

**PERBEDAAN PROFIL SITOLOGI IMPRESI KONJUNGTIVA, KADAR SITOKIN
PROINFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-6) AIR MATA DAN DERAJAT *DRY EYE* ANTARA
MATA SOKET ANOFTALMIA DENGAN MATA SEHAT KONTRALATERAL DI RUMAH
SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*THE DIFFERENCES OF CONJUNCTIVAL IMPRESSION CYTOLOGY PROFILE,
INTERLEUKIN-6 (IL-6) PROINFLAMMATION CYTOKINE LEVELS IN TEARS, AND
STAGES OF DRY EYE BETWEEN ANOPHTHALMIC SOCKET AND CONTRALATERAL
HEALTHY EYE IN WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR*

NUR AULIA



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

M A K A S S A R

2022

**PERBEDAAN PROFIL SITOLOGI IMPRESI KONJUNGTIVA, KADAR SITOKIN
PROINFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-6) AIR MATA DAN DERAJAT *DRY EYE* ANTARA
MATA SOKET ANOFTALMIA DENGAN MATA SEHAT KONTRALATERAL DI RUMAH
SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

NUR AULIA

C025 172 002

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBEDAAN PROFIL SITOLOGI IMPRESI KONJUNGTIVA, KADAR SITOKIN
PROINFLAMASI INTERLEUKIN-6 (IL-6) AIR MATA DAN DERAJAT *DRY EYE*
ANTARA MATA SOKET ANOFTALMIA DENGAN MATA SEHAT
KONTRALATERAL DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

Nur Aulia

Nomor Pokok : C025 172 002

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

pada tanggal 15 Juli 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr.dr.Halimah Pagarra, SpM(K)
NIP. 195808031987102001

dr.Junaedi Sirajuddin Sp.M(K)
NIP. 19600812 1989011001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

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

Prof.Dr.dr.Haerani Rasvld, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.G
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Perbedaan Profil Sitologi Impresi Konjungtiva, Kadar Sitokin Proinflamasi Interleukin-6 (Il-6) Air Mata Dan Derajat *Dry Eye* Antara Mata Soket Anoftalmia Dengan Mata Sehat Kontralateral Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Junaedi Sirajuddin 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, Juli 2022



NUR AULIA
C025 172 002

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim, Assalamualaikum wr.wb.

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 "**Perbedaan Profil Sitologi Impresi Konjungtiva, Kadar Sitokin Proinflamasi Interleukin-6 (Il-6) Air Mata Dan Derajat *Dry Eye* Antara Mata Soket Anoftalmia Dengan Mata Sehat Kontralateral Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar**", 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 bapak saya H.Muh Amir Zainuddin, dan mama saya dr. Suliati P.Amir, Sp.M atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini. Juga kepada Suami saya tercinta dr. M.Akbar Ali P,Sp.An yang telah banyak membantu dan mendukung dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik dan kepada anak-anak saya yang tersayang Arif dan Syifa yang sudah 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. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada dr. Junaedi Sirajuddin Sp.M(K), Dr.dr.Rina Masadah, Sp.PA(K),DFM, dr.Rusdinah Bte Ladju, PhD selaku pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa vendidikan spesialis.

3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, 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) selaku penguji, penasehat akademik, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. dr. Hasnah, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. Dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, 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. 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. Dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, 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 dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.
7. Staf Poli Mata RS UNHAS : Ayu Asriyani dan Andi Soraya Purnamanda, serta staf Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian.
8. Teman seangkatan : dr. Widodo Prima Utama, dr. Linda Minar Herawati, dr. Irnawanti Lestari, dr. Meiliana Lay, dr. Gerhanawati, dr. Muh. Anugrah Fadhil, dan dr.Arandz yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan vendidikan sejak awal hingga saat ini.
9. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
10. 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.

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

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Makassar, Juli 2022

Nur Aulia

Perbedaan Profil Sitologi Impresi Konjungtiva, Kadar Sitokin Proinflamasi Interleukin-6 (IL-6) Air Mata Dan Derajat *Dry Eye* Antara Mata Soket Anoftalmia Dengan Mata Sehat Kontralateral Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Nur Aulia, Junaedi Sirajuddin, Rina Masadah, Rusdina Bte Ladju dan Halimah Pagarra

ABSTRAK

Pendahuluan: *Dry eye* merupakan salah satu gejala yang dapat diderita oleh mata soket anoftalmia dimana berhubungan dengan perubahan epitel konjungtiva dan proses inflamasi pada mata soket anoftalmia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan derajat sitologi impresi konjungtiva, kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata, dan derajat *dry eye* antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral.

Metodologi: Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional. Sebanyak 17 pasien dengan mata soket anoftalmia dilakukan pemeriksaan sitologi impresi konjungtiva, menilai kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata, pemeriksaan tes Schirmer dan pengisian *Dry Eye Questioner-5* (DEQ-5). Pemeriksaan dilakukan pada mata soket anoftalmia dan mata sehat kontralateral pada waktu yang sama.

Hasil Penelitian: Studi ini menunjukkan adanya perbedaan gambaran sitologi impresi konjungtiva yang signifikan ($p= 0,004$), perbedaan kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata yang signifikan ($p= 0.014$). Tidak ada perbedaan yang signifikan ($p=0,319$) pada hasil tes Schirmer 1 namun terdapat perbedaan yang signifikan pada tes Schirmer 2 ($p=0,0047$). Terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai kuesioner DEQ-5 ($p= 0,003$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang signifikan pada sitologi impresi konjungtiva, sitokin proinflamasi IL-6 air mata, dan derajat *dry eye* antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral. Oleh karena itu perlunya pemberian tetes air mata buatan pada setiap pasien soket anoftalmia sebagai langkah preventif terjadinya *dry eye* pada mata soket anoftalmia.

Kata Kunci: Sitologi Impresi Konjungtiva, Sitokin Proinflamasi IL-6, *dry eye*, Soket Anoftalmia

The differences of conjunctival impression cytology profile, interleukin-6 (il-6) proinflammation cytokine levels in tears, and stages of dry eye between anophthalmic socket and contralateral healthy eye in Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar

Nur Aulia, Junaedi Sirajuddin, Rina Masadah, Rusdina Bte Ladju, and Halimah Pagarra,

ABSTRACT

Introduction: Dry eye is one of the symptoms that can be experienced by anophthalmic socket eye that is associated with changes in the conjunctival epithelium and inflammatory processes in anophthalmic socket. This study was aimed to assess the difference of conjunctival impression cytology profile, interleukin-6 (il-6) proinflammation cytokine levels in tears, and stages of dry eye between anophthalmic socket and contralateral healthy eye.

Methods: This study was a cross sectional study. A total 17 patients with anophthalmic socket underwent conjunctival impression cytology examination, assessed tear proinflammatory cytokine IL-6 levels, examined schirmer's test and filled out the Dry Eye Questioner-5 (DEQ-5). Examinations were performed on the anophthalmic socket eye and the contralateral healthy eye at the same time.

Results: This study showed a significant difference in conjunctival cytology ($p= 0.004$), a significant difference in tear IL-6 proinflammatory cytokine levels ($p= 0.014$). There was no significant difference ($p= 0.319$) in the results of the schirmer's test 1 but significant difference ($p= 0.0047$) in the schirmer's test 2. There is a significant difference in the value of the DEQ-5 ($p=0.003$).

Conclusion: There were significant differences in the conjunctival impression cytology, the proinflammatory cytokine IL-6 tear, and the degree of dry eye between anophthalmic socket eyes with contralateral healthy eye. Therefore, there is a need to provide artificial tears drop in each patient with anophthalmic socket as a preventive measure for the occurrence of dry eye in the anophthalmic socket.

Keywords: Conjunctival impression Cytology, IL-6 proinflammation cytokine, dry eye, Anophthalmic Socket

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| PERNYATAAN PENGAJUAN..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN TESIS..... | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS..... | iii |
| PRAKATA..... | iv |
| ABSTRAK..... | vii |
| ABSTRACT..... | viii |
| DAFTAR ISI..... | ix |
| DAFTAR GAMBAR..... | xi |
| DAFTAR TABEL..... | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xii |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| I.1 Latar Belakang..... | 1 |
| I.2 Rumusan Masalah..... | 4 |
| I.3 Tujuan Penelitian | |
| I.3.1 Tujuan umum..... | 5 |
| I.3.2 Tujuan Khusus..... | 5 |
| I.4 Hipotesis Penelitian..... | 5 |
| I.5 Manfaat Penelitian..... | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| II.1 Struktur Anatomi dan Fisiolgi Soket Anoftlamus | |
| II.1.1 Kelopak Mata..... | 7 |
| II.1.2 Konjungtiva..... | 7 |
| II.1.3 Sel Goblet Konjungtiva..... | 8 |
| II.1.4 Komponen Air Mata..... | 11 |
| II.1.5 Sitokin Proinflamasi IL-6 air mata..... | 16 |
| II.1.6 Sekresi Air Mata Pada Soket Anoftalmus..... | 16 |
| II.1.7 Distribusi Air Mata Pada Protosa Okular..... | 18 |
| II.2 Soket Anoftalmus | |
| II.2.1 Etiologi..... | 19 |
| II.2.2 Teknik Operasi..... | 19 |

| | |
|---|-----------|
| II.2.3 Implan Orbita..... | 21 |
| II.2.4 Protesa Okular..... | 23 |
| II.2.5 Komplikasi Soket Anoftalmus..... | 24 |
| II.3. <i>Dry Eye</i> Pada Soket Anoftalmus..... | 29 |
| II.4 Pemeriksaan <i>Dry Eye Disease</i> | 36 |
| II.4.1 Pemeriksaan Subjektif..... | 36 |
| II.4.2 Pemeriksaan Objektif..... | 38 |
| II.5 Sitologi Impresi Konjungtiva..... | 42 |
| II.6 Kerangka Teori..... | 50 |
| II.7 Kerangka Konsep..... | 51 |
| BAB III METODOLOGI PENELITIAN | |
| III.1 Desain penelitian..... | 52 |
| III.2 Tempat dan Waktu Penelitian..... | 52 |
| III.3 Populasi..... | 52 |
| III.4 Sampel..... | 52 |
| III.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 53 |
| III.6 Jenis dan Sumber Data..... | 54 |
| III.7 Teknik Pengumpulan Data..... | 55 |
| III.8 Definisi Operasional..... | 56 |
| III.9 Cara Kerja..... | 60 |
| III.10 Pengolahan dan Analisis Data..... | 62 |
| III.11 Implikasi/ Aspek Etik Penelitian..... | 63 |
| III.12 Alur Penelitian..... | 66 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN..... | 67 |
| BAB V PEMBAHASAN..... | 71 |
| BAB VI PENUTUP..... | 80 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 81 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1. Distribusi sel goblet konjungtiva dengan eversi dari eyelid..... | 9 |
| Gambar 2. Gambaran sitologi impresi konjungtiva..... | 10 |
| Gambar 3. Lapisan air mata..... | 13 |
| Gambar 4. soket anoftlamia dengan implan <i>dermis fat graft</i> pada mata kiri..... | 20 |
| Gambar 5. Gambaran histologi konjungtiva, epidermis kulit, dan mukosa oral..... | 22 |
| Gambar 6. Soket anoftalmus dengan implan orbital dan protesa..... | 24 |
| Gambar 7. Patofisiologi <i>dry eye</i> | 30 |
| Gambar 8. Proses <i>dry eye</i> pada konjungtiva..... | 32 |
| Gambar 9. Format kuesioner <i>dry eyedisease</i> DEQ-5..... | 39 |
| Gambar 10. Tear meniscus Height..... | 40 |
| Gambar 11. Skala penilaian inflamasi konjungtiva palpebra inferior pada soket anoftalmus..... | 40 |
| Gambar 12. Conjunctival staining pattern..... | 41 |
| Gambar 13. Gambar skema dari prosedur sitologi impresi..... | 43 |
| Gambar 14. Sitologi konjungtiva pada penggunaan protesa okular..... | 47 |
| Gambar 15. Sitologi impresi konjungtiva pada penderita <i>dry eye</i> | 47 |
| Gambar 16. Sitologi impresi konjungtiva dari mata soket anoftalmia..... | 72 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Table 2.1 Derajat keparahan <i>Dry eye disease</i> berdasarkan DEWS 2007..... | 39 |
| Table 2.2 Klasifikasi sitologi impresi menurut Nelson..... | 44 |
| Tabel 2.3 Klasifikasi Sitologi impresi menurut Tseng..... | 45 |
| Tabel 2.4 Klasifikasi sitologi impresi menurut Adam..... | 46 |
| Tabel 2.5 Pemeriksaan profil permukaan okular pada pasien soket anoftalmus..... | 47 |
| Tabel 4.1 Karakteristik Sampel Penelitian..... | 67 |
| Tabel 4.2 Perbedaan Derajat Sitologi Impresi Konjungtiva antara Mata Soket Anoftalmia dengan Mata Sehat Kontralateral..... | 68 |
| Tabel 4.3 Perbedaan Kadar Sitokin Proinflamasi IL-6 Air Mata antara Mata Soket Anoftalmia dengan Mata Sehat Kontralateral..... | 68 |
| Tabel 4.4 Perbedaan Derajat <i>Dry Eye</i> Berdasarkan Tes Schirmer 1 dan 2 antara Mata Soket Anoftalmia dengan Mata Sehat Kontralateral..... | 69 |
| Tabel 4.5 Perbedaan Derajat <i>Dry Eye</i> Berdasarkan Kuesioner DEQ-5 antara Mata Soket Anoftalmia dengan Mata Sehat Kontralateral..... | 70 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1: Rekomendasi Persetujuan Etik..... | 86 |
| Lampiran 2: Lembar Persetujuan Penelitian..... | 87 |
| Lampiran 3. Izin Penelitian Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo..... | 88 |
| Lampiran 3: Master Data Sampel Penelitian..... | 89 |
| Lampiran 4: Kadar Sitokin Proinflamasi IL-6 Air Mata dengan Pemeriksaan ELISA..... | 92 |
| Lampiran 5: Pengolahan Data SPSS..... | 94 |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Soket anoftalmia adalah tidak terdapatnya bola mata atau isi rongga orbita yang bisa terjadi secara kongenital atau sekunder akibat adanya suatu penyakit sebelumnya misalnya glaukoma, retinopati diabetik, tumor intraokular atau akibat dari trauma okular. Bentuk dan kondisi soket anoftalmia bervariasi tergantung dari penyebab kehilangan bola mata, teknik operasi, jenis dan ukuran implant, serta lama pemakaian protesa. Soket anoftalmia terjadi akibat dilakukannya tindakan pengangkatan bola mata (enukleasi) atau isi bola mata (eviserasi). (AAO, 2020-2021; Salmon JF, 2020)

Pada penelitian yang dilakukan di Selandia Baru pada tahun 2010, dari total penduduk (4.367.700 jiwa) terdapat sebanyak 3026 orang mengalami soket anoftalmia. Dimana, penyebab terbanyak yaitu akibat kecelakaan 50% (kecelakaan kerja, kecelakaan olahraga, kecelakaan di rumah, kecelakaan lalu lintas, perkelahian, malpraktek dan kecelakaan lainnya), penyebab medis 43% (tumor, glaukoma, ablasio retina, katarak, dan penyebab medis lainnya), dan kongenital 7%. (Goldstein SM, 2016)

Terdapat beberapa gejala yang dapat menyertai pada pasien dengan soket anoftalmia, diantaranya yaitu peningkatan sekret mukoid, rasa tidak nyaman, pruritus, iritasi, nyeri mata pasca operasi (*phantom pain*) dimana Sebagian besar disebabkan oleh kelainan air mata dan permukaan mata yang terjadi setelah operasi. Selain itu gejala juga dapat berhubungan dengan pemakaian protesa seperti masalah pemasangan, permukaan dari protesa yang kasar, reaksi alergi, peradangan soket atau infeksi. Selain itu, penyakit sistemik, faktor lingkungan dan

komplikasi setelah operasi pengangkatan mata seperti paparan implan orbital atau sindrom soket paska enukleasi juga menyebabkan ketidaknyamanan soket. (Rokhl et al, 2019; Kim et al, 2008)

Lebih dari 50% pasien soket anoftalmia yang memakai protesa okular memberikan gejala *dry eye*. Jika dibandingkan dengan mata sehat kontralateral, sebanyak 63% menderita gejala subjektif *dry eye* pada mata soket anoftalmia dan sampai sekarang belum diketahui secara pasti penyebab gejala *dry eye* tersebut walaupun tanpa disertai defisiensi *tear film* dan blefaritis secara klinis. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menjelaskan penyebab terjadinya sekret mukoid pada soket anoftalmia. Sampai saat ini gejala sekret mukoid merupakan gejala yang paling umum dan mengganggu terkait dengan soket anoftalmia. Alasan penting lainnya untuk ketidaknyamanan di soket anoftalmia adalah mata kering atau biasa juga disebut dengan *dry anophthalmic socket syndrome* (DASS). (Rokohl et al, 2019)

Gejala *dry eye* pada pasien dengan soket anoftalmia telah dijelaskan dalam beberapa penelitian dimana terjadi penurunan produksi air mata dan penurunan refleks air mata khususnya terjadi pada pasien yang memiliki gejala *dry eye*. Alasan lain untuk gejala *dry eye* pada pasien soket anoftalmia diakibatkan oleh disfungsi dari kelenjar meibom, hilangnya sel goblet, kelainan tepi kelopak mata, lagofthalmus, penurunan meniskus air mata, konjungtivitis dan kelemahan kelopak mata. Sehingga pada studi yang terbaru ditetapkan kriteria diagnostik untuk DASS, yaitu adanya gejala subjektif pada soket anoftalmia yang dievaluasi dengan pengukuran kuesioner standar untuk evaluasi *dry eye*, dan setidaknya satu dari empat kelainan klinis berikut: peradangan konjungtiva yang signifikan yang mengakibatkan *conjunctival staining* atau penurunan *tear meniscus height*

atau adanya blefaritis anterior atau blefaritis posterior. Peningkatan penguapan air mata dapat berkontribusi terhadap peningkatan osmolaritas air mata. Peningkatan osmolaritas air mata menyebabkan aktivitas jalur inflamasi *Mitogen Activated Protein* (MAP) kinase dan *Nuclear Factor-KappaB* (NFkB). Pelepasan dari sitokin inflamasi dan MMP-9. Pelepasan dari sitokin tersebut menstimulasi sel inflamatori pada permukaan okular. Rangkaian pelepasan sitokin inflamasi ini menyebabkan kematian sel epitel pada permukaan okular, termasuk sel goblet. Penurunan jumlah sel goblet menyebabkan berkurangnya produksi musin. Kondisi ini menyebabkan penurunan stabilitas dari air mata (Rokohl et al, 2020, Periman LM et al, 2020).

Beberapa penelitian yang menilai gambaran sitologi impresi pada pasien soket anoftalmia dan penggunaan protesa okular, diantaranya Kim dkk melakukan penelitian gambaran sitologi impresi pada pasien soket anoftalmia yang menggunakan protesa, dimana hasilnya didapatkan terdapat metaplasia sel skuamous dengan penurunan densitas sel goblet dan peningkatan rasio nukleus sitoplasma menyebabkan penurunan produksi mukus. Chang dkk melaporkan adanya perubahan densitas sel goblet dan sel epitel dengan pola *honeycomb* dengan rata-rata pemakaian protesa okular selama 5 tahun. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan kim, dan rokhol, dimana terjadi penurunan yang signifikan terhadap densitas sel goblet, dan peningkatan rasio nukleus sitoplasma pada pemakaian protesa okular jangka panjang. Marcelo juga memaparkan durasi yang singkat dalam penggunaan protesa (4 bulan) tidak ada perubahan dari densitas sel goblet konjungtiva dan pada pemakaian jangka panjang dengan rata-rata lama pemakaian 10 tahun memperlihatkan adanya metaplasia sel skuamosa

dan penurunan densitas sel goblet. (Marcelo et al, 2012; Rokhl et al, 2019; Kim et al, 2008)

Penelitian mengenai kadar sitokin pada pasien dengan soket anoftalmia masih sangat jarang. Terdapat dua penelitian yang menilai kadar sitokin pada soket anoftalmia, yaitu Ko dkk melaporkan adanya penurunan kadar sitokin proinflamasi pada soket anoftalmia setelah pemberian topikal lopteprednol. Sedangkan penelitian yang kedua yaitu dilakukan oleh dewi dkk dengan menilai konsentrasi TGF- β 1 dengan kadar α -SMA dan perubahan morfologi sel pada soket anoftalmia (Dewi et al, 2018; Ko et al, 2018)

Perubahan profil sitologi impresi konjungtiva dan sitokin proinflamasi memegang peran tertentu dalam proses terjadinya *dry eye* pada soket anoftalmia. Hanya saja berdasarkan sepengetahuan dari penulis, sampai saat ini belum pernah ada yang menilai kadar sitokin proinflamasi IL-6, gambaran profil sitologi impresi konjungtiva, dan derajat *dry eye* pada mata soket anoftalmia dan dibandingkan dengan mata sehat kontralateral. Oleh karena itu pada penelitian ini akan diteliti perbedaan profil sitologi impresi konjungtiva, kadar sitokin proinflamasi IL-6, dan derajat *dry eye* pada pasien soket anoftalmia dan mata sehat kontralateral di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana perbedaan derajat sitologi impresi konjungtiva antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral?

2. Bagaimana perbedaan kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral?
3. Bagaimana perbedaan derajat *dry eye* antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan derajat sitologi impresi konjungtiva, kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata, dan derajat *dry eye* antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral.

I.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan derajat sitologi impresi konjungtiva antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral
- b. Mengetahui perbedaan kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral
- c. Mengetahui perbedaan derajat *dry eye* berdasarkan nilai DEQ-5 antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral
- d. Mengetahui perbedaan derajat *dry eye* berdasarkan nilai tes *schirmer* antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1 Ada perbedaan derajat sitologi impresi konjungtiva antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral.

- 2 Ada perbedaan kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata anantara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral.
- 3 Ada perbedaan derajat *dry eye* antara mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral.

I.5 Manfaat Penelitian

- a. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu dasar pemahaman mengenai perbedaan gambaran sitologi impresi konjungtiva, kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata dan derajat *dry eye* pada mata soket anoftalmia dengan mata sehat kontralateral.
- b. Memberikan sumbangan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam hal profil sitologi impresi (densitas sel goblet dan morfologi sel epitel konjungtiva), kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata dan derajat *dry eye* pada mata soket anoftalmia dan mata sehat kontralateral.
- c. Dengan mengetahui gambaran sitologi impresi konjungtiva, kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata dan derajat *dry eye* pada mata soket anoftalmia, dapat memberikan landasan untuk pemberian terapi yang lebih baik pada pasien soket anoftalmia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Struktur Anatomi dan Fisiologi Soket Anoftalmia

II.1.1 Kelopak Mata

Kelopak mata adalah struktur yang penting yang perlu diperhatikan pada pasien soket anoftalmia, karena fungsinya untuk mempertahankan protesa dalam soket dan mendistribusikan air mata selama berkedip. Kelopak mata juga mencegah cairan soket keluar dari protesa saat dipakai (Bron AJ et al, 2017; Cameron JD, 2017)

II.1.2 Konjungtiva

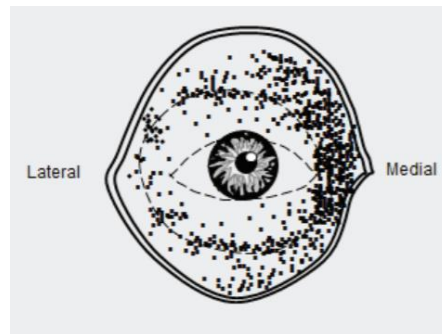
Konjungtiva merupakan membran mukosa transparan dan tipis yang menutupi permukaan okular. Konjungtiva terdiri dari lapisan substantia propria dan epitel selapis yang terdiri dari sel skuamosa (sel silinder dan polihedral), sel kolumnar, sel kuboid, dan sel goblet. Sel goblet menghasilkan lapisan musin air mata dan dapat ditemukan di semua area sakus konjungtiva. *Glycocalyx* dari permukaan okular yang dibentuk dari ikatan membran musin MUC1, MUC2 dan MUC16 berperan penting dalam proses perubahan *wettability* menjadi membran sel hidrofobik pada permukaan epitel konjungtiva. *Membrane Associated Mucin* (MUC5AC) dipercaya memegang peranan penting dalam meningkatkan stabilitas, viskositas dan berperan dalam mengembalikan *wettability* permukaan mata setelah terdapat trauma pada epitel. Konjungtiva juga berperan sebagai pelindung imun terhadap antigen tertentu, merupakan sumber

jaringan limfoid permukaan dan antimikrobia yang lain yang melindungi permukaan mata. (Bron AJ et al, 2017; Cameron JD, 2017).

Konjungtiva yang sehat dan nyaman sangat penting untuk pemakaian protesa okular. Sensitivitas konjungtiva menurun secara progresif dengan meningkatnya jarak dari limbus dan margin kelopak mata ke forniks. Sensasi konjungtiva menurun dengan bertambahnya usia dan pada pemakaian lensa kontak. Efek pemakaian lensa kontak ini telah memunculkan teori bahwa pemakaian protesa juga dapat dikaitkan dengan penurunan sensasi. Gejala dan tanda yang sering didapatkan pada pasien soket anoftalmia yaitu adanya sekret yang berlebihan yang dihasilkan dari sel goblet pada konjungtiva palpebra. (Johnson TE, 2020)

II.1.3 Sel Goblet Konjungtiva

Sel goblet konjungtiva adalah sel yang terletak diantara epitel konjungtiva. Masing-masing sel goblet berukuran $25\mu \times 25\mu$. Sel goblet tersusun dari paket mukosa dan ikatan membran dengan nukleus berbentuk rata dan eksentris berada di dekat dasar sel. Kepadatan sel goblet konjungtiva antara $1000-56.000 \text{ sel/mm}^2$ Bagian konjungtiva dengan densitas sel goblet tertinggi yaitu inferonasal konjungtiva bulbi, konjungtiva palpebra, bagian temporal konjungtiva bulbi, dan terdapat sedikit di daerah superotemporal. Sedangkan bagian sel goblet paling sedikit atau bahkan tidak ada adalah permukaan okular yang terekspos dan *corneoscleral junction*. (Foster et al, 2003; Johnson TE, 2020; Shatos et al, 2003).



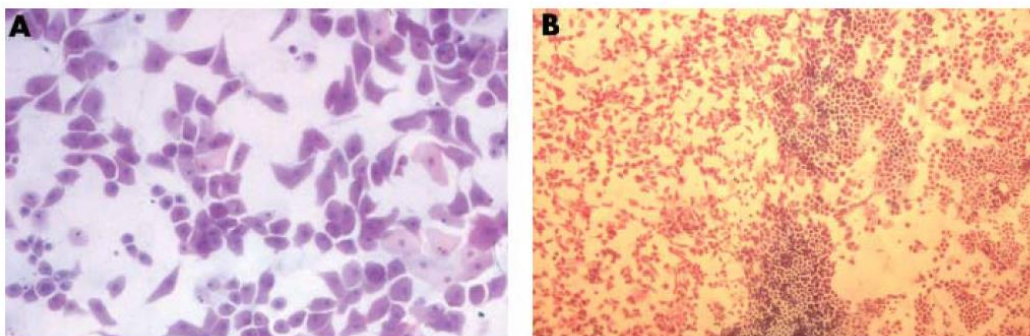
Gambar 1. Distribusi sel goblet konjungtiva dengan eversi dari eyelid (Pine KR, 2013)

Sel goblet mengandung enzim-enzim sintetis untuk mensintesis dan sekresi musin. Mucin merupakan salah satu dari lapisan air mata yang turut serta dalam menjaga kestabilan permukaan okular. Penurunan kepadatan sel goblet akan mempengaruhi produksi dari musin. Perubahan terhadap kepadatan sel goblet dan morfologi epitel konjungtiva dapat menyebabkan perubahan patologis pada permukaan okular yang akan mempengaruhi kestabilan *tear film* dan menyebabkan terjadinya *dry eye*. Pada mulanya timbulnya gejala *dry eye* diperkirakan karena kurangnya produksi atau terganggunya stabilitas dari air mata, namun saat ini terdapat bukti bahwa apapun abnormalitas dari permukaan okular dapat memicu ketidakseimbangan pada semua komponen dinamik dari air mata. Perubahan ini dapat dipengaruhi oleh usia, penyakit sistemik yang melibatkan mata, penggunaan obat tetes mata topikal dan tindakan operasi yang melibatkan konjungtiva. (Doughty et al, 2012; Hodges, 2005; Tsubota et al, 2017)

Kepadatan sel goblet bervariasi sesuai perbedaan kelompok usia. Jumlah sel goblet tetap konstan pada orang dewasa usia di atas 37 tahun. Jumlah sel goblet dapat berubah oleh faktor-faktor eksternal pada usia berapa pun. Kepadatan sel goblet menurun secara perlahan pada masa

kanak-kanak. Tingkat hidrasi konjungtiva merupakan faktor eksogen yang mempengaruhi kepadatan dan distribusi sel goblet konjungtiva normal. Beberapa ahli percaya bahwa aliran akuos ke sakus konjungtiva bawah, pembentukan genangan lakrimal dan akumulasi air mata pada kantung medial mengakibatkan hidrasi maksimal forniks inferonasal dan konjungtiva palpebra inferior sehingga kepadatan sel goblet lebih banyak terdapat pada daerah tersebut. (Peters, 2009)

Soket anoftalmia memiliki kepadatan sel goblet yang lebih rendah daripada mata kontralateral yang sehat. Sel goblet juga memiliki rasio nukleus terhadap sitoplasma yang lebih besar terutama di konjungtiva tarsal pada soket anoftalmia dibandingkan dengan mata kontralateral yang sehat. (Johnson TE, 2020) Pada penelitian yang dilakukan oleh Marcelo dkk dilaporkan bahwa pasien yang baru mengalami soket anoftalmus (rata-rata 4 bulan) tidak memperlihatkan perubahan struktur konjungtiva. Sedangkan pada pasien yang menggunakan protesa okular dengan rata-rata 10 tahun menunjukkan adanya metaplasia skuamosa dan penurunan kepadatan sel goblet. (Marcelo MC et al, 2012)



Gambar 2. Gambaran sitologi impresi konjungtiva. (A) sitologi impresi permukaan kornea normal. (B) Sitologi impresi zona transisi normal dari kornea ke limbus (Singh et al, 2005)

II.1.4 Komponen Air Mata

a. Fungsi Lapisan Air Mata

Lapisan air mata adalah suatu struktur yang mengandung protein dan terdiri dari tiga lapisan, yaitu lipid, akuos dan mukus. Ukuran ketebalan lapisan air mata rata-rata sekitar 8-9 μm , dimana ketebalan dari masing-masing lapisan tersebut adalah: lapisan lipid 0,1-0,2 μm , lapisan akuos 6,5-7,5 μm , lapisan mukus 1 μm .(Kashkouli MB, 2016; Marcelo, 2012) Dengan menggunakan mikroskop reflektometri ukuran ketebalan lapisan air mata hanya 3-4 μm . Sampai saat ini belum ada kesepakatan tentang ukuran ketebalan lapisan air mata.(AAO, 2020-2021) Lapisan air mata disebarkan melalui tear meniskus, lapisan preokular yang menutupi konjungtiva dan kornea (lapisan air mata prekornea) dan saku konjungtiva (antara konjungtiva tarsalis dan konjungtiva bulbi).

Lapisan air mata berfungsi sebagai pelumasan untuk menjaga ketajaman mata, melindungi kornea, dan sel epitel konjungtiva. Selain itu, lapisan ini dapat melindungi permukaan mata dari iritan, alergen, temperatur, patogen dan polutan. (Hosaka et al.,2011; Bauerman et al, 2004). Lapisan air mata mensuplai glukosa, elektrolit, dan *growth factors*, serta mencuci dan menghilangkan radikal bebas. Terdapat antioksidan seperti vitamin C, tirosin, dan glutathion yang berfungsi meredam radikal bebas sehingga membantu meminimalisir reaksi oksidasi. Selain itu komponen lain seperti *growth factors*, neuropeptida, dan penghambat protease sangat penting untuk merawat kesehatan kornea dan menstimulasi penyembuhan luka. Jika terjadi ketidakstabilan dan pengeringan lapisan air mata maka mata akan mengalami

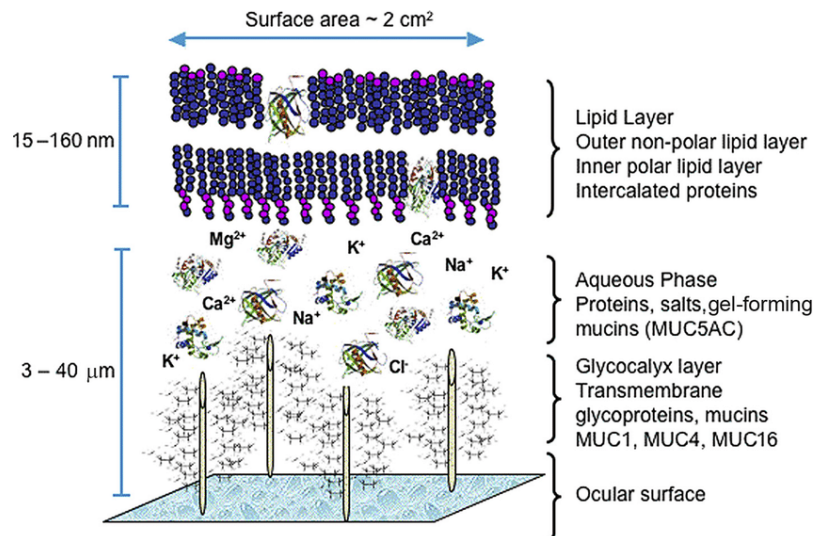
degradasi, fluktuasi, kehilangan kontras dan ketidak nyamanan.(Hosaka et al, 2011).

Pada studi yang dilakukan Kim dkk, menyelidiki perubahan sitologi konjungtiva pada pasien anoftalmia yang memakai protesa okular. Pada semua lokasi konjungtiva yang diambil sampelnya, soket anoftalmia mengandung kepadatan sel goblet yang jauh lebih sedikit daripada bagian mata normal terutama pada konjungtiva tarsal bagian bawah. Spesimen dari pasien yang membersihkan protesanya sekali sehari menunjukkan kepadatan sel goblet pada konjungtiva tarsal superior yang jauh lebih rendah dibandingkan pasien yang jarang membersihkan protesa. Berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh chang dkk dimana dilaporkan bahwa tidak ditemukan perbedaan statistik dalam kepadatan sel goblet atau morfologi sel epitel pada 12 pasien soket anoftalmia.(Kim JH, 2008)

b. Komposisi Lapisan Air Mata

1. Lapisan Lipid

Merupakan lapisan anterior *tear film* yang memiliki ketebalan 0,1-0,2 μm serta mengandung lipid polar dan non polar yang disekresi terutama oleh kelenjar meibom dan sekresi tambahan oleh kelenjar zeiss dan moll. Kelenjar meibom terletak dalam tarsus palpebra superior dan inferior.(Goldstein et al, 2016) Kelenjar zeis terletak di margo palpebra dan berhubungan dengan folikel rambut, juga mengeluarkan lipid yang berkaitan dengan *tear film*.(Lang, 2000; Rao SB, 2017)



Gambar 3. Lapisan air mata (Green KB et al 2011)

Campuran heterogen dari lipid disekresi oleh kelenjar meibomian. Fungsi lipid adalah mencegah penguapan dari lapisan akuos dan mempertahankan ketebalan lapisan air mata, dan berperan sebagai surfaktan sehingga lapisan air mata menyebar merata. Defisiensi lipid menyebabkan mata kering karena proses penguapan. Lapisan lipid mempunyai tegangan permukaan rendah yang mampu menyeragamkan penyebaran dari lapisan air mata sehingga permukaan air mata menjadi halus. Penghubung antara lapisan lipid dan akuos terdiri dari lipid polar, meliputi seramid, serebrosid, dan fosfolipid. Sedangkan penghubung lipid dengan udara meliputi beberapa komponen meliputi kolesterol ester, trigliserida dan asam lemak bebas (Foster et al, 2013).

2. Lapisan Akuos

Merupakan lapisan tengah dari tear film yang disekresi oleh kelenjar lakrimal utama dan aksesoris. Ketebalan lapisan akuos lebih dari 90% dari ketebalan *tear film*, yakni sekitar 7 µm. Lapisan ini mengandung air (98%), protein, glikoprotein, glukosa, urea, enzim, komponen organik

(termasuk bahan bakterisid), dan inorganik elektrolit.(Kabat AG, 2012; Marcelo, 2012)

Lapisan akuous terdiri dari musin/ akuous gel yang mengandung protein, elektrolit, oksigen dan glukosa. Konsentrasi elektrolit dari lapisan ini sama dengan serum, dengan osmolaritas 300 mOsm/L. Osmolaritas air mata berhubungan dengan sindrom mata kering dan kebanyakan dipakai sebagai dasar penentuan diagnosa dan klasifikasi penyakit. Osmolaritas yang normal penting untuk menjaga volume sel, aktivitas enzim, dan homeostasis sel. Sekresi akuous sebesar 95% berasal dari kelenjar lakrimalis sedangkan sisanya disekresi oleh kelenjaur krause dan wolfring. (Beuerman et al, 2004) Kelenjar lakrimal utama terbagi dalam 2 bagian anatomi yakni, orbita dan palpebra, yang dipisahkan oleh aponeurosis otot levator palpebra. Kelenjar Krause terletak di bagian lateral forniks atas dan forniks bawah. Kelenjar ini meliputi 2.3 dari kelenjar lakrimal aksesoris. Kelenjar *wolfring* terletak di sepanjang margo proksimal tiap tarsus. Struktur lakrimal aksesoris sama seperti kelenjar lakrimal primer.(Kashkouli MB, 2016)

Sekresi dapat berkurang dengan penggunaan topikal anestesi dan ketika sedang tidur. Namun, dapat meningkat sebesar 500% ketika terdapat luka pada permukaan mata. Lapisan akuous berfungsi menyediakan suplai oksigen untuk epitel kornea, komponen antimikroba seperti IgA, lisozim dan laktoferrin. Selain itu, untuk menghilangkan debris, iritan, alergen dan memfasilitasi leukosit setelah terjadi luka (Beuerman et al, 2004).

3. Lapisan Musin

Merupakan lapisan posterior atau lapisan paling dalam dari lapisan air mata, yang memiliki ketebalan sekitar 1 μm . Lapisan ini menutupi mikropilika sel-sel epitel kornea superfisial dan membentuk jaringan permukaan konjungtiva (Kashkouli MB, 2016). Produksi musin ditentukan dengan jumlah sel goblet yang fungsional pada konjungtiva dan tingkat kemampuan sel goblet untuk mensintesis musin

Lapisan musin bersifat hidrofilik, disekresi oleh sel-sel goblet konjungtiva, meskipun ada beberapa yang berasal dari kelenjar lakrimal utama. Rata-rata jumlah sel goblet di mata manusia adalah 8,8 kelenjar/ mm^2 . Sekresi musin oleh sel goblet mencapai 2-3 ml per hari. Lapisan musin terpisah dari lapisan lipid oleh lapisan akuos, tapi dengan adanya kedipan lapisan lipid berdifusi melalui lapisan akuos dan mencapai lapisan musin. Kontaminasi lipid ini meningkat sampai lapisan musin menjadi hidrofobik, lapisan air mata menjadi ruptur dan suatu *dry spot* terbentuk di permukaan kornea. (Kashkouli MB, 2016; Khurana AK, 2007)

Musin terdiri dari bermacam jenis glikoprotein yang berperan untuk mencegah perlekatan dan interaksi dari mikroba, debris dan sel-sel inflamasi terhadap sel epitel. Musin juga berperan memberikan viskositas sehingga dapat melindungi epitel kornea dari kerusakan karena kedipan mata berulang. Selain itu, musin juga mencegah lapisan air mata membentuk gumpalan pada kornea dan memastikan bahwa lapisan air mata melembabkan seluruh permukaan konjungtiva dan kornea (Foster et al, 2013)

II.1.5 Sitokin Proinflamasi IL-6 Air Mata

Sitokin sering pula disebut interleukin yang berarti diantara sel darah putih merupakan molekul-molekul kecil yang bekerja sebagai suatu sinyal antara sel-sel dan memiliki berbagai peran antara lain kemotaksis, pertumbuhan seluler dan sitotoksitas. Sitokin terdiri dari lymphokines yang dihasilkan oleh sel B dan sel T, dan monokines yang disekresi oleh monosit dan makrofag, serta mediator lainnya yang disekresi oleh sel-sel lain. Sitokin ini merupakan *messenger* kimia. Dengan mengikat reseptor spesifik pada sel target, sitokin merekrut banyak sel-sel lainnya ke lapangan kerja (*field of action*). (Carreno E et al, 2010)

Air mata mengatur kondisi ekstraokuler agar selalu optimal untuk berbagai fungsi seperti sebagai pertahanan antimikroba, penyembuhan luka dan respon inflamasi. Dari beberapa penelitian sudah banyak dibuktikan bahwa air mata mengandung beberapa sitokin pro dan antiinflamasi. Sitokin dan kemokin memainkan peran integral dalam koordinasi dan pemeliharaan proses inflamasi, dan beberapa penelitian telah menunjukkan adanya beberapa agen proinflamasi dalam air mata pasien dengan penyakit permukaan okular. Sampai saat ini belum ada yang memaparkan berapa standar normal dari kadar sitokin proinflamasi IL-6 pada air mata. Carrena dkk memaparkan kadar sitokin IL-6 air mata pada mata yang sehat yaitu 130.4 ± 12.3 .(Carreno E et al, 2010)

II.1.6 Sekresi Air Mata Pada Soket Anoftalmia

Hilangnya isi seluruh bola mata disertai dengan penataan ulang konjungtiva dan sistem lakrimal. Selanjutnya, setelah pemasangan protesa okular, karakteristik sitologi konjungtiva mengalami perubahan, seperti juga sifat air mata. Setelah enukleasi atau eviserasi, lapisan konjungtiva dari soket yang baru

terbentuk menyesuaikan saat masa penyembuhan dan ada daerah konjungtiva yang hilang. Pemasangan protesa mengembalikan forniks dan kelopak mata ke posisi awal untuk melanjutkan fungsi normalnya.(Pine, 2013; Kim JH, 2008)

Volume air mata per hari telah diukur oleh sejumlah peneliti yang telah menghasilkan hasil yang berbeda. Konsensus tersebut menunjukkan bahwa sekresi lakrimal yang biasanya diproduksi adalah antara 1 gram/ hari. Evaluasi sekresi air mata dengan uji *schirmer* sangat penting dalam membandingkan produksi air mata pada kedua mata pada satu orang dan dapat mendeteksi adanya mata kering. (Kim JH, 2008)

Refleks air mata sebagian besar dihasilkan saat kornea terstimulus dan bila sumber stimulus ini dikeluarkan bersamaan dengan bola mata maka refleks air mata ini tidak ada lagi. Hal inilah yang membuat volume air mata pada pasien soket anoftalmia berbeda dengan mata normal. Menurunnya sensasi konjungtiva akibat pemakaian protesis jangka panjang dan karena protesis sebagai pelindung terhadap rangsangan eksternal mengakibatkan penurunan volume refleks air mata. Allen dkk melaporkan bahwa volume air mata soket anoftalmia tidak sama dengan mata normal, karena refleks air mata pada soket anoftalmia telah hilang sehingga volume air mata jauh lebih sedikit dari pada mata normal. Akan tetapi produksi air mata basal pada soket anoftalmia sama seperti pada mata kontralateral (Kim JH, 2008; Johnson TE, 2020).

Jang dkk melaporkan bahwa jumlah kejadian disfungsi kelenjar meibom signifikan tinggi pada soket anoftalmia. Kekeringan yang berat pada soket disebabkan oleh karena berkurangnya produksi air mata (hasil uji *schirmer* rendah) yang terjadi pada >75% soket anoftalmia. Kashkouli MB dkk melaporkan bahwa

nilai uji schirmer dan *tear meniscus* lebih rendah pada soket anoftalmia dibandingkan pada mata normal, produksi air mata yang signifikan rendah dan kerusakan lapisan air mata (terutama akuos dan lipid) harus dipertimbangkan pada pasien soket anoftalmia. Studi lain menemukan bahwa hampir satu seperempat (23%) pasien anoftalmia membutuhkan lubrikan tambahan. (Kashkouli MB, 2016; Johnson TE, 2020)

II.1.7 Distribusi Air Mata Pada Protosa Okular

Pemasangan protosa okular diperlukan untuk melanjutkan distribusi dan drainase air mata, meskipun mungkin tidak beroperasi seefisien sebelumnya. Efikasi sistem lakrimal pada soket anoftalmia sangat tergantung pada kesesuaian protosa. Kesesuaian protosa yang ideal adalah dimana protosa berhubungan dengan semua area konjungtiva palpebra dan konjungtiva bulbi yang tersisa. Protosa meluas ke forniks sampai pada titik dimana motilitas tidak dibatasi. Tidak diketahui apakah bentuk air mata pre-kornea terbentuk di atas mata palsu atau tidak, namun kecukupan air mata di soket anoftalmia adalah persyaratan untuk kenyamanan mengenakan protosa okular. (Johnson TE, 2020; Kim JH, 2008)

Air mata memiliki sifat antibakteri dan pelumas. Mereka juga mengandung protein yang dapat membentuk endapan yang menumpuk di permukaan mata protosa. Meskipun persepsi umum bahwa deposit protein air mata pada permukaan protosa menyebabkan peradangan, pada penelitian telah menunjukkan bahwa beberapa deposit sebenarnya terkait dengan peradangan konjungtiva dengan defisiensi musin. (Johnson TE, 2020)

II.2 Soket Anoftalmia

II.2.1 Etiologi

Terdapat beberapa penyebab dari soket anoftalmia, diantaranya sebagai berikut:

(AAO, 2020-2021; Goldstein SM, 2016)

a. Kongenital

Berhubungan dengan kondisi genetik yang tidak menyebabkan perkembangan dari vesikel optik dan berhubungan dengan adanya mutasi dari gen SOX2.

b. Didapat

Anoftalmia didapat terjadi akibat suatu trauma/ kecelakaan, tumor intraokuli (retinoblastoma, melanoma), ptisis bulbi, panoftalmitis, endoftalmitis, atau buta dengan nyeri (glaucoma absolut, uveitis kronis, proliferative retinopathy)



Gambar 4. soket anoftalmia dengan implan *dermis fat graft* pada mata kiri (AAO, 2020-2021).

II.2.2 Teknik Operasi

Tindakan operasi dilakukan untuk meningkatkan kenyamanan pasien, alasan kosmetik, atau melindungi penglihatan mata sebelahnya. Beberapa prosedur operasi soket anoftalmia diantaranya:

a. Eviserasi

Pengangkatan seluruh isi bola mata dengan meninggalkan sklera, otot-otot ekstraokular dan nervus optik tetap intak. Diindikasikan untuk kasus trauma, buta dengan nyeri dan endoftalmitis. (Kanski)

b. Enukleasi

Pengangkatan seluruh bola mata dengan meninggalkan jaringan orbita. Diindikasikan untuk kasus keganasan intraokular primer (retinoblastoma dan melanoma koroidal) yang tidak sesuai dengan metode terapi alternatif (misalnya radiasi sinar eksternal, brakhiterapi plak episkleral), akibat trauma berat, buta dengan nyeri dan buta dengan riwayat trauma sebelumnya. (AAO, Kanski)

c. Eksenterasi

Pengangkatan seluruh bola mata bersamaan dengan seluruh jaringan orbita. Diindikasikan untuk tumor sinus, wajah, kelopak mata, konjungtiva, atau ruang intrakranial yang merusak dan menyebar ke orbita, melanoma intraokular atau retinoblastoma yang telah menyebar ke kelopak mata, konjungtiva, dan jaringan mata yang lainnya, tumor epitel ganas pada kelenjar lakrimal, infeksi jamur, atau sarkoma dan keganasan orbital primer lainnya (rabdimiosarkoma) yang tidak respon dengan terapi nonbedah. (AAO, Kanski)

Setelah tindakan pembedahan eviserasi atau enukleasi dilakukan, komponen berikut diperlukan agar soket anoftalmia dapat diterima secara fungsional dan untuk menunjang secara kosmetik: (AAO 2020-2021; Kabat AG, 2012)

a. Volume implant yang cukup yang berpusat di dalam orbita

- b. Sebuah soket yang dilapisi dengan selapis konjungtiva atau mukosa dengan forniks yang cukup dalam untuk menahan protesa
- c. Kelopak mata tampak normal dan adekuat untuk menahan protesa
- d. Transmisi motilitas protesa dari implan ke protesa baik.

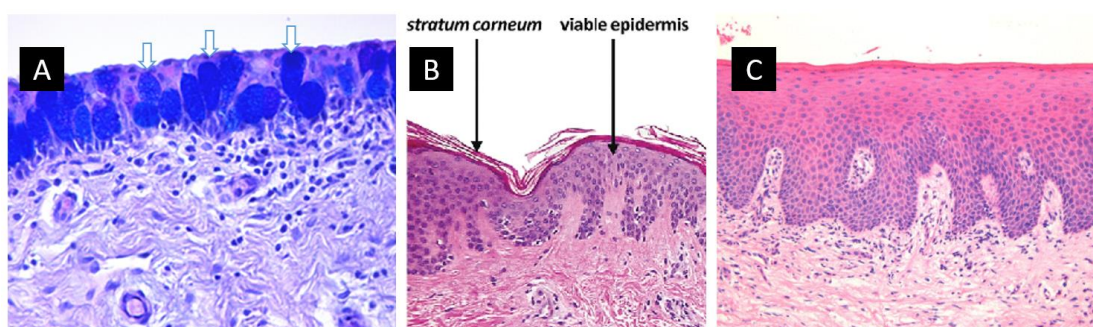
II.2.3 Implan Orbita

E nukleasi atau eviserasi menyebabkan pengurangan volume dari isi bola mata. Penggunaan protesa mata tanpa implant orbita tidak akan memberikan hasil yang baik, akibat dari peregangan kelopak mata bawah karena beratnya protesa dan pergerakan protesa yang kurang baik. Implan biasanya dimasukkan bersamaan saat prosedur eviserasi atau enukleasi, akan tetapi dapat juga dimasukkan setelahnya. (kanski) Fungsi implant adalah mengganti volume orbita yang hilang, mempertahankan struktur orbita, dan memberikan motilitas ke protesa okular di atasnya. Implan moderen biasanya berupa bola atau implan dengan proyeksi permukaan anterior dimana otot ekstraokular dapat diletakkan. Implan bulat dapat dikelompokkan sesuai dengan bahan pembuatannya yaitu, bahan inert, seperti kaca, silikon atau metilmetrilat dan bahan biointegrated, seperti hidroksiapatit atau polietilen berpori.(AAO 2020-2021)

Lokasi untuk implan setelah eviserasi berada di belakang atau di dalam sklera. Setelah enukleasi, implan ditempatkan baik di dalam kapsul tenon atau di belakang kapsul tenon posterior. Sferis dapat ditutupi dengan bahan seperti sklera (homolog atau kadaver), *fascia autogenous*, atau *vicryl mesh*, yang berfungsi sebagai penghambat migrasi dan ekstrusi lebih lanjut. Penutupan aman kapsul tenon di atas permukaan anterior implan anoftalmia merupakan penghalang penting untuk ekstruksi selanjutnya.(AAO 2020-2021)

Cangkok lemak kulit dapat ditempatkan sebagai pengganti implan atau untuk meningkatkan luas permukaan konjungtiva. Reepitelisasi konjungtiva di atas dermis akan menambah mukosa soket. Cangkok lemak kulit dapat digunakan dengan sukses sebagai implan anoftalmia primer pada anak-anak. Cangkokan ini telah terbukti tumbuh seiring dengan orbita yang meluas. (AAO 2020-2021).

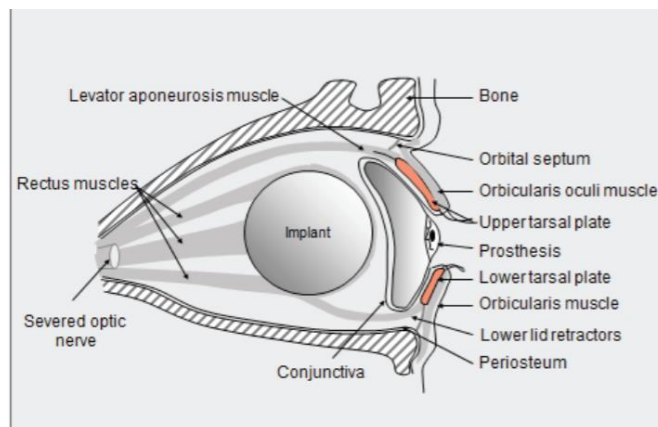
Cangkok lemak kulit yang digunakan yaitu bagian lapisan epidermis dimana merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri dari sel epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk yang tersusun oleh banyak lapis sel yang disebut keratinosit. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel dan tidak mengandung sel goblet. Selain jaringan epidermis kulit, jaringan mukosa oral juga dapat dijadikan sebagai pengganti jaringan konjungtiva saat perbaikan soket. Secara histologis mukosa oral terdiri dari 2 lapisan yaitu lapisan epitelium yang terdiri dari *stratified squamous epithelium* berbentuk pipih. Pada jaringan mukosa yang lain terdapat sel goblet yang mensekresikan mukus. Berbeda dengan mukosa oral dimana tidak terdapat sel goblet yang menghasilkan mukus. (Moral et al, 2020; Limbert et al, 2018; Yakubov et al, 2016).



Gambar 5. Gambaran histologi konjungtiva (A) tampak sel goblet (panah putih) yang terletak di antara sel epitel konjungtiva; tidak tampak sel goblet pada Epidermis Kulit (B), dan mukosa oral (C) (Moral et al, 2020; Limbert et al, 2018; Yakubov et al, 2016)

II.2.4 Protosa Okular

Protosa mata pertama kali ada sekitar abad ke-16, yang dipelopori oleh ambroise Pare (1510-1590). Pada saat itu bahan pilhan adalah kaca yang kemudian dikenal dengan mata kaca. Saat ini di Amerika Serikat, protosa dibuat dari polymethylmethacrylate/ PMMA (*acrylic*). (Schellini SA, 2015)



Gambar 6. Soket anoftalmia dengan implan orbital dan protosa. (Pine KR, 2013)

Protosa okular adalah mata palsu estesis untuk orang yang kehilangan bola mata. Protosa okular dipasang dalam 4-8 minggu setelah eviserasi atau enukleasi. Protosa yang ideal disesuaikan dengan dimensi yang tepat dari forniks konjungtiva setelah edema paska operasi mereda agar posisi dan motilitas protosa baik sehingga pasien merasa nyaman dan puas secara kosmetik. (AAO, 2020-2021)

The American Society of Ocularis merekomendasikan pelepasan dan pembersihan protosa sebulan sekali terutama bila ada infeksi, tetapi harus segera dipasangkan kembali setelah irigasi soket. Protosa tidak boleh dilepas untuk periode lebih dari 24 jam. (AAO 2020-2021) Kashkouli MB dkk. Melaporkan pelepasan dan insersi protosa berpotensi dapat mengiritasi konjungtiva dan trauma pada kelopak mata, yang mungkin dapat memicu peningkatan jumlah

sekret. Subjek yang sering melepaskan protesa secara signifikan memiliki sekret lebih sering dari pada subjek yang jarang melepaskan protesa (96,6% vs 70%), dimana warna dan volume sekret tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok ini. (Kashkouli MB, 2016)

II.2.5 Komplikasi soket anoftalmia

Kebanyakan pasien soket anoftalmia memiliki keluhan berupa rasa tidak nyaman pada soket. Dimana penyebab dari ketidaknyamanan pada soket yaitu adanya nyeri *phantom*, masalah yang berhubungan dengan protesa seperti ukuran yang tidak pas, permukaan protesa, reaksi alergi dan toksik terhadap protesa, dan inflamasi soket atau infeksi yang menyebabkan terbentuknya sekret. Selain itu penyakit sistemik, faktor lingkungan dari luar dan komplikasi setelah pembedahan pengangkatan bola mata seperti eksposur implan orbita, atau sindrom soket post enukleasi juga dapat menyebabkan rasa tidak nyaman pada soket. Penyebab lain yang juga dapat menyebabkan rasa tidak nyaman, yaitu *dry eye* atau lebih khususnya *Dry Anophthalmic Socket Syndrome*.(Rokohl AC et al, 2020).

a. Sekret

Sekret merupakan keluhan umum dan tersering pada pasien soket anoftalmia yang memberikan dampak pada kualitas hidupnya dan terdapat banyak penyebab yang mendasarinya. Sekret adalah produk kelenjar pada konjungtiva bulbi yang dikeluarkan oleh sel goblet. Penyebab yang paling umum adalah konjungtivitis papillari raksasa (*giant papillary conjunctivitis*). Terbentuk akibat kombinasi dari respon imunologi terhadap trauma mekanis dari protesa.(Kabat AG, 2012; Kashkouli MB, 2016)

Kondisi lain yang dapat menyebabkan sekret adalah ketidakadaan struktur bola mata (misalnya: eksposur implan, infeksi, kista konjungtiva, granuloma dan lain-lain). Faktor dari protesa itu sendiri (pemasangan dan penanganan yang tidak benar, frekuensi pelepasan dan pembersihan, deposit dan permukaan protesa yang kasar) atau pada keadaan adneksa okuli (seperti: perubahan pada epitel konjungtiva, fungsi kelopak mata melemah, berkurangnya produksi air mata dan sistem aliran lakrimal) juga berperan dalam memproduksi sekret pada soket anoftalmia. (Kabat AG, 2012; Kashkouli MB, 2016; Pine KR, 2013)

Dengan menggunakan skala analog visual untuk menilai sekret maka sekret dimasukkan ke dalam tiga karakteristik, yaitu frekuensi (jarang atau sering), warna (mukoid, mukopurulen atau purulen), kekentalan (cair atau kental). Pine KR dkk, melaporkan bahwa sekret merupakan masalah kedua setelah kesehatan mata normal, yang mempengaruhi 93% pasien soket anoftalmia dan memiliki karakteristik sekret yang bervariasi. Sekret pada soket anoftalmia disebabkan oleh endapan permukaan yang terbentuk pada protesa, 29% disebabkan oleh penanganan protesa yang berlebihan, dan 24% oleh penyebab lain, seperti debu dan kotoran di dalam soket dan dilaporkan frekuensi sekret lebih sering pada pasien yang lebih sering membersihkan protesa. Kashkouli MB dkk, melaporkan frekuensi sekret sering sampai sangat sering 85%, warna sekret mukoid atau mukopurulen 90% dan volume sekret sedang sampai berat pada 86% dari 50 subjek soket anoftalmia. (Kashkouli MB, 2016; Pine KR, 2013)

Deposit didistribusikan pada permukaan protesa di dua zona yang berbeda, zona retro-palpebra dimana akumulasi deposit terdapat pada daerah

protesa yang selalu kontak dengan konjungtiva, dan zona interpalpebral dimana terdapat deposit tetapi tidak mengalami penumpukan dikarenakan adanya proses pembersihan kelopak mata selama berkedip. Endapan pada permukaan telah terbukti secara dramatis meningkatkan kelembaban dari protesa dan memiliki peran yang berguna dalam mengurangi hidrofobisitas pada permukaan protesa. Temuan ini mungkin menjelaskan mengapa semakin sering membersihkan protesa dengan menghapus deposit dikaitkan dengan sekret yang lebih berat. (Johnson TE, 2020)

Pine dkk mengevaluasi deposit air mata pada permukaan protesa dan menemukan bahwa deposit ini menumpuk dengan cepat selama 2 minggu pertama pemakaian dan kemudian menjadi stabil sampai 6 bulan pemakaian terus menerus dan kemudian mulai terjadi gangguan pada permukaan interpalpebral dan mengering. Temuan ini berfungsi sebagai dasar untuk rekomendasi mereka bahwa protesis dibersihkan setidaknya setiap 6 bulan. (Johnson TE, 2020)

b. Kosmetik Protesa yang Buruk

Terdapat perawatan tertentu yang diperlukan untuk menjaga kesehatan dan kosmetik soket anoftalmia. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengajarkan pasien bagaimana merawat soket dan protesa okuli dari soketnya. Hal ini dapat dilakukan untuk membersihkan deposit atau sekret yang terdapat diantara soket dan protesa okuli. Sebuah protesa okuli sebaiknya dipoles setiap tahun dan dibuat ulang tiap sekitar 7 tahun sekali. Pada usia anak-anak, protesanya harus lebih sering dibuat ulang terutama pada anak usia 5-10 tahun. Namun, seiring waktu protesa okular cenderung

membebani kelopak mata bawah yang menyebabkan kelonggaran dan pendangkalan forniks konjungtiva. (Lang, 2000; Rao SB, 2017)

Studi yang dilakukan oleh Debby SD dan Lyrawati D melaporkan bahwa dari 31 kasus soket anoftalmia, terdapat 10 kasus pendangkalan forniks konjungtiva (soket kontraktur). Kosmetik protesa yang buruk seperti tidak simetris dengan mata sebelahnya, ukuran protesa terlalu besar atau kecil yang dapat menyebabkan perubahan pada posisi kelopak mata (pseudoptosis atau retraksi kelopak mata), penurunan motilitas protesa, rasa tidak nyaman dan rasa sakit pada soket anoftalmia. (Lang, 2000; Rao SB, 2017)

c. **Soket Kontraktur**

Soket kontraktur merupakan masalah yang sering terjadi pada soket anoftalmia. Soket kontraktur adalah keadaan dimana soket tidak dapat menahan protesa dan menyebabkan protesa sulit atau tidak dapat terpasang pada soket sehingga menimbulkan masalah kosmetik bagi penderita. Kontraktur dapat terjadi pada fornix superior, inferior atau pada seluruh volume soket yang memberikan gambaran klinis berupa hilangnya daerah permukaan konjungtiva, jaringan ikat, atrofi lemak orbita dan kontraktur atau pendangkalan forniks. (Mavrikakis et al, 2006; Adhikari et al, 2007; Sangwan et al, 2007)

Penyebab soket kontraktur belum dapat dimengerti secara menyeluruh. Faktor predisposisi soket kontraktur diantaranya adalah trauma yang berat sampai terjadi enukleasi (termasuk trauma kimia atau luka bakar), penyembuhan luka yang kurang baik (berhubungan dengan vaskularisasi yang kurang baik), infeksi, penyakit sikatrik konjungtiva, trauma pasca enukleasi (misalnya radioterapi), tidak digunakan atau posisi yang kurang tepat pada

penggunaan konformer/ protesa dan tidak terdapat implan orbita. (Keefe et al, 2008)

Faktor utama yang berperan pada patogenesis soket kontraktur adalah inflamasi dan fibrosis yang menyebabkan pemendekan konjungtiva (*shortening of the conjunctiva*) (Bajaj et al, 2006). Dapat juga teraba massa keras di dalam soket orbita meskipun tidak dilakukan pemasangan implan orbita, massa yang teraba keras ini merupakan jaringan simblefaron, konjungtivitis infeksi, peradangan konjungtiva yang lain atau jaringan ikat konjungtiva. Rentang waktu terjadinya kontraktur dengan dilakukannya operasi sebelumnya dapat bervariasi dengan rata-rata lamanya 7,5 bulan. (MacDonald et al, 2004; Mody et al, 2009)

Soket kontraktur dapat disebabkan oleh banyak hal, antara lain trauma berat yang menyebabkan banyaknya jaringan konjungtiva yang hilang, infeksi yang parah, trauma kimia, atau prosedur operasi anoftalmia yang kurang tepat sehingga merubah anatomi, fisiologi, hemodinamik, kosmetik serta fungsi dari orbita. (Zora et al, 2010; Miglior et al, 2008)

Pada beberapa literatur yang lain disebutkan pengklasifikasian soket kontraktur yang lebih sederhana yaitu kontraktur soket ringan (*mild*) berupa pemendekan vertikal awal konjungtiva tarsalis dan konjungtiva palpebra, sehingga terjadi entropion sikatrikal, bulu mata masuk mengarah ke protesa, forniks masih adekuat menahan protesa pada tempatnya, kontraktur soket sedang (*moderate*) berupa kontraktur forniks palpebra superior dan inferior yang menyebabkan ketidakmampuan mempertahankan protesa yang berukuran pas pada tempatnya. Pada keadaan ini protesa tidak dapat berada tepat pada tempatnya, atau dapat dipakai protesa dengan ukuran lebih kecil

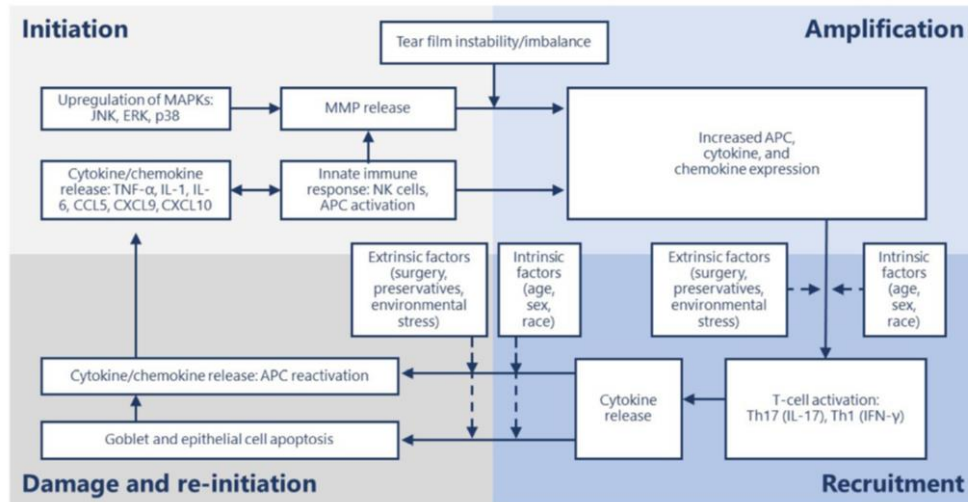
dan kontraktur soket berat (*severe*) berupa pemendekan horizontal aperture palpebra dan membran mukosa serta kontraktur vertikal pada forniks, sehingga protesa tidak dapat dipasang sama sekali. Biasanya soket sangat dangkal hingga hanya sedalam ujung jari pemeriksa. (Tyers et al, 2008; Jones, 2001)

II.3 Dry Eye Pada Soket Anoftalmia

a. Dry Eye secara umum

Dry eye terjadi akibat adanya berbagai faktor risiko yang mengakibatkan hiperosmolaritas dan atau ketidakstabilan lapisan air mata. Adanya hiperosmolaritas air mata menyebabkan kerusakan permukaan epitel konjungtiva melalui aktivasi inflamasi dan pelepasan mediator inflamasi ke dalam air mata, yang mengganggu persimpangan antara sel-sel epitel superfisial. Sel T kemudian dapat menginfiltrasi epitel dan menghasilkan sitokin seperti *Tumor necrosis Factor* (TNF) alfa dan interleukin (IL)-1. Sitokin ini mempromosikan pelepasan sel epitel yang dipercepat dan apoptosis sel. Kerusakan epitel yang terjadi berupa apoptosis sel, kehilangan sel goblet dan gangguan ekspresi musin. Adanya kerusakan epitel tersebut mengakibatkan ketidakstabilan lapisan air mata. (Perry,2008;AAO, 2020-2021)

Dry eye syndrome. menurut *International Dry Eye Workshop* pada tahun 2007 adalah penyakit multifaktorial pada lapisan air mata dan permukaan mata dengan gejala ketidaknyamanan, gangguan ketajaman mata, dan ketidakstabilan lapisan air mata dengan kerusakan potensial pada permukaan mata. Kondisi tersebut disertai dengan hiperosmolaritas pada lapisan air mata dan inflamasi pada permukaan mata. (Perry,2008)



Gambar 7. Patofisiologi *dry eye* (Periman LM et al, 2020)

Inflamasi kronis yang terjadi pada *dry eye* melibatkan respon imun innate dan adaptif berkembang melalui empat tahap yaitu, inisiasi, amplikasi, *recruitment* dan kerusakan/ re-inisiasi (Gambar 7). Sepanjang respon inflamasi, sel-sel imun melepaskan sitokin dan kemokin proinflamasi, yang merekrut lebih banyak sel imun dan akhirnya menghasilkan “lingkaran setan” peradangan yang tidak teratasi. (Periman LM et al, 2020)

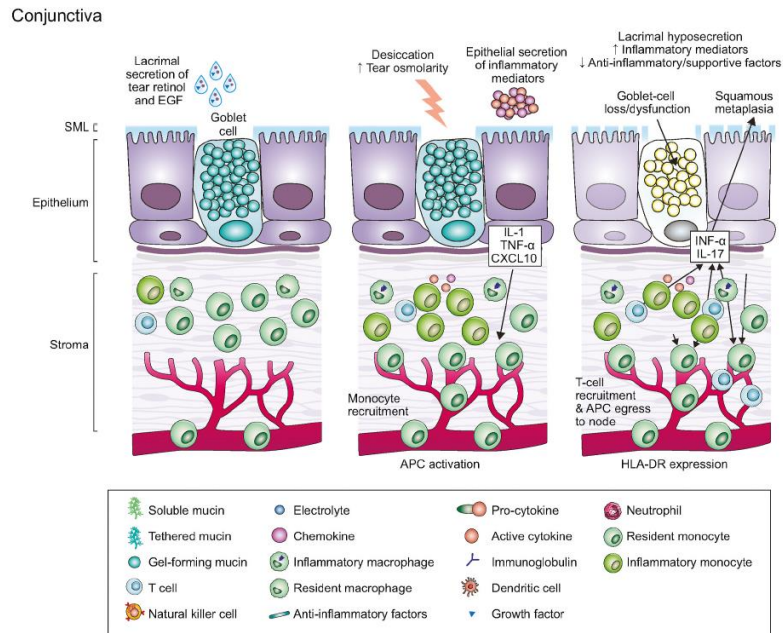
Pada tahap inisiasi, gangguan pada okular meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi dan mengaktifkan MAPKinase, termasuk c-Jun N-terminal kinase (JNK), kinase terkait sinyal ekstraseluler, dan P38. JNK menyebabkan transkripsi matriks metalloprotease (MMPs). *Natural killer* (NK), makrofag, dan sel dendritik semuanya terlibat dalam fase ini. Sel NK menceetuskan peradangan, yang berkontribusi terhadap terjadinya *dry eye* melalui berbagai mekanisme, termasuk mensekresi interferon (IFN)- γ dan merangsang *antigen presenting cell* (APC). IFN- γ adalah sitokin proinflamasi yang meningkatkan regulasi kluster dari diferensiasi (CD)4+

kemokin terkait sel T. APC terstimulasi mengekspresikan *major histocompatibility complex class* (MHC)- II mempromosikan diferensiasi dan memediasi kelangsungan hidup sel T CD4+.(Periman LM et al, 2020)

Makrofag dapat berfungsi sebagai APC untuk sel T dan sebaliknya dapat juga diaktifkan oleh sel T. Makrofag proinflamasi mensekresikan sitokin penarik sel T (IL-1 β , TNF- α ,IL-12 dan IL-23) serta kemokin (C-X-C motif chemokine logand [CXCL]9 dan CXCL10) yang menginduksi perekrutan T-helper (Th) dan Th17 inflamasi sel T yang kemudian dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Ekspresi IL-6 meningkat pada pasien dengan *dry eye* dan berhubungan dengan pelepasan dari MMPs, penurunan produksi air mata, kematian sel, dan diferensiasi sel Th17. (Periman LM et al, 2020)

Jumlah sel goblet pada pasien dengan keratokonjungtivitis sika lebih rendah dibandingkan orang normal. Penurunan kepadatan sel goblet pada keratokonjungtivitis sika mungkin karena berkurangnya vaskularisasi konjungtiva akibat jaringan parut dan sebagai akibat hambatan suplai vitamin A. Kepadatan sel goblet tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin dan bervariasi sesuai perbedaan kelompok usia. (Peters, 2009)

Gangguan permukaan okular menyebabkan epitel normal baik sekresi dan non sekresi dimodifikasi dan menjadi epitel keratin non sekresi yang disebut metaplasia skuamosa. Penurunan kepadatan sel goblet dikaitkan dengan penurunan musin sehingga lapisan air mata tidak stabil dan menyebabkan *dry eye*. Sel-sel inti kromatin berbentuk '*snake-like*' dan perubahan lainnya juga terjadi pada sel konjungtiva non sekresi pada pasien dengan keadaan *dry eye*. (Peters, 2009)



Gambar 8..Proses *dry eye* pada konjungtiva: Pada fase akut, mediator inflamasi dihasilkan oleh sel epitel konjungtiva yang terganggu, termasuk sel goblet. Pada *dry eye* yang kronis, sel goblet hilang atau tidak berfungsi, menyebabkan berkurangnya sekresi musin dan mengganggu kestabilan lapisan air mata dan mengurangi produksi faktor antiinflamasi oleh sel goblet. APC, *antigen-presenting cell*; EBM, *epithelial basement membrane*; EGF, *epidermal growth factor*; IL, *interleukin*; INF- α , *interferon alpha*; SML, *secretory mucuslayer*; TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*.(Perez et al, 2020)

Peningkatan penguapan air mata dapat berkontribusi terhadap peningkatan osmolaritas air mata. Peningkatan osmolaritas air mata menyebabkan aktivitas jalur inflamasi MAP kinase dan NF κ B. Pelepasan dari sitokin inflamasi (IL-1 α -1B) dan MMP-9. Pelepasan dari sitokin tersebut menstimulasi sel inflamatori pada permukaan okular. Rangkaian pelepasan sitokin inflamasi ini menyebabkan kematian sel epitel pada permukaan okular, termasuk sel goblet. Penurunan jumlah sel goblet menyebabkan berkurangnya produksi musin. Kondisi ini menyebabkan penurunan stabilitas dari air mata. (Periman LM et al, 2020)

Wu dkk menganalisis hubungan molekul inflamasi pada air mata dengan *dry eye disease* yang disebabkan oleh MGD. Dimana didapatkan hasil sitokin dan kemokin ICAM-1,IFN- γ ,CXCL8/IL-8,IL-6,TNF- α , dan IL-

12q70 terdeteksi pada seluruh pasien dengan *dry eye disease*, dimana IL-8, IL-6, IFN- γ , dan ICAM-1 secara signifikan memiliki konsentrasi yang tinggi dibandingkan dengan grup kontrol. Sedangkan IL-10, IL- α dan IL-1 β memiliki tingkat deteksi dibawah 50% pada pasien *dry eye disease*. (Wu X et al, 2020)

Berdasarkan proses penyembuhan luka konjungtiva, terbagi menjadi 3 fase yang saling berhubungan yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan diikuti oleh fase remodeling. Pada fase inflamasi terjadi pelepasan mediator inflamasi, sitokin melepaskan mediator inflamasi TGF- β , TNF- α , IL-1, IFN- γ yang mengganggu fungsi sel goblet konjungtiva dan meningkatkan apoptosis sel goblet pada fase proliferasi dan remodeling, namun mekanismenya belum diketahui secara pasti. (Masoumpour MB et al, 2016)

Salah satu yang perlu diperhatikan dalam mengevaluasi *dry eye disease* yaitu riwayat penyakit sistemik dari pasien tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Henrich dan Akpek dilaporkan penyakit sistemik yang dapat menyebabkan *dry eye* yaitu, sindrom sjorgen, penyakit tiroid, (hipotiroidisme, penyakit grave, tiroiditis hashimoto), reumatoid artritis, memiliki penyakit reumatoid yang lain. Penelitian metanalisis dari 4 studi sebelumnya yang dilakukan Yoo dan Oh memaparkan bahwa diabetes melitus memiliki hubungan yang signifikan terhadap risiko terjadinya *dry eye*. Tummanapalli juga melaporkan hubungan yang signifikan antara diabetes melitus dan *dry eye* dimana 54,3% penderita diabetes melitus memberikan gejala *dry eye*. (Henrich et al, 2013; Tummanapalli, 2016; Yoo et al, 2019)

b. *Dry Anophthalmic Socket Syndrome (DASS)*

DASS didefinisikan sebagai penyakit pada permukaan soket anoftalmia yang ditandai dengan hilangnya homeostasis air mata disertai dengan ketidaknyamanan soket, dimana ketidakstabilan lapisan air mata, peradangan konjungtiva, dan kerusakan serta kelopak mata dan kelainan neurosensorik memberikan peran etiologi DASS. (Rokohl AC et al, 2021)

Beberapa studi sebelumnya telah memaparkan pasien soket anoftalmia mengeluhkan rasa ketidaknyamanan meningkat setelah sekitar 9 bulan menggunakan protesa yang sama. Hal ini kemungkinan diakibatkan adanya iritasi mekanik dari perubahan permukaan protesa atau infeksi sekunder dari bakteri. (Rokohl AC et al, 2019) Rokhl dkk juga memaparkan keluhan rasa tidak nyaman penggunaan protesa pada soket anoftalmus yaitu dengan rata-rata lama pemakaian 1 tahun. (Rokhl AC et al, 2020)

Banyak pasien anoftalmia yang menggunakan protesa mengeluhkan mata kering, lebih dari 50% pengguna protesa okular memiliki keluhan soket *dry eye*, tidak diketahui apakah bentuk air mata pra-kornea terbentuk di atas protesa atau tidak, namun kecukupan air mata pada soket anoftalmia adalah persyaratan untuk kenyamanan pasien menggunakan protesa. (Pine KR, 2013; Rokohl AC et al, 2020)

Studi mengenai *dry anophthalmic socket syndrome (DASS)* yang dilakukan oleh Rokohl dkk dilaporkan penyebab *dry eye* pada pasien soket anoftalmia tidak hanya disebabkan oleh inflamasi konjungtiva abnormalitas dari kelopak mata dan sensori neural, blefaritis menyebabkan disfungsi

kelenjar meibom yang dapat menyebabkan DASS. Alasan lain untuk gejala DSSA yaitu kelainan tepi kelopak mata, lagofthalmus, penurunan meniskus air mata, konjungtivitis, dan kelemahan kelopak mata. (Rokohl AC et al, 2021).

Hanya saja sampai saat ini belum pernah ada studi prospektif sistematis yang telah dilakukan untuk mengukur gejala dan tanda-tanda DASS secara jelas. Terutama, juga belum ada studi yang membandingkan keluhan *dry eye* pada soket anoftalmia dengan mata kontralateral yang sehat dalam penelitian *dry eye*. (Rokohl AC et al, 2020)

Protesa yang masuk ke dalam soket anoftalmia akan kontak dengan konjungtiva, kelopak mata akan membasahi protesa dengan cairan okular dan mengumpulkan endapan di permukaannya. Intoleransi protesa sering dikaitkan dengan mata kering yang didefinisikan sebagai gangguan pada lapisan air mata yang disebabkan oleh berkurangnya produksi air mata atau penguapan air mata yang berlebihan. (Pine KR, 2013; Marcelo, 2012; Khurana AK, 2007)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rokohl dkk, mereka mengusulkan kriteria diagnostik yang ditetapkan untuk DASS, yaitu adanya gejala subjektif pada soket anoftalmia yang dievaluasi dengan pengukuran standar: OSDI ≥ 13 atau DEQ ≥ 5 atau SANDE ≥ 13 dan setidaknya satu dari empat kelainan klinis berikut: peradangan konjungtiva yang signifikan yang mengakibatkan *conjunctival staining* atau penurunan *tear meniscus height* atau adanya blefaritis anterior atau blefaritis posterior. Pemeriksaan tambahan dapat dilakukan perhitungan jumlah dari sel goblet, gambaran

dari glandula meibom, pemeriksaan flora bakteri, dan saluran air mata.

(Rokohl et al, 2020)

Tabel 2. Profil permukaan okular pada mata soket anoftalmia

| Keterangan | Soket Anoftalmia |
|------------------------|--|
| Konjungtiva | Sebagian besar pasien soket anoftlamus menderita inflamasi kornik pada konjungtiva. |
| Sel goblet konjungtiva | Penurunan densitas sel goblet, peningkatan rasio nukleus:sitoplasma (Kim HJ et al, 2008) Gambaran sitologi impresi konjungtiva tidak memperlihatkan perubahan yang bermakna pada pasien yang baru menggunakan protesa okular (rata-rata 4 bulan). Sedangkan pada pasien yang telah menggunakan protesa selama 10 tahun memperlihatkan adanya metaplasia sel skuamosa dan penurunan densitas sel goblet. (Marcelo et al, 2012) |
| Air mata | Penurunan produksi komponen akuos pada air mata, penurunan volume air mata akibat tidak adanya refleksi kornea. (Marcelo et al, 2012) Penurunan produksi air mata tidak langsung terjadi setelah tindakan operasi pengangkatan bola mata. (Marcelo et al, 2012) Penurunan densitas sel goblet dan rasio nukleus-sitoplasma meningkat menyebabkan penurunan produksi musin. (Kim JH et al, 2008) |
| Sitokin proinflamasi | Terjadi peningkatan sitokin proinflamasi pada air mata (IL-6, interferon, monocyte chemotactic protein-1, IL-8, tumor necrosis factor-, dan IL-1) (Ko JS et al, 2016) |
| Glandula Meibom | Terjadi disfungsi glandula meibom akibat adanya inflamasi kronis (Rokhol et al, 2020) |
| Sekret | Peningkatan Sekret mukoid yang terjadi akibat penurunan produksi air mata (akuos), permukaan kering dari protesa mata. (marcelo et al, 2012) |

II.4 Pemeriksaan *Dry Eye Disease*

II.4.1 Pemeriksaa Subjektif

Kuesioner

Kuesioner digunakan untuk mendiagnosa *dry eye syndrome* secara subjektif dan selanjutnya digunakan untuk menilai efek pengobatan yang diberikan (Smith, et al, 2007). Beberapa kuesioner gejala *dry eye* yang telah tervalidasi, diantaranya: *Ocular surface Disease Index (OSDI)*, *National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)*; *Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)*. Kriteria diagnostik yang ditetapkan untuk DASS yang dipaparkan oleh Rokhol dkk, yaitu adanya gejala subjektif pada soket anoftalmia yang dievaluasi dengan pengukuran standar: $OSDI \geq 13$ atau $DEQ \geq 5$ atau $SANDE \geq 13$. (Rokhol et al, 2020, Wood SD, 2016)

DRY EYE QUESTIONNAIRE (DEQ-5)

Name:

1. Questions about **EYE DISCOMFORT**:

a. During a typical day in the past month, **how often** did your eyes feel discomfort?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| NEVER | RARELY | SOMETIMES | FREQUENTLY | CONSTANTLY |
| 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> |

b. When your eyes feel discomfort, **how intense** was this feeling of discomfort at the end of the day, within two hours of going to bed?

| | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| NEVER HAVE IT | NOT INTENSE AT ALL | | | | VERY INTENSE |
| 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |

2. Questions about **EYE DRYNESS**:

a. During a typical day in the past month, **how often** did your eyes feel dry?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| NEVER | RARELY | SOMETIMES | FREQUENTLY | CONSTANTLY |
| 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> |

b. When your eyes felt dry, **how intense** was this feeling of dryness at the end of the day, within two hours of going to bed?

| | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| NEVER HAVE IT | NOT INTENSE AT ALL | | | | VERY INTENSE |
| 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |

3. Questions about **WATERY EYES**:

a. During a typical day in the past month, **how often** did your eyes look or feel excessively watery?

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| NEVER | RARELY | SOMETIMES | FREQUENTLY | CONSTANTLY |
| 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> |

Score:

| | | | | | | | | | | |
|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|---|--------------------------|-------|
| 1a | <input type="checkbox"/> | 1b | <input type="checkbox"/> | 2a | <input type="checkbox"/> | 2b | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | TOTAL |
| | | | | | | | | | | 0 |

Gambar 9. Format Kuesioner *Dry eye Disease* DEQ-5

II.4.2 Pemeriksaan Objektif

a. Tes Schirmer 1 dan 2

Uji schirmer dilakukan untuk menilai kuantitas produksi air mata yang dihasilkan kelenjar lakrimal. Menggunakan kertas filter schirmer 30x5 mm diletakkan pada sakus inferior 1/3 temporal agar tidak menyentuh kornea. Terdapat dua jenis uji schirmer, yaitu schirmer 1 tanpa anestesi topikal selama 5 menit dan tes Schirmer 2 dengan menggunakan anestesi topikal. Tes Schirmer 1 berfungsi untuk mengukur fungsi kelenjar lakrimal utama, yang aktivitas sekresinya dirangsang oleh iritasi kertas saring itu. Sedangkan tes Schirmer 2 berfungsi untuk mengukur fungsi kelenjar lakrimal aksesori (sekresi basal). (Beckman et al, 2016)

Bagian basah yang terpapar diukur 5 menit setelah dimasukkan. Pemeriksaan ini memberikan hasil normal bila kertas saring basah sepanjang > 15 mm. Tes Schirmer 2 dilakukan untuk mengukur fungsi kelenjar lakrimal aksesori (sekresi basal) dan untuk menilai refleks secara maksimal dengan melakukan stimulus pada mukosa nasal. Kertas saring yang terbasahi < 15 mm dalam 2 menit menandakan adanya defek pada refleks sekresi. (Patel and Blades,2003; Kearcher and Bron, 2008, Yokoi, 2013; Wood SD, 2016; AAO, 2020-2021; Asyari Fatma, 2007).

Hasil positif palsu atau negatif palsu dapat terjadi. Hasil rendah kadang-kadang dijumpai pada orang normal, dan tes normal dijumpai pada *dry eye* terutama yang sekunder terhadap defisiensi musin. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara statistik pembasahan pada kertas schirmer bila tes dilakukan pada keadaan mata yang terbuka atau tertutup. Tes schirmer yang dilakukan untuk kedua kali cenderung menunjukkan hasil yang lebih rendah

dibandingkan tes pertama. Alasan untuk hal ini belum jelas, namun diduga akibat penurunan aliran LAM dengan stimulasi yang sama ataupun subjek telah beradaptasi dengan kertas schirmer. Ketika hasil tes Schirmer 1 abnormal, tes Schirmer 2 dapat membantu menentukan jika abnormalitas berasal dari permukaan okuler atau glandula lakrimal. Jika hasil tes Schirmer 2 lebih besar dari hasil tes Schirmer 1, masalahnya adalah di permukaan okular. Jika kedua tes Schirmer 1 dan 2 abnormal, masalahnya adalah glandula lakrimal. (Asbell et al, 2006; Beckman et al, 2016)

Tabel 2.1 Derajat keparahan DED berdasarkan DEWS 2007 (Foulks, 2007)

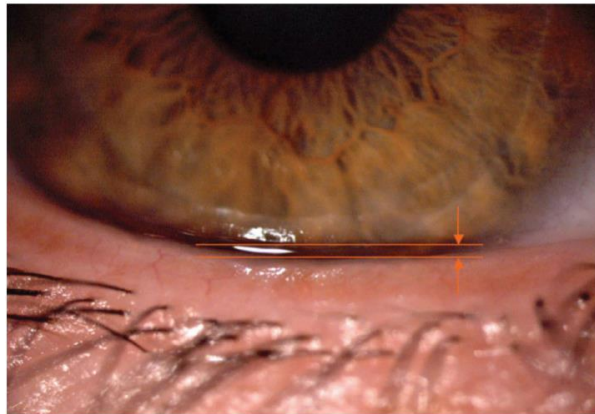
Table 5. Dry eye severity grading scheme

| Dry Eye Severity Level | 1 | 2 | 3 | 4* |
|--------------------------------------|---|---|--|--|
| Discomfort, severity & frequency | Mild and/or episodic; occurs under environmental stress | Moderate episodic or chronic, stress or no stress | Severe frequent or constant without stress | Severe and/or disabling and constant |
| Visual symptoms | None or episodic mild fatigue | Annoying and/or activity-limiting episodic | Annoying, chronic and/or constant, limiting activity | Constant and/or possibly disabling |
| Conjunctival injection | None to mild | None to mild | +/- | + / ++ |
| Conjunctival staining | None to mild | Variable | Moderate to marked | Marked |
| Corneal staining (severity/location) | None to mild | Variable | Marked central | Severe punctate erosions |
| Corneal/tear signs | None to mild | Mild debris, ↓ meniscus | Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris | Filamentary keratitis, mucus clumping, ↑ tear debris, ulceration |
| Lid/meibomian glands | MGD variably present | MGD variably present | Frequent | Trichiasis, keratinization, symblepharon |
| TFBUT (sec) | Variable | ≤ 10 | ≤ 5 | Immediate |
| Schirmer score (mm/5 min) | Variable | ≤ 10 | ≤ 5 | ≤ 2 |

*Must have signs AND symptoms. TBUT: fluorescein tear break-up time. MGD: meibomian gland disease
 Reprinted with permission from Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006;25:90-7

b. Penilaian *Tear Meniscus*

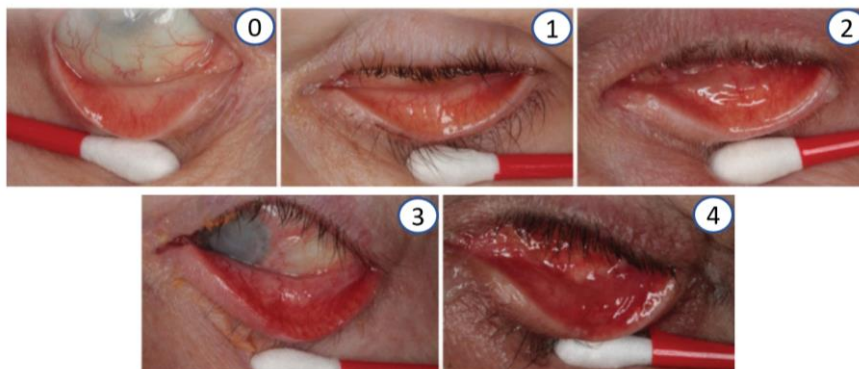
Tear meniscus adalah genangan air mata diperbatasan margo kelopak mata bagian bawah dengan konjungtiva bulbi. Ketinggian *tear meniscus* normal adalah 1mm, jika kurang dari 1 mm dinyatakan sebagai sindrom mata kering.(AAO, 2020-2021)



Gambar: 10 *Tear Meniscus Height* (Bandlitz et al, 2016)

c. **Inflamasi konjungtiva**

Derajat inflamasi konjungtiva bulbar berdasarkan temuan klinis injeksi dan edema konjungtiva. Nilai 0 sampa 4 diberikan berdasarkan penampilan pembuluh darah konjungtiva dan ada tidaknya edema. Studi yang dilakukan oleh Pine dkk membedakan skala penilaian inflamasi konjungtiva palpebra inferior pada pasien soket anoftalmia (gambar 11). (Pine KR et al, 2012)



Gambar 11. Skala penilaian inflamasi konjungtiva palpebra inferior pada soket anoftalmia, membagi skala penilaian dari 0-4 berdasarkan gambaran klinis injeksi konjungtiva.(Pine KR et al, 2012)

d. **Conjunctival Staining**

Standar penilaian untuk *staining patterns*, *The Oxford Grading Scheme*. Setiap mata dinilai dengan skala dari 0 sampai 5 berdasarkan

pattern dari fluoresein yang dilihat melalui slitlamp biomikroskop. Setetes cairan salin diberikan ke 2% strip fluoresein. Palpebra inferior ditarik ke bawah dan meletakkan strip fluoresein di konjungtival tarsus inferior, kemudian *conjunctival staining pattern* dinilai..(Wood et al, 2016; Marcelo et al,2012)

| Panel | Grade | Verbal description |
|-------|-------|--------------------|
| A | 0 | Absent |
| B | I | Minimal |
| C | II | Mild |
| D | III | Moderate |
| E | IV | Marked |
| >E | V | Severe |

Gambar 12. *Conjunctival staining pattern* berdasarkan *The Oxford Grading Scheme*(Wood et al, 2016)

e. Pewarnaan Rose Bengal

Pada pewarnaan rose bengal, pewarnaan konjungtiva lebih intens dibandingkan kornea. Namun pada kasus yang berat dapat mewarnai seluruh kornea. Lokasi klasik pewarnaan rose bengal pada defisiensi akuos adalah pada konjungtiva interpalpebral, yang berbentuk seperti dua segitiga (nasal dan temporal) dengan basis terdapat pada limbus. Intensitas pewarnaan rose bengal berhubungan dengan derajat keparahan dari defisiensi akuos, instabilitas air mata, dan berkurangnya produksi

mukus oleh sel goblet konjungtiva dan sel epitel non goblet.(Pflugfelder, 2007)

f. Uji fering (*Ocular Fering Test*)

Uji fering adalah suatu uji untuk menilai kualitas lapisan air mata (musin) yang dihasilkan oleh sel goblet dari konjungtiva. Air mata yang terdapat di fornix dikumpulkan dengan spatula atau mikropipet tanpa anestesi topikal. Sampel air mata diletakkan di atas gelas objek, ditutup dan dibiarkan kering (5-10 menit) pada suhu kamar. Kemudian dilihat dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 40-100 kali. Secara mikroskopik tampak gambaran aborisasi seperti pohon pakis(*ferns*) pada mata normal.(AAO, 2020-2021)

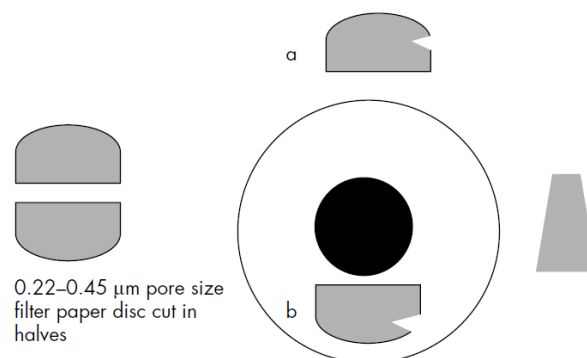
II.5 Sitologi Impresi Konjungtiva

Prosedur sitologi impresi pertama kali dikenalkan oleh Larmande dan Timisit pada tahun 1954 untuk mendiagnosis neoplasia skuamosa permukaan okular. (schober et al, 2006) Sitologi impresi menggunakan *cellulose acetate filter* dapat dilakukan untuk menilai keadaan serta densitas sel-sel permukaan mata, seperti epitel, sel goblet, serta gambaran kerusakan sel yang mengalami keratinisasi (Asyari Fatma, 2007).

Metode sitologi impresi memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi (78%-87%), dapat mendeteksi perubahan awal yang tidak terdeteksi oleh tes fungsi air mata rutin. Kelemahan terutama terdapat pada hilangnya detail morfologi dan hasil sel yang buruk dalam kasus keratinisasi. (Bhargava et al, 2014; Kane, 2007). Pada orang normal sel goblet banyak terdapat di daerah inferonasal. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk memantau perkembangan perubahan permukaan okular,

dimulai dengan penurunan densitas sel goblet, diikuti oleh metaplasia skuamosa dan tahap selanjutnya keratinisasi. (AAO, 2020-2021)

Teknik sitologi impresi menggunakan sepotong kertas saring *Millipore* yang ditekan secara ringan pada area tertentu dari permukaan konjungtiva atau kornea (jarang dilakukan) untuk mengangkat 1-3 lapis sel-sel epitel permukaan, selanjutnya dilakukan fiksasi dan pewarnaan dengan H&E atau PAS atau papanicolaou untuk menunjukkan sel-sel goblet dan sel epitel. Kertas saring *Millipore* memiliki keuntungan metode menjadi cepat, mudah diterapkan dan mudah ditransportasikan dengan alat mekanis yang stabil. Perlekatan sel epitel yang baik juga terjamin, spesimen yang memadai dapat diperoleh dari kasus. Setiap spesimen diperiksa di bawah mikroskop dengan 10 x *high power field* (HPF). Setidaknya pembacaan dengan 10 HPF digunakan untuk sel goblet dan sel epitel. Hasil sitologi impresi biasanya berhubungan dengan tes fungsi sekresi air mata misalnya TBUT, Schirmer II dan pewarnaan rose bengal. (AAO 2020-2021, Shrestha et al, 2011; Kumar et al, 2014; Singh et al, 2005)



Gambar 13. Gambar skema dari prosedur sitologi impresi, kertas filter yang telah dibelah dua diletakkan di area konjungtiva bulbi (a) dan sentral kornea (b).

Sistem penilaian pertama kali diterbitkan oleh Nelson berdasarkan penampakan morfologi epitel konjungtiva dan sel goblet. Penilaian sistem memiliki

skala 0-3 berdasarkan morfologi sel epitel, perilaku pewarnaan, rasio nukleoplasmik, serta kepadatan dan pewarnaan *Periodic Acid Solution* (PAS) sel goblet. Penilaian sitologi impresi berdasarkan Tseng berdasarkan 4 macam gambaran sitologi yang berhubungan dengan proses terjadinya metaplasia skuamosa dimana ada atau tidaknya ditemukan sel goblet serta densitas dari sel goblet tersebut, perubahan morfologi sel epitel dan nukleus, rasio nukleus dan sitoplasma, perubahan metakromatik warna sitoplasma dan munculnya keratinisasi. (Schober, et al, 2006; Shreshta et al, 2011; Sood, 2006)

Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan menurunnya kepadatan sel goblet di konjungtiva selain akibat dari *dry eye*, yaitu pemakaian lensa kontak selama beberapa tahun, trauma kimia, sindrom Steven-Johnson, defisiensi vitamin A, pemphigoid okular, sindrom sjorgen, riwayat pengobatan beta bloker topikal. Kepadatan sel goblet konjungtiva dapat menjadi indikator integritas permukaan okular terutama dalam menentukan keparahan keratokonjungtivitis sicca (Peters, 2009)

Tabel 2.2 Klasifikasi Sitologi Impresi Nelson (Singh et al, 2005; Asbell PA, 2006)

| Derajat | Gambaran |
|---------|--|
| 0 | Lebih 500 sel goblet/mm ² Sel epitel kecil, bulat dengan nukleus besar |
| 1 | 350-500 sel goblet/mm ² Sel epitel sedikit besar, bentuk lebih poligonal dengan nukleus kecil |
| 2 | 100-350 sel goblet/mm ² Sel epitel besar dan poligonal, <i>multinucleated</i> , dengan variasi pewarnaan sitoplasma, nukleus kecil |
| 3 | <100 sel goblet/ mm ² Sel epitel besar, poligonal dengan nukleus piknotik kecil |

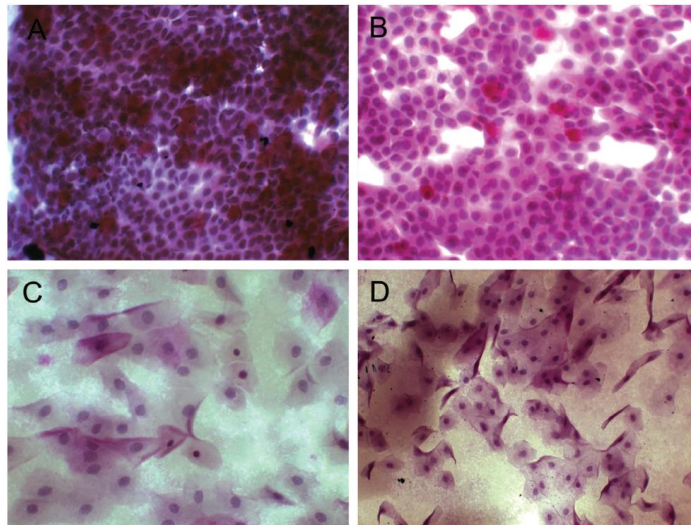
Tabel 2.3 Klasifikasi Sitologi Permukaan Okular Menurut Tseng (Asbell PA, 2006)

| Derajat | Gambaran Sitologi (rasio nukleus/sitoplasma) | Derajat mata kering |
|----------------|---|----------------------------|
| 0 | Tidak terdapat keratin, jumlah sel goblet sedang, sel epitel uniform dengan sitoplasma biru:hijau (1:1) | Normal |
| 1 | Tidak terdapat keratin, penurunan densitas sel goblet, sedikit pembesaran epitel dengan sitoplasma biru-hijau (1:2 – 1:3) | Ringan |
| 2 | Tidak terdapat keratin, kehilangan total sel goblet, sel epitel mendatar, membesar dan sitoplasma agak merah muda (1:4) | Ringan |
| 3 | Keratinisasi ringan, terdapat filamen keratin, tidak ada epitel sel goblet, perubahan metakromatik sitoplasma sel epitel skuamos menjadi merah muda (1:6) | Sedang |
| 4 | Keratinisasi sedang, filamen keratin padat, tidak ada sel goblet, sel epitel besar, skuamos dan metakromatik (1:8) | Sedang |
| 5 | Keratinisasi pada tahap lanjut, filamen keratin padat, nukleus piknotik, tidak ada sel goblet, sel epitel berkeratin dengan sitoplasma yang mengerut | Berat |

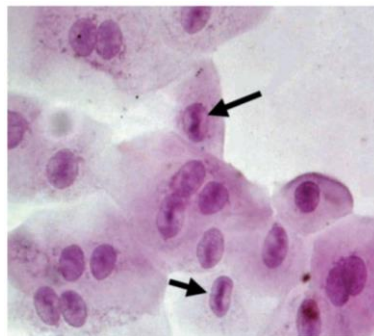
Tabel 2.4 Klasifikasi Sitologi Impersi Menurut Adam (Asbell PA, 2006)

| Derajat | Gambaran Sitologi Impresi |
|----------------|--|
| Grade 0 | Kecil, sel epitelial bulat dengan perbandingan nukleus:sitoplasma yaitu 1:2; kepadatan sel goblet masih baik |
| Grade 1 | Sel epitelial lebih besar dengan penurunan rasio nukleus:sitoplasma (1:3); jumlah sel goblet sedikit menurun akan tetapi masih dapat terwarnai dengan <i>Periodic Acid Solution (PAS)</i> |
| Grade 2 | Sel epitelial lebih besar dengan rasio nukleus: sitoplasma tampak penurunan yang lebih jelas pada nukleus dibandingkan dengan sitoplasma; penurunan jumlah sel goblet disertai dengan penurnan daerah yang terwarnai |
| Grade 3 | Sel epitelial lebih besar dan tidak teratur dengan nukleus yang kecil, sedikit sel goblet, sedikit terwarnai |

Perubahan sitologi konjungtiva dapat terjadi pada soket anoftalmia bahkan selama fase awal pemakaian protesa. Selain itu, kebiasaan pasien bervariasi dalam hal perawatan protesis, termasuk jumlah total harian pemakaian protesa, frekuensi pembersihan protesa, dan penggunaan obat tetes mata. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kim dkk dilaporkan sel goblet pada soket anoftalmia lebih rendah dibandingkan dengan mata kontralateral yang sehat. (Kim HJ et al, 2008)



Gambar 14. Sitologi konjungtiva pada penggunaan protesa okular. (A) stage 0: rasio *nucleus to cytoplasm* (N/C) 1/1 dan tampak banyak sel goblet yang mensekresikan musin. (B) Grade 1: Hilangnya sel goblet secara dini tanpa keratinisasi dengan rasio N/C ½ hingga 1/3 dengan hilangnya beberapa sel goblet. (C) Grade 3: sel-sel epitel lebih besar dan poligonal. Rasio N/C turun menjadi 1/6. (D) Grade 4: sel epitel yang lebih besar memiliki inti kecil dan piknotik (*PAS-Hematoxylin X 100*) .(Kim HJ et al, 2008)



Gambar 15. Sitologi impresi konjungtiva pada penderita *dry eye*, menunjukkan beberapa sel dengan gambaran kromatin tampak seperti ular (*snake-like chromatin*) (panah hitam). (Asbell PA, 2006)

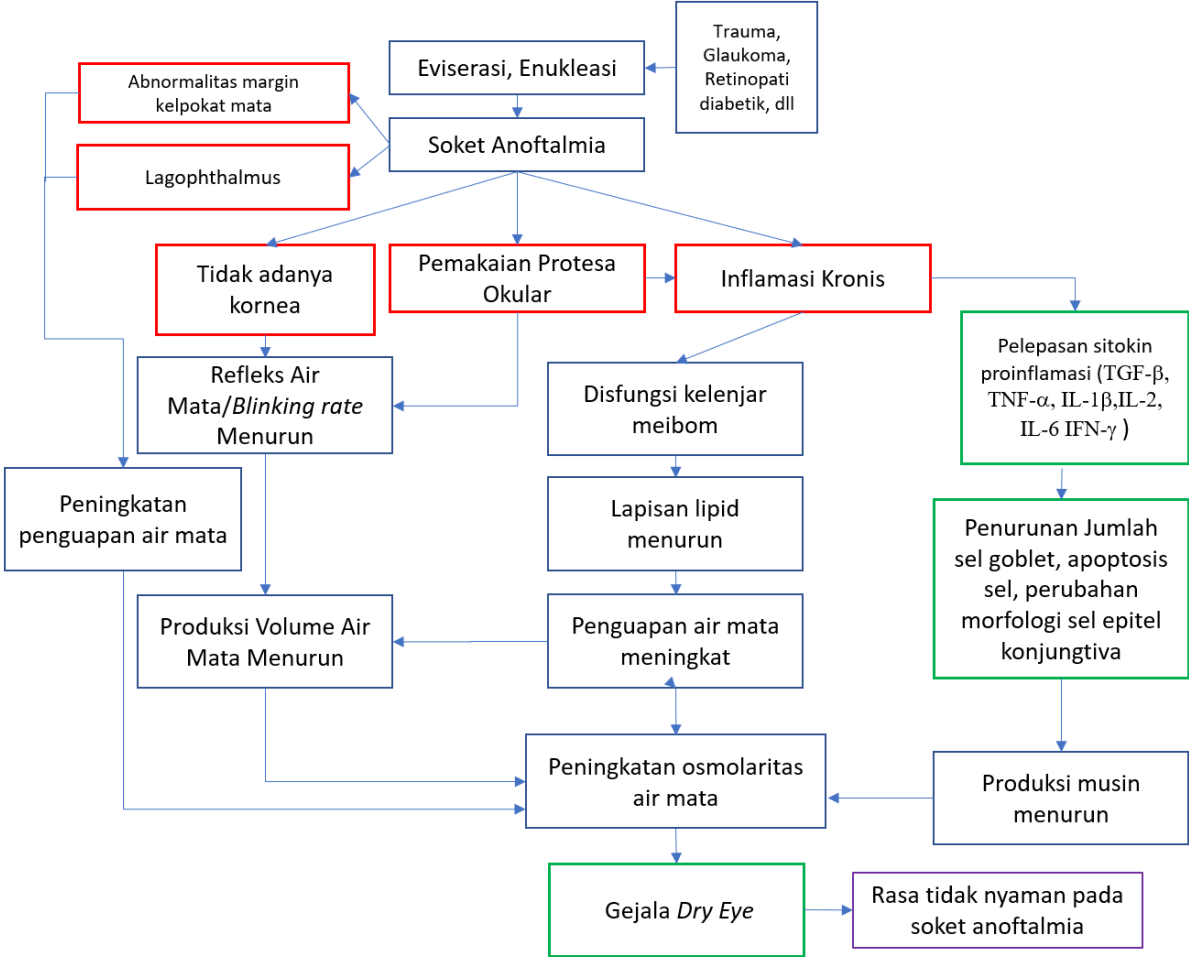
Tabel 2.5 Pemeriksaan profil permukaan okular pada pasien socket anoftalmia

| Nama pemeriksaan | Author | Hasil pemeriksaan |
|----------------------|---------------------|---|
| <i>Schirmer test</i> | Kim et al, 2009 | Penurunan nilai schirmer I dan II pada pasien anoftalmia |
| | Marcelo et al, 2012 | Tidak ada perbedaan nilai schirmer I dan II antara socket |

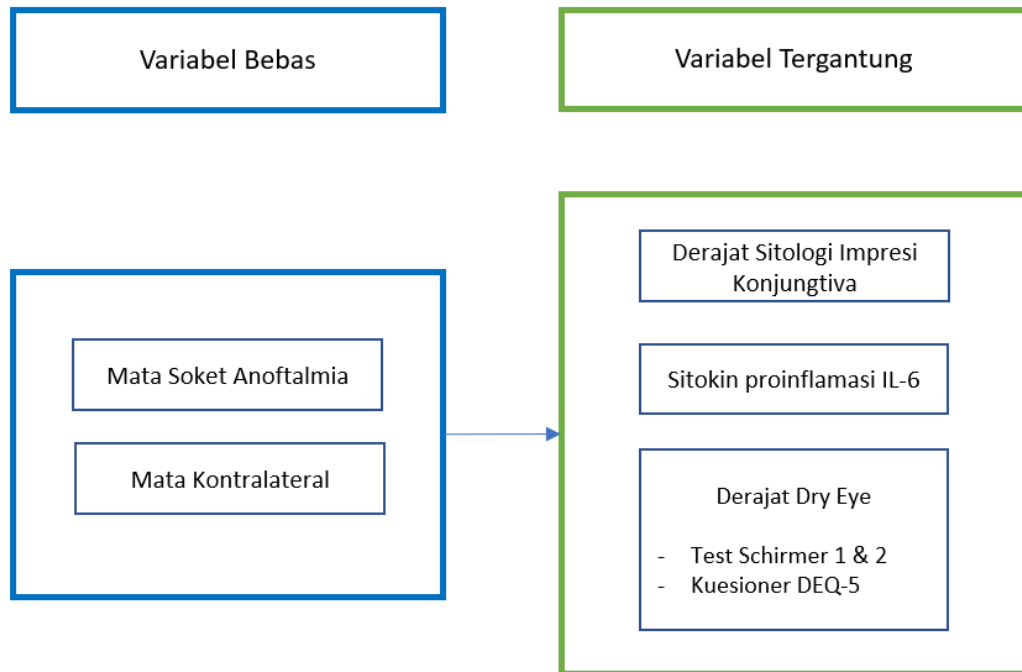
| | | |
|--------------------------------------|---------------------|--|
| | | anoftalmia dan mata sehat kontralateral) |
| | Rokohl et al, 2020 | Hasil tes schirmer I sedikit lebih tinggi dibandingkan mata normal |
| <i>Tear meniscus</i> | Kim et al, 2009 | Menggunakan <i>Fourier-Domain</i> OCT untuk menilai <i>tear meniscus height</i> . didapatkan lebih rendah pada soket anoftalmus dibandingkan pada mata normal. |
| Conjunctival Staining Patterns (CSP) | Marcelo et al, 2012 | CSP derajat 1 dan 2 tampak pada hampir seluruh pasien soket anoftalmia. Deraja 3 dan 4 tidak dilakukan pemeriksaan. Adanya perbedaan yanag signifikan antara mata sehat dan soket anoftalmia. |
| Sitologi impresi konjungtiva | Marcelo et al, 2012 | Penurunan densitas sel goblet dan peningkatan rasio nukleus-sitoplasma. |
| | Kim et al, 2008 | Metaplasia skuamosa dengan penurunan densitas sel goblet dan peningkatan rasio nukelus sitoplasma |
| | Ali et al, 2018 | Pada pasien dengan penggunaan protesa selama 15 tahun tampak pembesaran sel disertai sel infiltrat inflamasi, tampak gambaran <i>honeycomb</i> dengan gambaran sel epitelial yang lebih besar dan lebih poligonal dengan rasio nukleus sitoplasma (1:3). |

| | | |
|--|-----------------------|---|
| Inflamasi Konjungtiva | Marcelo et al, 2012 | Tampak inflamasi pada konjungtiva yang diakibatkan adanya gesekan dari konfermer atau akibat iritasi dari air mata yang statis di belakang protesa. |
| | Rokhol et al, 2020 | Inflamasi konjungtiva lebih tampak pada soket anoftalmia dibandingkan mata normal. |
| Keluhan subjektif <i>dry eye</i> (kuesioner) | (Rokohl et al, 2020) | Kebanyakn pasien mengeluhkan gejala <i>dry eye</i> pada mata soket anoftalmia dibandingkan dengan mata normal. |

II.6 Kerangka Teori



II.7 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 Desain Penelitian

Pada penelitian ini digunakan desain penelitian *cross sectional* untuk mengetahui perbedaan derajat sitologi impresi konjungtiva, kadar sitokin proinflamasi IL-6 air mata dan derajat *dry eye* pada mata soket anoftalmia dan mata sehat kontralateral.

III.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Waktu penelitian selama 3 bulan dari bulan Januari 2022– Maret 2022.

III.3 Populasi

Populasi penelitian adalah individu yang datang ke poliklinik mata Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo kota Makassar yang memiliki diagnosis soket anoftalmia dimana telah dilakukan minimal 6 bulan post-eviserasi atau enukleasi.

III.4 Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan pendekatan *non probability sampling* menggunakan *purposive sampling*, yaitu dengan memilih populasi yang memenuhi kriteria inklusi untuk dijadikan sampel penelitian.