

TESIS

**HUBUNGAN FASE PADA SIKLUS MENSTRUASI DENGAN KETEBALAN
KORNEA SENTRAL DAN TOPOGRAFI KORNEA**

*Association of Menstrual Phase with Central Corneal Thickness and Corneal
Topography*



Oleh:

**HANNA AULIA NAMIRAH
C 025 182 004**

Pembimbing:

**Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS
dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM**

Penguji:

**Dr. dr. Siti Maisuri Tadjuddin Chalid, Sp.OG(K)
dr. Ahmad Ashraf, MPH, Sp.M(K), Kes**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
BAGIAN ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN UNHAS
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN FASE PADA SIKLUS MENSTRUASI DENGAN
KETEBALAN KORNEA SENTRAL DAN TOPOGRAFI KORNEA**

TESIS

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

**HANNA AULIA NAMIRAH
C 025 182 004**

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN FASE PADA SIKLUS MENSTRUASI DENGAN
KETEBALAN KORNEA SENTRAL DAN TOPOGRAFI KORNEA**

Disusun dan diajukan oleh

Hanna Aulia Namirah

Nomor Pokok : C025 182 004

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 27 Januari 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

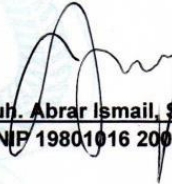
Menyetujui

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS
NIP 19700506 200012 2 001

Pembimbing Pendamping,




dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP 19801016 200912 1 002

Sekretaris Program Studi,




dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes
NIP 19740522 200301 2 002

Dekan Fakultas Kedokteran,




Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Hubungan Fase pada Siklus Menstruasi dengan Ketebalan Kornea Sentral dan Topografi Kornea" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr.dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS sebagai Pembimbing Utama dan dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.



akassar, 20 Januari 2023

Hanna Aulia Namirah
HANNA AULIA NAMIRAH
C 025 182 004

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik.

Karya akhir ini dengan judul **“Hubungan Fase pada Siklus Menstruasi dengan Ketebalan Kornea Sentral dan Topografi Kornea”** diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada papa saya dr. Umar Malinta, Sp.OG(K), mama saya Prof. Dr. drg. Rasmidar Samad, MS, kakak saya dr. Qushay Umar Malinta, dan suami saya tercinta dr. Ahmad Nur Islam, Sp.An atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini. Terima kasih juga kepada anak-anak saya yang tersayang Dzaki dan Rayyan yang sudah menjadi penyemangat untuk menyelesaikan penelitian ini hingga akhir. Serta terimakasih pula kepada keluarga besar yang telah banyak mendukung dan memotivasi hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih juga saya ungkapkan kepada dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan ,dukungan yang besar kepada penulis, masukan, motivasi, pada penyelesaian karya akhir ini.
3. dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes, selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. dr. Ahmad Ashraf Amalius, MPH, Sp.M(K), M.Kes selaku penguji tesis saya dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, juga terkhusus kepada Dr. dr. Maisuri Tadjuddin Chalid,

Sp.OG(K) atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.

5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. Dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M, Dr.dr. Habibah S Muhiddin, Sp.M(K), dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dr. Dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, Dr.dr. Marliyanti N Akib, Sp.M(K),M.Kes, dr. St. Soraya Taufik, Sp.M,M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K),M.Kes, dr. Adelina T. Poli, Sp.M,M.Kes, dr. Ririn Nislawati, Sp.M,M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M(K),M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M(K), M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.
6. Teman seangkatan saya: dr. Marco Angelo Liwan, dr. Melia Budi Astuti, dr. Vita Rahayu dan dr. Mentari Nurul Mutmainnah, atas kebersamaannya dalam suka dan duka, juga tak berhenti untuk mengingatkan agar penelitian ini dapat terselesaikan.
7. Teman PPDS IK Mata dan perawat mata yang telah banyak membantu dalam pengumpulan sampel penelitian ini, terkhusus kepada teman yang juga menjadi sampel dalam penelitian ini.
8. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih,SE, Nurul Puspita, dan Adnan Dadang yang tidak bosan membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Insya Allah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian IK. MATA.

Makassar, 20 Januari 2023

Hanna Aulia Namirah

Hubungan Fase pada Siklus Menstruasi dengan Ketebalan Kornea Sentral dan Topografi Kornea

Hanna A. Namirah, Purnamanita Syawal, Muh. Abrar Ismail, dan A. Alfian Zainuddin

ABSTRAK

Pendahuluan: Perkembangan bedah refraktif kornea memerlukan perhitungan yang presisi, dan telah diketahui perubahan hormonal pada perempuan berkontribusi terhadap kondisi kornea. Hal ini berkaitan dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan adanya reseptor hormon steroid seks di jaringan kornea manusia.

Metodologi: Penelitian observasi prospektif ini dilakukan terhadap 44 perempuan sehat usia produktif dengan riwayat siklus menstruasi yang teratur dengan menggunakan teknik *purposive sampling*. Ketebalan kornea sentral dan topografi kornea diukur menggunakan biometri optikal sebanyak tiga kali pemeriksaan sesuai siklus menstruasi (fase folikuler, ovulasi, dan luteal). Penentuan fase ovulasi menggunakan test urin yang mendeteksi kadar puncak *luteinizing hormone*.

Hasil Penelitian: Nilai rerata ketebalan kornea sentral pada kedua mata adalah masing-masing $537.5 \pm 37.3 \mu\text{m}$, $537.9 \pm 36.1 \mu\text{m}$, dan $536 \pm 37.4 \mu\text{m}$, dan nilai rerata topografi kornea adalah masing-masing $-1.19 \pm 0.60 \text{ D}$, $-1.09 \pm 0.55 \text{ D}$, $-1.14 \pm 0.62 \text{ D}$ pada fase folikuler, fase ovulasi, dan fase luteal secara berurutan. Perbedaan rerata ketebalan kornea sentral berdasarkan fase siklus menstruasi bermakna secara statistik ($p < 0.05$), sedangkan untuk topografi kornea tidak bermakna secara statistik ($p > 0.05$)

Kesimpulan: Ketebalan kornea sentral berfluktuasi selama siklus menstruasi dan paling tebal saat fase ovulasi ($p < 0.05$). Hal ini dihubungkan dengan perubahan hormonal yang terkait siklus menstruasi. Kondisi ini sebaiknya dipertimbangkan untuk pengambilan keputusan saat kan dilakukan bedah refraktif berbasis kornea.

Kata Kunci: ketebalan kornea sentral, topografi kornea, siklus menstruasi

Association of Menstrual Phase with Central Corneal Thickness and Corneal Topography

Hanna A. Namirah, Purnamanita Syawal, Muh. Abrar Ismail, dan A. Alfian Zainuddin

ABSTRACT

Introduction: The development of corneal refractive surgery requires precision calculations, and it is known that female hormonal changes contribute to the corneal condition. Some previous studies found that sex steroid hormone receptors presence in the human corneal tissues.

Methods: A prospective observational study conducted on 44 healthy women of productive ages with regular menstrual cycle using purposive sampling technique. Central corneal thickness and corneal topography was measured three times using optical biometry, according to menstrual phases (follicular, ovulation, and luteal phase). Ovulation phase was confirmed by determining a peak of luteinizing hormone levels in the urine.

Results: The mean central corneal thickness of both eyes was $537.5 \pm 37.3 \mu\text{m}$, $537.9 \pm 36.1 \mu\text{m}$, and $536 \pm 37.4 \mu\text{m}$, at the follicular, ovulation, and luteal phase, respectively. The mean corneal topography of both eyes was $-1.19 \pm 0.60 \text{ D}$, $-1.09 \pm 0.55 \text{ D}$, and $-1.14 \pm 0.62 \text{ D}$, at the follicular, ovulation, and luteal phase, respectively. The difference of central corneal thickness was statistically significant ($p < 0.05$) relating to the different stages of menstrual cycle, meanwhile the difference of corneal topography was not statistically significant ($p > 0.05$)

Conclusion: Central corneal thickness fluctuated during menstrual cycle; the thickest cornea was at ovulation phase ($p < 0.05$). These corneal changes could be secondary to hormonal changes associated with menstrual cycles. These conditions should be considered for decision-making of corneal refractive surgery in women.

Keywords: central corneal thickness, corneal topography, menstrual cycle

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI	iii
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	15
1.1 Latar Belakang.....	15
1.2 Rumusan Masalah	16
1.3 Tujuan Penelitian	17
1.4 Manfaat Penelitian	17
1.5 Hipotesis Penelitian.....	18
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	19
2.1 Tinjauan Umum tentang Kornea.....	19
2.1.1 Histologi dan Fisiologi Kornea	19
2.1.2 Ketebalan Kornea Sentral.....	27
2.1.3 Topografi Kornea.....	28
2.1.4 Pemeriksaan Ketebalan Kornea Sentral dan Topografi Kornea	30
2.2 Tinjauan Umum tentang Siklus Menstruasi	34
2.2.1 Fase Siklus Menstruasi.....	36
2.2.2 Aspek Endokrin dalam Siklus Menstruasi	42
2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Siklus Menstruasi	43
2.2.4 Kelainan pada Siklus Menstruasi.....	45
2.2.5 Cara Menghitung Siklus Menstruasi	46
2.3 Peran Hormon Menstruasi pada Jaringan Okular.....	46
2.3.1 Reseptor Hormon pada Jaringan Okular.....	47
2.3.2 Pengaruh Hormon pada Jaringan Okular.....	50
2.4 Hubungan Siklus Menstruasi pada Kornea	52
2.4.1 Efek Hormon Steroid Seks pada Ketebalan dan Topografi Kornea	52

2.5 Kerangka Teori	55
2.6 Kerangka Konsep	56
BAB III METODE PENELITIAN.....	57
3.1 Desain Penelitian	57
3.2 Populasi Penelitian.....	57
3.3 Sampel Penelitian	57
3.4 Lokasi Dan Waktu Penelitian	58
3.5 Variabel Penelitian	58
3.6 Definisi Operasional.....	59
3.7 Instrumen Penelitian	60
3.8 Alur Penelitian.....	61
3.9 Teknik Analisis Data.....	61
3.10 Etika Penelitian.....	62
BAB V HASIL PENELITIAN.....	63
5.1 Ketebalan Kornea Sentral	65
5.2 Topografi Kornea	67
BAB VI PEMBAHASAN	70
6.1 Pembahasan Karakteristik Studi	70
6.2 Pembahasan Fase Menstruasi Terhadap Ketebalan Kornea Sentral dan Topografi Kornea	73
BAB VI PENUTUP	77
6.1 Simpulan.....	77
6.2 Saran	77
DAFTAR PUSTAKA.....	78
LAMPIRAN.....	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Lapisan normal kornea.....	20
Gambar 2	Orientasi lapisan fibrin kolagen pada stroma	23
Gambar 3	Endotel kornea dan membrane Descemet	25
Gambar 4	Endotel kornea tidak bereplikasi	26
Gambar 5	Peta ketebalan kornea dengan gambaran Scheimflug	28
Gambar 6	Zona topografi kornea	29
Gambar 7	Topografi kornea.....	31
Gambar 8	<i>Corneal Topographer and Optical Biometer</i> Topcon Aladdin.....	33
Gambar 9	Stadium pertumbuhan folikel pada siklus menstruasi	36
Gambar 10	Konsentrasi hormon gonadotropin dan hormon ovarium selama siklus menstruasi.....	43
Gambar 11	Diagram skematik aksi hormon steroid seks di jaringan seluler.....	49
Gambar 12	Diagram box-plot yang menunjukkan sebaran kuartil dan median dari nilai ketebalan kornea sentral pada setiap fase siklus menstruasi.	65
Gambar 13	Diagram box-plot yang menunjukkan sebaran kuartil dan median dari nilai kurvatur kornea sentral (zona 3 mm) pada setiap fase siklus menstruasi.....	67
Gambar 14	Diagram box-plot yang menunjukkan sebaran kuartil dan median dari nilai kurvatur kornea parasentral (zona 5 mm) pada setiap fase siklus menstruasi.....	68
Gambar 15	Diagram box-plot yang menunjukkan sebaran kuartil dan median dari nilai kurvatur kornea perifer (zona 7 mm) pada setiap fase siklus menstruasi.....	68

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Sistem untuk mempelajari tampilan topografi	32
Tabel 2.2. Peta kode warna topografi.....	32
Tabel 2.3. Pengukuran yang ditampilkan pada topografi.....	34
Tabel 2.4. Reseptor Hormon Steroid Seks pada Jaringan Okular	48
Tabel 5.1. Karakteristik responden.....	63
Tabel 5.1.1. Gambaran ketebalan kornea sentral.....	64
Tabel 5.1.2. Perbedaan ketebalan kornea sentral pada ketiga fase menstruasi	64
Tabel 5.1.3. Hasil uji post hoc Wilcoxon ketebalan kornea sentral pada ketiga fase menstruasi.....	65
Tabel 5.1.4. Hasil uji korelasi ketebalan kornea sentral dengan IMT dan status refraksi	66
Tabel 5.2.1. Gambaran kurvatur silinder kornea	66
Tabel 5.2.2. Perbedaan kurvatur kornea pada ketiga fase menstruasi	67

DAFTAR LAMPIRAN

Persetujuan Etik	83
Lembar Persetujuan (Inform Consent)	84
Master Data Sampel Penelitian	86
<i>Output Data Analysis</i>	89

DAFTAR SINGKATAN

μm	<i>mikrometer</i>
ANOVA	Analysis of variance
D	<i>dioptri</i>
DNA	Deoxyribonucleic acid
FSH	<i>follicle stimulating hormone</i>
GnRH	<i>gonadotropin-releasing hormone</i>
HMP	<i>hexose monophosphate</i>
HPHT	hari pertama haid terakhir
HRE	<i>hormone response element</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
LASEK	<i>laser subepithelial keratomileusis</i>
LASIK	<i>laser in situ keratomileusis</i>
LH	<i>lutening hormone</i>
mEq/l	<i>milliequivalent per liter</i>
mm	<i>milimeter</i>
MMP	matriks metalloproteinase
MPPD	<i>Mahasiswa Program Pendidikan Dokter</i>
MPPDS	<i>Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis</i>
mRNA	messenger ribonucleic acid
μm	<i>mikrometer</i>
pg/ml	<i>pikogram per milliliter</i>
PRK	<i>photorefractive keratectomy</i>
RT-PCR	<i>reverse transcription-polymerase chain reaction</i>
TCA	<i>tricarboxylic</i>
SE	<i>spherical equivalent</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Siklus menstruasi adalah ritme hidup penting pada wanita yang diatur oleh tingkat interaksi progesteron, estradiol, stimulasi folikel, dan hormon luteinisasi. Siklus menstruasi umumnya berkisar 28 hari, dan terdiri dari 3 fase, yaitu fase folikular (sebelum ovum dilepaskan) yang terjadi pada awal masa menstruasi, fase ovulasi (pelepasan ovum) pada hari ke-14, dan fase luteal (setelah sel ovum dilepaskan) pada masa menjelang menstruasi. Telah diketahui bahwa puncak kadar estrogen terjadi dua kali, yaitu tepat sebelum ovulasi (paling tinggi) dan saat fase luteal. Pada saat fase ovulasi, terjadi peningkatan estrogen dari folikel dominan dan memicu lonjakan *Lutenizing Hormone* (LH) sehingga terjadi ovulasi (Draper, 2018).

Beberapa studi epidemiologi melaporkan bahwa estrogen juga meregulasi jaringan okular, meskipun dikatakan mekanisme pastinya masih belum jelas. Pada banyak penelitian dikatakan bahwa reseptor progesterone dan reseptor estrogen ditemukan pada kornea di sel epitel, sel stroma dan sel endotel (Suzuki et al., 2001; Tachibana et al., 2000; Vécsei et al., 2000; Wickham et al., 2000). Selain di kornea, didapatkan pula reseptor estrogen di konjungtiva, lensa, retina, dan jaringan okular lainnya.

Hormon steroid seks terdapat pada seluruh jaringan tubuh dan beredar di sirkulasi darah. Namun tidak semua jaringan dapat terlibat pada aksi hormon tersebut, hanya pada jaringan yang terdapat reseptor hormon yang dapat berkorespondensi. Pada jaringan okular, didapatkan reseptor estrogen, reseptor progesterone, dan reseptor androgen pada berbagai jaringan okular, seperti lensa, retina, koroid, kornea, iris, korpus siliaris, glandula lakrimalis glandula meibom, palpebra, dan konjungtiva. (Gupta, 2005)

Gangguan pada mata dapat dialami oleh setiap orang. Dibandingkan dengan penyakit yang lainnya, gangguan pada mata dianggap dampaknya lebih ringan. Hal ini kemungkinan yang menjadi alasan mengapa tidak begitu banyak publikasi mengenai perbedaan jenis kelamin pada penyakit di bidang oftalmologi. Namun, suatu kelainan kecil pada mata dapat berdampak besar pada kualitas

hidup seseorang. Diperlukan sebuah pemeriksaan rutin mengenai kondisi morfologi kornea melalui topografi kornea (Kazama, 2019). Topografi kornea sendiri merupakan teknik non-invasif untuk menganalisis morfologi kornea secara kualitatif dan kuantitatif.

Perkembangan ilmu dan teknologi pada operasi kornea, bedah refraktif, dan kontak lensa meningkatkan kebutuhan terhadap pemeriksaan permukaan kornea yang presisi dan akurat. Dalam beberapa tahun terakhir, telah banyak diteliti mengenai adanya reseptor hormon seks pada kornea. Fluktuasi hormon seks pada seorang wanita terjadi ketika siklus menstruasi, kehamilan, dan post menopause (Gupta, 2005).

Pada suatu penelitian mengenai siklus menstruasi dalam hubungannya dengan kornea, Riss dkk (1982) melibatkan 5 wanita muda yang sehat, hasilnya adalah ketebalan kornea sentral meningkat pada 4 wanita pada beberapa hari sebelum dan tepat pada hari ovulasinya. (Riss 1982). Begitu pula pada penelitian yang dilakukan oleh Kiely dkk (1983) menunjukkan adanya penurunan ringan pada ketebalan kornea di akhir menstruasi, dan meningkat saat ovulasi dibandingkan dengan sebelum ovulasi. Dan sebagai tambahan, peningkatan ini terjadi pula pada awal fase luteal (Kiely 1983). Ghahfarokhi dkk (2015) juga melakukan penelitian dalam skala yang lebih besar, dimana pada 60 wanita sehat usia produktif, didapatkan kornea paling tebal saat ovulasi dan paling tipis saat akhir siklus menstruasi. (Ghahfarokhi, 2015)

Terdapatnya faktor risiko penebalan kornea sentral dan perubahan topografi kornea yang dihubungkan dengan kadar estrogen pada siklus menstruasi, dapat dijadikan pertimbangan oleh dokter mata dan membantu pengambilan keputusan pada pasien wanita yang memerlukan terapi ataupun tindakan yang berkaitan dengan kornea sehingga meminimalisir komplikasi yang mungkin terjadi. Sejauh yang peneliti baca, belum pernah dilakukan penelitian mengenai hal tersebut di Indonesia, terutama di Makassar. Maka karena itulah peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

“Bagaimana hubungan fase pada siklus menstruasi dengan ketebalan kornea sentral dan topografi kornea?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan fase pada siklus menstruasi dengan ketebalan kornea sentral dan topografi kornea.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai ketebalan kornea sentral pada saat fase folikular, ovulasi, dan luteal.
2. Menganalisis perubahan nilai ketebalan kornea sentral antar fase folikular, ovulasi, dan luteal.
3. Mengetahui nilai topografi kornea pada saat fase folikular, ovulasi, dan luteal.
4. Menganalisis perubahan nilai topografi kornea antar fase folikular, ovulasi, dan luteal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Diharapkan dapat menambah wawasan dan ilmu pengetahuan pada klinisi dan masyarakat mengenai hubungan fase pada siklus menstruasi dengan kondisi kornea.

1.4.2 Manfaat Praktis

Diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi dokter mata dalam pengambilan keputusan pada penyakit mata yang memerlukan terapi yang berkaitan dengan kornea, terutama pada kasus refraktif. Selain itu diharapkan dapat menjadi bahan edukasi kepada masyarakat mengenai masalah perubahan kondisi kornea yang berkaitan dengan siklus menstruasi.

1.4.3 Manfaat bagi Peneliti Dan Peneliti Lainnya

Peneliti dapat memperoleh pengalaman dan tambahan ilmu pengetahuan mengenai hubungan fase pada siklus menstruasi terhadap kondisi kornea. Sedangkan untuk peneliti lain, dengan hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai tinjauan pustaka untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait perubahan okular yang dapat terjadi terkait siklus menstruasi.

1.5 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan rata-rata ketebalan kornea sentral berdasarkan fase siklus menstruasi
2. Terdapat perbedaan rata-rata topografi kornea berdasarkan fase siklus menstruasi

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum tentang Kornea

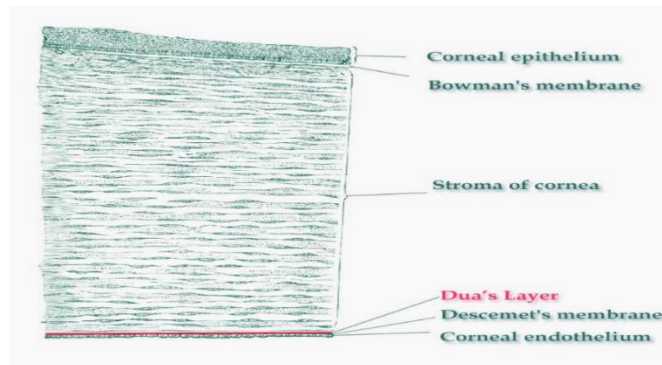
Kornea adalah media refraksi yang paling penting. Pada orang dewasa umumnya memiliki diameter horizontal kornea 11-12 mm dan sekitar 1,0 mm lebih besar dari diameter vertikalnya yang berukuran 10-11 mm. Kornea menutupi seperenam dari keseluruhan bola mata dan memiliki radius 7,8-8 mm. Sedangkan, lima perenam sisanya dibentuk oleh sklera dengan radius 11,5-12 mm. Ketebalan kornea sekitar 500-600 μm di bagian tengah dan secara berangsur bertambah tebal ke arah perifer (AAO, 2019)

Kekuatan optik pada mata terutama berasal dari kelengkungan kornea anterior, yang menghasilkan sekitar dua pertiga dari daya bias mata, kira-kira +48.00 dioptri (D). Kekuatan kornea keseluruhan berkurang (sekitar +42.00 D) sebagai akibat dari kekuatan negatif (sekitar -6.00 D) dari permukaan kornea posterior. Kornea yang normal permukaannya mendatar dari sentral ke perifer hingga 4.00 D dan didaerah nasal lebih datar daripada temporal. (AAO, 2019; Suliman & Rubin, 2019)

2.1.1 *Histologi dan Fisiologi Kornea*

Kornea adalah jaringan ikat avaskular dan transparan yang berperan sebagai penghalang utama infeksi dari struktur mata. Dilengkapi dengan lapisan air mata di atasnya, kornea juga menjadi media refraksi yang sesuai untuk mata. (Ambati BK, 2006)

Sifat transparan dari struktur kornea merupakan hasil dari banyak faktor termasuk struktur susunan anatomi yang avaskular dan fisiologis komponen selulernya. Sifat kornea yang avaskuler membuat kornea mendapatkan nutrisinya dari jaringan di sekitarnya yaitu humor akuos melalui proses difusi, dan suplai oksigen dari lapisan air mata. Sedangkan bagian perifer kornea disuplai melalui pembuluh darah limbus. (Ambati BK, 2006)



Gambar 1. Lapisan normal kornea (Dikutip dari Al-Taan, 2018)

Karena kurangnya vaskularisasi pada kornea, maka oksigen disuplai melalui lapisan air mata di pre-kornea, atau dari air mata itu sendiri (yang memperoleh oksigen dari udara dan vaskularisasi palpebra), dan humor aqueous. Glukosa merupakan substrat metabolic primer untuk sel epitel, keratosit stroma, dan sel endotel. Stroma menerima glukosa utamanya dari humor aqueous melalui transport epitel yang berasal dari difusi pasif menuju stroma dari air mata. Lapisan air mata pre-kornea dan vaskularisasi limbal mensuplai sekitar 10% glukosa yang dibutuhkan oleh kornea. Glukosa dimetabolisme di kornea melalui 3 jalur metabolisme: *hexose monophosphate (HMP) shunt*, siklus *tricarboxylic (TCA)*, dan glikolisis (Sridhar, 2018).

Dalam epithelium dan endotelium, jalur HMP merincikan 35%-65% glukosa, namun sel-sel keratosit dari stroma memetabolisasi glukosa sangat sedikit melalui jalur ini. Sel-sel keratosit kekurangan *6-phosphogluconate dehydrogenase*, sebuah enzim penting di jalur HMP. Asam piruvat, produk akhir glikolisis, diubah menjadi karbon dioksida dan air (via siklus TCA pada kondisi aerobik) atau menjadi asam laktat (di bawah kondisi anaerobik) (Dua et al, 2013).

Produksi asam laktat meningkat dalam kondisi kekurangan oksigen, seperti halnya lensa kontak yang terpasang erat dengan permeabilitas oksigen yang rendah. Akumulasi asam laktat dalam kornea memiliki konsekuensi yang menurunkan penglihatan, seperti edema (karena meningkatnya *loading* osmotik terlarut) atau asidosis stromal, yang dapat mengubah morfologi dan fungsi endotel. (Hjortdal JO, 1996).

Kornea manusia memiliki level *aldehyde dehydrogenase* dan *transketolase* yang tinggi. Secara bersamaan, kedua protein ini membentuk 40%-50% protein yang dapat larut dalam stroma kornea. Hal ini mirip dengan enzim kristalina pada lensa, baik *aldehyde dehydrogenase* maupun *transketolase*, diduga turut menghasilkan sifat-sifat optikal kornea. Kedua protein ini juga diperkirakan melindungi sel-sel kornea terhadap kerusakan radikal bebas dan kerusakan oksidatif dengan menyerap radiasi ultraviolet B. (Hjortdal JO, 1996)

Sifat biomekanik kornea mempengaruhi respon fungsionalnya. Pemahaman akan property biomekanik ini dapat membantu para dokter untuk mengantisipasi ataupun memahami respons kornea terhadap stres dan tekanan, dan juga membantu dalam mendiagnosis dan mengobati penyakit-penyakit kornea. Berikut ini secara klinis prinsip-prinsip yang relevan telah dikonfirmasi (Hjortdal JO, 1996):

- kornea paracentral dan peripheral lebih kaku dibandingkan dengan kornea sentral karena orientasi dan jumlah fibrin kolagen yang berbeda.
- elastisitas stroma kornea paling baik di anterior dan berkurang ke posterior; maka dari itu, pembentukan flap *laser in situ keratomileusis (LASIK)* dan interupsi lamella anterior stroma dianggap melemahkan kornea secara disproporsional dan berkontribusi pada kejadian ectasia kornea.
- kekakuan kornea meningkat seiring peningkatan usia, dan hal ini dikatakan sebagai akibat *crosslinking* kolagen yang alami.

a. Epitel

Epitel kornea tersusun atas 3 lapisan, terdiri dari 1-2 lapis sel epitel skuamous, 2-3 lapis *wing cells* dan lapisan terdalam sel basal kolumnar dengan ketebalan 40-50 μ m. Lapisan epitel sebagai penyumbang ketebalan kornea sebanyak 5-10%. Secara optik, sel epitel dan tear film membentuk suatu permukaan yang halus. Ikatan erat diantara sel-sel epitelial superfisial ini berguna untuk mencegah masuknya cairan air mata ke dalam stroma. Proliferasi sel-sel epitelial basal di perilimbal secara terus-menerus (*limbal stem cells*) memungkinkan lapisan lain untuk berdiferensiasi

menjadi sel superfisial. Sel yang matang terbungkus oleh mikrovili pada lapisan luarnya dan kemudian terjadi deskuamasi menjadi air mata. Proses ini berlangsung 7-14 hari. Sel-sel epitelial basal akan terus berproduksi, ketebalan membran basement 50-nm, mengandung kolagen tipe IV, laminin, dan protein lain. Kejernihan kornea tergantung pada ikatan antara sel-sel epitel agar membentuk lapisan yang mendekati indeks refraksi normal dan *minimal light scattering*. (Del Monte, 2011)

b. Membrana Bowman

Membrana bowman merupakan suatu lapisan superfisial bersifat aseluler, terbentuk dari fibrin kolagen I dan V secara acak dengan ukuran diameter 30 nm. Ketebalannya membrana bowman sekitar 12 μm . Lapisan padat ini sebenarnya bukan lapisan membran elastis, tetapi merupakan bagian dari stroma. Fungsinya sebagai pertahanan infeksi. Lapisan ini dibentuk pada saat sebelum lahir oleh lapisan epitel, sehingga jika rusak tidak terjadi regenerasi.

Diperkirakan bahwa lapisan membrana Bowman ini berfungsi untuk mencegah paparan stromal keratosit terhadap faktor-faktor pertumbuhan yang disekresikan oleh sel-sel epitel, seperti *transforming growth factor β* . Efek ini cukup terlihat karena lapisan Bowman ini bersama jaringan stroma anterior dilepaskan dalam prosedur bedah refraksi *excimer (photorefractive keratectomy [PRK] atau laser subepithelial keratomileusis [LASEK])*. Adanya kekeruhan kornea setelah prosedur tersebut mungkin terjadi karena tidak adanya lapisan Bowman dan paparan yang keratosit terhadap *growth factor*. Sebaliknya, pada LASIK, lapisan Bowman ditranseksi namun tetap dipertahankan, sehingga kekeruhan kornea sentral cukup jarang terjadi setelah prosedur ini.

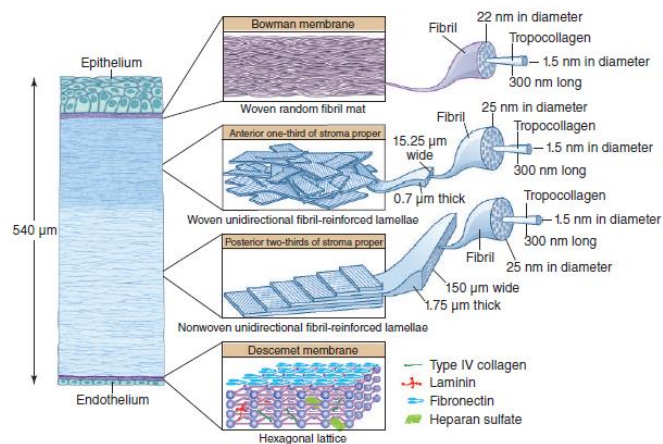
c. Stroma

Sel-sel stroma tersusun teratur dan merupakan lapisan paling tebal, yaitu 90% dari seluruh ketebalan kornea. Sel-sel stroma tersebut disebut keratosit, membentuk 10-40% volume kornea. Kepadatan keratosit akan terus menurun seiring bertambahnya usia, manipulasi tindakan bedah yang melibatkan

trauma, dan kemudian mengalami penyembuhan biasanya akan meninggalkan sikatriks. (Muller, 1995)

Biasanya sel-sel stroma berada di antara kolagen lamella, yang terdiri dari kira-kira 200 lamella yang tebalnya 1.5-2.5 μm dan dengan komposisi matriks proteoglikan, protein dan glikoprotein. Fibrin-fibrin kolagen dalam setiap lamella berukuran seragam dengan diameter $\pm 30 \text{ nm}$. Kepadatan lamella stroma berkurang di bagian posterior dibandingkan dengan anterior.

Fibrin-fibrin kolagen dalam setiap lamella berjalan parallel dari limbus ke limbus. Orientasi lapisan fibrin tersebut tidak sama di setiap kedalaman stroma, dimana pada sepertiga anterior berorientasi oblik sedangkan dua pertiga posterior mengarah perpendicular. Jarak antar lamella fibrin kolagen juga teratur sekitar 55-60nm dari setiap sentral lamella. Keteraturan susunan diameter fibrin kolagen dan lamella ini merupakan karakteristik kolagen pada stroma kornea dan hal ini diperlukan untuk mempertahankan transparansi jaringan ini. (Muller, 1995)



Gambar 2. Orientasi lapisan fibrin kolagen pada stroma. Stroma anterior tampak lebih padat dibandingkan stroma pposterior, terutama pada Membrana Bowman (Dikutip dari Brar VS et al, 2019)

Kolagen tipe I merupakan komponen paling banyak di stroma, mencapai 70% dari total berat stroma. Penelitian imunohistokimia dan biokimia menunjukkan bahwa stroma kornea orang dewasa juga berisi kolagen tipe V, VI, VII, XII, dan XIV. Sedangkan produksi kolagen tipe III dihubungkan dengan kondisi

penyembuhan luka pada stroma.

Unsur biologis kedua yang terbanyak setelah kolagen adalah proteoglikan, 10% dari keseluruhan berat kornea. Menurut perkiraan, pengaturan jarak antara fibrin kolagen stromal merupakan hasil dari interaksi yang sangat spesifik antara proteoglikan dan fibrin kolagen. Ketika interaksi ini terganggu, maka kemampuan kornea untuk mempertahankan transparansinya juga terganggu. (Randleman JB, 2008)

Pada kornea normal, didapatkan juga pro-enzim matriks metalloproteinase-2 (MMP-2) yang bertanggung jawab terhadap degradasi komponen matriks ekstraselular (termasuk proteoglikan dan beberapa tipe kolagen) selama perkembangan normal pada kornea, begitu pula pada proses terjadinya penyakit. Jika terjadi cedera pada kornea, MMP tambahan akan disintesis, antara lain MMP-1, MMP-3, dan MMP-9. Inhibitor proteinase kornea memainkan peran penting dalam perlindungan kornea dengan cara mencegah kerusakan lebih lanjut saat inflamasi kornea, ulserasi, dan penyembuhan luka. Kebanyakan inhibitor tersebut disintesis oleh sel-sel yang ada di kornea, selain dari lapisan air mata, humor aqueous, vaskularisasi di limbal. (Randleman JB, 2008)

Selain itu, transparansi juga tergantung kadar air di dalam stroma kornea yakni sekitar 78%. Hidrasi kornea dipengaruhi oleh lapisan epitel yang intak, barier endotel, dan fungsi pompa endotel, yang berhubungan dengan sistem transport ion Na,K-ATPase.

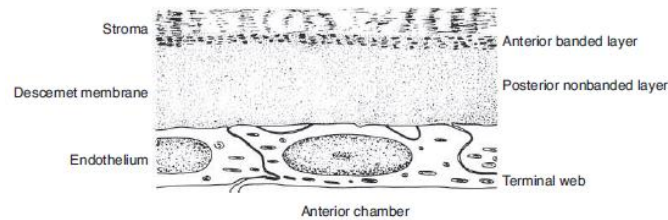
d. Dua's Layer

Terdapat lapisan baru, batas tegas, aseluler, dan merupakan lapisan kuat pada lapisan kornea sebelum membran descemet. Lapisan ini memisahkan sepanjang baris terakhir dari keratosit. Dengan ditemukannya lapisan ini akan berdampak besar pada operasi yang melibatkan posterior kornea dan pemahaman biomekanik kornea dan patologi yang melibatkan posterior kornea seperti hidrop akut, *descematocele* dan distrofi pra-descemet. (Al-Ta'an, 2018)

e. Membran Descemet

Lapisan descemet adalah membran basemen dari endotel kornea, di antara endotel kornea dan stroma posterior. Ketebalannya meningkat dari sejak lahir sekitar 3 μm hingga dewasa 10-12 μm , sebagai hasil dari pemecahan endotel di bagian posteriornya.

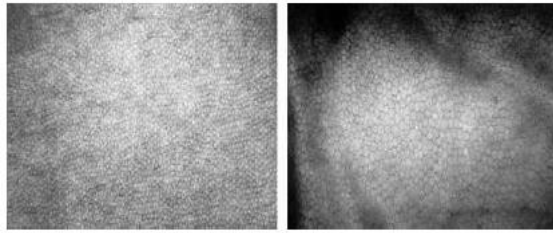
Lapisan ini merupakan lapisan homogen yang paling kuat, sangat resisten terhadap agen kimia, trauma, dan proses patologis lainnya. Terdiri dari kolagen tipe IV (paling banyak), laminin, fibronektin, dan proteoglikan, tetapi membran ini dapat memperbaiki diri/regenerasi.



Gambar 3. Endotel kornea dan membrane Descemet (Vikram BS et al, 2019)

f. Endotel

Lapisan endotel merupakan selapis sel heksagonal dengan diameter 20 μm . Tersusun oleh ikatan sel-sel yang membentuk pola mosaik dan sebagian besar berbentuk heksagonal. Sel endotel manusia dewasa berkisar 3000/ mm^2 di daerah sentral, dan makin meningkat di perifer. Sel endotel ini tidak berproliferasi secara *in vivo*, tetapi sel dapat membelah untuk mempertahankan jumlahnya. Meskipun beberapa bukti menunjukkan bahwa kepadatan stem sel endotel kornea perifer terus menurun sesuai usia. Sel yang berkurang menyebabkan sel lain mengalami pembesaran dan menggantikan posisi sel sekitarnya untuk menutup area defek, terutama yang disebabkan trauma dan operasi. (Zheng T, 2016)



Gambar 4. Endotel kornea. Endotel kornea tidak bereplikasi. Kiri: gambaran dari mikroskop specular pada kornea anak berusia 18 bulan. Kanan: gambaran dari mikroskop specular pada kornea seorang pria sehat berusia 74 tahun (Vikram BS et al, 2019)

Fungsi endotel kornea yang paling penting adalah dalam regulasi cairan stroma kornea. Dua faktor yang berkontribusi dalam mencegah edema stroma dan mempertahankan kandungan air tetap pada 78% adalah fungsi barier dan pompa endotel. Pergerakan air secara terus menerus masuk ke stroma membuat stroma edem dan kehilangan transparansinya jika mekanisme pompa tersebut tidak ada. Fungsi barier endotel diperankan oleh adanya *tight junction* diantara sel-sel endotel. (Edelhauser, H.F., 2005)

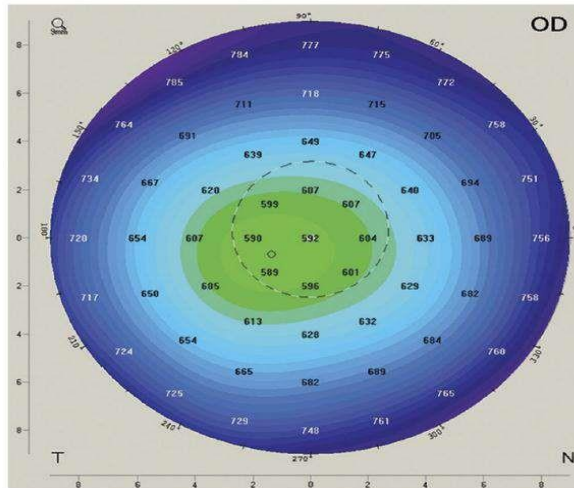
Sel endotel memiliki sistem ion transport yang menghalangi masuknya air ke dalam stroma. Gradien osmotik natrium pada humor aquous adalah 143 mEq/l dan pada stroma adalah 134 mEq/l. Perbedaan osmolaritas tersebut menyebabkan air berpindah dari stroma ke humor aquous melalui proses osmosis. Mekanisme ini diatur oleh pompa metabolik aktif dari sel-sel endotel. Pompa metabolik ini dikontrol oleh Na⁺/K⁺ATPase yang terletak di basal membran sel endotel. Dalam menjalankan fungsinya, pompa endotel tergantung pada oksigen, glukosa, metabolisme karbohidrat dan adenosine triphosphatase. Keseimbangan antara fungsi barier dan pompa endotel akan mempertahankan keadaan deturgensi kornea. (Nishida, T., 2005). Dalam mempertahankan hidrasi kornea, bikarbonat juga memegang peranan penting. Bikarbonat terbentuk sebagai hasil metabolik CO₂ dan H₂O oleh karbonik anhidrase yang terdapat di dalam sel endotel. Bila karbonik anhidrase diinhibisi maka dapat menyebabkan kornea edem, namun efek tersebut tidak sebesar

inhibisi pada *ATPase*. (Levine, L.B., 2016 ; Edelhauser, H.F., 2005; Panjwani N, 1997)

2.1.2 Ketebalan Kornea Sentral

Salah satu indikator paling penting dalam menilai kondisi kornea adalah dengan melihat ketebalan kornea sentral yang menandakan fungsi pompa endotel. Selain itu, ketebalan kornea sentral juga sering digunakan sebelum dilakukan operasi bedah refraksi ataupun sebagai indikator tekanan intraokular pada pasien glaucoma. Belakangan ini pemeriksaan ketebalan kornea sentral sudah dijadikan pemeriksaan mata rutin di banyak *center*. (AAO, 2019)

Dalam keadaan normal pompa endotel menyeimbangkan aliran cairan yang masuk ke kornea hingga kandungan cairan hanya sekitar 78% dan ketebalannya sekitar 540 nm. Edema kornea akut biasanya merupakan akibat gangguan fungsi dari endotel maupun epitel. Edema kornea kronik biasanya disebabkan oleh penurunan fungsi pompa endotel. Apabila ketebalan kornea meningkat lebih dari 10% maka tanda awal yang nampak adalah lipatan pada membran descemet, dan epitel akan terjadi apabila ketebalan kornea melebihi 700 nm. Tanda awal pada edema kornea pada pemeriksaan slit lamp adalah kekeruhan difus pada epitel, penebalan pada stroma, kerutan halus pada stroma, lipatan membran descemet dan lapisan kolagen posterior yang difus edema kornea menghalangi transparansi kornea, gangguan penglihatan akan lebih berat apabila terdapat bulla atau mikrokista pada epitel. Ketebalan kornea sentral melebihi 640 nm mengindikasikan risiko tinggi edema kornea simptomatik setelah operasi intraokular. (Weisenthal, 2016)



Gambar 5. Peta ketebalan kornea dengan gambaran Scheimflug menunjukkan ketebalan yang berbeda-beda dari setiap area kornea. (Weisenthal, 2016)

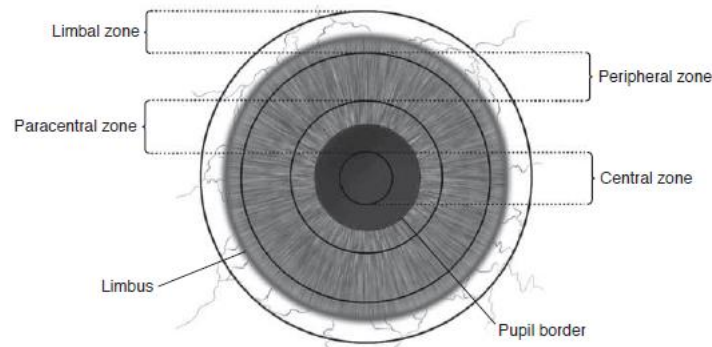
Ketebalan kornea bervariasi dari sentral hingga limbus, yang paling tipis berada sekitar 1,5 mm temporal dari sentral dan menjadi lebih tebal di daerah para sentral dan perifer. Ketebalan kornea berkisar antara 700-900 nm di limbus dan sekitar 490-560 nm di sentral. Ketebalan kornea sentral 700 nm atau lebih mengindikasikan adanya dekomposisi endotel. Rata-rata ketebalan kornea sentral sebagaimana yang ditunjukkan oleh berbagai studi adalah sekitar 510-520 nm (standar deviasi 0,02-0,04) atau sekitar 540 nm. Ditemukan pula bahwa kornea lebih tebal secara signifikan pada kelompok usia 40-80 tahun dibanding pada usia dibawah 40 tahun sebagai akibat perubahan anatomis terkait usia.

Ketebalan kornea di perifer tidak simetris, di mana kornea di temporal paling tipis kemudian di bagian inferior. Lebih lanjut dinyatakan bahwa ketebalan kornea sentral lebih tinggi pada usia muda jenis kelamin laki-laki dan para penderita diabetes melitus dan tidak berhubungan dengan status refraksi dan hipertensi sistemik

2.1.3 Topografi Kornea

Kornea dibagi menjadi zona-zona yang mengelilingi dan menyatu satu dengan yang lain. Zona sentral sekitar 1-2 mm mendekati bentuk permukaan sferis. Di sebelah zona sentral adalah zona parasentral berbentuk seperti donat sekitar 3-4 mm. Kadang-kadang disebut juga zona apical, cap cornea, zona optic, atau zona sferikal sentral. Di bagian luar 7-

8 mm yang disebut zona parasentral, merupakan area pendataran dari kornea. Zona sentral dan parasentral terutama bertanggung jawab pada kekuatan refraktif kornea. Di sebelah zona parasentral adalah zona perifer dengan diameter terluar sekitar 11 mm. Zona perifer dikenal sebagai zona transisional, karena merupakan area pendataran terbesar dari kornea. Zona limbal terletak 0.5-1 mm ke sklera dan merupakan area curam kornea sebelum bertemu pada sulkus limbal. (Levine, 2016; Corbet 1999)



Gambar 6. Zona topografi kornea (Weisenthal, 2019)

Kurvatur kornea merupakan salah satu properti terpenting untuk menentukan fungsi optikal, selain bentuk kornea itu sendiri, dan kekuatan refraksinya. Bentuk dan kurvatur merupakan sifat geometri kornea, sedangkan kekuatan refraksi merupakan sifat fungsional kornea. Pada awalnya kekuatan refraksi merupakan parameter utama dalam menggambarkan kornea, dengan menggunakan ukuran dioptri. Akan tetapi seiring dengan perkembangan lensa kontak dan bedah refraktif kornea ternyata bentuk dan kurvatur kornea juga berperan penting. (Weisenthal, 2019)

Daerah sentral dan permukaan anterior kornea sering dideskripsikan berbentuk sferosilindris convex, meskipun sebenarnya kornea secara umum berbentuk asferis. Indeks refraksi kornea secara umum adalah berkisar 1.376, dengan radius kurvatur kornea sentral anterior rata-rata 7.8 mm yang akan menghasilkan kekuatan refraksi sekitar 43.25 D. Kekuatan refraksi kornea berkontribusi 74% dari keseluruhan kekuatan refraksi bola mata.

Perubahan kelengkungan kornea memiliki efek yang besar pada status refraksi mata, misalnya peningkatan 1 mm pada radius kelengkungan kornea menyebabkan 6 dioptri hipermetropia, dan apabila

berkurangnya 1 mm akan menyebabkan 6 dioptri myopia. (Sharma et al., 2003)

Variasi kelengkungan kornea dapat memainkan peran penting terhadap gangguan refraksi pada seseorang. Kornea juga merupakan sumber terjadinya astigmati. Astigmatisme kurvatur derajat kecil karena kornea, sekitar 0.25 dioptri, hampir tidak berubah. Saat lahir, kornea hampir sferik; 68% anak-anak diusia 4 tahun, dan 95% diusia 7 tahun menderita *with the rule* atau *direct* astigmatisme (vertikal meridian lebih curam daripada horizontal meridian). Di usia tua, astigmatisme ini menghilang. Perubahan seiring bertambahnya usia ini dianggap disebabkan oleh tekanan kelopak mata atau otot orbikularis, yang berubah seiring bertambahnya usia. Astigmatisme yang didapat dapat terjadi karena tindakan pembedahan termasuk katarak, peradangan, ulserasi, trauma, dan lesi kelopak mata, yang semuanya dapat mengubah bentuk kornea. (Benjamin, 2006; AAO, 2019)

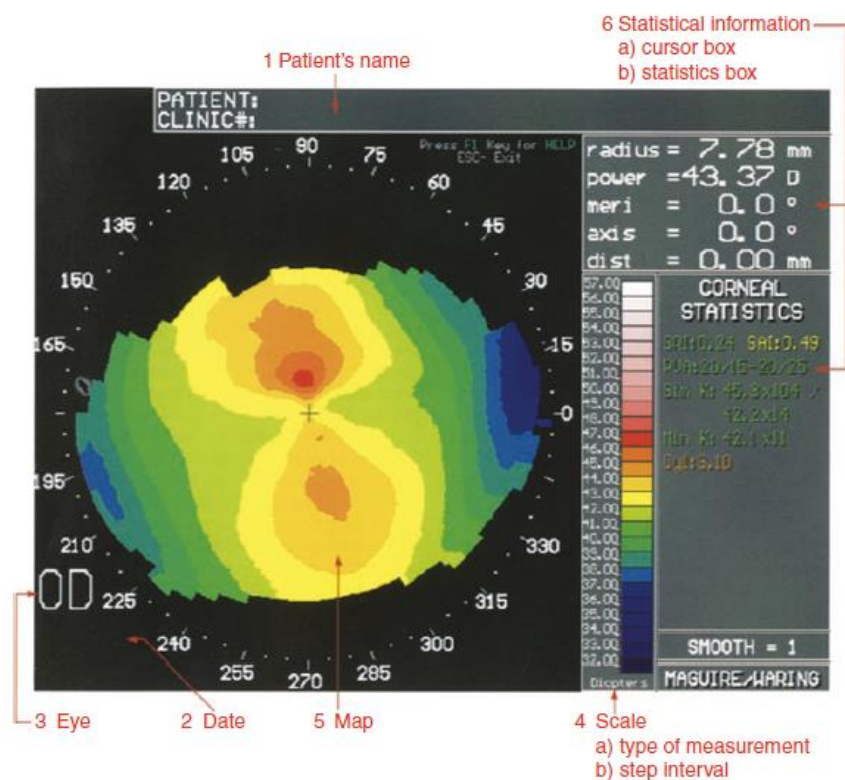
2.1.4 Pemeriksaan Ketebalan Kornea Sentral dan Topografi Kornea

Ketebalan dan topografi kornea dapat diperoleh dalam sekali pemeriksaan menggunakan modalitas tertentu. Untuk mengukur ketebalan kornea bisa dilakukan dengan *spot measurement* (*Pachymetri optik, Mikroskop Spekular dan Confocal, Pachymetri ultrasound, dan Optical low-coherence reflectometry*) ataupun *Wide area Mapping* (pemetaan area kornea, termasuk di dalamnya *slit scanning optical pachymetry* dan *very high-frequency ultrasound imaging*). *Pachymetry* dengan teknik mapping memiliki beberapa keuntungan dibanding teknik *spot measurement*. Dengan teknik *mapping* dapat diketahui pola abnormal seperti keratokonus dan degenerasi pelusid marginal. Teknik mapping juga dapat digunakan dalam perencanaan bedah refraksi. Namun demikian *pachymetry ultrasound* masih menjadi standar karena cukup akurat, mudah digunakan dan relatif lebih murah. (Levine, 2016; Mohan, 2007)

Tujuan pemeriksaan topografi kornea adalah untuk memperoleh informasi terperinci dan akurat mengenai kontur kornea dan menampilkannya dengan format yang bermanfaat secara klinis. Gambar mentah yang diambil oleh system topografi seringkali hanya memberikan nilai relative kotor terhadap ketidaknormalan struktur kornea, yang

selanjutnya dianalisis secara komputerisasi sehingga dapat menampilkan data dalam format yang jauh lebih akurat dan sensitive. (Corbett M et.al, 2019)

Ketika data dari modalitas tersebut dipresentasikan dalam tampilan topografi (gambar 7), maka dapat dipelajari secara terstruktur untuk memperoleh informasi yang maksimal dan meminimalisir kesalahan dalam interpretasi (tabel 2.1). Sistem yang dapat diterapkan dalam penilaian topografi di perangkat apapun. Jika tampilan yang sedang dikaji dalam hubungannya dengan pasien, maka nama, tanggal, mata, dan detail lain harus dikonfirmasi terlebih dahulu sebagai bagian dari informasi pasien. Kemudian skala harus juga dikaji untuk menentukan jenis pengukuran dan *step interval*. Langkah selanjtnya baru mengkaji pemetaannya itu sendiri. (Corbett M et.al, 2019)



Gambar 7. Tampilan topografi kornea. Secara umum topografi kornea menampilkan beberapa bagian, yang tersusun secara sistematis seperti di atas (Corbett M et al, 2019)

Tabel 2.1. Sistem untuk mempelajari tampilan topografi

Sistem yang dipelajari pada tampilan topografi	
Periksa nama, tanggal, lateralitas mata	
Skala: Tipe pengukuran (mis., tinggi, kurvatur, kekuatan) <i>Step interval</i>	
Peta	
Informasi statistic (mis., boks kursor, indeks)	
Bandingkan dengan pemetaan sebelumnya untuk mata yang sama (periksa bahwa skalanya sama)	
Bandingkan dengan topografi mata sebelahnya (periksa bahwa skalanya sama)	

(Dikutip dari Corbett M et al, 2019)

Pemeriksaan topografi kornea dengan keratoskopi didasari oleh prototipe yang ditemukan oleh Placido, cakram Placido memancarkan cahaya sirkular dan konsentris, berwarna hitam dan putih ke permukaan kornea prinsip pemeriksaan videokeratoskopi adalah menangkap refleksi dari cakram di permukaan anterior kornea secara digital. Perangkat lunak komputer selanjutnya menganalisis refleksi kornea. Hasil yang didapat adalah kualitatif dan kuantitatif, menjadi metode standar untuk menilai kurvatura dan kekuatan permukaan kornea.

Tabel 2.2. Peta kode warna yang digunakan pada pemetaan skala absolut videokeratoskopi

Populasi	Slope	Kurvatur (mm)	Kekuatan (D)	Warna
+3 SD	<i>Steep</i>	7.0	48.0	Merah
+1 SD		7.5	45.0	Orange / Kuning
Rerata	Rata-rata	7.8	43.5	Kuning / Hijau
-1 SD		8.0	42.0	Hijau / Hijau terang
-3 SD	<i>Flat</i>	8.7	39.0	Biru

(Dikutip dari Corbett M et al, 2019)

Sebelum dilakukan interpretasi peta warna (tabel 2.2), skala warna dievaluasi terlebih dahulu karena akan mempengaruhi hasil interpretasi. Peningkatan nilai dioptri (*step interval*) pada skala warna yang umum digunakan adalah 1.00-1.50 dioptri, pengaturan ini dapat diubah disesuaikan dengan kebutuhan klinis. Semakin kecil nilai peningkatan skala maka semakin tinggi sensitivitas topografi.

Terdapat tiga tipe peta topografi warna yaitu peta kurvatura aksial, peta tangensial, dan peta rerata kurvatura. Peta kurvatura aksial menggambarkan kekuatan kornea dalam dioptri pada 1-2 mm sentral. Peta tangensial mencakup area perifer kornea. Peta rerata kurvatura menyajikan angka-angka yang menentukan kurvatura rerata dari permukaan kornea regio tertentu.



Gambar 8. *Corneal Topograher and Optical Biometer Topcon Aladdin*

Salah satu alat yang saat ini banyak digunakan untuk menilai ketebalan kornea sentral dan topografi kornea adalah biometri optical Aladdin. Alat ini menyediakan gambaran topografi kornea yang didapatkan dari refleksi 24 cincin pada diskus Placido yang berjarak 80 milimeter dari mata pasien, dan ukuran yang presisi akan didapatkan. Faktor koreksi diperoleh dari rerata nilai dan radius dari tiap cincin. Selanjutnya dengan perhitungan terkomputerisasi, perangkat lunak yang tersedia akan menghitung sebanyak 6.144 titik *zero crossing* yang diidentifikasi dari 24 cincin yang mengitari 256 semi-meridien. Selain itu alat ini juga dilengkapi

dengan perhitungan inferometri yang dapat digunakan untuk mengevaluasi jarak kornea, dan ini akan meningkatkan presisi pengukuran.

Beberapa jenis pengukuran bisa ditambahkan (tabel 2.3) pada pemetaan topografi untuk mendapatkan informasi yang lebih untung menunjang interpretasi. Beberapa jenis pengukuran tersebut beberapa sudah terstandarisasi, namun beberapa system membolehkan pengaturan tambahan bila diperlukan.

Tabel 2.3. Pengukuran yang ditampilkan pada topografi

Pengukuran	Bentuk	Aplikasi
Margin pupil	Bulat	<ul style="list-style-type: none"> • Memperlihatkan area penting • Ukuran pupil • Sentrasi pada bedah refraksi
Garis kotak	Persegi 1x1 mm	Ukuran, area, dan lokasi kelainan
Garis Polaris	Interval aksis 15 ^o	Aksis dari kelainan
Zona optikal	Cincin 3, 5, dan 7 mm	Bedah refraksi

(Dikutip dari Corbet M, et al, 2019)

2.2 Tinjauan Umum tentang Siklus Menstruasi

Tahun-tahun reproduksi normal seorang wanita ditandai dengan perubahan ritme bulanan dalam laju sekresi hormon wanita, serta perubahan fisik pada ovarium dan organ reproduksi lainnya. Pola ritmis ini disebut siklus seksual bulanan wanita (atau siklus menstruasi, meski lebih akurat). Panjang rata-rata siklus adalah 28 ± 7 hari, hanya sepertiga wanita yang siklusnya tepat 28 hari, dan 82% bervariasi dari 22 hingga 32 hari. (Reed, 2000)

Terdapat dua hasil yang bermakna dari siklus seksual wanita. Pertama, hanya satu ovum matang yang normalnya dikeluarkan dari ovarium setiap bulan, sehingga normalnya hanya ada satu janin yang dapat mulai tumbuh pada satu waktu. Kedua endometrium uterus dipersiapkan terlebih dulu untuk implantasi ovum yang telah dibuahi pada saat tertentu dalam bulan tersebut.

Ovum diproduksi di dalam ovarium. Perubahan ovarium yang terjadi selama siklus menstruasi bergantung seluruhnya pada hormon-hormon gonadotropin, FSH dan LH yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Kira-kira setiap 28 hari hormon gonadotropin dari kelenjar hipofisis anterior menyebabkan sekitar 8 sampai 12 folikel yang baru mulai tumbuh di dalam ovarium. Satu dari folikel ini akhirnya menjadi matang dan berovulasi pada hari ke-14 siklus menstruasi selama pertumbuhan folikel akan disekresikan banyak estrogen.

Sesudah ovulasi, sel-sel sekretori pada folikel berovulasi berkembang menjadi korpus luteum yang mensekresi sejumlah besar hormon wanita utama, yaitu estrogen dan progesteron. Setelah dua minggu kemudian korpus luteum akan berdegenerasi, sedangkan hormon ovarium yaitu estrogen dan progesteron akan sangat berkurang jumlahnya dan akan terjadi menstruasi keadaan ini diikuti dengan siklus ovarium yang baru.

Jika ovum tidak dibuahi oleh sperma, yaitu kira-kira 2 hari sebelum akhir siklus bulanan, korpus luteum di ovarium berinvolusi dan hormon-hormon ovarium (estrogen dan progesteron) menurun dengan tajam sampai kadar sekresi yang rendah, sehingga terjadilah proses menstruasi yang berlangsung rata-rata 4-6 hari. Meskipun begitu durasi normal juga bisa terjadi selama 2-8 hari. (Munro, 2011)

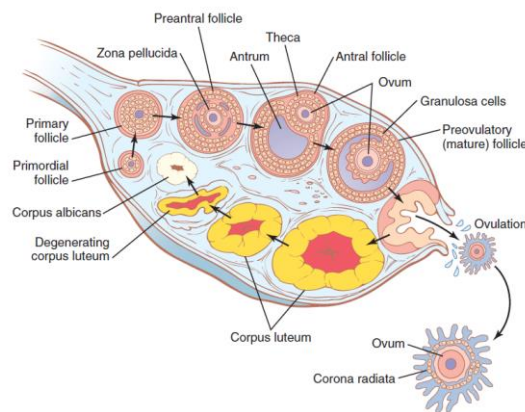
Menstruasi disebabkan oleh berkurangnya estrogen dan progesteron pada akhir siklus ovarium bulanan. Efek pertama adalah penurunan rangsangan terhadap sel-sel endometrium oleh kedua hormon ini, yang diikuti oleh involusi endometrium menjadi kira-kira 65% dari ketebalan semula. Kemudian, selang 24 jam sebelum terjadinya menstruasi, pembuluh darah yang berkelok-kelok mengarah ke lapisan mukosa endometrium, akan menjadi vasospastik. Ini mungkin disebabkan oleh efek involusi, seperti pelepasan bahan vasokonstriktor, mungkin salah satu tipe vasokonstriktor prostaglandin yang terdapat dalam jumlah sangat banyak pada saat ini. (Hall, 2016)

Kondisi vasospasme, penurunan zat nutrisi endometrium, dan hilangnya rangsangan hormonal menyebabkan dimulainya proses nekrosis dari endometrium, khususnya dari pembuluh darah. Sebagai akibatnya darah akan merembes ke lapisan vaskuler endometrium, dan daerah perdarahan akan bertambah luas dengan cepat dalam waktu 24 hingga 36

jam. Perlahan-lahan lapisan nekrotik bagian luar dari endometrium terlepas, sampai kira-kira 48 jam setelah terjadinya menstruasi semua lapisan superficial endometrium sudah berdeskuamasi. Massa jaringan deskuamasi dan darah di cavum uteri ditambah efek kontraksi dari prostaglandin atau zat-zat lain di dalam lapisan yang terdeskuamasi, seluruhnya bersama-sama akan merangsang kontraksi uterus yang menyebabkan dikeluarkannya isi uterus. (Hall, 2016; Munro 2011)

Selama menstruasi, normalnya kira-kira 40 cc darah dan tambahan 35 cc cairan serosa dikeluarkan. Dalam waktu 4-7 hari sesudah dimulainya menstruasi, pengeluaran darah akan berhenti, karena pada saat ini endometrium sudah mengalami epitelisasi kembali.

2.2.1 Fase Siklus Menstruasi



Gambar 9. Stadium pertumbuhan folikel pada siklus menstruasi (Hall, 2013)

a. Fase Folikular

Gambar 9 memperlihatkan tahap-tahap progresif pertumbuhan folikel di ovarium. Ketika seorang anak perempuan dilahirkan masing-masing ovum dikelilingi oleh selaput sel sel granulosa yaitu ovum dengan selubung sel granulosa tersebut disebut *folikel primordial*, seperti diperlihatkan pada gambar. Sepanjang masa kanak-kanak, sel granulosa diyakini berfungsi memberi makanan untuk ovum dan untuk mensekresi suatu faktor penghambat pematangan oosit, yang membuat ovum tetap bertahan dalam keadaan primordial, dalam fase per fase pembelahan meiosis. Kemudian setelah pubertas, bila FSH dan LH dari kelenjar hipofisis anterior mulai disekresikan dalam jumlah yang cukup, seluruh ovarium bersama dengan folikelnya akan mulai tumbuh. (Hall, 2016)

Tahap pertama pertumbuhan folikel berupa pembesaran sedang dari ovum itu sendiri, yang meningkatkan diameternya menjadi dua sampai tiga kali lipat. Kemudian diikuti dengan pertumbuhan lapisan sel-sel granulosa tambahan di beberapa folikel, folikel-folikel ini dikenal sebagai *folikel primer*.

Selama beberapa hari pertama setiap siklus menstruasi. Konsentrasi FSH dan LH meningkat dari sedikit menjadi sedang dengan peningkatan FSH yang sedikit lebih banyak dan lebih awal daripada LH. Hormon-hormon ini terutama dapat mempercepat pertumbuhan folikel primer 6-12 folikel primer setiap bulan. Efek awalnya adalah proliferasi sel-sel granulosa yang berlangsung cepat dan menyebabkan lebih banyak lapisan pada sel-sel tersebut. Selain itu sel-sel berbentuk kumparan yang dihasilkan dari interstitium ovarium berkumpul dalam beberapa lapisan di luar sel granulosa membentuk massa sel kedua, yang disebut sel teka, yang terbagi menjadi dua lapisan: sel teka interna dan sel teka eksterna. Sel teka interna mempunyai karakteristik epitelium yang mirip dengan sel-sel granulosa dan membentuk kemampuan untuk mensekresi hormon steroid seks tambahan (estrogen dan progesteron). Sel teka eksterna berkembang menjadi kapsul Jaringan ikat yang sangat vaskuler dan kapsul ini akan menjadi kapsul dari folikel yang sedang tumbuh. (Hall, 2016)

Sesudah tahap awal pertumbuhan proliferasi masa sel granulosa mensekresikan cairan folikuler yang mengandung estrogen dalam konsentrasi tinggi titik pengumpulan cairan ini menyebabkan munculnya *antrum* di dalam masa sel granulosa, seperti yang diperlihatkan pada gambar.

Pertumbuhan awal folikel primer menjadi tahap antral dirangsang oleh FSH sendiri. Kemudian peningkatan pertumbuhan secara besar-besaran terjadi menuju kearah pembentukan folikel yang lebih besar lagi disebut *folikel vesikuler*. Peningkatan pertumbuhan ini terjadi sebagai berikut (Sarwono, 2011):

1. Estrogen disekresikan ke dalam folikel dan menyebabkan sel-sel granulosa membentuk jumlah reseptor FSH yang semakin banyak. Keadaan ini menyebabkan suatu efek umpan balik positif karena estrogen membuat sel-sel granulosa jauh lebih sensitif terhadap FSH.

2. FSH dari hipofisis dan estrogen bergabung untuk memacu reseptor sel-sel granulosa sebenarnya, sehingga terjadi rangsangan LH sebagai tambahan terhadap rangsangan oleh FSH dan membentuk peningkatan sekresi folikuler yang lebih cepat.
3. Peningkatan jumlah estrogen dari folikel ditambah dengan peningkatan LH dari kelenjar hipofisis anterior bersama-sama bekerja untuk menyebabkan proliferasi sel-sel teka folikuler dan juga meningkatkan sekresi folikuler.

Sekali folikel antral mulai tumbuh, pertumbuhan folikel-folikel tersebut terjadi sangat cepat. Diameter ovum sendiri juga membesar 3-4 kali lipat lagi, dan menghasilkan peningkatan diameter ovum total dari awal menjadi 10 kali lipat atau peningkatan sebesar massa 1000 kali lipat. Ketika folikel membesar, ovum sendiri tetap tertanam di dalam masa sel granulosa yang terletak pada sebuah kutub folikel.

Setelah pertumbuhan selama satu minggu atau lebih, namun belum terjadi ovulasi, salah satu dari folikel mulai tumbuh melebihi semua folikel yang lain; yaitu sisa 5 sampai 11 folikel yang tumbuh berinvolusi (*atresia*) dan sisa folikel ini dikatakan menjadi *atretik*.

Penyebab masih belum diketahui namun kemungkinan sejumlah besar estrogen yang berasal dari folikel yang tumbuh paling cepat tersebut bekerja pada hipotalamus untuk menekan kecepatan sekresi FSH oleh kelenjar hipofisis anterior, dengan cara ini menghambat pertumbuhan lebih jauh folikel-folikel yang kurang berkembang. Oleh karena itu folikel yang paling besar dapat melanjutkan pertumbuhannya karena pengaruh efek-efek umpan balik positif intrinsik yang dimilikinya, sementara semua folikel yang lain berhenti tumbuh dan mengalami involusi.

Proses atresia tersebut penting karena biasanya peristiwa tersebut normalnya hanya membuat satu folikel tumbuh sampai cukup besar untuk berovulasi setiap bulan; hal ini mencegah lebih dari satu anak yang berkembang dalam setiap kehamilan. Folikel tunggal tersebut dapat mencapai diameter 1 sampai 1,5 cm pada saat ovulasi dan disebut sebagai *folikel matang*.

b. Fase Ovulasi

Ovulasi pada wanita yang mempunyai fokus menstruasi normal 28 hari terjadi pada empat belas hari sesudah menstruasi dimulai. Tidak berapa lama sebelum ovulasi, dinding luar folikel yang menonjol akan membengkak dengan cepat, dan daerah kecil pada bagian tengah kapsul folikuler yang disebut *stigma* akan menonjol seperti puting. Dalam waktu 30 menit kemudian, cairan mulai mengalir dari folikel melalui stigma, dan sekitar 2 menit kemudian stigma akan robek cukup besar dan menyebabkan cairan yang lebih kental mengalami evaginasi keluar. Cairan kental ini membawa ovum bersamanya, yang dikelilingi oleh massa dari beberapa atau sel granulosa kecil yang disebut *korona radiata*. (Irianni F, 1992)

Lonjakan LH penting dalam proses ovulasi. LH diperlukan untuk pertumbuhan akhir folikel dan ovulasi. Tanpa hormon ini, walaupun ketika FSH tersedia dalam jumlah besar folikel tidak akan berkembang ke tahap ovulasi. (Irianni F, 1992)

Sekitar 2 hari sebelum ovulasi, laju kecepatan sekresi LH oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat dengan pesat menjadi 6 sampai 10 kali lipat dan mencapai puncaknya 16 jam sebelum ovulasi. FSH juga meningkat kira-kira dua sampai tiga kali lipat pada saat bersamaan, dan FSH dan LH akan bekerja secara sinergistik untuk mengakibatkan pembengkakan folikel yang berlangsung cepat selama beberapa hari sebelum ovulasi. LH juga mempunyai efek khusus terhadap sel granulosa dan sel teka, yang mengubah kedua jenis sel tersebut terutama menjadi sel yang bersifat mensekresikan progesteron. Oleh karena itu kecepatan sekresi estrogen mulai menurun kira-kira 1 hari sebelum ovulasi sementara jumlah peningkatan progesteron mulai disekresikan. (Irianni F, 1992)

Gambar 9 memperlihatkan skema permulaan ovulasi, menunjukkan peran LH dalam jumlah besar yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior. LH tersebut menyebabkan sekresi hormon-hormon steroid folikuler dengan cepat, yang mengandung progesteron. Dalam waktu beberapa jam, akan berlangsung dua peristiwa keduanya dibutuhkan untuk ovulasi (Sarwono, 2011):

1. Teka eksterna (kapsul folikel) mulai melepaskan enzim proteolitik dari lisosom, dan enzim tersebut mengakibatkan kelarutan dinding kapsul folikular dan akibatnya yaitu

melemahnya dinding dan menyebabkan makin memengkaknya seluruh folikel dan degenerasi stigma

2. Secara bersamaan juga akan terjadi pertumbuhan pembuluh darah baru yang berlangsung cepat ke dalam folikel dan pada saat yang sama prostaglandin akan disekresikan ke dalam jaringan folikular

Kedua efek ini mengakibatkan transudasi plasma ke dalam folikel yang berperan pada pembengkakan folikel. Akhirnya kombinasi dari pembengkakan folikel dan degenerasi stigma mengakibatkan pecahnya folikel disertai dengan pengeluaran ovum.

c. Fase Luteal

Selama beberapa jam pertama sesudah ovum dikeluarkan dari folikel, sel-sel granulosa dan teka interna yang tersisa berubah dengan cepat menjadi sel lutein. Diameter sel ini membesar dua kali atau lebih dan terisi dengan inklusi lipid yang memberi tampilan kekuningan. Proses ini disebut luteinisasi, dan seluruh massa dari sel bersama-sama disebut sebagai korpus luteum, yang diperlihatkan pada gambar 9 suplai vaskular yang berkembang dengan baik juga tumbuh ke dalam korpus luteum.

Sel-sel granulosa dalam korpus luteum mengembangkan retikulum endoplasma halus intrasel yang luas, yang membentuk sejumlah besar hormon seks wanita *progesteron* dan *estrogen* (lebih banyak progesteron daripada estrogen). Sel-sel teka terutama lebih membentuk hormon androgen, daripada hormon seks wanita. Akan tetapi, sebagian besar dari hormon-hormon tersebut juga akan dikonversikan oleh sel-sel granulosa menjadi hormon-hormon wanita.

Pada wanita normal, diameter korpus luteum tumbuh menjadi kira-kira 1,5 cm. Tahap perkembangan ini dicapai dalam waktu 7 sampai 8 hari setelah ovulasi. Kemudian korpus luteum mulai berinvolusi dan akhirnya kehilangan fungsi sekresi juga warna kekuningannya, dan sifat lipidnya dalam waktu kira-kira 12 hari setelah ovulasi, menjadi korpus albicans; selama beberapa minggu, korpus albicans akan digantikan oleh jaringan ikat dan dalam hitungan bulan akan diserap. (Stocco C, 2007)

Perubahan sel-sel granulosa dan sel teka menjadi sel lutein sangat bergantung pada LH yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior. Pada

kenyataannya, fungsi inilah yang menyebabkan LH mendapat julukan "luteinisasi," untuk "kekuningan." Luteinisasi juga bergantung pada pengeluaran ovum dari folikel. Sebuah hormon setempat yang masih belum diselidiki pada cairan folikel, yang disebut faktor penghambat-luteinisasi', kelihatannya berfungsi menahan proses luteinisasi sampai sesudah ovulasi. (Devoto L, 2017)

Korpus luteum adalah organ yang sangat sekretorik, yang menyekresi sejumlah besar progesteron dan estrogen. Sekali LH (terutama yang disekresi selama kebutuhan ovulasi) bekerja pada sel granulosa dan sel teka untuk menimbulkan luteinisasi, maka sel-sel lutein yang baru terbentuk kelihatannya diprogram untuk meneruskan tahapan yang sudah diatur yaitu (1) proliferasi, (2) pembesaran, dan (3) sekresi, diikuti dengan (4) degenerasi. Semua itu terjadi dalam waktu 12 hari. (Sarwono, 2011)

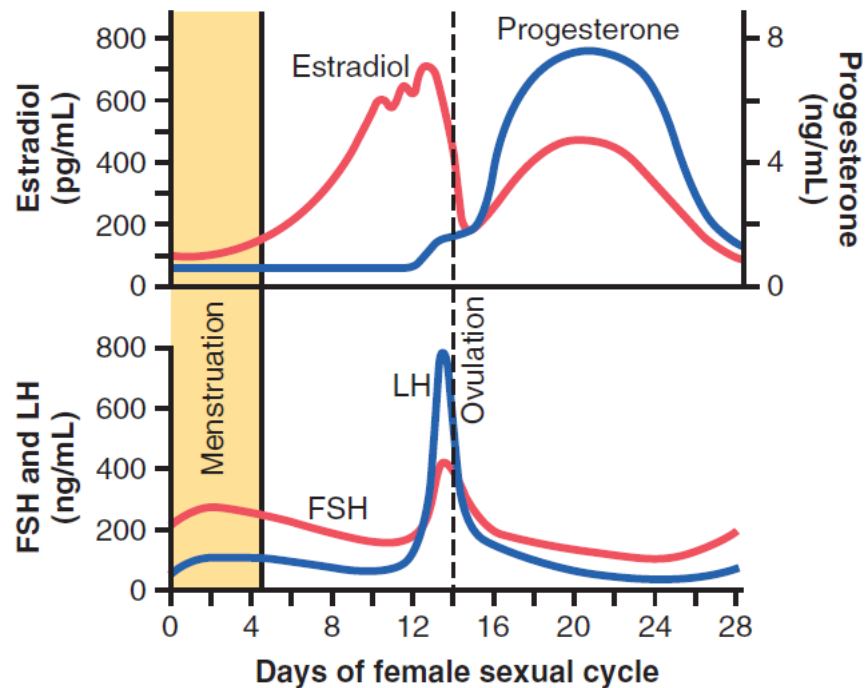
Estrogen dan progesteron yang disekresi oleh korpus luteum selama tahap luteal dari siklus ovarium, mempunyai efek umpan balik yang kuat terhadap kelenjar hipofisis anterior untuk mempertahankan kecepatan sekresi FSH maupun LH yang rendah, dengan kadar estrogen yang lebih tinggi daripada progesteron

Selain itu, sel lutein juga menyekresi sejumlah kecil hormon inhibin, yang menghambat sekresi kelenjar hipofisis anterior, khususnya sekresi FSH. Konsentrasi FSH dan LH dalam darah yang rendah terjadi, dan hilangnya hormon ini akhirnya menyebabkan korpus luteum berdegenerasi secara menyeluruh, suatu proses yang disebut involusi korpus luteum. Involusi akhir biasanya terjadi pada hampir tepat 12 hari dari masa hidup korpus luteum, sekitar hari ke-26 dari siklus seksual wanita normal, 2 hari sebelum menstruasi dimulai. Pada saat ini, penghentian tiba-tiba sekresi estrogen, progesteron, dan inhibin dari korpus luteum akan menghilangkan umpan balik halangan dari kelenjar hipofisis anterior, memungkinkan kelenjar meningkatkan sekresi FSH dan LH kembali. FSH dan LH akan merangsang pertumbuhan folikel baru, memulai siklus ovarium yang baru. Terhentinya sekresi progesteron dan estrogen secara sementara pada waktu ini akan menyebabkan menstruasi oleh uterus. (Hall, 2016)

2.2.2 Aspek Endokrin dalam Siklus Menstruasi

Dinding uterus mulai dari sisi luar terdiri dari perimetrium, miometrium, dan endometrium. Endometrium merupakan organ target dari sistem reproduksi. Menstruasi merupakan hasil kerjasama yang sangat rapi dan baku dari aksis Hipotalamus-Hipofisis-Ovarium (Aksis H-H-O). Pada awal siklus, sekresi gonadotropin (FSH dan LH) meningkat perlahan, dengan sekresi *follicle stimulating hormone (FSH)* lebih dominan dibanding *lutein hormone (LH)*. Sekresi gonadotropin yang meningkat ini memicu beberapa perubahan di ovarium. Pada awal siklus didapatkan beberapa folikel kecil, yang merupakan folikel yang tahap antral yang sedang tumbuh. Pada folikel tersebut didapatkan dua macam sel yaitu sel teka dan sel granulosa yang melingkari sel telur yaitu oosit. (Sarwono, 2011)

Pada awal siklus yaitu pada awal fase folikuler, reseptor LH hanya dijumpai pada sel teka, sedangkan reseptor FSH hanya di sel granulosa. Selanjutnya LH memicu sel teka untuk menghasilkan hormon androgen, yang selanjutnya memasuki sel granulosa. FSH dengan bantuan enzim aromatase mengubah androgen menjadi estrogen (estradiol) di sel granulosa. Stimulus FSH tersebut menyebabkan pertumbuhan beberapa folikel antral menjadi lebih besar dan sekresi estrogen terus meningkat. Pada hari 5-7 siklus kadar estrogen dan inhibin B sudah cukup tinggi dan secara bersamaan keduanya menekan sekresi FSH tapi tidak menekan sekresi LH. Sekresi FSH yang menurun tersebut mengakibatkan hanya satu folikel yang paling "siap", yang akan menjadi folikel dominan. Folikel dominan terus membesar menyebabkan kadar estrogen terus meningkat. Pada kadar estrogen 200 pg/ml yang terjadi sekitar hari ke-12 dan bertahan lebih dari 50 jam, maka akan memacu sekresi LH sehingga terjadi lonjakan sekresi LH. (Sarwono, 2011)



Gambar 10. Konsentrasi hormon gonadotropin dan hormon ovarium selama siklus menstruasi wanita normal. FSH = *follicle stimulating hormone*, LH = *luteinizing hormone* (dikutip dari Guyton, 2016)

LH diperlukan untuk pembentukan akhir folikel dan ovulasi. Tanpa hormon ini walaupun ketika FSH tersedia dalam jumlah besar, folikel tidak akan berkembang ke tahap ovulasi. Sekitar 2 hari sebelum ovulasi, laju kecepatan sekresi LH oleh kelenjar hipofisis anterior meningkat dengan pesat menjadi 6-10 kali lipat dan mencapai puncaknya 16 jam sebelum ovulasi. FSH juga meningkat kira-kira 2-3 kali lipat pada saat yang bersamaan, dan FSH dan LH akan bekerja secara sinergistik untuk mengakibatkan pembengkakan folikel yang berlangsung cepat selama beberapa hari sebelum ovulasi. LH juga mempunyai efek khusus terhadap sel granulosa dan sel teka yang mengubah kedua jenis sel tersebut terutama menjadi sel yang mensekresikan progesteron. Oleh karena itu kecepatan sekresi estrogen mulai menurun kira-kira 1 hari sebelum ovulasi sementara sejumlah peningkatan progesteron mulai disekresikan.

2.2.3 Faktor yang Mempengaruhi Siklus Menstruasi

Adapun beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya gangguan siklus menstruasi yaitu:

a. Status Gizi

Indeks Massa Tubuh yang merupakan indikator status gizi memiliki korelasi positif dengan jumlah banyaknya perdarahan dalam suatu siklus menstruasi (Tang, 2020). Gaya hidup dan pilihan diet, kondisi mental, dan aktivitas fisik memiliki pengaruh kuat pada setiap wanita yang rentan terhadap penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup, seperti gangguan menstruasi (P Negi, 2018). Adapula kemungkinan kuat bahwa obesitas keseluruhan dan obesitas sentral secara signifikan terkait dengan siklus menstruasi yang tidak teratur (Wei, 2009). Seseorang dengan status gizi lebih hingga obesitas beresiko 1,89 kali lebih besar mengalami siklus menstruasi yang tidak teratur dibandingkan seseorang dengan status gizi normal (Rachmawati, 2013).

b. Aktivitas Fisik

Menstruasi terjadi kira-kira sebulan sekali, dimana wanita yang telah melewati masa pubertas akan mengalami pendarahan. Hal ini terjadi karena jika tidak terjadi kehamilan, lapisan rahim yang menebal akan luruh, dan disertai dengan pendarahan. Selain keluarnya darah, tanda dan gejala menstruasi lainnya seperti nyeri punggung bawah, nyeri sendi, nyeri perut, kelelahan, perubahan mood juga terjadi saat menstruasi. Latihan adalah salah satu cara untuk mengurangi keparahan rasa sakit dan gejala ini (Mathur, 2020). Penelitian oleh Sternfeld dkk (2002) menyebutkan bahwa aktivitas fisik berkorelasi positif dengan durasi siklus menstruasi.

c. Stress

Stress dapat menjadi kontributor utama, atau penyebab ketidakteraturan menstruasi, dan hubungan telah didokumentasikan antara stres dan berbagai ketidakteraturan menstruasi termasuk menoragia, oligomenorhea, dismenore, dan PMS (Ekpenyong, 2011). Studi oleh Nisar dkk mengidentifikasi bahwa 39% peserta memiliki stress tinggi, dan 91,9% menderita beberapa jenis masalah menstruasi. Amenorhea, dismenore, dan gejala pramenstruasi berhubungan kuat dan positif dengan stress tinggi (Nisar, 2008).

Mekanisme fisiologis yang mungkin bertanggung jawab atas menstruasi yang tidak teratur dan amenore pada siswa dengan stress

tinggi dapat berupa aktivasi berkepanjangan dari aksis adrenal hipotalamus-hipofisis oleh stres, yang dapat mengubah profil hormonal, yang mengakibatkan gangguan ovulasi dan siklus menstruasi yang normal (Tsigos, 2002).

d. Gangguan endokrin

Panjang siklus menstruasi dan jumlah perdarahan dapat menjadi indikasi gangguan endokrin (Rafique & Al-Sheikh, 2018). Sistem endokrin memainkan peran kunci dalam ritme pengaturan siklus menstruasi. Gangguan menstruasi adalah salah satu keluhan ginekologi yang paling umum pada wanita, masalah umum yang berlanjut dari menarche hingga menopause. Seperti diketahui, siklus menstruasi meliputi siklus ovarium dan siklus endometrium dimana respon siklik terhadap produksi hormon dari aksis hipotalamus, hipofisis, dan ovarium (HPO) menyebabkan terjadinya siklus menstruasi. Kegagalan untuk hamil dalam siklus menstruasi diikuti oleh pelepasan endometrium. Dalam berbagai tahap kehidupan, wanita terkadang mengalami berbagai perubahan dalam siklus menstruasinya (Fraser, 2011).

2.2.4 Kelainan pada Siklus Menstruasi

Saat ini banyak istilah yang digunakan untuk terminologi keluhan gangguan menstruasi. Speroff menyebutkan berbagai definisi tradisional pada gangguan menstruasi yaitu menoragia, metroragia, oligomenorea dan polimenorea. Terminologi gangguan menstruasi tersebut berdasarkan karakteristik menstruasi normal, yaitu durasi 4-7 hari, jumlah darah 30-80 cc, dan interval 25-35 hari. (Sarwono, 2011)

Menoragia atau hipermenorea adalah menstruasi dengan jumlah darah lebih banyak dan atau durasi lebih lama dari normal dengan siklus yang teratur. Secara klinis menoragia didefinisikan dengan total jumlah darah haid lebih dari 80 cc per siklus dan durasi haid lebih dari 7 hari. (Sarwono, 2011)

Hipomenorea adalah menstruasi dengan jumlah darah lebih sedikit dan atau durasi lebih pendek dari normal. Terdapat beberapa penyebab hipomenorea yaitu gangguan organik misalnya pada uterus pasca operasi miomektomi dan gangguan endokrin. (Sarwono, 2011)

Polimenorea adalah menstruasi dengan siklus yang lebih pendek dari normal yaitu kurang dari 21 hari. Seringkali sulit membedakan polimenorea dengan metroragia yang merupakan perdarahan antara dua siklus menstruasi. Penyebab polimenorea bermacam-macam antara lain gangguan endokrin yang menyebabkan gangguan ovulasi, fase luteal yang memendek dan kongesti ovarium karena peradangan. (Sarwono, 2011)

Oligomenorea adalah menstruasi dengan siklus yang lebih panjang dari normal, yaitu lebih dari 35 hari. Sering terjadi pada sindroma ovarium polikistik yang disebabkan oleh peningkatan hormon androgen sehingga terjadi gangguan ovulasi. (Sarwono, 2011)

2.2.5 Cara Menghitung Siklus Menstruasi

Menstruasi yang normal berlangsung kurang lebih 4-7 hari. Jumlah darah yang dikeluarkan sekitar 2-8 sendok makan. Sementara satu siklus menstruasi rata-rata adalah 28 hari, tetapi panjang siklus 24-35 hari masih dikategorikan normal. Sistem kerja tubuh wanita berubah-ubah dari bulan ke bulan tapi ada beberapa wanita yang memiliki jumlah hari yang sama persis setiap siklus menstruasinya (Verawaty & Rahayu, 2011).

Cara menghitung siklus menstruasi yaitu dengan menandai hari pertama keluarnya darah menstruasi sebagai "siklus hari ke-1". Panjang siklus rata-rata wanita adalah 28 hari. Namun rata-rata panjang siklus menstruasi berubah sepanjang hidup dan jumlahnya mendekati 30 hari saat seorang wanita mencapai usia 20 tahun, dan rata-rata 26 hari saat seorang wanita mendekati masa menopause, yaitu di sekitar usia 50 tahun. Hanya sejumlah kecil wanita yang benar-benar mengalami siklus 28 hari (Verawaty & Rahayu, 2011).

2.3 Peran Hormon Menstruasi pada Jaringan Okular

Menstruasi merupakan hasil kerja sama yang sangat rapi dan baku dari *hypothalamus-pituitary-ovarian endocrine axis*. Hipotalamus memacu kelenjar hipofisis dengan mensekresi *gonadotropin-releasing hormone (GnRH)* suatu deka-peptide yang disekresi secara pulsatif oleh hipotalamus. Pulsasi sekitar 90 menit, mensekresi GnRH melalui pembuluh darah kecil di sistem portal kelenjar

hipofisis anterior, gonadotropin hipofisis memacu sintesis dan pelepasan *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing-hormone* (LH) (Thiyagajatan, 2021)

FSH adalah hormon glikoprotein yang memacu pematangan folikel selama fase folikuler dari siklus. FSH juga membantu LH memacu sekresi hormon steroid, terutama estrogen oleh sel granulosa dari folikel matang. LH berperan dalam steroidogenesis dalam folikel dan penting dalam ovulasi yang tergantung pada *mid-cycle surge* dari LH. Aktivitas siklik pada ovarium atau siklus ovarium dipertahankan oleh mekanisme umpan balik yang bekerja antara ovarium, hipotalamus, dan hipofisis (Thiyagajatan, 2021).

Permukaan jaringan okular adalah unit fungsional di mana semua komponen (epitel kornea dan konjungtiva, sel punca limbal, lapisan air mata, kelopak mata, kelenjar lakrimal utama dan aksesori, lengkung saraf yang menghubungkan komponen dengan pusat saraf trigeminal) bekerja sama untuk menjaga kualitas optik, permukaan mata, dan memberikan perlindungan untuk struktur okular. Melalui berbagai mekanisme yang diketahui dan tidak diketahui, estrogen memberikan peran protektif dalam pencegahan perubahan retina dengan berbagai efek genomik dan nongenomic. Defisiensi estrogen dikaitkan dengan peningkatan insiden degenerasi makula pada wanita pascamenopause seperti yang telah diamati oleh Kelompok Studi Kasus-Kontrol Penyakit Mata (Kazama, 2019).

2.3.1 Reseptor Hormon pada Jaringan Okular

Hormon steroid seks yang diproduksi oleh ovarium diketahui berada pada seluruh jaringan di tubuh, sesuai dengan aliran darah; meskipun begitu, efek dari hormon tersebut hanya terlihat pada jaringan yang berkorespondensi terhadap reseptornya. Banyak penelitian yang telah memperlihatkan adanya reseptor hormon steroid seks di jaringan okular, antara lain lensa, retina, koroid, kornea, iris, korpus siliaris, glandula lakrimalis, glandula meibom, palpebra, dan konjungtiva bulbi (Gupta et al., 2005).

Aksi biologi reseptor estrogen dan progesterone sebagai hormon steroid seks dimediasi melalui dua mekanisme yaitu: Secara klasik yang biasa disebut *genomic action* (mekanisme genomik) dan *non genomic action* (mekanisme non genomik) (Björnström & Sjöberg, 2005; Lösel & Wehling, 2003). Mekanisme klasik lebih dahulu ditemukan sedang

mekanisme non klasik baru beberapa tahun terakhir secara intensif dipelajari (Levin, 2014). Estrogen dan progesterone dapat melalui jalur genomik klasik ataupun jalur non-genomik cepat di jaringan okular. Kedua jalur ini saling memodulasi melalui komunikasi silang (cross-talk). Efek hormon pada jaringan target dimediasi melalui elemen respons hormon / hormone response element (HRE). Seluruh proses yang terjadi untuk mengekspresikan efek hormon membutuhkan waktu beberapa menit hingga hari.

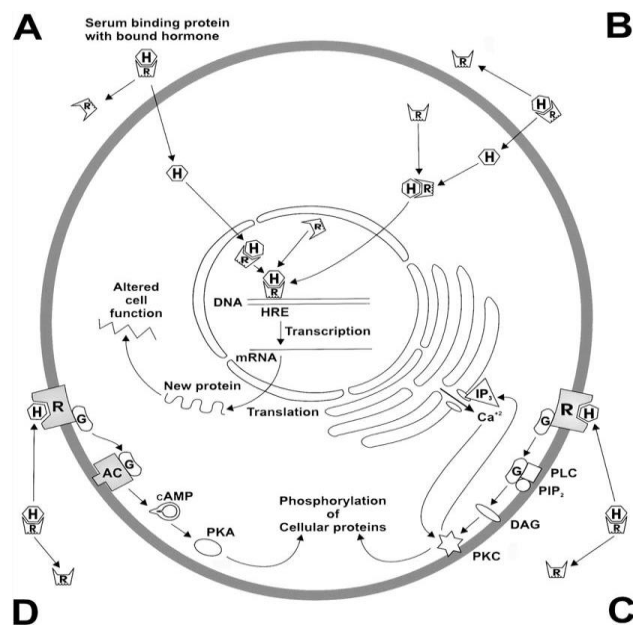
Tabel 2.4. Reseptor Hormon Steroid Seks pada Jaringan Okular (Gupta et al, 2005)

Jaringan Okular	Reseptor
Kornea	ER α dan ER β PR AR
Lensa	ER α dan ER β PR Progesterone binding membrane protein AR
Iris dan korpus siliaris	ER α dan ER β PR AR
Retina	ER α dan ER β PR AR
Glandula Lakrimalis	ER α dan ER β PR AR
Glandula Meibom	ER α dan ER β PR AR
Konjungtiva	ER α dan ER β PR AR

ER α = Estrogen Reseptor α ; ER β = Estrogen Reseptor β ; PR= Progesterone Reseptor; AR= Androgen Reseptor

Pada organ target non-konvensional, aksi yang terjadi mungkin secara non-genomik, yang sifatnya yang cepat dan berumur pendek. Hormon steroid seks tersebut berdifusi melalui membran plasma secara

pasif ke dalam sitoplasma dan dipertahankan dalam sel target melalui pembentukan kompleks dengan protein reseptor intraseluler spesifik; dan hal ini akan mengaktifkan molekul reseptor. Reseptor yang diaktifkan tersebut bertindak sebagai protein pengatur transkripsi yang mengikat urutan DNA inti spesifik. Selanjutnya HRE ini memodulasi transkripsi gen responsif yang sesuai dan dalam beberapa kasus mengubah langkah pasca-transkripsi, yang menghasilkan perubahan mRNA dan protein spesifik dalam keadaan stabil. Respon genomik klasik ini bersifat lambat dan berlangsung selama berjam-jam hingga berhari-hari (gambar 11).



Gambar 11. Diagram skematik hormon steroid seks di jaringan seluler. Hormon seks mengikat ke nucleus (A) atau sitoplasma (B) atau reseptor membran (C dan D) yang berlanjut ke proses berikutnya, A,B: aksi Genomik: transduksi sinyal secara langsung ke DNA melalui kompleks Hormon-Reseptor (HR). C,D: Aksi Non-Genomik: generasi dari jalur pensinyalan yang dimediasi oleh cAMP dan/atau kalsium.

H = hormone; R = receptor; HR = hormone–receptor complex; HRE = hormone response elements; DAG = diacyl glycerol; PLC = phospholipase C; PIP₂ = phosphatidyl inositol bisphosphate; IP₃ = inositol trisphosphate; PKC = phosphokinase C; PKA = phosphokinase A; AC = acyllyl cyclase, cAMP = adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate; G = G-protein.

Pada aksi non-genomik, proses transkripsi ataupun translasi mungkin tidak diaktifkan (Gbr. 2.11. C, D). Estrogen dan progesteron telah dilaporkan menginduksi aksi cepat dalam berbagai kondisi. Aksi cepat tersebut menghasilkan perubahan fluks ion, membuka atau memblokir

saluran ion, atau mengubah aktivitas enzim yang terlibat dalam proses transpor berbasis membran. Aksi non-genomik dari hormon steroid ini diinduksi bahkan ketika masuknya steroid ke dalam sel diblokir oleh ikatan kovalennya dengan polimer besar. Ini menunjukkan bahwa masuknya hormone steroid ke dalam sel tidaklah begitu esensial; hormon steroid ini dapat bertindak melalui protein spesifik terkait membran, seperti halnya hormon protein. Namun demikian, efek ini ditimbulkan secara khusus di jaringan target dari hormon masing-masing. Gupta dkk telah menelusuri jalur lengkap untuk aksi cepat hormon steroid seks ini. (Gupta et al., 2005) Mereka menunjukkan bahwa induksi jalur transduksi sinyal phosphoinositide oleh 17β -estradiol secara khusus di sel target estrogen melalui reseptor spesifik pada membran plasma. Mereka juga menjelaskan secara rinci pemecahan phospholipase-C yang diaktifkan dari lipid phosphoinositida yang mengakibatkan masuknya kalsium. Enzim lain yang terlibat dalam transduksi sinyal dan/atau diferensiasi terminal diatur oleh masuknya kalsium.

Interaksi antara kompleks reseptor dan gen responsif yang mengandung urutan konsensusnya mengakibatkan induksi atau penekanan atas transkripsi, bergantung pada gen target maupun jaringan target. Ada banyak protein yang terinduksi oleh estrogen yang teridentifikasi hingga saat ini sehingga melibatkan dan membenarkan keterkaitan dari banyak segi atas adanya hormon steroid yang mengendalikan proses seperti proliferasi sel diferensiasi dan pengembangan sel. Sebagian besar protein ini terdapat di jaringan okular manusia seperti pada retina, RPE, dan korpus siliaris. Protein diekspresikan oleh estrogen reseptor dan maka dari itu regulasinya pun dikendalikan oleh estrogen.

2.3.2 Pengaruh Hormon pada Jaringan Okular

Jenis kelamin dan hormon steroid seks yang mempengaruhinya juga mengalami pengaruh pada jaringan okular, seperti system lakrimasi, palpebra, kornea, humor aqueous, lensa kristalina, tractus uvea, dan retina. Bahkan dilaporkan juga sirkulasi okular dan nervus optic bisa terdampak oleh perubahan kadar hormon steroid seks, terutama pada wanita. Selain itu untuk kondisi sistemik yang sudah ada sebelumnya juga terlibat, seperti

adanya penyakit autoimun dan kondisi yang memang unik untuk perempuan, seperti kehamilan dan menopause. (Wagner 2007)

Pada sistem lakrimasi, perbedaan yang tampak dari gejala mata kering pada pria dan Wanita. Studi epidemiologi mengenai mata kering secara konsisten memperlihatkan bahwa prevalensi sindrom mata kering lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki, pada kondisi Sjogren maupun Non-Sjogren (Schaumberg, 2005). Adanya defisiensi hormon androgen dikatakan menjadi factor penyebab utama dari defisiensi aqueous dan evaporatif pada kondisi mata kering di Syndrom Sjogren (Sullivan 1998). Selain itu, hormon lain yaitu estrogen menyebabkan perubahan pada glandula sebaceous menjadi lebih kecil, aktivitas menurun, dan produksi lipidnya juga menurun. Mekanisme estrogen pada glandula lakrimalis masih belum jelas, namun kondisi mata kering tersebut dikaitkan dengan defisiensi estrogen, terutama pada perempuan yang post-menopause. Dalam beberapa dekade terakhir berkembang.

Kondisi mata kering sangat erat kaitannya dengan intoleransi penggunaan lensa kontak akibat ketidaknyamanannya, seperti rasa panas, lakrimasi, edema palpebra, dan sensasi benda asing bahkan masalah koordinasi visual merupakan hal yang banyak dilaporkan. Adanya kenyamanan yang berubah-ubah berkaitan dengan siklus menstruasi, saat kehamilan, dan juga setelah menopause. Kadar level estrogen yang fluktuatif pada setiap fase di siklus menstruasi memiliki efek yang berbeda pula pada jaringan ocular. (Am & Ke, 1993; Park et al., 1992)

Tekanan intraokular juga dikatakan terdampak oleh perbedaan jenis kelamin, dimana menurut Barbados Eye Study, tekanan intraokular cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Tekanan intraokular juga bervariasi selama siklus menstruasi, namun tidak ada korelasi yang ditemukan antara tekanan intraokular dan kadar LH, FSH, estrone, estradiol, progesterone, ataupun testosterone. Variasi tekanan intraocular selama siklus menstruasi didapatkan paling rendah hari ke 16-19, dan memiliki 2 puncak yaitu pada hari ke 20-22 (tertinggi) dan hari ke 13-15 (Qureshi et al., 1997, 1998). Pada kondisi kehamilan, tekanan intraocular secara rerata lebih rendah dibandingkan dengan perempuan tidak hamil, terutama pada kehamilan trimester ketiga yang reratannya lebih rendah,

meskipun hal ini tidak berlaku pada perempuan hamil dengan komplikasi misalnya hipertensi. (Philip 1985, Qureshi 1996, Sundaram 2016)

Dimensi kornea juga dipengaruhi jenis kelamin dan perubahan hormonal. Umumnya wanita memiliki kornea yang lebih *steep* dibandingkan dengan laki-laki. (Wagner 2008). Adanya kondisi yang lebih *steep* ini berbeda tingkatannya pada setiap fase di siklus menstruasi, dimana lebih *steep* pada awal siklus dan mengalami penurunan (lebih *flat*) setelah fase ovulasi (Kiely 1983, Giuffre 2007, Vyas 2020). Selain itu pada kondisi hormonal lain seperti konsumsi obat kontrasepsi oral, dimana oleh Aderson dkk bahwa kurvatur kornea yang lebih *steep* tampak pada kelompok pengguna kontrasepsi oral (Soni 1980). Untuk kondisi kehamilan umumnya kurvatur kornea meningkat seiring usia kehamilan dan menjadi lebih flat setelah melahirkan. (Park et al 1992)

2.4 Hubungan Siklus Menstruasi pada Kornea

Kornea wanita dapat dipengaruhi oleh perubahan hormonal yang terjadi selama siklus menstruasi bulanan. Memang, variasi siklik dalam topografi kornea dan ketebalan kornea telah dijelaskan. Perubahan ini mungkin didorong oleh interaksi langsung hormon seks dengan reseptor hormon seks yang terletak di kornea manusia (Gupta, 2005).

Estrogen dan progesteron adalah hormon kunci yang terlibat dalam menstruasi dan kadarnya naik dan turun dua kali selama siklus. Sementara estrogen bertanggung jawab untuk menumbuhkan dan mematangkan lapisan rahim dan sel telur sebelum ovulasi, progesteron, juga disebut hormon relaksasi, menyeimbangkan efek estrogen dengan mengendalikan pembentukan lapisan rahim. Estrogen paling melimpah di paruh pertama siklus menstruasi dan progesteron mendominasi paruh kedua siklus. Dengan demikian, siklus menstruasi memiliki tiga fase kunci, setelah menstruasi, yang terkait dengan perubahan hormonal (Colorado, 2020).

2.4.1 Efek Hormon Steroid Seks pada Ketebalan dan Topografi Kornea

Sejauh ini mekanisme keterlibatan hormon steroid seks dalam pengaturan fungsi kornea masih belum jelas. Suzuki dkk (2001) melakukan penelitian pada kornea manusia yang diotopsi, menggunakan *reserve*

transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) untuk mengidentifikasi adanya mRNA reseptor estrogen, progesterone, dan androgen pada sel-sel di kornea. Hasilnya adalah mRNA mengkode semua reseptor yang dicobakan kornea dari laki-laki maupun perempuan, di nucleus sel epitel, stroma, dan endotel kornea. (Suzuki T et.al, 2001).

Variabel-variabel pada kornea yang dapat diukur mencakup ketebalan kornea, kurvatur, dan sensitivitasnya. Terdapat perubahan ketebalan selama siklus menstruasi, namun tidak terdapat perubahan pada kurvatur kornea (Gupta, 2005). Peningkatan ketebalan yang terjadi adalah sekitar 5.6%, lebih besar dari rerata peningkatan ketebalan kornea pada malam hari yaitu 4.5% (Mertz, 1980). Peningkatan sebesar ini (4.5%) telah dilaporkan bahwa mungkin bisa menyebabkan perubahan pada performa visual.

Penebalan kornea yang irregular dapat mengakibatkan perubahan pada kurvatur kornea, sedangkan perubahan yang bersifat regular dan sama pada setiap area bisa jadi diikuti dengan perubahan pada kurvatur kornea yang lebih kecil. (Gupta, 2005)

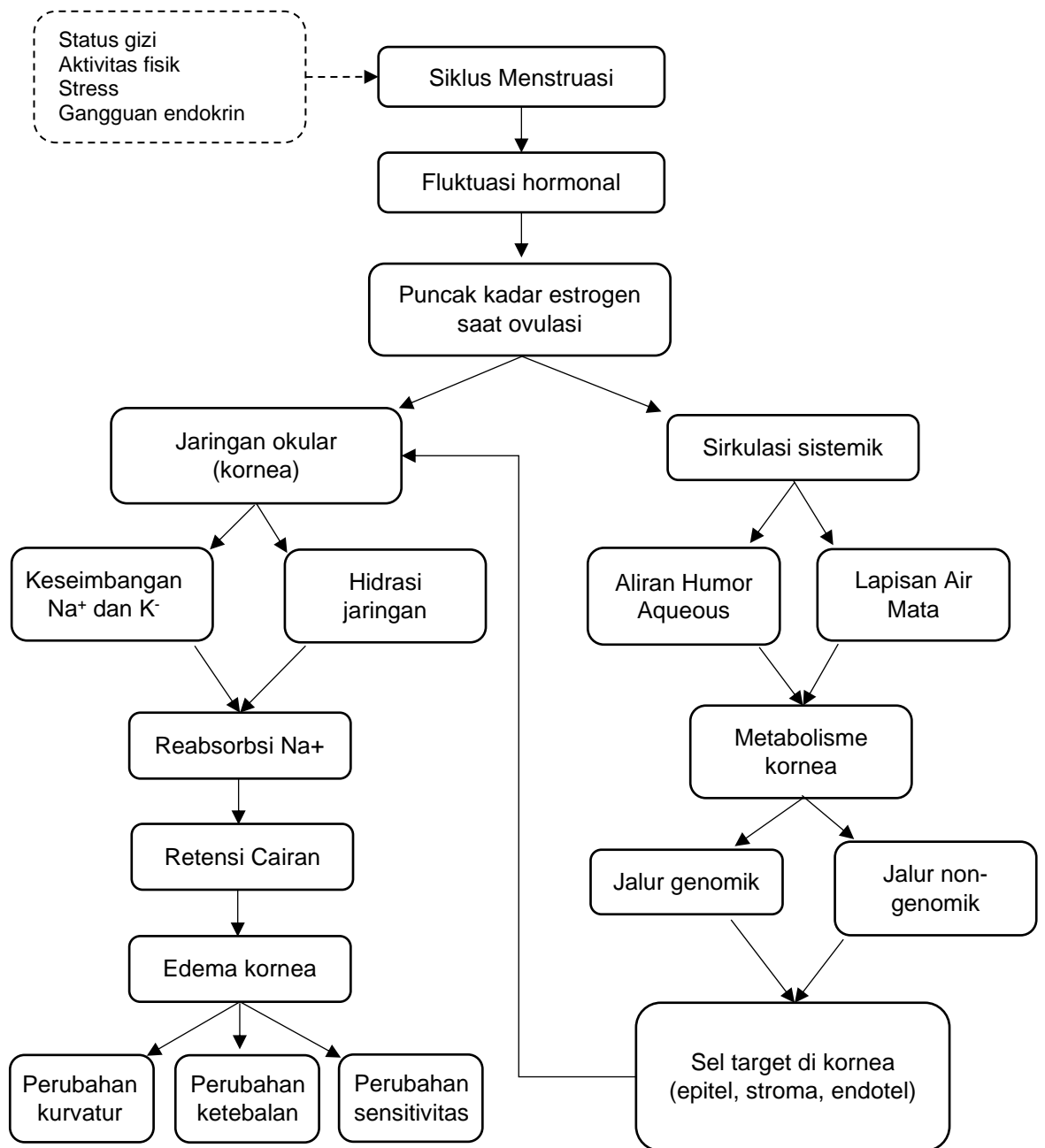
Penelitian retrospektif untuk mengevaluasi pengaruh varian fase siklus menstruasi terhadap ketebalan kornea. Penelitian ini melibatkan 100 wanita yang diukur ketebalan kornea sentralnya menggunakan pakimetri ultrasound pada saat hari 1-3, hari 13-15, dan 26-28, dihitung dari awal saat menstruasi. Hasil yang didapatkan ketebalan kornea paling tinggi pada fase ovulasi hari 13-15, yaitu 547.51 ± 31.824 , dan yang paling rendah pada fase folikular hari 1-3, yaitu 548.25 ± 29.948 ($p < 0.000$). Maka disimpulkan bahwa perubahan hormonal mempengaruhi struktur permukaan bola mata. Hal ini berkenaan dengan konsentrasi estrogen yang tinggi dan berperan dalam mengganggu mekanisme pompa endotel kornea yang selanjutnya menyebabkan penelabalan kornea, penurunan sensitivitas kornea, dan penurunan visus secara tidak langsung. (Vyas, 2020)

Hal yang sama diungkapkan oleh Ghahfarokhi dkk (2015) saat meneliti 50 wanita usia subur, dimana didapatkan kornea paling tebal saat waktu ovulasi dengan 556.50 ± 7.11 pada mata kiri dan 555.98 ± 7.26 pada mata kanan. Namun yang kondisi kornea paling tipis didapatkan pada fase luteal (hari ke 27-32) dengan 536.38 ± 12.83 pada mata kiri dan

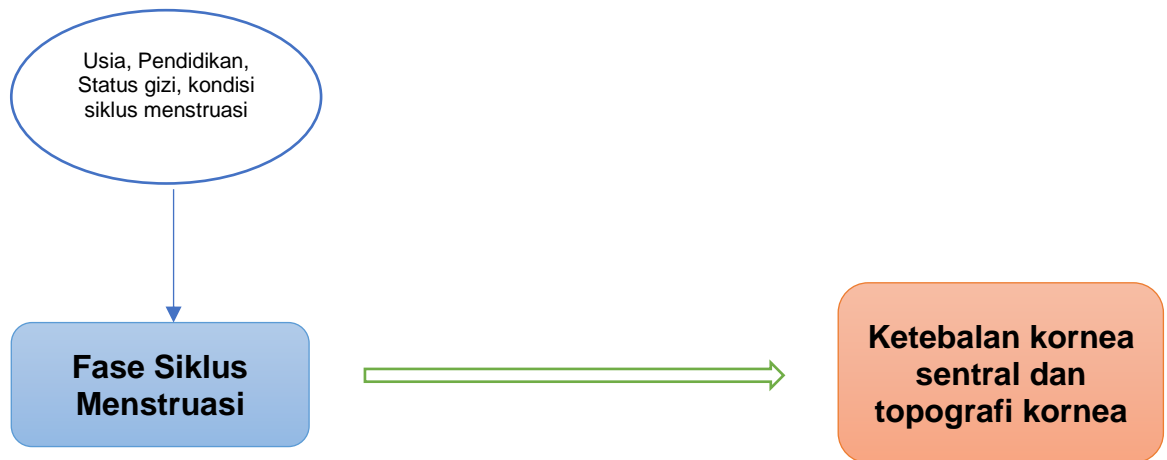
535.48±13.08 pada mata kanan. (Ghahfarokhi, 2015). Hal ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Vyas dkk (2020).

Goldich dkk (2011) juga mengevaluasi properti biomekanik dan ketebalan sentral kornea pada 22 mata pada 22 wanita usia 19.5±1.5 tahun, dan didapatkan histereses kornea berkurang saat ovulasi (10.1 mmHg) dibandingkan saat awal siklus menstruasi (11.1 mmHg, $p<0.001$) dan di akhir siklus menstruasi (11.4 mmHg, $p<0.001$). Selain itu faktor resistensi kornea secara signifikan juga berkurang saat ovulasi (9.8 mmHg) dibandingkan saat awal siklus menstruasi (10.6 mmHg, $p<0.001$) dan di akhir siklus menstruasi (10.5 mmHg, $p<0.001$). Selain itu, untuk ketebalan kornea sentral paling tipis didapatkan saat awal siklus (525 μm), dan lebih tebal saat ovulasi (542 μm , $p<0.001$) dan akhir siklus menstruasi (543 μm , $p<0.001$). Maka dari penelitian ini dikatakan bahwa perubahan kornea selama siklus menstruasi perlu dipertimbangkan saat skrining pasien untuk bedah refraktif laser. (Goldich 2011)

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



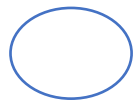
Keterangan:



: variabel tergantung



: variabel bebas



: variabel kendali