

Tinjauan Pustaka: Hubungan Jenis Kelamin dan Hormon Androgen dengan Kejadian *Dry Eye Disease*

Sifa'Syahrani Fairuz Hanan¹, Dyah Wulan Sumekar Rengganis Wardani², Waluyo Rudiyanto³, Rani Himayani⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit Mata Kering (*Dry Eye Disease/DED*) merupakan kondisi multifaktorial pada permukaan mata yang terjadi akibat gangguan homeostasis lapisan air mata dengan manifestasi gejala seperti ketidakstabilan lapisan air mata, hiperosmolaritas, peradangan, kerusakan permukaan mata, dan kelainan neurosensori. *DED* dapat terjadi karena penurunan produksi cairan mata atau peningkatan penguapan air mata yang umumnya disebabkan oleh disfungsi kelenjar meibom. Prevalensi *DED* secara global berkisar 5–50%, dengan wanita memiliki risiko lebih tinggi daripada pria. Prevalensi mata kering pada wanita (3,2 juta) lebih tinggi daripada pada pria (1,6 juta) yang berusia di atas 50 tahun. Etnis Asia merupakan faktor risiko yang paling konsisten menyebabkan *DED*. Faktor jenis kelamin perempuan menjadi risiko dalam perkembangan *DED* seiring bertambahnya usia. Mekanisme patofisiologis *DED* dapat dipengaruhi oleh perbedaan fungsi endokrin terkait jenis kelamin, khususnya hormon androgen, estrogen, dan lainnya. Kelenjar meibomian dan lakrimal menjadi organ target hormon androgen, dan rendahnya aktivitas androgen dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibom dan inflamasi pada kelenjar lakrimal, berkontribusi pada terjadinya *DED*. Selain itu, perbedaan ekspresi gen berpengaruh pada produksi musin oleh kornea dan konjungtiva, serta keterlibatan hormonal lainnya juga dapat memengaruhi kesehatan mata dan menyebabkan gejala mata kering. Pemahaman lebih lanjut tentang hubungan antara jenis kelamin, hormon, dan mekanisme patofisiologis *DED* dapat membantu pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif.

Kata kunci: *Dry eye disease*, hormone androgen, jenis kelamin, kelenjar lakrimal, kelenjar meibom, permukaan mata

Literature Review: Relationship between Gender and the Incidence of *Dry Eye Syndrome*

Abstract

Dry eye disease (DED) is a multifactorial condition on the surface of the eye that occurs due to disruption of tear film homeostasis with manifestations of symptoms such as tear film instability, hyperosmolarity, inflammation, eye surface damage, and neurosensory abnormalities. *DED* can occur due to decreased eye fluid production or increased tear evaporation which is generally caused by meibomian gland dysfunction. The global prevalence of *DED* ranges from 5-50%, with women having a higher risk than men. The prevalence of dry eye in women (3.2 million) is higher than in men (1.6 million) aged over 50 years. Asian ethnicity is the most consistent risk factor for *DED*. The female gender factor is a risk in the development of *DED* with increasing age. The pathophysiological mechanisms of *DED* can be influenced by differences in endocrine function related to sex, especially androgen, estrogen and other hormones. The meibomian and lacrimal glands are target organs for androgen hormones, and low androgen activity can cause meibomian gland dysfunction and inflammation of the lacrimal glands, contributing to the occurrence of *DED*. In addition, differences in gene expression affect mucin production by the cornea and conjunctiva, as well as other hormonal involvement can also affect eye health and cause dry eye symptoms. Further understanding of the relationship between gender, hormones, and pathophysiological mechanisms of *DED* may aid the development of more effective treatment strategies.

Keyword: Androgen hormone, dry eye disease, lacrimal glands, meibomian glands, sex, surface of the eye

Korespondensi: Sifa'Syahrani Fairuz Hanan, alamat Jl. Siwo Ratu, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 082119668005, e-mail: sifasyaharanifairuzhanann@gmail.com

Pendahuluan

Dry eye menurut Tear Film and Ocular Surface Society *Dry Eye Workshop II* (TFOS DEWS II) merupakan penyakit multifaktorial pada permukaan mata yang ditandai dengan hilangnya homeostatis lapisan air mata, dan

disertai gejala pada mata, pada dimana ketidakstabilan lapisan air mata dan hiperosmolaritas, peradangan dan kerusakan permukaan mata, dan kelainan neurosensori memainkan peran etiologi¹. Mata kering muncul karena terjadi penurunan produksi

cairan mata atau peningkatan penguapan air mata, yang umumnya disebabkan oleh disfungsi kelenjar meibomian yang menyebabkan penguapan air mata². *Dry eye* dibagi menjadi dua berdasarkan etiologinya, yaitu Mata Kering Defisiensi Aqueous (MKDA) atau Aqueous Deficient Dry Eye (ADDE) dan Mata Kering Evaporasi (MKE) atau Evaporative Dry Eye (EDE)².

Sebanyak 6,8% atau setara dengan 16,4 juta orang dewasa Amerika Serikat terdiagnosis *dry eye disease* (DED)³. Sebuah studi *meta-analysis* menyatakan prevalensi global penyakit mata kering berkisar 5—50%. Etnis Asia merupakan faktor risiko yang paling konsisten bila dibandingkan dengan orang kulit putih, meskipun variasi geografis, iklim, dan lingkungan juga dapat menjadi faktor yang signifikan². Hasil sebuah laporan data berbasis populasi di Indonesia, menunjukkan prevalensi mata kering sebesar 27,5%⁴.

Penyakit *dry eye* lebih tinggi kejadiannya pada jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki, meskipun perbedaannya menjadi signifikan seiring bertambahnya usia². Studi Women's Health Study dan Physician's Health Study mencatat bahwa prevalensi mata kering pada wanita (3,2 juta) lebih tinggi daripada pada pria (1,6 juta) yang berusia di atas 50 tahun⁵. Studi epidemiologi besar menunjukkan bahwa memang terdapat perbedaan antara gejala mata kering antara pria dan wanita, dimana wanita lebih sering mengalami tanda mata kering dan melaporkan gejala mata kering dibandingkan pria⁶. Jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap perkembangan DED⁷.

Perbedaan yang signifikan dalam jumlah faktor risiko spesifik jenis kelamin antara pria dan wanita menunjukkan bahwa mekanisme patofisiologis yang mendasari penyakit mata kering mungkin, setidaknya sebagian, disebabkan oleh perbedaan fungsi endokrin terkait jenis kelamin. Hormon pada sistem ini termasuk androgen, estrogen, progesteron, hormon hipotalamus-hipofisis, glukokortikoid, insulin, insulin like growth factor 1 (IGF-1) dan hormon tiroid^{7,8}. Perbedaan proses biologis, fungsi molekuler, dan komponen seluler pada kelenjar meibom yang berhubungan dengan jenis kelamin mungkin disebabkan oleh efek

androgen, bukan estrogen dan progesterone. Dibandingkan dengan androgen, estrogen dan progesteron mempunyai peran yang sangat kecil dalam perbedaan ekspresi gen dan dimorfisme seksual kelenjar lakrimal yang berhubungan dengan jenis kelamin⁹.

Isi

Dry eye terjadi ketika mata tidak memproduksi air mata dengan baik atau ketika air mata tidak memiliki konsistensi yang baik dan terjadi peningkatan penguapan air mata¹⁰. Penyakit mata kering atau *dry eye disease* merupakan penyakit multifactorial pada air mata dan permukaan mata yang dapat menimbulkan gangguan penglihatan, ketidaknyamanan, dan ketidakstabilan lapisan air mata, disertai peningkatan osmolaritas lapisan air mata dan peradangan subakut pada permukaan mata. Hal tersebut berpotensi untuk terjadinya kerusakan pada permukaan mata¹¹.

Banyak kasus pada mata kering bersifat multifactorial, sehingga etiologi mata kering sangat banyak. Beberapa penyebab dan/atau faktor yang berhubungan dengan DED, yaitu obat-obatan sistemik, obat antikolinergik, isotretinoin (menyebabkan atrofi kelenjar meibom), antidepresan, dan obat topikal termasuk obat tetes glaucoma; penyakit rosacea atau eksim; disfungsi kelenjar meibom; bedah mata; luka bakar kimia atau termal yang melukai konjungtiva; alergi pada mata; penggunaan komputer dapat menyebabkan berkurangnya kedipan saat melihat layar; dosis vitamin yang berlebihan atau tidak mencukupi, terutama kekurangan vitamin A; pemakaian lensa kontak jangka panjang, infeksi virus herpes, atau penyebab neurotropik kornea lainnya; penyakit sistemik, termasuk sindrom Sjogren dan kelainan autoimun atau jaringan ikat lainnya seperti rheumatoid arthritis dan lupus, serta penyakit tiroid; dan faktor lingkungan¹².

Klasifikasi penyakit mata kering berdasarkan etiopatologinya dikelompokkan menjadi dua, yaitu Mata Kering Defisiensi Aqueous (MKDA) atau *Aqueous Deficient Dry Eye* (ADDE). MKDA disebabkan karena kegagalan dalam produksi air mata oleh kelenjar lakrimal asinar yang mengalami

disfungsi atau mengalami penurunan volume sekresi air mata. Keadaan ini menghasilkan hiperosmolaritas karena penguapan tetap berjalan normal. Kondisi hiperosmolaritas ini merangsang mediator inflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , TNF α , matriks metaloproteinase 9, MAP kinase, dan jalur NF κ B. Mata kering dapat dibagi menjadi dua sub-kelas, yakni Sindrom Sjogren mata kering (MKSS) dan bukan Sindrom Sjogren mata kering (MKBSS), dan Mata Kering Evaporasi (MKE) atau *Evaporative Dry Eye* (EDE). MKE terjadi karena kekurangan air mata di permukaan mata, walaupun kelenjar lakrimasi berfungsi secara normal. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh faktor intrinsik, seperti struktur kelopak mata, dan ekstrinsik, seperti penyakit di permukaan mata atau dampak obat topikal. Perbedaan antara kedua faktor tersebut masih merupakan hal yang sulit dilakukan².

Penegakkan diagnosis *dry eye syndrome* dengan anamnesis lengkap yang meliputi onset, keluhan, faktor risiko (pekerjaan, lingkungan), riwayat penyakit sistemik (*grave's disease*, Sjogren syndrome, diabetes mellitus, penyakit vaskular kolagen), dan riwayat pengobatan harus ditanyakan¹¹. Gejala utama dari mata kering adalah sensasi kering dan berpasir pada mata. Gejala tambahan meliputi rasa panas atau gatal, sensasi adanya benda asing, produksi air mata yang berlebihan, nyeri dan kemerahan pada mata, serta fotofobia. Kadang-kadang, kondisi ini dapat diikuti oleh gangguan penglihatan yang memburuk terutama pada kondisi kelembapan rendah dan suhu tinggi¹³.

Pendekatan gejala mata kering dapat dinilai dengan menggunakan *kuesioner Ocular Surface Disease Index (OSDI)*, *McMonnies Questionnaire*, *Dry Eye-Related QoL score (DEQ)*, atau *Women's Health Study Questionnaire*. Alat ukur ini telah diuji validitas dan reliabilitasnya untuk skrining DED¹⁴. Kuesioner yang sering digunakan adalah *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* dan nilai diatas 30 dapat dikatakan seseorang terdiagnosis *dry eye disease*¹⁵.

Penegakkan diagnosis juga dapat didukung dengan beberapa pemeriksaan lainnya. Pemeriksaan TBUT menggambarkan kestabilan lapisan air mata, dilakukan dengan

menggunakan zat pewarna fluoresein 1%, pewarnaan permukaan mata menggunakan fluoresein atau *lissamine green*, tes Schirmer I dengan atau tanpa anestesi/ tes Schirmer II dengan stimulasi nasal, dan pemeriksaan kelopak mata dan kelenjar meibomian⁵.

Pengobatan *dry eye syndrome* dilakukan dengan beberapa tahap yang bervariasi tergantung pada tingkat keparahan penyakit. Tahap awal mencakup pendidikan tentang kondisi, modifikasi lingkungan (menghindari aliran udara/kipas langsung yang kencang, mengurangi waktu menatap layar, menggunakan pelembab udara), identifikasi dan eliminasi agen topikal dan sistemik yang mengganggu, *topical ocular lubricants*, dan kebersihan kelopak mata (kompres hangat dan scrub kelopak mata). Pilihan pengobatan selanjutnya meliputi preservative-free ocular lubricants, oklusi *punctal reversibel (punctal plug)*, salep malam hari atau kacamata pelembab, terapi cahaya berdenyut yang intens, anti-inflamasi topikal. obat inflamasi (kortikosteroid, siklosporin, lifitegrast), dan antibiotik oral (makrolida atau tetrasiklin). Pilihan pengobatan lebih lanjut termasuk obat serum tetes mata, *secretagogue* oral atau topikal, lensa kontak terapeutik, bedah oklusi *punctal*, dan tarsorrhaphy¹².

Penyakit *dry eye* lebih tinggi kejadiannya pada jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki, meskipun perbedaannya menjadi signifikan seiring bertambahnya usia². Studi Women's Health Study dan Physician's Health Study mencatat bahwa prevalensi mata kering pada wanita (3,2 juta) lebih tinggi daripada pada pria (1,6 juta) yang berusia di atas 50 tahun⁵. Studi epidemiologi besar menunjukkan bahwa memang terdapat perbedaan antara gejala mata kering antara pria dan wanita, dimana wanita lebih sering mengalami tanda mata kering dan melaporkan gejala mata kering dibandingkan pria⁶. Jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap perkembangan DED⁷.

Perbedaan yang signifikan dalam jumlah faktor risiko spesifik jenis kelamin antara pria dan wanita menunjukkan bahwa mekanisme patofisiologis yang mendasari penyakit mata kering mungkin, setidaknya sebagian, disebabkan oleh perbedaan fungsi endokrin

terkait jenis kelamin. Sistem endokrin memainkan peran penting dalam regulasi, dan perbedaan terkait jenis kelamin, pada permukaan mata dan adneksa. Hormon dari sistem ini juga terlibat dalam pengembangan dan/atau pengobatan DED yang kekurangan air dan evaporatif. Hormon-hormon ini termasuk androgen, estrogen, progesteron, hormon hipotalamus-hipofisis, glukokortikoid, insulin, insulin like growth factor 1 (IGF-1) dan hormon tiroid^{7,8}.

Kelenjar meibom merupakan organ target androgen dan fungsinya sebagian diatur oleh androgen. Aktivitas androgenik yang rendah dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibom, gangguan sekresi kelenjar meibom yang dapat menyebabkan mata kering akibat penguapan. Secara khusus, androgen merangsang ekspresi gen yang terkait dengan aktivasi jalur metabolisme lipid dan sintesis lipid, transportasi dan sekresi lipid. Androgen selanjutnya meningkatkan fungsi kelenjar meibom melalui penekanan gen yang berhubungan dengan keratinisasi, yang diyakini sebagai mekanisme utama disfungsi kelenjar meibom. Berkurangnya kualitas dan kuantitas lipid pada gilirannya dapat menyebabkan gejala mata kering, termasuk rasa nyeri, sensitivitas cahaya, dan penglihatan kabur⁷.

Tingkat sirkulasi androgen yang lebih rendah pada wanita dibandingkan pria dan penurunan produksi androgen gonad yang berkaitan dengan usia pada kedua jenis kelamin dapat berkontribusi terhadap peningkatan risiko mata kering pada populasi ini. Total produksi androgen pada wanita di bawah usia 30 tahun adalah sekitar dua pertiga dari produksi androgen pada pria. Setelah itu, sekresi steroid prekursor adrenal menurun secara nyata pada kedua jenis kelamin dengan hanya 30 persen dari kadar puncak yang tersisa pada wanita usia menopause^{8,16}.

Baik pria maupun wanita menunjukkan perubahan struktural dan fungsional kelenjar meibom seiring bertambahnya usia. Atrofi sel asinar dan hiperkeratinisasi epitel duktal mengakibatkan perubahan signifikan terhadap komposisi kimia dan profil lipid sekresi kelenjar. Sekresi kelenjar meibom yang lebih kental dan keruh menyebabkan berkurangnya

ekspresi kelenjar dan peningkatan ketidakstabilan lapisan air mata. Tanda dan gejala mata kering yang disebabkan oleh penurunan kualitas dan kuantitas lipid kelenjar meibom dapat diperburuk lebih lanjut dengan peningkatan kelainan kelopak mata dan tepi kelopak mata terkait usia yang terlihat pada blepharitis kronis¹⁷.

Kelenjar lakrimal menjadi organ target androgen, yang memiliki pengaruh signifikan terhadap karakteristik struktural, fungsional, dan patologis jaringan ini yang berhubungan dengan jenis kelamin. Penurunan pengaruh androgen pada penyakit autoimun seperti sindrom Sjögren menyebabkan perubahan inflamasi pada kelenjar lakrimal, yang menyebabkan mata kering karena kekurangan air. Perbedaan pengaruh androgen pada kelenjar lakrimal yang berhubungan dengan jenis kelamin ini menyebabkan dimorfisme seksual pada karakteristik kelenjar lakrimal^{8,9}.

Kondisi endokrin yang berubah menyebabkan mata kering pada wanita akibat penurunan kadar serum androgen. Defisiensi kelenjar lakrimal primer telah diamati pada wanita setelah menopause atau ovariectomi dan selama penggunaan kontrasepsi oral, meskipun tingkat estrogen mereka bervariasi. Sebaliknya, pria yang menjalani terapi antiandrogen tidak menunjukkan perubahan pada sekresi kelenjar lakrimalnya. Hal ini menunjukkan bahwa androgen mungkin memiliki tindakan spesifik jenis kelamin. Pada penyakit autoimun seperti sindrom Sjögren, yang ditandai dengan perubahan inflamasi pada kelenjar lakrimal yang menyebabkan mata kering karena kekurangan air, ditemukan penurunan kadar androgen^{8,9}.

Perbedaan pengaruh androgen pada kelenjar lakrimal terkait jenis kelamin sebagian disebabkan oleh variasi ekspresi gen. Penggunaan antagonis androgen atau mutasi pada protein reseptor menyebabkan penurunan kerja androgen dan penghambatan transkripsi dan translasi gen⁹.

Setidaknya 4 dari 19 jenis musin yang diidentifikasi pada manusia terdapat pada permukaan mata. Musin sekretori MUC5A adalah glikoprotein pembentuk gel besar yang diproduksi oleh sel goblet konjungtiva. Musin terkait membran (MUCs 1, 4 dan 16),

sebaliknya, diproduksi oleh sel epitel konjungtiva dan kornea dan membentuk bagian glikokaliks hidrofilik bagian dalam dari sel goblet konjungtiva. lapisan mukosa film air mata. Keterlibatan hormonal dalam produksi musin oleh kornea dan konjungtiva⁸.

Sebuah studi kasus menunjukkan bahwa wanita dengan mata kering akibat sindrom insensitivitas androgen komplis menunjukkan penurunan ekspresi protein MUC1 dan MUC5AC pada lapisan mukosa lapisan air mata. Penurunan ekspresi MUC5AC akibat defisiensi androgen lebih disebabkan oleh gangguan fungsi sel goblet dibandingkan penurunan jumlah sel goblet^{7,8}.

Hiperandrogenisme pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik juga dikaitkan dengan tanda dan gejala mata kering. Permukaan mata pasien dengan sindrom ovarium polikistik menunjukkan hipersekresi lendir dan filamen mukosa abnormal akibat hiperplasia sel goblet konjungtiva. Jaringan konjungtiva pasien ini mengalami penurunan kadar musin MUC5AC secara signifikan, meskipun terjadi peningkatan ekspresi mRNA MUC5AC dibandingkan dengan subjek sehat. Sebaliknya, pasien-pasien ini menunjukkan peningkatan kadar MUC5AC dalam air mata mereka, yang diduga berkontribusi terhadap patogenesis kondisi ini sebagai akibat dari kelainan filamen mukosa pada permukaan mata^{8,18}.

Gejala mata kering pada sindrom ovarium polikistik dilaporkan diperburuk dengan penurunan TBUT yang signifikan. Pasien dengan hiperandrogenisme yang menerima pengobatan anti androgenik menunjukkan TBUT yang lebih lama secara signifikan dan melaporkan perbaikan gejala mata. Pengamatan ini menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut untuk menentukan apakah manipulasi farmakologis androgen yang ditujukan pada efek produksi musin untuk pengobatan gejala mata kering pada sindrom ovarium polikistik diperlukan. Dampak dari terapi antiandrogen sistemik yang berkepanjangan perlu dipertimbangkan⁸.

Ringkasan

Dry eye disease (DED) lebih sering pada Wanita dibandingkan laki-laki, dengan

prevalensi yang meningkat seiring bertambahnya usia. Faktor jenis kelamin perempuan menjadi risiko signifikan dalam perkembangan DED. Mekanisme patofisiologis yang mendasari DED dapat dipengaruhi oleh perbedaan fungsi endokrin terkait jenis kelamin, dengan hormon seperti androgen, estrogen, dan lainnya berperan dalam regulasi keseimbangan air mata. Kelenjar meibomian dan lakrimal merupakan organ target hormon androgen, dan rendahnya aktivitas androgen dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibom dan inflamasi pada kelenjar lakrimal, berkontribusi pada terjadinya DED. Selain itu, perbedaan ekspresi gen berpengaruh pada produksi musin oleh kornea dan konjungtiva, serta keterlibatan hormonal lainnya juga dapat memengaruhi kesehatan mata dan menyebabkan gejala mata kering.

Simpulan

Hormon androgen memiliki hubungan dengan kejadian *dry eye disease* melalui aktivasi androgenik pada kelenjar meibom, kelenjar lakrimal, dan permukaan mata yang dapat menyebabkan keluhan mata kering serta adanya ekspresi gen yang terkait dengan aktivasi jalur metabolisme lipid dan sintesis lipid.

Daftar Pustaka

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caferry B, Dua HS, Joo CK, dkk. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface*. 2017;15: 276–283.
2. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, dkk. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*. 2017;15:334–365.
3. Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of Diagnosed Dry Eye Disease in the United States Among Adults Aged 18 Years and Older. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:90–98.
4. Noor NA, Rahayu T, Gondhowiardjo TD. Prevalence of dry eye and its subtypes in an elderly population with cataracts in Indonesia. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14: 2143–2150.

5. Elvira, Wijaya VN. Penyakit Mata Kering. *Continuing Medical Education*. 2018;192–196.
6. Rapoport Y, Singer JM, Ling JD, Gregory A, Kohanim SA. Comprehensive Review of Sex Disparities in Symptoms, Pathophysiology, and Epidemiology of Dry Eye Syndrome. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31(4):325–336.
7. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, dkk. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):284–333.
8. Truong S, Cole N, Stapleton F, Golebiowski B. Sex hormones and the dry eye. *Clin Exp Optom*. 2014; 97(4):324–336.
9. Maurya RP, Gupta A, Verma S, Singh V, Singh A, Singh V, dkk. Sex hormones and dry eye disease: Current update. *International Journal of Ocular Oncology and Oculoplasty*. 2021;7(2):139–150.
10. NEI, Dry Eye [internet]. Amerika: National Institutes of Health; 2020 [disitasi tanggal 03 Februari 2024]. Tersedia dari: <https://www.nei.nih.gov/sites/default/files/healthpdfs/factsaboutdryeye.pdf>
11. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2015.
12. Golden MI, Meyer JJ, Patel BC. Dry Eye Syndrome. in *NCBI StatPerls*. 2023.
13. Phadatare SP, Momin M, Nighojkar P, Askarkar S, Singh KKA. Comprehensive Review on Dry Eye Disease: Diagnosis, Medical Management, Recent Developments, and Future Challenges. *Advances in Pharmaceutics*. 2015; 1–12.
14. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, dkk. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface*. 2017;15:539–574.
15. Baudouin C, Aragona P, Van GS, Rolando M, Irkec M, Del Castillo JB, dkk. Diagnosing the severity of dry eye: A clear and practical algorithm. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(9):1168–1176.
16. Arita R, Mizoguchi T, Kawashima M, Fukuoka S, Koh S, Shirakawa R, dkk. Meibomian Gland Dysfunction and Dry Eye Are Similar but Different Based on a Population-Based Study: The Hirado-Takushima Study in Japan. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:410–418.
17. Pult H. Relationships Between Meibomian Gland Loss and Age, Sex, and Dry Eye. *Eye Contact Lens*. 2018;44:2318–2324.
18. Gibson EJ, Stapleton F, Wolffsohn J S, Golebiowski B. Local synthesis of sex hormones: Are there consequences for the ocular surface and dry eye?. *British Journal of Ophthalmology*. 2017;101(12): 1596–1603.