TESIS

ANALISIS PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH SEL ENDOTEL KORNEA PASCA OPERASI FAKOEMULSIFIKASI BERDASARKAN LUARAN ASESMEN RISIKO PREOPERATIF ENDOTEL KORNEA

COMPARATIVE ANALYSIS OF CORNEAL ENDOTHELIAL CELL LOSS FOLLOWING PHACOEMULSIFICATION SURGERY BASED ON PREOPERATIVE CORNEAL ENDOTHELIAL RISK ASSESSMENT

INTAN KUMALASARI
C025 202 001

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

TESIS

ANALISIS PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH SEL ENDOTEL KORNEA PASCA OPERASI FAKOEMULSIFIKASI BERDASARKAN LUARAN ASESMEN RISIKO PREOPERATIF ENDOTEL KORNEA

COMPARATIVE ANALYSIS OF CORNEAL ENDOTHELIAL CELL LOSS FOLLOWING PHACOEMULSIFICATION SURGERY BASED ON PREOPERATIVE CORNEAL ENDOTHELIAL RISK ASSESSMENT

INTAN KUMALASARI
C025 202 001

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

ANALISIS PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH SEL ENDOTEL KORNEA PASCA OPERASI FAKOEMULSIFIKASI BERDASARKAN LUARAN ASESMEN RISIKO PREOPERATIF ENDOTEL KORNEA

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (SP-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

INTAN KUMALASARI

C025 202 001

Kepada

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH SEL ENDOTEL KORNEA PASCA OPERASI FAKOEMULSIFIKASI BERDASARKAN LUARAN ASESMEN RISIKO PREOPERATIF ENDOTEL KORNEA

Disusun dan diajukan oleh

Intan Kumalasari

Nomor Pokok : C025 202 001

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

pada tanggal 13 Desember 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP. 198010162009121002

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)
NIP. 197003272002122002

Ketua Program Studi,

Prof.Dr.dr. Habibah S. Muhiddin,SpM(K)
NIP. 19611215 198803 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof.Dr.dr. Hasrani Rasyid,M.Kes,SpPD,KGH,FINASIM,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Analisis Perbandingan Penurunan Jumlah Sel Endotel Kornea Pasca Operasi Fakoemulsifikasi Berdasarkan Luaran Asesmen Risiko Preoperatif Endotel Kornea” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes), sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) 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.

Makassar, 13 Desember 2024

Intan Kumalasari

C025 202 001

ANALISIS PERBANDINGAN PENURUNAN JUMLAH SEL ENDOTEL KORNEA PASCA OPERASI FAKOEMULSIFIKASI BERDASARKAN LUARAN ASESMEN RISIKO PREOPERATIF ENDOTEL KORNEA

Intan Kumalasari, Muh. Abrar Ismail, Batari Todja Umar, Ahmad Ashraf

ABSTRAK

Latar belakang: Fakoemulsifikasi adalah prosedur operasi katarak yang umum digunakan dan dikenal sebagai terapi definitive yang efektif serta aman dalam mengembalikan fungsi penglihatan pasien. Meskipun memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi, prosedur ini dapat menyebabkan kerusakan dan penurunan jumlah sel endotel kornea. Edema kornea setelah operasi fakoemulsifikasi merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi sehingga berdampak pada kualitas penglihatan pascaoperasi. Ketika kerusakan permanen pada sel endothelium kornea menyebabkan aphakic atau *pseudophakic bullous keratopathy (PBK)*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisi apakah terdapat hubungan antara skoring Assesmen Risiko Pra Operasi pada sel Endothelial Kornea dan besarnya jumlah penurunan sel endothelial kornea paska operasi fakoemulsifikasi.
Metode: Penelitian ini dilakukan pada pasien katarak yang menjalani fakoemulsifikasi dan implantasi IOL di Klinik Mata Utama JEC Orbita Makassar. Skoring risiko pra operasi endothelial sel kornea menggunakan *Catarct Surgery Endohtelial Risk Matrix.* Jumlah sel endothelial kornea per mm^2 didapatkan dari pemeriksaan morfologi kornea menggunakan specular mikroskop NIDEX CAM-530.
Hasil: Penelitian ini terkumpul 59 pasien rata-rata berusia 61,42 tahun dengan proporsi serupa antara laki-laki dan perempuan dan sebagian besar pasien mempunyai resiko endotelial moderat (62,71%), anterior chamber <3.5 mm (61,02%), tidak mengalami diabetes melitus (79,66%), jumlah sel lebih dari 2000 (94,92%), Krachmer Scale (79.66%) no FED dimana tidak ditemukan gutatae dan rata-rata asesmen risiko pra operasi sebesar 6,41. Semakin tinggi skoring asesmen risiko pra operasi endothelial sel kornea maka semakin banyak sel endothelial kornea yang berkurang pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi, dimana Low risk 17.4%, Moderate risk 20.4%, High risk 52.8%. Faktor risiko pra operasi yang menyebabkan berkurangnya sel endothelial kornea secara signifikan pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi yaitu kedalaman *anterior chamber* (ACD), tingkat kekerasan katarak (*sklerosis nucleus*), *cell count* < 2000 dan usia.
Kesimpulan: Skoring asesmen risiko pra operasi dapat digunakan sebagai prediktor berkurangnya sel endothelial kornea pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi.

Kata kunci: fakoemulsifikasi, katarak, sel endothelial, skoring asesmen risiko

COMPARATIVE ANALYSIS OF CORNEAL ENDOTHELIAL CELL LOSS FOLLOWING PHACOEMULSIFICATION SURGERY BASED ON PREOPERATIVE CORNEAL ENDOTHELIAL RISK ASSESSMENT

Intan Kumalasari, Muh. Abrar Ismail, Batari Todja Umar, Ahmad Ashraf

ABSTRACT

Background: Phacoemulsification is a common surgical procedure to treat cataracts that is considered effective and safe. However, phacoemulsification can damage the corneal layer of the eye which is indicated by a decrease in the number of corneal endothelial cells after phacoemulsification surgery. This study aims to analyze whether there is a relationship between the scoring of the Preoperative Risk Assessment on Corneal Endothelial cells and the amount of corneal endothelial cell decrease after phacoemulsification surgery.
Methods: This study was conducted on cataract patients who underwent phacoemulsification and IOL implantation at the JEC Orbita Makassar. Preoperative corneal endothelial cell risk scoring used the Cataract Surgery Endothelial Risk Matrix. The number of corneal endothelial cells per mm^2 was obtained from the examination of corneal morphology using a NIDEX CAM-530 specular microscope.
Results: This study collected 59 patients with an average age of 61.42 years with a similar proportion between men and women and most patients had moderate endothelial risk (62.71%), anterior chamber <3.5 mm (61.02%), did not have diabetes mellitus (79.66%), cell count more than 2000 (94.92%), Krachmer Scale (79.66%) no FED where no guttatae were found and an average preoperative risk assessment of 6.41. The higher the preoperative endothelial risk assessment score of corneal cells, the more corneal endothelial cells were reduced in post-phacoemulsification patients, where Low risk 17.4%, Moderate risk 20.4%, High risk 52.8%. Preoperative risk factors that cause significant reduction in corneal endothelial cells in post-phacoemulsification patients are anterior chamber depth (ACD), cataract hardness (nucleus sclerosis), cell count <2000 and age.
Conclusion: Preoperative risk assessment scoring can be used as a predictor of reduced corneal endothelial cells in post-phacoemulsification patients.

Keywords: phacoemulsification, cataract, endothelial cells, risk assessment scoring

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 **"Analisis Perbandingan Penurunan Jumlah Sel Endotel Kornea Pasca Operasi Fakoemulsifikasi Berdasarkan Luaran Asesmen Risiko Preoperatif Endotel Kornea**" diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis lmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada papa saya dr. Sutrisno, Sp.M, mama saya Irma Sandra, S.H, suami saya Richardo Somalinggi, S.T dan ke dua anak saya Nathanael dan Rafael.atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini yang telah banyak membantu dan mendukung dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik dan menjadi penyemangat dalam menyelesaikan penelitian ini sampai akhir.

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. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih juga saya ungkapkan kepada Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) dan Dr. dr. Ahmad Ashraf, MPH, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Melalui kesempatan ini penulis juga mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu jalannya pendidikan penulis, antara lain:

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, penguji, 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. Prof. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku Ketua 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. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) dan Dr. dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH 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.
5. dr. Hamzah, Sp.M(K) dan Dr. dr. Hasnah Eka, Sp.M(K) atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh Staff Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. Dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. Dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. Dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. Dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, 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.
7. Teman seangkatan saya: dr. Cindy, dr. Didi, dr. Geri, dr. Pita, dr. Andani, dr. Naim, dr. Muthia, dr. Diput, dr. Fahrian, dr. Lia yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
8. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.

9. 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 dan Nurul Puspita yang selalu membantu.
10. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi sampel dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Makassar, 13 Desember 2024

Intan Kumalasari

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL ..... **iv**

DAFTAR GAMBAR ..... **v**

BAB I PENDAHULUAN **1**

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian 3

1.3.1 Tujuan Umum 3

1.3.2 Tujuan Khusus 3

1.4 Hipotesis Penelitian 3

1.5 Manfaat Penelitian 4

1.5.1 Manfaat Keilmuan 4

1.5.2 Manfaat praktis 4

1.5.3 Manfaat bagi institusi 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **5**

2.1 Anatomi dan Fisiologi Kornea 5

2.2 Faktor yang Mempengaruhi Kejernihan Kornea 7

2.2.1 Stroma 7

2.2.2 Epitel dan Endotel 8

2.3 Penilaian Morfologi dan Densitas Sel Endotel Kornea 10

2.4 Gambaran Jumlah Sel Endothelium Kornea pada Operasi Katarak 15

2.5 Faktor Risiko yang Mempengaruhi Endothelial Cell Loss 17

2.6 Skoring Asesmen Risiko Pra Operasi pada Endotel Kornea 18

2.7 Kerangka Teori 22

2.8 Kerangka Konsep 24

BAB III METODOLOGI PENELITIAN **25**

3.1 Desain penelitian 25

3.2 Tempat dan waktu penelitian 25
3.3 Populasi dan Sample Penelitian 25
3.4 Perkiraan Besar Sample 26
3.5 Kriteria Sample 26
3.5.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 26
3.5.2 Kriteria Drop Out 26
3.6 Identifikasi Variable 26
3.7 Metode Pengumpulan Sampel 27
3.8 Prosedur Penelitian 27
3.9 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 28
3.10 Analisis Data 30
3.10.1 Analisa Deskriptif 30
3.10.2 Analisa Korelasi untuk Data Ketegorik 31
3.10.3 Analisa Hasil Regresi Multivariat 31
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik 32
3.12 Alur Penelitian 32

BAB IV HASIL PENELITIAN 33

4.1 Deskriptif Karakteristik Pasien 33
4.2 Hubungan antara Skoring Asesmen Risiko Pra operasi Endothelial Sel Kornea dan *Endothelial Cell Loss* 39
4.3 Identifikasi Faktor Risiko *Endothelial Cell Loss* 44

BAB V PEMBAHASAN 48

5.1 Karakteristik pasien pre-operasi phacoemulsifikasi di Klinik Mata Utama JEC-Orbita Makassar 48
5.2 Hubungan antara skoring asesmen risiko pra operasi endothelial sel kornea dan banyaknya sel endothelial kornea yang berkurang pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi 50
5.3 Faktor risiko pra operasi yang paling banyak menyebabkan berkurangnya sel endothelial kornea pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi 51
5.4 Keterbatasan Penelitian 53

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 55

6.1 Kesimpulan 55

6.2 Saran 55

DAFTAR PUSTAKA..... 56

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Catarct Surgery Endohtelial Risk Matrix 20
Tabel 2. Analisa Korelasi lintas Jenis Variable 31
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian 33
Tabel 4. Ringkasan Karakteristik Pasien dalam Penelitian, Semua Sampel, N=59 35
Tabel 5. Ringkasan Karakteristik Pasien Pra Operasi 36
Tabel 6. Ringkasan Karakteristik Pasien Post Operasi 36
Tabel 7. Endothelial Cell Loss lintas Kategori Assesmen Risiko 39
Tabel 8. Persentase *Endothelial Cell Loss* lintas Kategori Assesmen Resiko 40
Tabel 9. Pairwise Test Equality between Two Groups for Endothelial Cell Loss 40
Tabel 10. Test for Equality of 3 Group Means, assuming Homogeneity 41
Tabel 11. Tabulasi Assessment Resiko dengan Kategori GDS 42
Tabel 12. Tabulasi Assessment Resiko dengan Kategori ECC 42
Tabel 13. Tabulasi Assessment Resiko dengan Kategori CV%HEX 42
Tabel 14. Tabulasi Assessment Resiko dengan Status DM 42
Tabel 15. Tabulasi Assessment Resiko lintas Gender 42
Tabel 16. Tabulasi Assessment Resiko dengan Kategori Usia 43
Tabel 17. Tabulasi Assessment Resiko dengan *Buratto Grading* 43
Tabel 18. Tabulasi Assessment Resiko dengan Fuchs 44
Tabel 19. Tabulasi Assessment Resiko dengan Pachymetry 44
Tabel 20. Tabulasi Assessment Resiko dengan ACD 44
Tabel 21. Hasil Estimasi Model Determinan Endothelial Cell Loss 47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mikroanatomi Kornea (Dua *et al.*, 2013) 5
Gambar 2 Mikrograf electron fibril kolagen pada stroma kornea 7
Gambar 3 Lapisan epitelium kornea (Jester, 2008) 8
Gambar 4 Lapisan endothelium dengan sel berbentuk heksagonal 9
Gambar 5 Aliran air mengikuti gradien osmotik 10
Gambar 6 NIDEK Specular Microscope CEM-530 11
Gambar 7 Working Principle of Specular Microscope 12
Gambar 8 Pemeriksaan Sel Endothelial Kornea 13
Gambar 9 Specular Microscop 14
Gambar 10 Endothelial fuch corneal dystrophy dengan guttae 15
Gambar 11 Kerangka Teori 23
Gambar 12 Kerangka Konsep 24
Gambar 13 Alur Penelitian 32
Gambar 14. Endothelial Cell Loss Kategori Resiko Rendah 38
Gambar 15. Endothelial Cell Loss Kategori Resiko Sedang 38
Gambar 16. Endothelial Cell Loss Kategori Resiko Tinggi 39

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Prevalensi katarak dilaporkan mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 1990 dan 2019 (Xu *et al.*, 2020). Pada tahun 2020, penyebab utama kebutaan di seluruh dunia adalah katarak, yang terjadi pada 15,2 juta orang (Burton MJ, 2021). Menurut World Health Organization (WHO), terdapat peningkatan sebesar 133,67% dalam kasus gangguan penglihatan berat dan 64,35% dalam kebutaan. Katarak juga dianggap sebagai penyebab utama kebutaan dan penurunan penglihatan yang signifikan. Lebih dari 17 juta orang di seluruh dunia menderita katarak, dan kondisi ini menyebabkan kebutaan pada sekitar 42% dari populasi tersebut. Setiap hari, ditemukan sekitar 28.000 kasus baru, dan diperkirakan pada tahun 2020 akan ada sekitar 40 juta orang yang menderita katarak (Ismandari F., 2018).

Tindakan operasi adalah metode penatalaksaanaan definitive yang biasa dilakukan untuk mengobati katarak. Operasi katarak yang paling banyak dilakukan adalah fakoemulsifikasi dan SICS, yang dianggap memiliki efektivitas dan profil keamanan yang serupa dalam mengobati katarak yang berkaitan dengan usia. Namun, tindakan tersebut merupakan prosedur invasif yang dapat menyebabkan dampak pada lapisan kornea mata, yang dapat mempengaruhi kesehatan sel endothelium kornea. Hal ini dapat berdampak pada kejernihan kornea (Jonuscheit, Doughty and Ramaesh, 2011).

Sel endothelium kornea adalah lapisan sel paling dalam kornea. Fungsi sel endothelium kornea adalah menjaga kejernihan kornea dengan mengatur jumlah cairan di dalam jaringan kornea. Telah diketahui bahwa kemampuan kornea untuk memperbaiki diri sendiri terjadi melalui mekanisme yang ditandai dengan bertambah besarnya sel endotel. Walaupun demikian, permukaan kornea posterior dipertahankan oleh peningkatan ukuran sel sehat yang tersisa secara bertahap, yang menghasilkan peningkatan pleomorfisme seluler disertai dengan penurunan persentase sel heksagonal seiring bertambahnya usia (Joyce, 2003).

Beberapa penelitian melaporkan perubahan jumlah sel endothelium kornea setelah operasi katarak menggunakan fakoemulsifikasi. Salah satunya adalah pasien yang dilaporkan pada tahun 2018 oleh Bamdad dkk. Penelitian ini mengamati hasil mikroskop specular pada 92 mata dari 85 pasien dan ditemukan adanya *endothelial cell loss* (ECL) hingga 11,4% pada keadaan pasca operasi. Selain itu juga terjadi perubahan ukuran sel endothelium kornea, rata-rata luas sel setelah operasi meningkat. Penelitian ini melibatkan pasien berusia di atas 40 tahun, dengan usia rata-rata 62,1 ± 12,2 tahun. Komorbid diabetes melitus (DM) terdeteksi pada 87% pasien. Diketahui bahwa pasien dengan DM memiliki tingkat kehilangan sel endothelium kornea pasca operasi yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DM, dengan tingkat yang berkisar antara 14,6% hingga 8,7% ($p<0,005$) (Bamdad *et al.*, 2018).

Dalam penelitian lain, Hasegawa dkk (2016) melakukan penelitian pada mata terhadap 78 pasien dengan sindrom pseudoexfoliation dan menemukan bahwa ECL pada pasien katarak yang menjalani operasi dikaitkan dengan derajat atau grade katarak (p = 0,019) dan kedalaman bilik mata depan atau *anterior chamber depth* (ACD) pra operasi (p=0,023). Penelitian ini menemukan bahwa ECL pasien katarak setelah operasi katarak fakoemulsifikasi adalah 2,6 ± 5,1%. Pasien dengan katarak stadium lanjut mungkin memiliki ECL yang lebih tinggi karena memerlukan waktu ultrasound yang lebih lama dan mungkin mengalami peningkatan ECL pasca operasi (Hasegawa *et al.*, 2016).

Selama fakoemulsifikasi, sel endothelium kornea mungkin rusak atau berkurang jumlahnya akibat manipulasi yang dilakukan selama operasi. Kerusakan atau hilangnya sel endothelium kornea dapat menyebabkan edema kornea, sehingga dapat mengurangi penglihatan dan mempengaruhi kesehatan mata. Salah satu komplikasi operasi katarak adalah edema kornea yang terjadi karena pompa endothelium tidak mampu menjalankan fungsinya. Berbagai kontak dengan sel endothelium kornea selama operasi mata dapat menyebabkan edema kornea. Edema kornea akut pasca operasi katarak biasanya sembuh jika kondisi sel endothelium kornea normal. Ketika kerusakan permanen pada sel endothelium kornea menyebabkan aphakic atau *pseudophakic bullous keratopathy (PBK)*. Diperkirakan 1-2% orang yang menjalani operasi katarak mengalami edema pasca operasi yang persisten. Tanda dan gejala PBK meliputi edema kornea (epitel, stroma, dan endothelium), lipatan endotel, kista epitel, bula epitel, kekeruhan dan jaringan parut stroma, defek epitel, neovaskularisasi kornea, dan peningkatan ketebalan kornea (Aldrees *et al.*, 2023).

Pada tahun 2017, Gaviria dkk. memperkenalkan Asesmen Risiko Pra Operasi pada Endotel Kornea. Tujuan dari matriks ini adalah untuk mengidentifikasi faktor risiko, melakukan penilaian risiko secara sistematis, dan memodifikasi teknik bedah untuk meminimalkan kerusakan pada endotelium. Matriks risiko ini mempertimbangkan beberapa faktor kunci yang diketahui berpengaruh terhadap ECL selama operasi katarak: Klasifikasi *Fuchs' Endothelial Dystrophy* (FED), *Endothelial Cell Count* (ECC), Pleomorfisme dan Polimegatisme, *Central Corneal Thickness* (CCT)*, Anterior Chamber Depth* (ACD), Tingkat Sklerosis Nukleus yang dinilai menggunakan sistem klasifikasi katarak Lens Opacities Classification System (LOCS) III. Berdasarkan pengukuran yang dilakukan, mata diberi penilaian risiko endothelial kornea pra operasi yang diskoring sebagai berikut; 1) Risiko rendah (0-5), 2) Risiko sedang (6-10), 3) Risiko tinggi (11-19), 4) Risiko sangat tinggi (20+) (Gaviria *et al.*, 2017).

Berdasarkan pembahasan diatas penelitian ini bertujuan untuk menganalisi apakah terdapat hubungan antara skoring Assesmen Risiko Pra Operasi pada sel Endothelial Kornea dan besarnya jumlah penurunan sel endothelial kornea paska operasi fakoemulsifikasi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimanakah karakteristik pasien pra operasi fakoemulsifikasi di Klinik Mata Utama JEC-Orbita Makassar.
2. Apakah faktor risiko preoperative yang signifikan menyebabkan berkurangnya sel endothelial kornea pada pasien paska operasi fakoemulsifikasi.
3. Apakah terdapat hubungan antara lebih tinggi skoring asesmen risiko preoperative sel endothelial kornea maka lebih banyak sel endothelial kornea yang berkurang

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisi apakah terdapat hubungan antara skoring Assesmen Risiko Pra Operasi pada sel Endothelial Kornea dan besarnya jumlah penurunan sel endothelial kornea paska operasi fakoemulsifikasi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien pra operasi phacoemulsifikasi di Klinik Mata Utama JEC-Orbita Makassar.
2. Untuk mengetahui faktor risiko pra operasi yang signifikan menyebabkan berkurangnya sel endothelial kornea pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi.
3. Untuk menilai hubungan antara skoring asesmen risiko pra operasi endothelial sel kornea dan banyaknya sel endothelial kornea yang berkurang pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

Semakin tinggi skoring asesmen risiko pra operasi endothelial sel kornea maka semakin banyak sel endothelial kornea yang berkurang pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Keilmuan

Kegunaan ilmiah dari penelitian ini adalah dapat menjadi masukan bagi perkembangan ilmu kesehatan mata mengenai skoring asesmen risiko pra operasi sel endothelial kornea dan banyaknya sel endothelial kornea yang berkurang pada pasien pasca operasi facoemulsifikasi sehingga bisa menjadi data awal bagi peneliti lain yang akan mengembangkan penelitian yang serupa.

1.5.2 Manfaat praktis

1. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang faktor resiko pre-operasi sel endothelial pada operasi fakoemulsifikasi dan komplikasinya terhadap endotel kornea.
2. Kegunaan praktis dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara skoring asesmen risiko pra operasi endothelial sel kornea dan banyaknya sel endothelial kornea yang berkurang pada pasien pasca operasi fakoemulsifikasi sehingga pendekatan bertahap diperlukan untuk meminimalkan kerusakan endotelium, dengan fokus pada identifikasi mata yang berisiko, evaluasi tingkat risiko, serta strategi modifikasi teknik bedah sesuai risiko.

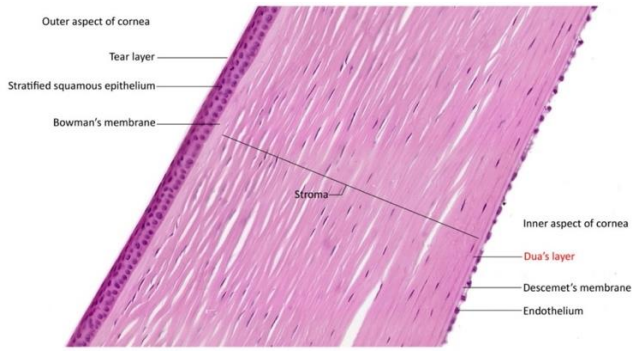
1.5.3 Manfaat bagi institusi

Penelitian ini sebagai media untuk menerapkan ilmu pengetahuan yang dimiliki, menambah wawasan ilmiah tentang perbandingan penurunan jumlah sel endothelial kornea pasca operasi fakoemulsifikasi berdasarkan skoring Assesmen Risiko Pra Operasi endotel kornea. Serta melatih peneliti dalam membuat penelitian sesuai dengan metodologi yang benar dan menyediakan data yang dapat digunakan untuk menunjang penelitian selanjutnya.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Kornea

Kornea merupakan organ jaringan ikat transparan yang membentuk bagian luar depan mata. Organ ini menempati 1/6 permukaan luar bola mata. Jari-jari kelengkungan kornea kira-kira 8 mm. Di belakang kornea terdapat lapisan yang disebut sklera, yang memiliki radius kelengkungan 12 mm. Diameter horizontal kornea adalah 12 mm dan diameter vertikal 11,7 mm. Dalam tiga dimensi, kornea cenderung berbentuk oval, dengan kelengkungan tengah lebih besar dan kelengkungan lebih datar di tepinya. Jari-jari kelengkungan kornea bagian tengah kira-kira 7,8 mm, dan jari-jari kelengkungan bagian posterior 6,5 mm. Ketebalan kornea kira-kira 0,53 mm di bagian tengah dan 0,71 mm di bagian perifer (Remmington, 2012).



Gambar 1. Mikroanatomi Kornea (Dua *et al.*, 2013)

Secara histologis, kornea terdiri dari lima lapisan: epitel, membran Bowman, stroma, membran Descemet, dan endotel. Stroma kornea terdiri dari sel-sel stroma kornea. Pada tahun 2013, Dua dkk menggunakan teknik gelembung besar, yaitu menyuntikkan udara ke dalam stroma kornea untuk memisahkan membran Descemet dan stroma posterior, membentuk lapisan baru antara stroma dan membran Descemet. Lapisan ini dinamakan Lapisan Dua (Dua *et al.*, 2013). Epitel kornea terdiri dari lima sampai enam lapisan sel nonkeratin yang melekat pada membran basal dan terhubung ke konjungtiva bulbar di limbus. Umur sel-sel pada epitel kornea kurang lebih satu minggu, namun sel-sel pada lapisan epitel kornea mempunyai kemampuan untuk beregenerasi karena mempunyai sel germinal yang disebut sel basal dan dapat bereproduksi. Membran Bowman pada kornea merupakan lapisan stroma anterior yang terkondensasi dan merupakan lapisan aselular yang tidak dapat beregenerasi. Lapisan ini tahan terhadap infeksi dan trauma. Stroma merupakan 90% dari ketebalan kornea dan terdiri dari sel-sel stroma

kornea yang dapat menghasilkan fibril kolagen yang tersusun dalam lapisan yang disebut lamella. Lapisan Dua terletak di antara membran Descemet dan stroma kornea mata. Struktur jaringan lapisan kedua ini aseluler, berukuran 10,15 ± 3,6 mikrometer, tidak memiliki stroma kornea, tidak dapat ditembus udara, dan mengandung 5 hingga 8 jenis kolagen tipe 1 yang tersusun menyamping, vertikal, dan miring. Lapisan dua ini juga kuat dan kaku (Dua *et al.*, 2013). Membran Descemet merupakan modifikasi dari endotel basal kornea. Lapisan ini memiliki kemampuan untuk beregenerasi jika rusak. Lapisan terdalam dari kornea adalah lapisan endotel, yang terdiri dari sel-sel endotel heksagonal. Lapisan ini berfungsi menjaga kornea tetap terhidrasi dan jernih dari kornea (Sridhar, 2018).

Endotel kornea tidak memiliki kemampuan untuk beregenerasi. Ketebalan normal lapisan endotel diperkirakan 5 µm. Jumlah sel endotel kornea saat lahir adalah sekitar 4.500 sel/mm^2, namun jumlah ini menurun hingga 25% pada tahun pertama kehidupan. Endotel kornea berkurang seiring bertambahnya usia, dan jumlah rata-rata endotel kornea pada manusia adalah 2.800 sel/ mm^2. Karena kurangnya kapasitas regeneratif, perbaikan lapisan endotel kornea dilakukan dengan menutup area yang rusak melalui migrasi dan perluasan sel endotel. Mekanisme ini mengakibatkan penipisan lapisan endotel dan merupakan proses fisiologis yang berhubungan dengan penuaan. Pada usia 80 tahun, kepadatan sel endotel kornea diperkirakan hanya sekitar 1.000 hingga 2.000 sel/mm^2. Kepadatan sel endotel yang diperlukan untuk fungsi kornea normal adalah 400-700 sel/ mm^2. Terganggunya mosaic sel endotel dapat menimbulkan gejala berupa peningkatan variabilitas bentuk sel (pleomorfisme) dan variabilitas ukuran (polimegatisme) (Bhattacharyya, 2009).

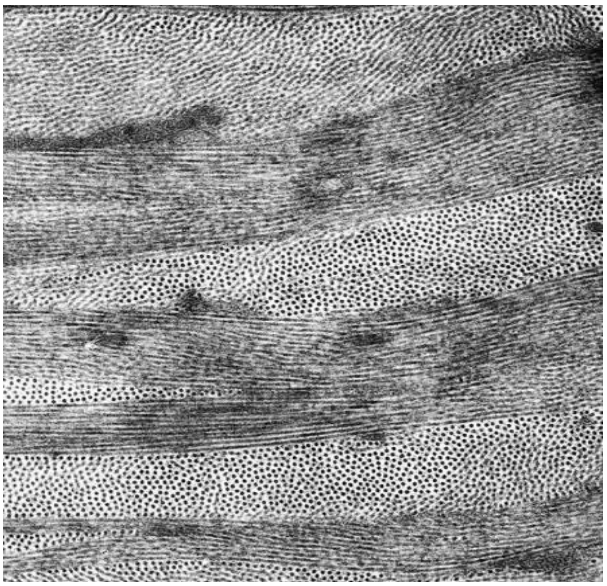
Kornea merupakan organ avascular. Nutrisi disuplai oleh pembuluh darah terdekat, yaitu pleksus vaskular kecil dari vasa darah siliaris yang menembus kira-kira 1 mm di tepi kornea. Kornea dipersarafi oleh saraf siliaris anterior dan posterior, yang merupakan cabang dari saraf V (saraf trigeminus). Saraf ini membentuk pleksus perikornealis, yang menembus kornea melalui limbus dan membentuk pleksus pada membran Bowman dan epitel kornea (Bhattacharyya, 2009).

Hidrasi kornea dipertahankan dengan adanya penghalang berupa lapisan epitel dan endotel, sifat anionik stroma, dan pengangkutan air dari stroma melalui epitel dan endotel. Stroma kornea relatif mengalami dehidrasi, dengan konsentrasi air sekitar 78%. Meskipun mengalami dehidrasi, kornea tetap jernih. Air secara berkala memasuki interstitium melalui ruang antar sel pada lapisan endotel. Fungsi sel epitel dan endotel adalah untuk memompa ion seperti Na+, K+, dan Cl- ke dalam lapisan air mata dan aqueous humor, menciptakan gradien tekanan osmotik yang memungkinkan air mengalir dari stroma kornea (Remmington, 2012).

2.2 Faktor yang Mempengaruhi Kejernihan Kornea

2.2.1 Stroma

Karena kornea berfungsi sebagai media bias dan komponen terluar mata, maka diperlukan tingkat elastisitas dan kejernihan tertentu untuk menunjang fungsinya. Kedua fungsi ini terutama dilakukan oleh stroma, yang merupakan komponen utama kornea. Stroma kornea manusia terdiri dari fibril kolagen berlapis, yang memiliki diameter 0,2 mm dan ketebalan 2 µm. Selain fibril kolagen, stroma juga tersusun dari sel keratinosit dan proteoglikan, glikoprotein, dan ion yang menjaga keselarasan fibril kolagen untuk menjaga kejernihan kornea. Terdapat 200 lamela di bagian tengah kornea manusia. Lamela anterior sangat padat (*hoghly interwoven*) dan dimasukkan ke dalam membran Bowman. Struktur padat juga ditemukan pada bagian parenkim tengah atau *mid-stromal*. Komponen lamelar posterior, terletak di bagian tengah kornea, terdiri dari lamela yang kurang padat (*less interlacing*),dan lebih kaya air. Oleh karena itu, stroma kornea yang rentan mengalami edema terletak di area ini (Meek and Knupp, 2015).



Mayoritas terdiri dari kolagen tipe I yang tersusun dalam lamella dan saling tegak lurus. Sumber Hassel and Birk (2010)

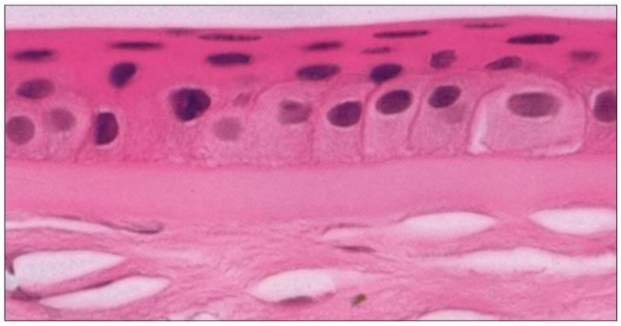
Gambar 2 Mikrograf electron fibril kolagen pada stroma kornea

Fibril kolagen tipe I yang menyusun stroma kornea memiliki diameter lebih kecil dibandingkan jaringan ikat lainnya dan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kejernihan kornea. Fibril kolagen manusia memiliki diameter 10

hingga 20 nm, dan diameter kecil serta susunan fibril kolagen yang padat di dalam stroma meminimalkan hamburan cahaya untuk mencapai kejernihan kornea. Komponen ini merupakan bagian dari ketahanan kornea terhadap *tensile force*, terutama akibat tekanan intraocular. Selain itu, fibril kolagen menjaga kejernihan kornea karena ukuran/diameternya yang kecil sekaligus melindungi jaringan di bawahnya dari trauma eksternal (Hassel and Birk, 2010; Qazi *et al.*, 2010; Meek and Knupp, 2015).

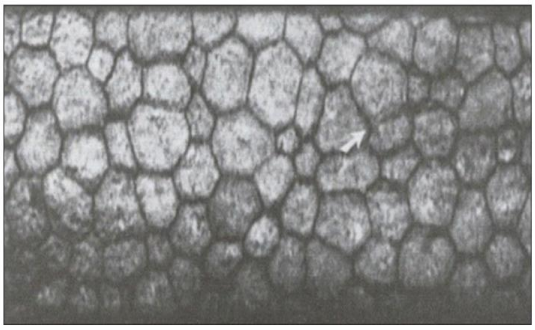
2.2.2 Epitel dan Endotel

Selain stroma, kecerahan kornea juga dipengaruhi oleh lapisan epitel dan endotel, yang bertindak sebagai penghalang mekanis terhadap difusi cairan dan menciptakan gradien osmotik yang mengarah pada transpor osmotik air dari stroma. Epitel kornea memiliki enzim *crystalline* intrasitoplasma tingkat tinggi yang berperan dalam kecerahan kornea. Enzim kristal diduga berperan dalam menjaga kejernihan kornea dengan melindungi terhadap apoptosis sel akibat radiasi ultraviolet (UV) dan stres oksidatif. Selain pada epitel, enzim ini juga terdapat pada keratosit kornea dan stroma lensa (Jester, 2008).



Gambar 3 Lapisan epitelium kornea (Jester, 2008)

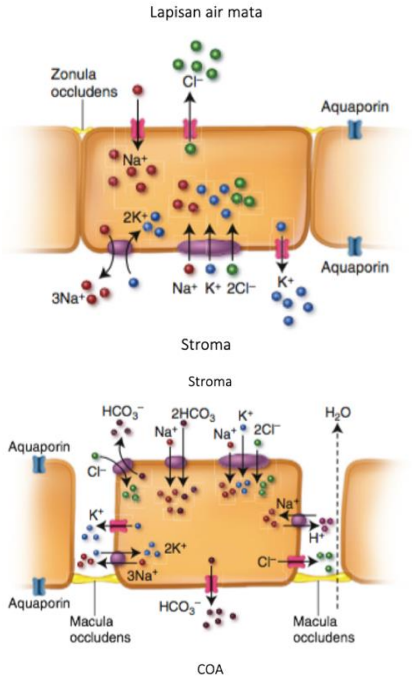
Endotelium adalah lapisan terdalam dari kornea. Lapisan ini terdiri dari lapisan seluler dengan ketebalan 5 µm. Sel endotel berbentuk heksagonal dan aktif secara metabolik. Pada lapisan endotel, pompa enzim Na+K+ATPase yang terletak di sisi lateral membran sel endotel berperan sebagai pemelihara kecerahan kornea (Remmington, 2012).



Sumber: (Jester, 2008)

Gambar 4 Lapisan endothelium dengan sel berbentuk heksagonal

Selain endotel, sel-sel lapisan epitel juga memiliki pompa ini. Kerja pompa membran ini, bersama dengan jalur karbonat anhidrase intraseluler, menghasilkan aliran ion dari stroma ke dalam aqueous humor atau epitel menuju lapisan air mata. Aliran ion diikuti oleh aliran air osmotik. Fungsi pompa membran sel pada sel endotel dipengaruhi oleh perubahan morfologi sel endotel, seperti adanya polimegatisme. Selain itu, berkurangnya kepadatan sel endotel dapat melemahkan kekuatan sambungan antar sel antar sel endotel sehingga menyebabkan aliran cairan berlebihan dari stroma akuos. Selain itu, kemampuan pemompaan sel dengan kepadatan endotel yang lebih rendah juga terganggu, sehingga menyulitkan endotel untuk membuang kelebihan cairan di stroma kornea (Remmington, 2012; Sridhar, 2018).



Gradien osmotik diproduksi oleh lapisan epitelium dan endothelium kornea. Sumber: Sridhar, 2018.

Gambar 5 Aliran air mengikuti gradien osmotik

2.3 Penilaian Morfologi dan Densitas Sel Endotel Kornea

Ketebalan kornea dan kepadatan sel pada lapisan endotel kornea merupakan parameter yang digunakan untuk mengetahui kondisi kornea sebelum operasi. Beberapa tes yang digunakan untuk mengevaluasi parameter lapisan endotel adalah sebagai berikut.

1. *Pachymetry Ultrasound*

   Pachymetry ultrasound adalah standar emas untuk mengukur ketebalan kornea. Kerugian dari metode ini adalah probe harus ditempatkan di atas kornea, sehingga menimbulkan risiko infeksi dan kerusakan epitel. Selain itu, tes ini memerlukan penggunaan anestesi lokal, yang dapat mempengaruhi hasil tes ketebalan kornea dan sangat bergantung pada pengalaman operator (Sadoughi *et al.*, 2015).

   Kemajuan teknologi telah memajukan studi morfologi kornea. Teknologi baru menggunakan metode optik untuk menilai morfologi kornea. Berbagai metode dapat digunakan untuk memeriksa morfologi kornea, termasuk *slit scanning topography*, mikroskop confocal, dan mikroskop specular. Pemeriksaan dengan *slit scanning topography* sering dilakukan oleh dokter mata untuk memeriksa ketebalan kornea sebelum operasi refraksi. Dalam penelitian yang

membandingkan pengukuran ketebalan kornea antara topografi kornea dan *pachymetry ultrasound*, ditemukan perbedaan yang signifikan antara hasil pengukuran kedua metode (p <0,001). Rata-rata ketebalan kornea dalam penelitian Sadoughi *et al.* (2015) menggunakan topografi kornea adalah 547,64 ± 34,77 µm, sedangkan pengukuran *pachymetry ultrasound* adalah 534,89 ± 34,72 µm. Perbedaan hasil pengukuran ini antara lain disebabkan oleh adanya lapisan mukosa pada lapisan air mata, yang juga diukur pada pemeriksaan topografi kornea (Sadoughi *et al.*, 2015).

2. Mikroskop spekuler

Mikroskop specular merupakan salah satu metode untuk mempelajari struktur dan fungsi sel endotel kornea secara in vivo. Saat ini, mikroskop specular non-kontak banyak digunakan untuk menilai morfologi kornea. Alat ini mampu mengukur ketebalan sentral kornea dan morfologi sel endotel kornea. Morfologi sel endotel yang dinilai meliputi kepadatan sel endotel, perbedaan ukuran sel endotel, luas permukaan sel, dan persentase sel endotel berbentuk heksagonal (heksagonal). Pemeriksaan mikroskopis specular terutama dilakukan pada pasien yang menjalani operasi katarak dan transplantasi kornea (Tananuvat and Khumchoo, 2020; Ceylan *et al.*, 2022).

Sumber: Advanced Manual Analysis Functions, 2018

Gambar 6 NIDEK Specular Microscope CEM-530

Prinsip pengoperasian mikroskop specular didasarkan pada proyeksi pancaran cahaya pada antarmuka antara permukaan belakang kornea dan aqueous humor, sehingga cahaya dipantulkan dan ditangkap oleh fotoreseptor. Gambar yang diambil secara otomatis dianalisis dan ditampilkan sebagai gambar cermin di layar. Secara klinis, mikroskop cermin digunakan untuk memeriksa sel endotel kornea (Gasser, Reinhard and Böhringer, 2015).

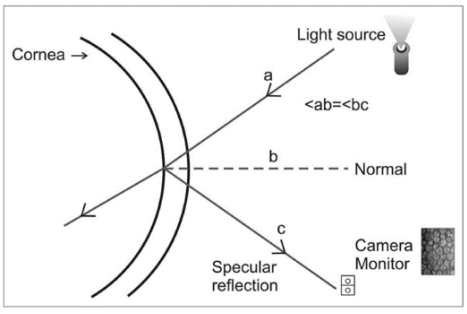
Endotel terdiri dari sel-sel yang berdekatan dan tersusun dalam pola mosaik heksagonal. Sel endotel manusia tidak dapat berkembang biak secara in vivo. Beberapa bukti menunjukkan bahwa kepadatan sel menurun sepanjang hidup. Hilangnya sel menyebabkan sel-sel di sekitarnya membesar dan tersusun

ulang untuk menutupi area yang rusak, terutama akibat trauma atau pembedahan. Kepadatan sel endotel bervariasi, dengan konsentrasi tertinggi di pinggiran. Kepadatan sel endotel normal adalah 2000-3000 sel/mm^2 (Feder, 2023).

Endotel kornea terdiri dari satu lapisan sel yang sebagian besar berbentuk heksagonal, dengan total sekitar 500.000 sel. Ukuran, bentuk, dan morfologi sel endotel dapat diamati dengan menggunakan mikroskop cermin slit-lamp. Permukaan apikal sel ini menghadap bilik mata depan, permukaan basal berbatasan dengan membran Descemet. Biasanya, endotel kornea muda berukuran besar dan mengandung banyak inti dan mitokondria. Transportasi ion aktif sel-sel ini mengeluarkan air dari stroma kornea dan menjaga kekeringan relatif dan kejernihan stroma kornea (Shi *et al.*, 2019).

Ada perangkat pengukuran kontak yang memberikan pencitraan yang sangat baik, namun memiliki kelemahan yaitu kontak langsung dengan kornea. Namun, ada juga instrumen mikroskop specular non-kontak yang lebih aman dan nyaman bagi pasien (Isager *et al.*, 2000).

Perangkat non-kontak tersebut dilengkapi dengan kamera yang dapat melakukan konfirmasi secara otomatis. Mekanisme pencitraan alat ini menggunakan penyelarasan otomatis tiga dimensi, bekerja dengan sensor inframerah dan secara otomatis menyinkronkan sumbu kamera dengan jarak kerja yang tepat ke bagian tengah kornea pasien untuk menciptakan fokus gambar terbaik. Terdapat mode pelacakan otomatis yang bisa memotret langsung dari bagian tengah kornea. Mode semi otomatis dapat menangkap gambar bagian tengah kornea, namun jika tujuan pengguna adalah memposisikan bagian tengah kamera di tengah kornea, mode ini biasanya digunakan oleh pasien yang kesulitan melakukan fiksasi atau memiliki kelainan. rezim ruang kornea. Mode manual adalah teknik menembak yang memanfaatkan bidikan pengguna secara maksimal. Kondisi ini diperlukan untuk mengevaluasi endotel di area selain bagian tengah, seperti di area perifer atau pada kondisi dengan reflektifitas kornea yang buruk (Isager *et al.*, 2000).



Sumber: Chaurasia and Vanathi, 2021

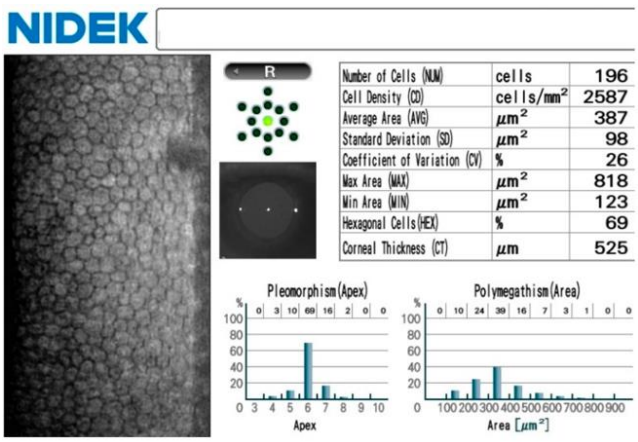
Gambar 7 Working Principle of Specular Microscope

Pengukuran kontak dan non-kontak mempunyai hasil dengan akurasi yang relatif sama, seperti Peter et al. Studi pada 121 mata dari 70 pasien menggunakan mikroskop specular klinis Konan specular kontak dan mikroskop specular Topkon SP-1000 non-kontak. Perbedaan yang tidak signifikan telah diamati ketika mengukur dan menganalisis kepadatan sel endotel, sehingga pengukuran non-kontak kini lebih banyak digunakan untuk keselamatan dan kenyamanan pasien (Isager *et al.*, 2000).

Mikroskop specular adalah metode pemeriksaan non-invasif untuk pencitraan dan analisis kepadatan sel endotel kornea. Dengan teknik ini, sel endotel kornea dapat diukur secara objektif menggunakan parameter berikut:

- Densitas

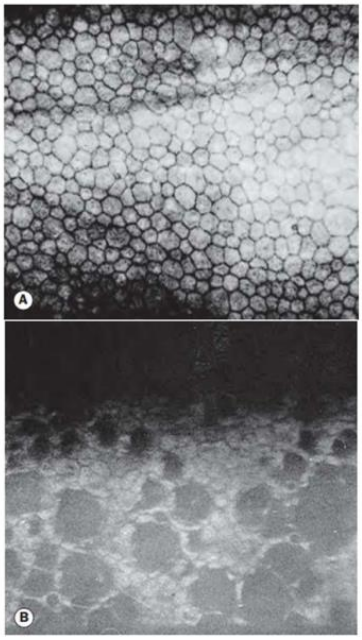
  Kepadatan sel endotel menurun seiring bertambahnya usia. Normalnya, jumlah sel endotel dapat melebihi 3.500 sel/mm^2 pada anak-anak dan secara bertahap menurun seiring bertambahnya usia hingga sekitar 2000 sel/mm^2 pada usia tua. Jumlah sel rata-rata adalah 2.400 sel/mm^2 (kisaran 1.500 hingga 3.500 sel/mm^2), ukuran sel rata-rata adalah 150 hingga 350% CE% BCm2. Kepadatan sel yang rendah (misalnya, kurang dari 1000 sel/mm^2) dapat menghasilkan tampilan kornea yang jelas, namun kornea mempunyai risiko lebih besar mengalami dekompensasi kornea akibat pembedahan intraokular. Area gelap dengan "lubang" dapat menggambarkan kornea guttata (Gambar 8) (Feder, 2023).



Ket: CD : Cell Density, CT : Corneal Thicness, CV : Coefficient Of Variation, HEX : Hexagonal, NUM : Number Of Cell). Pemeriksaan menggunakan Specular Microscopy NIDEK CEM-530.
Sumber: Chaurasia and Vanathi, 2021

Gambar 8 Pemeriksaan Sel Endothelial Kornea

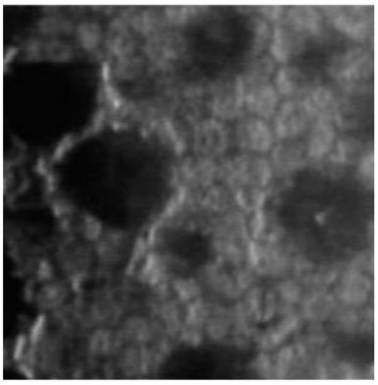
- Koefisien Variasi:
  Koefisien variasi diperoleh dengan membagi simpangan baku rata-rata luas sel dengan rata-rata luas sel. Biasanya, koefisien variasi kurang dari 0,30. Proliferasi beberapa sel endotel kornea juga disebut polimegetisme, yang biasanya meningkat seiring pemakaian lensa kontak. Tanduk dengan polimegetisme yang signifikan (>0,40) tidak mentolerir pembedahan intraocular (Feder, 2023).
- Persentase Sel Heksagonal:
  Idealnya, proporsi 6 sel sudut (heksagonal) mendekati 100%. Persentase yang lebih rendah menunjukkan kesehatan endotel yang lebih buruk. Pleomorfisme adalah peningkatan variasi bentuk sel. Kornea dengan pleomorfisme tinggi (lebih dari 50% sel non-heksagonal) tidak dapat menerima pembedahan intraocular (Feder, 2023).



Keterangan: (A) Normal Sel Endothelial Kornea; (B) Guttata Kornea pada *significant endothelial mosaic loss*.

Gambar 9 Specular Microscop

Sel endotel kornea tidak dapat beregenerasi. Hilangnya atau rusaknya sel menyebabkan sel-sel di sekitarnya membesar dan menyebar (hiperplasia dan mobilisasi) hingga menutupi area yang rusak.



Sumber: Feder, 2023

Gambar 10 Endothelial fuch corneal dystrophy dengan guttae

Perubahan morfologi sel endotel kornea ini merupakan indikator pertama terjadinya stres kornea. Jika dapat diamati kelainan morfologi sel endotel kornea, seperti penurunan kepadatan sel endotel, peningkatan rasio permukaan sel atau polimegatisme, dan penurunan persentase sel heksagonal atau pleomorfisme, gangguan fungsi kornea (edema kornea) mungkin juga terjadi (Feder, 2023).

Dalam sebagian besar kasus klinis, disfungsi endotel berhubungan dengan hilangnya sel endotel kornea. Kepadatan endotel di bawah 1000 sel/mm^2 dapat menyebabkan disfungsi endotel, sedangkan kepadatan endotel di bawah 500 sel/ mm^2 akan mengakibatkan dekompensasi endotel dan edema kornea permanen (Feder, 2023).

Tananuvat dkk. Sebuah studi tahun 2020 menggunakan mikroskop specular yang dilakukan pada 1.002 mata dari 501 sukarelawan sehat menemukan korelasi negatif antara kepadatan sel endotel kornea, ketebalan sentral kornea, dan heksagonalitas seiring bertambahnya usia dengan koefisien korelasi (r) berturut-turut yaitu -0,496 ($p<0,001$), -0,215 ($p<0,001$), dan -0,265 ($p<0,001$). Kelompok usia penelitian adalah 11-88 tahun (rata-rata 43,12 ± 18,8 tahun). Sementara itu, penelitian Hatipoglu dkk. (2014) menemukan hasil luas permukaan sel dan ukuran sel endotel kornea berkorelasi positif dengan usia dengan koefisien korelasi sebesar 0,242 ($p<0,001$) dan 0,47 ($p<0,001$). Kepadatan sel endotel dapat bervariasi antar populasi (Hatipoglu *et al.*, 2014; Tananuvat and Khumchoo, 2020).

2.4 Gambaran Jumlah Sel Endothelium Kornea pada Operasi Katarak

Salah satu faktor yang mempengaruhi kepadatan sel pada lapisan endotel kornea adalah operasi katarak. Penelitian yang dilakukan Porwik et al (2015) menunjukkan bahwa kepadatan sel endotel kornea mengalami penurunan pada

anak yang menjalani operasi katarak dengan fakoaspirasi. Rerata jumlah sel endotel pasien sebelum operasi adalah 3.071.226 sel/mm2 dan rerata 3 bulan setelah operasi adalah 2.685.839 sel/mm2. Selain itu, pada 2 bulan setelah operasi, jumlah sel poligonal segi delapan meningkat dan jumlah sel heksagonal menurun dibandingkan periode sebelum operasi ($p<0,05$). Sedangkan penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan ketebalan kornea sebelum dan 3 bulan setelah operasi katarak (Porwik, Filipek and Formińska-Kapuścik, 2015).

Prosedur bedah katarak dengan metode fakoemulsifikasi dapat mempengaruhi kepadatan sel endotel kornea pada pasien yang terdiagnosis katarak senilis. Menurut Bamdad dkk. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tahun 2018, hasil mikroskop specular pada 92 mata dari 85 pasien menunjukkan bahwa jumlah sel endotel kornea mengalami penurunan hingga 11,4% pada keadaan pasca operasi. Rerata jumlah sel endotel kornea sebelum operasi adalah 2791 ± 99,86 sel/mm^2 dan setelah operasi adalah 2472,87 ± 472,14 sel/mm^2 ($p = 0,04$). Selain itu, ukuran sel endotel kornea mengalami perubahan, dengan rata-rata luas permukaan sel meningkat menjadi 418,21 ± 67,49 μm^2 setelah operasi dibandingkan 396,55 ± 155,82 μm^2 sebelum operasi ($p = 0,013$). Penelitian ini melibatkan pasien berusia hingga 40 tahun, dengan usia rata-rata 62,1 ± 12,2 tahun. Komorbid diabetes (DM) terdeteksi pada 87% pasien, sel endotel kornea dapat menurun lebih banyak pasca operasi pada pasien tanpa komorbid diabetes, 14,6% dan 8,7%. % masing-masing ($p<0,005$) (Bamdad *et al.*, 2018).

Dokter harus membantu pasien memahami sepenuhnya teknik fakoemulsifikasi, IOL *foldable* yang tersedia dan berkualitas tinggi, serta lensa mana yang paling terjangkau bagi pasien. Selain itu, jika terdapat faktor risiko seperti distrofi Fuchs, kelainan endotel, atau pada kasus pupil kecil, pasien harus diinstruksikan tentang perlunya instrumen dan perangkat tambahan seperti *iris retractor* dan penggunaan viskoelastik. Jika terjadi komplikasi intra operasi, cedera intraokular harus dijelaskan kepada pasien secara rinci dan tindakan terbaik diambil selama intra operasi atau pasca operasi untuk mencapai hasil visual yang sangat baik.

Pasien dengan faktor risiko tinggi untuk operasi katarak, seperti pseudoeksfoliasi, pelebaran pupil terbatas, zonulopati, uveitis anterior, sudut sempit dan bilik mata depan dangkal, lensa katarak subluksasi, kekeruhan kornea, glaukoma sekunder, retinitis pigmentosa, dapat menjadi kesulitan saat operasi katarak.

Dengan kemajuan teknologi untuk dapat mengurangi risiko operasi katarak, Bedah katarak dengan laser Femtosecond (FLACS) adalah teknik yang diperkenalkan dalam operasi katarak yang dapat menghasilkan reseksi kapsuler yang lebih akurat dan mengurangi efek fakoemulsifikasi. Teknologi ini bekerja dengan mengirimkan sinyal berkekuatan tinggi pada panjang gelombang inframerah (1053 nm). Bedah laser femtosecond awalnya digunakan pada bedah kornea, namun kemudian dikembangkan untuk membuat insisi *clear kornea* pada bedah katarak. Keuntungan dari metode ini mencakup kemampuan tindakan yang stabil dari waktu ke waktu dan pengaturan sayatan yang dapat diprogram seperti *three plannar* untuk

main port dan sayatan *uniplannar* untuk *side port*. Namun kelemahan metode ini adalah laser ini menginduksi sejumlah besar sel kornea di bagian tepinya untuk mengalami apoptosis dan insisi yang tidak rata dibandingkan dengan emulsifikasi manual (Kanclerz and Alio, 2021).

Sebuah studi oleh Takács et al (2012) yang membandingkan hasil operasi katarak konvensional (fakoemulsifikasi) dan operasi katarak laser *femtosecond laser-assisted cataract* surgery (FLACS) menunjukkan bahwa pasien yang menjalani operasi FLACS mengalami lebih sedikit kehilangan kepadatan sel endotel kornea dibandingkan dengan pasien lain yang menjalani operasi katarak konvensional. Pasien yang menjalani teknik bedah FLACS mengalami penurunan kepadatan sel endotel kornea hingga 4% lebih sedikit dibandingkan pasien dengan operasi katarak konvensional (10%). Namun, tidak ada perbedaan signifikan secara statistik yang diamati antara kedua kelompok penelitian (Takács *et al.*, 2012).

Metode FLACS lebih sering digunakan dibandingkan operasi katarak standar pada pasien katarak stadium lanjut. Berdasarkan penelitian Schroeter et al (2021), operasi katarak FLACS dapat menyebabkan lebih sedikit endothelium cell loss (ECL) dibandingkan operasi katarak tradisional, terutama untuk katarak kelas 2 dan 3. diketahui lebih tinggi, lebih rendah pada 4 dan 12 minggu setelah operasi ($p<0,001$) (Schroeter *et al.*, 2021).

Studi lain yang dilakukan Kanclerzin dkk (2021) menemukan perbedaan signifikan pada *endhotelial cell loss* (ECL) pada operasi katarak dengan FLACS. Operasi katarak dengan FLACS dapat menghasilkan nilai ECL yang lebih rendah (8,1%) dibandingkan fakoemulsifikasi (13,7%) pada 3 bulan pasca operasi ($p<0,001$) (Kanclerz and Alio, 2021).

2.5 Faktor Risiko yang Mempengaruhi Endothelial Cell Loss

Hasegawa et al (2016) melakukan penelitian terhadap 78 mata pasien dengan sindrom pseudoeksfoliasi dan menemukan bahwa ECD berhubungan dengan derajat katarak ($p = 0,019$) dan kedalaman ruang anterior atau *anterior chamber depth* (ACD) pada pasien katarak. ($p= 0,023$). Penelitian ini menemukan bahwa ECD adalah 2,6 ± 5,1% pada pasien katarak setelah operasi katarak fakoemulsifikasi. Pasien dengan katarak yang lebih besar mungkin mengalami ECD yang lebih tinggi karena pasien ini memerlukan waktu ultrasound yang lebih lama, yang dapat meningkatkan ECD pasca operasi. Selain itu, ACD yang rendah menyebabkan jarak pemisahan fakoemulsifikasi menjadi lebih dekat dengan daerah endotel kornea, sehingga dapat menyebabkan ECL yang lebih tinggi (Hasegawa *et al.*, 2016).

Varadaraj dkk, melaporkan bahwa kontak irido-trabekular per kuadran yang lebih besar, ACD yang dangkal (<2,5 mm, lihat poin berikutnya), dan suspek sudut tertutup dibandingkan dengan sudut terbuka merupakan faktor risiko yang terkait dengan ECL yang lebih rendah (Varadaraj *et al.*, 2017).

Selain itu, waktu menjalani prosedur fakoemulsifikasi (EPT) merupakan faktor risiko terjadinya ECD pasca operasi katarak. Dalam penelitian Kanclerz dkk (2021),

operasi katarak dengan FLACS dapat menurunkan EPT hingga 83,6% sehingga menurunkan ECD pasca operasi (Kanclerz and Alio, 2021).

Operasi katarak dengan fakoemulsifikasi dapat menyebabkan penurunan kepadatan sel endotel kornea dalam jangka panjang. Choi dkk. Sebuah studi tahun 2019 yang mengukur kepadatan sel endotel kornea pada 81 mata dari 48 pasien operasi katarak menemukan bahwa kepadatan sel endotel kornea menurun sebesar 20,62 ± 13,63% selama 10 tahun. Faktor yang berhubungan dengan penurunan kepadatan sel endotel pada pasien yang sebelumnya menjalani operasi katarak antara lain *nuclear firmness* dan edema kornea setelah operasi katarak (Choi and Han, 2019).

Penggunaan energi ultrasonografi yang tinggi pada operasi fakoemulsifikasi dapat merusak endotel kornea. Selain itu, usia, diameter pupil, dan penempatan lensa intraokular dapat meningkatkan risiko kerusakan endotel kornea selama operasi katarak. Usia sangat mempengaruhi kepadatan sel endotel, karena kepadatan sel endotel menurun seiring bertambahnya usia (Bhattacharyya, 2009; Cho, Chang and Kim, 2010; Schroeter *et al.*, 2021). Studi lain yang dilakukan Ganesan dkk (2019) menemukan diabetes melitus (DM) menjadi faktor risiko ECD pada operasi katarak. Adanya DM meningkatkan ECD hingga 5,7 kali lipat (95% CI 1,64-19,9) pada pasien yang menjalani operasi katarak (p = 0,006). Berbagai operasi intraokular, termasuk operasi katarak, berhubungan dengan hilangnya sel endotel, terutama pada pasien diabetes yang berisiko tinggi mengalami kehilangan sel endotel pasca operasi. Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan peningkatan kerentanan sel endotel kornea, terutama pengendapan produk akhir glukosa dalam sel kornea penderita diabetes dan DNA oksidatif nuklir yang dihasilkan, selain apoptosis, iskemia kronis, dan neuropati kornea diabetik, yang mengubah sel endotel lebih rentan. Penderita diabetes juga mengganggu kerja enzim Na+ K+ ATPase pada sel endotel. Pada periode pasca operasi, regenerasi sel tertunda karena meningkatnya peradangan. Disfungsi seluler dan mekanisme perbaikan yang tidak berfungsi menyebabkan penurunan kepadatan sel endotel kornea pada pasien diabetes. Penelitian telah menunjukkan bahwa pasien diabetes mungkin memiliki tingkat komplikasi kornea yang lebih tinggi setelah operasi intraocular (Chaurasia, 2022).

2.6 Skoring Asesmen Risiko Pra Operasi pada Endotel Kornea

Pada tahun 2017, Gaviria dkk. memperkenalkan Matriks Risiko Endotelium yang dirancang khusus untuk operasi katarak. Tujuan dari matriks ini adalah untuk membantu dokter bedah mata dalam menilai risiko kehilangan sel endotel (Endothelial Cell Loss, ECL) dan menyesuaikan teknik bedah berdasarkan risiko tersebut. Operasi katarak merupakan prosedur yang umum dilakukan dalam oftalmologi. Namun, salah satu komplikasi yang mengancam hasil operasi adalah kerusakan endotelium kornea, yang dapat menyebabkan kondisi serius seperti pseudophakic bullous keratopathy (PBK). Endotelium kornea adalah lapisan sel yang sangat penting untuk menjaga kejernihan kornea. Pada operasi katarak, trauma pada

endotelium dapat menyebabkan penurunan jumlah sel endotel, mengakibatkan edema kornea dan PBK. Risiko kerusakan ini meningkat pada pasien dengan kondisi seperti distrofia endotel Fuchs (FED), katarak yang sangat padat, serta riwayat operasi mata sebelumnya. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan sistematis dalam mengelola risiko endotelium selama operasi katarak. Matriks risiko ini mempertimbangkan beberapa faktor kunci yang diketahui berpengaruh terhadap ECL selama operasi katarak.

Faktor Risiko dalam Matriks Risiko Endotelium:

1. Klasifikasi Distrofia Endotel Fuchs (FED):
    - Matriks ini menggunakan skala penilaian Krachmer untuk menilai tingkat keparahan guttata pada FED. Skala ini membantu mengidentifikasi pasien dengan endotelium yang lemah, yang berisiko lebih tinggi mengalami dekompensasi kornea setelah operasi.
2. Jumlah Sel Endotel (Endothelial Cell Count, ECC):
    - Jumlah sel per mm^2 menjadi indikator utama kesehatan endotelium kornea. Jumlah sel endotel yang rendah menunjukkan risiko komplikasi pasca operasi yang lebih tinggi.
3. Pleomorfisme dan Polimegatisme:
    - Ini adalah perubahan morfologi pada sel endotel yang mencerminkan variasi dalam bentuk (pleomorfisme) dan ukuran (polimegatisme). Tingginya tingkat perubahan ini menunjukkan peningkatan stres pada endotelium dan kapasitas fungsional yang menurun.
4. Ketebalan Kornea Tengah (Central Corneal Thickness, CCT):
    - Diukur menggunakan ultrasound pachymetry (USP), CCT memberikan informasi tambahan mengenai kondisi kesehatan endotelium. Ketebalan kornea yang meningkat bisa menunjukkan adanya disfungsi endotelium yang dapat mempengaruhi hasil operasi.
5. Kedalaman Ruang Anterior (Anterior Chamber Depth, ACD):
    - Ruang anterior yang dangkal dapat mempersulit operasi katarak karena ruang kerja yang terbatas dan meningkatkan risiko kerusakan endotelium saat menggunakan alat phacoemulsifikasi.
6. Tingkat Sklerosis Nukleus:
    - Dinilai menggunakan sistem klasifikasi katarak Lens Opacities Classification System (LOCS) III, tingkat sklerosis nukleus (kekerasan katarak) merupakan faktor utama yang mempengaruhi tingkat kesulitan operasi. Katarak yang lebih keras memerlukan lebih banyak energi ultrasonik, yang dapat meningkatkan risiko ECL.

Tabel 1. Catarct Surgery Endohtelial Risk Matrix

Skor risiko endothelium	0	1	2	3	6
Krachmer Klasifikasi FED	0	1-2 mm area Of guttae	3-4 mm area Of guttae	5 mm area Of guttae	6 mm area Of guttae
Jumlah sel	>2000	<2000	<1500	<1000	<500
CV & hexagonality	<33 and >50%	<40 or >45%	>40 or <39%	>50 or <30%	>60 or <20%
Pachymetry ultrasound	<540	540-575	576-624	624-649	>650
Kedalaman AC	>4 mm	>3.5 mm	<3.5 mm	<2.7 mm	<2 mm
LOCS III	NO 1 atau 2	NO 3	NO 4	NO 5	NO 6

Sumber: (Gaviria *et al*., 2017)

Berdasarkan pengukuran yang dilakukan, mata diberi skor 6 poin untuk setiap variabel, dengan total skor maksimum 36 poin. Berikut adalah panduan yang diusulkan oleh Gaviria et al. untuk menyesuaikan teknik operasi berdasarkan hasil penilaian risiko menggunakan matriks ini untuk meminimalkan kehilangan sel endothelial kornea:

Klasifikasi Risiko dan Pendekatan rekomendasi teknik Operasi:

1. Risiko Rendah (0 – 5 poin):
   Pasien dengan risiko rendah biasanya memiliki karakteristik seperti katarak lunak, kedalaman ruang anterior (ACD) yang normal, dan sedikit guttata tanpa kelainan kornea lainnya.
   - Mata dengan skor risiko rendah dapat dikelola dengan aman menggunakan teknik fakoemulsifikasi standar atau konvensional dengan melakukan kontrol fluid cairan irigasi dan aspirasi yang baik untuk menjaga stabilitas di *anterior chamber*, sehingga melindungi struktur intraoluler termasuk endotel kornea dan meminimalkan komplikasi.

- Penggunaan OVD dispersif tetap direkomendasikan untuk perlindungan endotel, meskipun risiko kerusakan rendah.

2. Risiko Sedang (6 – 10 poin):
   Contoh pasien adalah mereka dengan Fuchs' endothelial dystrophy (FED) sedang, hitungan sel endotel di atas 1.500 sel/mm², dan katarak dengan derajat opasitas moderat (misalnya LOCS III grade 4). Teknik yang disarankan:
   - Pada kasus risiko sedang, teknik penghematan ultrasonik harus digunakan bersama dengan injeksi dispersive OVDs *(Ophthalmic Viscosurgical Devices)* secara berkala, saat fakoemulsifikasi idealnya setiap 3-5 kali pada waktu *quadrant removal* untuk memberikan perlindungan ekstra pada endotelium kornea.
   - Disarankan penggunaan teknik prechopping, ultrasound-sparing teknik seperti *femtosecond laser-assisted* atau teknik Akahoshi prechop, untuk mengurangi trauma pada endotelium.
   - Penggunaan teknik tambahan ini bertujuan untuk mengurangi energi ultrasonik yang diperlukan selama operasi.
3. Risiko Tinggi (11 – 19 poin):
   Pasien dengan risiko tinggi, seperti dengan densitas sel endotel rendah atau guttata berat, memerlukan pendekatan operasi yang lebih konservatif dan protektif.
   - Untuk mata dengan risiko tinggi, teknik bedah yang lebih konservatif, yaitu yang termasuk ke zero ultrasound teknik seperti extracapsular cataract extraction (ECCE) atau manual small incision cataract surgery (MICS), dapat dipertimbangkan dengan menghindari kontak antara nukleus dan endotel.
   - Modifikasi teknik yang dapat dilaukan yaitu dengan viskodinamik extraksi juga dapa dilakukan dimana viskoelastik digunakan untuk mendorong fragmen nukleus keluar melalui sclerocorneal tunnel.
   - Pilihan teknik ini disesuaikan dengan keterampilan ahli bedah dan ketersediaan teknologi yang menghemat penggunaan ultrasonik. Teknik-teknik ini menghindari penggunaan ultrasonik yang tinggi, sehingga mengurangi risiko kerusakan pada endotelium.
4. Risiko Sangat Tinggi (> 20 poin):
   Pada pasien dengan risiko sangat tinggi, misalnya dengan FED lanjut dan densitas sel endotel yang sudah sangat rendah, operasi katarak tunggal mungkin tidak memadai.
   - Pada mata dengan risiko sangat tinggi, dokter bedah harus mempertimbangkan melakukan prosedur kombinasi (triple procedure), yaitu kombinasi operasi katarak dengan teknik transplantasi endotel seperti Descemet's stripping endothelial keratoplasty (DSEK), Ultrathin Descemet's stripping automated

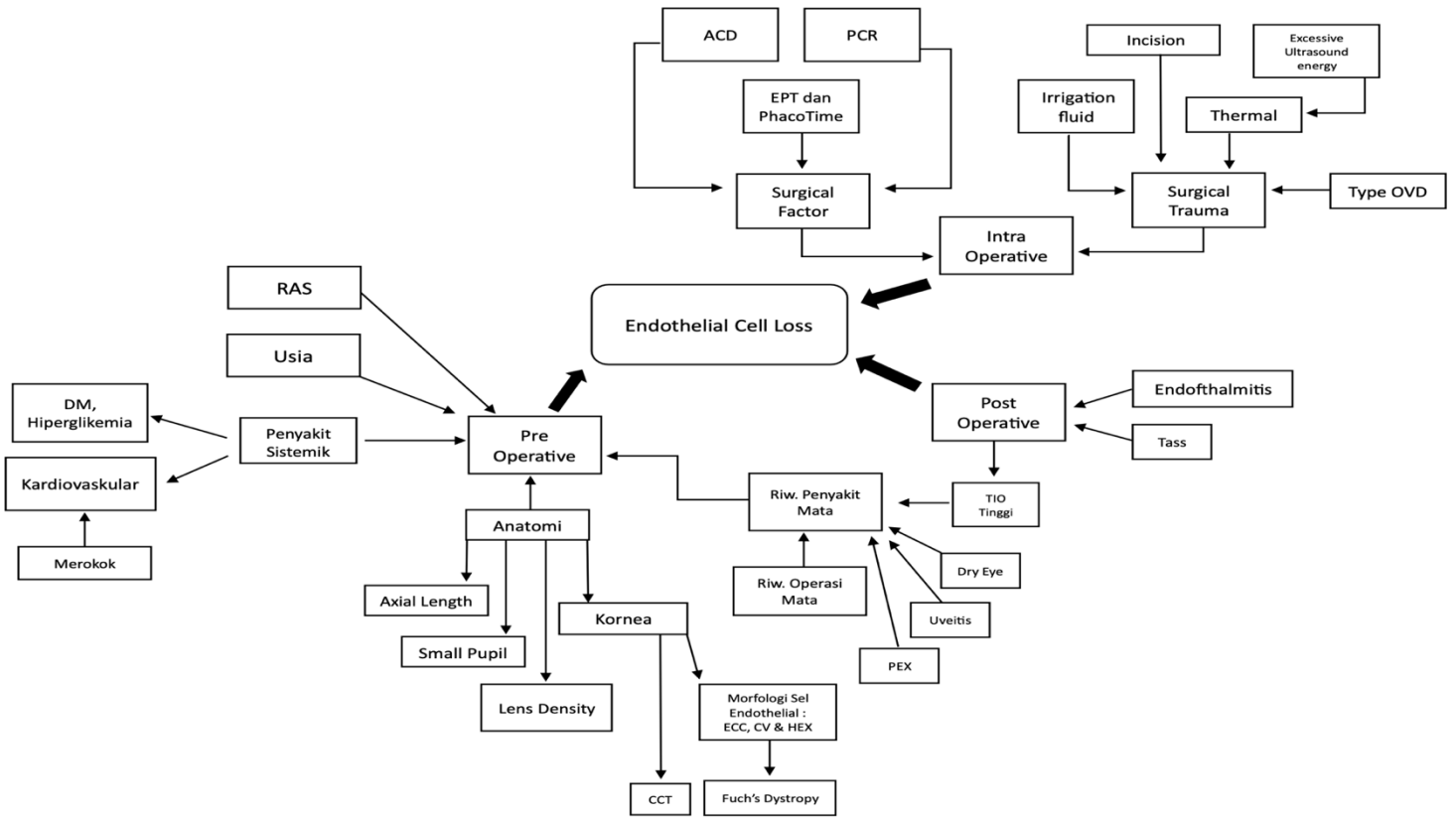
endothelial keratoplasty atau Descemet's membrane endothelial keratoplasty (DMEK).

- Teknik ini tidak hanya mengganti lapisan endotel yang rusak tetapi juga memberikan hasil visual yang lebih baik pada pasien dengan guttata berat atau densitas sel endotel rendah. Yang bertujuan untuk memperbaiki kerusakan endotel yang sudah terjadi dan memberikan hasil klinis yang lebih baik bagi pasien.

Matriks Risiko Endotelium ini menyediakan metode yang terstruktur untuk menilai risiko pra operasi dan membimbing dokter mata dalam menyesuaikan operasi katarak guna melindungi endotelium, sehingga meningkatkan keamanan operasi dan hasil klinis pasien (Gaviria *et al.*, 2017).

2.7 Kerangka Teori

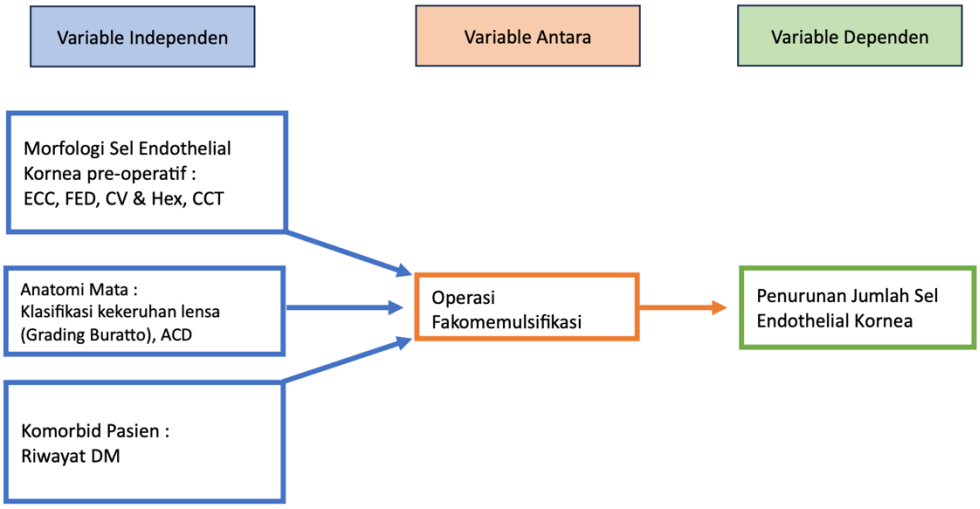
Dalam penelitian ini, kerangka konsep penelitian yang digunakan ditampilkan pada diagram berikut. Diagram ini mencakup sebagian besar variabel yang berperan dalam tingkat penurunan sel endotel. Meski demikian, dalam penelitian ini, kami melakukan pembatasan dengan ruang lingkup sebagaimana diberikan dalam definisi operasional.



Gambar 11 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini, kerangka konsep penelitian yang digunakan ditampilkan pada diagram berikut. Diagram ini mencakup sebagian besar variabel yang berperan dalam tingkat penurunan sel endotel. Meski demikian, dalam penelitian ini, kami melakukan pembatasan dengan ruang lingkup sebagaimana diberikan dalam definisi operasional.



Gambar 12 Kerangka Konsep