

ARTIKEL PENELITIAN

**HUBUNGAN PEMAKAIAN KONTRASEPSI HORMONAL TERHADAP
KUANTITAS *TEAR FILM*
(*THE RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF HORMONAL CONTRACEPTIVE TO
THE QUANTITY OF TEAR FILM*)**

Muhammad Syaueqie¹, Najdah Fakhirah Karami²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang,
Sumatera Barat, Indonesia

² Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang,
Sumatera Barat, Indonesia

Email Korespondensi : m.syauqie@med.unand.ac.id

ABSTRAK

Mata kering adalah penyakit multifaktorial yang ditandai dengan hilangnya homeostasis *tear film* yang diikuti gejala okular akibat penurunan kuantitas *tear film*. Pada jaringan mata, hormon seksual berperan dalam mengatur struktur dan fungsi dari kelenjar lakrimal. Penggunaan kontrasepsi hormonal merupakan salah satu terapi sistemik yang dapat dihubungkan dengan penurunan kuantitas *tear film*. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan observasional pada 40 orang wanita dengan rentang usia 21-44 tahun. Kelompok sampel adalah wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal minimal dalam 1 tahun dan kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Hasil penelitian dan analisis data mendapatkan rerata uji Schirmer kelompok sampel dan kontrol adalah $(21,3 \pm 12,7)$ dan $(23,9 \pm 10)$. Rerata terkecil uji Schirmer adalah pada kontrasepsi jenis injeksi 3 bulan, yaitu $(18,2 \pm 11,6)$. Pada *tear meniscus* terjadi penurunan pada kelompok sampel (40%) dan kontrol (30%). Hasil kuesioner *ocular surface disease index* (OSDI) kelompok sampel didapatkan *dry eye* ringan (20%), sedang (20%), dan berat (5%). Sementara itu kelompok kontrol hanya mengalami *dry eye* ringan (45%). Dalam penelitian ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan hasil yang bermakna ($p > 0,05$) antara kelompok tersebut. Kesimpulan yang didapatkan adalah tidak terdapat hubungan yang bermakna pemakaian kontrasepsi hormonal dengan kuantitas *tear film*.

Kata kunci : Kontrasepsi hormonal, kuantitas *tear film*, OSDI, *tear meniscus*, uji Schirmer

ABSTRACT

Dry eye is a multifactorial disease characterized by loss of tear film homeostasis followed by ocular symptoms due to decrease tear film quantity. In the eye tissue, sexual hormones regulate the structure and function of the lacrimal glands. The use of hormonal

contraceptives, as one of a systemic therapy, can be associated with the decrease of the tear film quantity. This study was an analytical study with an observational approach towards 40 women aged 21-44 years. The sample group was consisted of women who used hormonal contraception for at least 1 year and the control group was consisted of those who did not use hormonal contraception. Research and data analysis found that the mean of the Schirmer's test the sample and control groups was (21.3 ± 12.7) and $(23,9 \pm 10)$. The smallest mean of the Schirmer test was the 3-month injection type contraception (18.2 ± 11.6) . There was a decrease in the tear meniscus in the sample (40%) and control (30%) groups. The ocular surface disease index (OSDI) questionnaire results of the sample group showed mild (20%), moderate (20%), and severe (5%) dry eye. Meanwhile, the control group only experienced mild dry eye (45%). In this study, there was no significant difference in results ($p > 0.05$) between these groups. The conclusion is that there was no relationship between hormonal contraception and the quantity of tear film.

Keywords: *Hormonal contraception, OSDI, Schirmer test, tear film quantity, tear meniscus*

PENDAHULUAN

Tear film adalah lapisan yang membentuk struktur air mata ultra-tipis dengan ketebalan 7-10 μm , menutupi epitel kornea dan konjungtiva dari kerentanan infeksi dan trauma. Lapisan *tear film* dipertahankan pada permukaan bola mata untuk melindungi epitel okular. Flora normal pada permukaan okular dikontrol oleh protein-protein yang terkandung dalam lapisan *tear film*. Lapisan *tear film* ini mempunyai peran penting dalam melindungi mata dari iritan dan patogen, serta mampu melarutkan toksin dan alergen. Lapisan *tear film* terdiri atas tiga struktur lapisan yaitu lapisan lipid, akuos, dan musin. Lapisan akuos mengisi sebagian besar dari volume dan aliran air mata yang disekresikan oleh kelenjar lakrimal. Kondisi-kondisi yang menyebabkan terganggunya homeostasis *tear film* dapat menyebabkan

ketidakstabilan dan stres hiperosmolar. Hal ini berhubungan dengan penyebab penyakit mata kering.¹

Mata kering adalah penyakit multifaktorial pada *tear film* dan permukaan mata yang mengakibatkan ketidaknyamanan dan gangguan fungsi penglihatan yang ditandai dengan hilangnya homeostasis pada *tear film*, dan disertai oleh ketidakstabilan dan hiperosmolaritas, inflamasi dan kerusakan permukaan mata, dan kelainan neurosensori. Penyakit mata kering dapat memengaruhi kualitas hidup karena gejalanya yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari.¹ Dalam studi epidemiologi yang dilakukan secara global, prevalensi penyakit mata kering berkisar 5-50%. Dalam studi di Asia, prevalensi penyakit mata kering berdasarkan laporan gejala berkisar antara 14,4%-24,4%. Wanita secara konsisten memiliki

prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan pria. Di Indonesia, prevalensi mata kering ditemukan sebesar 76,8% pada wanita menopause di Rumah Sakit Adam Malik Medan dan 27,5% di Kepulauan Riau pada orang berusia diatas 21 tahun.¹⁻³

Pada struktur jaringan mata telah ditemukan adanya reseptor hormon estrogen, progesteron, dan androgen sehingga target hormon seks ini juga salah satunya adalah mata. Hormon-hormon ini mengatur fungsi dari kelenjar lakrimal dan meibom. Androgen berdampak kuat terhadap struktur dan fungsi jaringan mata, termasuk arsitektur selulernya, ekspresi gen, sintesis protein, dan aktivitas imun. Dengan demikian, penurunan androgen dapat memicu atrofi kelenjar lakrimal yang berkaitan terhadap penurunan ukuran dan nekrosis sel asinar sehingga dapat menyebabkan degenerasi sel yang luas.^{4,5} Terdapat sebuah penelitian yang menyatakan bahwa defisiensi androgen merupakan faktor etiologi penting dalam patogenesis mata kering dan kontrasepsi oral dapat menjadi penyebab penting terjadinya defisiensi androgen.⁶⁻⁸ Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan pada wanita produktif yang menggunakan kontrasepsi oral menunjukkan bahwa ada perbedaan sekresi air mata pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dan terlihat penurunan dari profil pada hormon androgennya. Hal ini

mendukung bahwa pemakaian kontrasepsi oral juga penyebab penting dalam penyakit mata kering.⁸ Dalam penelitian terdahulu juga telah ditemukan bahwa terjadi peningkatan kejadian mata kering pada pasien yang menggunakan terapi sulih hormon dibandingkan dengan yang tidak menggunakan terapi. Penggunaan kombinasi 17 β -estradiol dan progesteron dapat meningkatkan ekspresi gen *Nuclear factor Kappa B* (NFkB) yang mengatur apoptosis pada kelenjar lakrimal.^{6,7} Dalam penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa pemberian 17 β -estradiol dapat mengatur ekspresi gen sitokin pro inflamasi dan *Matrix Metalloproteinase* (MMP) di epitel kornea.^{7,9} Peningkatan ekspresi gen NFkB, sitokin pro inflamasi, dan MMP dapat menyebabkan peningkatan osmolaritas *tear film* dan berisiko tinggi untuk terjadi mata kering.¹⁰ Berbeda dengan penelitian sebelumnya¹¹ yang melaporkan bahwa tidak ada efek yang signifikan pemakaian kontrasepsi injeksi terhadap sekresi air mata. Berdasarkan studi *Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye WorkShop II* (TFOS DEWS II)^{1,3,4} juga telah disebutkan bahwa usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko yang konklusif terhadap kejadian mata kering.

Berdasarkan hasil-hasil penelitian terdahulu, pengaruh kontrasepsi hormonal terhadap kuantitas *tear film* dan kejadian

mata kering masih menjadi perdebatan. Di Indonesia juga belum ada peneliti yang melakukan riset mengenai hal tersebut. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh kontrasepsi hormonal terhadap kuantitas *tear film* dan kejadian mata kering.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik komparatif dengan pendekatan studi observasional. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Andalas. Data dikumpulkan dengan menggunakan teknik *total sampling* dan dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat secara terkomputerisasi.

Populasi dalam penelitian ini adalah wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal seperti pil, injeksi 3 bulan, dan implan subdermis minimal dalam kurun waktu 1 tahun. Sampel penelitian adalah semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang berjumlah 40 orang. Kriteria inklusi kelompok sampel penelitian ini adalah bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *Informed Consent*, wanita berusia 21-44 tahun, dan menggunakan kontrasepsi hormonal seperti pil, injeksi 3 bulan, dan implan subdermis minimal dalam kurun waktu satu tahun secara teratur. Kriteria inklusi kelompok kontrol

penelitian ini yaitu wanita berusia 21-44 tahun yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi hormonal sebelumnya namun penggunaan kontrasepsi nonhormonal seperti *intrauterine device* diperbolehkan. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan infeksi dan inflamasi pada permukaan okular, pengguna kontak lensa, riwayat pembedahan, radiasi berulang, dan luka bakar kimiawi pada permukaan okular, individu yang menggunakan medikasi seperti antihistamin, antimuskarinik, dan penyekat beta-andrenergik serta individu dengan riwayat penyakit sistemik, seperti diabetes mellitus, dan penyakit autoimun sindrom Sjögren.

Variabel independen penelitian ini adalah wanita pemakai kontrasepsi hormonal sedangkan variabel dependen pada penelitian ini adalah kuantitas *tear film* yang diukur menggunakan uji Schirmer dan *tear meniscus*.

Dalam penelitian ini dilakukan uji Schirmer dengan cara meletakkan strip Schirmer ke palpebra inferior, kemudian responden menutup mata selama lima menit, setelah itu panjang strip Schirmer yang basah diukur. Nilai normal uji Schirmer adalah ≥ 10 mm. Sementara itu, pengukuran tinggi *tear meniscus* dilakukan dengan cara meletakkan kertas dengan fluorescein yang dibasahi dengan *artificial tears* di permukaan dalam palpebra

inferior, kemudian cahaya *slit lamp* diubah menjadi *cobalt blue*, setelah itu dilakukan pengukuran tinggi *tear meniscus*. Nilai normal *tear meniscus* adalah $\geq 0,5$ mm. Wawancara untuk melihat gejala mata kering dilakukan dengan menggunakan kuesioner *Ocular Surface Diseases Index* (OSDI). Kuesioner OSDI mempunyai tingkat sensitivitas yang tinggi (80%) dan spesifisitas (79%) untuk membedakan dengan atau tanpa penyakit mata kering. Kuesioner OSDI terdiri dari 12 pertanyaan yang mempunyai skor penilaian 0-4, yaitu 0=tidak ada gejala; 1=kadang-kadang; 2=sebagian waktu; 3=sering; 4=selalu. Penilaian derajat mata kering dapat dilihat menggunakan skala 0-100 dengan skor yang lebih tinggi menyatakan tingkat keparahan yang lebih tinggi, dalam kisaran <12 = Normal, $13-22$ = *Dry eye* ringan, $23-$

32 = *Dry eye* sedang, dan $33-100$ = *Dry eye* berat.

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor surat 594/KEP/FK/2019.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan pada dua kelompok subjek penelitian, masing-masing kelompok berjumlah 20 responden sesuai dengan kriteria eksklusi dan inklusi yang sudah ditentukan. Kelompok sampel (kontrasepsi hormonal) adalah kelompok yang telah menggunakan kontrasepsi hormonal, seperti pil, injeksi tiga bulan, dan implan subdermis minimal selama satu tahun serta kelompok kontrol yaitu kelompok yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal.

Tabel 1 Kuantitas *tear film* pada pengguna kontrasepsi hormonal berdasarkan rerata Uji Schirmer

Variabel	Uji Schirmer	Nilai p ^{*)}
	Mean \pm SD	
Kelompok kontrasepsi hormonal	21,3 \pm 12,7	0,555
Kelompok kontrol	23,9 \pm 10	

*) Berdasarkan uji Mann-Whitney

Tabel 2 Kuantitas *tear film* pada masing-masing jenis kontrasepsi hormonal berdasarkan nilai Uji Schirmer

Variabel	Uji Schirmer	Nilai p ^{*)}
	Mean±SD	
Kelompok kontrasepsi hormonal		
Pil	29 ± 8,9	0,346
Injeksi tiga bulan	18,2 ± 11,6	
Implan subdermis	22 ± 17	

*) Berdasarkan uji Mann-Whitney

Kuantitas *tear film* pada pengguna kontrasepsi hormonal yang diukur melalui uji Schirmer telah disajikan dalam tabel 1 dan 2. Hasil analisis yang telah dilakukan menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna pemakaian kontrasepsi hormonal terhadap kuantitas *tear film*. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Idu dkk¹¹ yang menyimpulkan bahwa kontrasepsi hormonal injeksi tidak memiliki efek yang signifikan pada sekresi air mata.¹¹ Meskipun tidak ditemukan hubungan yang bermakna pada kuantitas *tear film*, akan tetapi didapatkan penurunan nilai mean ($21,3 \pm 12,7$) pada pemakai kontrasepsi hormonal dan diantara jenis kotrasepsi tersebut, injeksi 3 bulan ($18,2 \pm 11,6$) mempunyai nilai mean yang paling rendah. Injeksi merupakan salah satu jenis kontrasepsi hormonal yang hanya mengandung hormon progesteron. Pemberian progesteron dapat menghambat

sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) yang menjadi hormon penting dalam proses terjadinya ovulasi. *Luteinizing Hormone* (LH) mempunyai efek khusus terhadap sel granulosa dan sel teka yang menghasilkan androgen dan progesteron. Pemakaian injeksi 3 bulan yang mengandung hormon progesteron menyebabkan kadar LH selalu dalam keadaan rendah, sehingga hal ini memungkinkan terjadi penurunan produksi hormon androgen dan menyebabkan penurunan kuantitas air mata.¹²⁻¹⁶ Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menemukan pemakaian kontrasepsi kombinasi estrogen dan progesteron akan lebih berisiko terjadi mata kering dibandingkan hanya progesteron. Pemberian *17 β-estradiol* dan progesteron akan meningkatkan ekspresi gen NfKB yang mengatur apoptosis pada kelenjar lakrimalis dibandingkan hanya pemberian progesteron saja.^{7,16}

Tabel 3 Kuantitas *tear film* pada pengguna kontrasepsi hormonal berdasarkan pemeriksaan *Tear Meniscus*

Variabel	<i>Tear Meniscus</i>		Nilai p*
	Normal	Penurunan	
	n (%)	n (%)	
Kelompok kontrasepsi hormonal	12(60)	8(40)	0,740
Kelompok kontrol	14(70)	6(30)	

*) Berdasarkan uji Mann-Whitney

Berdasarkan tabel 3 dapat dilihat hasil analisis kuantitas *tear film* pada pengguna kontrasepsi hormonal dengan mengukur *tear meniscus*. Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap nilai *tear meniscus*. Pada tabel tersebut, dapat dilihat persentase abnormal pada kelompok sampel (40%) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (30%), artinya terjadi penurunan nilai *tear meniscus* pada wanita yang menggunakan

kontrasepsi hormonal meskipun tidak ada hubungan yang signifikan. Sementara itu, penelitian yang dilakukan sebelumnya menemukan bahwa kadar androgen serum berkurang secara signifikan pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral dan menyebabkan penurunan hasil uji Schirmer dan TBUT. Penurunan androgen akan memicu atrofi dari kelenjar lakrimal yang dapat menyebabkan degenerasi sel yang luas, sehingga penurunan level androgen ini dapat menyebabkan penurunan sekresi akuos dan berisiko untuk terjadi mata kering.¹⁷

Tabel 4 Derajat *Dry Eye* pengguna kontrasepsi hormonal berdasarkan skor *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*

Variabel	OSDI				Nilai p ^{*)}
	Dry eye				
	Normal	Ringan	Sedang	Berat	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Kelompok kontrasepsi hormonal	11(55)	4(20)	4(20)	1(5)	0,496
Kelompok kontrol	11(55)	9(45)	0(0)	0(0)	

*) Berdasarkan uji Mann-Whitney

Hasil analisis derajat *dry eye* dalam skor OSDI pada pemakai kontrasepsi hormonal dapat dilihat dalam tabel 4. Hasil analisis tersebut membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan pemakaian kontrasepsi hormonal terhadap peningkatan skor OSDI. Persentase *dry eye* sedang (20%) dan berat (5%) lebih tinggi pada kelompok KB dibandingkan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol terlihat persentase *dry eye* ringan sebesar 45%, artinya bahwa ada faktor lain yang menyebabkan kejadian mata kering. Dalam penelitian sebelumnya didapatkan persentase yang lebih besar kejadian mata kering pada pekerja kantor yang menggunakan komputer ≥ 4 jam dibandingkan < 4 jam. Kemudian faktor lain yang dapat berpengaruh adalah lingkungan yang berangin dan memiliki kelembaban yang rendah seperti ruangan yang menggunakan *air conditioner*, keadaan dengan kelembaban yang relatif rendah ini cenderung akan meningkatkan evaporasi dan menyebabkan mata menjadi kering.¹⁸⁻²⁰ Penelitian terdahulu juga menunjukkan hasil bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada skor OSDI dari kelompok yang menggunakan kontrasepsi hormonal jenis pil dan tidak menggunakan kontrasepsi hormonal.^{4,19,21}

Meskipun dalam penelitian ini peningkatan skor OSDI yang terdapat pada pemakai kontrasepsi hormonal secara

statistik tidak signifikan, namun, hasil OSDI tersebut bersesuaian dengan hasil uji Schirmer dan pemeriksaan *tear meniscus* yang juga terjadi penurunan. Hasil tersebut dapat menunjukkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal kemungkinan memiliki dampak negatif terhadap kuantitas *tear film* dan akibatnya dapat terjadi peningkatan kejadian mata kering.

Jumlah sampel yang sedikit merupakan salah satu kelemahan dalam penelitian ini disebabkan jumlah sampel penelitian yang lebih besar dapat memberikan hasil penelitian yang lebih signifikan. Pada penelitian ini, kami juga tidak melakukan pengukuran kadar serum androgen dan estrogen karena keterbatasan lainnya. Hal ini menyebabkan kami tidak dapat melakukan analisis regresi linear untuk menentukan korelasi antara kuantitas *tear film* dengan kadar serum androgen dan estrogen pada sampel penelitian. Penelitian selanjutnya dengan jumlah sampel penelitian yang lebih besar, *follow-up* yang lebih lama dan pengukuran kadar serum androgen dan estrogen diperlukan untuk menetapkan hubungan antara pemakaian kontrasepsi hormonal terhadap kuantitas *tear film*.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dan serangkaian analisis serta pembahasan yang telah dibuat, maka dapat disimpulkan

bahwa terdapat penurunan kuantitas *tear film* pada pengguna kontrasepsi hormonal yang diukur melalui uji Schirmer dan pemeriksaan *tear meniscus*. Kemudian dalam penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat peningkatan skor OSDI pada wanita pengguna kontrasepsi hormonal meskipun secara statistik tidak signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemakaian kontrasepsi hormonal kemungkinan dapat menyebabkan penurunan produksi *tear film* dimana dampak selanjutnya dapat menyebabkan terjadinya mata kering pada wanita pengguna kontrasepsi hormonal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penyusunan artikel ilmiah ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas atas dukungan hibah dana penelitian sehingga penelitian ini dapat terselenggarakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Jo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocular Surface*. 2017;15:276-83.
2. Septivanti R, Triningrat AAMP. Karakteristik pasien dry eye syndrome di Desa Tianyar. *DOAJ*. 2018 : 113-16.
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocular Surface*. 2017;15(3):334-65.
4. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski, et al. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):284-333.
5. Truong S, Cole N, Stapleton F, Golebiowski B. Sex hormones and the dry eye. *Clinical and Experimental Optometry*. 2014;97(4):324-36.
6. Shen G, Ma X. High Levels 17 β -Estradiol Are Associated with Increased Matrix Metalloproteinase-2 and Metalloproteinase-9 Activity in Tears of Postmenopausal Women with Dry Eye. *Jurnal of Ophtalmology*. 2016;1-8.
7. Sing S, Moksha L, Sharma N, Titiyal JS, Biswas NR, Velpandian T. Development and evaluation of animal models for sex steroid deficient dry eye. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2014;70:29-34.
8. Sharma A, Porwal S, Tyagi M. Effect of oral contraceptives on tear film in reproductive age group women. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2018;7(3):860.
10. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK,

- Bonini S, Gabison EE, Jain S, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface*. 2017;15:438-510.
11. Kemdinum IF, Emina MO, Ubaru CO. Tear secretion and tear stability of women on hormonal contraceptives. *J Optom*. 2013;6(1):45-50.
12. Colquitt CW, Martin TS. Contraceptive Methods: A Review of Nonbarrier and Barrier Products. *J Pharm Pract*. 2017;30(1):130-35.
13. Benagiano G, Gabelnick H, Brosens I. Long-acting Hormonal Contraception. *Women's Heal* ; 2015;11(6):749-57.
14. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives 3. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(11):1085-98.
15. Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):443-450.
16. Saif MYS, Sayed MA, Saif ATS. Effect of hormonal contraception on lacrimal gland function. *Int Eye Sci*. 2016;16(7):1207-11.
17. He B, Lovieno A, Etminan M, Kezouh A, Yeung S. Effects of hormonal contraceptives on dry eye disease: a population-based study. *The Royal College of Ophthalmologist*. 2020 : 1-5
18. Kojima T, Ibrahim OMA, Wakamatsu T, Tsuyama A, Ogawa J, Matsumoto Y et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):933-940.e2.
19. Larasati AW, Himayani R. Hubungan Penggunaan Air Conditioner (AC) di Ruang Kelas Terhadap Kejadian Sindrom Mata Kering Pada Pelajar SMA Negeri Bandar Lampung. *J Major*. 2020;9(1):35-9.
20. Ranjan R, Shukla SK, Veer Singh C, Mishra BN, Sinha S, Sharma BD. Prevalence of Dry Eye and Its Association with Various Risk Factors in Rural Setup of Western Uttar Pradesh in a Tertiary Care Hospital. *Open J Prev Med*. 2016;06:57-63.
21. Chen SP, Massaro-Giordano G, Pistilli M, Schreiber CA, Bunya VY. Tear osmolarity and dry eye symptoms in women using oral contraception and contact lenses. *Cornea*. 2013;32(4):423-28.