

HUBUNGAN USIA DENGAN KEJADIAN MATA KERING BERDASARKAN TES SCHIRMER

Studi Observasional Analitik Pada Pasien di Sultan Agung Eye Center

Skripsi

Sebagai salah satu syarat mencapai gelar

Sarjana Kedokteran FK UNISSULA



Oleh :

Inayah Wulandari

30101900101

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

Semarang

2022

SKRIPSI
HUBUNGAN USIA DENGAN KEJADIAN MATA KERING
BERDASARKAN TES SCHIRMER
Studi Observasional Analitik Pada Pasien di Sultan Agung Eye Center

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Inayah Wulandari

30101900101

Telah disetujui dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 14 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

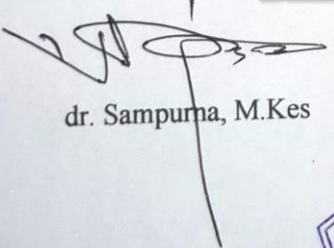
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

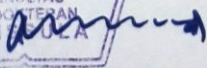

dr. Nika Bellarinatasari, Sp.M., M.Sc
Pembimbing II


dr. Atik Rahmawati, Sp.M
Anggota Tim Penguji II


dr. Sampurna, M.Kes


dr. Bagas Widhyanto, M.Biomed

Semarang, 04 November 2022
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,


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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Inayah Wulandari

NIM : 30101900101

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“HUBUNGAN USIA DENGAN KEJADIAN MATA KERING
BERDASARKAN TES SCHIRMER Studi Observasional Analitik
Pada Pasien di Sultan Agung Eye Center”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 22 Oktober 2022



Inayah Wulandari

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Inayah Wulandari
NIM : 30101900101
Program Studi : Kedokteran Umum
Fakultas : Kedokteran
Alamat Asal : Jl. raya ambowetan RT 01/RW 01,
Kecamatan Ulujami, Kabupaten Pemalang,
Provinsi Jawa Tengah
No. Hp/Email : inayah.wulandari22@std.unissula.ac.id
Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“HUBUNGAN USIA DENGAN KEJADIAN MATA KERING
BERDASARKAN TES SCHIRMER Studi Observasional Analitik
Pada Pasien di Sultan Agung Eye Center”**

dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif untuk disimpan dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikan di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama masih tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung probadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 22 Oktober 2022


METERAI TEMPEL
4B3AKX141657538
Inayah Wulandari

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warakhmatullahi Wabarakatuh,

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat, nikmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer (Studi observasional analitik pada pasien di sultan agung eye center)” ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.

Skripsi ini dibuat sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Terelesaikannya penyusunan skripsi ini tidak luput dari proses bimbingan, proses perizinan, dan bantuan dari pihak Sultan Agung *Eye Center* RSI Sultan Agung. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terimakasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH., 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 I dan II yang telah sabar membimbing, memberikan ilmu, dan meluangkan waktunya untuk membimbing penulis, dalam penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan tepat waktu.
3. dr. Atik Rahmawati, Sp.M dan dr. Bagas Widiyanto, M.Biomed selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktunya untuk menguji, mengarahkan dan memberi saran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

4. Sultan Agung Eye Center RSI Sultan Agung beserta staf (bu Methana PI), yang telah membantu selama proses penelitian mulai dari awal hingga akhir penelitian di Sultan Agung Eye Center RSI Sultan Agung.
5. Orang tua penulis Bapak Masrofi dan Ibu Nur Asiyah. yang telah memberikan do'a, kasih sayang, memberi semangat dan memfasilitasi penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Pasangan seperjuangan Alif Sirajuddin Al-Azizi yang telah membantu dan memberikan dukungan selama proses skripsi ini.
7. Sahabat seperjuangan di FK Unissula Pradita Bella Riski Saputri, Bela Sisgiantika, Wahyu Wilda dan semua yang tidak bisa saya sebutkan satu - persatu, yang telah membantu dan memberikan dukungan selama ini.
8. Keluarga besar LPM Transferin yang telah memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Keluarga besar Vorticosa 2019 yang telah berbagi semangat, do'a, dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini yang tidak bisa saya sebutkan satu - persatu
11. Terimakasih untuk diri sendiri karena sudah berjuang, tetap semangat dan pantang menyerah dalam menyelesaikan skripsi ini.

Sebagai penghujung kata penulis, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat kepada semua pihak.

Wassalamualaikum Warakhmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 22 Oktober 2022

Inayah Wulandari



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH.....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH	xiv
INTISARI.....	xvi
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat.....	4
1.4.1. Manfaat teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat praktis.....	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Kejadian mata kering.....	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Air Mata.....	6
2.1.2.1. Lapisan Air Mata	6
2.1.3. Faktor risiko.....	8
2.1.3.2. Lelaki	9
2.1.3.3. Lasik dan bedah refraktif	9

2.1.3.4.	Defisiensi vitamin A	9
2.1.3.9.	Merokok	11
2.1.3.10.	Layar Gawai	12
2.1.3.11.	Faktor Risiko Kejadian Mata Kering	12
2.1.4.	Etiologi.....	13
2.1.5.	Patofisiologi.....	15
2.1.6.	Pemeriksaan Kejadian mata kering.....	16
2.2	Usia.....	20
2.3	Hubungan Usia dengan Kejadian Mata Kering	20
2.4	Kerangka Teori`	24
2.5.	Kerangka Konsep	25
2.6.	Hipotesis	25
BAB III.		26
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	26
3.2	Variabel dan Definisi Operasional	26
3.2.1.	Variabel Penelitian	26
3.2.2.	Definisi Operasional	26
3.3	Populasi dan Sampel.....	27
3.3.1.	Populasi Penelitian	27
3.3.2.	Sampel Penelitian	27
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.4.1.	Alat Penelitian	29
3.4.2.	Bahan Penelitian	29
3.5	Cara Penelitian.....	29
3.5.1.	Perencanaan	29
3.5.2.	Pelaksanaan penelitian	29
3.5.3	Alur penelitian	30
3.6	Tempat dan Waktu.....	31
3.6.1.	Tempat	31
3.6.2.	Waktu.....	31
3.7	Teknik Analisis Data	31

BAB IV	34
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	34
BAB V	41
5.1 Kesimpulan.....	41
5.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tiga lapisan air mata yang pada kornea	6
Gambar 2. 2 Klasifikasi Mata Kering Menurut Asia Dry Eye Society).....	15
Gambar 2. 3 Tes Schirmer	17
Gambar 2. 4 Kerangka Teori Penelitian	24
Gambar 2. 5 Kerangka Konsep Penelitian.....	25



DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Tabel rasio pravelens.....	32
Tabel 4. 1 Karakteristik Sampel Penelitian	34
Tabel 4. 2 Hasil Rerata Panjang Schirmer (mm) pada masing-masing kelompok usia.....	35
Tabel 4. 3 Hasil Kejadian mata kering pada masing-masing kelompok usia.....	36
Tabel 4. 4 Hasil Korelasi Koefisien kontingensi	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik.....	44
Lampiran 2. Ethical Clearance.....	46
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian	47
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian	51
Lampiran 5. Informed Consent	52
Lampiran 6. Kuesioner Penelitian.....	56
Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian.....	57
Lampiran 8. Surat Undangan Hasil Skripsi.....	59



DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ICAM – 1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IgE	: <i>Imunoglobulin E</i>
TH 2	: <i>T Helper 2</i>
SSRI	: <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
HTLV 1	: <i>Human T-Lymphotropic Virus Type 1</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency</i>
ECCE	: <i>Extracapsular Cataract Extraction</i>
TFOS DEWS II	: <i>Tear Film And Ocular Surface Society Dry Eyes Workshop II</i>
ADDE	: <i>Aqueous Deficient Dry Eye</i>
EDE	: <i>Evaporative Dry Eyes</i>
ADES	: <i>Asia Dry Eyes Society</i>
GVHD	: <i>Graft Versus Host Disease</i>
OCP	: <i>Ocular Cicatricial Pemphigoid</i>
MGD	: <i>Meibomian Gland Dysfunction</i>
MAP	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>

NF- κ B	: <i>Nuclear Factor-κB</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metal-Loproteinases 9</i>
TBUT	: <i>Tear Film Break-Up Time</i>
OSDI	: <i>Ocular Surface Disease Index</i>
PM	: <i>Particulate Matter</i>
NADPH	: <i>Nikotinamid adenine dinukleotid fosfat</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
APC	: <i>Antigen presenting cells</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
PPR _s	: <i>Pattern recognition receptors</i>

INTISARI

Kejadian mata kering memiliki jumlah penderita yang tinggi di dunia dan disebabkan oleh beberapa faktor seperti jenis kelamin dan usia. Usia muda dapat menderita kejadian mata kering disebabkan oleh pengguna gawai, blefaritis, merokok. Usia tua dapat menderita kejadian mata kering disebabkan oleh penurunan fungsi organ mata dan penyakit neurodegeneratif. Usia yang meningkat menyebabkan berkurangnya lapisan aqueos dan lapisan lipid sehingga terjadi penurunan keterbasahan pada permukaan mata. Penelitian ini untuk mengetahui hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer di *Sultan Agung Eye Center*.

Metode penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*, menggunakan subjek uji dengan pengunjung *Sultan Agung Eye Center* sebanyak 58 orang berjenis kelamin lelaki yang terbagi menjadi 29 kelompok usia tua (>40 tahun), dan 29 kelompok usia muda (<40 tahun). Subjek uji sebanyak 58 orang di anamnesis, kemudian dilakukan tes schirmer. Strip Schirmer diamati keterbasahannya, apabila $\leq 10\text{mm}$ maka disebut mata kering, dan $>10\text{mm}$ maka disebut mata normal.

Hasil pengukuran 58 orang menunjukkan 5 orang (17%) menderita kejadian mata kering pada usia muda, sedangkan 23 orang (79%) menderita kejadian mata kering pada usia tua. Data hasil penelitian dianalisis dengan uji Chi Square ($p < 0,05$) yang menunjukkan terdapat hubungan usia dan mata kering. Selanjutnya dilakukan uji korelasi koefisien kontingensi menunjukkan bahwa semua kelompok memiliki hubungan yang bermakna yaitu 0,000 ($p < 0,05$). Kuat hubungan menunjukkan sedang dengan nilai r yaitu 0,528 (0,4-0,6). Rasio prevalensi menunjukkan usia menyebabkan kejadian mata kering dengan nilai RP yaitu 4,600 ($RP > 1$).

Kesimpulan penelitian ini, terdapat hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

KATA KUNCI : Usia, Kejadian Mata Kering, Tes Schirmer

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kejadian mata kering adalah suatu penyakit mata dengan jumlah penderita yang tinggi di dunia. Kejadian mata kering merupakan sebuah penyakit multifaktor disebabkan oleh lapisan air mata yang tidak stabil, peradangan, dan osmolaritas yang berlebihan (Casey, 2021). Usia menjadi salah satu faktor utama yang menimbulkan kejadian mata kering. Penuaan menyebabkan penurunan fungsi organ mata dan terjadi peningkatan osmolaritas. Usia muda dapat mengalami kejadian mata kering, hal ini dikarenakan oleh perkembangan teknologi. Orang dengan usia muda dituntut untuk berinteraksi dengan layar gawai secara lebih lama. Penelitian oleh Justin Parent (2016) menyatakan penggunaan gawai pada usia anak-anak hingga dewasa muda mengalami peningkatan sejak tahun 1999, berawal hanya lima jam perhari menjadi minimal delapan jam perhari. Penelitian oleh Mehmood (2017) menyatakan penggunaan gawai yang lama diusia muda menjadi faktor paling berpengaruh dalam timbulnya kejadian mata kering (Mehmood *et al.*, 2017). Kejadian mata kering dapat dideteksi dengan berbagai cara, salah satunya dengan menggunakan tes schirmer, sehingga dapat mendeteksi lebih awal kejadian mata kering yang disebabkan oleh usia yang meningkat (Mannis, 2016).

Prevalensi kejadian mata kering pada Asia Tenggara sebesar 52,4%, angka tersebut menunjukkan cukup tinggi daripada di Eropa dengan angka 20% (Casey, 2021). Studi lain yang berkaitan dengan usia dilakukan di Australia melaporkan bahwa 16,3% pasien dengan usia 40 sampai 97 tahun mengalami kejadian mata kering (Akpek *et al.*, 2019). Prevalensi kejadian mata kering pada pria berusia 50 tahun sebesar 3,9%, mengalami peningkatan hingga 7,7% pada usia 80 tahun, sedangkan pada wanita berusia 50 tahun memiliki prevalensi 5,7%, meningkat 9,8% pada usia 75 tahun (Akpek *et al.*, 2019). Pada lanjut usia angka prevalensi menjadi dua kali lebih banyak dan tingkat keparahan semakin tinggi karena proses degenerasi pada orang lanjut usia, jika tidak ditangani dapat menimbulkan gejala berat seperti kerusakan pada kornea dan menimbulkan komplikasi contoh keratitis, ulkus kornea, dan munculnya jaringan parut yang berpotensi menyebabkan kebutaan (Mark I. Golden ; Jay J. Meyer ; Bhupendra C. Patel ., 2021).

Jenis kelamin dan usia merupakan faktor yang menyebabkan timbulnya kejadian mata kering (Cholin Chan, 2018). Jenis kelamin berhubungan dengan hormon seks pada wanita dan lelaki. Hormon pada lelaki banyak dipengaruhi oleh hormon androgen. Hormon androgen pada laki-laki akan berpengaruh pada rangsangan sekresi kelenjar lakrimal (Prakash Maurya *et al.*, 2021). Wanita memiliki siklus menstruasi yang dipengaruhi oleh beberapa hormon seperti estrogen dan progesterone. Siklus menstruasi memiliki jumlah kadar estrogen relatif rendah, kondisi

seperti ini yang berlangsung lama menyebabkan penipisan lapisan aqueous (Prakash Maurya *et al.*, 2021), sehingga sampel yang digunakan hanya lelaki. Usia yang meningkat menyebabkan akumulasi stress oksidatif (Sharma and Hindman, 2014). ROS didalam tubuh meningkat dan tidak terjadi peningkatan zat antioksidan didalam tubuh. ROS yang diproduksi secara besar akan memicu kerusakan DNA, kematian sel, penumpukan sitokin proinflamasi sehingga menimbulkan kerusakan jaringan mata berupa kehilangan sel goblet dan memicu timbulnya kejadian mata kering (Sharma and Hindman, 2014a).

Rumah Sakit Islam Sultan Agung memiliki layanan unggulan Sultan Agung *Eyes Center* dan jumlah pasien Sultan Agung *Eyes Center* relatif banyak sehingga representatif untuk penelitian. Berdasarkan uraian diatas pasien dapat dilakukan penelitian “Hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes Schirmer”. Hasil penelitian tersebut diharapkan dapat memberikan masukan pada Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang selama ini belum pernah dilakukan penelitian tentang hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes Schirmer pada pasien di Sultan Agung *Eyes Center*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer di Sultan Agung *Eye Center*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui jumlah penderita kejadian mata kering berdasarkan usia.

1.3.2.2. Mengetahui hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

1.3.2.3. Mengetahui pengaruh usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

1.3.2.4. Mengetahui keeratan hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat teoritis

Sebagai bahan referensi untuk penelitian berikutnya mengenai hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

1.4.2. Manfaat praktis

Memberikan masukan dan informasi kepada Rumah Sakit Islam Sultan Agung serta masyarakat bahwa usia mempengaruhi kejadian mata kering sehingga dapat dipakai sebagai bahan edukasi faktor risiko kejadian mata kering.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kejadian mata kering

2.1.1. Definisi

Kejadian mata kering merupakan sebuah penyakit multifaktor yang disebabkan oleh oleh lapisan air mata yang tidak stabil, peradangan, osmolaritas yang berlebihan, neurosensori yang berlebihan (Casey, 2021). Penderita akan mengeluhkan sering merasakan gatal pada mata dan terasa ada sensasi benda asing seperti pasir, gejala lain seperti sekresi lendir yang berlebihan, produksi air mata yang tidak mencukupi, sensasi terbakar, kemerahan, nyeri di daerah mata, kelopak mata sukar di gerakkan (Riorda-Eva dan Augsburg, 2018).

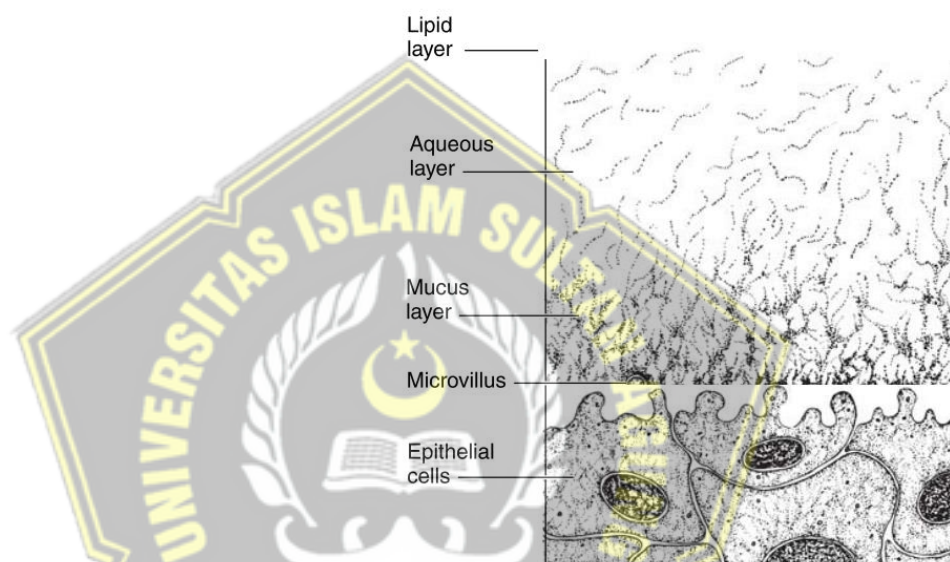
Penderita kejadian mata kering dapat mengalami gejala lebih berat, hal itu disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya efek pengobatan sistemik dapat menurunkan produksi air mata, kondisi lingkungan menyebabkan ketidakstabilan lapisan air mata. Penderita yang memiliki gejala berat ketika tidak diobati akan menjadi penyakit kronis dan menimbulkan komplikasi seperti terdapat jaringan parut pada kornea, keratinisasi pada permukaan mata, ulkus kornea dan terjadi penurunan penglihatan (Akpek *et al.*, 2019).

2.1.2. Air Mata

2.1.2.1. Lapisan Air Mata

Lapisan air mata terdiri dari tiga lapisan yaitu lapisan lipid, lapisan aqueous, dan lapisan mucus (Mannis, 2016).

Gambar 2. 1 Tiga lapisan air mata yang pada kornea



(Riorda-Eva dan Augsburg, 2018)

2.1.2.2. Lapisan lipid

Lapisan lipid disekresi oleh kelenjar meibom dan produksi lapisan lipid akan meningkat ketika berkedip. Lapisan lipid terdiri dari polar dan non polar. Lipid polar mengandung fosfolipid dan terikat pada *lipocalin*. Lipid polar adalah protein kecil yang memiliki fungsi untuk mengikat molekul hidrofobik dan berpengaruh terhadap viskositas air mata. Lipid non polar mengandung lilin, ester kolesterol dan trigliserid (Mannis, 2016).

Lapisan lipid memiliki fungsi mengurangi terjadinya penguapan pada lapisan *aqueous* dan mempertahankan ketebalan pada lapisan air mata (Mannis, 2016).

2.1.2.3. Lapisan aqueous

Lapisan aqueous di sekresi oleh kelenjar lakrimal. Hal ini terjadi sebagai respon ketika ada stimulasi sensorik dari kornea dan konjungtiva serta ketika terjadi inflamasi pada permukaan mata. Lapisan *aqueous* terdiri dari air, elektrolit, mucin, protein, faktor pertumbuhan dari kelenjar lakrimal, sitokin proinflamasi (Mannis, 2016).

Lapisan aqueous memiliki fungsi sebagai antibakteri karena mengandung protein seperti immunoglobulin A, lisozim dan laktoferin serta memiliki fungsi untuk membersihkan debris (Mannis, 2016).

2.1.2.4. Lapisan mukus

Lapisan mukus diproduksi oleh sel goblet konjungtiva dan kelenjar lakrimal. Lapisan mukus mengandung glikoprotein dengan berat molekul tinggi dan digunakan sebagai transport membrane (Mannis, 2016).

Lapisan mukus memiliki fungsi untuk membasahi permukaan mata dengan mengubah sel epitel kornea dari permukaan hidrofobik menjadi hidrofilik, dan berfungsi sebagai pelumasan (Mannis, 2016).

2.1.2.5. Sekresi Dan Eliminasi Air Mata

Air mata dipengaruhi oleh sekresi dasar dan sekresi refleks. Sekresi dasar terdiri dari glandula meibom merupakan lapisan terluar berupa lapisan lipid berfungsi untuk mengurangi penguapan, kelenjar krause dan kelenjar wolfring merupakan lapisan tengah berfungsi untuk antimikroba, lapisan musin merupakan lapisan dalam berfungsi untuk menstabilkan lapisan air mata, kelenjar lakrimal berfungsi membantu sekresi dasar (Denniston Alastair K.O., 2018).

Sekresi refleks dipengaruhi oleh kelenjar lakrimal utama dan distimulasi oleh parasimpatis. Aliran air mata dimulai dari ampulla akan melewati canaliculus lacrimal atas dan bawah menuju saccus lacrimalis dan berakhir pada ductus nasolakrimalis (Denniston Alastair K.O., 2018).

2.1.3. Faktor risiko

2.1.3.1. Usia

Usia semakin meningkat menyebabkan akumulasi kadar ROS dalam tubuh meningkat dan menurunkan zat antioksidan dalam tubuh. Zat antioksidan yang berkurang akan menimbulkan kerusakan sel. Kerusakan sel terjadi pada kelenjar lakrimal, sehingga mengalami perubahan fungsi dan struktur seperti sel asinar akan mengalami atrofi, sel inflamasi meningkat seperti sel mast dan limfosit (Chan, 2018). Kerusakan sel terjadi pada sel goblet yang menghasilkan musin dan terjadi apoptosis pada sel konjungtiva, sehingga keterbasahan pada

permukaan mata akan menurun dan serta sel epitel akan mengalami kerusakan yang merata (Rusciano *et al.*, 2018).

2.1.3.2. Lelaki

Hormon yang dimiliki lelaki lebih stabil dibandingkan wanita. Lelaki memiliki hormon androgen dengan reseptor pada kelenjar lipid glandula meibom dan kelenjar lakrimal. Reseptor androgen disebut sebagai *Androgen binding sites*, yang menjaga struktur dan fungsi dari kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom (Azcarate *et al.*, 2014). Hormon androgen pada laki-laki akan berpengaruh pada sekresi kelenjar lakrimal berupa peningkatan kadar protein dan DNA sehingga akan merangsang sekresi kelenjar lakrimal (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

2.1.3.3. Lasik dan bedah refraktif

Lasik menimbulkan bentuk kornea berubah sehingga akan mempengaruhi gesekan antara kornea dan kelopak mata serta menimbulkan ketidakstabilan air mata. Lasik dengan alat laser femtosecond akan terjadi kerusakan sel goblet konjungtiva dan penurunan sekresi musin (Toda, 2018).

2.1.3.4. Defisiensi vitamin A

Defisiensi vitamin A pada *dry eye* (xerophthalmia) disebabkan karena terdapat penurunan sel goblet konjungtiva serta penurunan musin sehingga akan terjadi ketidakstabilan pada lapisan air mata dan penurunan pada *tear break-up time* (Chan, 2018).

2.1.3.5. Obat topikal

Obat topikal seperti salep dapat menyebabkan mata kering, tetapi tergantung dari jangka waktu yang digunakan. Obat topikal ketika digunakan dalam jangka pendek menyebabkan keseimbangan lapisan air mata menurun dan permeabilitas sel epitel akan meningkat, pada penggunaan jangka panjang akan terjadi reaksi inflamasi yang ditandai dengan peningkatan ekspresi *human leukocyte antigen-DR* (HLA-DR) dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) yang akan terjadi kerusakan sel, kematian sel, kehilangan sel goblet, penurunan ekspresi *mucin 5AC* (MUC5AC) dan keterbasahan pada permukaan mata semakin rendah (Chan, 2015).

2.1.3.6. Anestesi Topikal

Anestesi topikal dapat menyebabkan mata kering melalui dua cara, yang pertama dengan mengurangi sekresi kelenjar lakrimal dan yang kedua dengan mengurangi berkedip pada mata. Anestesi topikal yang digunakan dalam jangka panjang dapat menimbulkan keratitis neurotrophic dan perforasi kornea (Chan, 2015).

2.1.3.7. Lensa Kontak

Lensa kontak yang digunakan dalam jangka panjang dapat menyebabkan perubahan epitel dan sebagai penanda pada permukaan mata terdapat inflamasi. Lensa kontak dapat menyebabkan lapisan lipid pada lapisan air mata menjadi tipis, penipisan lapisan air mata lebih cepat terjadi, peningkatan penguapan (Chan, 2015).

2.1.3.8. Konjungtivitis Alergi

Konjungtivitis alergi memiliki tiga bentuk yaitu konjungtivitis alergi musiman, keratokonjungtivitis vernal, keratokonjungtivitis atopik. Keratokonjungtivitis alergi musiman ketika terjadi paparan antigen pada host akan mengeluarkan degranulasi sel mast berupa IgE disertai dengan sitokin inflamasi. *T helper 2* (Th2) akan mengaktivasi permukaan mata. Permukaan mata yang telah teraktivasi bermula dari konjungtiva dan dilanjutkan pada sel epitel kornea. *T helper 2* (Th2) yang telah teraktivasi menyebabkan kerusakan pada permukaan mata dan menimbulkan gejala alergi karena terdapat pelepasan mediator inflamasi.

Keratokonjungtivitis vernal dan atopik terdapat peningkatan inflamasi dan perubahan pada submucosa. Permukaan kornea dan konjungtiva tidak teratur sehingga dapat menyebabkan ketidakstabilan pada lapisan air mata dan pada bagian tertentu terdapat pengeringan. Kelopak mata mengalami pembengkakan dan pada tepi kelopak mata tidak teratur sehingga akan mengganggu aposisi kelopak mata dan penyebaran air mata serta menimbulkan kejadian mata kering lebih berat (Chan, 2015).

2.1.3.9. Merokok

Asap rokok menyebabkan terjadinya iritasi permukaan mata dengan mengaktifkan sel T sehingga akan terjadi peradangan lokal dan pengeluaran sitokin proinflamasi (McEvoy *et al.*, 2015). Sitokin yang dikeluarkan karena terjadi proses iritasi pada permukaan mata sehingga terjadi gangguan neurovaskularisasi dari permukaan mata ke kelenjar

lakrimal, sehingga akan terjadi penurunan sekresi air mata dan menimbulkan kejadian mata kering (McEvoy *et al.*, 2015). Asap rokok mengandung asap merusak lapisan lipid, dan menjadi faktor risiko timbulnya mata kering (Alteriana, 2019).

2.1.3.10. Layar Gawai

Gawai merupakan kebutuhan bagi Sebagian banyak orang, tetapi menurut Mehmood (2017) menyatakan penggunaan gawai yang terlalu berlebihan, dan terlalu lama dalam menatap layarnya akan menyebabkan penurunan rasio berkedip (Mehmood *et al.*, 2017). Kedipan yang berkurang akan menyebabkan gangguan pada mata, sehingga terjadi penurunan keterbasahan permukaan mata dan berisiko menimbulkan kejadian mata kering (Mehmood *et al.*, 2017).

2.1.3.11. Faktor Risiko Kejadian Mata Kering

Dry Eye Workshop (DEWS) 2007 membagi kejadian mata kering berdasarkan beberapa faktor, faktor risiko tersebut dibagi menjadi tiga berdasarkan tingkatan bukti ilmiah

1. Bukti ilmiah tingkat tinggi

Usia tua, perempuan, terapi estrogen pasca menopause, pengguna antihistamin, asupan rendah asam lemak omega 3 dan omega 6, lasik dan bedah refraktif, terapi radiasi, transplantasi sel

puncak hematopoietic, kekurangan vitamin A, infeksi hepatitis C, kekurangan hormone androgen (Chan, 2015).

2. Bukti ilmiah tingkat menengah

Ras Asia, pasien dengan terapi anti depresi tetrasiklik, diuretic, beta bloker, obat golongan SSRI (*Selective serotonin reuptake inhibitors*), pasien diabetes mellitus, infeksi *human immunodeficiency (HIV)/ human t-lymphotropic virus type I (HTLV 1)*, kemoterapi sistemik, operasi dengan sayatan yang luas pada *extracapsular cataract extraction (ECCE)* dan *penetrating keratoplasty*, pemakai Isotretinoin, kelembaban udara rendah, penderita sarcoidosis, disfungsi ovarium (Chan, 2018).

3. Bukti ilmiah tingkat rendah

Merokok, etnis hispanik, pengguna terapi antikolinergik, antipsikotik, ansiolitik, pengguna alcohol, wanita yang sudah menopause, injeksi toksin botulinum, wanita yang memiliki jerawat, pasien dengan sakit sendi, pengguna kontrasepsi oral, wanita yang sedang hamil (Chan, 2015).

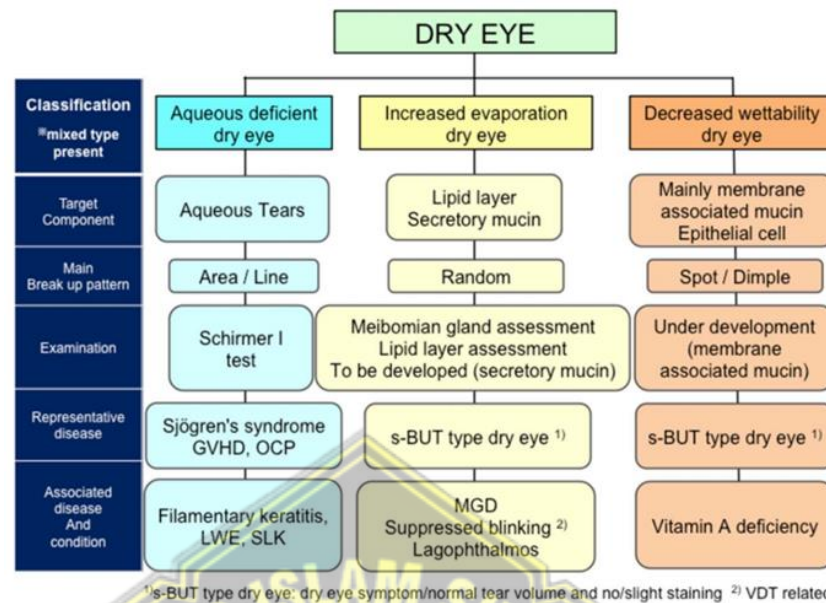
2.1.4. Etiologi

TFOS DEWS II (*tear film and ocular surface society dry eyes workshop II*) tahun 2007 membagi menjadi dua kategori penyebab mata kering yaitu *aqueous deficient dry eye (ADDE)* dan *evaporative dry eyes (EDE)*. ADDE dikategorikan menjadi sindrom Sjogren dan sindrom non Sjogren. Sindrom non sjorgen disebabkan karena kekurangan sekresi

kelenjar lakrimal, penyumbatan saluran kelenjar lakrimal, obat-obatan sistemik, reflek hiposekresi primer dan sekunder (Tsubota *et al.*, 2020).

EDE dikategorikan menjadi faktor intrinsic yang disebabkan karena kekurangan kelenjar meibom, reflek berkedip pada kelopak mata rendah, penggunaan obat ekstrinsik. Faktor ekstrinsik disebabkan karena kekurangan vitamin A, penggunaan obat topikal yang berkepanjangan, penggunaan lensa kontak, penyakit permukaan mata misal alergi (Tsubota *et al.*, 2020).

Klasifikasi kejadian mata kering menurut *asia dry eyes society* (ADES) tahun 2020 dibagi menjadi tiga kategori yaitu kekurangan air mata, peningkatan penguapan dan penurunan keterbasahan permukaan mata. Air mata yang menurun disebabkan karena gangguan lapisan air mata di uji menggunakan tes Schirmer 1 biasanya terdapat pada penderita sindrom Sjogren, *graft versus host disease* (GVHD), *ocular Cicatricial Pemphigoid* (OCP), *lid wiper epitheliopathy* (LWE), dan *superior limbic keratoconjunctivitis* (SLK). Kelenjar meibom dan kelenjar lipid dapat dinilai oleh lapisan lipid yang mengalami peningkatan penguapan, dan sekresi musin dapat mendiagnosis mata kering yang disebabkan karena peningkatan penguapan. Penderita *meibomian gland dysfunction* (MGD), lagophthalmos mengalami peningkatan penguapan lapisan air mata. Keterbasahan permukaan mata yang menurun disebabkan oleh gangguan pada kelenjar musin dan terjadi pada penderita yang kekurangan vitamin A (Tsubota *et al.*, 2020).



Gambar 2. 2 Klasifikasi Mata Kering Menurut Asia Dry Eye Society (Tsubota *et al.*, 2020)

2.1.5. Patofisiologi

Kejadian mata kering disebabkan oleh penurunan air mata dan peningkatan penguapan lapisan air mata sehingga menimbulkan hiperosmolaritas. Hiperosmolaritas air mata akan menimbulkan epitel permukaan mata mengalami kerusakan dan memicu kaskade inflamasi sehingga akan terjadi kematian sel, hilangnya sel goblet, berkurangnya produksi *mucus*, ketidakstabilan lapisan air mata. Sitokin yang terlibat dalam kaskade inflamasi seperti *mitogen-activated protein* (MAP) *kinases*, *nuclear factor-κB* (NF-κB), *interleukin-1* (IL-1), dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α). Kejadian mata kering mengalami inflamasi dan terdapat gangguan sekresi dari kelenjar lakrimal sehingga akan menimbulkan peningkatan berkedip tetapi pada beberapa tahun kemudian akan terjadi

kerusakan pada permukaan mata dan menimbulkan penurunan sensasi kornea. Konjungtiva kronik akan menyebabkan metaplasia dan keratinisasi (Yanoff Myron, 2019).

2.1.6. Pemeriksaan Kejadian mata kering

2.1.6.1. *Tear Film Break-Up Time (TBUT)*

Pemeriksaan TBUT mengalami abnormal ketika terjadi kekurangan lapisan aqueous dan terjadi gangguan kelenjar meibom. Pemeriksaan TBUT dengan menggunakan *strip fluorescein* yang dibasahi dengan larutan saline dan diletakkan di fornix bagian bawah kemudian pasien diminta untuk mengedipkan mata (Mannis, 2016).

Permukaan mata diperiksa menggunakan slit lamp dengan filter kobalt biru, kemudian setelah beberapa detik, akan muncul garis atau bintik hitam yang menandakan di area tertentu mengalami mata kering (Mannis, 2016).

2.1.6.2. Tes Schirmer

Tes Schirmer bertujuan untuk menilai produksi air mata dan menggunakan kertas saring whatman dengan ketentuan nomor 41, lebar 5 mm, panjang 35 mm. Tes Schirmer digolongkan menjadi 2 jenis yaitu tes Schirmer 1 tanpa menggunakan anastesi dan tes Schirmer 2 dengan menggunakan anastesi. Tes Schirmer dilakukan dengan melipat kertas saring 5 mm dari ujung kertas saring dan diletakkan pada sepertiga tengah kelopak mata bawah. Kertas saring

yang sudah diletakkan dan dilanjutkan dengan menutup mata selama 5 menit dan melihat keterbasahan pada kertas saring. Kertas saring yang memiliki keterbasahan ≤ 10 mm setelah 5 menit tanpa anestesi atau kurang dari 6 mm dengan anestesi menunjukkan hasil yang abnormal (Mannis, 2016). Tes *Schirmer* 1 bertujuan untuk mengukur fungsi dari kelenjar lakrimal utama, sekresi air mata yang dihasilkan karena terdapat iritasi yang disebabkan oleh kertas saring. Tes *Schirmer* 2 bertujuan untuk mengukur fungsi dari kelenjar aksesorius (Riorda-Eva dan Augsburg, 2018).



Gambar 2. 3 Tes Schirmer (Mannis, 2016)

2.1.6.3. OSDI (*Ocular Surface Disease Index*)

Kuesioner OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) digunakan untuk mengetahui mata normal dan mata yang mengalami kejadian mata kering. Skor OSDI dinilai dari skala 0 – 100 sehingga ketika mengalami

kejadian mata kering dapat mengetahui keparahan mata kering dari ringan, sedang, hingga berat (Chan, 2015).

2.1.6.4. Pewarnaan permukaan mata

2.1.6.4.1. *Fluorescein*

Pemeriksaan *fluorescein* mewarnai pada epitel kornea dan konjungtiva dan ketika mengalami kerusakan menyebabkan zat warna masuk ke dalam jaringan. (Mannis, 2016)

2.1.6.4.2. *Rose Bengal*

Pemeriksaan *Rose Bengal* bertujuan untuk mewarnai sel epitel yang mati dan pada lapisan mukosa yang mengalami perubahan. Pemeriksaan ini dilakukan dengan memberikan larutan *Rose Bengal* 1% atau strip yang dibasahi sehingga akan tampak plak dan serabut pada kornea dan mudah diamati dengan *red free filter* (Mannis, 2016).

2.1.6.4.3. *Lissamine Green*

Pemeriksaan ini mempunyai profil pewarnaan yang sama dengan *Rose Bengal* tetapi pemeriksaan *Lissamine Green* lebih disukai karena memiliki efek iritasi lebih rendah (Mannis, 2016).

2.1.6.4.4. Tes Ferning Mata

Tes ferning mata adalah tes yang sederhana dan murah karena dilakukan dengan mengeringkan kerokan konjungtiva dan diletakkan diatas kaca obyek lalu mengamati mukus konjungtiva. Orang dengan mata normal secara mikroskopis akan tampak percabangan seperti pohon

(*ferning*). Percabangan mukus akan hilang atau berkurang pada penderita konjungtivitis yang terdapat jaringan parut (pemfigoid mata, sindrom Stevens-Johnson, parut konjungtiva difus) (Riorda-Eva dan Augsburg, 2018).

2.1.6.4.5. Sitologi impresi

Sitologi impresi digunakan untuk mengukur kepadatan sel goblet pada permukaan konjungtiva. Orang dengan mata normal, di daerah kuadran infranasal ditemukan sel goblet. Sel goblet menghilang pada penderita trakoma, pemfigoid membran mukosa, sindrom Stevens-Johnson, dan Avitaminosis A (Riorda-Eva dan Augsburg, 2018).

2.1.6.4.6. Penilaian Kadar Lisozim Air Mata

Penderita sindrom Sjorgen terdapat reduksi kadar lisozim air mata yang bisa digunakan dalam mendiagnosis penyakit tersebut, penentuan diagnosis menggunakan kertas Schirmer untuk menampung air mata lalu dilakukan penilaian kadarnya dengan Spektrofotometri (Riorda-Eva and Augsburg, 2018).

2.1.6.4.7. Osmolalitas Air Mata

Penderita keratokonjungtivitis sicca dan pemakai lensa kontak akan terjadi hiperosmolaritas air mata karena terjadi penurunan sensitivitas kornea. Hiperosmolaritas adalah tes yang spesifik untuk penderita keratokonjungtivitis sicca dan terbukti dalam berbagai penelitian, hal ini juga bisa ditemukan pada penderita dengan uji diagnostik berupa tes

Schirmer dan pemulasan *bengal rose* yang normal (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

2.1.6.4.8. Lactoferin

Penderita hiposekresi kelenjar lakrimal akan terjadi penurunan kadar lactoferin dalam air mata (Riorda-Eva and Augsburger, 2018).

2.2 Usia

Usia yang meningkat akan menimbulkan proses penuaan. Proses penuaan dilatar belakangi oleh sinyal aktivasi. Sinyal aktivasi dipengaruhi sitokin, faktor pertumbuhan, dan stresor luar seperti paparan radiasi, sinar UV matahari, polusi, dan aktivitas setiap hari. Sinyal aktivasi akan berdampak pada aktivitas mitokondria yang melibatkan oksidasi *Nikotinamid adenine dinukleotid fosfat* (NADPH). Aktivitas mitokondria yang berlangsung lama mengakibatkan terjadinya akumulasi ROS serta berefek pada kerusakan sel seperti *Deoxyribonucleic acid* (DNA), struktur lipid, dan protein. Kerusakan sel yang terlalu berat menimbulkan penuaan terlalu cepat, penuaan yang berhubungan dengan penyakit degenerasi dan apoptosis. Proses penuaan memiliki dua mekanisme dampak, pertama oleh perubahan genetik seperti penuaan sel, perubahan neuroendokrin, dan perubahan imunologi. Mekanisme kedua terjadi kerusakan secara acak pada berbagai jaringan yang ada di tubuh (Davalli *et al.*, 2016).

2.3 Hubungan Usia dengan Kejadian Mata Kering

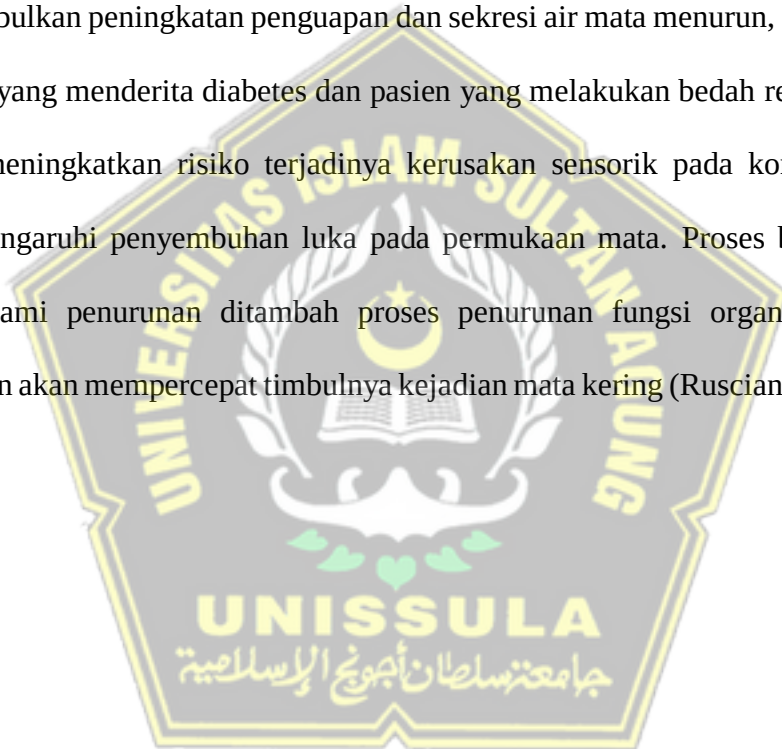
Penuaan berhubungan dengan peningkatan kadar *oxidative stress* didalam tubuh dan penurunan fungsi organ mata. Organ mata mengalami penurunan fungsi

terutama pada kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom, sehingga akan terjadi penurunan keterbasahan air mata (Yoon *et al.*, 2020). Kadar ROS akan mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia, sehingga akan terjadi akumulasi kadar ROS. ROS yang berlebihan disertai kekurangan enzim *superoxide dismutase* (SOD) menyebabkan kerusakan jaringan berupa DNA, lipid, protein, sehingga menyebabkan terjadi kerusakan lapisan lipid, kematian sel, dan penurunan fungsi seluler (Dogru *et al.*, 2018). Lapisan lipid memiliki peranan dalam menjaga tingkat keterbasahan pada mata, dan mengurangi penguapan pada mata. Lapisan lipid dan kelenjar meibom yang mengalami kerusakan terlalu parah menyebabkan penguapan lapisan aqueous sehingga menyebabkan kekurangan dan ketidakstabilan air mata pada air mata. Kelenjar meibom dan kelenjar lakrimal akan mengalami penurunan fungsi karena peningkatan kadar ROS, sehingga mempengaruhi keterbasahan pada permukaan mata (Davalli *et al.*, 2016).

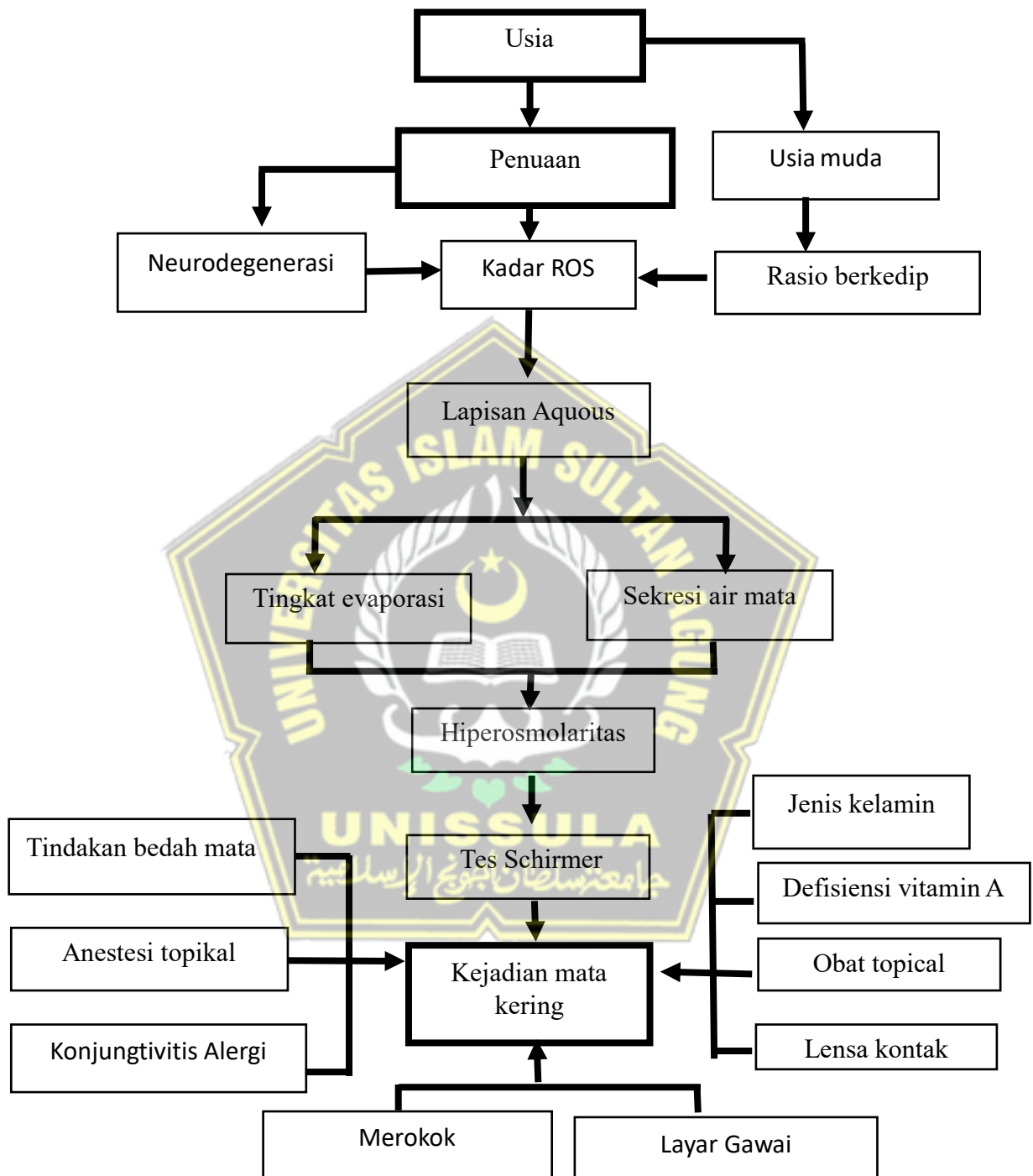
ROS yang meningkat disebabkan oleh polusi udara. Polusi udara mengandung beberapa zat seperti ozon, *particulate matter* (PM_{2.5} dan PM₁₀) dapat meningkatkan kadar ROS, yang menyebabkan ketidaknyamanan pada permukaan mata. Paparan PM dapat menyebabkan sel goblet konjungtiva mengalami kerusakan, merusak mikrovili epitel kornea. PM pada polusi udara terbagi menjadi dua yaitu PM_{2.5} dan PM₁₀. PM_{2.5} akan meningkatkan ketidaknyamanan pada permukaan mata, paparan PM₁₀ memperburuk ketidakstabilan lapisan air mata sedangkan peningkatan konsentrasi ozon dari permukaan tanah dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada permukaan mata mengalami peningkatan dan terjadi penurunan pengeluaran air mata. (Kim *et al.*, 2020).

Usia yang meningkat selain menyebabkan akumulasi stress oksidatif, juga meningkatkan kadar inflamasi (Sharma and Hindman, 2014a). ROS yang diproduksi secara besar akan memicu kerusakan DNA, kematian sel, penumpukan sitokin proinflamasi sehingga menimbulkan kerusakan jaringan mata berupa kehilangan sel goblet dan memicu timbulnya kejadian mata kering (Sharma and Hindman, 2014a). Faktor tersebut menyebabkan inflamasi lokalis pada sekitar area kelenjar lakrimal, sehingga menimbulkan kejadian mata kering yang disebabkan oleh penurunan produksi kelenjar lakrimal, dan proses inflamasi (Prakash Maurya *et al.*, 2021). Hiperosmolaritas air mata akan menimbulkan kerusakan epitel permukaan mata dan memicu kaskade inflamasi sehingga akan terjadi kematian sel, hilangnya sel goblet, berkurangnya produksi *mucus*, ketidakstabilan lapisan air mata. Sitokin yang terlibat dalam kaskade inflamasi seperti *mitogen-activated protein* (MAP) *kinases*, *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), *interleukin-1* (IL-1), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Kondisi inflamasi memicu sistem imun bawaan non spesifik dengan mengaktifkan *antigen presenting cells* (APC) seperti sel dendritik, monosit, makrofag, sel epitel permukaan mata, sel Langerhans. *Antigen presenting cells* (APC) di aktivasi melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan jalur *pattern recognition receptors* (PRR_s) sehingga akan mengeluarkan sitokin, kemokin, ICAM_s dan fosfolipase. Kondisi inflamasi menyebabkan gangguan sekresi dari kelenjar lakrimal sehingga akan menimbulkan peningkatan berkedip tetapi pada beberapa tahun kemudian akan terjadi kerusakan pada permukaan mata (Yanoff Myron, 2019).

Kejadian mata kering dapat terjadi pada usia yang lebih muda, hal ini dikarenakan oleh perkembangan teknologi. Usia muda dituntut untuk berinteraksi dengan layar gawai secara lebih lama. Proses timbulnya mata kering pada pengguna gawai yang lama melibatkan rasio berkedip menurun (Mehmood *et al.*, 2017). Penyakit *neurodegenerative* pada lanjut usia seperti penyakit Parkinson akan mengalami penurunan kedipan mata dan penurunan sensitivitas kornea, sehingga menimbulkan peningkatan penguapan dan sekresi air mata menurun, selain itu pada pasien yang menderita diabetes dan pasien yang melakukan bedah refraktif kornea akan meningkatkan risiko terjadinya kerusakan sensorik pada kornea sehingga mempengaruhi penyembuhan luka pada permukaan mata. Proses berkedip yang mengalami penurunan ditambah proses penurunan fungsi organ pada proses penuaan akan mempercepat timbulnya kejadian mata kering (Rusciano *et al.*, 2018).

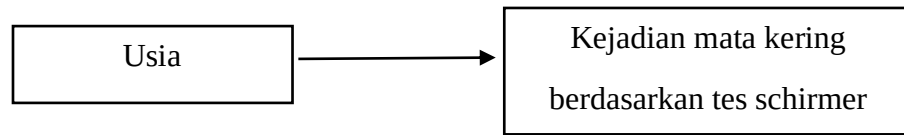


2.4 Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori Penelitian

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep Penelitian

2.6. Hipotesis

Ada hubungan antara usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian studi *cross-sectional*.

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Variable bebas dalam penelitian ini adalah usia.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kejadian mata kering berdasarkan tes Schirmer.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Usia

Usia dilihat berdasarkan data pasien, dibagi menjadi 2 kelompok :

a. Usia muda :

Usia muda dinyatakan dalam rentang 18 tahun sampai 39 tahun (Mehmood *et al.*, 2017).

b. Usia lanjut

Usia lanjut dinyatakan ketika usia ≥ 40 tahun (Akpek *et al.*, 2019).

Skala : nominal

3.2.2.2. Kejadian mata kering

Kelainan multifaktor yang disebabkan karena lapisan air mata yang tidak stabil, peradangan, osmolaritas yang berlebihan, neurosensori yang berlebihan dan diukur dengan tes Schirmer 1 pada mata kanan selama lima menit, dibagi menjadi dua kelompok, yaitu :

- Mata normal : Panjang keterbasahan strip schirmer > 10 mm.
- Kejadian mata kering : Panjang keterbasahan strip schirmer ≤ 10 mm.

Skala : nominal.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

- a. Populasi target adalah subjek uji yang berkunjung pada *Sultan Agung Eye Center*.
- b. Populasi terjangkau adalah subjek uji yang berkunjung pada *Sultan Agung Eye Center* dengan usia ≥ 18 tahun pada bulan Agustus 2022.

3.3.2. Sampel Penelitian

Pengambilan sampel dengan teknik non probability *consecutive sampling* yaitu setiap subjek uji yang berkunjung pada *Sultan Agung Eye Center* dan memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam sampel penelitian sampai jumlah terpenuhi.

3.2.2.1. Kriteria Inklusi

- Usia minimal 18 tahun
- Lelaki, karena memiliki kadar hormon stabil (Azcarate *et al.*, 2014).
- Bersedia untuk melakukan Tes Schirmer dan mengisi informed consent

3.2.2.2. Kriteria Eklusi

- Subjek uji yang memiliki penyakit mata lain seperti: keratitis, konjungtivitis, glaucoma, defisiensi vitamin A.
- Subjek uji yang memiliki riwayat operasi mata, penyakit sistemik seperti lupus eritematosus sistemik (SLE) dan skleroderma, serta penderita Parkinson.
- Subjek uji sedang mengonsumsi terapi antibiotik dan steroid dalam bentuk sistemik maupun topikal waktu dua minggu terakhir
- Subjek uji dengan pengguna lensa kontak.

Besar sampel ditentukan dengan rumus *Dahlan*

$$n = \left(\frac{(z\alpha + z\beta)}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$= \left(\frac{1,96 + 0,842}{0,2 \ln 1,89} \right)^2 + 3$$

$$= 57,658 = 58 \text{ orang}$$

Keterangan:

$Z\alpha$ = deviat baku alfa kesalahan tipe 1 (5%) = 1,96

$Z\beta$ = deviat baku beta kesalahan tipe 2 (20%) = 0,842

r = koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,31

Jumlah sampel yang harus dipenuhi untuk penelitian ini minimal sebanyak 58 mata kanan. Penelitian menggunakan sebanyak 60 mata kanan.

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat Penelitian

- Alat tulis
- Jam tangan

3.4.2. Bahan Penelitian

- Kertas strip schirmer

3.5 Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

Melakukan perumusan masalah, menentukan sampel dan populasi yang akan digunakan dalam penelitian, membuat rancangan penelitian, serta merumuskan teknik pengumpulan data.

3.5.2. Pelaksanaan penelitian

Penelitian dilakukan pada subjek uji yang sedang berkunjung di Sultan Agung *Eye Center* kemudian subjek uji yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi dilakukan anamnesis terlebih dahulu dan dilakukan tes Schirmer.

3.5.3 Alur penelitian

- 1) Peneliti mengusulkan surat permohonan izin penelitian dan *ethical clearance* kepada komisi etik di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dan KEPK RSI Sultan Agung.
- 2) Subjek uji yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan anamnesis dengan tujuan untuk mendapatkan identitas awal yang meliputi nama, usia, jenis kelamin, pekerjaan, riwayat penyakit dahulu dan penggunaan obat-obatan.
- 3) Menjelaskan alur penelitian kepada subjek uji, jika subjek uji menyetujui diminta untuk menandatangani lembar persetujuan *informed consent*.
- 4) Dilakukan pemeriksaan tes Schirmer 1 untuk mengetahui produksi air mata, langkahnya sebagai berikut:
 - Siapkan strip schirmer
 - Lalu diletakkan pada sakus konjungtiva inferior dengan batas di sepertiga bagian bawah atau bagian temporal dari palpebral inferior
 - Subjek uji boleh membuka mata dan diperbolehkan untuk mengedipkan mata atau menutup mata
 - Setelah lima menit, subjek uji diminta untuk membuka kedua mata dan melihat ke atas
 - Melepas kertas strip Schirmer pada kedua mata

- Meneteskan tetes air mata buatan jika subjek uji mengeluhkan kurang nyaman setelah pemeriksaan
- Mengukur panjang keterbasahan strip schirmer. Lalu diinterpretasikan hasilnya
 - Normal = keterbasahan strip schirmer sepanjang >10mm
 - Kejadian mata kering = keterbasahan strip schirmer sepanjang ≤ 10 mm.

5) Mencatat hasil yang di dapat kemudian dilakukan analisis

3.6 Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat

Tempat penelitian berada di *Sultan Agung Eye Center*.

3.6.2. Waktu

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2022.

3.7 Teknik Analisis Data

Dalam penelitian ini terdapat variable bebas menggunakan skala nominal. Variable tergantung penelitian ini menggunakan skala nominal. Sebelum melakukan analisis data akan dilakukan pengecekan ulang kebenaran dan kelengkapan data. Kemudian data tersebut dimasukan ke dalam program computer *Statistical Package Social Science (SPSS)* version 21.

Analisis data statistic yang digunakan dalam penelitian ini adalah

1. Uji Chi Square untuk menguji perbedaan antara faktor risiko (usia tua) dan faktor non risiko (usia muda) dengan kejadian mata kering

dan mata normal. Jika hasil chi square terdapat expected score less than 5 mencapai lebih dari 20%, hasil chi square tidak bisa digunakan, sehingga uji yang digunakan menggunakan fisher exact dengan data cross tab 2 x 2.

2. Analisis Rasio Prevalensi (RP) dan interval kepercayaan untuk mengetahui perbedaan risiko usia pada kejadian mata kering dan mata normal.
3. Analisis korelasi koefisien kontingensi untuk mengetahui ada tidaknya hubungan usia dan kejadian kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer, serta mengetahui kekuatan hubungan usia dan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

Tabel 3. 1 Tabel rasio pravelens

	Kejadian mata kering	Mata normal	Jumlah
Usia tua	a	b	a+b
Usia muda	c	d	c+d
Jumlah	a+c	b+d	a+b+c+d
Rumus RP =	$\frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}}$		

Interpretasi hasil:

1. Bila nilai rasio prevalens = 1 artinya variabel yang di duga sebagai faktor risiko tidak berpengaruh terhadap efek, atau disebut sebagai netral.

2. Bila nilai rasio prevalens > 1 , dengan interval kepercayaan mencakup angka 1 artinya variabel tersebut adalah faktor resiko yang menimbulkan penyakit.
3. Bila nilai rasio prevalens < 1 , dengan interval kepercayaan tidak mencakup angka 1 artinya faktor risiko yang akan dilakukan penelitian dapat mengurangi kejadian penyakit.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian dilaksanakan dengan mengambil sampel pada subjek uji yang berkunjung di *Sultan Agung Eye Center* pada periode Agustus 2022. Sampel yang dibutuhkan adalah 60 mata kanan dengan rancangan penelitian studi *cross-sectional*. Subjek uji yang berkunjung di *Sultan Agung Eye Center* diberikan pengarahan oleh dokter spesialis mata, kemudian dilakukan wawancara oleh peneliti untuk mendapatkan data yang sesuai kriteria inklusi dan eklusi, subjek uji dikelompokkan menjadi dua bagian, yaitu usia 18 sampai 39 tahun yang digolongkan usia muda, usia ≥ 40 tahun digolongkan usia tua.

Tabel 4. 1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik Sampel	Jumlah (orang)	
Umur	n	%
Usia muda (18 – 39 tahun)	30	50%
Usia tua (≥ 40 tahun)	30	50%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	60	100%

Subjek uji yang memenuhi kriteria inklusi, dan eklusi sesuai dengan karakteristik kelompok pada Tabel 4.1, selanjutnya dilakukan tes schirmer I untuk mengetahui Panjang keterbasahan *strip schirmer*. Subjek uji dengan hasil panjang keterbasahan *strip Schirmer* ≥ 10 mm tidak mengalami kejadian mata kering, sedangkan subjek uji dengan hasil panjang keterbasahan *strip Schirmer* < 10 mm mengalami kejadian mata kering. Hasil

pengukuran panjang strip schirmer pada subjek uji seperti tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Rerata Panjang Schirmer (mm) pada masing-masing kelompok usia

Kelompok Usia	Rerata Panjang Schirmer (mm)	Rerata Usia (tahun)
Usia Muda	18,24±9,40	24
Usia Tua	7,07±7,14	55

Berdasarkan Tabel 4.2 menunjukkan hasil penelitian bahwa subjek uji yang termasuk usia muda memiliki rerata usia 24 tahun sedangkan subjek uji yang termasuk usia tua memiliki rerata usia 55 tahun. Hasil pengukuran menunjukkan panjang strip Schirmer pada usia muda memiliki rerata keterbasahan strip Schirmer lebih panjang (18,24±9,50mm), sedangkan Hasil pengukuran strip Schirmer pada usia tua memiliki rerata keterbasahan lebih pendek (7,07±7,14 mm).

Data hasil penelitian berdasarkan Tabel 4.3 menunjukan jumlah sampel total sebanyak 60 subjek uji dengan mata kanan, dengan jumlah subjek uji pada usia muda sebanyak 30 orang (50%) dan usia tua berjumlah 30 orang (50%). Subjek uji yang masuk pada kategori usia muda mengalami kejadian mata kering 5 orang (17%), sedangkan yang bermata normal 24 orang (80%). Subjek uji yang masuk pada kategori usia tua mengalami kejadian mata kering 24 orang (80%), sedangkan yang bermata normal 6 orang (20%). Hasil penelitian menunjukan total 29 subjek uji mengalami mata kering atau 48% dari total 60 subjek uji pada mata kanan. Hasil penelitian menunjukan usia tua lebih sering menderita kejadian mata kering yaitu 24 orang, dibandingkan dengan usia muda yang hanya 5 orang.

Hasil pengukuran panjang keterbasahan tes schirmer I kemudian dilakukan uji *Chi Square* seperti Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil Kejadian mata kering pada masing-masing kelompok usia

Kelompok Usia	Kejadian Mata Kering				TOTAL		<i>p</i> Value	RP
	Mata Kering (n)	%	Mata Normal (n)	%	n	%		
Usia Muda	5	17%	25	83%	30	50%	0,000	4,800
Usia tua	24	80%	6	20%	30	50%		
TOTAL	29	48%	31	52%	60	100%		

Berdasarkan tabel 4.3 menunjukkan hasil uji *Chi Square* hubungan usia terhadap kejadian mata kering dengan tes Schirmer I diperoleh nilai *p* sebesar 0,000 ($p < 0,05$), Hasil nilai *p value* menunjukkan bahwa usia memiliki hubungan dengan kejadian mata kering berdasarkan hasil uji schirmer I. Hasil rasio pravelensi (RP) menunjukan nilai 4,800 ($RP > 1$), yang berarti usia pada subjek uji tersebut merupakan faktor risiko timbulnya kejadian mata kering.

Tabel 4. 4 Hasil Korelasi Koefisien kontingensi

	<i>p</i>	<i>r</i>
Korelasi Koefisien kontingensi	0,000	0,535

Hasil menunjukkan nilai (*p*) sebesar 0,000($p < 0,05$), Hasil uji Korelasi Koefisien kontingensi menunjukkan bahwa terdapat hubungan/korelasi bermakna, dan hasil kekuatan hubungan antara usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer I tergolong sedang karena berada pada rentang (0,4-0,6) (Dahlan, 2021).

4.2. Pembahasan

Sampel pada penelitian ini diambil dari pengunjung *Sultan Agung Eye Center* dengan jenis kelamin lelaki. Subjek uji lelaki yang diteliti bertujuan untuk mengurangi faktor risiko lain yang berhubungan dengan timbulnya kejadian mata kering, seperti hormon pada wanita. Lelaki memiliki hormon androgen yang berpengaruh pada tingkat keterbasahan permukaan mata. Hormon androgen memiliki reseptor pada kelenjar lipid glandula meibom dan kelenjar lakrimal. Reseptor androgen disebut sebagai *Androgen binding sites*, yang menjaga struktur dan fungsi dari kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom (Azcarate *et al.*, 2014). Penuaan berpotensi menyebabkan penurunan hormon androgen sehingga berpengaruh pada sintesis lipid dalam kelenjar meibom dan penurunan keterbasahan permukaan mata (Ding dan Sullivan, 2012). Penelitian Azcarate (2014) menyatakan hasil yang berbeda dengan teori karena terdapat hubungan yang lemah antara kejadian mata kering dengan laki – laki berusia tua (Azcarate *et al.*, 2014). Hasil penelitian Matossian (2019) menyatakan kejadian mata kering banyak terjadi pada wanita (7,8%) daripada lelaki (3,0%) (Matossian *et al.*, 2019). Kejadian mata kering lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan lelaki, dikarenakan wanita mengalami menstruasi dan menopause. Kejadian mata kering dipengaruhi oleh hormon estrogen yang turun drastis sehingga akan terjadi penipisan lapisan aqueous dan menyebabkan terjadinya penurunan sekresi air mata (Prakash Maurya *et al.*, 2021).

Kejadian mata kering tidak hanya berhubungan dengan hormon dan jenis kelamin, melainkan dapat dipengaruhi oleh usia. Subjek uji yang

menderita kejadian mata kering pada usia muda sebanyak 5 orang (17%) sedangkan pada kategori usia tua yang mengalami kejadian mata kering sebanyak 24 orang (80%). Pada penelitian ini menggunakan uji *Chi Square* terdapat hubungan antara usia dengan kejadian mata kering dengan tes Schirmer I, dan terdapat hubungan bermakna menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil Machan (2019) menunjukkan usia 20-40 tahun mengalami kejadian mata kering sebanyak (18,8%) sedangkan usia tua (>40 tahun) mengalami kejadian mata kering sebesar (55,5%) (Machan, 2019). Penuaan berhubungan dengan peningkatan kadar *oxidative stress* didalam tubuh dan penurunan fungsi organ mata. Organ mata mengalami penurunan fungsi terutama pada kelenjar lakrimal dan kelenjar meibom, sehingga akan terjadi penurunan keterbasahan air mata (Yoon *et al.*, 2020). Kadar ROS akan mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia, sehingga akan terjadi akumulasi kadar ROS. ROS yang berlebihan disertai kekurangan enzim *superoxide dismutase* (SOD) menyebabkan kerusakan jaringan berupa DNA, lipid, protein, sehingga menyebabkan terjadi kerusakan lapisan lipid, kematian sel, dan penurunan fungsi seluler (Dogru *et al.*, 2018). Kelenjar meibom dan kelenjar lakrimal akan mengalami penurunan fungsi karena peningkatan kadar ROS, sehingga mempengaruhi keterbasahan pada permukaan mata (Davalli *et al.*, 2016).

Hasil penelitian menyatakan subjek uji yang dilakukan tes schirmer I pada usia muda memiliki rerata usia 24 tahun dengan rerata keterbasahan strip Schirmer $18,24 \pm 9,40$ mm, dan yang mengalami kejadian mata kering sebanyak

5 orang (17%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Mehmood (2017), dalam hasil penelitiannya menyatakan 360 orang usia muda (18 – 40 tahun) bisa mengalami kejadian mata kering, dengan kelompok usia 18 – 30 tahun sebanyak 192 orang (53,3%), dan usia 30 – 40 tahun sebanyak 168 orang (46,7%). Kejadian mata kering terjadi pada usia muda disebabkan oleh beberapa faktor seperti penggunaan komputer (24,6%), blefaritis (23,4%), perokok (13,5%) (Mehmood *et al.*, 2017). Usia muda yang menggunakan komputer dan mengkonsumsi rokok berlebihan, menyebabkan tubuh dalam keadaan inflamasi. Kondisi inflamasi memicu sistem imun bawaan non spesifik dengan mengaktifkan *antigen presenting cells* (APC) seperti sel dendritik, monosit, makrofag, sel epitel permukaan mata, sel Langerhans. *Antigen presenting cells* (APC) di aktivasi melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan jalur *pattern recognition receptors* (PRRs) sehingga akan mengeluarkan sitokin, kemokin, ICAM_s dan fosfolipase (Yi Wei dan Penny, 2014). Kaskade inflamasi menimbulkan terjadinya apoptosis pada sel goblet sehingga produksi mucus akan berkurang (Sharma dan Hindman, 2014).

Hasil penelitian ini menunjukkan usia muda lebih banyak memiliki mata normal sebanyak 24 orang (80%), dari pada mata kering. Mata yang normal dikarenakan pola hidup yang sehat seperti, menggunakan komputer tidak berlebihan, melakukan kedipan mata berkala, hindari merokok, konsumsi makanan yang mengandung asam lemak omega-3, dan vitamin A karena bisa meningkatkan produksi air mata (Machan, Hrynychak dan Irving, 2019).

Hasil penelitian ini menyatakan subjek uji yang dilakukan tes schirmer I pada usia tua memiliki rerata usia 55 tahun dengan rerata keterbasahan strip Schirmer $7,07 \pm 7,14$ mm, sedangkan yang mengalami kejadian mata kering sebanyak 24 orang (80%). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil Carolyn (2019) yang menunjukkan usia 40 – 50 tahun mengalami kejadian mata kering sebanyak 1.163 orang (18,18%), usia 56 – 70 tahun yang mengalami kejadian mata kering sebanyak 1.269 tahun (19,9%), usia >71 tahun mengalami kejadian mata kering sebanyak 1.119 orang (17%). Usia tua dapat mengalami kejadian mata kering karena berkurangnya lapisan *Aqueous* dan lapisan lipid, sehingga terjadi penguapan air mata yang berlebihan. Usia tua dapat terjadi perburukan kualitas organ mata seperti, sensitivitas kornea dan penyakit neurodegenerasi (Sharma dan Hindman, 2014).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap subjek uji, ditemukan beberapa keterbatasan dalam penelitian ini, yaitu Riwayat subjek uji tidak diketahui lama penggunaan layar gawai, blefaritis, lingkungan dan rerata konsumsi rokok yang memicu timbulnya mata kering.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian tentang hubungan usia dengan kejadian mata kering tes schirmer, dapat ditarik kesimpulan seperti berikut:

- 5.1.1 Jumlah penderita kejadian mata kering pada kelompok usia muda sebanyak 5 orang (17%) dan kelompok usia tua sebanyak 24 orang (80%).
- 5.1.2 Terdapat hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer berdasarkan hasil Chi Square ($p = 0,000$).
- 5.1.3 Berdasarkan rasio pravelens usia termasuk faktor resiko menyebabkan mata kering sebesar 4,800 ($RP > 1$).
- 5.1.4 Terdapat keeratan hubungan bermakna dengan kekuatan hubungan tergolong sedang ($r=0,535$), berdasarkan uji korelasi koefisien kontingensi pada hubungan usia dengan kejadian mata kering berdasarkan tes Schirmer ($p=0,000$).

5.2 Saran

- 5.2.1 Dilakukan penelitian lanjutan dengan menilai riwayat blefaritis, lingkungan, rerata konsumsi rokok, dan rerata penggunaan layar gawai terhadap penambahan usia dan hubungannya dengan kejadian mata kering berdasarkan tes schirmer.

DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- Alteriana, M. (2019) 'Smoking as Risk Factors to Dry Eye Syndrome', *Jurnal kesehatan masyarakat*, 15(1), pp. 100–105. doi: 10.15294/kemas.v15i1.8611.
- Azcarate, P. M. *et al.* (2014) 'Androgen deficiency and dry eye syndrome in the aging male', *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(8), pp. 5046–5053. doi: 10.1167/iovs.14-14689.
- Casey, A. (2021) 'Klasifikasi , diagnosis , dan pengobatan saat ini untuk penyakit mata kering', *Intisari Sains Medis*, 12(2), pp. 640–644. doi: 10.15562/ism.v12i2.998.
- Chan, cholin (2018) *Dry Eye A Practical Approach*. Edited by A. D. Singh. Sydney: Springer.
- Chan, C. (2015) *Dry Eye A Practical Approach*.
- Dahlan, M. S. (2021) *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*.
- Davalli, P. *et al.* (2016) 'ROS, Cell Senescence, and Novel MoDavalli, P., Mitic, T., Caporali, A., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2016). ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. [https://doi](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.oxmed.a017000)', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- Denniston Alastair K.O., M. P. I. (2018) *Oxford Handbook of Ophthalmology, the United States of America by Oxford University Press*. doi: 10.3949/ccjm.55.6.569.
- Ding, J. and Sullivan, D. A. (2012) 'Aging and dry eye disease', *Experimental Gerontology*, 47(7), pp. 483–490. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.020.
- Dogru, M. *et al.* (2018) 'Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease', *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(14 Special Issue), pp. DES163–DES168. doi: 10.1167/iovs.17-23402.
- Kim, Y. *et al.* (2020) 'Different adverse effects of air pollutants on dry eye disease: Ozone, PM2.5, and PM10', *Environmental Pollution*, 265, p. 115039. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115039.
- Machan, C. M., Hrynychak, P. K. and Irving, E. L. (2019) 'Dry Eye : Age-related Prevalence , Correlation Between Symptoms and Diagnoses , and Significant Associations', 81, pp. 9–17. Available at: 10.15353/cjo.v81i3.408.
- Mannis, M. J. (2016) *Kanski's Clinical Ophthalmology, Cornea*. doi: 10.1097/ico.0000000000000686.
- Mark I. Golden ; Jay J. Meyer ; Bhupendra C. Patel . (2021) 'Dry eye syndrome', in *StatPearls Publishing LLC*, pp. 68–71. doi: 10.1097/00004397-197006000-

00006.

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.

McEvoy, J. W. *et al.* (2015) 'Cigarette Smoking and Cardiovascular Events: Role of Inflammation and Infclinical Atherosclerosis from the Multiethnic Study of Atherosclerosis', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(3), pp. 700–709. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304562.

Mehmood, N. *et al.* (2017) 'Dry Eye Disease in Younger Age', *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMCC)*, 21(1), pp. 82–85. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/316475684>.

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.

Rusciano, D. *et al.* (2018) 'Age-related dry eye lactoferrin and lactobionic acid', *Ophthalmic Research*, 60(2), pp. 94–99. doi: 10.1159/000489093.

Sharma, A. and Hindman, H. B. (2014a) 'Aging: A predisposition to dry eyes', *Journal of Ophthalmology*, 2014. doi: 10.1155/2014/781683.

Sharma, A. and Hindman, H. B. (2014b) 'Aging: A predisposition to dry eyes', *Journal of Ophthalmology*, 2014. doi: 10.1155/2014/781683.

Toda, I. (2018) 'Dry eye after lasik', *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 59(14 Special Issue), pp. DES109–DES115. doi: 10.1167/iovs.17-23538.

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.

Yanoff Myron, D. J. S. (2019) *Ophthalmology*.

Yi Wei, P. and Penny A. Asbell, MD, FACS, M. (2014) 'The Core Mechanism of Dry Eye Disease (DED) Is Inflammation', *Molecular and Cellular Biochemistry*, 23(1), pp. 1–22. doi: 10.1097/ICL.0000000000000042.The.

Yoon, C. H. *et al.* (2020) 'Comparative analysis of age-related changes in lacrimal glands and meibomian glands of a c57bl/6 male mouse model', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), pp. 1–19. doi: 10.3390/ijms21114169.