

TESIS

**INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA PADA SEL EPITEL
KAPSUL ANTERIOR LENSA DAN HUMOR AKUOS SEBAGAI MEDIATOR
INFLAMASI PADA KATARAK DIABETIK**

*INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN LENS ANTERIOR
CAPSULE EPITHELIAL CELLS AND AQUEOUS HUMOR AS INFLAMMATORY
MEDIATORS IN DIABETIC CATARACT*

CINDY HARTONO

C 025 202 002



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

TESIS

**INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA PADA SEL EPITEL
KAPSUL ANTERIOR LENSA DAN HUMOR AKUOS SEBAGAI MEDIATOR INFLAMASI
PADA KATARAK DIABETIK**

*INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN LENS ANTERIOR
CAPSULE EPITHELIAL CELLS AND AQUEOUS HUMOR AS INFLAMMATORY
MEDIATORS IN DIABETIC CATARACT*

CINDY HARTONO

C 025 202 002



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA PADA SEL EPITEL
KAPSUL ANTERIOR LENSEA DAN HUMOR AKUOS SEBAGAI MEDIATOR INFLAMASI
PADA KATARAK DIABETIK**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

CINDY HARTONO

C025 202 002

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1) PROGRAM
STUDI ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA
PADA SEL EPITEL KAPSUL ANTERIOR LENSEA DAN
HUMOR AKUOS SEBAGAI MEDIATOR INFLAMASI PADA
KATARAK DIABETIK**

Disusun dan diajukan oleh

Cindy Hartono

Nomor Pokok : C025 202 002

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

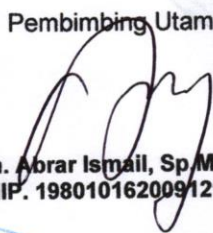
pada tanggal 18 November 2024

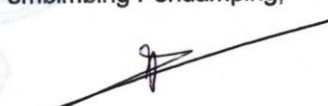
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


Prof. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP. 196112151988032001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


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


Prof. Dr. dr. Haerani 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 “Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor-Alpha pada Sel Epitel Kapsul Anterior Lensa dan Humor Akuos sebagai Mediator Inflamasi pada Katarak Diabetik” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama serta Prof. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun 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. 11 November 2024



Cindy Hartono

C025 202 002

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 **“Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor-Alpha pada Sel Epitel Kapsul Anterior Lensa dan Humor Akuos sebagai Mediator Inflamasi pada Katarak Diabetik”** 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. Eddy Hartono, Sp.OG(K) dan mama saya dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA(K) 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 Prof. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS 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. Berti Julian Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K), DFM, Sp.F dan dr. Hamzah, Sp.M(K) atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Seluruh Staff 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), 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. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, 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.
6. Teman seangkatan saya: dr. Intan, 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.
7. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama 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 dan Nurul Puspita yang selalu membantu.
9. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi sampel dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Makassar, 11 November 2024

Cindy Hartono

INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA PADA SEL EPITEL KAPSUL ANTERIOR LENSA DAN HUMOR AKUOS SEBAGAI MEDIATOR INFLAMASI PADA KATARAK DIABETIK

Cindy Hartono, Muhammad Abrar Ismail, Habibah Setyawati Muhiddin, Burhanuddin Bahar

ABSTRAK

Pendahuluan: Katarak diabetik merupakan penyebab utama gangguan penglihatan pada pasien diabetes yang terjadi pada usia yang lebih muda dan lebih progresif dibanding katarak senilis. Berbagai sitokin proinflamasi telah ditemukan berperan dalam patomekanisme komplikasi diabetes melitus (DM) pada mata. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi *Interleukin-6* dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha* pada sel epitel lesan dan humor akuos pasien katarak diabetik.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional dengan subyek penelitian 33 sampel DM dan 33 sampel non DM. Sampel DM dikelompokkan menjadi tanpa retinopati, dengan retinopati non proliferaatif, dan dengan retinopati proliferaatif. Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada sel epitel lensa dan kadarnya dalam humor akuos diukur menggunakan pemeriksaan immunohistochemistry (IHC) untuk sampel kapsul anterior lensa dan Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) untuk humor akuos

Hasil: Katarak terjadi pada kelompok usia yang lebih muda pada subyek DM ($p=0.043$). Terdapat perbedaan signifikan pada ekspresi IL-6 di sel epitel lensa ($p<0.01$) dan kadar humor akuos yang lebih tinggi ($p<0.01$) kelompok DM dibanding kontrol. Tidak ditemukan perbedaan pada ekspresi TNF- α ($p=0.484$) dan kadar TNF- α ($p=0.145$). Kadar IL-6 dalam humor akuos berkaitan dengan derajat keparah retinopati diabetik ($r=0.544$; $p=0.001$)

Kesimpulan: IL-6 berperan dalam inflamasi kronik lokal intraokular pada katarak diabetik, sehingga dalam melakukan operasi katarak pada pasien DM diperlukan perhatian terhadap kontrol inflamasi.

Kata kunci: Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor Alpha, Katarak Diabetik, Inflamasi, immunohistochemistry, ELISA

INTERLEUKIN-6 AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN LENS ANTERIOR CAPSULE EPITHELIAL CELLS AND AQUEOUS HUMOR AS INFLAMMATORY MEDIATORS IN DIABETIC CATARACT

Cindy Hartono, Muhammad Abrar Ismail, Habibah Setyawati Muhiddin, Burhanuddin Bahar

ABSTRACT

Introduction: Diabetic cataract, as a major cause of visual impairment in diabetes patients, occurs at younger age and progressing faster than in senile cataract. Various pro-inflammatory cytokine have been found to play a role in pathomechanism of diabetic complications in the eye. This study aims to investigate the expression of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in lens epithelial cells and aqueous humor of diabetic cataract patients.

Methods: This was a cross-sectional study with research subjects consist of 33 diabetic cataract patients and 33 senile cataract patients. Diabetic cataract patients were grouped into samples without retinopathy, with non proliferative retinopathy, and with proliferative retinopathy. The expression of IL-6 dan TNF- α in lens epithelial cells and their levels in aqueous humor were examined using immunohistochemistry for lens anterior capsule and Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for aqueous humor.

Results: Cataract occurred at younger age group in diabetic patients ($p=0.043$). There was a significant difference in IL-6 expression in lens epithelial cells ($p<0.01$) and higher aqueous humor levels ($p<0.01$) in diabetic group compared to the control. No difference was found in TNF- α expression ($p=0.484$) or aqueous humor levels ($p=0.145$). IL-6 levels in aqueous humor were associated with severity of diabetic retinopathy ($r=0.544$; $p=0.001$).

Conclusion: IL-6 play a major role in chronic local intraocular inflammation in diabetic cataract. Therefore, attention to inflammation control is necessary when performing cataract surgery on diabetic patients.

Keywords: Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor Alpha, diabetic cataract, Inflammation, immunohistochemistry, ELISA

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Aspek Pengembangan Ilmu	5
1.5.2 Aspek Aplikasi Klinis	5
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Fisiologi Lensa dan Proses Degenerasi.....	6
2.2 Pembentukan Katarak.....	8
2.3 Katarak pada Diabetes Melitus	9
2.4 Interleukin-6 Pada Diabetes Melitus.....	12
2.5 <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (TNF- α) Pada Diabetes Melitus	17
2.6 Pemeriksaan IL-6 dan TNF- α pada Mata Pasien Diabetes Melitus	20
2.7 Proses Pengambilan Kapsul Lensa Saat Operasi Katarak	21
2.8 Kerangka Teori.....	23
2.9 Kerangka Konsep.....	23
BAB III	24
METODE PENELITIAN.....	24
3.1 Desain Penelitian.....	24
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24

3.3 Populasi dan Sampel.....	24
3.4 Perkiraan Besar Sampel	24
3.5 Kriteria Sampel.....	26
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	26
3.5.2 Kriteria Eksklusi	26
3.6 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	26
3.7 Identifikasi Variabel	26
3.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	27
3.9 Sarana Penelitian.....	30
3.10 Prosedur Penelitian	31
3.11 Alur Penelitian.....	34
3.12 Pengolahan dan Analisis Data.....	34
BAB IV	36
HASIL PENELITIAN.....	36
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	36
4.2. Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada Sel Epitel Lensa Katarak Tanpa DM dan Katarak dengan DM	39
4.3. Kadar IL-6 dan TNF- α pada Humor Akuos Katarak Tanpa DM dan Katarak dengan DM	42
4.4. Hubungan Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada Sel Epitel Lensa dengan Derajat Keparahan Retinopati Diabetik	44
4.5. Hubungan Kadar IL-6 dan TNF- α pada Humor Akuos dengan Derajat Keparahan Retinopati Diabetik	44
4.6. Hubungan Kadar IL-6 pada Humor Akuos dan Ekspresi IL-6 pada Sel Epitel Lensa Katarak Diabetik	45
4.7. Hubungan Kadar TNF- α pada Humor Akuos dan Ekspresi TNF- α pada Sel Epitel Lensa Katarak Diabetik	45
BAB V	47
PEMBAHASAN.....	47
BAB VI.....	53
PENUTUP	53
6.1. Kesimpulan.....	53
6.2. Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Demografi Dasar dan Karakteristik Subjek Penelitian	36
Tabel 2. Karakteristik Subjek Pasien Katarak dengan DM Berdasarkan Retinopati.....	38
Tabel 3. Perbandingan Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada Sel Epitel Lensa Katarak Tanpa DM dan Katarak Dengan DM berdasarkan Data Semi Kuantitatif	40
Tabel 4. Perbandingan Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada Sel Epitel Lensa Katarak Tanpa DM dan Katarak Dengan DM berdasarkan Data Kualitatif	40
Tabel 5. Perbandingan Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada Katarak dengan DM Berdasarkan Derajat Retinopati	42
Tabel 6. Kadar IL-6 dan TNF- α pada Katarak tanpa DM dan Katarak dengan DM	43
Tabel 7. Perbandingan Kadar IL-6 dan TNF- α pada Katarak dengan DM Berdasarkan Derajat Retinopati	44
Tabel 8. Perbandingan Rerata Kadar IL-6 dalam Humor Akuos Berdasarkan Ekspresi IL-6 pada Sel Epitel Lensa.....	45
Tabel 9. Perbandingan Rerata Kadar TNF- α dalam Humor Akuos Berdasarkan Ekspresi TNF- α pada Sel Epitel Lensa.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran IL-6 pada inflamasi akut dan kronik.....	14
Gambar 2. Jalur pensinyalan TNF- α	19
Gambar 3. Proses kapsulorheksis menggunakan metode CCC	22
Gambar 4. Kerangka Teori.....	23
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	23
Gambar 6. Gambaran temuan foto fundus berdasarkan grading ETDRS.....	30
Gambar 7. Alur Penelitian	34
Gambar 8. Hasil Pemeriksaan IHC IL-6 pada sel epitel lensa	41
Gambar 9. Hasil Pemeriksaan IHC TNF- α pada sel epitel lensa	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	64
Lampiran 2 Formulir Persetujuan	65
Lampiran 3 Formulir Penelitian.....	66
Lampiran 4 Data Induk Penelitian.....	67

DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
IL	: <i>Interleukin</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
NPDR	: <i>Non-Proliferative Diabetic Retinopathy</i> (Retinopati diabetik non proliferasif)
PDR	: <i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i> (Retinopati diabetik proliferasif)
NF κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-B</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kondisi dimana terjadi peningkatan kadar gula darah akibat ketidakmampuan tubuh memproduksi hormon insulin yang dibutuhkan atau tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi. Terdapat 2 tipe DM, tipe 1 umumnya terjadi pada anak dan dewasa muda, sedangkan tipe 2 ditemukan pada orang dewasa. DM tipe 2 merupakan tipe yang paling umum ditemukan, sekitar lebih dari 90% populasi diabetes di seluruh dunia. *International Diabetic Federation* (IDF) di tahun 2021 melaporkan sekitar 537 juta (10.5%) orang dewasa berusia 20 – 79 tahun di seluruh dunia mengalami diabetes. Di tahun 2030, diperkirakan 643 juta (20%) orang dewasa berusia 20-79 di seluruh dunia akan mengalami diabetes, dan akan meningkat hingga 783 juta (46%) di tahun 2045.(Federation, 2021)

Diabetes melitus adalah suatu penyakit dimana kadar glukosa di dalam darah tinggi karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin secara cukup, sehingga mengakibatkan terjadinya penumpukan gula dalam darah yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Glukosa secara normal bersirkulasi dalam jumlah tertentu dalam darah. Insulin berfungsi untuk memfasilitasi atau mengendalikan kadar glukosa dalam darah dengan mengatur produksi dan penyimpanannya. (Kerner and Brückel, 2014) Terdapat beberapa keadaan yang berpengaruh terhadap terjadinya DM tipe 2, di antaranya terjadi resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Penyebab terjadinya DM tipe 2 adalah kegagalan sel dalam merespon insulin secara normal (resistensi insulin). Penyebab dari resistensi insulin dapat diakibatkan dari obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta akibat degenerasi. Pada DM tipe 2, terjadi defisiensi insulin secara relatif.(Harding et al., 2004, Ozougwu et al., 2013)

Diabetes melitus dan komplikasinya secara cepat menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas paling signifikan di dunia. Pandemi DM telah meluas secara cepat di negara maju dan negara berkembang. DM diperkirakan akan mencapai proporsi epidemik dalam beberapa waktu ke depan. Kondisi ini berpengaruh terhadap peningkatan angka mortalitas dan morbiditas yang disebabkan DM. Manifestasi okular yang dapat terjadi pada DM

antara lain retinopati diabetik, papilopati diabetik, glaukoma, katarak, dan penyakit *ocular surface*. Pasien dengan retinopati diabetik umumnya disertai dengan komorbid katarak yang terjadi lebih awal, dan lebih sering ditemukan pada populasi diabetik.(Sayin et al., 2015, Hovland, 2020)

Kebutaan secara global hingga kini masih disebabkan oleh katarak, yang mengenai sekitar 18 juta penduduk. Pada orang DM, katarak yang terjadi hampir mirip dengan katarak senilis, namun terjadi pada usia lebih muda dan 2-5 kali lebih sering dibandingkan orang normal, sehingga efek penurunan penglihatan mempengaruhi populasi usia kerja. Katarak dianggap sebagai penyebab utama gangguan penglihatan pada pasien diabetes karena angka insiden dan progresivitasnya meningkat pada pasien dengan diabetes melitus. Hubungan antara diabetes dan pembentukan katarak telah ditemukan pada beberapa penelitian epidemiologi klinis dan dasar.(Kiziltoprak et al., 2019)

Peningkatan prevalensi diabetes melitus tipe 1 dan 2 di seluruh dunia telah meningkatkan insidens katarak diabetik. Meskipun operasi katarak, salah satu prosedur bedah mata yang paling banyak dilakukan di seluruh dunia, merupakan terapi yang efektif, penjelasan mengenai patomekanisme untuk memperlambat atau mencegah terjadinya katarak pada pasien diabetes masih menjadi tantangan. Selain itu, pasien dengan diabetes melitus memiliki tingkat komplikasi akibat operasi katarak yang lebih tinggi. Baik diabetes dan katarak mengakibatkan beban ekonomi dan kesehatan yang berat, terutama pada negara berkembang, dimana terapi diabetes belum cukup memadai dan operasi katarak sulit diakses.(Stanga et al., 1999, Tabin et al., 2008)

Beberapa penelitian telah menunjukkan ditemukannya sitokin proinflamasi yang terlibat dalam manifestasi DM pada mata, antara lain *Interleukin-1 β* (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Pada kondisi DM sitokin proinflamasi ini ditemukan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pasien tanpa DM. Selain itu kadarnya juga lebih tinggi pada kondisi retinopati diabetik proliferasi (PDR) dibanding retinopati diabetik non-proliferasi (NPDR) menunjukkan korelasi positif dengan derajat keparahan retinopati diabetik. (Obadă et al., 2022, Feng et al., 2018, Zhang et al., 2020) *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin-6* (IL-6) merupakan mediator inflamasi poten dan juga merupakan mediator angiogenesis yang terlibat pada beberapa organ

dalam kondisi diabetes dan juga berperan dalam vaskulopati dari penyebab lain. IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang mengalami upregulasi pada awal inflamasi. (Jones, 2005) TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang berkaitan erat dengan diabetes. TNF- α meningkatkan kadar ekspresi dari gen sintase nitrit oksida dan *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan mengaktivasi *nuclear actor kappa B* (NF- κ B). Molekul ini berperan dalam mempromosikan respon inflamasi pada retinopati diabetik.(Calle and Fernandez, 2012, Yue et al., 2022)

Kondisi hiperglikemia kronik dapat menyebabkan keadaan inflamasi kronik dan stress oksidatif, sehingga pada manifestasi okular diabetes melitus dapat ditemukan mediator inflamasi seperti kemokin dan sitokin. Inflamasi berperan penting dalam patogenesis komplikasi okular pada DM. Pada model hewan coba dan pasien dengan diabetes, inflamasi derajat ringan dan kronis telah ditemukan pada berbagai tingkat keparahan retinopati diabetik, namun hingga saat ini patogenesis yang pasti masih belum jelas. Katarak diabetik merupakan salah satu komplikasi awal yang ditemukan pada DM, sehingga tingkat inflamasi yang terjadi mungkin dapat menggambarkan kondisi komplikasi retinopati diabetik yang menyertai.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan imunoreaktivitas yang terjadi pada kapsul lensa. Namun, hingga saat ini sebagian besar penelitian yang mengukur kadar ekspresi mediator inflamasi masih menggunakan sampel humor akuos dan vitreous humor dengan menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Oleh karena itu, peneliti berniat untuk meneliti ekspresi mediator inflamasi IL-6 dan TNF- α pada kapsul lensa dengan menggunakan metode *Immunohistochemistry* (IHC) serta kadarnya dalam humor akuos.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi IL-6 pada kapsul lensa katarak dengan DM dibandingkan katarak tanpa DM?

2. Apakah terjadi kadar IL-6 pada humor akuos katarak dengan DM lebih tinggi dibandingkan katarak tanpa DM?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi TNF- α pada kapsul lensa katarak dengan DM dibandingkan katarak tanpa DM?
4. Apakah terjadi kadar TNF- α pada humor akuos katarak dengan DM lebih tinggi dibandingkan katarak tanpa DM?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui ekspresi dan mengukur kadar IL-6 dan TNF- α sebagai mediator inflamasi pada sel epitel lensa dan humor akuos pasien katarak diabetik

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui adanya ekspresi IL-6 dan TNF- α sebagai mediator inflamasi pada sel epitel lensa pasien katarak diabetik
2. Mengetahui perbandingan ekspresi IL-6 dan TNF- α pada sel epitel lensa pasien katarak diabetik tanpa retinopati diabetik, dengan retinopati diabetik non proliferasif, dan dengan retinopati diabetik proliferasif.
3. Mengetahui hubungan ekspresi IL-6 dan TNF- α pada sel epitel lensa dengan derajat keparahan retinopati diabetik
4. Mengetahui nilai ukur kadar IL-6 dan TNF- α sebagai mediator inflamasi pada humor akuos pasien katarak diabetik
5. Mengetahui perbandingan kadar IL-6 dan TNF- α pada humor akuos pasien katarak diabetik tanpa retinopati diabetik, dengan retinopati diabetik non proliferasif, dan dengan retinopati diabetik proliferasif.
6. Mengetahui hubungan kadar IL-6 dan kadar TNF- α pada humor akuos dengan derajat keparahan retinopati diabetik
7. Mengetahui hubungan antara kadar IL-6 pada humor akuos terhadap ekspresi IL-6 pada sel epitel lensa pasien katarak diabetik
8. Mengetahui hubungan antara kadar TNF- α pada humor akuos terhadap ekspresi TNF- α pada sel epitel lensa pasien katarak diabetik

1.4 Hipotesis Penelitian

Ekspresi IL-6 dan TNF- α pada sel epitel lensa dan kadar IL-6 dan TNF- α pada humor akuos lebih tinggi pada pasien katarak dengan DM dibandingkan katarak tanpa DM dan berkaitan dengan derajat diabetik retinopati.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Aspek Pengembangan Ilmu

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah di bidang ilmu pengetahuan khususnya oftalmologi tentang ekspresi IL-6 dan TNF- α pada sel epitel lensa dan humor akuos pasien katarak diabetik.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memperdalam pemahaman mengenai peran IL-6 dan TNF- α sebagai mediator inflamasi yang berperan dalam terjadinya katarak pada pasien dengan DM.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar sekaligus data pendukung penelitian terkait pathogenesis manifestasi okular pada diabetes melitus yang terkait dengan kondisi inflamasi.

1.5.2 Aspek Aplikasi Klinis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memprediksi risiko terjadinya komplikasi DM pada mata.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menemukan *biomarker* yang dapat menjadi prediktor diagnostik, terapeutik, dan prognostik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fisiologi Lensa dan Proses Degenerasi

Lensa kristalina merupakan struktur berbentuk elips yang transparan dan avaskular yang membantu menfokuskan berkas cahaya tepat di retina . Lensa berada di bilik mata belakang, anterior dari rongga vitreous dan posterior dari iris. Lensa digantung dari korpus siliaris di sekitarnya oleh serabut zonular. Lensa bersifat bikonfeks, dengan permukaan posteriornya memiliki kurvatura yang lebih cembung. Radius kurvatura anterior berukuran 8 hingga 14 μm , dan radius permukaan kurvatura posterior berukuran 5 hingga 8 μm . Ketebalan dari lensa yang tidak berakomodasi adalah 3.5 hingga 5 mm dan bertambah 0.02 mm tiap tahunnya selama kehidupan. Diameter lensa merupakan pengukuran dari nasal ke temporal, dan pada bayi berukuran 6.5 mm. Diameternya mencapai 9 mm saat remaja dan tidak berubah signifikan seiring pertambahan usia. Ekuator lensa merupakan diameter terbesar lensa pada lokasi antara dua kutub.(Remington, 2012)

Fungsi utama dari lensa adalah untuk membiaskan cahaya sehingga penting bagi lensa untuk mempertahankan transparansinya. Transparansi lensa dapat tercapai karena sifat lensa yang avaskular, jumlah organel sel yang sedikit pada jalur cahaya, serabut lensa yang tersusun teratur, dan jarak yang pendek antara komponen indeks yang berbeda relatif terhadap panjang gelombang cahaya. Karena aktivitas metabolik luas yang terjadi pada epitel anterior menjaga fungsi sel dan serabut lensa, dan regio pre-ekuatorial memiliki aktivitas mitosis yang tinggi, maka sebagian besar jumlah energi digunakan oleh sel ini. Karena sel bersifat avaskular, sebagian besar nutrient didapatkan dari humor akuos di sekitarnya, dengan sedikit kontribusi dari vitreous. Oleh karena itu, epitel lensa merupakan tempat utama terjadinya mekanisme transport (seperti pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$) yang menjaga keseimbangan elektrolit. Glikolisis anerobik merupakan sumber energi yang dibutuhkan untuk metabolisme seluler dan replikasi seluler yang terjadi dalam lensa. Radikal bebas merupakan hasil tambahan dari proses metabolik yang normal, namun absorpsi sinar *ultraviolet* (UV) juga dapat menyebabkan perubahan oksidatif dalam jaringan yang menyebabkan pembentukan radikal bebas. Radikal bebas dapat mengganggu proses seluler dan menyebabkan kerusakan seluler.(Remington, 2012, TROKEL, 1962)

Kapsul lensa pertama kali ditemukan pada awal perkembangan embriologi dan secara komplit membungkus serabut lensa awal. Setelah lahir, epitel lensa anterior dan serabut lensa posterior secara kontinu mengeluarkan dan menumpuk matriks ke dalam bagian dalam kapsul. Ketika lensa bertumbuh selama kehidupan, kapsul juga bertambah luas. Kapsul ini bersifat permeabel terhadap cairan dan zat terlarut kecil dan protein yang dibutuhkan untuk pertumbuhan dan fungsi lensa. Kapsul lensa berperan sebagai tempat untuk akumulasi molekul dan faktor pertumbuhan yang mempromosikan dan meregulasi proses lensa, seperti proliferasi, migrasi, dan diferensiasi. (Danysh and Duncan, 2009)

Komposisi lensa terdiri atas 65% hingga 70% air dan 30% hingga 35% protein; dimana korteks mengandung air yang lebih tinggi (73% hingga 80%) dibanding nukleus (68%). Indeks refraksi korteks sebesar 1.38, sementara nukleus 1.41. Protein lensa yang larut air disebut sebagai kristalin, dan protein yang tidak larut termasuk protein pembentuk membran sel dan sitoskeleton. 80% hingga 90% protein yang terkandung dalam lensa merupakan kristalin yang larut air; yang mana kadar ini tiga kali lipat lebih tinggi dari sel biasanya. (Remington, 2012) Lensa kristalina berasal dari famili alfa atau *superfamily* beta/gamma. Interaksi antara kristalina, khususnya alfa-Kristalina, menghasilkan fenomena yang berkontribusi terhadap transparansi lensa, dan memberikan lensa indeks refraksi yang lebih tinggi dibanding cairan sekitarnya. Alfa-kristalina merupakan molekul penghantar, dan berfungsi menstabilkan protein beta dan gamma, mencegah protein ini dari perubahan kimia dan membentuk agregat. Ketika kristalina mengalami agregasi, protein ini akan mengalami perubahan densitas, menjadi tidak larut air, dan pada ukuran tertentu mengakibatkan penghamburan cahaya. (Truscott, 2009, Takemoto and Sorensen, 2008)

Metabolisme lensa berasal dari glukosa di humor akuos dan karena kadar oksigen yang rendah di lingkungan sekitar lensa, 70% produksi ATP berasal dari jalur metabolisme anaerob. glikolisis aerobik dan siklus Krebs terbatas pada epitel atau serabut superfisial yang masih memiliki mitokondria. Aktivitas ATP lebih tinggi pada sel epitel dan serabut baru korteks di sekitar ekuator dan aktivitasnya lebih rendah di area dekat kutub. Tidak ditemukan aktivitas ATP pada nukleus lensa dan serabut nukleus tidak mampu mensintesis protein. (Delamere and Tamiya, 2004)

Lensa terus bertumbuh sepanjang kehidupan. Perubahan terjadi pada fisiologi lensa ketika serabut lensa yang matur kehilangan organel selulernya. Kondisi ini terjadi bersamaan dengan penurunan transport ion, nutrisi, dan antioksidan, yang dapat menyebabkan kerusakan yang berperan dalam pembentukan katarak. Dengan bertambahnya usia, terjadi peningkatan permeabilitas membran serabut lensa dan pompa ion tidak mampu mengkompensasi, sehingga keseimbangan ion menjadi terganggu. Sirkulasi yang terjadi dalam lensa mengalami perubahan dan restriksi aliran air dan *glutathione* terjadi pada dinding korteks/nukleus. Perubahan yang signifikan terjadi pada *aquaporin*, sehingga mengganggu aliran air. (Remington, 2012, Korlimbinis et al., 2009)

Jumlah alfa-kristalin yang larut dalam air akan menurun seiring dengan bertambahnya usia, dan pada usia 45 tahun umumnya tidak ditemukan adanya alfa-kristalin dalam nukleus lensa. Karena alfa-kristalin berfungsi untuk mencegah kristalin lainnya membentuk agregasi, maka kondisi ini akan menyebabkan agregat yang tidak larut air akan meningkat seiring bertambahnya usia. Beberapa komponen sitoskeleton juga mengalami penghancuran. (Berthoud and Beyer, 2009, Friedrich and Truscott, 2009)

2.2 Pembentukan Katarak

Beberapa mekanisme dianggap menyebabkan pembentukan katarak, termasuk ketidakseimbangan cairan dan ion, kerusakan oksidatif, modifikasi protein, dan gangguan metabolik. (Jobling and Augusteyn, 2002) Gangguan regulasi cairan dapat berasal dari disfungsi pompa ionik dan/atau peningkatan permeabilitas membran yang mengakibatkan akumulasi cairan. Jika aktivitas pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ menurun secara signifikan, peningkatan Natrium dalam sitoplasma akan disertai influx cairan, sehingga serabut lensa akan membengkak dan transparansinya berkurang. (Delamere and Tamiya, 2004) Peningkatan kadar kalsium sitoplasma juga berkaitan dengan hilangnya transparansi. Akumulasi cairan antar serabut dapat membentuk vakuol yang menyebabkan gangguan susunan serabut lensa dan meningkatkan penghamburan cahaya. (Vavvas et al., 2002) Radiasi *ultraviolet* dan kerusakan oksidatif sebagai hasil akumulasi radikal bebas mempengaruhi fungsi seluler, merusak DNA lensa, menyebabkan modifikasi protein, dan agregasi kristalin berat molekul tinggi, yang mana semuanya dapat mengakibatkan penghamburan cahaya. Alfa-kristalin yang berfungsi menstabilkan beta/gamma kristalin, akan menghilang dari nukleus lensa pada usia 40 tahun. Ketika kadar alfa-kristalin

menurun, agregat akan berakumulasi dan seiring waktu akan membentuk kekeruhan yang menghamburkan cahaya.(Sweeney and Truscott, 1998)

Askorbat dan *glutathione* dan memberikan proteksi dari kerusakan radikal bebas dan mencegah modifikasi protein. Penurunan kadar *glutathione* mengakibatkan kerusakan oksidatif pada membran dan protein. Penurunan kadar *glutathione* berkaitan dengan pembentukan katarak. Sebuah *barrier*, yang terletak antara permukaan korteks dan nukleus diketahui mencegah aliran molekul kecil dari korteks ke dalam nukleus dan mungkin berperan dalam penurunan *glutathione* dalam nukleus. Modifikasi *connexins* pada *gap junctions* menyebabkan gangguan komunikasi antar serabut dan mungkin merupakan salah satu penyebab *barrier* ini.(Berthoud and Beyer, 2009, Sweeney and Truscott, 1998, Truscott, 2000)

2.3 Katarak pada Diabetes Melitus

Katarak merupakan kekeruhan yang terbentuk pada lensa jernih, yang bervariasi dari parsial hingga komplit. Kondisi ini menurunkan transparansi lensa, yang menurunkan tajam penglihatan pada pasien, dan menyulitkan oftalmologis untuk melihat bagian posterior mata dan menenghambat terapinya, seperti fotokoagulasi retina. Katarak diabetik dianggap merupakan penyebab gangguan penglihatan utama pada pasien DM akibat insidens dan progresivitasnya yang meningkat pada kondisi DM.(Harding et al., 1993) Beberapa penelitian menunjukkan bahwa katarak terjadi tiga hingga empat kali lipat pada pasien dengan diabetes di bawah usia 65 tahun, dan dua kali lipat pada pasien berusia lebih dari 65 tahun. Faktor risiko utama yang mempengaruhi antara lain durasi diabetes yang panjang dan kontrol metabolik yang buruk. (Klein et al., 1985, Ederer et al., 1981)

Jenis katarak yang paling banyak ditemukan pada populasi diabetes adalah sama seperti jenis katarak senilis, namun cenderung terjadi lebih dini dan progresivitasnya lebih cepat dibandingkan populasi non diabetes. Terdapat tiga jenis katarak, yaitu kortikal, nuclear, dan subkapsular posterior. Masing-masing dapat berdiri sendiri, atau lebih seringnya terjadi secara bersamaan. Olafssdottir et al. menunjukkan prevalensi katarak kortikal, subkapsular posterior, dan nuklear adalah sebesar 65.5%, 42.5%, dan 48.0% pada populasi DM tipe 2.(Olafsdottir et al., 2012) Sebaliknya, Srinivasan et al. menunjukkan prevalensi katarak nuklear, kortikal, dan subkapsular posterior adalah sebesar 55.2%, 25.7%, dan 7.3% pada populasi DM tipe 2.(Srinivasan et al., 2017).

Kemunculan katarak kortikal biasanya tidak berhubungan dengan fluktuasi kadar gula darah, sementara katarak subkapsular posterior biasanya berkaitan dengan kontrol glikemia yang buruk.(Olafsdottir et al., 2012, Richter et al., 2012)

Patogenesis katarak diabetik hingga kini masih belum diketahui secara pasti dan masih menjadi topik dalam penelitian. Penting diketahui bahwa patomekanisme perubahan diabetes pada lensa berbeda dari komplikasi diabetes pada jaringan retina, serabut saraf perifer, ataupun jaringan atau organ lainnya. Hal ini dikarenakan sifat lensa yang avaskular, dan disuplai dengan nutrisi dan oksigen lewat humor akuos.

Ketika kadar glukosa dalam darah meningkat, jumlah glukosa dalam humor akuos juga meningkat, sehingga kadarnya dalam lensa juga meningkat. Heksokinase kemudian dihambat dalam mekanisme umpan balik oleh produk glikolisis, sementara jalur sorbitol menjadi jalur utama yang digunakan untuk metabolisme glukosa. *Aldose reductase*, yang mereduksi glukosa menjadi sorbitol, merupakan enzim utama dalam siklus ini. Enzim *sorbitol dehydrogenase* kemudian mengkatalisis konversi sorbitol menjadi fruktosa. Namun, akibat afinitas enzim *sorbitol dehydrogenase* yang rendah, sebagian besar sorbitol terakumulasi dalam lensa sebelum diubah lebih lanjut. Sifat ini, dikombinasikan dengan permeabilitas lensa yang buruk terhadap sorbitol, menyebabkan deposisi sorbitol dalam lensa. Peningkatan akumulasi sorbitol dan kadar fruktosa yang rendah dalam lensa menyebabkan efek hiperosmotik, sehingga cairan bergerak ke dalam lensa untuk menyeimbangkan gradien osmotik. Pada awalnya, pompa lensa yang dependen-energi mampu mengkompensasi, namun lama-kelamaan mengalami dekompensasi, sehingga terjadi likuefaksi dan pembengkakan serabut lensa, sehingga terjadi degenerasi dan kekeruhan. Oishi et al. menunjukkan korelasi positif antara kadar *aldose reductase* dalam sel darah merah pasien di bawah 60 tahun, dengan diabetes, yang mengalami katarak subkapsular posterior. (Abdul Nasir et al., 2017, Kumar et al., 2022, Haroon et al., 2021, Oishi et al., 2006)

Selain jalur polyol, bukti keterlibatan stress oksidatif dalam katarak diabetik juga telah diteliti. Hiperglikemia menyebabkan auto-oksidasi glukosa dan glikasi non-enzimatik, sebagai glikooksidasi, sehingga terjadi produksi berlebihan radikal oksigen dalam lensa. Glikasi non-enzimatik protein lensa memicu pembentukan *Advanced Glycation End Products*. Glikasi mempengaruhi konformasi dan stabilitas protein, memicu agregasi

protein dan *cross-linking*, dan meningkatkan kerentanan terhadap proteolysis. Pada saat pembentukan AGEs, *reactive oxygen species* (ROS) juga terbentuk. Lebih lanjut, ikatan AGEs ke reseptor spesifik untuk AGEs (RAGES) di permukaan sel mengaktifasi NADPH oksidase (NOX) dan NF- κ B menjadi sinyal tambahan untuk pembentukan ROS intraseluler. Karena pembentukan AGEs tidak dapat dikembalikan, sehingga ketika hiperglikemia membaik, akumulasinya di lensa akan tetap berlanjut membentuk stress oksidatif. AGEs terbentuk di epitel dan serabut lensa. Ketika terjadi kerusakan molekuler pada kristalin terjadilah pembentukan katarak.(Chen et al., 2022, Zych et al., 2020, Hong et al., 2000, Mrugacz et al., 2023)

Pembentukan radikal bebas menyebabkan kerusakan DNA, oksidasi protein, dan peroksidasi lipid, menyebabkan peningkatan jumlah protein tidak larut air. Jalur polyol juga merupakan mediator stress oksidatif. Mekanisme yang berkontribusi dalam stress oksidatif adalah penggunaan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) selama konversi glukosa menjadi sorbitol dengan bantuan *aldose reductase*. Penurunan NADP mengganggu pertahanan anti-oksidan karena diperlukan untuk pembentukan glutathione (GSH) dari *glutathione disulfide* (GSSG), dan GSH berperan secara tidak langsung sebagai *scavenger* primer dari radikal bebas dalam lensa. Selain itu, stress oksidatif terbentuk selama konversi sorbitol menjadi fruktosa oleh SDH. Pada tahap ini, kofaktor NAD⁺ direduksi menjadi NADH oleh SDH. NADH merupakan substrat untuk oksidase NADH, memicu produksi anion superoksida.(Chung et al., 2003, Sevin et al., 2021)

Kadar glukosa yang berlebihan dapat mengganggu rantai transport electron dalam mitokondria. Oleh karena itu, mitokondria dalam sel epitel lensa juga merupakan sumber ROS lain dalam lensa. Peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi juga telah diteliti dalam sel epitel pasien diabetes dibanding non-diabetes. Penelitian oleh Turan menunjukkan adanya peningkatan imunoreaktivitas MMP-2 dan ICAM-1 pada sel epitel lensa pada pasien DM, terutama dengan retinopati diabetik. Penelitian oleh Lim et al. menunjukkan caspase 8 dan p53 mengalami overekspresi pada katarak diabetik. Penelitian oleh Bessa et al. juga menunjukkan kadar ALR, iCAM-1, dan VEGF pada kapsul anterior lensa pasien diabetik secara signifikan lebih tinggi dibanding nondiabetik. Selain itu, kadar mediator inflamasi dalam humor akuos juga dapat mengalami perubahan. Gao et al. menunjukkan Kadar TGF-B1 dan TGF-B2 di humor akuos pasien katarak diabetik lebih tinggi dari katarak

senil, Kondisi inflamasi akibat diabetes ini akan menyebabkan malfungsi mitokondria, memicu stress oksidatif, yang kemudian menyebabkan terjadinya apoptosis, memicu proses kataraktogenesis.(Turan and Turan, 2022, Lim et al., 2014, Bessa et al., 2018)

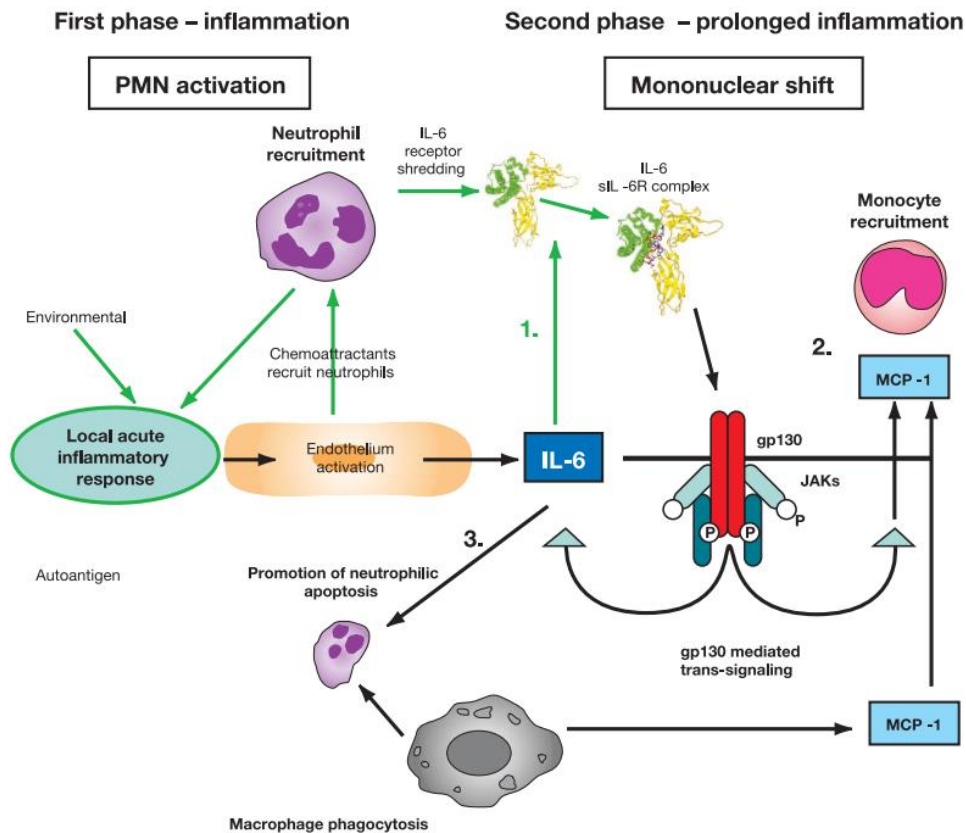
Autofagi merupakan proses penting untuk menjaga homeostasis dari suatu sel, jaringan, dan organ, terutama di mata, termasuk kornea, retina, dan lensa. Gangguan fluks autofagi pada sel epitel lensa dan serabut lensa dapat menyebabkan pembentukan katarak, termasuk katarak diabetik. Penelitian oleh Ma et al. menunjukkan penurunan aktivitas autofagi pada sel epitel lensa tikus diabetik dan sel yang distimulasi dengan konsentrasi glukosa tinggi. Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya suatu kondisi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), yang bertanggung jawab terhadap sel epitel lensa yang kehilangan polaritas dan *tight junction*, yang terjadi pada model tikus dengan katarak diabetik, dan kadar glukosa yang tinggi memicu EMT terjadi *in vivo* dan *in vitro*. EMT merupakan transdiferensiasi sel epitel menjadi sel mesenkimal dengan aktivasi *biomarker* mesenkimal seperti α -smooth muscle actin (α -SMA) dan inhibisi *biomarker* sel epitel seperti E-cadherin. Abnormalitas pada proses EMT memicu pembentukan sel epitel lensa dengan sifat fenotipik sel mesenkimal dengan peningkatan kapasitas migrasi, resistensi terhadap apoptosis, dan produksi komponen matriks ekstraseluler dalam jumlah besar, yang berkontribusi dalam pembentukan katarak. Beberapa penelitian telah meneliti mengenai autofagi dan EMT. Di satu sisi, autofagi diperlukan untuk menjaga pertahanan sel selama EMT. Namun, autofagi juga dapat memblok EMT dan mencegah sel dari mendapatkan sifat mesenkimal.(Kalluri and Neilson, 2003, de longh et al., 2005, Shirai et al., 2018)

2.4 Interleukin-6 Pada Diabetes Melitus

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam berbagai proses inflamasi dengan lewat kontrol diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis sel. Sebesar 10-35% IL-6 dihasilkan dari jaringan adiposa. Monosit, sel endotel, fibroblast, dan sel imun merupakan sumber utama dari produksi IL-6.(Lagathu et al., 2003) Produksi IL-6 yang ireguler mengakibatkan inflamasi derajat ringan yang berkaitan kuat dengan berbagai penyakit inflamasi. (Hodge et al., 2005). Pensinyalan IL-6 melalui ikatan membran dengan reseptor IL-6 disebut sebagai "*classical signaling*". Pensinyalan IL-6 juga ditemukan pada sel yang tidak mengekspresikan ikatan membran dengan reseptor IL-6 melainkan melalui

reseptor IL-6 yang *soluble* (sIL-6R) yang disebut sebagai “*trans-signaling*”. Beberapa literatur mengatakan bahwa *classical signaling* IL-6 bersifat sebagai anti inflamasi, sementara *trans-signaling* memicu efek pro-inflamasi dari IL-6 (Sharma, 2021). IL-6 berperan dalam inflamasi akut dan kronik lewat interaksi dengan dengan berbagai respon inflamasi. IL-6 merangsang produksi protein fase akut sebagai respon terhadap stimulus, bergantung pada sifat atau lokasi dari inflamasi. Pola produksi sitokin dan respon fase akut berbeda pada kondisi inflamasi yang berbeda. Perubahan fase akut menunjukkan adanya inflamasi dengan intensitas tinggi. IL-6 juga memegang peranan penting dalam konversi inflamasi akut menjadi kronik.(Gabay, 2006, Scheller et al., 2011)

Kompleks IL-6 dan *soluble* IL-6 receptor *alpha* (sIL-6R α) dapat mengaktivasi sel endotel untuk mensekresikan IL-8 dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 dan memicu ekspresi molekul adhesi. Secara khusus, aktivasi IL-6 sel endotel terjadi *in vivo*, meskipun sel ini, seperti sel stromal lainnya, mengekspresikan gp130 *transducing* protein dari kompleks reseptor IL-6 namun bukan subunit pengikat *ligand* 80 kDa, IL-6R α . Pada *in vitro*, aktivasi ini hanya dapat terjadi ketika IL-6 dikombinasikan dengan rekombinan *soluble* IL-6R α . Kombinasi sIL-6R α dengan IL-6 mengikat gp130 pada membran sel stroma, dan mengaktivasi sel ini melalui mekanisme yang disebut *trans-signalling* (Gambar 1).(Romano et al., 1997, Desgeorges et al., 1997, Hurst et al., 2001)



Gambar 1. Peran IL-6 pada inflamasi akut dan kronik (Gabay, 2006)

Kompleks IL-6/IL-6R α berperan dalam transisi dari neutrofil menjadi monosit dalam inflamasi. Transisi dari neutrofil menjadi akumulasi monosit mungkin terjadi akibat perubahan dari jenis *chemokine* yang dihasilkan oleh sel stromal, makrofag inflamatorik atau neutrofil. Neutrofil yang distimulasi oleh sitokin inflamasi selama beberapa jam akan secara selektif menghasilkan MCP-1 dan bukan IL-8. Akumulasi MCP-1 tidak mengakibatkan desensitisasi sel dan menyebabkan rekrutmen monosit yang lambat. Aktivasi endotel atau sel stroma oleh molekul proinflamasi menyebabkan sekresi faktor pengaktivasi platelet, IL-8 dan IL-6, dan ekspresi molekul adhesi leuko-endothelial. *Chemoattractants* yang berasal dari endotel atau sumber lainnya, merekrut neutrophil dan memicu pelepasan IL-6R α dari membrannya. Kombinasi IL-6R α dengan IL-6 memungkinkan ligase terhadap gp130 pada membran sel endotel dan meningkatkan sekresi IL6 dan MCP-1 sel endotel, menyebabkan transisi dari rekrutmen neutrophil menjadi monosit. Pensinyalan IL-6 melalui sIL-6R α mengontrol infiltrasi leukosit. Penelitian *in vitro* mengkonfirmasi bahwa proses yang dimediasi sIL-6R α meregulasi ekspresi *chemokine* dan molekul adhesi. IL-6 mengatur respon imun dengan mengatur

rekrutmen, aktivasi, dan pembersihan apoptosis subpopulasi leukosit individu, seperti neutrofil, monosit, dan limfosit.(Hurst et al., 2001, Marin et al., 2001, Yamashiro et al., 1999, Jones et al., 2005)

Apoptosis neutrofil mengekspresikan antigen membran baru yang dikenali oleh berbagai reseptor pada makrofag yang menyebabkan fagositosis. Fagositosis polimorfonuklear neutrofil yang apoptosis meningkatkan sekresi *transforming growth factor- β* dan MCP-1, serta menurunkan produksi IL-8, mengakibatkan perubahan *chemokine* yang mendukung rekrutmen monosit. Ketika neutrofil berkurang dari lokasi inflamasi, monosit darah sebaliknya berakumulasi dan berdiferensiasi menjadi makrofag inflamasi, yang menyelesaikan fagositosis dan destruksi agen yang rusak. Monosit dan makrofag kemudian meninggalkan nodus limfatik setelah beberapa hari. Selama proses migrasi, monosit berdiferensiasi menjadi sel dendritik, mengakibatkan upregulasi ekspresi membran antigen HLA kelas II, dan mendapat molekul kostimulatorik seperti CD80 dan CD86. Sel ini kemudian mempresentasikan *peptide* antigen ke limfosit, menghasilkan respon imun.(Bellingan et al., 1996, Randolph et al., 1998)

Kerja IL-6 dalam mengembalikan kondisi homeostasis menunjukkan bahwa IL-6 bekerja untuk mengontrol respon inflamasi jaringan. Pengeluaran IL-6 tidak hanya memicu reaksi fase akut, melainkan juga terjadinya respon imun selular dan humoral yang spesifik, termasuk diferensiasi sel-B, sekresi immunoglobulin, dan aktivasi sel T. Perubahan utama dari inflamasi akut ke kronik adalah rekrutmen monosit ke area inflamasi. IL-6 berperan penting dalam transisi antara inflamasi akut dan kronik.(Kaplanski et al., 2003)

Ketika IL-6 berikatan dengan soluble IL-6 receptor (sIL-6R) di membran akan memicu proses *trans-signaling* yang berperan dalam proses inflamasi, yang kemudian membentuk kompleks dengan gp130. Ketika sinyal IL-6R diinisiasi, dua jalur *downstream* utama mengalami aktivasi, yaitu *Janus kinase (JAK) signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)* dan *JAK-SH2 domain tyrosine phosphatase 2 (SHP2)-mitogen-activated protein (MAP) kinase*. JAK akan mengaktivasi fosforilasi STAT3 dan pembentukan homodimer STAT3. Kompleks ini kemudian translokasi ke dalam nukleus, yang akan memicu ekspresi dari gen yang responsive terhadap IL-6, contohnya protein fase akut. Kaskade MAP-kinase difasilitasi lewat ikatan SHP2 terhadap gp130 terfosforilasi pada tyrosine 759 yang mengaktivasi MAP kinase yang menfosforilasi dan aktivasi

berbagai faktor transkripsi.(Naka et al., 1997) Famili MAPK terdiri dari tiga subfamily, yaitu extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1 dan 2, c-Jun N-terminal kinase (JNK), dan p38 MAPK. MAPK klasik, yaitu ERK, umumnya teraktivasi sebagai respon terhadap faktor pertumbuhan, sementara JNK dan p38 teraktivasi lewat berbagai kondisi stress. MAPK diketahui terlibat dalam berbagai proses seluler seperti diferensiasi sel, proliferasi, apoptosis, inflamasi, respon stress, dan pertahanan imun. Beberapa penelitian telah menelusuri hubungan antara jalur MAPK dan patofisiologi pada lensa lewat penelitian in vitro menggunakan sel epitelial lensa. Meskipun hingga saat ini sebagian besar belum dapat menarik kesimpulan secara langsung, namun beberapa penelitian telah menunjukkan adanya efek apoptosis sel epitelial lensa akibat stress oksidatif yang dipicu oleh jalur MAPK.(Moustardas et al., 2023). Penelitian oleh Liu et al. menunjukkan peranan jalur MAPK lewat aktivasi ERK yang dapat memicu autofagi sehingga menyebabkan terjadinya katarak.(Liu et al., 2017)

Aktivasi STAT3 oleh IL-6 berperan sebagai upstream regulator dari NF- κ B yang mempromosikan transduksi pensinyalan dari NF- κ B di tingkat inti sel. NF- κ B merupakan faktor transkripsi nuclear proinflamasi yang poten dan dianggap sebagai mediator utama dari respon imun dan inflamasi, terutama pada inflamasi kronik.(Li and Verma, 2002) IL-6 merupakan faktor utama yang menghubungkan jalur pensinyalan NF- κ B dengan STAT3, yang mana IL-6 dan ligannya akan mengaktivasi STAT3 dan gen target NF- κ B mengkode IL-6.(Hu et al., 2021) NF- κ B yang merupakan modulator mayor berperan dalam apoptosis, perkembangan mata, reaksi inflamasi, reaksi stress dan degradasi protease, serta reaksi reduksi-oksidasi. Selain memicu pengeluaran mediator inflamasi pada epitel lensa, NF- κ B juga berperan langsung menyebabkan apoptosis dari sel epitel lensa dan mengakibatkan terjadi katarak.(Yang et al., 2006)

Peningkatan kadar IL-6 dalam humor akuos atau cairan vitreus ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan retinopati diabetik proliferaatif dibanding pasien non diabetik. IL-6 secara tidak langsung dapat mengakibatkan permeabilitas vaskular dan angiogenesis dengan memicu ekspresi VEGF. Beberapa penelitian menunjukkan IL-6 memicu respon inflamasi pada mata yang disertai dengan kerusakan *blood ocular barrier*, yang terdeteksi lewat peningkatan kadar protein baik dalam humor akuos maupun cairan vitreous.(Hoekzema et al., 1992, Funatsu et al., 2002)

Peningkatan kadar IL-6 juga banyak ditemukan pada pasien katarak diabetik. Penelitian oleh Zhu et al. menunjukkan kadar IL-6 yang secara signifikan lebih rendah pada kelompok katarak non diabetik dibandingkan katarak diabetik. Kadar HbA1c dan *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) memiliki korelasi yang positif dengan IL-6, yang mengindikasikan ketika kadar gula darah meningkat terjadi pula perubahan kadar IL-6 dalam humor akuos yang memicu terjadinya katarak. IL-6 memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi sekaligus meningkatkan imunitas dalam humor akuos. IL-6 yang dikeluarkan oleh kelenjar autokrin dan parakrin lokal dalam mata memiliki dua peran yaitu mempromosikan proliferasi sekaligus apoptosis sel epitel lensa, memberikan efek regulasi. (Zhu et al., 2019)

Chen et al. melakukan penelitian kuantitatif terhadap kadar ekspresi sitokin proinflamasi pada sampel humor akuos katarak diabetik dibandingkan dengan katarak senil menggunakan *multiplexed antibody assay*. Kadar ekspresi IL-6 kemudian diperiksa lebih lanjut menggunakan ELISA dan analisis *western blot*. Penelitian ini menunjukkan kadar ekspresi IL-6 pada katarak diabetik secara signifikan lebih tinggi dibandingkan katarak senil. Kadar ekspresi sIL-6R juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien katarak diabetik dibandingkan katarak senil. IL-6 mungkin berperan penting dalam pembentukan katarak diabetik melalui *trans signal transduction* yang dipicu oleh sIL-6R. Peran utama IL-6 adalah untuk mengamplifikasi respon inflamasi dengan mengaktifasi jalur *trans-signaling*. (Xu et al., 2021, Chen et al., 2023)

2.5 Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Pada Diabetes Melitus

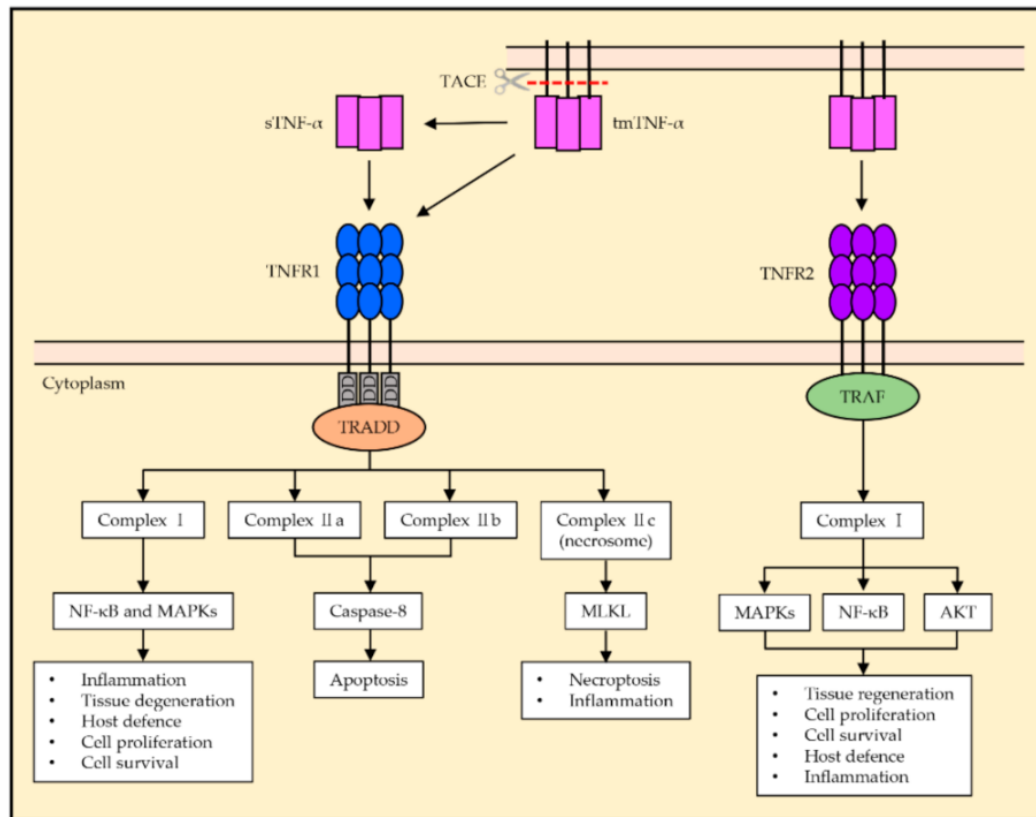
Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) merupakan salah satu *adipocytokine* yang bekerja pada inflamasi sistemik dan menstimulasi reaksi fase akut. TNF- α utamanya disekresikan oleh makrofag, dan berbagai sel lainnya termasuk adiposit (Moller, 2000). TNF- α merupakan sitokin multipotent yang bekerja dalam apoptosis, diferensiasi, dan rekrutmen sel. TNF- α dengan bantuan TNFR-1 memegang peranan penting dalam mengaktifasi dan merekrut sel imun untuk memicu inflamasi. TNF- α mengaktifasi jalur transkripsional yang memicu stress oksidatif, dan kemudian stress dan inflamasi ini akan berinteraksi satu sama lain untuk mempromosikan degenerasi sel. Aktivitas pro-inflamasi yang dipicu oleh TNF- α juga memicu pembentukan *prostaglandin* dan induksi COX-2. Pada respon inflamasi kronik, TNF- α juga mengaktifasi berbagai *caspase* yang

menyebabkan apoptosis sel yang mengalami inflamasi.(Ehlers, 2003, Fischer and Maier, 2015, Sprague and Khalil, 2009)

Setelah diproduksi dan dikeluarkan di dalam aliran darah, TNF- α berikatan dengan dua reseptor utamanya, yaitu reseptor 1 TNF (TNF-R1) dan reseptor 2 TNF (TNF-R2). TNF-R1 berperan dalam sebagian besar aktivitas TNF- α , sebagai reseptor yang hampir ditemukan di seluruh jenis sel yang langsung berikatan dengan TNF- α . TNF-R2, sebaliknya, awalnya diekspresikan secara intensif oleh sel T dan sel endotel, untuk respon yang cepat dan efisien melalui rekrutmen atau inhibisi jenis sel tertentu jika diperlukan, seperti limfosit atau turunan *clastic*.(Hsu et al., 1996, Schall et al., 1990, Santee and Owen-Schaub, 1996)

Aktivasi TNFR1 dapat memicu pembentukan berbagai kompleks pensinyalan yang berbeda yang disebut sebagai kompleks I, IIa, IIb, dan IIc, yang mengakibatkan respon seluler yang berbeda. Selama pembentukan kompleks I, TNFR1 yang teraktivasi berikatan dengan TNFR1-associated death domain (TRADD), diikuti oleh penggabungan dan interaksi berbagai komponen, termasuk *receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1* (RIPK1), TNFR-associated factor 2 atau 5 (TRAF 2/5), inhibitor seluler protein apoptosis 1 atau 2 (cIAP1/2), dan *linear ubiquitin chain assembly complex* (LUBAC). Jalur pensinyalan ini menyebabkan aktivasi dari *nuclear factor* Kb (NF- κ B) dan *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs). Hasil fungsional dari pensinyalan kompleks I adalah memicu inflamasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel dan jaringan, dan pertahanan imun terhadap pathogen. Tidak seperti kompleks I, yang dibentuk di membran plasma, kompleks IIa, IIb, dan IIc dibentuk dalam sitoplasma. Kompleks IIa terdiri dari TRADD, RIPK1, TRAF2, cIAP1/2, pro-Caspase-8, dan *Fas-associated protein with death domain* (FADD). Kompleks IIb memiliki komposisi yang sama dengan kompleks IIa dengan tambahan RIPK3. Pembentukan kompleks IIa dan IIb mengaktivasi caspase-8 dan menyebabkan terjadinya apoptosis. Kompleks IIc dibentuk oleh RIPK1 dan RIPK3 yang berikatan untuk membentuk kompleks ini. Kompleks IIC mengaktivasi *mixed lineage kinase domain-like protein* (MLKL) melalui RIPK3-mediated phosphorylation, yang memicu necroptosis dan inflamasi.(Jang et al., 2021, Pasparakis and Vandenabeele, 2015, Brenner et al., 2015)

TNFR2 diaktivasi oleh TNF- α transmembran (tmTNF- α), terutama dalam hal interaksi antar sel. TNFR2 tidak memiliki *death domain* sehingga tidak mampu memicu kematian sel terprogram secara langsung. Selama pembentukan, TNFR2 merekrut TRAF2 bersama dengan TRAF1, cIAP1, dan cIAP2, dan kompleks ini membantu aktivasi *downstream* dari NF- κ B, MAPK, dan protein kinase B. Secara fungsional, TNFR2 terutama berkaitan dengan bioaktivitas homeostasis, termasuk regenerasi sel, proliferasi sel, dan kelangsungan hidup sel. Namun jalur ini diketahui memicu respon inflamasi dan pertahanan imun *host* terhadap patogen. TNFR1 diperlukan untuk memicu respon sitotoksik dan proinflamasi dari TNF- α , sementara TNFR2 memediasi aktivasi, migrasi, dan proliferasi sel. (Grell et al., 1995, Kalliolias and Ivashkiv, 2016, Probert, 2015)



Gambar 2. Jalur pensinyalan TNF- α lewat TNFR1 dan TNFR2 (Jang et al., 2021)

Umumnya TNF- α diproduksi secara bersamaan dengan interleukin lainnya untuk memodulasi sinyal pro-inflamasi dengan mengatur perubahan vaskular dan seluler pada sistem imun, mengaktifkan berbagai komponen yang dikeluarkan pada imunitas bawaan,

meningkatkan ekspresi *chemokine* dan molekul adhesi, berperan penting dalam rekrutmen neutrofil dari dalam darah, memicu respon imun awal pada *host*. (Bazzoni and Beutler, 1996, Silva et al., 2019)

Efek biologis utama TNF- α cenderung mengintegrasikan imunitas bawaan dan adaptif. Awalnya, TNF- α membantu aktivasi limfosit T dan B, yang juga berpengaruh lewat jalur umpan balik *chemotaxis*, makrofag dan sel *Natural Killer* (NK), keduanya merupakan imunitas bawaan. Interaksi antar sel ini akan menyebabkan stimulasi interaksi imunitas bawaan, yang utamanya diwakilkan oleh limfosit T dan B, yang bertanggung jawab terhadap produksi antibodi. (Silva et al., 2019)

2.6 Pemeriksaan IL-6 dan TNF- α pada Mata Pasien Diabetes Melitus

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menggunakan sampel humor akuos dan cairan vitreous untuk meneliti kadar IL-6 dan TNF- α di intraokular. Chen et al. menggunakan sampel humor akuos pada pasien katarak diabetik dibandingkan dengan katarak senilis untuk menilai kadar ekspresi sitokin inflamasi, antara lain IL-6 dan sIL-6R, dan beberapa mediator inflamasi lainnya. Sampel diambil menggunakan jarum 26G melalui insisi kornea di lateral untuk mengaspirasi humor akuos (100 μ L sampai 200 μ L) sebelum melakukan operasi katarak, dan kemudian sampel disimpan pada suhu -80°C. *Cytokine antibody arrays*, yaitu *The Human Inflammation Array 3* (QAH-INF-3, RayBio; RayBiotech; Norcross, GA, USA), digunakan untuk mendeteksi sitokin inflamasi. Pemeriksaan ini berdasarkan prinsip *sandwich immunoassay*. Kadar IL-6 dan sIL-6R masing-masing humor akuos kemudian diukur menggunakan metode ELISA dan *western blot*. Hasil pengukuran menggunakan ELISA dan *western blot* mengkonfirmasi kadar ekspresi IL-6R dan IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien katarak diabetik dibandingkan katarak senilis. (Chen et al., 2023)

Obada et al. menggunakan sampel humor akuos pada pasien yang menjalani operasi katarak tanpa diabetes dan dengan diabetes yang dikelompokkan ke dalam kategori DM tanpa retinopati diabetik, DM dan NPDR tanpa Diabetic Macular Edema (DME). Humor akuos diambil menggunakan jarum tuberkulin 30G sebanyak 0.1 – 0.2 mL melalui lokasi parasentesis sebelum dilakukan fakoemulsifikasi. Beberapa sitokin, termasuk IL-6 dan TNF- α kemudian dikuantifikasi dan diukur kadarnya menggunakan *cytometric bead array*. (Obadă et al., 2022)

Yi et al. menggunakan humor akuos pasien diabetik dan non-diabetik yang menjalani operasi katarak. Sebanyak 0.05 mL humor akuos diambil sebagai sampel. Pengukuran kadar ekspresi IL-6 kemudian dilakukan menggunakan metode ELISA.(Yi et al., 2020)

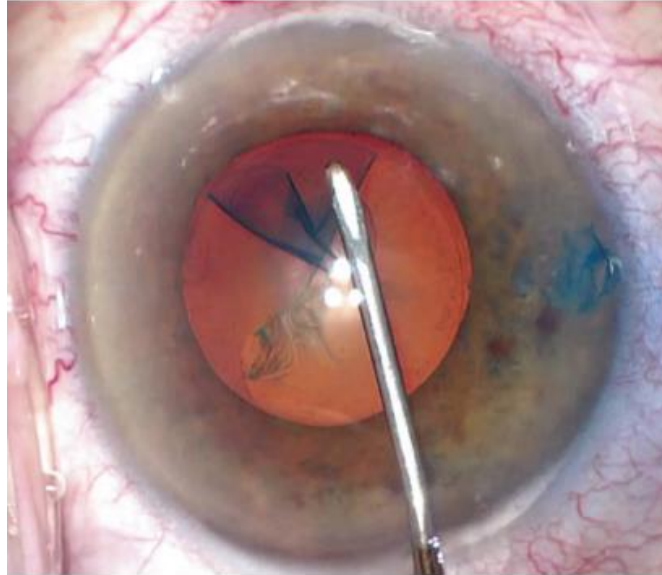
Mocan et al. dan Koskela et al. menggunakan sampel vitreous untuk mengukur kadar IL-6 dan TNF- α . Sampel diambil pada awal prosedur vitrektomi pars plana dengan mengambil sampel *core vitreous* sekitar 0.2 mL menggunakan jarum 23-gauge sebelum membuka *infusion port*. Kadar IL-6 intravitreal kemudian diukur menggunakan ELISA kit.(Mocan et al., 2006, Koskela et al., 2012)

2.7 Proses Pengambilan Kapsul Lensa Saat Operasi Katarak

Proses pengambilan sampel kapsul lensa dapat dilakukan pada tahapan operasi katarak dengan melakukan kapsulorheksis. Ukuran kapsulotomi yang disarankan pada sebagian besar kasus adalah 5.5 mm. Umumnya refleks fundus dapat membantu visualisasi tepi dari rhexis. Namun penggunaan pewarna dapat digunakan untuk meningkatkan visualisasi kapsul anterior terutama pada kasus dengan refleks fundus yang kurang jelas karena kekeruhan lensa yang tebal. *Trypan blue* merupakan satu-satunya zat warna yang penggunaannya telah disetujui oleh US *Food and Drug Administration* (FDA).(Mohammadpour et al., 2012)

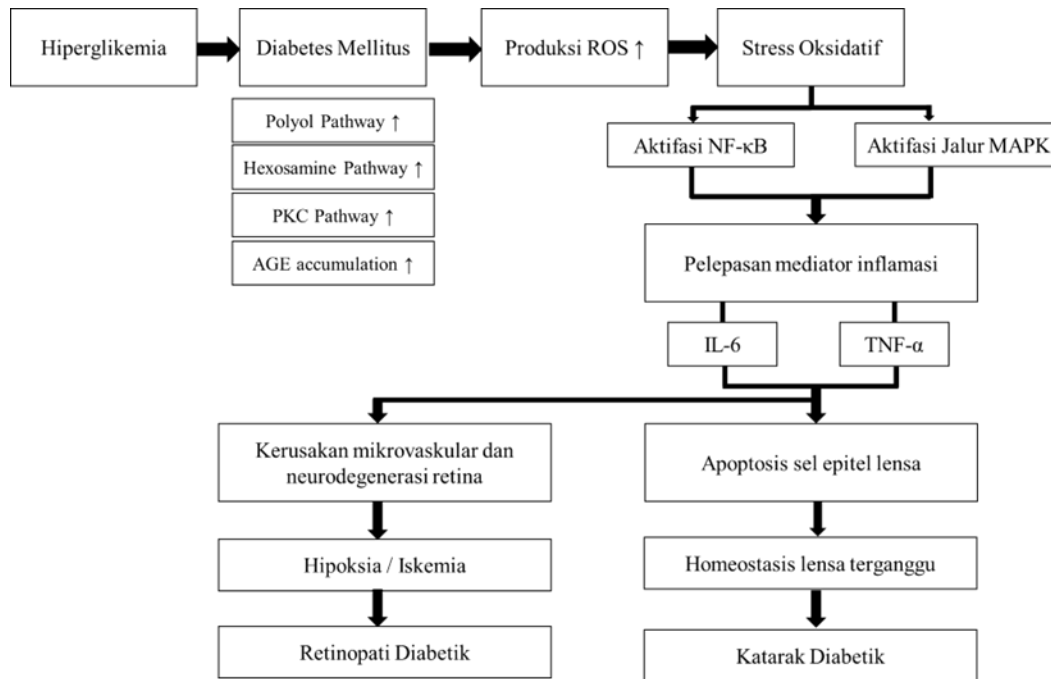
Metode yang umum digunakan adalah *continuous curvilinear capsulorrhexis* (CCC). CCC bertujuan untuk mencegah robekan kapsul anterior secara radial yang dapat meluas ke kapsul posterior, menstabilkan nukleus lensa sehingga dapat dilakukan manuver penghancuran nukleus dalam kantong kapsul, dan mendistribusikan gaya dari haptik secara sirkumferensial dan menstabilkan posisi lensa intraokular di sentral. Tindakan CCC diawali dengan melakukan robekan radial di sentral kapsul anterior menggunakan jarum *cystotome* atau forsep kapsulorheksis yang memiliki ujung khusus untuk memegang dan merobek kapsul. *Cystotome* kemudian digunakan untuk mendorong atau menarik robekan ke arah yang diharapkan, membantuk agar kapsul anterior terlipat ke dalam. Tepinya yang bebas kemudian dipegang dengan forsep atau jarum *cystotome* dan flapnya diputar secara sirkuler. Agen viskoelastik dapat digunakan untuk menjaga agar permukaan lensa tetap datar dan mengurangi risiko robekan meluas ke perifer.(Liu, 2021)

Jika CCC tidak dapat diselesaikan, konversi ke metode kapsulotomy *can-opener* dapat dilakukan. Kapsulotomy *can-opener* dilakukan menggunakan *cystotome* atau *needle 27-gauge* yang dibengkokkan untuk membuat robekan kecil atau tusukan multipel pada kapsul anterior. Robekan ini dilakukan secara sirkumferensial mengelilingi ekuator dan ditarik ke sentral untuk membuat bukaan yang komplit. (Little et al., 2006)



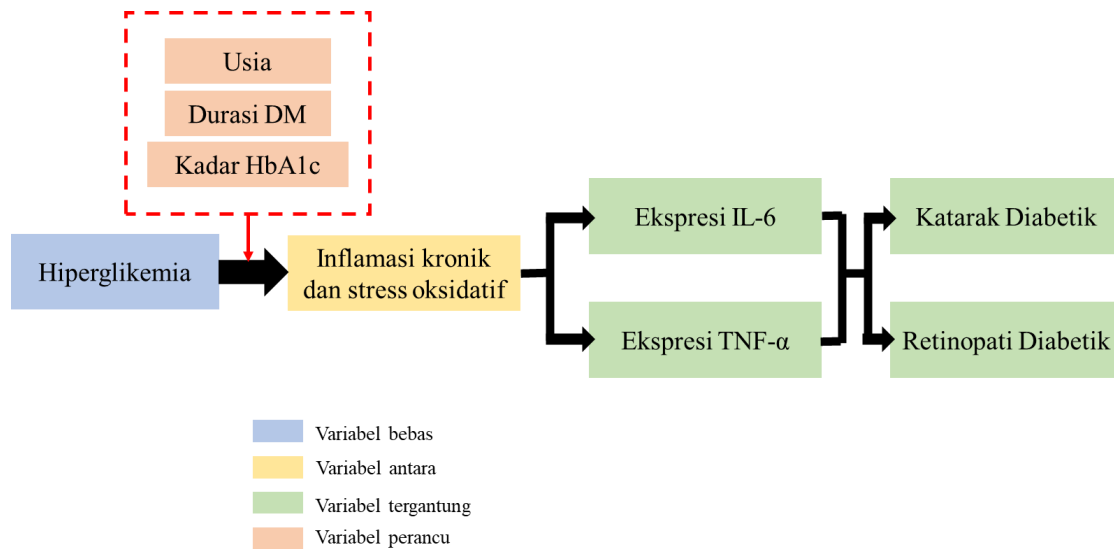
Gambar 3. Proses kapsulorheksis menggunakan metode CCC (Liu, 2021)

2.8 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep