunan sekresi kelenjar lakrimal.

Laki-laki memiliki kecenderungan terjadi mata kering berdasarkan tes *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) dibandingkan perempuan. Berdasarkan analisis uji *Chi-square* didapatkan nilai p sebesar 0,022 (p<0,05) menunjukan terdapat hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI. Hasil ini searah dengan penelitian (Borrelli *et al.*, 2021) yang dilakukan pada 107 sampel dengan hasil uji korelasi nilai p yaitu 0,025 (p<0,05) menunjukan terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan mata kering berdasarkan tes OSDI.

Berdasarkan hasil analisis pada penelitian ini didapatkan nilai Rasio Prevalensi (RP) sebesar 1,250 yang berarti laki-laki berisiko 1,250 kali lebih besar mengalami kejadian mata kering dibandingkan perempuan berdasarkan tes Ocular Surface Idisease Index (OSDI). Hasil penelitian ini sesuai dengan (Prakash Maurya et al., 2021) yang menunjukan bahwa kejadian mata kering pada laki-laki dipengaruhi oleh regulasi kelenjar di mata oleh hormon seksual androgen yang berdampak positif pada fungsi kelenjar meibom, peningkatan seksresi lipid, kelenjar lakrimal, serta sel goblet konjungtiva dalam memproduksi mucin. Hormon androgen mempengaruhi peningkatan sekresi lipid pada glandula meibom melalui mRNA terhadap mekanisme kerja enzim 5α-reduktase yang mengkonversi testosteron menjadi dihydrotestosteron. Peningkatan ukuran glandula lakrimal melalui peningkatan DNA dan protein dipengaruhi oleh hormon androgen sehingga terjadi peningkatan sekresi immunoglobulin A dan glikoprotein pada sel acinar. Produksi mucin pada sel goblet konjungtiva dipengaruhi oleh hormon androgen melalui peningkatan kadar gen protein MUC5A dan MUC 1,4, dan 6 yang membentuk lapisan mukosa film hidrofilik pada air mata. Defisiensi hormon androgen menyebabkan disfungsi kelenjar meibom yang berdampak pada rendahnya kadar air mata sehingga mudah terjadi evaporasi permukaan mata dan terjadi mata kering. Defisiensi androgen mulai terjadi pada usia 30 tahun dengan tingkat penurunan 1% pertahun dan mengalami titik puncak pada usia 80 tahun serta prevalensi terbanyak pada usia 60 tahun sebanyak 50% (AshghaliFarahani et al., 2021). Sedangkan kejadian mata kering pada perempuan diperankan oleh hormon estrogen dan progesteron. Hormon estrogen dan progesteron menghambat produksi lipid dengan mengubah dalam bentuk poten dihydrotestosterone. Estrogen mempengaruhi terjadi inflamasi pada kelenjar lakrimal melalui peningkatan kadar enzim proteolitik, MMP 2 dan 9 serta penurunan infiltrasi limfosit. Penurunan estrogen dan progesteron pada lansia meningkatkan sitokin proinflamasi di kelenjar lakrimal dan permukaan okular melalui sitoin dan MMP, fibrosis, atrofi kelenjar lakrimal, penurunan jumlah sel goblet konjungtiva, dan rentan metaplasia squamous (Prakash Maurya et al., 2021).

Berdasarkan hasil analisis hubungan keeratan anatara kedua variabel, nilai p 0.022 (p<0.05) yang menandakan terdapat hubungan yang bermakna, serta nilai r = 0.224 yang berarti hubungan kedua variabel memiliki kekuatan yang lemah. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Shanti *et al.*, 2020) yaitu jenis kelamin memiliki hubungan yang signifikan dengan mata kering dengan nilai p 0.001 (p<0.05).

Pada penelitian ini rerata nilai tes OSDI pada laki-laki berusia $54,5000 \pm 11,18901$ tahun yaitu $31,5200 \pm 16,91062$, sedangkan pada perempuan rerata nilai tes OSDI pada usia $44,0400 \pm 2,94826$ tahun yaitu $44,0400 \pm 2,94826$. Hal ini menunjukan perbedaan rentang usia mempengaruhi hasil dari diagnosis mata kering, yang mungkin

mempengaruhi kadar hormon androgen, estrogen dan progesteron penyebab mata kering.

Terdapat beberapa keterbatasan yaitu tidak semua variabel dikendalikan seperti tempat tinggal sampel, kebiasaan merokok dan screentime yang berbeda satu sama lain. Selain itu, pada penelitian ini penegakan diagnosis hanya menggunakan tes OSDI yang hanya menilai gejala tanpa mengkonfirmasi dengan pemeriksaan mata kering lain. Perbedaan usia antara laki-laki dan perempuan juga terlampau jauh dengan usia laki-laki mencapai 79 tahun dan perempuan hanya 51 tahun, sehingga walaupun telah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi diduga perbedaan tersebut mempengaruhi kadar hormon androgen, estrogen dan progesteron yang menyebabkan prevalensi mata kering pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan.



BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan pada penelitian ini, berikut adalah kesimpulan yang diambil dari penelitian berjudul Hubungan Jenis Kelamin dengan Kejadian Mata Kering Berdasarkan Tes OSDI sebagai berikut:

- a. Terdapat hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung Eye Center.
- b. Presentase risiko jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung *Eye Center* yaitu 45% lakilaki dan 36% perempuan.
- c. Besar kekuatan hubungan jenis kelamin dengan kejadian mata kering berdasarkan tes OSDI di Sultan Agung *Eye Center* yaitu r = 0,224.

5.2. Saran

- a. Penelitian lanjutan yang serupa dengan membatasi rentang usia subjek pada laki-laki dan perempuan.
- b. Perlu dilakukan penelitian dengan mengendalikan tempat tinggal,
 kebiasaan merokok dan *screentime*.

DAFTAR PUSTAKA

- Akil, H. *et al.* (2015) 'Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis in the pediatric population', *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 22(4), pp. 467–471. doi: 10.4103/0974-9233.167814.
- Akpek, E. K. *et al.* (2019) 'Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®', *Ophthalmology*, 126(1), pp. P286–P334. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.023.
- Alanazi, S. A. *et al.* (2019) 'Effects of short-term oral vitamin A supplementation on the ocular tear film in patients with dry eye', *Clinical Ophthalmology*, 13, pp. 599–604. doi: 10.2147/OPTH.S198349.
- Aljarousha, M. *et al.* (2018) 'Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Disease in Kuantan, Malaysia', *Makara Journal of Health Research*, 22(1), pp. 27–33. doi: 10.7454/msk.v22i1.8749.
- Ashghali-Farahani, M. *et al.* (2021) 'Androgen deficiency in aging males: Translation and validation study of the iranian version', *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 26(2), pp. 144–149. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR-209-20.
- Aziz, B. and Tawfik, C. (2020) 'Prevalence of dry eye disease among healthy Egyptian population', *Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*, 113(4), p. 133. doi: 10.4103/ejos.ejos_29_20.
- Barabino, S. (2022) 'Is dry eye disease the same in young and old patients? A narrative review of the literature', *BMC Ophthalmology*, 22(1), pp. 4–9. doi: 10.1186/s12886-022-02269-2.
- Borm, C. D. J. M. *et al.* (2019) 'How i do it: The Neuro-Ophthalmological Assessment in Parkinson's Disease', *Journal of Parkinson's Disease*, 9(2), pp. 427–435. doi: 10.3233/JPD-181523.
- Borrelli, M. *et al.* (2021) 'Gender-Specific Differences in Signs and Symptoms of Dry Eye Disease', *Current Eye Research*, 46(3), pp. 294–301. doi: 10.1080/02713683.2020.1801758.
- CDC (2019) 'Conjunctivitis (Pink Eye) Treatment When to Seek Medical Care'. Available at: https://www.cdc.gov/conjunctivitis/about/treatment.html#:~:text=Most cases of viral conjunctivitis,or more to clear up.
- Chidambaram, J. D. *et al.* (2017) 'Persistence of innate immune pathways in late stage human bacterial and fungal keratitis: results from a comparative transcriptome analysis', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(MAY), pp. 1–14. doi: 10.3389/fcimb.2017.00193.
- Dana, R. et al. (2019) 'Estimated Prevalence and Incidence of Dry Eye Disease

- Based on Coding Analysis of a Large, All-age United States Health Care System', *American Journal of Ophthalmology*, 202, pp. 47–54. doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.026.
- Donthineni, P. R. *et al.* (2019) 'Incidence, demographics, types and risk factors of dry eye disease in India: Electronic medical records driven big data analytics report I', *Ocular Surface*, 17(2), pp. 250–256. doi: 10.1016/j.jtos.2019.02.007.
- Garcia-Alfaro, P. *et al.* (2021) 'Dry eye disease symptoms and quality of life in perimenopausal and postmenopausal women', *Climacteric*, 24(3), pp. 261–266. doi: 10.1080/13697137.2020.1849087.
- Guo, L. W. and Akpek, E. K. (2020) 'The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function', *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-2), pp. 1611–1615. doi: 10.3906/sag-2002-143.
- Harlan, J. and Sutjiati, R. (2018) *Metode Penelitian Kesehatan*, *PENERBIT GUNADARMA*. Jakarta.
- Jansen, J. A., Kuswidyati, C. and Chriestya, F. (2021) 'Association between screen time and dry eye symptoms', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 12(2), pp. 144–150. doi: 10.20885/JKKI.Vol12.Iss2.art7.
- Jian, S. *et al.* (2020) 'Inflammatory Mechanism of Total Flavonoids of Chrysanthemum and Medicated Serum on Castrated Dry Eye Animal and Cell Models', *Digital Chinese Medicine*, 3(4), pp. 283–296. doi: 10.1016/j.dcmed.2020.12.007.
- Kawashima, M. (2018) 'Systemic health and dry eye', *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(14 Special Issue), pp. DES138–DES142. doi: 10.1167/iovs.17-23765.
- Khurana, A. K. (2015) *Comprehensive Ophthalmology-Diseases of the Retina*. Sixth edit. New Delhi, India: Jaypee, 2015.
- Koh, S. (2020) 'Contact lens wear and dry eye: Beyond the known', *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 9(6), pp. 498–504. doi: 10.1097/APO.000000000000329.
- Leonardi, A., Flamion, B. and Baudouin, C. (2017) 'Keratitis in Dry Eye Disease and Topical Ciclosporin A', *Ocular Immunology and Inflammation*, 25(4), pp. 577–586. doi: 10.1080/09273948.2016.1276933.
- Lubis, R. R. and Gultom, M. T. H. (2018) 'The correlation between daily lens wear duration and dry eye syndrome', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(5), pp. 829–834. doi: 10.3889/oamjms.2018.215.
- Matossian, C. *et al.* (2019) 'Dry eye disease: Consideration for women's health', *Journal of Women's Health*, 28(4), pp. 502–514. doi: 10.1089/jwh.2018.7041.

- Naderi, K., Gormley, J. and O'Brart, D. (2020) 'Cataract surgery and dry eye disease: A review', *European Journal of Ophthalmology*, 30(5), pp. 840–855. doi: 10.1177/1120672120929958.
- Nijm, L. M. *et al.* (2020) 'Understanding the dual dilemma of dry eye and glaucoma: An international review', *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 9(6), pp. 481–490. doi: 10.1097/APO.000000000000327.
- Okumura, Y. *et al.* (2020) 'A review of dry eye questionnaires: Measuring patient-reported outcomes and health-related quality of life', *Diagnostics*, 10(8), pp. 1–21. doi: 10.3390/diagnostics10080559.
- Prakash Maurya, R. *et al.* (2021) 'Sex hormones and dry eye disease: Current update', *IP International Journal of Ocular Oncology and Oculoplasty*, 7(2), pp. 139–150. doi: 10.18231/j.ijooo.2021.029.
- Riorda-Eva, P. and Augsburger, J. J. (2018) Vaughan & Asbury's General Ophthalmology, 19e. New York: New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC., ©2018.
- Ryu, K. J. et al. (2021) 'Short-term therapeutic effects of topical corticosteroids on refractory dry eye disease: Clinical usefulness of matrix metalloproteinase 9 testing as a response prediction marker', Clinical Ophthalmology, 15, pp. 759–767. doi: 10.2147/OPTH.S300047.
- Shanti, Y. et al. (2020) 'Prevalence and associated risk factors of dry eye disease in 16 northern West bank towns in Palestine: A cross-sectional study', BMC Ophthalmology, 20(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12886-019-1290-z.
- Singh, A. D. (2015) Dry Eye A Practical Approach Essentials in Ophthalmology. Edited by C. Chan. Cleveland, OH: Springer; Softcover reprint of the original 1st ed. 2015 edition.
- Sugiyono (2017) Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D. Bandung: Alfabeta, CV.
- Tavakoli, A. and Flanagan, J. L. (2019) 'The case for a more holistic approach to dry eye disease: Is it time to move beyond antibiotics?', *Antibiotics*, 8(3), pp. 1–23. doi: 10.3390/antibiotics8030088.
- Tsubota, K. *et al.* (2020) 'A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society', *Eye & contact lens*, 46(January), pp. S2–S13. doi: 10.1097/ICL.0000000000000643.
- Wang, L., Xie, Y. and Deng, Y. (2021) 'Prevalence of dry eye in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis', *BMJ Open*, 11(9). doi: 10.1136/bmjopen-2020-047081.
- Yasir, Z. H. *et al.* (2019) 'Prevalence and Determinants of Dry Eye Disease among 40 Years and Older Population of Riyadh (Except Capital)', pp.

27–32. doi: 10.4103/meajo.MEAJO.

Zhu, D. *et al.* (2019) 'Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data', *The Lancet Public Health*, 4(11), pp. e553–e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.

