



ISSN 0-853-1773

Jurnal

**KEDOKTERAN &
KESEHATAN**

Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

| | | | | |
|-----|--------|-------|-----------|-----------------|
| JKK | Th. 42 | No. 3 | Juli 2010 | ISSN 0-853-1773 |
|-----|--------|-------|-----------|-----------------|

Penerbit :

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jl. Dr. Moehammad Ali Kompleks RSMH Palembang 30126, Indonesia

Telp. 0711-352342, Fax. 0711-373438, email : jurnal_fkunsri@yahoo.com

Jurnal KEDOKTERAN & KESEHATAN

(DAHULU MAJALAH KEDOKTERAN SRWIJAYA)

ISSN 0-853-1773

Terakreditasi SK. No.093/D3.4/2000. tanggal, 20 Maret 2000

Terakreditasi Kembali SK. No.342/D3/U/2003, 30 Juni 2003

Penanggung Jawab
Prof. dr. Zarkasih Anwar, Sp(K)
Dekan

Pemimpin Umum
dr. Erial Bahar, M.Sc
Pembantu Dekan I

Ketua Penyunting
Prof. dr. Hermansyah, SpPD-KR

Wakil Ketua Penyunting
dr. Syarif Husin, MS

Anggota Penyunting
Prof. Dr. dr. H.M.T Kamaluddin, MSc
Prof. dr. H. Rusdi Ismail, SpA(K)
Prof. dr. K.H.M Arsyad, DABK, Sp.And
Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, M.MedEd, Sp. OG(K)
Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park, PhD
Prof. dr. Akmal Sya'roni, DTM, SpPD-KTI
Prof. dr. Ali Ghanie, Sp.PD, KKV
Prof. dr. Theresia Toruan, Sp.KK(K)
Prof. dr. Hardi Darmawan, DTM&H. MPH. FR. STM
Prof. dr. Tan Malaka, MOH, Ph.D
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc
dr. Yuwono, M. Biomed

Administrasi/Sirkulasi
Masito Meiliani A.Md.

Alamat Redaksi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jln. Dr. Moh. Ali Kompleks RSMH Palembang
Kode Pos-30126
Telp (0711) 352342 : Fax (0711) 373438
E-mail : jurnal_fkunsri@yahoo.com

Penerbit
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Mitra Bestari / Peer Reviewer

1. Prof. dr. Robert Siregar, DTM&H, Sp.KK
2. Prof. PiM. Chatar, Sp.PK(K)
3. Prof. dr. H. Azwar Agoes, DAFK, Sp.FK
4. Prof. dr. Usman Said, Sp. OG(K)
5. Prof. dr. Suroso A.N, SPKK(K)
6. Prof. dr. Eddy Mart Salim, Sp.PD-KAI
7. Prof. dr. Syakroni Daud Rusydi, SpOG(K)
8. dr. Mgs. Roni Saleh, Sp.B
9. dr. Alwi shahab, Sp. S(K)
10. dr. M. Lawi Yusuf, SpKJ
11. Dr. dr. RM. Suryadi Tjek Yan, MPH
12. Dr. dr. Fahmi Idris. M. Kes
13. dr. Abla Ghanie, Sp. THT
14. dr. Darma, Sp.M
15. dr. Endang Melati Maas, Sp.An (KC)
16. dr. Ruslan, SpRM
17. dr. Jalalalin, Sp.RM
18. dr. Binsar Silalahi, SpF
19. dr. Mesfi Unita, Sp.Pa
20. dr. Wisman Tjuandra, M.Sc, SpPK
21. dr. Ainul Hayat, Sp.Rad
22. dr. Hardi Darmawan, DTM&H. MPH. FR.STM
23. Drs. Kusumo Hariyadi, Apt, MS
24. dr. Nazly Hanim, Danut, MA
25. dr. Yan Effendi Hasyim, DAHK
26. dr. Riyanto, M.Sc

Editorial

Pembaca yang budiman,

BBLR dan BLSR merupakan refleksi dari kelahiran preterm, dan bayi kecil semasa kehamilan. Insiden BBLR untuk segala usia kehamilan secara global 16%, pada negara negara terbelakang 19% dan pada negara berkembang 7%. Sedangkan BLSR adalah bayi dengan berat badan kurang dari 1500 gram yang di Amerika angka kejadiannya 1.4%, yang kebanyakan dilahirkan kembar dan bayi tampak kecil, lemak bawah kulit sedikit, kulit tampak agak transparan dan kepala lebih besar. Satu penelitian tentang faktor risiko dan prognosis berat badan lahir rendah (BBLR) dan berat badan lahir sangat rendah (BLSR) dan kejadian lahir mati di kota Palembang telah membahasnya dengan rinci. Kemudian beberapa penelitian cukup menarik juga telah dibahas diantaranya mengenai persalinan pada bekas seksio sesar di rumah sakit otorita batam (RSOB) Riau. Selain itu suatu penelitian mengenai perilaku pasien terhadap penyakit stroke, faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian ca. cerviks, pengaruh pemberian antioksidan oral pada penderita sindroma mata kering yang diterapi dengan hidrokisi profil metil selulosa 0,3% tetes mata, faktor-faktor yang mendasari kebiasaan merokok, identifikasi polimorfisme *PvuII* (TT397C) gen reseptor estrogen alfa pada penderita karsinoma ovarium epitel dan adenokarsinoma endometrioid dengan komponen sel jernih pada ovarium dekstra turut dibahas dalam tulisan kali ini.

Nekrosis epidermal, menentukan menopause berdasarkan indeks maturasi dan pH vagina, Patogenesis dan pemeriksaan laboratorium pada nefropathy diabetik pada DM tipe 2, determinan sosial yang berdampak pada kesehatan menciptakan lingkungan yang mendukung turut dibahas juga dalam satu tinjauan pustaka.

Semoga uraian dan tulisan dalam nomor ini cukup memberi wawasan ilmu yang bermanfaat.

Salam Redaksi

| Daftar Isi | Hal |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Artikel Penelitian | |
| 1. Faktor Risiko dan Prognosis Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) dan Berat Badan Lahir Sangat Rendah (BBLSR) dan Kejadian Lahir Mati di Kota Palembang Tahun 2010. <i>RM. Suryadi Tjekyan</i> | 2925 |
| 2. Persalinan Pada Bekas Seksio Sesar di Rumah Sakit Otorita Batam (RSOB) Riau Selama Periode 1 Januari 1997-30 Juni 2000. <i>Rizani Amran</i> | 2933 |
| 3. Gambaran Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Pasien Terhadap Penyakit Stroke di Poliklinik Syaraf Rumah Sakit Dr. Moehammad Hoesin Palembang Tahun 2010. <i>Hendarmin Aulia</i> | 2941 |
| 4. Faktor-Faktor Yang Berhubungan dengan Kejadian Ca. Cerviks di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2010. <i>Y. Widyastuti, Nurdjani</i> | 2947 |
| 5. Pengaruh Pemberian Antioksidan Oral pada Penderita Sindroma Mata Kering Yang Diterapi dengan Hidroksi Profil Metilselulosa 0,3% Tetes Mata. <i>Ramzi Amin, Mutiara Budi Azhar, E. Iskandar, Anang Tribowo</i> | 2953 |
| 6. Faktor-Faktor Yang Mendasari Kebiasaan Merokok pada Pasien Puskesmas Plaju Tahun 2009. <i>Mariatul Fadillah</i> | 2957 |
| 7. Identifikasi Polimorfisme <i>PvuII</i> (T397C) Gen Reseptor Estrogen Alfa pada Penderita Karsinoma Ovarium Epitel di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. <i>Mgs. Irsan Saleh, Rizal Sanif, Ocktariana, Annisa Nurhasana</i> | 2961 |
| 8. Adenokarsinoma Endometrioid dengan Komponen Sel Jernih pada Ovarium Dekstra <i>Heni Maulani</i> | 2967 |
| Tinjauan Pustaka | |
| 9. Nekrolisis Epidermal. <i>M. Athuf Thaha</i> | 2973 |
| 10. Menentukan Menopause Berdasarkan Indeks Maturasi dan pH Vagina. <i>Rizani Amran</i> | 2981 |
| 11. Patogenesis dan Pemeriksaan Laboratorium pada Nefropathy Diabetik pada DM Tipe 2. <i>Kemas Ya'kub Rahadiyanto</i> | 2987 |
| 12. Determinan Sosial Yang Berdampak pada Kesehatanmenciptakan Lingkungan Yang Mendukung. <i>Mariatul Fadillah</i> | 2995 |

PENGARUH PEMBERIAN ANTIOKSIDAN ORAL PADA PENDERITA SINDROMA MATA KERING YANG DITERAPI DENGAN HIDROKSI PROFIL METILSELULOSA 0,3% TETES MATA

Ramzi Amin, Muiara Budi Azhar, E. Iskandar, Anang Tribowo
Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Unsrir/RSMH Palembang

Abstract

This study plims compare the efficacy of oral antioxidant (β carotene, vitamin C, vitamin E) combined with hydroxypropyl methylcellulose eye drop 0,3% (drug A) and a single hydroxypropyl methylcellulose eye drop 0,3% (drug B) in the treatment of dry eye syndrome.

This was a simple randomized clinical trial with a parallel treatment groups to know the decreased of the symptoms and signs, aqueous layer improvement and mucin layer. There were 37 subjects with dry eye syndrome included in this study. The diagnostic criteria based on: dry eye symptoms, clinical signs, Schirmer test, and ocular Ferning test.

After treatment, the symptoms and signs decreased, and after Schirmer and Ferning test the aqueous and the mucin layer improved in both groups. But no statistical differences were found between both groups.

In statistic, although oral antioxidant (β carotene, vitamin C, vitamin E) combined with hydroxypropyl methylcellulose eye drop 0,3% showed no statistically significant, the proportion of subject showed significant improvement, so this therapy could still be given to improved the quality of aqueous & mucin layer with decreasing of the symptoms and clinical signs of the dry eye syndrome.

Keywords: *Sindroma mata kering, antioksidan oral, HPMC tetes mata*

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah membandingkan efektifitas antioksidan oral (β carotene, vitamin C, vitamin E) yang dikombinasikan dengan hidroksipropil metilselulosa tetes mata 0,3% (obat A) dan hidroksipropil metilselulosa tetes mata 0,3% (obat B) pada terapi sindroma mata kering.

Dalam penelitian ini digunakan uji klinis random simpleks dengan kelompok terapi yang parallel untuk mengetahui penurunan gejala dan tanda pada lapisan akuos dan lapisan musin. Terdapat 37 subjek penelitian dengan sindroma mata kering. Kriteria diagnostik ditentukan dari gejala mata kering, tanda klinik, tes Schirmer dan tes Ferning.

Setelah diterapi, terdapat penurunan gejala dan tanda mata kering. Setelah dilakukan tes Schirmer dan tes Ferning terdapat peningkatan akuos dan musin pada kedua kelompok. Akan tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikans antara kedua kelompok.

Walaupun pemberian antioksidan oral (β carotene, vitamin C, vitamin E) yang dikombinasikan dengan hidroksipropil metilselulosa tetes mata 0,3% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, proporsi subjek penelitian menunjukkan peningkatan akuos dan musin cukup tinggi sehingga terapi ini dapat diberikan karena dapat meningkatkan kualitas lapisan akuos dan lapisan musin dengan penurunan gejala dan tanda sindroma mata kering.

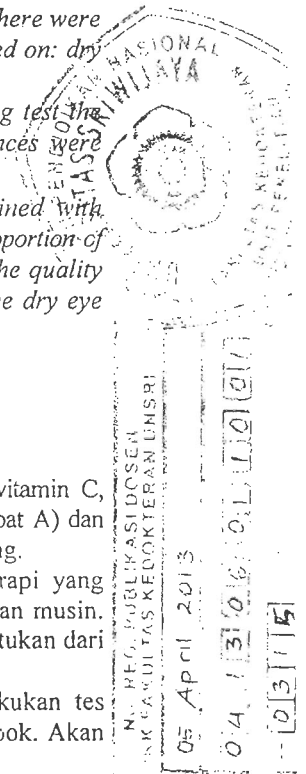
Kata kunci: Sindroma mata kering, antioksidan oral, HPMC tetes mata

Pendahuluan

Permukaan kornea dan konjungtiva manusia secara teratur dan berkala terpapar dengan lingkungan luar. Untuk mencegah agar tidak mengering, permukaan ini dilindungi oleh lapisan cairan yang dikenal sebagai lapisan air mata (LAM). Lapisan ini terdiri dari 3 lapisan yaitu lapisan lemak, akuos dan musin.^{1,2,3,4,5} Defisiensi lapisan-lapisan ini secara bersama-sama atau sendiri-sendiri akan mengakibatkan lubrikasi yang inadkuat pada mata berupa gangguan

produksi air mata secara kualitas dan kuantitas. Gangguan ini yang dikenal sebagai sindroma mata kering (SMK) atau *dry eye* dengan gejala klinik mata terasa kering, terasa sensasi berpasir, terasa panas, terlihat merah, terdapat krusta di bulu mata dan terasa lengket.^{6,7,8,9}

Kasus sindroma mata kering banyak ditemui di poliklinik mata maupun dalam survey komunitas. Rusdianto melaporkan bahwa angka kejadian SMK pada poliklinik mata Subdivisi EED RSUP Dr.



Mohammad Hoesin Palembang dari bulan April sampai dengan September 2003 sebesar 8,3% (42 pasien dari 508 pasien dengan usia di atas 40 tahun).¹⁰

Permukaan bola mata relatif tidak terlindungi oleh paparan yang permanen terhadap radiasi, oksigen atmosfer, bahan kimia lingkungan dan cedera fisik.¹¹ Paparan yang permanen pada permukaan bola mata ini akan menimbulkan suatu reaksi yang disebut *reactive oxygen spesies* (ROS). Molekul-molekul ini sangat reaktif dan tidak stabil serta dapat merusak sel-sel dengan membentuk reaksi oksidatif. Reaksi ini akan menyebabkan mutasi sel dan kerusakan sel, termasuk kerusakan sel pada konjungtiva karena paling rentan terkena paparan permanen terhadap radiasi, oksigen atmosfer, bahan kimia lingkungan dan cedera fisik. Kerusakan ini akan menyebabkan gangguan pada produksi musin yang dibentuk oleh sel goblet konjungtiva dan gangguan pada produksi akuos yang dibentuk oleh epitel konjungtiva sebagai tempat glandula lakrimal asesorius.^{11,12,13}

Selain itu juga, ROS dapat berikatan dengan *nitric oxide* (NO) yang akan menyebabkan kerusakan sel dan jaringan.¹¹ *Nitric oxide* merupakan molekul penanda (*signaling molecule*) yang penting pada tubuh, yang merupakan sedikit dari gas molekul penanda yang diketahui.¹⁴ Dalam jangka waktu yang lama NO akan berikatan dengan ROS menjadi nitrogen dioksida (NO₂), peroxynitrit (ONOO⁻) dan radikal bebas (radikal hidroksil/OH). Ikatan ini akan menyebabkan reaksi kimia seperti peroksidasi lemak atau membentuk DNA yang berperan untuk proses inflamasi, fagositosis, dan kerusakan sel.¹⁵ Kerusakan sel ini diantaranya adalah sel asiner glandula lakrimal yang akan mengakibatkan penurunan produksi akuos air mata.¹⁶

Akhir-akhir ini banyak penelitian melaporkan peranan NO dalam timbulnya berbagai penyakit pada mata yang disebabkan oleh autoimun atau degeneratif. Dalam beberapa tahun terakhir ini, banyak peneliti berusaha menurunkan atau menghilangkan faktor oksidatif akibat ikatan ROS dan NO, atau reaksi ROS itu sendiri dengan pemakaian antioksidan. Antioksidan bekerja untuk menurunkan reaksi oksidatif. Nutrisi antioksidan yang dapat digunakan adalah beta karoten (provitamin A), vitamin C dan vitamin E.¹⁷

Bertitik tolak dari uraian latar belakang, masalah penelitian ini adalah apakah terdapat pengaruh pemberian antioksidan oral (beta karoten, vitamin C dan vitamin E) terhadap peningkatan produksi akuos dan perbaikan musin LAM pada pasien SMK yang mendapat terapi hidrokspirofil metilselulosa (HPMC) 0,3% tetes mata di Poliklinik Mata RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang? Bila penelitian ini berhasil membuktikan, penggunaan antioksidan oral diharapkan dapat menjadi terapi tambahan untuk pengobatan SMK.

Metode

Penelitian ini adalah suatu uji klinik acak sederhana (*simple randomized clinical trial*). Tempat

pelaksanaan adalah di RSUD Dr. Moh. Hoesin Palembang dan waktu pelaksanaan dimulai September 2006 sampai dengan Desember 2006. Jumlah subjek penelitian adalah masing-masing 17 subjek untuk tiap kelompok. Kriteria inklusi adalah penderita sindroma mata kering yang belum mendapatkan terapi, hasil uji Schirmer dan uji Ferning menunjukkan adanya sindroma mata kering, penderita mematuhi jadwal pengobatan yang diberikan selama masa penelitian, penderita setuju diikutsertakan dalam penelitian. Cara pengambilan sampel adalah dengan randomisasi. Parameter keberhasilan bila ada perbaikan gradasi pada uji Schirmer dan uji Ferning pada subjek penelitian. Analisis data menggunakan *Chi square Test*.

Hasil Dan Analisis

Dilakukan analisis untuk membandingkan tingkat efektifitas peningkatan produksi lapisan akuos antara kedua kelompok subjek penelitian ini. Dengan menggunakan *Fisher exact Test* didapatkan nilai $p=0,481$, yang berarti tidak ada perbedaan bermakna antara hasil pengobatan pada kelompok A dan kelompok B (Tabel 1). Pada pemeriksaan, lapisan musin dengan uji Ferning juga dilakukan uji statistik untuk membandingkan tingkat efektifitas perbaikan lapisan musin antara kedua kelompok subjek penelitian ini. Dengan menggunakan *Fisher exact Test* didapatkan nilai $p=0,141$, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara hasil pengobatan pada kelompok A dan kelompok B.

Tabel 1. Perbandingan Hasil Perbaikan Lapisan Akuos dan Lapisan Musin dengan Uji Schirmer

| | Antioksidan + HPMC | HPMC | Jumlah | p |
|-----------------------------|--------------------|------------|--------|-------|
| Uji Schirmer sesudah terapi | | | | 0,481 |
| >5 mm | 12 (70%) | 9 (53%) | 21 | |
| ≤5 mm | 5 (30%) | 8 (47%) | 13 | |
| Jumlah | 17 (100%) | 17 (100%) | 34 | |
| Uji Ferning sesudah terapi | | | | |
| • Gradasi I dan II | 8 (47%) | 3 (17,6%) | 11 | 0,141 |
| • Gradasi III dan IV | 9 (53%) | 14 (82,4%) | 23 | |
| Jumlah | 17 (100%) | 17 (100%) | 34 | |

Pembahasan

Pada pemeriksaan lapisan akuos dengan menggunakan uji Schirmer didapatkan ada perbaikan pada kelompok A. Dari 17 subjek yang lapisan akuosnya

≤ 5 mm dengan uji Schirmer, setelah diterapi, 12 (70%) subjek menunjukkan perbaikan menjadi >5 mm. Dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan produksi lapisan akuos setelah pemberian terapi antioksidan oral dan HPMC 0,3% tetes mata.

Dari 17 orang yang didiagnosis mempunyai lapisan musin dengan gradasi III dan IV, 8 (47%) subjek didapatkan perbaikan lapisan musin setelah diterapi. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbaikan lapisan musin setelah pemberian terapi antioksidan oral dan HPMC 0,3% tetes mata.

Pada penelitian ini hanya menggunakan uji Schirmer dan uji Ferning sedangkan pada penelitian Peponis dkk melakukan banyak pemeriksaan termasuk sitologi. Hal ini berdampak pada kesimpulan akhir yang lebih akurat. Penelitian ini tidak melakukan uji sitologi seperti uji sitologi impresis sehingga belum dapat menganalisis perbaikan sitologi konjungtiva dan kornea.

Pada pemeriksaan lapisan akuos dengan menggunakan uji Schirmer didapatkan ada perbaikan pada kelompok B. Dari 17 subjek yang lapisan akuosnya ≤ 5 mm dengan uji Schirmer, setelah diterapi, 9 (53%) subjek menunjukkan perbaikan menjadi >5 mm. Dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan produksi lapisan akuos setelah pemberian terapi HPMC 0,3% tetes mata.

Dari 17 subjek yang didiagnosis mempunyai lapisan musin dengan gradasi III dan IV, 3 (17,5%) subjek didapatkan perbaikan lapisan musin setelah diterapi. Dapat diambil kesimpulan bahwa untuk memperbaiki lapisan akuos dan lapisan musin dapat diberikan HPMC 0,3% tetes mata.

Dari hasil statistik, pemberian antioksidan dan HPMC 0,3% tetes mata merupakan terapi yang lebih baik karena memiliki prosentase keberhasilan yang lebih baik dari hanya pemberian HPMC 0,3% tetes mata saja. Penggabungan antioksidan oral dan HPMC 0,3% tetes mata pada kelompok A memberikan efek yang sinergis untuk pengobatan mata kering. Akan tetapi pemberian HPMC 0,3% tetes mata tetap merupakan terapi pilihan, karena dapat memperbaiki lapisan akuos dan lapisan musin pada kedua kelompok penelitian ini. Kombinasi kedua obat ini menyebabkan tidak dapat diketahui secara jelas sejauh mana efek antioksidan oral itu sendiri memperbaiki fungsi lapisan akuos dan lapisan musin.

Dilakukan uji statistik pada kedua kelompok subjek penelitian ini untuk membandingkan tingkat efektifitas peningkatan produksi lapisan akuos yang diperiksa dengan uji Schirmer antara kedua kelompok. Dengan menggunakan *Fisher exact Test* didapatkan nilai $p=0,48$. Dengan demikian, ini berarti bahwa jikalau obat pada kelompok A dan kelompok B sama efektifnya, terdapat kemungkinan sebesar 0,481 (48,1%) untuk memperoleh beda kesembuhan 17% atau lebih.

Dilakukan juga uji statistik untuk membandingkan tingkat efektifitas perbaikan pada lapisan musin antara

kedua kelompok subjek penelitian ini. Dengan menggunakan *Fisher exact Test* didapatkan nilai $p=0,141$. Secara statistik, ini berarti bahwa jikalau obat pada kelompok A dan kelompok B sama efektifnya, terdapat kemungkinan sebesar 0,141 (14,1%) untuk memperoleh beda kesembuhan 29,4% atau lebih.

Dari data dan hasil statistik ini dapat diambil kesimpulan bahwa tidak bermaknanya perbedaan antara kedua kelompok ini walaupun proporsi subjek pada kelompok A dimungkinkan karena efek HPMC 0,3% tetes mata yang efektif penggunaannya pada mata kering. Penggunaan antioksidan oral yang diyakini membantu untuk diferensiasi dan perkembangan sel serta mempertahankan sel tidak terbukti secara jelas tingkat efektifitasnya. Ada beberapa kemungkinan mengapa ini tidak efektif diantaranya adalah diet atau asupan vitamin sehari-hari baik itu vitamin A, vitamin C, vitamin E atau vitamin lainnya yang tidak dapat dikontrol dan diketahui dengan pasti oleh peneliti. Diet vitamin dari makanan yang bergizi sudah cukup sebagai antioksidan. Pemberian antioksidan oral mungkin bermanfaat pada penderita SMK yang mengalami malnutrisi. Hal lain mengapa tidak efektif adalah perlu pemberian antioksidan oral dengan jangka waktu yang lebih lama, karena mungkin efek perbaikan yang terdapat pada antioksidan memerlukan waktu lama.

Kesimpulan

Ada peningkatan produksi lapisan akuos dan perbaikan lapisan musin setelah pemakaian obat HPMC 0,3% tetes mata ditambah antioksidan oral dan HPMC 0,3% tetes mata saja. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik perbaikan lapisan akuos dan lapisan musin antara kelompok pemberian obat antioksidan oral ditambah HPMC 0,3% tetes mata dan pemberian HPMC 0,3% tetes mata saja.

Daftar Pustaka

1. Sitompul R. Konsep dasar permukaan mata yang sehat. Course Handout. The 28th Indonesian Ophthalmologist Association Annual Meeting. 2002;1-4.
2. Langston DP, editor. Manual of ocular diagnosis and therapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Walkins. 2002.
3. Podos SM, Yanoff M. External diseases: cornea, conjunctiva, sclera, eyelids, lacrimal system. Volume 8. London: Mosby. 1994.
4. Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, Fowler WC, Reidy JJ, Weiss JS, Turgeon PW. External disease and cornea. Basic and clinical science. Section 8. American Academy of Ophthalmology. 2005-2006.
5. Kanski JJ, editor. Clinical ophthalmology. 5th ed. Edinburgh: Butterworth Hennemann. 2005.
6. Elmer Y, Rheinstrom. Dry eye. In: Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology: Second Edition. Massachusetts: Mosby. p: 67-73.

7. Jacob S, Sujatha R, Agarwal A. Medical management: miscellaneous modalities. Instruction Course for the ASCRS to be Held at San Francisco, USA, 2006. Available from: <https://www.dragarwal.com>.
8. Simanjuntak G, Gondhowiardjo TD. Efek vitamin A & doksisisiklin sistemik pada disfungsi kelenjar meibom. *Ophthalmologica Indonesiana*. 2003;29:228-37.
9. Khamar B, Khamar M, Trivedi N, Vyas UH. Dry eyes. In: Dutta LC. *Modern ophthalmology*. 3rd ed. Volume 1. New Delhi: Jaypee Brothers. 2005
10. Rusdianto, Ibrahim, Theodorus. Evaluasi penggunaan tetes mata karboksimetil selulosa dan hidroksipropil metil selulosa pada penderita dry eye. *Ophthalmologica Indonesian*. 2004; 31:234-9
11. Chiou GC. Review: effects of nitric oxide on eye diseases and their treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17(2):189-98. Available from: <http://BritishJournalofOphthalmology.htm>
12. Beaugard C, Brandt PC. Peroxisome proliferator-activated receptor agonist inhibit interleukin-1beta-mediated nitric oxide production in cultured lacrimal gland acinar cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17:189-98. Available from: <http://BritishJournalofOphthalmology.htm>
13. Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:71-82. Available from: <http://BritishJournalofOphthalmology.htm>
14. Beaugard C, Brandt PC, Chiou GC. Induction of nitric oxide synthase and overproduction of nitric oxide by interleukin-1beta in cultured lacrimal gland acinar cells. *Exp Eye Res*. 2003;77:109-14. Available from: <http://BritishJournalofOphthalmology.htm>
15. Jacob S, Agarwal A. Dry eye process and ocular surface disorders. Instruction Course for the ASCRS to be Held at San Francisco, USA, 2006. Available from: <https://www.dragarwal.com>.
16. Blades KJ, Patel S, Aidoo KE. Oral antioxidant for marginal dry eye. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55:589-97. Available from: <https://EntrezPubMed.htm>.
17. Haeringen NJ. Aging and the lacrimal system. *British Journal Ophthalmology*. 1997;81:824-6. Available from: <http://www.bjo.com>.