

**EVALUASI KESESUAIAN *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY* SEGMENT
ANTERIOR TERHADAP PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI UJI
DIAGNOSTIK PADA *OCULAR SURFACE TUMOR***

*EVALUATION OF THE SUITABILITY ANTERIOR SEGMENT OPTICAL
COHERENCE TOMOGRAPHY TOWARDS HISTOPATHOLOGICAL
EXAMINATION AS A DIAGNOSTIC TEST ON OCULAR SURFACE TUMOR*

LINDA MINAR HERAWATI



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EVALUASI KESESUAIAN *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY* SEGMENT
ANTERIOR TERHADAP PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI UJI
DIAGNOSTIK PADA *OCULAR SURFACE TUMOR***

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

**LINDA MINAR HERAWATI
C025 172 008**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

EVALUASI KESESUAIAN *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY* SEGMENT ANTERIOR TERHADAP PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI UJI DIAGNOSTIK PADA *OCULAR SURFACE TUMOR*

Disusun dan diajukan oleh

Linda Minar Herawati

Nomor Pokok : C025 172 008

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 30 November 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M (K)
NIP. 195808031987102001

dr. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes
NIP. 197405222003012002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,



dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP. 198010162009171002



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Evaluasi kesesuaian Optical coherence tomography segmen anterior terhadap pemeriksaan histopatologi sebagai uji diagnostik pada *ocular surface tumor*" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Hasnah Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

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

Makassar, November 2022



LINDA MINAR HERAWATI
C025172008

PRAKATA

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

Karya akhir ini dengan judul **“Evaluasi kesesuaian Optical coherence tomography segmen anterior terhadap pemeriksaan histopatologi sebagai uji diagnostik pada ocular surface tumor”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada papa saya Tongam Sitorus, BSc, dan mama saya S.R Manurung atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang tiada hentinya diberikan hingga saat ini. Juga kepada anak saya tercinta Sherena Abigail Princessa yang sudah menjadi penyemangat dalam menyelesaikan penelitian ini sampai akhir. Ucapan terimakasih saya dan rasa hormat untuk adik tercinta Bonar Saut Parulian, SE yang selalu memberikan semangat dan kasih sayang, dukungan moral terhadap penulis selama menjalani proses Pendidikan.

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. Hasnah Sp.M(K), MKes, 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, PhD 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 pendidikan spesialis.
3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), MKes, 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. Hj. Suliati P, Amir SpM, MMedEd selaku penasihat akademik yang selalu memberikan nasihat, motivasi, bimbingan selama penulis menjalani proses Pendidikan.
5. Dr. Hamzah 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. dr. Ahmad Ashraf Amalius, MPH, Sp.M(K), MKes 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.
7. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. 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.
8. Dr Natalia Stevanie, Sp.M yang selalu memberikan semangat, saran dan nasihat

selama dalam menjalani masa Residensi dan dr Irma Noviana Iskandar. Keduanya seperti keluarga kedua saya selama di Makassar.

9. Teman-teman seangkatan terkasih: dr. Widodo Prima Utama, dr. Irnawanti Lestari, dr. Nur aulia, dr. Meiliana Lay, dr. Gerhanawati, dr. Muh. Anugrah Fadhil, dan dr. Arandz Ruttu yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
10. Dr Eliana Muis, SpPD, K-P, terimakasih banyak untuk saran, diskusi dan petunjuknya selama saya menyelesaikan seminar hasil penelitian.
11. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
12. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, Sri Wahyuningsih, MKes 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.

Makassar, November 2022

Linda MInar Herawati

Evaluasi Kesesuaian OCT Segmen anterior terhadap Pemeriksaan Histopatologi
sebagai uji diagnostik pada Ocular Surface Tumor

Linda Minar Herawati, Halimah pagarra, Hasnah Eka, Rusdina Bte Ladju,

ABSTRAK

Pendahuluan: OCT segmen anterior merupakan salah satu teknik pencitraan noninvasif yang telah lama dipergunakan dalam membantu menegakkan diagnosis *ocular surface tumor*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian OCT segmen anterior terhadap pemeriksaan Histopatologi yang masih menjadi standar baku emas

Metodologi: Merupakan penelitian prospektif yang sifatnya cross-sectional. Sebanyak 21 mata pasien dengan lesi ocular surface tumor terdiri dari 9 OSSN, 5 pterigium, 1 dermolipoma konjungtiva, 3 tumor dermoid, 1 tumor epidermoid, 1 inflamasi kronik/abses dilakukan pemeriksaan OCT segmen anterior dan dilakukan pemeriksaan histopatologi. Hasil temuan yang didapat kemudian dilakukan analisa evaluasi kesesuaian antara pemeriksaan OCT segmen anterior dan histopatologi

Hasil penelitian: Terdapat kesesuaian antara OCT segmen anterior terhadap pemeriksaan histopatologi sebesar 71,42 % (n=15). OCT segmen anterior menunjukkan penebalan epitel, hiper-reflektifitas serta perbedaan yang signifikan epitel normal -abnormal pada lesi OSSN dengan sensitivitas dan spesifisitas 100%

Kesimpulan: Kesesuaian yang ditunjukkan oleh OCT segmen anterior dengan pemeriksaan histopatologi dapat dijadikan sebagai pemeriksaan tambahan untuk menegakkan diagnosis ocular surface tumor.

Kata Kunci: OCT segmen anterior, *Ocular Surface tumor*, Histopatologi

Evaluation of the suitability of Anterior segment optical coherence tomography towards Histopathological examination as a Diagnostic test on ocular surface tumor

Linda Minar Herawati. Halimah pagarra, Hasnah Eka, Rusdina Bte Ladju,

ABSTRACT

Introduction: Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) is a noninvasive imaging technique and its utility as diagnostic modalities to the ocular surface tumor. This study aimed for evaluate the suitability of AS-OCT towards histopathological examination as a diagnostic test on ocular surface tumor.

Methods: Twenty- one eyes of 21 patients with 9 OSSN, 5 pterigium, 3 Dermoid tumor, 1 conjunctival dermolipoma 1 Epidermoid tumor, 1 nevus, 1 chronic inflammation/abcess were imaged using spectral-domain optical coherence tomography. Excisional or incisional biopsy was performed and histopathologic specimens analyzed with OCT findings.

Results: AS-OCT findings were paralalled with histopathological examination from all various lessions 71,42 % (n=15). Epithelial thickening, hiper-reflectivity and abrupt transition showed in all OSSN lessions (100%, n=9). Sensitivity and specificity 100 % each subsequently also showed in Nevus, Epidermoid tumor and dermoid tumor, dermolipoma conjunctiva, and chronic inflammation/abcess.

Conclusion: Well-Correlated findings showed in AS-OCT towards histopathological examination making it as a promising tools in diagnostic ocular surface tumor.

Key words: AS-OCT, Ocular surface tumor, Histopathology

DAFTAR ISI

PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian.....	4
I.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Anatomi dan Fisiologi <i>Ocular Surface</i>	5
II.2. <i>Ocular Surface Tumor</i>	14
II.3. Gambaran Klinis Tumor Epitelial	16
II.4. Gambaran Klinis Tumor Stroma	30
II.5. OCT Segmen Anterior	31
II.6. Kerangka Teori.....	45
II.7. Kerangka Konsep.....	46
II.6. Hipotesis	47
BAB III METODE PENELITIAN	48
III.1. Rancangan Penelitian	48
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian	48
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian	48
III.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	48
III.5. Cara Pengambilan Sampel.....	49
III.6. Jenis dan Sumber Data	49
III.7. Teknik Pengumpulan Data	50

III.8. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	51
III.9. Sarana Penelitian	57
III.10. Prosedur Penelitian	57
III.11. Analisis Data	61
III.11. Alur Penelitian	62
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	63
BAB V PEMBAHASAN	71
BAB VI PENUTUP	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	90

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Hal
Gambar 1.	Potongan <i>cross-sectional</i> epitel <i>Ocular surface</i>	5
Gambar 2.	Histologi ormal konjungtiva	6
Gambar 3.	Sel goblet dalam tahap maturasi	7
Gambar 4.	Kumpulan limfosit di substansia propria	8
Gambar 5.	Karunkula normal	9
Gambar 6.	Batas dan struktur Limbus.....	10
Gambar 7.	Skema <i>stem cell niche</i> limbus.....	12
Gambar 8.	Mekanisme pemeliharaan epitel kornea	13
Gambar 9.	Histologis kornea.....	14
Gambar 10.	Gambar skematik perkembangan OSSN.....	17
Gambar 11.	Histopatologi OSSN.....	18
Gambar 12.	Variasi morfologi OSSN.....	19
Gambar 13.	Manifestasi klinik CIN.....	20
Gambar 14.	Karsinoma sel skuamosa.....	21
Gambar 15.	Manifestasi klinis dan histopatologis papiloma skuamosa.....	23
Gambar 16.	Manifestasi klinis dan histopatologis keratoakantoma...	25
Gambar 17.	Manifestasi klinis dan histopatologis nevus konjungtiva	28
Gambar 18.	Melanoma Konjungtiva.....	29
Gambar 19.	Limfoma konjungtiva.....	31
Gambar 20.	Bagian mesin OCT.....	34
Gambar 21.	Prinsip dasar OCT.....	35
Gambar 22.	Jenis OCT.....	37
Gambar 23.	UHR-OCT normal konjungtiva	37
Gambar 24.	UHR-OCT normal kornea.....	38
Gambar 25.	Perbandingan Klinis - ASOCT- Histopatologi OSSN.....	39
Gambar 26.	Perbandingan Klinis - ASOCT- Histopatologi CCIN.....	40
Gambar 27.	Perbandingan Klinis - ASOCT- Histopatologi Nevus konjungtiva	42
Gambar 28.	Perbandingan Klinis - ASOCT- Histopatologi melanoma konjungtiva.....	42
Gambar 29.	Subklinis OSSN pada HR – OCT.....	44

DAFTAR TABEL

Nomor		Hal
Tabel IV.1.	Rerata Umur dan Durasi Keluhan Subyek Penelitian	63
Tabel IV.2.	Karakteristik Subyek Penelitian	64
Tabel IV.3.	Karakteristik Lateralitas	65
Tabel IV.4.	Karakteristik diagnostik <i>Ocular surface Tumor</i> berdasarkan pemeriksaan Histopatologi	66
Tabel IV.5.	Gambaran Histopatologi <i>ocular surface tumor</i> berdasarkan temuan pada OCT segmen anterior	69
Tabel IV.6.	Evaluasi kesesuaian OCT segmen anterior terhadap histopatologi (sensitivitas, spesifisitas, <i>positive and negative predictive value</i>)	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Rekomendasi Etik.....	Persetujuan	90
Lampiran 2	Lembar penelitian.....	persetujuan	91
Lampiran 3	Master data sampel penelitian.....		92
Lampiran 4	Perbandingan klinis, OCT segmen anterior dan histopatologi pada <i>ocular surface tumor</i>		94

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Ocular surface tumor mempunyai spektrum manifestasi klinis yang luas mulai dari lesi yang sifatnya jinak maupun maligna (Honavar and Manjandavida, 2015; Nanji *et al.*, 2017). Secara garis besar dibagi menjadi dua kategori yaitu kongenital maupun didapat. Pada lesi tumor yang bersifat kongenital terbagi menjadi: Choristoma dan Hamartoma. Pada lesi tumor yang didapat terbagi menjadi berdasarkan tipe selnya yakni epitelial, melanositik, limfoid, leukemik, fibrosa, lipomatosa, vaskular, neural, histiositik, miksoid, metastatik maupun tumor sekunder (Bianciotto *et al.*, 2011; Nanji *et al.*, 2017)

Dalam menegakkan diagnosis suatu *ocular surface tumor*, terdapat beberapa modalitas pemeriksaan yang telah ada yakni Teknik pewarnaan *Rose Bengal/lissamine green*, sitologi impresi, *ultrasound biomicroscopy/UBM*, *invivo confocal microscopy/IVCM*, dan OCT segmen anterior yang digunakan dalam penelitian ini, serta Histopatologi. Pemeriksaan histopatologi merupakan standar baku emas yang sifatnya invasif dalam mendiagnosis suatu lesi pada *ocular surface*. Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa histopatologi dapat menimbulkan angka rekurensi cukup tinggi yakni sebesar 33% pada daerah eksisi yang mempunyai batas marjin negatif serta sebesar 56 % pada daerah eksisi tumor yang mempunyai batas marjin positif. Selain itu di beberapa penelitian terdahulu mengatakan bahwa pemeriksaan histopatologi dengan biopsi eksisi maupun insisi dapat membawa beberapa komplikasi seperti *Limbal stem-cell deficiency*, skar serta terbentuknya simblefaron (Shousha *et al.*, 2013; Sayed-ahmed *et al.*, 2019)

OCT segmen anterior merupakan salah satu modalitas pencitraan pada segmen anterior yang sifatnya non kontak dan non invasif serta mampu menghasilkan visualisasi secara *cross-sectional* dengan memakai alat Michelson interferometri yang sifatnya koheren rendah pada jaringan. (Han *et al.*, 2016)

Beberapa lesi pada permukaan bola mata yang mampu divisualisasi dengan memakai OCT segmen anterior diantaranya ialah pterigium, pinguekula, *Ocular surface squamous Neoplasia/OSSN*, nevus konjungtiva, papilloma konjungtiva, limfoma konjungtiva, melanoma konjungtiva, amiloidosis konjungtiva, dan limbal dermoid yang diikut sertakan pada penelitian ini. (Venkateswaran *et al.*, 2020)

Sebuah studi prospektif yang dilakukan Kieval *et al* dengan pada 17 pasien OSSN dengan 17 pasien pterigium menunjukkan bahwa pada semua lesi OSSN, *Ultra high Resolution – Optical Coherence Tomography/ UHR-OCT* berhasil menunjukkan adanya keseragaman pada gambaran lesi yaitu hiper-reflektifitas, penebalan epitel, serta adanya area peralihan yang signifikan pada jaringan yang sehat dengan lesi tumor, sedangkan pada lesi pterigium menunjukkan gambaran normal, hipo-reflektif epitel diikuti dengan hiper-reflektifitas pada daerah subepitel. Sensitifitas dan spesifisitas yang dicapai masing-masing 100% dan 94% dalam membedakan lesi OSSN dengan ptergium (Kieval *et al.*, 2012)

Sedangkan pada tumor yang berasal dari jaringan melanositik, OCT segmen anterior mampu mendiferensiasi lokasi asal lesi berada serta mendeteksi perubahan kearah keganasan. Shields *et al* melakukan penelitian terhadap 53 pasien dimana terbagi 19 lesi OSSN, 11 lesi pterigium, 8 dengan *primary acquired melanoma*, 6 lesi limfoma konjungtiva, 5 lesi melanoma amelanotik, 2 nevi, 2 lesi amiloidosis konjungtiva dan 1 lesi histiosit dengan UHR-OCT. Studi tersebut menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara hasil yang didapat dari OCT segmen anterior maupun pemeriksaan histopatologi, serta mampu

mendiferensiasi lesi OSSN dengan lesi melanoma amelanositik sehingga dapat terhindar dari prosedur biopsi insisi (Shields *et al.*, 2011)

OCT segmen anterior juga dapat membedakan antara lesi intra-epitelial maupun lesi invasif. Pada hampir 90% seluruh lesi intraepitelial, OCT segmen anterior mampu memberikan gambaran yang serupa yakni adanya area hiporeflektif pada batas pemisahan yang diikuti dengan atau tanpa area hiper-reflektif pada membran basalis. Hal tersebut sesuai pada gambaran histopatologi yang menunjukkan area membran basalis yang masih intak. (Singh *et al.*, 2018)

Sepanjang pengetahuan penulis belum menemukan adanya penelitian yang mengevaluasi kesesuaian antara OCT segmen anterior dengan pemeriksaan histopatologi di Indonesia. Atas dasar tersebut maka pada proposal penelitian ini akan mengevaluasi kesesuaian antara pemeriksaan histopatologi dengan OCT segmen anterior dalam hal diagnostik *ocular surface tumor*

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana mengetahui deskripsi hasil pemeriksaan OCT segmen anterior pada pasien *ocular surface tumor*?
2. Bagaimana mengetahui hasil pemeriksaan Histopatologi sebagai alat untuk diagnosis pada pasien *ocular surface tumor* di Makassar?
3. Bagaimana mengetahui kesesuaian pemeriksaan OCT segmen anterior dengan pemeriksaan histopatologi sebagai alat untuk diagnosis pada pasien *ocular surface tumor* di Makassar?

I.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui kesesuaian hasil pemeriksaan OCT segmen anterior dengan pemeriksaan histopatologi pada pasien *Ocular surface tumor* di Makassar

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui hasil deskripsi pemeriksaan OCT segmen anterior pada tiap-tiap lesi *ocular surface tumor*
2. Mengetahui hasil pemeriksaan Histopatologi sebagai alat untuk diagnosis pada pasien *ocular surface tumor*
3. Mengetahui kesesuaian antara pemeriksaan histopatologi dengan pemeriksaan OCT segmen anterior dalam hal diagnostik *ocular surface tumor*

I.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan dapat dijadikan salah satu referensi dalam hal deskripsi *ocular surface tumor* pada OCT segmen anterior
2. Penelitian ini dapat dijadikan landasan untuk peneliti selanjutnya dalam hal menilai evaluasi kesesuaian OCT segmen anterior dengan pemeriksaan histopatologi sebagai uji diagnostik *ocular surface tumor*

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan masukan bagi RS Wahidin Sudirohusodo bahwa pemeriksaan OCT segmen anterior dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan sebagai *optical biopsy* dalam hal diagnostik pada pasien *ocular surface tumor* maupun diharapkan dapat mampu menurunkan angka rekurensi pada penyakit tersebut.

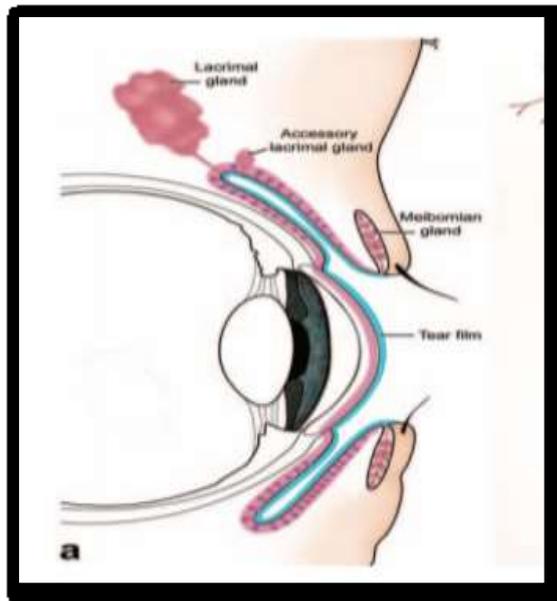
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Anatomi dan Fisiologi *Ocular Surface*

Permukaan ocular/*ocular surface* merupakan suatu unit terintegrasi yang terdiri dari kornea, konjungtiva, kelenjar lakrimal, dan kelopak mata dan pertama kali dijelaskan oleh Thoft pada tahun 1987 (Cher, 2014)

Sebagai unit anatomi, *ocular surface* mencakup seluruh epitel konjungtiva, limbus dan epitel kornea. Namun, sebagai unit fungsional, *Ocular surface* termasuk kelopak mata dan gerakannya bersama dengan kelenjar yang mensekresikan komponen lapisan air mata. Beberapa penulis membatasi definisi *ocular surface* pada epitel hingga seluruh lapisan konjungtiva dan kornea (Dua and Said, 2015)



Gambar 1. Potongan *cross-sectional* epitel *Ocular surface* (berwarna merah muda) pada kornea, konjungtiva, kelenjar lakrimalis, dan kelenjar meibom dengan permukaan epitel yang kontinyu. Lapisan air mata pada (berwarna biru) (Cher, 2014)

II.1.1 Konjungtiva

Konjungtiva adalah suatu membran mukosa transparan yang menutupi permukaan mata dari limbus ke *mucocutaneous junction*. Bagian yang menutupi sklera disebut dengan konjungtiva bulbi, sedangkan konjungtiva palpebra melapisi permukaan posterior kelopak mata. Konjungtiva forniks adalah bagian yang menghubungkan konjungtiva bulbi dengan bagian palpebra. Konjungtiva bulbi secara longgar melekat pada kapsul Tenon. Konjungtiva palpebralis melekat erat ke tarsus, sedangkan konjungtiva forniks longgar. Lipatan konjungtiva disebut plika semilunaris di bagian nasal. Di bagian medial plika terdapat karunkula, nodul globular berwarna merah muda yang mengandung kelenjar sebaceous dan folikel rambut (Alkatan and Alhazem, 2018)



Gambar 2. Histologi normal konjungtiva. Terdapat perbedaan secara histologi gambaran konjungtiva palpebra, forniks dan konjungtiva bulbi. (Junqueira, Basic histology anatomy and Atlas)

Lapisan permukaan konjungtiva terdiri dari epitel skuamosa bertingkat non-keratinisasi dan terdapat banyak sel goblet. Epitel konjungtiva terdiri dari sel kuboid dan sel silindris yang terdiri dari 2 – 5 lapisan, dengan penambahan lapisan mukus dari sekresi sel goblet. Lapisan epitel superfisial menyerupai sel

apokrin dikarenakan adanya sitoplasma eosinofilik dan tonjolan pada bagian apikalnya. Sel-sel epitel berbentuk kolumnar di bagian forniks dan berbentuk kuboid di area yang melekat pada tarsus dimana sel-sel epitelnya memiliki dua hingga lima lapisan. Melanosit umumnya terdapat pada lapisan basal dari sel epitel. Sel goblet tersebar pada seluruh konjungtiva. Pada forniks konjungtiva banyak terdapat ribuan sel goblet dibandingkan konjungtiva palpebra dan konjungtiva bulbi.

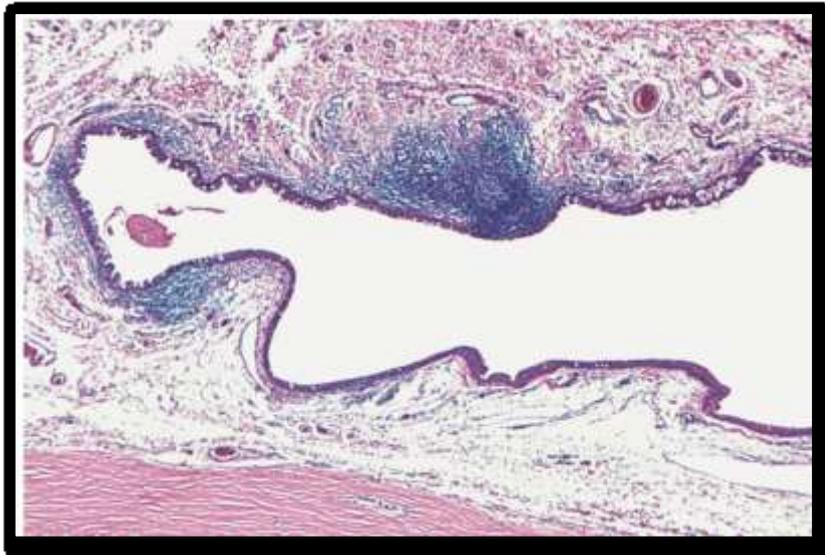


Gambar 3. Tanda panah menunjukkan berbagai tahap maturase sel goblet, dari lapisan dasar hingga permukaan. Distribusi sel goblet sangat bervariasi, namun cenderung berada di daerah nasal dan forniks dari konjungtiva bulbi, serta sebagian ditemukan baik pada konjungtiva palpebra. Sel goblet berasal dari sel stem epitel, dimana distribusinya terbanyak pada forniks konjungtiva. Sel – sel lainnya yang berada pada epitel konjungtiva termasuk sel melanosit yang berada di bagian basal epitel, sel Langerhaens, serta limfosit intraepitel. (Junqueira, Basic histology anatomy and Atlas)

Stroma konjungtiva (*substansia propria*) dari konjungtiva bulbi terdiri dari jaringan ikat longgar serta pada bagian yang lebih dalam mengandung lapisan kolagen. Jaringan ikat longgar terdiri dari serat kolagen, fibroblast, pembuluh darah, sel mast, makrofag, limfosit, sel plasma, leukosit polimorfonuklear dan eosinofil. Limfosit T dan B yang terletak pada dasar lapisan epitel disebut juga sebagai *conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT)*. Fungsinya adalah

memproses antigen dan memberikan kekebalan terhadap mikroba pada permukaan okular.

Substansia propria dari konjungtiva palpebra strukturnya lebih uniform dan melekat erat ke tarsus. Bagian terdalam dari permukaan epitel meluas ke jaringan ikat subepitel untuk membentuk struktur tubular dan kistik, "*pseudoglands of Henle*," yang epitelnya terdiri dari sel kuboid dan sel goblet. Pembuluh darah dari substansia propria (arteri maupun vena) berfungsi memberikan nutrisi terhadap kompleks jaringan kapiler tersebut. Jaringan Ikatnya mengandung percabangan serabut saraf bermielin maupun tidak dari nervus V (Trigeminus). Mendekati forniks terdapat agregat dari sel limfosit dengan atau tanpa sel plasma maupun folikel reaktif yang menyerupai komponen *Mucosal associated lymphoid tissue/MALT*.

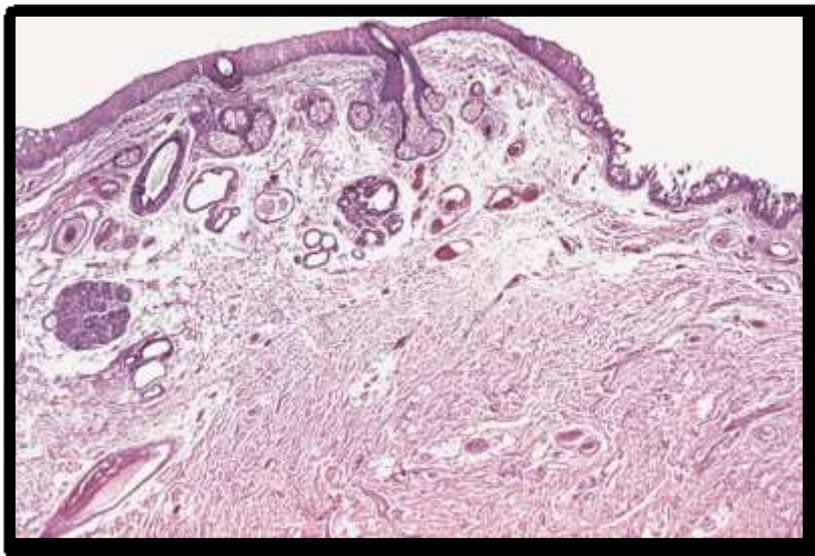


Gambar 4. Kumpulan limfosit terlihat di substansia propria dari forniks konjungtiva. (Alkatan and Alhazem, 2018)

Karunkula merupakan zona transisi antara kulit dan konjungtiva berada di sisi dalam daripada kantung, berukuran 5x3 mm (gambar 5). Permukaan dari karunkula terdiri dari epitel kolumnar dan epitel skuamosa non keratinisasi. Pada

jaringan ikat yang berada di subepitel terdiri dari unit pilosebacea, kelenjar lakrimal asesorius, serabut otot halus dan jaringan adiposa.

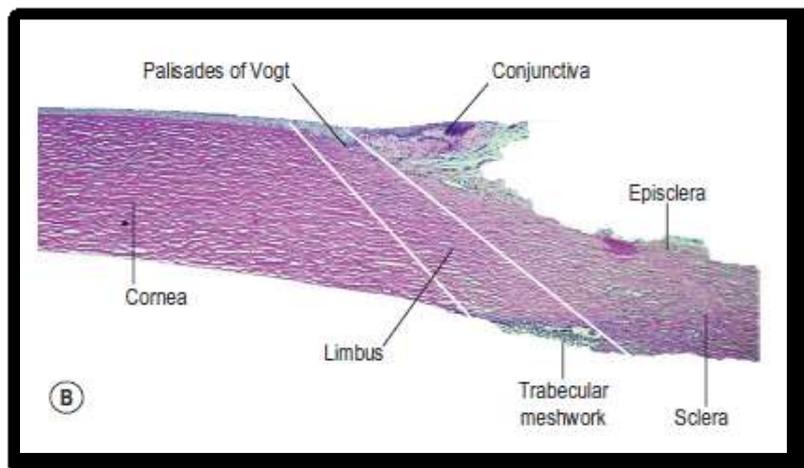
Pembuluh limfatik radial, superfisial dan profunda terdiri dari beberapa aliran limfatik yang berada di substansia propria. Pembuluh limfa yang berukuran besar bergabung menjadi pembuluh limfa yang berlokasi di area nasal dan temporal. Pembuluh limfa yang berlokasi di area nasal mengalir ke area limfatik submandibular, dan yang berada di sisi temporal mengalir ke area pre aurikular dan parotis. Kelenjar getah bening submandibular menerima aliran limfatik dari karunkula.



Gambar 5. Karunkula normal. Mempunyai konfigurasi berbentuk nodular dan diliputi oleh epitel stratifikasi skuamosa. Terlihat juga sel goblet yang merupakan suatu unit pilosebacea serta struktur kelenjar adneksa. (Alkatan and Alhazem, 2018)

II.1.2 Limbus

Limbus merupakan daerah transisi antara kornea perifer dengan sklera anterior. Beberapa struktur yang terdapat pada limbus adalah *palisade of Vogt*, kapsula tenon. Pada permukaan luar disebut sulkus sklera eksterna. Pada permukaan lebih dalam terdapat lekukan serupa disebut sulkus sklera interna, yang berisi anyaman trabekula dan *canalis Schlem*.



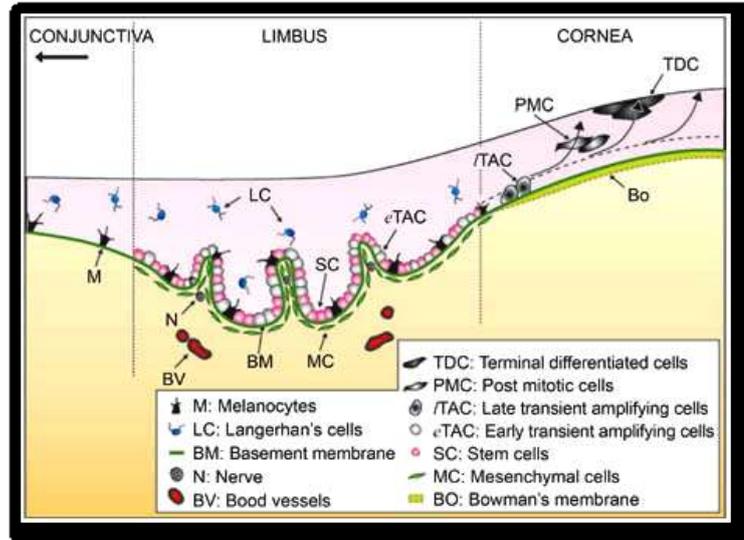
Gambar 6. Batas dan struktur Limbus (Junqueira, Basic histology anatomy and Atlas)

Stem- cel epitel kornea terletak di limbus, yang dikenal sebagai *limbal stem- cel* berfungsi untuk memelihara epitel kornea. Jumlahnya 0,5%-10% dari total populasi sel epitel. Epitel kornea diperbaharui tiap 7-10 hari. Bila terjadi kerusakan sel maka *stem – cel* akan membelah diri lalu bermigrasi, berproliferasi dan berdiferensiasi untuk menggantikan epitel kornea tersebut. Hal ini pertama kali diobservasi pada awal 1970-an, terlihat pada pengamatan epitel pigmen bermigrasi dari limbus ke sentral kornea untuk memperbaiki defek kornea. (Cantor, Rapuano and Cioffi, 2018)

Daerah limbus harus intak kira-kira 25 - 33 % agar permukaan okuler selalu dalam keadaan normal. Limbus yang normal berfungsi sebagai barrier untuk menghalangi neovaskularisasi dari konjungtiva dan invasi sel konjungtiva dari konjungtiva bulbi. Bila *stem cell* limbus tidak ada atau mengalami kerusakan maka terjadi migrasi sel konjungtiva ke permukaan okuler disertai neovaskularisasi. Tidak adanya *stem cell* limbus akan mengganggu penyembuhan luka sehingga mengganggu integritas permukaan kornea. (Cantor, Rapuano and Cioffi, 2018)

Semua *stem cell* yang berada di dalam tubuh biasanya berlokasi pada lapisan terdalam dari suatu jaringan, hal ini berfungsi sebagai proteksi terhadap *stem cell* itu sendiri. Pemeliharaan *stem cell* limbus sendiri dikontrol oleh *niches* atau *microenvironment* khusus. Sel *niche* menyediakan lingkungan yang melindungi *stem cell* dari stimuli yang dapat memicu diferensiasi dan apoptosis yang dapat mengancam persediaan cadangan *stem cell* (gambar 7). Limbus terdiri atas 8-10 lapisan sel, dan *stem cell* berada pada lapisan sel basal di dalam *palisades of Vogt* yang merupakan krista lipatan epitel yang melekat pada membran basal limbus. Daerah ini berpigmentasi karena mengandung melanosit, hal ini diduga sebagai proteksi sel basal dari efek karsinogenik radiasi sinar ultraviolet. Selain itu daerah ini diinfiltrasi oleh antigen-presenting Langerhan's cell dan limfosit T supressor. (Li *et al.*, 2007)

Epitel kornea dan konjungtiva telah diketahui berasal dari populasi *stem cell* yang berbeda. Epitel konjungtiva juga memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri secara konstan. Forniks konjungtiva diyakini merupakan area yang paling banyak mengandung *stem cell* dibandingkan dengan konjungtiva bulbar dan palpebralis. Berdasarkan beberapa penelitian lain, sakus konjungtiva juga mengandung *stem cell* yang menganalisa secara *in vitro* kapasitas proliferasi sel-sel epitel konjungtiva pada area konjungtiva yang lain. Densitas sel goblet yang tinggi pada forniks kemungkinan berhubungan dengan konsentrasi *stem cell* konjungtiva bipotent yang terdapat di sana.



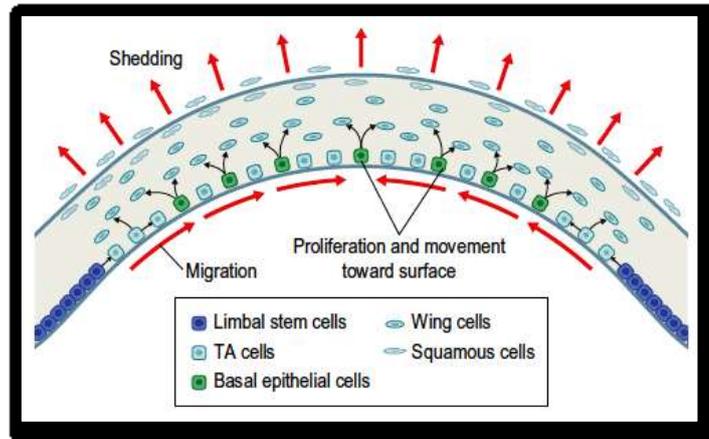
Gambar 7. Skema *stem cell niche* limbus. *Stem cell* epitel limbus terletak di lapisan basal limbus. Pada epitel terdapat beberapa tipe sel di sekitarnya contohnya sel transient amplifier awal (e TAC), melanosit (M) dan sel Langerhan's (LC). eTAC akan diubah menjadi TACs di lapisan basal kornea lalu diubah menjadi *suprabasal post-mitotic* (PMC) dan akhirnya menjadi *terminally differentiated cell* (TDC). Membran basal limbus memisahkan epitel dari stroma di bawahnya. Stroma limbus mengandung sel mesenkim (MC) yang berperan sebagai sel niche. (Li *et al.*, 2007)

II.1.3 Kornea

Struktur kornea relatif sederhana dibandingkan dengan bagian tubuh yang lain. Jenis-jenis sel yang terkandung dalam kornea adalah sel-sel epitel, keratosit (fibroblast kornea), dan sel-sel endotel. Sel-sel epitel berasal dari epidermal ektoderm sedangkan keratosit dan sel endotel berasal dari neuroektoderm. Lapisan kornea terdiri dari epitel, membran Bowman, stroma, membran Descemet, dan endotel. Lapisan-lapisan ini saling berhubungan satu sama lain untuk mempertahankan integritas dan fungsi jaringan. (Cantor, Rapuano and Cioffi, 2018)

Epitel merupakan lapisan terluar dari kornea yang terdiri atas lima sampai tujuh lapis sel dengan ukuran sekitar 50 μm . Epitel terdiri dari 3 jenis sel yakni 2-3 lapis sel superfisial, 2 atau 3 lapis sel wing, dan satu lapis sel basal. Epitel menjadi lebih tebal di bagian tepi (perifer) yang kemudian berlanjut menjadi epitel konjungtiva di limbus.

Mempertahankan keadaan permukaan kornea yang licin bergantung pada penggantian sel superfisial yang berlangsung secara terus-menerus dan teratur.

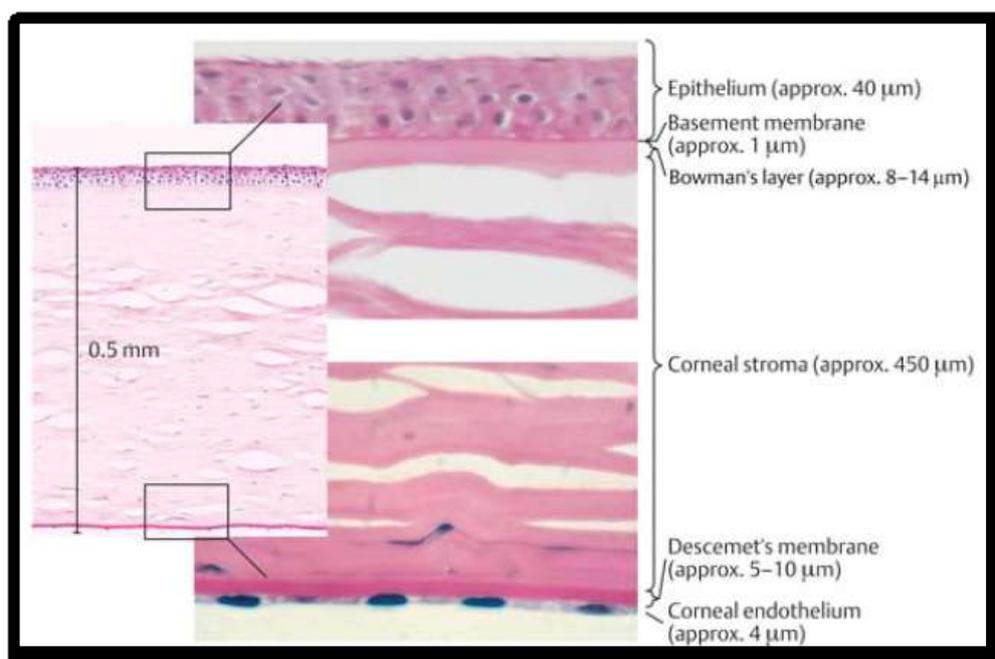


Gambar 8. Mekanisme pemeliharaan epitel kornea (Levin and Albert, 2018)

Untuk menjaga fungsi sel-sel epitel kornea di atas, kesinambungan epitel kornea dipertahankan melalui pergantian sel superfisial dan proliferasi dari sel basal. Thoft dan Friend memperkenalkan teori XYZ dalam mekanisme pemeliharaan epitel kornea. Kemampuan mitosis sel-sel basal sangatlah cepat, sel-sel tersebut secara bertahap matur dan bermigrasi ke superfisial mengganti sel-sel yang mati. Pada keadaan normal, sel yang mati hanya dapat dilepas setelah sel pengganti telah berikatan baik dengan sel sebelahnya dan telah berhubungan dengan tear film. (Daniels, 2009)

Lapisan Bowman merupakan lapisan kedua dari kornea dengan tebal sekitar 8 – 14 μm . Lapisan Bowman berbentuk padat, merupakan lembaran serat-serat kolagen saraf yang tersusun acak pada bahan dasar mukoprotein. Stroma merupakan lapisan yang ketiga atau lapisan tengah dari kornea dengan tebal sekitar 450 μm atau sekitar 90% dari total tebal kornea. Terdiri dari sebagian besar air yang terikat dengan substansi seluler dan ekstraseluler. Stroma terdiri dari serat kolagen, keratosit, dan zat dasar ekstraseluler. Membran Descemet sebagai membran basal untuk endotel kornea, yang secara bertahap bertambah

ketebalannya dari saat lahir 5 μm sampai saat dewasa 10 μm . Membran Descemet tersusun oleh kolagen tipe IV dan laminin, dan juga mengandung fibronektin. Sedangkan lapisan endotel merupakan lapisan tunggal sel-sel endotel yang menutupi permukaan posterior membran descemet dengan pola susunan seperti mosaik. Sel ini seragam dengan ketebalan 4 μm dan lebar 20 μm dengan bentuk yang poligonal (kebanyakan hexagonal). Pada orang dewasa, densitas sel sekitar 3500 sel/ mm^2 .



Gambar 9. Histologis kornea (Cantor, Rapuano and Cioffi, 2018)

II.2 Ocular Surface Tumor

Ocular surface tumor mempunyai spektrum manifestasi klinis yang luas mulai dari lesi yang sifatnya jinak maupun maligna (Honavar and Manjandavida, 2015; Nanji *et al.*, 2017). Secara garis besar dibagi menjadi dua kategori yaitu kongenital maupun didapat. Pada lesi tumor yang didapat terbagi menjadi berdasarkan tipe selnya yakni epitelial, melanositik, limfoid, leukemik, fibrosa,

lipomatososa, vaskular, neural, histiositik, mikroid, metastatik maupun tumor sekunder (Bianciotto *et al.*, 2011; Nanji *et al.*, 2017)

Tumor yang berasal dari epitel skuamosa bentuknya dapat jinak seperti papiloma skuamosa hingga kepada lesi prekanker yang terbatas pada epitel permukaan maupun pada karsinoma sel skuamosa sel tumor dapat menembus membrana basalis hingga kepada bagian substansia propria dari konjungtiva maupun stroma kornea (Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016)

Honavar and Manjandavida, 2015 membuat klasifikasi *ocular surface tumor* menjadi:

II.2.1 Tumor epitel:

II.2.1.1 Non – melanositik : *ocular surface squamous cell neoplasia/OSSN*, papiloma skuamosa, *inverted papiloma*, hiperplasia pseudoepiteliomatosa konjungtiva, keratoakantoma.

II.2.1.2 Melanositik: nevus, melanosis rasial, melanoma okuler kongenital, melanoma konjungtiva, *primary acquired melanosis/PAM*, serta kondisi lainnya melanositosis okuler dan deposisi pigmen sekunder.

II.2.2 Tumor stroma

II.2.2.1 Vaskular: Granuloma piogenik, hemangioma kapiler, hemangioma kavernosa, variks, hemangioma rasemosa, hemangioperisitoma, sarkoma Kaposi, limfangiektasis, dan limfangioma

II.2.2.2 Fibrosa: Fasiitis Noduler

II.2.2.3 Neural: Neuroma Simpel, Schwannoma

II.2.2.4 Histiositik, Xanthoma, xanthogranuloma, retikuloistiositoma

II.2.2.5 Miogenik: Rhabdomiosarkoma

II.2.2.6 Lipomatososa: Lipoma dan Liposarkoma

II.2.2.7 Limfoproliferatif: hiperplasia limfoid reaktif, hiperplasia limfoid atipikal, limfoma konjungtiva

II.2.2.8 Choristoma

II.2.3 Tumor karunkula

II.2.4 Tumor sekunder maupun metastasis.

Secara klinis maupun histopatologis, neoplasma pada konjungtiva dapat tumbuh dari epitel maupun lapisan stroma. Neoplasma pada konjungtiva ini mempunyai beberapa persamaan dengan tumor yang berasal dari mukosa membran di tempat lain, oleh karena konjungtiva terpapar cahaya matahari secara parsial, maka hal ini merupakan salah satu faktor yang mendukung ke arah pertumbuhan tumor (Shields *et al.*, 2011)

II.3 Gambaran Klinis Tumor Epitelial

Tumor epitel dibagi berdasarkan gambaran klinis serta ada atau tidak pigmen melanin pada gambaran histopatologis, yaitu melanositik dan amelanositik. Walau jarang, keduanya berpotensi untuk tumbuh ke arah keganasan dengan insidensi < 1 % dari keganasan di Amerika Serikat tiap tahunnya.

Lesi amelanositik terbanyak pada epitel konjungtiva ialah OSSN, sedangkan untuk yang melanositik ialah nevus konjungtiva, melanoma konjungtiva, *PAM* dengan atau tanpa sel-sel atipik serta *complexion-associated melanosis* (Shields, 2004; Oellers and Karp, 2012)

II.3.1 Ocular Surface Squamous Neoplasia/OSSN

Terminologi *Ocular Surface Squamous Neoplasia* (OSSN) pertama kali digunakan oleh Lee dan Hirst pada tahun 1995, yaitu suatu spektrum neoplasma yang berasal dari epitel skuamosa mulai dari displasia intraepitelial non-invasif hingga *squamous cell carcinoma* (SCC) yang invasif. Displasia dan karsinoma insitu termasuk dalam CIN, sedangkan SCC menunjuk kepada suatu lesi keganasan (Santanu, 2019). Sebanyak 39 % lesi prekanker maupun lesi yang

sifatnya maligna berada di konjungtiva serta 4 % di seluruh lesi yang berada pada konjungtiva (Honavar and Manjandavida, 2015)

Lesi awal pada OSSN mempunyai ukuran yang bervariasi dan biasanya mempunyai predisposisi pada limbus (Lee and Hirst, 1995) Sedangkan pada tahap lanjut dapat menginvasi hingga ke rongga orbita.

Gambaran histologis pada OSSN meliputi (Das, Negesh and Hedge, 2019) :

a) Displasia:

Lesi displasia epitel pada kornea dan konjungtiva dibagi menjadi tiga tahap berdasarkan keterlibatan ketebalan intra epitelial. Dilaporkan bahwa apabila ditemukan koilosit sugestif kearah infeksi *Human Papiloma Virus/HPV*. Derajat displasia dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

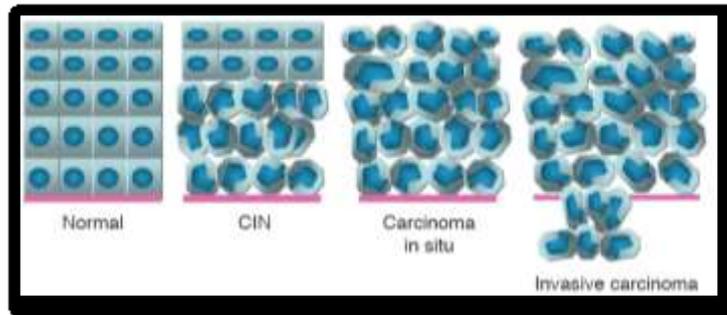
- Ringan/*Mild*: terdapat sel-sel atipikal pada < 1/3 epitel
- Sedang/*Moderate*: apabila $\frac{1}{2}$ ketebalan epitel ditempati oleh sel-sel atipikal
- Berat/*Severe*: hampir keseluruhan epitel ditempati sel-sel atipikal

b) Karsinoma In situ:

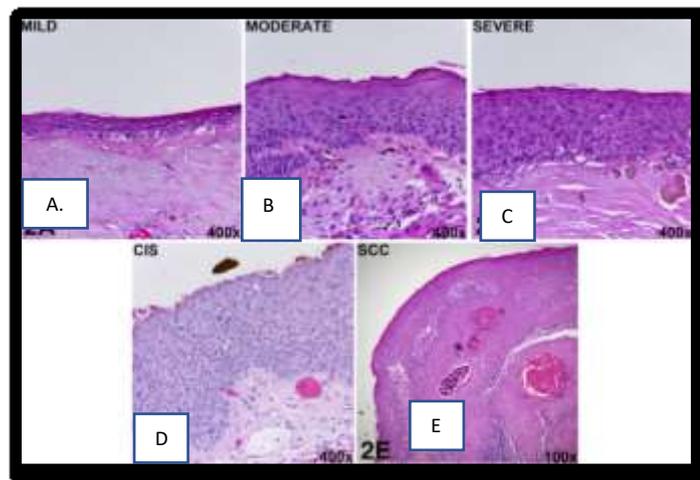
Seluruh lapisan epitel mengandung sel-sel displasia sedangkan membran basalis masih intak.

c) Karsinoma sel skuamosa invasif:

Seluruh lapisan dari epitelium dan membran basalis ditempati oleh sel-sel displasia. Lapisan epitel basal telah dinvasi oleh sel-sel displasia hingga menembus substansia propia.



Gambar 10. Gambar skematik perkembangan OSSN (Oellers *et al.*, 2013)



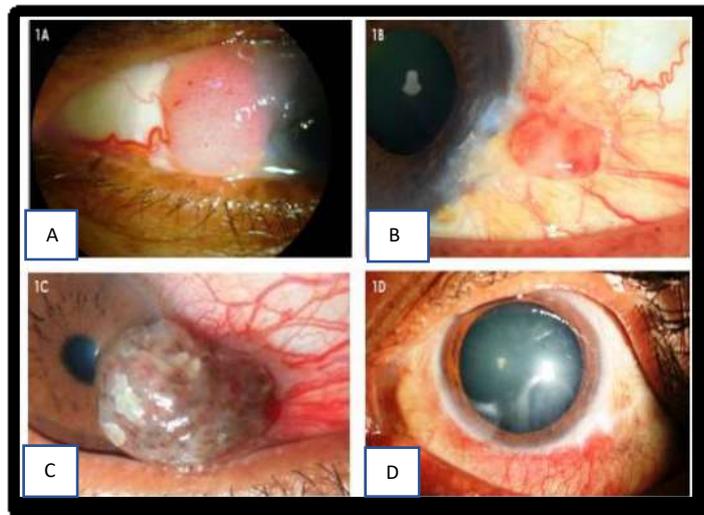
Gambar 11. Histopatologi OSSN : (A) *Mild dysplasia*, terdapat sel-sel atipik mengenai 1/3 atau 25% ketebalan epitel (B) CIN : *moderate dysplasia*, terdapat sel-sel atipik mengenai 50% atau 1/2 ketebalan epitel (C) : (CIN) : *severe dysplasia*, terdapat sel-sel atipik di hampir keseluruhan epitel (D) : Karsinoma In situ, apabila terdapat sel-sel atipik mengenai keseluruhan tebal epitel, membrana basalis masih intak (E): Karsinoma sel skuamosa. Sel-sel atipik mengenai epitel hingga menembus membrana basalis hingga ke substansia propria (Oellers *et al.*, 2013)

Sedangkan menurut morfologinya, dibedakan kedalam:

1. Tipe plakoid: kurang agresif apabila dibandingkan tipe nodular. Tipe ini terdiri dari gelatinosa, leukoplakia, papiliform.
2. Tipe nodular: lebih agresif, dengan lebih tinggi potensi ke arah maligna.
3. Tipe difus: tipe tersering, dan muncul di awal awal dengan gejala hiperemis konjungtiva yang persisten sehingga menyerupai konjungtivitis, dan sifatnya *slow growin* (Das, Negesh and Hedge, 2019)

Secara klinis, lesi berbatas tegas dari epitel normal disekitarnya dan dapat muncul di limbus sisi kornea maupun konjungtiva, tempat dimana stem sel

berada.. Lesi ini dapat menyebar hingga ke perifer kornea. Pada lesi tumor OSSN juga terdapat vaskularisasi yang memberi gambaran seperti *corkscrew* disertai dengan adanya *feeder vessels* yang mengarah ke arah lesi tumor. Presentasi klinis CIN dan SCC invasif sangat mirip sehingga mempersulit diferensiasi klinis. Biasanya tumor muncul sebagai lesi papilomatosa, globuler, gelatinous, sesil, dan leukoplakia yang bervariasi (Das, Negesh and Hedge, 2019)



Gambar 12. Variasi morfologi OSSN: A) Foto slitlamp dengan iluminasi difus menunjukkan bentuk papilar dengan *prominent feeder* (B). Lesi globular yang berwarna pink dengan pembuluh darah yang besar. (C). Lesi pigmen dengan *feeder vessels* disekeliling. (D) Lesi bentuk leukoplakia dengan abnormalitas pembuluh darah (Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016)

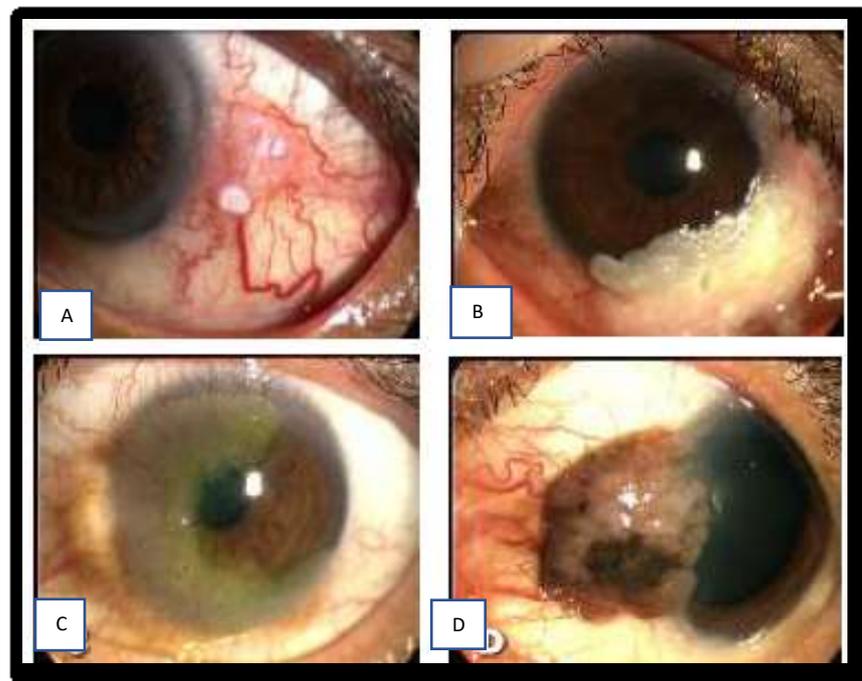
Sedang menurut Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016, variasi lesi jinak OSSN seperti papilloma skuamosa, lesi prekanker seperti *Conjunctiva-corneal intraepithelial dysplasia (CCIN)*, karsinoma insitu, serta karsinoma sel skuamosa.

II.3.1.1 *Conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia (CIN)*

Neoplasia intraepitel konjungtiva (CIN) mencakup berbagai perubahan intraepitel neoplastik mulai dari displasia hingga neoplasia epitel ketebalan penuh atau karsinoma in situ. Beberapa sinonim diantaranya displasia ringan, sedang,

berat, karsinoma insitu, OSSN, epitelioma intraepithelial dan diskematosis tipe Bowenoid. (Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016)

Lesi paling sering muncul di daerah inter palpebral, konjungtiva perilimbal, dan jarang terjadi pada konjungtiva forniks atau palpebra. Lesi dapat memiliki pigmentasi dan menyerupai melanoma maligna. Lesi OSSN dapat unilateral maupun bilateral. OSSN pada kornea biasanya merupakan perkembangan atau perluasan dari *conjunctival squamous neoplasia*.



Gambar 13. Manifestasi klinik CCIN. (A). *Conjunctival intraepithelial neoplasia* dengan massa noduler dan leukoplakia pada permukaan lesi (B) *Conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia* dengan massa gelatin dengan leukoplakia pada permukaan dua kuadran limbus (C) *Corneal intraepithelial neoplasia* 270 derajat pada limbus. Tampak vaskularisasi pada daerah sekitar massa tumor (D) *Conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia* menunjukkan massa noduler dengan papilomatous dan hiperpigmentosa (Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016)

Temuan mikroskopis menunjukkan adanya perubahan ke arah displasia dari sel epitel basal dan meluas hingga ke permukaan. Sel epitel dapat bertransformasi menjadi sel skuamosa yang berukuran kecil- besar, sel epitel

bentuk *spindle*. Pada neoplasia intraepitel konjungtiva jarang terdapat diskeratosis dan keratinisasi. Mitosis atipikal dapat ditemukan dan berada pada daerah epitel. Adanya perbedaan yang nyata pada epitel normal dan abnormal dan daerah membrana basalis yang masih intak. Pada epitel yang mengalami hiperplasia dapat ditemukan pembuluh darah yang berproliferasi serta jaringan ikat yang tersebar sehingga menimbulkan bentuk yang mensimulasikan papiloma sesil.

II.3.1.2 Karsinoma sel skuamosa

Karsinoma sel skuamosa apabila sel-sel displasia di lapisan epitel menembus dan menginvasi membran basal ke substansia propia konjungtiva atau stroma kornea. Setiap massa tumor yang sifatnya *immobile* dan melekat pada bola mata harus dicurigai sebagai lesi invasif. Jika massa tumor dibiarkan dan tidak di eksisi, dapat menginvasi bola mata atau orbita. Invasi lokal merupakan mekanisme yang paling sering dari perluasan sel-sel tumor. Invasi intraokular dapat berhubungan dengan iritis, glaukoma, ablasio retina, atau ruptur bola mata. Proses metastasis sel tumor jarang terjadi, namun kelenjar limfe regional menjadi tempat pertama invasi tumor bila terdapat keterlibatan ekstraokuler (Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016)



Gambar 14. Karsinoma sel skuamosa tipe eksofitik disertai keratinisasi yang ekstensif. (Tananuvat and Lertprasertsuke, 2016)

Tumor biasanya mengenai area interpalpebralis konjungtiva bulbi meluas hingga mencapai limbus. Berwarna putih keabuan, eksofitik, seperti *kawah/crater-like appearance* dan dikelilingi oleh konjungtiva yang inflamasi. Jenis yang jarang dari karsinoma sel skuamosa konjungtiva adalah karsinoma mukoepidermoid. Secara klinis tumor ini dapat terjadi pada pasien yang lebih tua dan mempunyai komponen kistik globuler yang berwarna kekuningan yang menunjukkan sekresi mukoid dengan kista. Tumor ini lebih agresif dari karsinoma sel skuamosa sehingga eksisi harus lebih lebar dan *follow-up* lebih ketat terhadap tumor ini.

Temuan mikroskopis pada karsinoma sel skuamosa dikarakteristikan dengan adanya lobulus lobulus dengan berbagai ukuran yang menginfiltratif hingga jaringan ikat subepitel. Jaringan kolagen pada sklera biasanya membatasi daerah pertumbuhan terdalam dari tumor ini. Epitel lobulus tersebut mengalami keratinisasi secara konsentris maupun terdiri dari beberapa fokus keratinisasi. Sel skuamosa yang berukuran besar dapat mengandung eosinofil dan beberapa diantaranya dapat mengalami diskeratosis. Pada tepi dari lobulus tadi

mempunyai gambaran atipikal dengan sitoplasma yang lebih gelap dan nukleus yang polimorfonuklear. Nukleus polimorfonuklear tersebut mempunyai kromatin dan nucleoli yang prominen. Aktivitas mitotik umumnya lambat. Dapat dijumpai melanin pada pasien yang mempunyai warna kulit gelap.

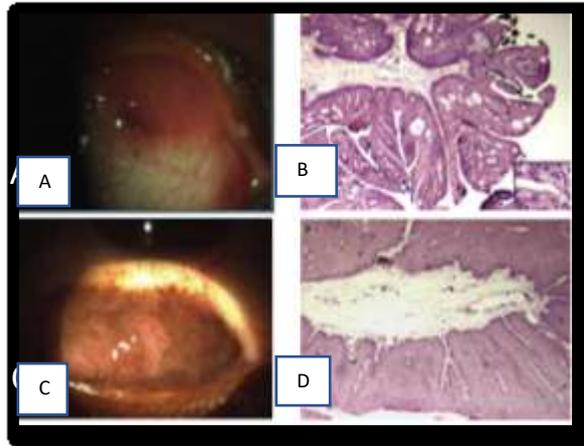
II.3.2 Papiloma Skuamosa

Papiloma skuamosa dapat terjadi pada anak-anak dan dewasa dengan berbagai macam manifestasi klinis. Pada anak-anak oleh karena adanya infeksi epitel konjungtiva yang diakibatkan Human papilloma virus/HPV tipe 6,11,16 dan 18 dan 33. Tumor ini dapat multipel, *sessile* dan *pedunculated* (Shields, 2004; Sjö *et al.*, 2007)

Tumor dapat ditransmisikan melalui penularan ibu terhadap bayinya melalui persalinan pervaginam (Shields *et al.*, 2011) Secara klinis tumor ini dapat tumbuh secara eksofitik atau yang lebih jarang lagi secara endofitik. Papilloma skuamosa dapat terjadi unilateral maupun bilateral (Kirkegaard *et al.*, 2016)

Pada lesi tumor endofitik pada dinding lateral os nasalis atau traktus sinonasal dapat berpotensi ke arah karsinoma sel skuamosa. Pada lesi tumor eksofitik, bentuknya seperti jaringan fibrovaskular berwarna merah muda yang menyerupai hampir seperti daun pakis dengan konfigurasi *sessile* maupun *pedunculated* (Stagner *et al.*, 2014)

Terdapat satu laporan kasus yang melaporkan adanya pertumbuhan kedua tumor ini pada satu mata, dimana pada konjungtiva bulbi superior terdapat lesi tumor dengan pertumbuhan ke arah endofitik sedangkan pada forniks konjungtiva inferior terdapat lesi tumor dengan pertumbuhan ke arah eksofitik (Kalantzis *et al.*, 2010)



Gambar 15. Manifestasi klinis dan histopatologis (A) papiloma skuamosa dengan arah pertumbuhan endofitik (B) Gambaran histopatologis papiloma skuamosa dengan pertumbuhan mencapai lamina propria (C) Papiloma skuamosa pada forniks konjungtiva inferior (D) gambaran histopatologis papilloma skuamosa dengan arah pertumbuhan eksofitik (Kalantzis *et al.*, 2010)

Lesi tumor juga dapat tumbuh pada limbus hingga mencapai kornea seiring dengan pertumbuhannya, serta dapat juga tumbuh pada karunkula. Temuan mikroskopis pada lesi papilloma skuamosa tipe eksofitik diliputi oleh beberapa lapis dari sel skuamosa non keratinisasi, berbetuk oval atau berbentuk *spindle*. Papilloma pada anak mempunyai sejumlah sel goblet yang mensekresikan mukus (gambar 15 b). Sel inflamasi kadang dapat menembus epitel yang mengalami perlukaan. Papilloma yang timbul pada regio limbal biasanya berbentuk sessile dan diliputi epitel skuamosa yang akantotik. Beberapa sel dengan displasia ringan mempunyai nukleus yang hiperkromati. Papiloma konjungtiva disertai displasia pada anak-anak biasanya tidak beresiko ke arah malignansi. (Honavar and Manjandavida, 2015)

Papiloma dapat mengalami regresi spontan, dapat pula bertahan dengan bentuk dan ukuran yang sama selama beberapa waktu dan dilaporkan terdapat rekurensi sebesar 6-27%. Pada lesi yang ukran besar sehingga menimbulkan manifestasi klinis maupun defek kosmetik, pilihan terapi pembedahan diikuti krioterapi double *freeze-thaw* terhadap sisa konjungtiva sebagai preventif untuk rekurensi. Sebagai tambahan interferon topical alfa-2b dan mitomisin-C dapat

digunakan pada kasus yang mengalami rekurensi (Honavar and Manjadavida, 2015)

II.3.3 Hiperplasia Pseudoepiteliomatosa Konjungtiva

Hiperplasia pseudoepiteliomatosa tidak hanya dapat terjadi pada konjungtiva, tetapi bisa pula terjadi pada palpebra serta kornea. Merupakan suatu lesi jinak dimana terjadi proliferasi epitel konjungtiva sebagai respons dari riwayat inflamasi lokal yang sifatnya kronik (Fatima *et al.*, 2006; Malhotra, Jain and Thapa, 2013; Mohebbi, 2016; Kaliki *et al.*, 2021)

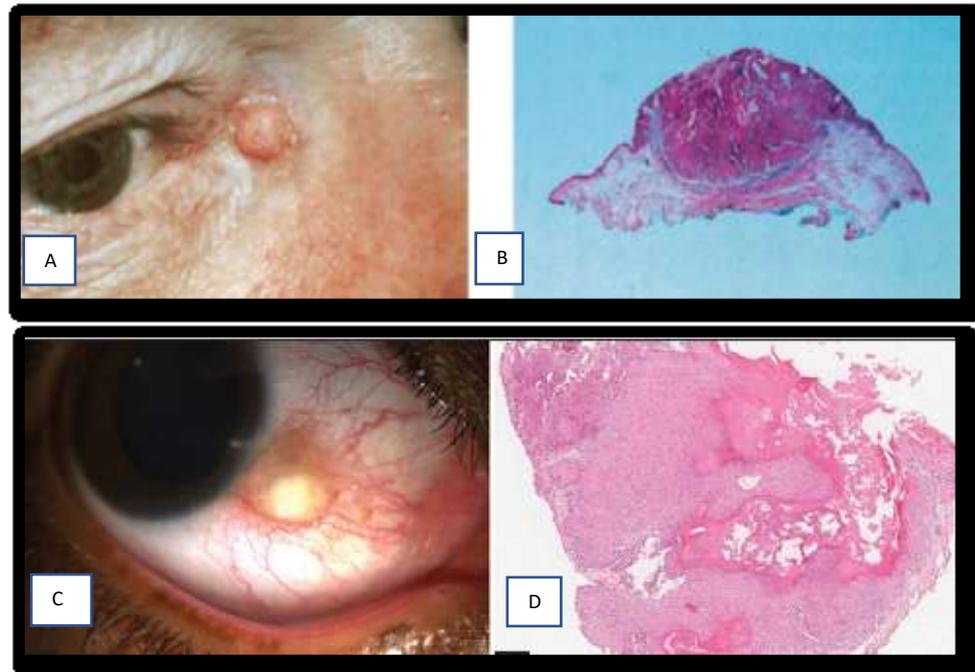
Beberapa studi melaporkan insiden hiperplasia pseudoepiteliomatosa pada keratokonjungtivitis vernal, pada defisiensi stem-cell pada limbus yang menjalani *autologous cultivated limbal epithelium transplantation/CLET*, post trakoma serta tumor sel granular pada konjungtiva palpebra dan dapat pula lesinya menyerupai OSSN sehingga dapat terjadi misdiagnosis (Fatima *et al.*, 2006; Malhotra, Jain and Thapa, 2013; Mohebbi, 2016)

Pada hiperplasia pseudoepiteliomatosa konjungtiva mempunyai gambaran klinis seperti massa leukoplakia berwarna merah muda, dengan lesi meninggi terhadap jaringan sekitar (Honavar and Manjadavida, 2015). Dihipotesiskan sebagai lesi *ocular surface* menimbulkan iritasi kronik akibat dari mikrotrauma pada epitel limbus sebagai akibat pergerakan palpebra (Kaliki *et al.*, 2021)

II.3.4 Keratoakantoma

Keratoakantoma merupakan tumor yang terbanyak muncul pada kulit, tetapi dilaporkan juga terjadi pada periokular, konjungtiva dan subungual, mukosa rongga mulut, rektum serta vagina (Donaldson, 2003) Pada lesi konjungtiva merupakan bentuk dari varian hiperplasia pseudoepiteliomatosa konjungtiva

dimana berasal dari folikel rambut kelenjar pilosebacea (Shields, 2004; Honavar and Manjandavida, 2015; Balasopoulou *et al.*, 2017; Albayyat *et al.*, 2019)



Gambar 16. Manifestasi klinis dan histopatologis keratoakantoma. (A) Gambaran klinis keratoakantoma periokuler (B) Gambaran histopatologis dari keratoakantoma. (C) Gambaran klinis keratoakantoma konjungtiva menunjukkan nodul dengan hiperkeratotik di bagian sentral (D) gambaran histopatologis menunjukkan adanya *Keratin-filled crater* pada sentral dikelilingi epitel yang menebal (Kapoor, Mittal and Mittal, 2019)

Lesi tumor ini terjadi pada area kulit yang sering terpapar sinar ultra-violet, dimana dilaporkan insidensinya di negara seperti Hawaii 104/100.000 penduduk di tahun 2002, serta di Australia 150/100.000 penduduk (Donaldson *et al.*, 2003; Ozge *et al.*, 2016; Albayyat *et al.*, 2019). Daerah predileksi tersering ialah konjungtiva bulbi sisi temporal diikuti sisi nasal, dengan predominan pada jenis kelamin laki - laki (Perdigão *et al.*, 2004; Ozge *et al.*, 2016; Albayyat *et al.*, 2019; Kapoor, Mittal and Mittal, 2019)

Keratoakantoma bersifat soliter, akan tetapi dilaporkan beberapa insidensi multipel keratoakantoma dikaitkan dengan sindrom Muir-Torre serta sindrom Ferguson-Smith. Pada orang dengan multipel keratoakantoma harus dicurigai

adanya lesi malignansi pada organ visera sehingga perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut (Donaldson *et al.*, 2003)

Periode lesi keratoakantoma sendiri terdiri dari 3 fase yaitu: Fase progresif antara 4-8 minggu, diikuti fase stasioner selama beberapa minggu dan fase regresi antara 4-6 bulan (Donaldson *et al.*, 2003; Perdigão *et al.*, 2004; Ozge *et al.*, 2016)

Gambaran klinis lesi pada keratoakantoma konjungtiva ialah lesi berwarna putih, terkadang bisa berpigmen, berbentuk noduler dengan dikelilingi oleh pembuluh darah. Beberapa lesi dapat berbentuk menyerupai karsinoma sel skuamosa, hanya dibedakan pada karsinoma sel skuamosa tersering usia 50-60 tahun, sedangkan pada keratoakantoma tersering pada usia dewasa muda, serta pada lesi keratoakantoma diikuti pertumbuhan lesi yang sangat cepat (Shields *et al.*, 2011; Oellers and Karp, 2012)

Karakteristik histopatologi yang khas pada keratoakantoma konjungtiva ialah adanya *keratin-filled crater* dikelilingi penebalan epitel. Bisa bervariasi tergantung pada fase awal, stasioner atau regresi (Kapoor, Mittal and Mittal, 2019)

II.3.5 Nevus Konjungtiva

Nevus konjungtiva merupakan tumor jinak tersering mencakup sekitar 52% dari semua tumor melanositik (Oellers, 2014; Shields, 2019), Sebanyak 84% bersifat melanositik, sisanya amelanositik 6% (Honavar and Manjandavida, 2015; Rao, Saeed and Chodosh, 2017)

Dilaporkan di negara Indian insidensi paling tinggi pada ras kulit putih sebesar 89%, dengan 51% terjadi pada wanita (Shields, 2004)

Nevus konjungtiva terbanyak didapat area interpalpebralis, sisanya pada karunkula, plika semilunaris, forniks, tarsus dan kornea. Oleh karena terbanyak pada area interpalpebralis sehingga mirip dengan PAM, melanosis rasial, hingga

ke melanoma konjungtiva. Sekitar 1 % dari nevus konjungtiva dapat bertransformasi menjadi melanoma maligna (Shields *et al.*, 2011)

Nevus konjungtiva tersering muncul pada dekade pertama atau kedua kehidupan, berpigmen dan sedikit mengalami peninggian dari jaringan sekitar serta ukuran dan warna dapat bervariasi dan dikelilingi oleh pembuluh darah disekitar lesi. Dapat meningkat ukurannya pada dewasa muda, selama masa pubertas, kehamilan, serta paparan sinar ultraviolet. Nevus konjungtiva mengekspresikan reseptor progesteron bahwa perubahan bentuk tumor ini dipengaruhi oleh faktor hormonal (Oellers and Karp, 2012; Honavar and Manjandavida, 2015)

Terdapat 3 tipe dari nevus konjungtiva yaitu: *junctional* yang berada pada batas epitel-stromal, *compound* yang merupakan gabungan dari komponen tipe *junctional-stroma* dan subepitelial yang lokasinya terbatas pada stroma. Nevus konjungtiva mempunyai tipe tersering yakni tipe *compound* dan subepitelial. Pada tipe *junctional* merupakan proliferasi jinak dari sel nevus pada epitel dengan membrana basalis yang masih intak. Pada tipe ini biasanya ditemukan pada anak-anak. Seiring proses maturasi, sel nevus tersebut mengalami pematangan di epitel hingga ke substansia propria, lama kelamaan sel epitel menjadi hilang meninggalkan hanya sel sel nevus itu saja pada substansia propria (Oellers and Karp, 2012)

Gambaran HR-OCT pada sebuah nevus konjungtiva menunjukkan adanya kista intralesi pada daerah subepitel menunjukkan kronisitas dari perjalanan penyakit. HR-OCT ini pula dapat membedakan ketiga tipe nevus antara *compound*, *junctional* maupun subepitelial berdasarkan keterlibatan epitel.

Gambaran histopatologi nevus konjungtiva terdiri dari sekelompok sel-sel melanosit pada stroma dekat epitel membrana basalis. Terdapat sisa- sisa dari proliferasi sel nevus pada tipe *compound*. Semua bentuk anomali perkembangan

pada epitel konjungtiva dengan bentuk kista pada maka dapat diduga sebuah nevus. Beberapa Melalui pemeriksaan *immunostaining* HMB-45 dan Ki-67 berguna untuk membedakan lesi jinak dengan maligna (Honavar and Manjandavida, 2015)



Gambar 17. Manifestasi klinis dan histopatologis Nevus konjungtiva (a). nevus konjungtiva dengan kista intralesi dan dikelilingi oleh pembuluh darah. (b). histopatologis nevus subepitelial menunjukkan sekelompok melanosit tanpa adanya sel atipik (Honavar and Manjandavida, 2015)

II.3.6 Melanoma Konjungtiva

Melanoma maligna konjungtiva merupakan tumor yang jarang terjadi yang berasal dari sel melanosit pada konjungtiva. Insidensi tumor ini 1 dari 2 juta populasi kulit putih dengan lesi predisposisi terbanyak yaitu PAM, nevus konjungtiva baik itu tipe *junctional* maupun *compound* serta dapat pula terjadi pada melanoma secara *de novo* (Atallah *et al.*, 2017)

Tumor ini disebut terbanyak pada laki-laki, dengan usia tua dimana rata-rata 65 tahun dan sangat jarang menimpa usia muda. Dilaporkan hanya sebanyak 29 kasus yang melaporkan angka insidensinya di usia muda (Kaštelan *et al.*, 2018) Terdapat peningkatan insidensi di Amerika Serikat dan di Swedia yang dihubungkan dengan pajanan terhadap sinar UV.

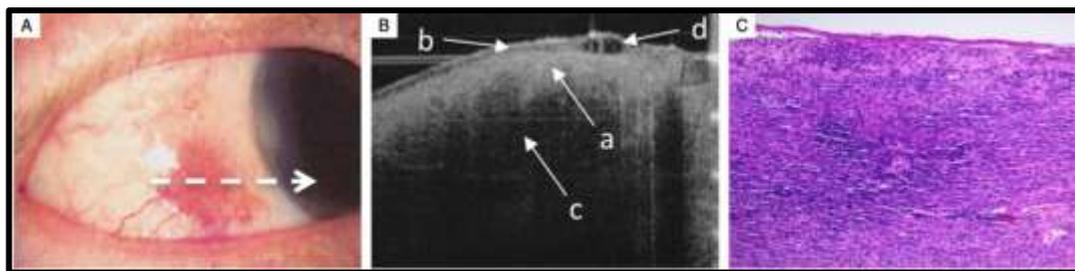
Sebanyak 59% kasus melanoma maligna konjungtiva berpigmen, dengan nonpigmen sebanyak 20%, serta bersifat keduanya sebanyak 21%. Lokasi tersering ialah pada konjungtiva palpebral dan konjungtiva bulbi, kornea kemudian palpebral, forniks dan karunkula konjungtiva (Oellers and Karp, 2012). Berdasarkan analisis multivariat sebuah studi apabila dikaitkan dengan

metastasis hingga kematian melanoma de novo dan tumor nodular merupakan faktor resiko utama (Gallo *et al.*, 2021)

Faktor resiko terjadinya melanoma konjungtiva itu sendiri belum diketahui secara utuh. Pada melanoma kutaneus, faktor resiko meliputi: riwayat keluarga, kulit dan rambut berwarna, *freckles*, paparan sinar UV yang sering di masa anak-anak, dan sindrom genetika seperti sindrom melanoma familial, xeroderma pigmentosum, limfoma Hodgkin dan retinoblastoma herediter (Balasopoulou *et al.*, 2017)

Dilaporkan juga terjadi *overlap* mutasi genetik seperti protoonkogen BRAAF antara melanoma konjungtiva dan melanoma kutaneus, akan tetapi korelasi tadi masih harus diteliti. (Rao, Saeed and Chodosh, 2017)

Melanoma konjungtiva umumnya bermanifestasi klinis seperti lesi pigmentasi, yang mengalami penebalan dan lebih tinggi serta terdapat pembuluh darah di sekitar lesi tersebut (Balasopoulou *et al.*, 2017; Nanji *et al.*, 2017)



Gambar 18. Melanoma konjungtiva. (A)Slit - lamp, (B). UHR -OCT melanoma konjungtiva, a). lesi berada pada subepitel, b) tampak lesi memberikan area *shadowing*. c) pada jaringan dibawahnya. (C) Konfirmasi Histopatologi memberikan gambaran melanoma konjungtiva (Kao *et al.*, 2016)

II.4 Gambaran Klinis Tumor Stroma.

Salah satu tumor maligna tersering pada stroma ialah limfoma konjungtiva. Oleh karena penatalaksanaan tumor jinak dengan maligna yang berbeda maka penting bagi kita untuk dapat mendiferensiasi jenis tumor maligna ini dengan tumor jinak lainnya pada *ocular surface* (Nanji *et al.*, 2017)

II.4.1 Limfoma Konjungtiva

Limfoma merupakan jenis tumor ganas yang berasal dari proliferasi monoklonal dari limfosit sel B maupun limfosit sel T, dimana bentuk yang jarang

didapat berasal dari (NK-Cells)/*Natural killer cells* terbagi menjadi 2: Limfoma Hodgkin dan limfoma non-hodgkin (Kirkegaard *et al.*, 2015; Nanji *et al.*, 2017)

Limfoma non-hodgkin kemudian terbagi menjadi: limfoma non-Hodgkin sel B (80%), limfoma non-Hodgkin sel T (14%), dan limfoma non-Hodgkin *Natural killer cell* (6%) (Kirkegaard *et al.*, 2015, 2016; Nanji *et al.*, 2017)

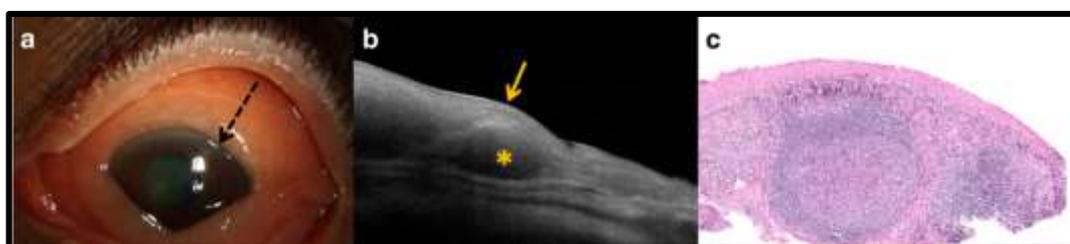
Limfoma non Hodgkin yang berasal dari sel-B kemudian terbagi lagi menjadi 4 tipe yaitu: limfoma ekstranodal zona marginal/LEZM (85%), limfoma folikular/LF (8%), *diffuse large B-cell lymphoma DLBCL* (3%), dan limfoma sel mantel/LSM (3%) (Nanji, 2017) LEZM merupakan limfoma yang lebih banyak pada perempuan dan biasanya pada dekade ke-enam, LF merupakan yang terbanyak kedua dan biasanya muncul pada dekade ketujuh, DLBCL dan LSM merupakan tipe *high-grade* biasa muncul pada dekade kedelapan, lebih sering pada laki-laki, serta mencakup 3 % dari keseluruhan limfoma konjungtiva (Kirkegaard *et al.*, 2015, 2016; Tanenbaum *et al.*, 2019)

Limfoma konjungtiva dapat merupakan tumor primer maupun dapat berupa metastasis dari limfoma maligna sistemik (Nanji *et al.*, 2017). Manifestasi lesi berwarna merah muda/*salmon-coloured mass*, terdapat kemosis, konjungtiva hiperemis di sekitar lesi, ektropion, pterigium, simblefaron dan fotofobia, epifora. Pada pemeriksaan, biasanya berbeda-beda pada tiap tipe limfoma. Untuk LEZM lesi terlihat *non-lobulated salmon-pink*, dapat digerakan/*mobile* sedangkan berlawanan pada LF, lesinya dapat berlobulasi. Pada DLBCL, warna lesi agak keabu-abuan, dan pada LSM bentuk lesi lebih besar, dengan warna bervariasi dari merah muda hingga merah (Kirkegaard *et al.*, 2015)

Patogenesis terjadinya limfoma konjungtiva dilaporkan berhubungan dengan beberapa faktor predisposisi yakni: stimulasi antigen kronik, kelainan autoimun, abnormalitas genetik. Organisme yang dilaporkan turut berperan dalam

terjadinya LEZM ialah *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, dan Hepatitis C (Kirkegaard *et al.*, 2015)

Limfoma maligna non-hodgkin tipe sel B biasanya ditemukan pada konjungtiva bulbi maupun forniks, dan lebih jarang ditemukan pada limbus. Sedangkan limfoma maligna sel-T biasanya terjadi pada limbus. Limfoma konjungtiva dapat terjadi bilateral pada 10-15% kasus, dan lebih sering ditemukan pada tipe LSM, sedangkan unilateral lebih sering pada LEZM dan LF (Kirkegaard *et al.*, 2015; Tanenbaum *et al.*, 2019)



Gambar 19. Limfoma konjungtiva (a) tampak lesi berwarna salmon – pink pada konjungtiva bulbi (b). HR-OCT tampak hiporeflektifitas, normal tebal epitel (panah kuning), tampak area hipo-reflektifitas pada subepitel dikelilingi batas hiper-reflektifitas (asterisks), (c). Histopatologi, HE, 40x, tampak mukosa epitel mengelilingi folikel limfoid pada substansia propria. (Tenenbaum., 2019)

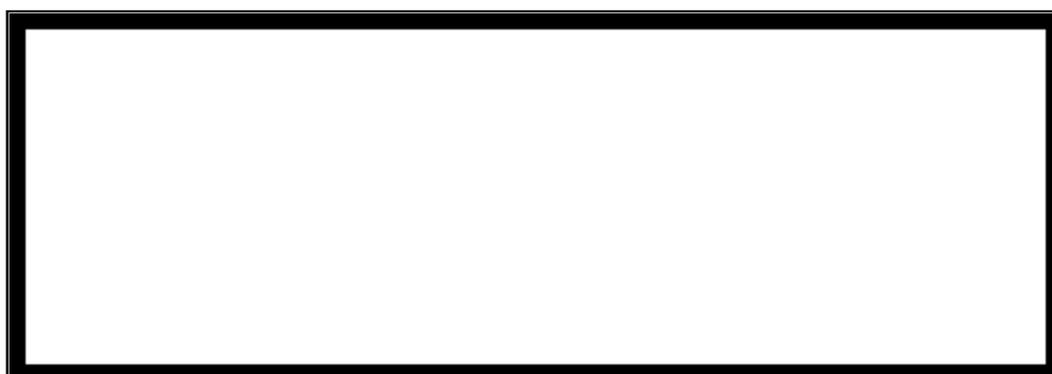
II.5 OCT Segmen Anterior

Optical coherence tomography/OCT merupakan salah satu modalitas yang telah luas dipergunakan dalam bidang oftalmologi sebagai diagnostik, prognosis serta manajemen penatalaksanaan suatu lesi patologis pada mata. OCT merupakan teknologi pencitraan yang menampilkan gambaran dengan resolusi mikron, potong – lintang/*cross-sectional*, pada jaringan *in vivo* termasuk mikrostruktur okuli. Apabila pada CT-scan yang menggunakan sinar X, alat *Magnetic resonance tomography/MRI* menggunakan resonansi elektron, OCT dapat dianalogikan dengan ultrasonografi, tetapi bukan menggunakan gelombang suara melainkan menggunakan cahaya dekat infra merah. OCT pertama kali diperkenalkan oleh Huang *et al* di tahun 1991 awalnya

dipergunakan untuk visualisasi segmen posterior dengan memakai panjang gelombang 830 nm. Kemudian di tahun 1994 oleh Izzat et al, digunakan untuk pencitraan segmen anterior dengan memakai panjang gelombang 1310 nm, serta tahun 1995 diperkenalkan OCT *Fourier domain* atau *Frequency domain/OCT-FD* (Agarwal, 2014). Tahun 2005 secara komersial diperkenalkan OCT segmen anterior jenis *Time-domain* (Venkateswaran et al., 2018)

Secara garis besar OCT diklasifikasikan menjadi *Time-domain/TD-OCT* dan *Fourier/Frequency-domain/FD-OCT*. FD-OCT dibagi menjadi *Spectral-domain* dan *Swept-source* (Garg, 2014; Ang et al., 2018)

Tabel 1. Jenis OCT segmen anterior (Venkateswaran et al., 2018)



Prinsip kerja OCT dimulai dari adanya cahaya koheren rendah yang berasal dari dioda superluminesen digabungkan dengan *interferometer fiber*, kemudian dipisahkan oleh serabut *splitter* pada suatu *coupler* menjadi ke dalam suatu acuan (*reference*) dan sampel (*measurement*). Sinar dikombinasikan dalam *coupler* dengan cahaya pantulan (*backscattered*) dari mata penderita. Kemudian kembali melalui *sample arm* (retina) dan mencapai detektor. Sinar yang terkirim ke *reference arm (mirror)* dipancarkan dengan sejajar oleh lensa pada keluaran *reference arm*, direfleksikan dari cermin, dan ditangkap kembali oleh lensa dan

dikombinasikan dengan sinar *sample arm*. Sinyal yang terbentuk diamati hanya bila panjang lintasan optik sesuai dengan panjang koheren dari sumber cahaya foto dioda kemudian diproses. Kemudian didapatkan gambaran serupa dengan ultrasound A-scan (Agarwal, 2015)



Gambar 20. Bagian mesin OCT. (A). Fiksator eksternal (B). Monitor video terintegrasi (C). CD-drive atau USB port (D). Meja (E). Keyboard (F). mouse (G). Tuas untuk adjust tinggi-rendah meja (H). Apertura *Imaging* (I). tempat duduk kepala (J) Tempat duduk dagu (K). Tombol nyala. (Agarwal, 2015)

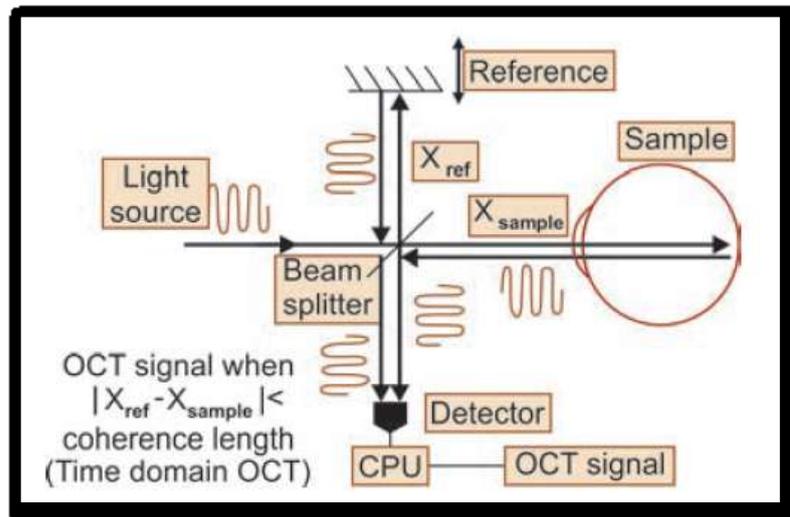
Generasi pertama dari OCT untuk visualisasi segmen anterior ialah TD-OCT. Mempunyai resolusi 10-18 μm dan mampu menangkap 2K A- scans per detik. Visualisasi yang dihasilkan pada TD-OCT 10 kali lipat lebih baik dibandingkan *ultrasound*, *Magnetic resonance* serta *Computed Tomography*. Akan tetapi teknologi ini juga mempunyai keterbatasan oleh karena pada OCT ini memakai cermin yang bergerak untuk menghasilkan visualisasi A-scan sehingga terbatas hanya berkisar 200 - < 2000/s dan membutuhkan waktu yang lama untuk menghasilkan gambar tersebut. TD-OCT yang tersedia OCT-*slit-lamp* (Heidelberg, Germany) serta OCT Visante (Carl Zeiss Meditec) dimana keduanya

mampu memindai aksial 2048 A-scans tiap detik (Tran *et al.*, 2014; Agarwal, 2015)

Pada TD-OCT kecepataannya sangat lambat serta resolusi masih rendah, walaupun kemampuan untuk penetrasi hingga kedalam jaringan di beberapa instrumen cukup untuk memvisualisasikan segmen anterior (Kieval *et al.*, 2012)

Berbeda dengan OCT pada segmen posterior yang memakai panjang gelombang 830 nm, untuk visualisasi segmen anterior, memakai panjang gelombang 1310 nm. Semakin besar panjang gelombang, maka penetrasi terhadap jaringan lebih baik oleh karena sedikit yang dipendarkan (Ang *et al.*, 2018)

Panjang gelombang 830 nm terhalang oleh pertemuan korneo-sklera menghasilkan bayangan optik sehingga menghalangi visualisasi struktur sudut irido-trabekular, oleh sebab itu dengan merubah panjang gelombang menjadi 1310 nm maka didapatkan visualisasi yang baik pada segmen anterior (Garg, 2014; Agarwal, 2015; Venkateswaran *et al.*, 2018)



Gambar 21. Prinsip dasar OCT (Garg, 2014)

Sejak pengenalannya, terdapat perubahan pada kecepatan, resolusi gambar yang dihasilkan membawa manfaat ASOCT secara klinis pada kelainan segmen

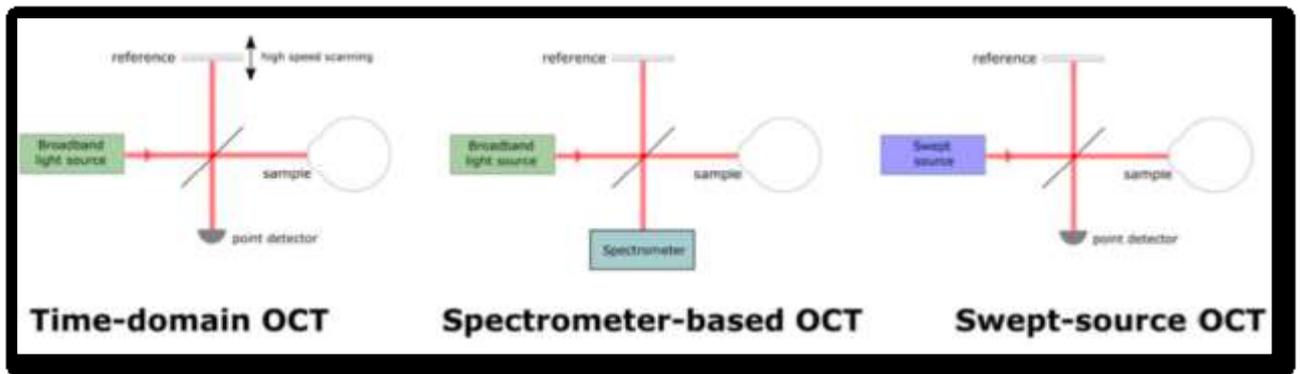
anterior. Evolusi TD-OCT menjadi SD-OCT dengan memakai sumber cahaya yang sifatnya *broad-band*, membawa perubahan yang signifikan pada resolusi pencitraan yang dihasilkan. Apabila pada TD-OCT memakai cermin yang bergerak secara linear, maka pada SD-OCT sifatnya stasioner sehingga mampu melakukan 50.000 A-scan/detik (Agarwal, 2015; Ang *et al.*, 2018)

Pada tahun 2008, diperkenalkan FD-OCT jenis *swept source/SS* yaitu OCT Casia SS (Tomey, Nagoya Japan) dengan memakai panjang gelombang 1310 nm dengan secara khusus didesain untuk segmen anterior. Kemampuan pemindaian horizontal 16x16 mm dengan resolusi aksial hanya 10 μm dengan kecepatan 30000 A-scan/s mampu merepresentasikan seluruh segmen anterior. Lebih lanjut lagi OCT-SS mampu menampilkan secara simultan pemindaian horisontal dan transversal sehingga dapat tercipta visualisasi kornea, segmen anterior maupun gonioskopik (Venkateswaran *et al.*, 2018)

Pada FD-OCT terdapat lensa tambahan untuk visualisasi segmen anterior. Walau OCT ini mempunyai kecepatan lebih tinggi dibandingkan OCT time-domain/TD (FD-OCT >25000 A-scan/s kecil sedangkan pada TD-OCT Visante mampu melakukan 2000 A-scan/s) dengan luas cakupan pada FD-OCT lebih kecil dari sebelumnya (Ang *et al.*, 2018)

Dengan perkembangan teknologi, terdapat HR- SD-OCT yang mampu memindai resolusi aksial 5-10 μm , sedang untuk UHR-SD-OCT mampu memindai lebih baik yakni < 5 μm (Agarwal, 2015; Ong, Vora and Gupta, 2016)

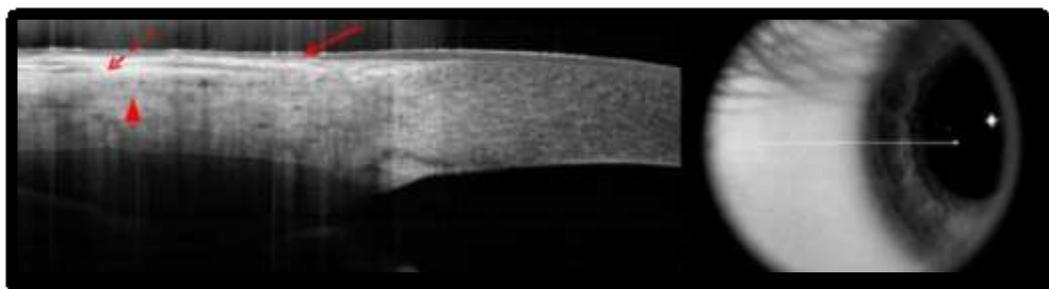
Spektralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), Bioptigen, Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) merupakan beberapa alat SD-OCT untuk segmen anterior. Alat- alat tersebut mempunyai resolusi aksial 4-7 μm dan secara detail mampu memvisualisasikan epitel pada stroma, *epithelial ingrowth* pada sebuah flap setelah prosedur LASIK, bahkan korpus alienum yang tidak terlihat sewaktu pemeriksaan (Tran *et al.*, 2014)



Gambar 22. Jenis OCT dari mulai Time domain hingga kepada Spectral domain jenis Swept-source OCT (Ang *et al.*, 2018)

Gambaran OCT segmen anterior dapat memberikan visualisasi sklera lapisan superfisial, lapisan air mata, konjungtiva bagian limbus, pertemuan korneo-sklera serta sudut bilik mata depan, kornea, bilik mata depan, iris dan lensa (Vempuluru *et al.*, 2021). OCT segmen anterior resolusi tinggi/*High-resolution optical coherence tomography* maupun OCT segmen anterior resolusi sangat tinggi/*Ultra-high resolution optical coherence tomography* merupakan modalitas pemeriksaan penunjang dalam menegakkan diagnosis tumor pada *ocular surface* misalnya pada tumor seperti OSSN dan melanoma maligna konjungtiva maupun limfoma konjungtiva (Agarwal, 2015)

Secara sistematis dapat kita evaluasi gambaran permukaan bola mata lewat OCT yakni lapisan air mata, konjungtiva, kornea, sklera.



Gambar 23. UHR-OCT konjungtiva normal. Tanda panah merah menunjukkan normal hiporeflektif epitel konjungtiva. Tanda panah terputus menunjukkan area normal hiper-reflektif subepitel pada konjungtiva. Kepala panah menunjukkan daerah hiper-reflektif pada sklera normal yang berbatas tegas. (Shousha *et al.*, 2013)

Pada gambar 23, dalam mengevaluasi konjungtiva pada gambaran OCT segmen anterior ialah adanya gambaran hipo-reflektifitas epitel normal konjungtiva dengan subepitel normal menunjukkan gambaran hiper-reflektifitas. Sklera terlihat tebal dengan batas yang tegas serta memberikan gambaran hiper-reflektifitas.

Dalam mengevaluasi kornea (gambar 24), yang pertama kita nilai ialah hiper-reflektifitas lapisan air mata. Berada tepat dibawahnya merupakan gambaran hipo-reflektif dari epitel kornea dengan ketebalan normal sekitar 50- 70 μm . berturut – turut dibawahnya merupakan hiper-reflektifitas stroma kornea dengan lapisan tipis endotel kornea yang memberikan gambaran hiper-reflektifitas.

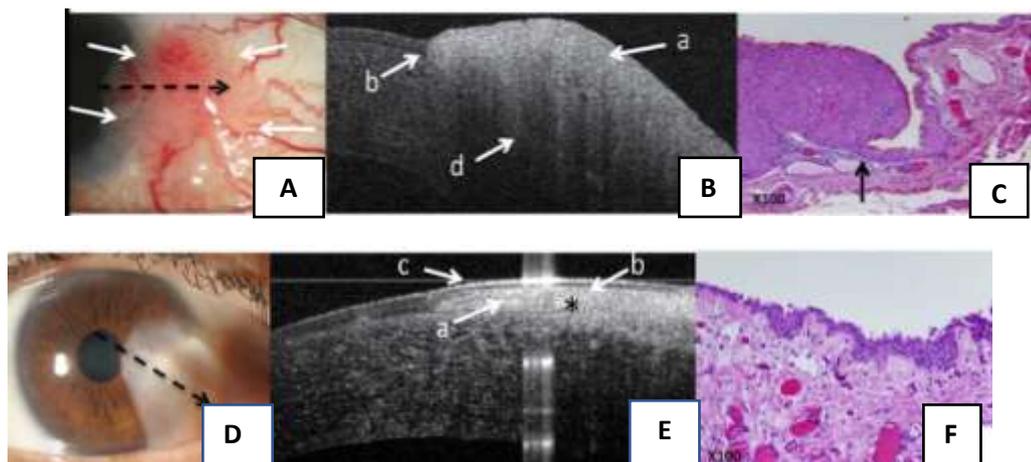


Gambar 24. UHR-OCT pada normal limbus kornea. (a) Tanda panah merah menunjukkan normal hiper-reflektif tear film. (b) tanda panah merah terputus menunjukkan normal hipo-reflektif kornea (c) (asterisk) normal hiper-rreflektif stroma, (d) tanda kepala panah normal menunjukkan hiper-reflektif endotel kornea (Shousha et et al., 2013)

Pada lesi – lesi patologis permukaan bola mata, yang pertama kita nilai ialah epitel yang normal atau menebal serta hipo atau hiper-reflektifitasnya. Kemudian identifikasi lesi tersebut apakah berada di epitel atau pada subepitel. Apabila terjadi gambaran abnormal serta perubahan reflektifitas pada epitel, maka lesi patologis tersebut berada di epitel. Disebut subepitel apabila lesi abnormal berada tepat dibawah epitel. (Venkateswaran, 2022).

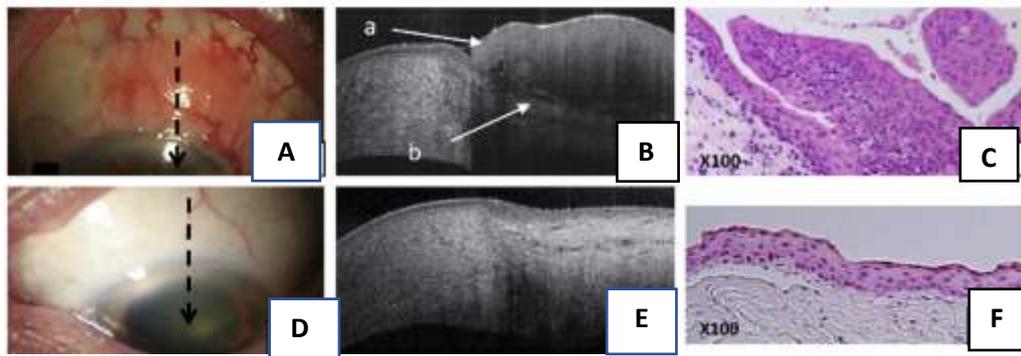
II.5.1 Modalitas Non invasif OCT segmen anterior dalam penilaian *Ocular Surface squamous Neoplasia*

Biopsi Histopatologi hingga saat ini masih merupakan standar baku emas dalam mendiagnosis lesi OSSN. Pada studi yang dilakukan oleh Shousha et al pada tahun 2011 pada 7 mata pasien neoplasia konjungtiva dan korena intra-epitelial, dengan memakai OCT segmen anterior frekuensi sangat tinggi/*Ultra high-resolution optical coherence tomography*, OCT mampu memberikan gambaran abnormal yaitu adanya penebalan epitel serta hiper-reflektivitas dan adanya zona transisi yang signifikan dari gambaran epitel normal hingga abnormal. Adanya hiper-reflektivitas pada epitel yang abnormal sejalan dengan pemeriksaan histopatologi yang menunjukkan adanya hiper-seluleritas, diskeratosis dan perubahan karakteristik morfologi sel yang mengalami neoplasia. Perubahan karakteristik seluler pada sel neoplasia tersebut termasuk hiperkromatisme dari nukleus, peningkatan rasio nukleus-sitoplasma, nukleoli yang prominen, pleomorfisme nukleus atau keduanya (Shousha *et al.*, 2011; Kieval *et al.*, 2012)



Gambar 25. (A-C) Perbandingan klinis-ASOCT-histopatologi OSSN. OCT segmen anterior pada pasien tersebut didapat penebalan epitel, area hiper-reflektif serta adanya transisi yang signifikan antara epitel normal-abnormal. (D-F) Gambaran slit lamp lesi pterigium serta gambaran UHR-OCT menunjukkan area epitel yang normal dan hanya terdapat hiper-reflektif ringan, serta hiper-reflektif subepitel (panah putih) serta adanya batasan dari epitel (area hiporeflektif). Area hiporeflektif subepitel (asterisks)

menunjukkan adanya pembuluh darah pada jaringan pterigium. Histopatologis dari lesi ini menunjukkan daerah epitel normal, penebalan area substansia propria dengan adanya perubahan elastotik sesuai untuk pterigium (Kieval *et al.*, 2012)



Gambar 26. A) Perbandingan Klinis-ASOCT-Histopatologi CCIN. B) (a) UHR-OCT menunjukkan adanya penebalan epitel/hiper-reflektivitas, (b) adanya batas pemisahan antara daerah lesi dan jaringan dibawahnya. C) histopatologi dengan pewarnaan HE menunjukkan proses maturasi epitel sejalan dengan perluasan lesi, non-invasi, konsisten dengan gambaran CCIN. (D). gambaran slitlamp lesi setelah pengobatan Interferon menunjukkan adanya resolusi yang sejalan dengan gambaran OCT (E) yang menunjukkan daerah epitel normal. (F) gambaran biopsi histopatologi menunjukkan jaringan fibrosa subepitel disertai pannus. (Shousha *et al.*, 2011)

Lebih lanjut lagi, OCT segmen anterior dapat dipakai untuk membedakan antara lesi pterigium dengan lesi OSSN. Secara histopatologis pterigium merupakan suatu degenerasi elastotik pada substansia propria dari konjungtiva yang berlokasi nasal atau temporal. Perubahan epitel yang terjadi pada pterigium ialah hiperkeratosis, parakeratosis, atau akantosis. Pada gambaran OCT segmen anterior pterigium menunjukkan gambaran hiper-reflektif pada daerah sub-epitel yang berwarna gelap, sedangkan pada OSSN menunjukkan adanya penebalan epitel disertai hiper-reflektivitas yang berada pada zona peralihan epitel normal-abnormal. (Kieval *et al.*, 2012)

OCT segmen anterior juga dapat digunakan dalam membantu memperkirakan sejauh mana kita dapat memperkirakan batas eksisi sewaktu melakukan eksisi pterigium sehingga rekurensinya dapat dihindari. (Soliman and Mohamed, 2012)

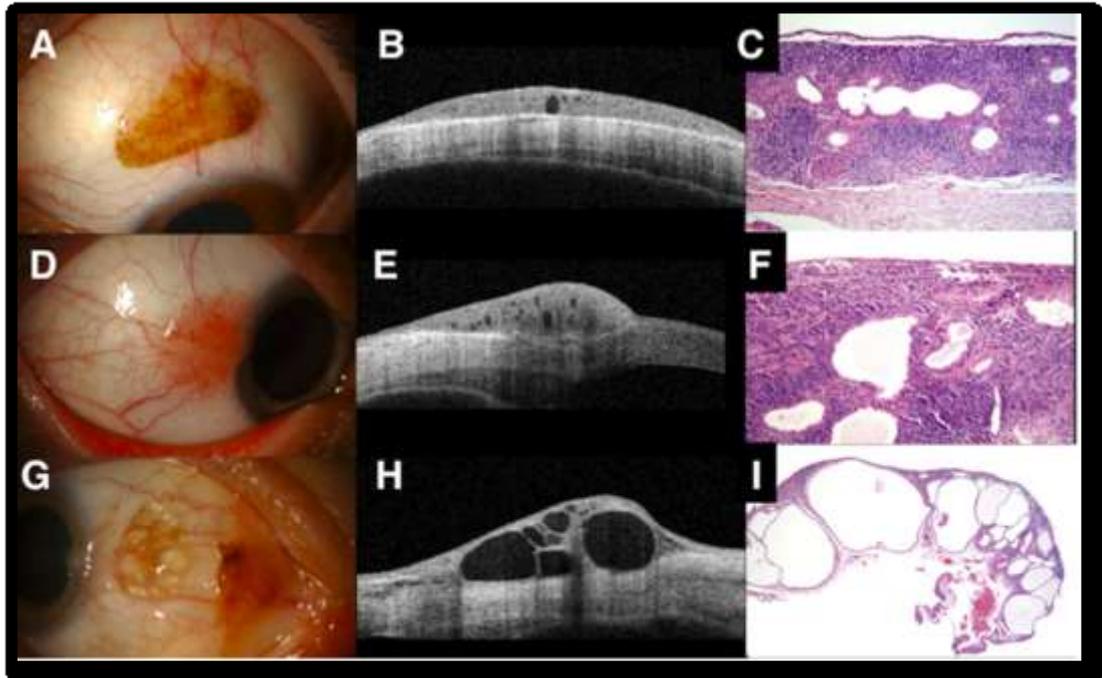
II.5.2 Modalitas non-invasif OCT segmen anterior pada lesi konjungtiva yang berpigmentasi

Nevus melanositik merupakan suatu tumor tersering pada konjungtiva. Sebuah studi yang melibatkan 1643 pasien dari tumor konjungtiva melanositik dan non melanositik ditemukan bahwa sebanyak 28% merupakan suatu nevus. Sedangkan jika menilai dari suatu tumor konjungtiva yang sifatnya melanositik, sebanyak 52% diantaranya digolongkan suatu nevus, diikuti melanoma sebanyak 25%, serta *Primary acquired melanocytosis* sebanyak 21 %

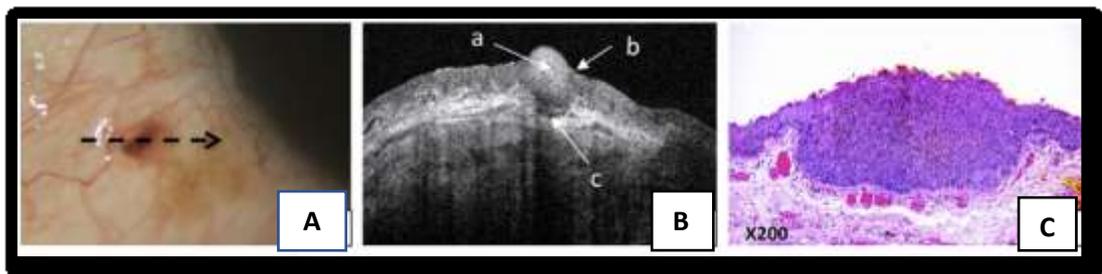
Melanoma maligna konjungtiva merupakan suatu tumor ganas yang dapat merusak jaringan dan dapat menginvasif melalui metastasis kelenjar limfa maupun metastasis jauh. PAM disertai sel atipik dapat bertransformasi menjadi melanoma konjungtiva, akan tetapi secara klinis sulit untuk membedakan dengan PAM tanpa sel atipik. Adanya peninggian pada lesi, vaskularisasi, dan sifatnya yang *immobile* merupakan ciri yang dapat ditemui pada slit lamp. Menariknya tipe non migmentasi dapat terjadi pada lebih dari 50% kasus melanoma konjungtiva (Oellers and Karp, 2012)

Pada nevus konjungtiva ditemukan lokasi terbanyak yaitu pada konjungtiva bulbi nasal sebanyak 23%, diikuti konjungtiva formiks inferior, diikuti superno-nasal, karunkula serta temporal. (Sayed-ahmed *et al.*, 2019)

Studi yang dilakukan oleh Shields et al dengan memakai *Time-domain anterior segment optical coherence tomography* pada pasien nevus konjungtiva mengemukakan bahwa OCT segmen anterior mampu mendeteksi keberadaan lesi kistik dalam masa tumor dengan sensitivitas 94% serta spesifisitas 100%. Adanya lesi kistik secara intrinsik menyingkirkan kecurigaan suatu keganasan.



Gambar 27. (A- I). Perbandingan Klinis-ASOCT-Histopatologi Nevus konjungtiva. Slit lamp dari sebuah nevus pada konjungtiva bulbi superior (A)OCT segmen anterior menunjukkan adanya gambaran kista pada daerah substansia propria yang terkonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi (Shields *et al.*, 2011)



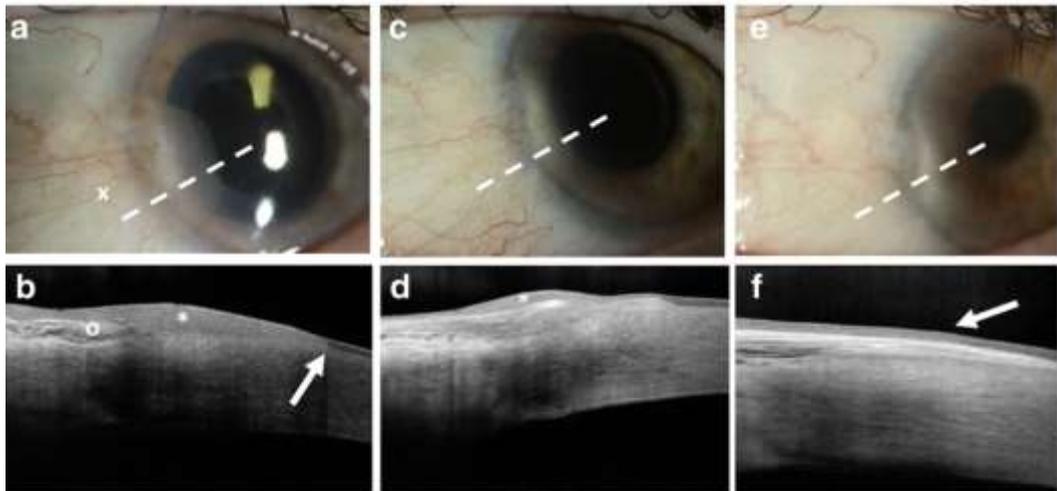
Gambar 28. Perbandingan Klinis-ASOCT-Histopatologi melanoma konjungtiva. (B). UHR-OCT menunjukkan gambaran penebalan epitel, hiper-reflektifitas pada epitel dan zona transisi antara daerah normal-abnormal yang memungkinkan suatu OSSN, sejalan dengan konfirmasi histopatologis (C) (Shousha *et al.*, 2013)

II.5.3 Modalitas non-invasif OCT segmen anterior pada lesi OSSN intra-epitelial dengan OSSN invasif

Dengan memakai HR-OCT, sebuah studi prospektif, *cross-sectional*, pada 17 pasien dengan 10 lesi intraepitelial dan 7 lesi invasif. Di semua lesi OSSN, HR-OCT menunjukkan penebalan epitel, hiper-reflektifitas dengan transisi yang signifikan antara area normal dan abnormal. Adanya batas area yang ditunjukkan

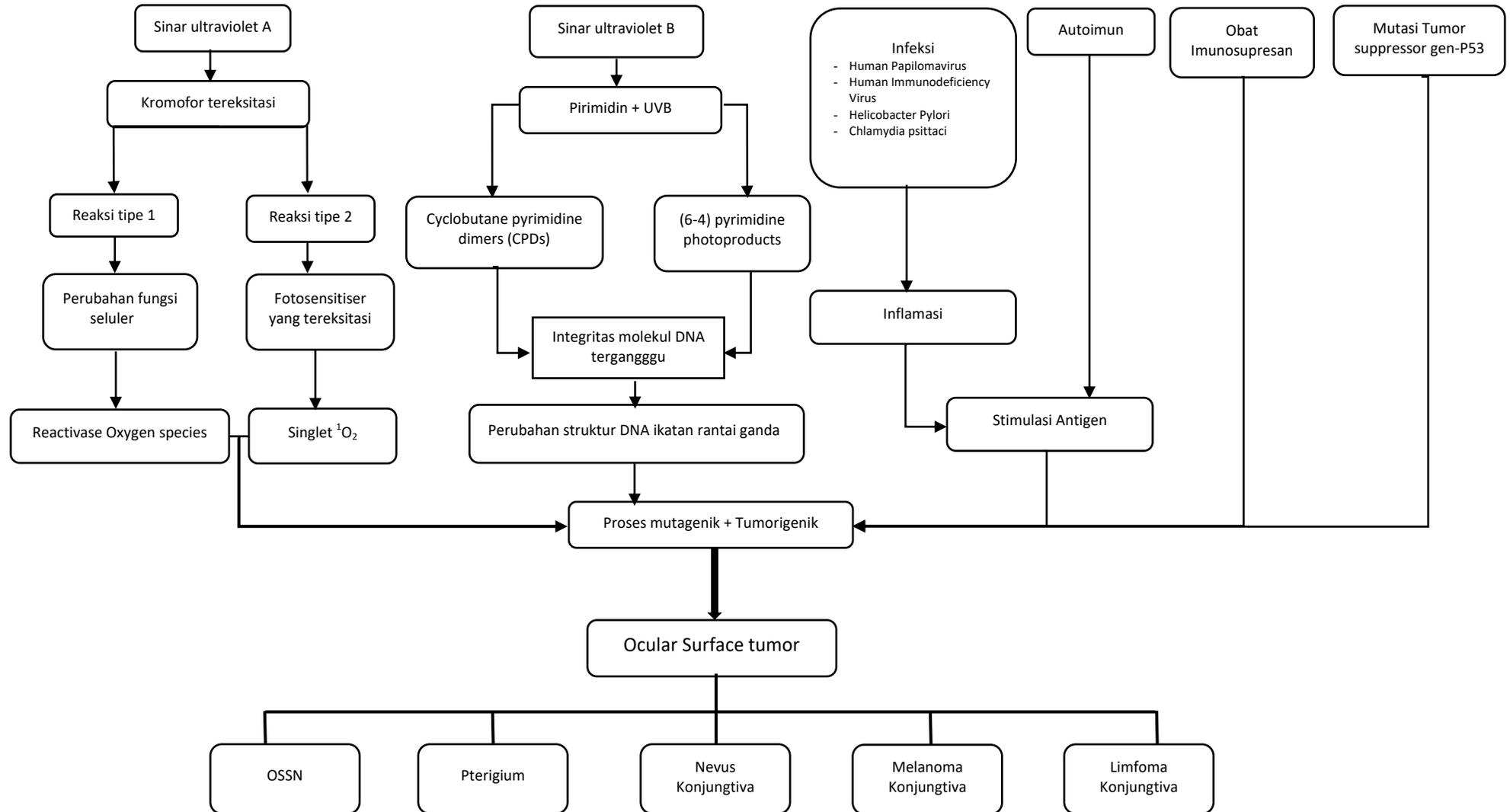
di 90% lesi intraepitelial sejalan dengan korelasi pada histopatologi dengan adanya penebalan pada membrana basalis yang masih intak pada lesi yang displasia di semua lesi OSSN. HR-OCT mampu mendemonstrasikan penebalan epitel, hiper-reflektifitas serta transisi yang signifikan pada epitel normal-abnormal bahkan adanya efek *shadowing* yang sebelumnya diperlihatkan pada HR-OCT. Hiper-reflektifitas yang tervisualisasi disebabkan adanya hiper-selularitas, peningkatan rasio nukleus: sitoplasma, maupun kombinasi keduanya pada epitel yang mengalami displasia. Efek *shadowing* ini terbanyak ditunjukkan melalui tipe leukoplakia, akan tetapi efek tersebut tidak menunjukkan korelasi linear dengan ketebalan lesi (Singh *et al.*, 2018)

OCT segmen anterior juga dapat memberikan optimalisasi pemberian obat-obatan kemoterapi, sehingga penderita dapat terhindar dari efek toksisitas obat, terhindar dari rekurensi, serta tepat biaya. Dalam sebuah studi retrospektif dengan membagi dua grup dimana grup I yaitu individu dengan OSSN yang secara klinis dinyatakan sembuh dan grup II yaitu individu dengan OSSN yang dinyatakan sembuh secara klinis akan tetapi pada gambaran HR-OCT ditemukan lesi persisten. Hasilnya ialah bahwa ditemukan lesi subklinis OSSN sebanyak 17% pada penderita yang sudah dinyatakan sembuh secara klinis. Dengan memperpanjang siklus kemoterapi topikal (dalam studi ini menambah 2 siklus tambahan 5-FU maupun 6 minggu IFN), maka angka rekurensi dapat ditekan mencapai nol. Diketahui bahwa angka rekurensi OSSN tertinggi dapat terjadi pada tahun pertama setelah terapi dihentikan. Dengan memastikan lesi tumor telah terjadi resolusi maka penggunaan obat kemoterapi yang *over-use* dapat dihindari (Tran *et al.*, 2014)

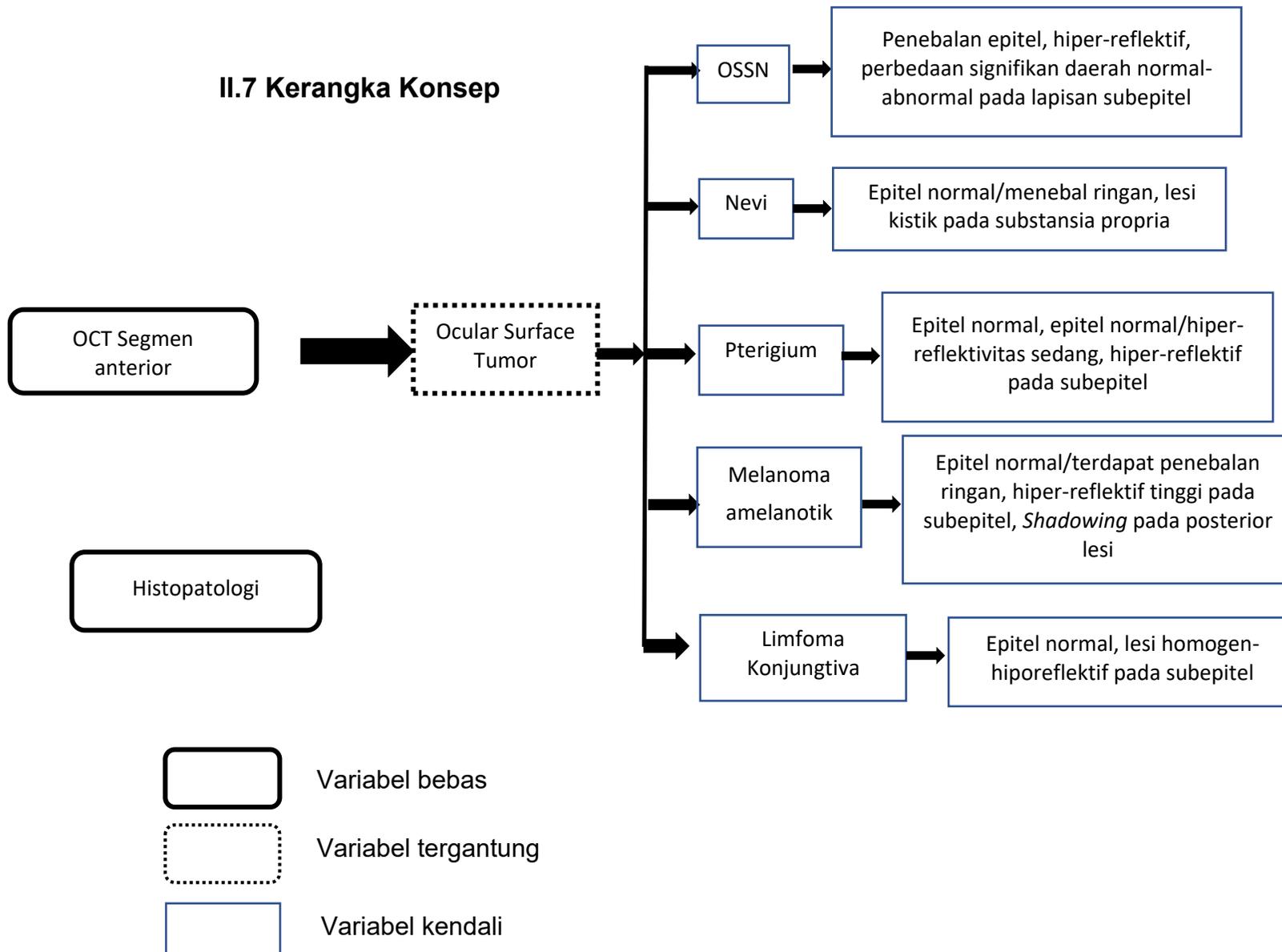


Gambar 29. Gambaran subklinis HR-OCT pada lesi OSSN. A). Slit - lamp OSSN yang berada pada apeks pterigium (tanda "x") arah jam 7-9. B). HR-OCT menunjukkan penebalan epitel, hiper-reflektif serta transisi yang nyata antara batas epitel normal-abnormal. Tepat dibawahnya (tanda 0) merupakan lesi pterigium. C). setelah mendapat 4 siklus 5-FU lesi opalesen tersebut pada apeks ptergium tampak menghilang. D). HR-OCT menunjukkan lesi persisten subklnis (tanda *) dengan menyisakan area penebalan epitel. E). setelah mendapat tambahan 2 siklus tambahan 5-FU, tampak lesi telah hilang. F). HR-OCT menunjukkan area epitel normal, dengan menyisakan skar dari lesi pterigium. (Tran *et al.*, 2014)

II.6 Kerangka Teori



II.7 Kerangka Konsep



II.8 Hipotesis

Pemeriksaan OCT segmen anterior dapat digunakan sebagai metode pemeriksaan non invasif dalam hal diagnostik *ocular surface tumor*.