

TESIS

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, *MITOMYCIN-C*, DAN *TRIAMCINOLONE ACETONIDE* TERHADAP EKSPRESI α -*SMOOTH MUSCLE ACTIN* (α -SMA) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)**



Oleh:

Firda Ayu Muthie
NIM. 012015653015

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, *MITOMYCIN-C*, DAN *TRIAMCINOLONE ACETONIDE* TERHADAP EKSPRESI α -*SMOOTH MUSCLE ACTIN* (α -SMA) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)**



Oleh:

Firda Ayu Muthie, dr.

NIM:

012015653015

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, *MITOMYCIN-C*, DAN *TRIAMCINOLONE ACETONIDE* TERHADAP EKSPRESI α -*SMOOTH MUSCLE ACTIN* (α -SMA) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA
PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)**

Diajukan sebagai sebagai syarat untuk memperoleh gelar

Magister Kedokteran Klinik (M.Ked.Klin)

Program Studi Magister Ilmu Magister Kedokteran Klinik

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Firda Ayu Muthie, dr.

NIM:

012015653015

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

Menyetujui Tesis yang berjudul :

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, *MITOMYCIN-C*, DAN *TRIAMCINOLONE ACETONIDE* TERHADAP EKSPRESI α -*SMOOTH MUSCLE ACTIN* (α -SMA) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)**

Akan dipresentasikan dan diteruskan menjadi suatu penelitian oleh :

Firda Ayu Muthie, dr.

Pembimbing I



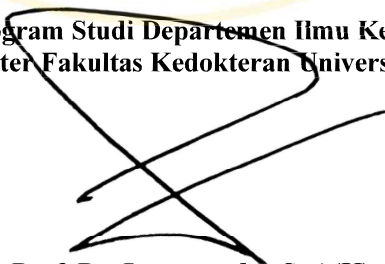
Dr. Evelyn Komaratih, dr., SpM(K)
NIP. 19680110 199703 2 003

Pembimbing II



Sutjipto, dr., SpM(K)
NIP. 19710729 200604 1 012

**Koordinator Program Studi Departemen Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)
NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI TESIS

Laporan tesis ini diajukan oleh:

Nama : Firda Ayu Muthie, dr.
NIM : 012015653015
Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik sub Ilmu Kesehatan Mata
Judul : Pengaruh *Fibrin Glue*, *Mitomycin-C*, dan *Triamcinolone Acetonide* Terhadap Ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* (α -SMA) Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)

Telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo

Pada tanggal 05 September 2022

Panitia Penguji:

1. Ketua Penguji : Dr. Wimbo Sasono, dr., Sp.M(K)
2. Penguji : Dr. Evelyn Komaratih, dr., Sp.M(K)
3. Penguji : Sutjipto, dr., SpM(K)
4. Penguji : Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes.
5. Penguji : Dr. Ismi Zuhria, dr., Sp.M(K)

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Firda Ayu Muthie, dr.

NIM : 012015653015

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik sub Ilmu Kesehatan Mata

Angkatan : Juli 2016

Jenjang : Magister PPDS-I

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan Tesis saya berjudul:

“Pengaruh *Fibrin Glue*, *Mitomycin-C*, dan *Triamcinolone Acetonide* Terhadap Ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* (α -SMA) Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)”

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 25 Agustus 2022

Penulis



Firda Ayu Muthie, dr.
011618016301

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT dengan selesainya Tesis ini dengan judul “Pengaruh *Fibrin Glue*, *Mitomycin-C*, dan *Triamcinolone Acetonide* Terhadap Ekspresi α -*Smooth Muscle Actin* (α -SMA) Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)”. Saya haturkan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Dr. Evelyn Komaratih, dr., SpM(K)** sebagai pembimbing I sekaligus Kepala Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan bimbingan, arahan, penelitian sebelumnya, dan membuka pola pikir penulis sebagai sumber dan ide dalam penyusunan tesis ini sekaligus memberikan semangat serta arahan selama masa pendidikan saya.
2. **Sutjipto, dr., SpM(K)** sebagai pembimbing II yang telah memberikan banyak koreksi, masukan, dan bimbingan dalam pelaksanaan hingga penulisan laporan tesis ini.
3. **Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes** sebagai konsultan Statistik yang telah memberikan masukan dan koreksi mengenai tesis ini.
4. **Dyah Fauziah, dr., Sp.PA(K)** sebagai konsultan Patologi Anatomi yang telah memberikan masukan dan arahan mengenai tesis ini.
5. **Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)** sebagai Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Universitas Airlangga Surabaya

6. **Dr. Yulia Primitasari, dr., SpM(K)** sebagai Koordinator Program Studi PPDS I Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan untuk ditampilkannya tesis ini.
7. **Dr. Luki Indriaswati, SpM(K)** selaku Koordinator Penelitian, Publikasi dan Pegabdian Masyarakat (KPPM) dan **Tim KPPM** yang telah memberikan motivasi dan arahan dalam penyusunan laporan tesis ini.
8. **Dr. Nurwasis, dr., SpM(K)** sebagai orang tua asuh, yang telah banyak memberikan support dan nasihat selama ini
9. **Para Guru Besar dan Staf Pengajar** Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah banyak membimbing dan memberikan saran selama penyusunan tesis ini.
10. **Nike Aswati, dr.** dan **Ivon Bremmy, dr.** sebagai sahabat yang telah berjuang bersama hingga terselesaikannya tesis ini.
11. **Bapak/Ibu moderator dan sekretaris sidang** yang telah memimpin jalannya pementasan tesis ini.
12. **Arantrinita, dr., Nurul Fitri Sabrina, dr., dan Diana Akmalin, dr.** teman seperjuangan dan sahabat yang senantiasa memberikan semangat dan motivasi selama pendidikan saya.
13. Kedua orang tua saya tercinta (**Soegeng Hery Priyanto, dr., MMRS** dan **Krisfina Rahayu, dr.**) dan adik-adik penulis (**Hilmy Nur Ramdhani, S.Kom** dan **Salsa Adhanissa, S.M**) yang tidak pernah lelah memberikan dukungan serta doa restu untuk penulis hingga saat ini.

14. Suami saya (**Ghuraba Adisurya, dr., SpAn, M.Ked.Klin**) dan anak saya tercinta **Muhammad Kahfi Arsyad Adiputra** atas segala doa dan semangat yang tidak pernah putus kepada saya serta senantiasa menjadi motivasi saya untuk menyelesaikan pendidikan saya.
15. **Bapak/Ibu moderator dan sekretaris sidang**, yang telah memimpin jalannya pementasan tesis ini.
16. **Teman-teman sejawat PPDS I Ilmu Kesehatan Mata**, yang selalu memberikan dorongan, semangat, dan bantuan kepustakaan dalam penyusunan tinjauan kepustakaan ini.
17. **Tim audiovisual** yang telah memberikan bantuan dalam pementasan tesis ini.

Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu-persatu atas semua bantuannya sehingga terselesaikannya tesis ini, tidak lupa kami haturkan banyak terima kasih. Semoga amal baiknya diberikan balasan yang seetimpal dan selalu mendapatkan berkah dan rahmat dari Allah SWT.

Surabaya, 25 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh *Fibrin Glue*, *Mitomycin-C*, dan *Triamcinolone Acetonide* Terhadap Ekspresi α -Smooth Muscle Actin (α -SMA) pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci *New Zealand*)

Firda Ayu Muthie, Evelyn Komaratih, Sutjipto, Dyah Fauziah, Budi Utomo

Anoftalmia adalah suatu kondisi tidak adanya bola mata dan jaringan sekitar bola mata dari rongga orbita yang sebagian besar disebabkan karena operasi mata destruktif seperti eviserasi. Soket kontraktur dapat terjadi pada 7,7% dari 1739 soket anoftalmia. Hal ini menyebabkan masalah kosmetik karena protesa sering terlepas atau tidak dapat dipasangkan, serta masalah lain seperti entropion, ektropion, ptosis dan infeksi. Faktor utama yang berperan pada patogenesis soket kontraktur adalah inflamasi dan fibrosis sehingga menyebabkan pemendekan konjungtiva. Miofibroblas adalah sel utama yang bertanggung jawab atas adanya kontraksi pada soket anoftalmia. Myofibroblas yang persisten tersebut akan mengekspresikan α -SMA.

Hingga saat ini belum ada modalitas terapi terbaik yang dapat digunakan untuk mencegah soket kontraktur pada pasien anoftalmia. Penggunaan Mitomycin-C (MMC) masih menjadi *gold standard* namun penggunaannya masih sangat bergantung pada dosis yang digunakan dan banyak memiliki efek samping jangka panjang yang tidak diinginkan seperti kemosis, hambatan penyembuhan konjungtiva, granuloma konjungtiva, *scleral melting* hingga penipisan sklera. Triamcinolone Acetonide (TCA) sebagai antiinflamasi juga dimanfaatkan fungsinya untuk menurunkan proliferasi fibroblas walau tidak sebaik MMC. TCA menghambat fibrosis dengan mencegah migrasi dan aktivasi sel inflamasi dan miofibroblas. Pada penelitian ini *fibrin glue* autologus digunakan sebagai alternatif terapi lain untuk mengurangi terbentuknya jaringan parut. *Fibrin glue* memiliki kemampuan *adhesive* dan dapat dijadikan sebagai *scaffold* bagi *growth factor* dan sel. *Fibrin glue* menekan fibrosis dengan jalan menghambat inflamasi, menurunkan proliferasi dan diferensiasi fibroblas, serta menurunkan respon seluler myofibroblas pada kolagen yang terdeposisi.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian MMC, TCA, dan *fibrin glue* terhadap ekspresi α -SMA pada jaringan tenon konjungtiva hewan coba pasca eviserasi. Hewan coba adalah kelinci putih *New Zealand* (*Oryctolagus cuniculus*) yang dilakukan eviserasi kemudian diberikan injeksi tunggal subkonjungtiva yang berbeda pada masing-masing kelompok. Hewan coba dibagi menjadi empat kelompok, yaitu: kelompok kontrol, kelompok dengan injeksi MMC, kelompok dengan injeksi TCA, dan kelompok dengan injeksi *fibrin glue*. Observasi dilakukan selama 14 hari sebelum dilakukan pengamatan secara histopatologis pada jaringan tenon konjungtiva hewan coba.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi α -SMA yang signifikan pada keempat kelompok dengan $p=0,005$. Kelompok kontrol memiliki nilai median ekspresi α -SMA tertinggi (Median=12), diikuti oleh *fibrin glue*, TCA, dan MMC dengan ekspresi terendah (Median=4). Didapatkan

perbedaan penurunan ekspresi α -SMA yang signifikan pada seluruh kelompok yang diberikan injeksi dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian serupa sebelumnya yang menyatakan bahwa injeksi MMC dan TCA subkonjungtiva dapat menurunkan ekspresi α -SMA. Namun hal yang menarik adalah tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antar kelompok yang diberikan injeksi.

Penggunaan MMC pada penelitian ini memiliki ekspresi α -SMA terendah dibandingkan dengan kontrol ($p = 0,007$) dan secara histologi didapatkan sebaran sel radang yang paling minimal. Hasil ini mendukung penelitian oleh Tawfik, *et al.* yang menyatakan bahwa MMC paling efektif dalam menekan proses fibrosis. MMC bekerja dengan cara menghambat keseluruhan jalur profibrotik pada fibroblas konjungtiva yang ditunjukkan dengan menurunnya proliferasi fibroblas dan sekresi kolagen, serta menginduksi apoptosis melalui mekanisme yang bergantung pada pensinyalan *c-Jun N-terminal kinase 1* (JNK1). MMC juga dapat menghambat proses angiogenesis dan proliferasi fibroblas melalui hambatan pada jalur NLRP3/Caspase1 sehingga menurunkan faktor inflamasi TGF- β 1, VEGF, IL-1 β , IL-6, dan IL-18.

TCA memiliki kemampuan dalam menurunkan ekspresi α -SMA secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol ($p = 0,007$). Walaupun pada penelitian ini perbedaan antara MMC dan TCA tidak berbeda bermakna secara statistik, namun MMC masih tetap lebih superior dalam menekan angka fibrosis yang terlihat dari intensitas pewarnaan yang lebih pekat pada TCA dibandingkan MMC. Hal ini serupa dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa MMC dan TCA superior dalam mencegah fibrosis dibandingkan dengan kontrol.

Fibrin glue yang dibuat secara autologus pada penelitian ini juga mampu menurunkan ekspresi α -SMA secara signifikan dibandingkan dengan kontrol ($p = 0,009$) serta dapat mempertahankan keutuhan epitel dan mengurangi sebaran sel radang. Hasil penelitian oleh Taqryanka, *et al.* menyatakan jika *fibrin glue* memiliki efek antifibrosis melalui hambatan ekspresi TGF- β dan α -SMA pada sel fibroblas tenon. Hasil yang menarik adalah tidak ada perbedaan yang signifikan antara *fibrin glue* dibandingkan dengan MMC ($p = 0,100$) dan TCA ($p = 0,316$). Hal dapat diartikan bahwa *fibrin glue* dapat menjadi sebuah terapi baru atau adjuvan pada model penyembuhan luka aktif pascaeviserasi untuk mencegah soket kontraktur.

SUMMARY

**Effects of Fibrin Glue, Mitomycin-C, and Triamcinolone Acetonide
on α -Smooth Muscle Actin (α -SMA) Expression in Conjunctival
Tenon Tissue Following Evisceration
(Experimental Laboratory Study on New Zealand Rabbits)**

Firda Ayu Muthie, Evelyn Komaratih, Sutjipto, Dyah Fauziah, Budi Utomo

Anophthalmia is a condition in which the eyeball and surrounding tissue are absent from the orbital cavity, typically as a result of evisceration or other destructive eye surgery. Contracted socket occurred in 7.7% of 1739 anophthalmic sockets. This results in cosmetic issues because the prosthesis is frequently detached or cannot be attached, in addition to other issues such as entropion, ectropion, ptosis, and infection. Inflammation and fibrosis, which result in conjunctival shortening, are the primary factors in the pathogenesis of socket contractures. The contraction of the anophthalmic socket is primarily mediated by myofibroblasts and α -SMA will be expressed by these persisting myofibroblasts.

There is currently no optimal therapeutic modality for preventing socket contracture in anophthalmic patients. Mytomycin-C (MMC) is still the gold standard, but its use is highly dose-dependent and many patients experience undesirable long-term side effects, including chemosis, conjunctival healing inhibition, conjunctival granuloma, scleral melting, and sclera thinning. As an anti-inflammatory, Triamcinolone Acetonide (TCA) is also used to reduce fibroblast proliferation, although it is not as effective as MMC. By preventing the migration and activation of inflammatory cells and myofibroblasts, TCA inhibits fibrosis. In this study, autologous fibrin glue was developed as an alternative treatment to reduce scar tissue formation. Fibrin glue can be used as a scaffold for growth factors and cells due to its adhesive properties. By inhibiting inflammation, decreasing the proliferation and differentiation of fibroblasts, and decreasing the cellular response of myofibrils to deposited collagen, fibrin glue suppresses fibrosis.

This study aims to determine the effect of MMC, TCA, and fibrin glue on the expression of α -SMA in the tenon conjunctival tissue of experimental animals following evisceration. The experimental animal was a New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) that was eviscerated and then administered a single subconjunctival injection of a different substance to each group. There were four groups of experimental animals: the control group, the MMC injection group, the TCA injection group, and the fibrin glue injection group. Before histological observations were done on the tenon conjunctival tissue of experimental animals, 14 days of observations were conducted.

The results of this study indicate that there are significant differences in α -SMA expression between the four groups with $p=0,005$. The median expression of α -SMA was highest in the control group (Median = 12), followed by fibrin glue, TCA, and MMC (Median = 4). All groups that received the injection demonstrated a substantial decrease in α -SMA expression compared to the control ($p0,05$).

Interestingly, there was no significant difference between the groups administered the injection. This study's findings are comparable to those of earlier research indicating that subconjunctival injection of MMC and TCA can lower α -SMA expression.

In this study, MMC had the lowest count of α -SMA expression compared to the control group ($p=0,007$) and the least histological infiltration of inflammatory cells. These findings are similar with those of previous studies suggesting that MMC is the most effective suppressor of fibrosis. MMC suppresses the entire profibrotic pathway in conjunctival fibroblasts, as seen by decreased fibroblast proliferation and collagen release, and induces cell death through a signaling-dependent process involving c-Jun N-terminal kinase 1. (NJK1). By inhibiting the NLRP3/Capase1 pathway, MMC can also inhibit angiogenesis and fibroblast growth, hence reducing the inflammatory factors TGF-1, VEGF, IL-1, IL-6, and IL-18.

TCA is capable of dramatically lowering the expression of α -SMA compared to the control ($p=0,007$). In spite of the fact that the difference between MMC and TCA was not statistically significant in this study, MMC was superior in reducing the fibrosis rate, as indicated by the increased staining intensity of TCA compared to MMC. According to prior study, MMC and TCA are superior to controls in preventing fibrosis.

In this study, autologous fibrin glue was able to dramatically reduce the expression of α -SMA compared to the control ($p=0,009$), preserve epithelial integrity, and reduce chronic inflammatory cell infiltration. According to the findings of Taqryanka et al., fibrin glue inhibits the expression of TGF- β and α -SMA on Tenon's fibroblast cells, which has an antifibrotic impact. Fascinatingly, there was no statistically significant difference between fibrin glue and MMC ($p=0,100$) and TCA ($p=0,316$). This suggests that fibrin glue can be used as a new or adjunctive therapy to avoid socket contractures in posteviscerated active wound healing models.

ABSTRACT

Effects of Fibrin Glue, Mitomycin-C, and Triamcinolone Acetonide on α -Smooth Muscle Actin (α -SMA) Expression in Conjunctival Tenon Tissue Following Evisceration (Experimental Laboratory Study on New Zealand Rabbits)

Firda Ayu Muthie, Evelyn Komaratih, Sutjipto, Dyah Fauziah, Budi Utomo

Background: Socket contracture is still a major problem for patients with anophthalmia. Inflammation and fibrosis, which result in conjunctival shortening, are the primary factors in the pathogenesis of socket contractures. Myofibroblasts that express α -SMA are the primary mediators of anophthalmic socket contraction.

Methods: 20 eyes from 20 New Zealand white rabbit were randomly selected for evisceration and divided into four treatment groups, each with five rabbits. Each rabbits in group received a 0,1 ml subconjunctival injection of a different agent. Group I was the control group and received no injection, Group II received MMC 0,4 mg/ml, Group III received TCA 40 mg/ml, and Group 4 received fibrin glue. After 14 days, the animals were euthanized and conjunctival samples were submitted for histopathological analysis. A monoclonal α -SMA antibody was applied, and pathologists provided the IRS score for each sample. The differences in α -SMA expression were statistically analyzed with a significant level of $p < 0,05$

Result: All groups displayed a statistically significant decrease in α -SMA expression compared to the control group ($p < 0,05$) as sorting as MMC group with $p = 0,007$, TCA group with $p = 0,007$, and fibrin glue with $p = 0,009$. MMC was the most effective at reducing α -SMA. Surprisingly, there were no statistically significant differences between MMC, TCA, and fibrin glue when they were evaluated independently.

Conclusion: A single subconjunctival injection of fibrin glue may be used as a novel treatment to prevent socket contracture in actively healing socket.

Keyword: fibrin glue, socket contracture, fibrosis, MMC, TCA

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL LUAR	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
PRASYARAT GELAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI TESIS	v
PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	x
SUMMARY	xii
ABSTRACT	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi Mata	6
2.1.1 Anatomi konjungtiva dan kapsula tenon	6
2.2 Soket Anoftalmia	9
2.2.1 Soket kontraktur	10
2.3 Fase Penyembuhan Luka	13
2.3.1 Hemostasis	14
2.3.2 Inflamasi	15
2.3.3 Proliferasi	15
2.3.4 Remodelling	17
2.3.5 Fibroblas dalam proses penyembuhan luka	18
2.4 Mitomycin C	20
2.4.1 Profil obat	20
2.4.2 Hubungan MMC dengan pembentukan fibroblas	20
2.5 Triamcinolone Acetonide	21
2.5.1 Profil obat	21
2.5.2 Hubungan TCA dengan pembentukan fibroblas	22
2.6 <i>Fibrin glue</i>	23
2.6.1 Hubungan <i>fibrin glue</i> dengan pembentukan fibroblas	23

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	26
3.1 Kerangka Konsep	26
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	27
3.3 Hipotesis Penelitian	28
BAB 4 METODE PENELITIAN	29
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	29
4.1.1 Jenis penelitian	29
4.1.2 Rancangan penelitian	29
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	30
4.3 Populasi, Sampel, dan Besar Sampel	31
4.3.1 Populasi penelitian	31
4.3.2 Sampel penelitian	31
4.3.3 Besar sampel penelitian	31
4.4 Kriteria Unit Eksperimen	32
4.4.1 Kriteria inklusi	32
4.4.2 Kriteria eksklusi	32
4.4.3 Kriteria drop out	32
4.4.4 Randomisasi	32
4.5 Variabel Penelitian	33
4.5.1 Variabel bebas	33
4.5.2 Variabel tergantung	33
4.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian	33
4.7 Prosedur Pelaksanaan Penelitian	35
4.7.1 Sarana penelitian	35
4.7.2 Alat dan bahan penelitian	35
4.8 Protokol Penelitian	37
4.9 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	38
4.9.1 Pengambilan sampel dan reagen	38
4.9.2 Pembuatan <i>fibrin glue</i>	39
4.10 Analisis Data	40
4.10.1 Analisis deskriptif	40
4.10.2 Analisis statistik (uji hipotesis)	40
4.11 Etika Penelitian	40
BAB 5 HASIL PENELITIAN	41
5.1 Distribusi dan Karakteristik Sampel Penelitian	41
5.2 Pemeriksaan Klinis dan Perlakuan Hewan Coba	43
5.3 Ekspresi α -SMA	45
5.3.1 Perbedaan ekspresi α -SMA pada masing-masing kelompok	47
BAB 6 PEMBAHASAN	50
6.1 Karakteristik Sampel Penelitian	51
6.2 Pengaruh Pemberian Injeksi MMC Subkongtiva Terhadap Ekspresi α -SMA	52
6.3 Pengaruh Pemberian Injeksi TCA Subkongtiva Terhadap Ekspresi α -SMA	55
6.4 Pengaruh Pemberian Injeksi <i>Fibrin Glue</i> Subkongtiva Terhadap Ekspresi α -SMA	57
6.5 Keterbatasan Penelitian	61

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	62
7.1 Kesimpulan	62
7.2 Saran	62
BAB 8 PENUTUP.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	70



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	33
Tabel 5.1 Tabel berat badan subjek penelitian	42
Tabel 5.2 Tabel usia subjek penelitian	42
Tabel 5.3 Skor imunoreaktif (IRS) ekspresi α -SMA.....	46
Tabel 5.4 Skor imunoreaktif (IRS) ekspresi α -SMA.....	47
Tabel 5.5 Skor imunoreaktif (IRS) ekspresi α -SMA.....	48



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi konjungtiva	7
Gambar 2.2 Histologi konjungtiva	8
Gambar 2.3 Anatomi tenon manusia	9
Gambar 2.4 Soket kontraktur derajat 1	12
Gambar 2.5 Empat tahapan proses penyembuhan luka	14
Gambar 2.6 Proses penyembuhan luka berdasarkan waktu	14
Gambar 2.7 Proliferasi fibroblas menjadi miofibroblas	19
Gambar 3.1 Kerangka konsep	26
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	29
Gambar 4.2 Protokol penelitian	37
Gambar 5.1 Proses eviserasi hingga pemberian injeksi subkonjungtiva	43
Gambar 5.2 Anoftalmik Soket Pascaeviserasi	44
Gambar 5.3 Potongan jaringan konjungtiva hari ke-14 pascaeviserasi	44
Gambar 5.4 Pewarnaan HE pada masing-masing kelompok	45
Gambar 5.5 Pewarnaan IHC masing-masing kelompok	47
Gambar 5.6 Tenon Konjungtiva Hari ke-7 dan Hari ke-14	48
Gambar 5.7 Tenon Konjungtiva Hari Ke-7 dan Hari Ke-14	49

DAFTAR SINGKATAN

CPDA	: <i>citric acid, monobasic sodium phosphate, dextrose and additionally adenine</i>
EMT	: <i>Epithelial-to-mesenchymal transition</i>
FG	: <i>fibrin glue</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
GDD	: <i>Glaucoma Drainage Device</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRS	: <i>Imuno Reactive Score</i>
IQD	: <i>Interquartile Distance</i>
KGF	: <i>Keratinocyte Growth Factor</i>
MMC	: <i>Mitomycin C</i>
MMP	: <i>matrix metaloproteinase</i>
NJK1	: <i>N-terminal kinase 1</i>
NLRP3	: <i>NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome</i>
PDGF	: <i>Platelete-derived Growth Factor</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PPP	: <i>Platelete poor plasma</i>
TCA	: <i>Triamcinolone Acetonide</i>
TGF- β	: <i>transforming growth factor β</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
α -SMA	: <i>α-smooth muscle actin</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Organisasi Penelitian	70
Lampiran 2 Anggaran Penelitian.....	71
Lampiran 3 Jadwal Penelitian	72
Lampiran 4 Sertifikat Laik Etik	73
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian	74
Lampiran 6 Prosedur Pembuatan Paraffin Block	75
Lampiran 7 Data Penelitian Dan Anlisis Statistik.....	77

