

The Effect of Longterm Systemic Drug Usage on Dry Eyes Syndrome

Pengaruh Pemakaian Obat Sistemik Dalam Jangka Panjang Terhadap Sindrom Mata Kering (*Dry eye*)

Rhisa Oviani¹, Nur Shani Meida²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, ²Bagian Optalmologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Abstract

Dry eye syndrome is a disorder of the precocular tear film that results in damage to the ocular surface and is associated with symptoms of ocular discomfort. Dry eye is characterized by instability of tear film that can be due to insufficient amount of tear production or due to poor quality of tear film, which results in increased evaporation of the tears.

Symptoms of dry eye syndrome are the feel dry, burning, gritty, itching, pain, redness, watery and blurry eyes. Risk factors that may exacerbate the incidence of dry eye syndrome is use of systemic drugs such as analgesics, antihistamine, antihypertensives, NSAID, and antidiabetic. This study aimed to find out is there any influence of use systemic medication on long term, and what is the most influential environment.

The study was observational analytic cross-sectional approach. Purposive sampling technique by sampling the whole subject that meets the criteria specified in the sample. Each of the 31 respondents from Yogyakarta Hospital and Asri Medical Center and then 31 other respondents from the community around the Muhammadiyah University of Yogyakarta.

The analyzed using mann Whitney test. From the result of this study, a significant value of $p = 0,000$, there is an effect that shows the use of systemic drug in the long term for dry eye syndrome and the results obtained distribution is 56,5 % who experience dry eye syndrome caused by the use of systemic drug use in the long term.

Key word : Dry eye syndrome, systemic drug, control

Abstrak

Sindrom mata kering adalah gangguan dari film air mata preokular yang menghasilkan kerusakan pada permukaan mata dan berhubungan dengan gejala ketidaknyamanan okular. Mata kering ditandai oleh ketidakstabilan dari film air mata yang dapat disebabkan oleh jumlah cukup dari produksi air mata atau karena rendahnya kualitas film air mata, yang menghasilkan peningkatan penguapan air mata.

Gejala – gejala dari sindrom mata kering adalah mata terasa kering, terbakar, berpasir, berair, gatal, sakit/perih, kabur serta kemerahan. Faktor resiko yang dapat memperparah kejadian sindrom mata kering adalah penggunaan obat sistemik seperti analgesik, antihistamin, antihipertensi, NSAID dan antidiabetik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa besar pengaruh penggunaan obat sistemik dalam jangka panjang terhadap sindrom mata kering.

Penelitian bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel dengan *purposive sampling* yaitu seluruh subjek yang memenuhi kriteria ditetapkan sebagai sampel. Masing-masing 31 responden dari RSUD Yogyakarta dan Asri Medical Center serta 31 responden lainnya dari masyarakat sekitar kampus UMY.

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Mann Whitney. Hasil dari penelitian ini didapatkan nilai signifikan $p = 0,000$ yang menunjukkan ada pengaruh pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang terhadap sindrom mata kering (*dry eye*) dan hasil distribusinya didapatkan 56,5 % yang mengalami sindrom mata kering (*dry eye*) akibat pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang.

Pendahuluan

Mata kering (*dry eye*) adalah suatu keadaan berkurangnya fungsi air mata yang ditandai oleh hiperemia konjungtiva, penebalan mata dan epitel kornea, rasa gatal, rasa terbakar pada mata dan sering disertai penurunan penglihatan^{1,8}.

Dry eye bisa memberikan keluhan ringan sampai berat. Beberapa studi menunjukkan bahwa sindrom mata kering dapat memiliki dampak besar terhadap fungsi visual, aktivitas sehari-hari, fungsi sosial dan fisik, produktivitas kerja, biaya langsung dan tidak langsung dari penyakit, dan kualitas hidup. Komplikasi tahap lanjut dari *dry eye* adalah keratitis, ulkus dan selanjutnya dapat menimbulkan kebutaan^{2,9}.

Mata kering adalah gangguan yang sangat umum yang mempengaruhi persentase yang signifikan sekitar (10-30%) dari populasi, terutama yang lebih tua dari 40 tahun¹⁰.

Beberapa faktor resiko *dry eye* antara lain umur, jenis kelamin, pemakaian lensa kontak, post operasi bedah refraktif (seperti *keratomileusis* atau *photorefractive keratectomy*), merokok, membaca, menonton televisi, menggunakan komputer, dan juga iklim dan lingkungan.

Faktor lain yang dapat menyebabkan sindroma mata kering ini adalah penggunaan obat sistemik (seperti analgesik, antihistamin, antihipertensi, decongestan, antipiretik) dan topical mata (seperti, beta-blocking, prostaglandin, androgenik agonis, kolinergik, antiviral dan topikal ocular NSAIDs)³.

Melalui mekanisme ini pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibom dan penguapan air mata yang tinggi sehingga menyebabkan sindrom mata kering (*dry eye*).

Bahan dan Cara

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan

cross sectional yang pengamatannya dilakukan satu kali pada waktu tertentu kemudian dilihat faktor risiko pemakaian obat-obatan sistemik jangka panjang pada waktu lalu. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah orang yang mempunyai riwayat pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang sebagai kontrol.

Responden yang diteliti adalah 31 orang kelompok sampel dan kontrol 31 orang. Penggunaan obat sistemik jangka panjang adalah pemakaian satu atau beberapa obat sistemik secara rutin > 6 bulan.

Sindrom mata kering (*dry eye*) adalah suatu gangguan pada permukaan mata yang ditandai dengan ketidakstabilan produksi dan fungsi dari lapisan air mata yang dengan Uji Schimer 1 menunjukkan bagian yang basah oleh air mata kurang dari 10 mm.

Sebagai Kriteria inklusi adalah Laki-laki atau wanita usia 50 tahun ke atas, bersedia menjadi subjek penelitian,

tidak memakai lensa kontak dan tidak ada riwayat bedah refraktif. Sedangkan kriteria eksklusi adalah Menderita keratokonjungtivitis sika, menderita defisiensi vitamin A, menderita defisiensi komponen musin, menderita defisiensi kelenjar air mata, menderita pterigium, menderita defisiensi komponen lemak air mata dan menderita penyakit antara lain lupus erythematosus, Sjogren sindrom, sarkoidosis.

Sebagai variabel independen / bebas adalah pengguna obat sistemik dengan jenis obat sistemik yang digunakan, lama pemakaian obat, frekuensi dan intensitas penggunaan obat, riwayat penyakit yang diderita dan juga yang tidak menggunakan obat sistemik. Sedangkan variabel dependen / tergantung adalah Sindrom mata kering (*dry eye*).

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah kuesioner, senter, kertas saring Whatman no. 41 dan penggaris millimeter.

Penelitian ini telah dilakukan di RSUD Yogyakarta dan Asri Medical Center pada bulan Maret sampai dengan Agustus 2013. Teknik pengambilan sampel dengan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling*, yaitu pada subjek yang memenuhi kriteria yang ditetapkan.

Pelaksanaannya diawali dengan semua subjek penelitian diberi penjelasan terlebih dahulu, kemudian menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian. Subjek penelitian menjawab kuesioner dari peneliti. Observasi subjek yang akan diteliti, yaitu dengan pemeriksaan air mata dengan cara Uji Schimer 1 pada salah satu mata, dengan menginsersikan kertas saring whatman no 41 ke dalam sakus konjungtiva pada pertemuan bagian tengah dan 1/3 temporal palpebra inferior.

Mata ditutup perlahan-lahan, setelah 5 menit kertas dicabut dan diukur bagian kertas yang basah mulai dari

lekan dengan menggunakan penggaris. Hasil yang diperoleh dari kuesioner dan observasi dicatat, dikumpulkan, dan dianalisa.

Data yang diperoleh dianalisis dengan *uji independent t-test* apabila distribusi data normal, dan diuji dengan Mann Whitney jika data berdistribusi tidak normal untuk membandingkan 2 kelompok dan dihitung Odds ratio untuk mengetahui seberapa besar risiko pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang terhadap sindrom mata kering (*dry eye*).

Hasil Penelitian

Sebanyak 62 responden, yang menggunakan obat mata terdapat 31 responden dan yang tidak menggunakan obat sistemik terdapat 31 responden dapat diperoleh dengan hasil deskriptif tabulasi silang seperti tabel di bawah ini :

Tabel 1. Distribusi jumlah sampel berdasarkan umur dan jenis

kelamin pada kelompok sistemik dan kelompok kontrol.

Parameter	Kelompok sistemik (n=31 orang)	Kelompok kontrol (n=31 orang)	p
Umur (tahun)	64,7 ± 9,07	59,09 ± 7,59	0,056
50 - 59 tahun	9 (32,1%)	19 (67,9%)	
60 - 69 tahun	12 (63,2%)	7 (36,8%)	
70 - 79 tahun	8 (61,5%)	5 (38,5%)	
≥ 80 tahun	2 (100%)	0 (0%)	
Jenis kelamin			
Pria	9 (39,1%)	14 (60,9%)	0,189
Wanita	22 (56,41%)	17 (43,6%)	
Lama pemakaian obat sistemik (Rerata ± SD) bulan	76,3 ± 82,02		
Odds Ratio	4,444 (CI 95%)		
Keterangan n = jumlah sampel			

Tabel 1. menunjukkan bahwa dari 62 orang, pada kelompok sistemik jumlah sampel pada umur 60 – 69 tahun lebih banyak dari pada umur ≥ 80 tahun. Sedangkan pada kelompok kontrol jumlah sampel pada umur 50 – 59 tahun lebih banyak dari pada umur ≥ 80 tahun. Dalam penelitian ini, jumlah sampel pada kelompok wanita lebih banyak dibandingkan pria dan rata – rata waktu pemakaian obat sistemik lebih kurang 76 bulan. Hasil perhitungan odds ratio pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok obat sistemik, resiko kejadian mata kering 4,44 x lebih besar dibanding dengan kelompok kontrol.

Tabel 2. Distribusi jumlah sindrom mata kering (*dry eye*) pada kelompok obat sistemik dan kelompok kontrol.

Parameter	Kelompok obat sistemik (n=62 mata)	Kelompok kontrol (n=62 mata)	p
Mata kering	35 (56,5%)	14 (22,6%)	0,000
Normal	27 (43,5%)	48 (77,4%)	
Keterangan n = jumlah sampel			

Tabel 2. menunjukkan bahwa 144 mata pada kelompok sistemik, terdapat 35 (56,5%) mata yang mengalami mata kering (*dry eye*) dan 27 (43,5%) mata yang tidak mengalami mata kering (*dry eye*), sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 14 (22,6%) mata yang mengalami mata kering (*dry eye*) dan 48 (77,4%) mata yang tidak mengalami mata kering.

Tabel 3 : Distribusi gejala sindrom mata kering (*dry eye*).

Gejala	Kelompok obat sistemik	Kelompok kontrol
Mata terasa kering	3 (9,7%)	10 (32,3%)
Mata terasa terbakar	0 (0%)	4 (12,9%)
Mata seperti berpasir	2 (6,5%)	6 (19,4%)
Mata gatal	3 (9,7%)	9 (29,0%)
Mata berair	7 (22,6%)	13 (41,9%)
Mata sakit/perih	4 (12,9%)	6 (19,4%)
Mata merah	7 (22,6%)	7 (22,6%)
Mata kabur	12 (38,7%)	17 (54,8%)

Tabel 3 menunjukkan gejala-gejala sindrom mata kering pada responden yang menggunakan obat sistemik paling banyak mengalami mata kabur sebesar 12 responden (41,93%), mata berair 7 responden (22,6%) dan mata merah 7 responden (22,6%).

Tabel 4. Distribusi jenis obat sistemik yang menyebabkan sindrom mata kering (*dry eye*).

Jenis obat sistemik	Mata kering	Normal
Amlodipine	5 (16,12%)	1 (3,22%)
Metformin	4 (12,90%)	1 (3,22%)
Captopril	2 (6,45%)	1 (3,22%)
Glibenclamide	3 (9,67%)	1 (3,22%)
Glucodex	3 (9,67%)	0%
Glucobay	2 (6,45%)	0%
Gludepatic	3 (9,67%)	0%
Neurodex	3 (9,67%)	0%
Aspilet	3 (9,67%)	0%
Insulin	2 (6,45%)	0%
NCT	1 (3,22%)	0%
Bisoprolol	0%	1 (3,22%)
Teosal	0%	1 (3,22%)
Asam mefenamat	1 (3,22%)	0%
Tromboksan	1 (3,22%)	0%
Norperten	1 (3,22%)	0%
Micardis	1 (3,22%)	0%
Natrium diclofenat	1 (3,22%)	0%
Valsartan	1 (3,22%)	0%
Eflin	1 (3,22%)	0%
Isosorbid dinitrat	1 (3,22%)	0%
Gabexal	1 (3,22%)	0%
Glurenorm	0%	1 (3,22%)
Meloxicam	1 (3,22%)	0%
Ranitidin	1 (3,22%)	0%
Rexta	1 (3,22%)	0%

Menurut hasil distribusi frekuensi di tabel 4. obat yang paling berpengaruh terhadap sindrom mata kering ialah obat Amlodipine golongan antihipertensi sebesar 5 responden (16,12%) dan obat metformin golongan antidiabetik dalam jangka panjang sebesar 4 responden (12,90%).

Diskusi

Tabel 2. menunjukkan bahwa yang menggunakan obat sistemik mempunyai persentase mata kering (*dry eye*) lebih besar dibandingkan yang tidak menggunakan obat sistemik. Hal tersebut dikarenakan penggunaan obat sistemik dalam jangka panjang dapat menyebabkan disfungsi kelenjar meibom dan penguapan air mata yang tinggi sehingga resiko untuk terjadinya sindrom mata kering lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak menggunakan obat sistemik.

Berdasarkan uji validitas terhadap jumlah mata, didapatkan nilai signifikan $p = 0,000$. Jika nilai probabilitas ($p < 0,05$) maka H_1 bermakna yang artinya terdapat perbedaan jumlah mata yang bermakna terhadap kejadian sindrom mata kering (*dry eye*) antara yang menggunakan obat sistemik dan yang tidak menggunakan obat sistemik.

Faktor-faktor penyebab sindrom mata kering (*dry eye*) karena pemakaian beberapa obat sistemik dalam jangka panjang seperti Antihipertensi (amlodipine, captopril, valsartan, bisoprolol), Antidiabetik (metformin, glibenclamide, glucodex, glucobay, gludepatic, insulin, glurenorm), Analgesik (asam mefenamat, natrium diclofenat) dll.

Menurut hasil distribusi frekuensi di tabel 4. obat yang paling berpengaruh terhadap sindrom mata kering ialah obat Amlodipine golongan antihipertensi sebesar 5 responden (16,12%) hal itu dimungkinkan karena sampel yang diambil di RSUD Yogyakarta dan AMC menggunakan obat sistemik Amlodipine dalam jangka panjang dan menurut Frederick pada tahun 2012 obat sistemik seperti beta bloker (antihipertensi) dapat menyebabkan penurunan sekresi air mata tingkat lisozim dan IgA, penurunan tekanan intraokular dengan menghalangi β_2 reseptor pada non pigmented ciliary

epithelium serta obat diuretik yang mengubah film air mata sehingga menyebabkan sindrom mata kering (*dry eye*).

Amlodipine merupakan antagonis kalsium golongan dihidropirin (antagonis ion kalsium) yang menghambat influks (masuknya) ion kalsium melalui membran ke dalam otot polos vaskular dan otot jantung sehingga mempengaruhi kontraksi otot polos vaskular dan otot jantung. Amlodipine menghambat influks ion kalsium secara selektif, dimana sebagian besar mempunyai efek pada sel otot polos vaskular dibandingkan sel otot jantung. Efek antihipertensi amlodipine adalah dengan bekerja langsung sebagai vasodilator arteri perifer yang dapat menyebabkan penurunan resistensi vaskular serta penurunan tekanan darah.

Untuk penggunaan obat metformin golongan antidiabetik dalam jangka panjang sebesar 4 responden (12,90%), hal ini mungkin disebabkan karena mekanisme kerja obat metformin

yang menurunkan level gula darah dengan cara memperbaiki sensitivitas hepar dan jaringan perifer terhadap insulin tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Jika dikonsumsi dalam jangka panjang, lensa akan menjadi keruh, penurunan produksi air mata termasuk menurunnya sensitivitas kornea atau efek inflamasi langsung pada

Tabel 5. Distribusi perbedaan kelompok obat sistemik dan kelompok kontrol.

	Mata Kering
Mann-Whitney U	1.271.000
Wilcoxon W	3.224.000
Z	-3.842
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

Berdasarkan tabel 5 hasil analisis Mann Whitney diatas menunjukkan sindrom mata kering (*dry eye*) antara yang menggunakan obat sistemik dan yang tidak menggunakan obat sistemik dengan nilai signifikasi $p = 0,000$. Jika nilai probabilitas ($p < 0,05$) maka H1 bermakna yang artinya ada pengaruh yang bermakna pada pemakaian obat

sistemik dalam jangka panjang terhadap sindrom mata kering (*dry eye*).

Analisis dengan uji Mann Whitney merupakan metode yang menggunakan sampel yang bersifat independen dan untuk membedakan variabel dengan data ordinal⁵. Sehingga penelitian ini dapat diketahui ada pengaruh yang bermakna pada pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang terhadap sindrom mata kering (*dry eye*).

Penelitian mengenai efek obat sistemik sebelumnya pernah dilakukan oleh Frederick (2012), Valerie Q. Wren (2000) dan Debra A. Schaumberg (2009) yang sama yaitu ada pengaruh pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang.

Penelitian Frederick T. Fraunfelder, James J. Sciubba, and William D. Mathers pada tahun 2012 yang berjudul "*The Role of Medications in Causing Dry Eye*" yang menjelaskan prevalensi dan faktor resiko obat-obatan

yang dapat mempengaruhi kejadian sindrom mata kering³.

Penelitian Valerie Q. Wren, Q.D. pada tahun 2000 yang berjudul "*Ocular & Visual Side Effects of Systemic Drugs*" tentang penjelasan setiap jenis obat sistemik yang dapat menyebabkan efek samping *okular dan visual serta dry eye*. Hasilnya, terdapat beberapa obat sistemik yang mengakibatkan *okular dan visual serta dry eye*⁶.

Penelitian Debra A. Schaumberg, ScD, OD, MPH, Reza Diana, MD, MPH, Julie E. Buring, ScD, and David A. Sullivan, PhD pada tahun 2009 yang berjudul "*Prevalence of Dry Eye Disease among US Men: Estimates from the Physicians' Health Studies*" yang menjelaskan prevalensi dan faktor resiko untuk *dry eye disease* antara pria AS hasilnya lazim dan meningkat karena usia, hipertensi, hiperplasia prostat jinak, dan antidepresan⁷.

Dalam penelitian ini banyak faktor yang mempengaruhi jalannya dan hasil penelitian dikarenakan keterbatasan dalam penelitian, antara lain : kepatuhan dalam mengkonsumsi obat, frekuensi pemakaian obat, gaya hidupnya dan aktifitas sehari – hari.

Kesimpulan

Hasil dari penelitian ini didapatkan nilai signifikan $p = 0,000$ yang menunjukkan ada pengaruh pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang terhadap sindrom mata kering (*dry eye*) dan hasil distribusinya didapatkan 56,5 % yang mengalami sindrom mata kering (*dry eye*) akibat pemakaian obat sistemik dalam jangka panjang.

Saran

1. Perlu diteliti lagi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap sindrom mata kering (*dry eye*) yang tidak diteliti pada penelitian ini seperti penggunaan lensa kontak, merokok dan riwayat operasi refraktif.
2. Sebaiknya pengambilan sampel pada penelitian ini dibedakan tiap jenis

kelamin karena beberapa faktor penyebabnya berbeda.

3. Perlu adanya penelitian lebih pada wanita menopause karena hormon-hormon seks menyebabkan sindrom mata kering (*dry eye*).

Daftar Pustaka

1. Ilyas, sidarta, Yulianty, Sri Rahayu. (2010). *Ilmu penyakit mata*. Edisi Keempat. Page 142. Penerbit FK-UI : Jakarta.
2. Watson, Stephanie L. (2009, may). Advance in the Management of dry eye. *Medical progress*.<http://id.scribd.com/doc/50793126/sindrom-mata-kering>.
3. Department of Ophthalmology, Case Eye Institute, et al, 2012. *The Role of Medication in Causing Dry Eye*.Diakses 25 Desember 2012.
4. Sastroasmoro, sudigdo. Ismael, sofyan. (2011). *Dasar-dasar Metodologi penelitian Klinis*. Edisi keempat. Penerbit Sagung Seto : Jakarta.
5. Ariyoso. (2009). *Statistik 4 Life – β*. Diakses 10 Oktober 2012. <http://www.statistik4life.blogspot.com/2009/12/uji-mann-whitney-u.html>
6. Wren,O.D, Valerie Q. (2000). *Ocular and Visual side effects of systemic drugs Clinically Relevant Toxicology and Patient Management*.
7. Debra A. Schaumberg, et al. (2009). *Prevalence of Dry Eye Disease among Us Men : estimates from the Physicians' Health Studies*. Diakses 1 Juni 2010.
8. Dorland, Newman. 2002. Kamus Kedokteran Dorland. Edisi 29, Jakarta:ECG,1765.

9. Guyton, Johny L . (2009, 14 july). Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical Ophtalmology Pubmed Central*. Diakses 25 Desember 2012.
10. Foster, C Stephen. (2012, 25 january). Dry Eye syndrome. *Medscape*, Diakses 28 Maret 2012.