

TESIS

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, MITOMYCIN-C, DAN TRIAMCINOLONE
ACETONIDE TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR* (VEGF) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA
PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)**



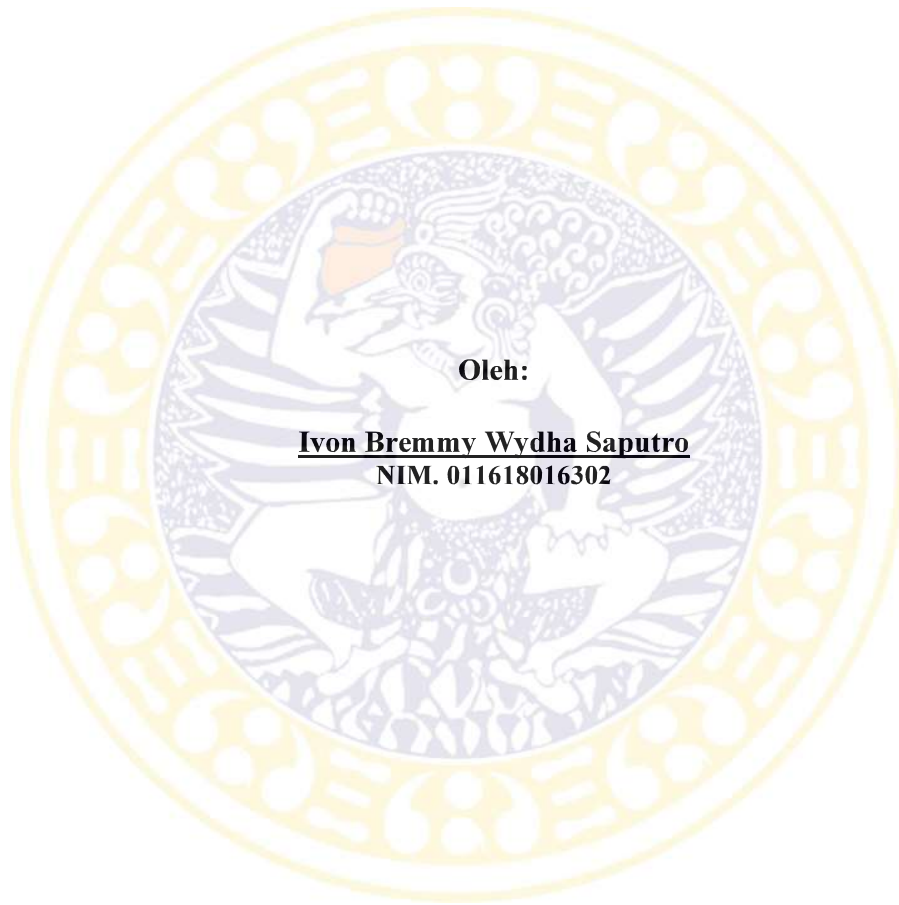
Oleh :

Ivon Bremmy Wydha Saputro
NIM. 011618016302

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

TESIS

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, MITOMYCIN-C, DAN TRIAMCINOLONE
ACETONIDE TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR* (VEGF) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA
PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)**



Oleh:

Ivon Bremmy Wydha Saputro
NIM. 011618016302

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

TESIS

**PENGARUH *FIBRIN GLUE*, MITOMYCIN-C, DAN TRIAMCINOLONE
ACETONIDE TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR* (VEGF) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA
PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)**

Diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran
Klinik Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Ivon Bremmy Wydha Saputro

NIM:

011618016302

**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 *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR* (VEGF) PADA JARINGAN TENON KONJUNGTIVA
PASCAEVISERASI
(Studi Eksperimental Laboratorium pada Kelinci New Zealand)**

Diajukan sebagai syarat memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik
(M.Ked.Klin)

Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

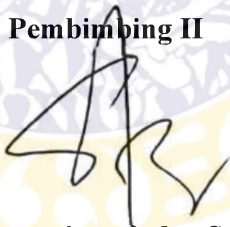
Ivon Bremmy Wydha Saputro

Pembimbing I



Dr. Yulia Primitasari, dr., SpM(K)
NIP. 19730701 200501 2 001

Pembimbing II



Susy Fatmarivanti, dr., SpM(K)
NIP. 19760324 200312 2 003

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



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)
NIP. 19650227 199003 1 0100

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI USULAN PENELITIAN

Laporan tesis ini diajukan oleh:

Nama : Ivon Bremmy Wydha Saputro, dr
NIM : 011618016302
Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik
Judul : Pengaruh *Fibrin Glue*, Mitomycin-C, Dan Triamcinolone Acetonide Terhadap Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)

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

Pada tanggal 09 September 2022

Panitia Penguji:

1. Ketua Penguji : Dr. Ismi Zuhria, dr., Sp.M(K)
2. Penguji : Dr. Yulia Primitasari, dr., Sp.M(K)
3. Penguji : dr. Susy Fatmariyanti, SpM(K)
4. Penguji : Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes.
5. Penguji : Dr. Reni Prastyani, dr., Sp.M. M.Kes

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Ivon Bremmy Wydha Saputro, dr

NIM : 011618016302

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Angkatan : Juli 2016

Jenjang : Magister PPDS-I

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan usulan penelitian saya berjudul:

Pengaruh *Fibrin Glue*, Mitomycin-C, Dan Triamcinolone Acetonide Terhadap Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)

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, 30 Agustus 2022

Penulis



(Ivon Bremmy W S, dr)

NIM. 011618016302

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT dengan selesainya hasil penelitian ini dengan judul “Pengaruh *Fibrin Glue*, Mitomycin-C, Dan Triamcinolone Acetonide Terhadap Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)”. Saya haturkan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Dr. Yulia Primitasari, dr., SpM(K)** sebagai pembimbing I sekaligus Koordinator Program Studi PPDS I Departemen 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. **Susy Fatmariyanti, 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. Evelyn Komaratih, dr., SpM(K)** sebagai Kepala Departemen/SMF 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. **Muh. Firmansjah, 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 **Firda Ayu Muthie, 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 (**Alm. Widjianto dan Sudartini**) dan kakak - kakak penulis (**Candra Widha, dr., Dewi Widha, ST**) yang tidak pernah lelah memberikan dukungan serta doa restu untuk penulis hingga saat ini.
14. Istri saya (**Aprilia Romdiyana, dr.**) dan anak saya tercinta **Muhammad Adyatama Rediya** 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 kepastakaan dalam penyusunan tinjauan kepastakaan 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.

Penulis

Ivon Bremmy W.S, dr.
NIM. 011618016302

RINGKASAN

Pengaruh *Fibrin Glue*, Mitomycin-C, Dan Triamcinolone Acetonide Terhadap Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) Pada Jaringan Tenon Konjungtiva Pascaeviserasi (Studi Eksperimental Laboratorium pada *Oryctolagus cuniculus*)

Ivon Bremmy Wydha Saputro, Yulia Primitasari, Susy Fatmariyanti, Dyah Fauziah, Budi Utomo

Soket kontraktur merupakan masalah yang sering terjadi paska operasi soket. Soket kontraktur disebabkan karena adanya fibrosis yang menyebabkan pemendekkan jaringan orbita Berdasarkan penelitian Chawalla *et al.*, dari 10 operasi soket (eviscerasi, enukleasi, dan eksenterasi) yang dilakukan terdapat 1 komplikasi soket kontraktur. Terjadinya soket kontraktur ini akan merugikan pasien baik itu secara biaya, waktu maupun secara psikologis. *Growth factor* dan fibroblas memegang peranan penting dalam penyembuhan luka. VEGF-A adalah *profibrotic factor* dalam proses penyembuhan luka pasca operasi.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui pencegahan terhadap terjadinya fibrosis. Mitomycin C (MMC) sebagai antimetabolit dan Triamcinolon asetonide (TCA) sebagai anti inflamasi menurunkan aktivitas fibroblas. MMC dan TCA digunakan dalam operasi glaukoma dan pterigium untuk mencegah fibrosis. MMC dan TCA mempunyai efek samping seperti kemosis, penundaan penyembuhan konjungtiva, penipisan sklera hingga *scleral melting*.

Penggunaan *fibrin glue* sebagai terapi alternatif untuk mencegah terjadinya fibrosis telah banyak diterapkan di bidang oftalmologi. *Fibrin glue* mampu menghambat reaksi inflamasi berlebihan dan menurunkan aktivitas fibroblas. *Fibrin glue* memiliki keunggulan karena dapat diisolasi secara autologous, murah, tidak toksik, mudah terurai, dan aman karena minimal terjadi reaksi penolakan. *Fibrin glue* telah digunakan secara luas, termasuk dalam operasi trabekulektomi, pterigium, strabismus dan vitrektomi, namun hingga saat ini masih belum terdapat studi yang meneliti efektifitas *fibrin glue* dalam operasi soket.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian MMC, TCA, dan *fibrin glue* terhadap ekspresi VEGF pada jaringan tenon konjungtiva hewan coba pasca eviserasi. Hewan coba adalah kelinci putih *New Zealand (Oryctolagus cuniculus)* jantan 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 VEGF yang signifikan pada keempat kelompok dengan $p=0,013$. Kelompok kontrol memiliki nilai median ekspresi VEGF tertinggi (Median=12) dan MMC dengan ekspresi terendah (Median=2). Didapatkan perbedaan penurunan ekspresi VEGF yang signifikan secara statistik pada seluruh kelompok yang diberikan injeksi dibandingkan dengan kontrol ($p<0,05$). Hasil uji statistik antar kelompok

yang diberikan injeksi adalah tidak didapatkan perbedaan yang signifikan secara statistik.

Pada penelitian ini MMC memiliki penurunan ekspresi VEGF terendah dibandingkan dengan kontrol ($p=0,008$) 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 dapat menurunkan angka rekurensi terjadinya pterigium dengan menekan angiogenesis dan proliferasi fibroblas, dengan cara menghambat NLRP3/Caspase 1 dan faktor inflamasi seperti VEGF. Efek dari MMC sangat tergantung terhadap dosis yang digunakan, MMC dapat diaplikasikan secara subkonjungtiva atau dalam bentuk tetes mata.

TCA memiliki kemampuan dalam menurunkan ekspresi VEGF secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol ($p=0,014$). 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 VEGF secara signifikan dibandingkan dengan kontrol ($p=0,015$) serta dapat mempertahankan keutuhan epitel dan mengurangi sebaran sel radang. Hasil yang menarik adalah tidak ada perbedaan yang signifikan antara fibrin glue dibandingkan dengan MMC ($p=0,228$) dan TCA ($p=0,449$). Hal dapat diartikan bahwa *fibrin glue* dapat menjadi sebuah terapi alternatif pada model penyembuhan luka aktif pascaeviserasi untuk mencegah soket kontraktur.

SUMMARY

**Effects of Fibrin Glue, Mitomycin-C, and Triamcinolone Acetonide
on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Conjunctival
Tenon Tissue Following Evisceration
(Experimental Laboratory Study on *Oryctolagus cuniculus*)**

Ivon Bremmy Wydha Saputro, Yulia Primitasari, Susy Fatmariyanti, Dyah
Fauziah, Budi Utomo

A contracted socket is a common problem after socket surgery. A contracted socket is caused by fibrosis which causes shortening of the orbital tissue. Based on the research of Chawalla et al., from 10 socket operations (evisceration, enucleation, and exenteration) performed, there was one complication of socket contracture. This socket contracture will harm the patient in terms of cost, time, and psychologically. Growth factors and fibroblasts play an essential role in wound healing. VEGF-A is a profibrotic factor in the postoperative wound healing process.

Several studies have been conducted to determine the prevention of fibrosis. Mitomycin C (MMC) as an antimetabolite and Triamcinolone acetonide (TCA) as an anti-inflammatory reduce fibroblast activity. . MMC and TCA are used in glaucoma and pterygium surgery to prevent fibrosis. MMC and TCA have side effects such as chemosis, delayed conjunctival healing, and thinning of the sclera to scleral melting.

The use of fibrin glue as an alternative therapy to prevent fibrosis has been widely applied in the field of ophthalmology. Fibrin glue can inhibit excessive inflammatory reactions and reduce fibroblast activity. Fibrin glue is autologous, inexpensive, non-toxic, easy to decompose, and safe because minimal rejection reactions occur. Fibrin glue has been widely used in trabeculectomy, pterygium, strabismus, and vitrectomy operations. Still, until now, no studies have examined the effectiveness of fibrin glue in socket surgery.

This study aimed to analyze the effect of MMC, TCA, and fibrin glue on VEGF expression in the conjunctival tenon tissue of experimental animals after evisceration. The experimental animal was a male New Zealand white rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), eviscerated and given a different subconjunctival single injection in each group. Experimental animals were divided into four groups: control group, group with MMC injection, group with TCA injection, and group with fibrin glue injection. Observations were carried out for 14 days before histopathological observations were made on the tenon conjunctival tissue of experimental animals.

This study's results indicate significant differences in VEGF expression in the four groups with $p=0.013$. The control group had the highest median value of VEGF expression (Median=12) and MMC with the lowest expression (Median=2). There was a statistically significant difference in the decrease in VEGF expression in all groups given the injection compared to the control ($p<0.05$). The results of

statistical tests between groups that were given the injection were not statistically significant differences.

In this study, MMC had the lowest decrease in VEGF expression compared to control ($p=0.008$) and histologically, the least inflammatory cells were found. These results support the research by Tawfik, et al. which stated that MMC was most effective in suppressing the fibrosis process. MMC can reduce the recurrence rate of pterygium by suppressing angiogenesis and fibroblast proliferation, by inhibiting NLRP3/Capase 1 and inflammatory factors such as VEGF. The effect of MMC is very dependent on the dose used, MMC can be applied subconjunctially or in the form of eye drops.

TCA has the ability to significantly reduce VEGF expression when compared to the control ($p=0.014$). Although in this study the difference between MMC and TCA was not statistically significant, MMC was still superior in suppressing the fibrosis rate as seen from the intensity of staining that was more concentrated in TCA than MMC. This is similar to other studies showing that MMC and TCA are superior in preventing fibrosis compared to controls.

Fibrin glue which was made autologously in this study was also able to significantly reduce VEGF expression compared to controls ($p=0,015$) and could maintain epithelial integrity and reduce inflammatory cell infiltration. The interesting result was that there was no significant difference between fibrin glue compared to MMC ($p=0,228$) and TCA ($p=0,449$). This means that fibrin glue can be an alternative therapy in the post-evisceration active wound healing model to prevent socket contractures.

ABSTRACT

Effects of Fibrin Glue, Mitomycin-C, and Triamcinolone Acetonide on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Conjunctival Tenon Tissue Following Evisceration (Experimental Laboratory Study on *Oryctolagus cuniculus*)

Ivon Bremmy Wydha Saputro, Yulia Primitasari, Susy Fatmariyanti, Dyah Fauziah, Budi Utomo

Purpose: To determine the effect of fibrin glue as an alternative antifibrotic agent on the evisceration of rabbit models versus MMC and TCA on VEGF expression as a marker of fibrosis.

Methods: We used twenty eye white rabbits species. The evisceration was carried out and distributed to the animals in four experimental groups. In the control group, we not applied treatment. MMC group, we administered 0.1 ml of mitomycin-C (MMC) 0.4 mg/ml. In the TCA group, we administered 0.1 ml of TCA 40 mg/ml. In fibrin glue group, we administered 0,1 ml of fibrin glue. The treatment was performed subconjunctiva. After 14 day, rabbits conjunctiva and Tenon capsule samples were cut. Immunoreactivity score (IRS) were used to analyze the expression of VEGF in epithel conjunctiva.

Results: There was a statistically significant difference in vegf expression between control group, MMC, TCA and fibrin glue group with p value 0,013 ($p < 0,05$). Where VEGF expression was highest for the control group followed by fibrin glue, TCA and lowest expression for MMC group. The compared between the control group and the three treatment groups were Mitomycin C group ($p = 0.008$), TCA group ($p = 0.014$), and fibrin glue group ($p = 0.015$); there were statistically significant differences. Differences in VEGF expression between the three treatment groups could not be proven statistically.

Conclusion: Fibrin glue is proven to reduce VEGF expression as a marker of fibrosis, so that fibrin glue can be an alternative antifibrotic agent.

Keywords: fibrin glue, contracted socket, fibrosis, VEGF, MMC, TCA

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL BELAKANG.....	ii
PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI.....	v
PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN.....	x
ABSTRAK.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
 BAB 1 PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat praktis.....	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Anatomi Konjungtiva dan Kapsula Tenon.....	5
2.2 Soket Kontraktur.....	7
2.3 Fase Penyembuhan Luka.....	8
2.3.1 Hemostasis.....	9
2.3.2 Inflamasi.....	10
2.3.3 Proliferasi.....	10
2.3.4 Remodelling.....	12
2.4 Peran VEGF dalam Penyembuhan Luka Operasi.....	12
2.5 Mitomycin C.....	13
2.6 <i>Triamcinolone Acetonide</i>	15
2.7 <i>Fibrin Glue</i>	17
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	 19
3.1 Kerangka Konsep.....	19
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	20
3.3 Hipotesis Penelitian.....	21
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....	 22
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	22

4.1.1	Jenis penelitian.....	22
4.1.2	Rancangan penelitian.....	22
4.2	Besar Kelompok, Teknik Pengambilan Sampel.....	23
4.2.1	Besar sampel.....	23
4.2.2	Kelompok dan teknik pengambilan sampel.....	23
4.2.2.1	Kriteria inklusi.....	24
4.2.2.2	Kriteria eksklusi.....	24
4.2.2.3	Kriteria drop out.....	24
4.3	Variabel Penelitian.....	24
4.3.1	Variabel penelitian.....	24
4.3.2	Definisi operasional dan variable penelitian.....	25
4.4	Sarana, Alat, dan Bahan Penelitian.....	27
4.4.1	Sarana penelitian.....	27
4.4.2	Alat dan bahan penelitian.....	27
4.5	Protokol Penelitian.....	29
4.6	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	30
4.6.1	Pengambilan sampel dan reagen.....	30
4.6.2	Pembuatan <i>fibrin glue</i>	31
4.7	Analisis Data.....	32
BAB 5	HASIL PENELITIAN.....	33
5.1	Karakteristik Sampel.....	33
5.2	Pewarnaan <i>Haematoxylin and Eosin</i> (HE).....	34
5.3	Ekspresi VEGF.....	34
BAB 6	PEMBAHASAN.....	38
6.1	Karakteristik Sampel.....	38
6.2	Pengaruh MMC Terhadap Ekspresi VEGF.....	40
6.3	Pengaruh TCA Terhadap Ekspresi VEGF.....	42
6.4	Pengaruh <i>Fibrin Glue</i> Terhadap Ekspresi VEGF.....	44
6.5	Keterbatasan Penelitian.....	47
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
BAB 8	PENUTUP.....	49
	DAFTAR PUSTAKA.....	50
	LAMPIRAN.....	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	25
Tabel 5.1 Data dasar subjek penelitian.....	33
Tabel 5.2 Skor imunoreaktif (IRS) ekspresi VEGF.....	34
Tabel 5.3 Uji beda ekspresi VEGF.....	37
Tabel 5.4 Uji beda ekspresi VEGF.....	37



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 5.1 Anatomi konjungtiva	5
Gambar 2.2 Anatomi tenon	6
Gambar 2.3 Soket Kontraktur.....	7
Gambar 2.4 Fase penyembuhan luka.....	9
Gambar 2.5 Mekanisme kerja VEGF	13
Gambar 2.6 Rute pemberian kortikosteroid	15
Gambar 2.7 Mekanisme kerja kortikosteroid	16
Gambar 3.1 Kerangka konsep	19
Gambar 4.1 Rancangan penelitian.....	23
Gambar 4.2 Protokol penelitian.....	29
Gambar 5.1 Pewarnaan HE.....	34
Gambar 5.2 Pewarnaan IHC VEGF.....	36

DAFTAR SINGKATAN

CPDA	: <i>citric acid, monobasic sodium phosphate, dextrose and additionally adenine</i>
PIGF	: <i>Placental growth factor</i>
FG	: <i>fibrin glue</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
IFN γ	: <i>Interferon gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRS	: <i>Imuno Reactive Score</i>
DNA	: <i>Deoksiribo Nucleic Acid</i>
MMC	: <i>Mitomycin C</i>
MMP	: <i>matrix metaloproteinase</i>
PDGF	: <i>Platelete-derived Growth Factor</i>
TCA	: <i>Triamcinolone Acetate</i>
TGF- β	: <i>transforming growth factor β</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
α -SMA	: <i>α-smooth muscle actin</i>
PRP	: <i>Platellite Rich Plasma</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN 1 ORGANISASI PENELITIAN.....	54
LAMPIRAN 2 ANGGARAN PENELITIAN.....	55
LAMPIRAN 3 JADWAL PENELITIAN.....	56
LAMPIRAN 4 KETERANGAN ETIK PENELITIAN.....	57
LAMPIRAN 5 DOKUMENTASI PENELITIAN.....	58
LAMPIRAN 6 PROSEDUR PEMBUATAN PARAFFIN BLOCK.....	59
LAMPIRAN 7 DATA PENELITIAN DAN ANALISIS STATISTIK.....	60

