

TESIS

**PENGARUH TETES MATA METABOLIT SEL PUNCA MESENKIMAL
LIMBUS TERHADAP HISTOPATOLOGI KORNEA DAN EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 PASCAPAPARAN NATRIUM HIDROKSIDA
(Penelitian Eksperimental pada Kelinci Putih New Zealand)**



Oleh:

Okiningtyas Kun Cahyandari
NIM. 011718016302

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

TESIS

**PENGARUH TETES MATA METABOLIT SEL PUNCA MESENKIMAL
LIMBUS TERHADAP HISTOPATOLOGI KORNEA DAN EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 PASCAPAPARAN NATRIUM HIDROKSIDA
(Penelitian Eksperimental pada Kelinci Putih New Zealand)**



Oleh:

Okiningtyas Kun Cahyandari

NIM. 011718016302

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

2022

TESIS

**PENGARUH TETES MATA METABOLIT SEL PUNCA MESENKIMAL
LIMBUS TERHADAP HISTOPATOLOGI KORNEA DAN EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 PASCAPAPARAN NATRIUM HIDROKSIDA
(Penelitian Eksperimental pada Kelinci Putih 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:

Okiningtyas Kun Cahyandari, dr.

NIM. 011718016302

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN

Mengesahkan tesis yang berjudul:

**PENGARUH TETES MATA METABOLIT SEL PUNCA MESENKIMAL
LIMBUS TERHADAP HISTOPATOLOGI KORNEA DAN EKSPRESI
INTERLEUKIN-1 PASCAPAPARAN NATRIUM HIDROKSIDA
(Penelitian Eksperimental pada Kelinci Putih 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 :

Okiningtyas Kun Cahyandari, dr.

Pembimbing I

Dr. Evelyn Komaratih, dr., Sp.M(K)

NIP. 19680110 199703 2 003

Pembimbing II

Dr. Wimbo Sasono, dr., Sp.M(K)

NIP. 19601229 198703 1 001

Mengetahui,

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

Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)

NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI TESIS

Laporan tesis ini diajukan oleh:

Nama : Okiningtyas Kun Cahyandari, dr
Nim : 011718016302
Program studi : Ilmu Kesehatan Mata
Judul : Pengaruh Tetes Mata Metabolit Sel Punca Mesenkimal Limbus Terhadap Histopatologi Kornea dan Ekspresi Interleukin-1 Pascapaparan Natrium Hidroksida (Penelitian Eksperimental Pada Kelinci Putih New Zealand)

Ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji

Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo pada tanggal 7 Februari 2022

Panitia Penguji:

1. Ketua Penguji : Dr. Ismi Zuhria, dr., Sp.M (K)
2. Penguji : Dr. Evelyn Komaratih, dr., Sp.M (K)
3. Penguji : Dr. Wimbo Sasono, dr., Sp. M (K)
4. Penguji : Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.
5. Penguji : Dr. Nurwasis, dr., Sp.M (K)

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Okiningtyas Kun Cahyandari, dr.

NIM : 011718016302

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Angkatan : Januari 2018

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiatisme dalam penulisan Tesis saya yang berjudul:

Pengaruh Tetes Mata Metabolit Sel Punca Mesenkimal Limbus Terhadap Histopatologi Kornea dan Ekspresi Interleukin-1 Pascapaparan Natrium Hidroksida (Penelitian Eksperimental Pada Kelinci Putih New Zealand)

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 24 Januari 2022

Penulis



Okiningtyas Kun Cahyandari, dr.

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT, karena hanya atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Berbagai pihak telah membimbing, mendorong dan membantu kami selama persiapan hingga penyelesaian hasil penelitian ini. Sehingga dalam kesempatan ini penulis menghaturkan rasa hormat, terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Dr. Evelyn Komaratih, dr., SpM (K)** sebagai Kepala Departemen / SMF Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan pembimbing I yang telah sabar memberikan bimbingan, arahan dan semangat kepada kami dalam penyusunan hasil penelitian tesis ini.
2. **Dr. Wimbo Sasono, dr., Sp.M (K)** sebagai pembimbing II yang dengan sabar telah memberikan motivasi, arahan, bimbingan, dan semangat dalam penyusunan hasil penelitian ini.
3. **Dr. Yulia Primitasari, dr., Sp.M (K)** sebagai Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Mata yang telah dengan sabar memberikan dorongan, arahan, dan semangat kepada kami untuk menyelesaikan penelitian kami.
4. **(Alm) Prof. Dr. Hendrian D. Soebagjo, dr., Sp.M (K)** yang pernah sebagai pembimbing II dalam penyusunan usulan penelitian ini.
5. **Dr. Hari Basuki, dr., M.Kes** sebagai konsultan statistika yang telah memberikan bimbingan mengenai statistika dan konsep penelitian dalam penyusunan hasil penelitian ini.
6. **Djoko Legowo, drh., M.Kes** sebagai konsultan Patologi Anatomi yang telah memberikan bimbingan dan konsep penelitian dalam penyusunan hasil

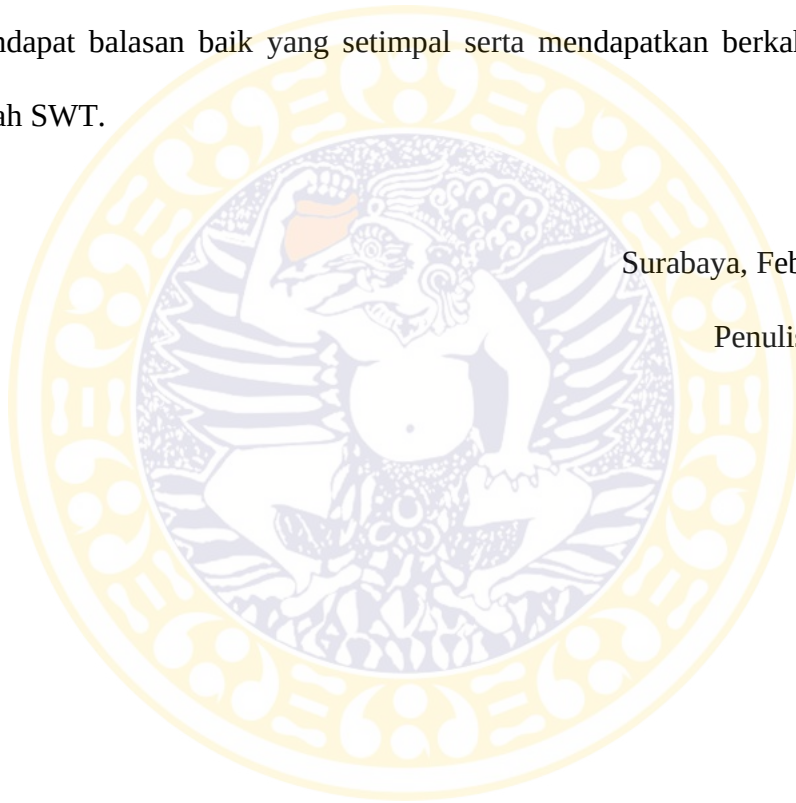
penelitian ini.

7. **Dicky Hermawan, dr., SpM (K)**, sebagai bapak asuh yang selalu memotivasi kami agar segera terselesaikannya tesis ini.
8. **Dr. Luki Indriaswati, dr., Sp.M (K) dan tim KPPM** Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
9. **Seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar** Departemen Ilmu kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan bantuan dan saran dalam penyusunan hasil penelitian tesis ini.
10. **Yuyun Rindiastuti, dr., Sp.M, M.Ked.Klin, Nurita Tri Wijayanti, Sp.M, M.Ked.Klin, Diandra Astaridewi, dr., Sp.M, M.Ked.Klin, Ni Made Inten Lestari, dr., Sp.M, M.Ked.Klin** yang memberikan arahan serta bimbingan mengenai sel punca dan teknis penelitian.
11. **Farah Azizah, dr., Sp.M, M.Ked.Klin, I Made Satya, dr.** sebagai teman seperjuangan dan tim penelitian.
12. **Bapak (Alm) Kunto Suwarno Hadiwinoto dan Ibu Siti Rochmani** sebagai orangtua kami yang selalu memberikan doa dan semangat untuk terselesaikannya hasil penelitian ini.
13. **Suami Hardika Adiyagsa, S.T**, ketiga anak kami yaitu **Farzana Prameswari Adiyagsa, Fahira Nirwasita Adiyagsa, dan Alfarizi Damar Adiyagsa** yang selalu memberikan semangat pada kami.
14. **Muhammad Rizqy Abdullah, dr., Sp.M, M.Ked.Klin, Farah Azizah, dr., Sp.M, M.Ked.Klin, I Made Satya Widatama, dr., Denisa Rosati, dr., Muhammad Abdurrauf, dr.** sebagai teman satu angkatan yang selalu memberikan semangat pada kami.

15. **Bapak/Ibu moderator dan sekretaris sidang** yang memimpin penyajian hasil penelitian tesis ini.
16. **Teman-teman sejawat PPDS I** Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan bantuan dan dorongan semangat dalam penyusunan hasil penelitian tesis ini
17. **Tim Audiovisual** yang telah memberikan bantuan dalam penyajian, semoga mendapat balasan baik yang setimpal serta mendapatkan berkah dan rahmat Allah SWT.

Surabaya, Februari 2022

Penulis



RINGKASAN

**Pengaruh Tetes Mata Metabolit Sel Punca Mesenkimal Limbus Terhadap
Histopatologi Kornea dan Ekspresi Interleukin-1
Pascapaparan Natrium Hidroksida
(Penelitian Eksperimental Pada Kelinci Putih New Zealand)**

Okiningtyas Kun Cahyandari, Evelyn Komaratih, Wimbo Sasono, Djoko Legowo,
Hari Basuki Notobroto, Farah Azizah, I Made Satya Widatama

Trauma kimia pada mata merupakan kegawatan yang memerlukan tatalaksana segera dan intensif agar resiko komplikasi dapat berkurang. Proses epitelisasi yang berjalan lambat, ulkus persisten, perforasi kornea, hingga angiogenesis merupakan komplikasi tersering akibat proses inflamasi, neovaskularisasi, serta konjungtivalisasi kornea pascatrauma kimia. Kornea merupakan jaringan transparan dan avaskular, sehingga nutrisi dan oksigenasi kornea diperoleh dari proses difusi melalui humor akuos, lapisan air mata, serta pembuluh darah limbus. Keberhasilan proses penyembuhan terutama bergantung dari proses migrasi sel dan proliferasi yang dikendalikan oleh pelepasan *growth factors* di area luka.

Tujuan utama terapi trauma kimia okuli adalah mempercepat epitelisasi, menurunkan inflamasi, mendukung reparasi dan mencegah komplikasi. Pada fase akut trauma kimia, terapi anti-inflamasi, anti-angiogenik dan peningkatan penyembuhan epitel kornea merupakan aspek penting dalam terapi dan prognosis trauma kimia. Metabolit Sel Punca Mesenkimal (SPM) limbus telah diidentifikasi sebagai sumber *growth factors*, mempunyai potensi signifikan untuk memperbaiki dan meregenerasi kerusakan jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh tetes mata metabolit SPM limbus terhadap histopatologi kornea dan ekspresi Interleukin-1 (IL-1) pada kelinci coba 7 hari pascapaparan Natrium Hidroksida (NaOH).

Penelitian dilakukan di laboratorium Pusat Penelitian dan Pengembangan Sel Punca Universitas Airlangga Surabaya dan Pembacaan hasil Patologi Anatomi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya pada bulan Oktober 2021. Subjek penelitian sebanyak 21 bola mata kelinci New Zealand yang memenuhi kriteria inklusi.

Sebanyak 21 kelinci putih New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) dibagi secara random menjadi tiga kelompok. Grup N (kontrol normal) adalah kelompok tanpa paparan NaOH dan terapi. Grup K (NaOH + *Balanced Saline Solution/BSS*) adalah kelompok dengan paparan NaOH dan tetes mata BSS. Grup P (NaOH + Metabolit SPM limbus) adalah kelompok dengan paparan NaOH dan tetes mata metabolit SPM limbus. Tetes mata BSS dan metabolit SPM limbus diberikan setiap 8 jam selama 7 hari. Evaluasi hasil histopatologi kornea berupa jumlah lapisan sel epitel dan ketebalan stroma serta ekspresi Interleukin-1 (IL-1) pada kornea diukur 7 hari setelah perlakuan.

Hasil penelitian dengan analisis statistik didapatkan perbedaan rerata jumlah lapisan sel epitel kornea yang signifikan pada kelompok kontrol normal,

kelompok BSS dan kelompok metabolit SPM limbus ($p = 0,001$, $\alpha < 0,05$). Selain itu, perbandingan antara 2 kelompok penelitian, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok BSS ($p = 0,001$) dan antara kelompok BSS dan kelompok dengan metabolit SPM limbus ($p = 0,025$). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok metabolit SPM limbus ($p = 0,337$).

Pada evaluasi rerata ketebalan stroma kornea terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal, BSS, dan metabolit SPM limbus ($p = 0,001$). Perbandingan antara 2 kelompok terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok BSS ($p = 0,012$), antara kelompok normal dan kelompok metabolit SPM limbus ($p = 0,009$), dan antara kelompok BSS dengan kelompok metabolit SPM limbus ($p = 0,018$).

Hasil evaluasi ekspresi IL-1 kornea terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal, BSS, dan metabolit SPM limbus ($p = 0,034$). Pada perbandingan antara 2 kelompok, terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi IL-1 antara kelompok normal dan kelompok BSS ($p = 0,013$) sedangkan tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok dengan metabolit SPM limbus ($p = 0,055$) dan antara kelompok BSS dan kelompok metabolit SPM limbus ($p = 0,848$). Dari ketiga hasil parameter tersebut dapat disimpulkan bahwa tetes mata metabolit SPM limbus dapat meningkatkan jumlah lapisan sel epitel kornea dan menurunkan ketebalan stroma kornea secara histopatologi pada hewan model trauma kimia basa hari ke-7, sedangkan tetes mata metabolit SPM limbus tidak menurunkan ekspresi IL-1 kornea pada hari ke-7 model trauma kimia basa.

SUMMARY

**Role of Limbal Mesenchymal Stem Cells Secretome (L-MSCS) on Corneal Histopathology and Interleukin-1 Expression in Experimental Model of Alkali Injury
(Study in New Zealand White Rabbit)**

Okiningtyas Kun Cahyandari, Evelyn Komaratih, Wimbo Sasono, Djoko Legowo,
Hari Basuki Notobroto, Farah Azizah, I Made Satya Widatama

Chemical ocular injury is an ocular emergency that requires early immediate and intensive treatment so that the risk of complications can be reduced. The slow process of epithelialization, persistent ulcers, corneal perforation, and angiogenesis are the most common complications due to inflammation, neovascularization, and corneal conjunctivalization post traumatic of alkali injury. The cornea is a transparent and avascular tissue, so that nutrients and oxygenation of the cornea are obtained by diffusion through the aqueous humor, tear film, and limbal blood vessels. The success of the healing process mainly depends on the process of cell migration and proliferation which is controlled by the release of growth factors in the wound area.

The main goals of chemical ocular injury therapy are to accelerate epithelialization, reduce inflammation, promote repair and prevent complications. In the acute phase of chemical injury, anti-inflammatory, anti-angiogenic therapy and improvement of corneal epithelial healing are important aspects in the treatment and prognosis of chemical trauma. Limbal Mesenchymal Stem Cells Secretome (L-MSCS) have been identified as a source of growth factors, which have significant potential to repair and regenerate damaged tissue. The aim of this study to analyze role of L-MSCS on corneal histopathology and IL-1 expression in experimental model of alkali injury which exposure by NaOH on day 7.

The research was conducted in the laboratory of the Center for Stem Cell Research and Development, Universitas Airlangga Surabaya and the Laboratory of Anatomical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Universitas Airlangga Surabaya in October 2021. The research subjects were 21 eyeballs of New Zealand rabbits that met the inclusion criteria.

The results of the study using statistical analysis showed that there were significant differences in the mean number of corneal epithelial cell layers in the normal control group, the BSS group and L-MSCS group ($p = 0.001$, <0.05). In addition, in comparison between the 2 study groups, there was a significant difference between the normal group and the BSS group ($p = 0.001$) and between the BSS group and L-MSCS group ($p = 0.025$). There was no significant difference between the normal group and L-MSCS secretome group ($p = 0.337$).

In the evaluation of the mean corneal stromal thickness there was a significant difference between the normal group, BSS, and L-MSCS group ($p = 0.001$). Comparison between the 2 groups there were significant differences between the normal group and the BSS group ($p = 0.012$), between the normal group and L-MSCS group ($p = 0.009$), and between the BSS group and L-MSCS group

($p = 0.018$).

The results of the evaluation of corneal IL-1 expression showed a significant difference between the normal group, BSS, and L-MSCS group ($p = 0.034$). In the comparison between the 2 groups, there was a significant difference between the level of IL-1 expression between the normal group and the BSS group ($p = 0.013$) while there was no significant difference between the normal group and L-MSCS group ($p = 0.055$) and between BSS group and L-MSCS group ($p = 0.848$). From the results of these three parameters, it can be concluded that L-MSCS secretome eye drops can increase the number of corneal epithelial cell layers and decrease stromal thickness by histopathologically in the 7th day of chemical ocular injury animal model, while did not decrease of IL-1 expression in the 7th day of chemical ocular injury animal model.



ABSTRAK

Pengaruh Tetes Mata Metabolit Sel Punca Mesenkimal Limbus Terhadap Histopatologi Kornea dan Ekspresi Interleukin-1 Pascapaparan Natrium Hidroksida (Penelitian Eksperimental Pada Kelinci Putih New Zealand)

Okiningtyas Kun Cahyandari, Evelyn Komaratih, Wimbo Sasono, Djoko Legowo, Hari Basuki Notobroto, Farah Azizah, I Made Satya Widatama

Latar Belakang: Untuk meneliti kemampuan metabolit Sel Punca Mesenkimal Limbus (SPML) dalam pengaruhnya pada jumlah lapisan sel epitel dan ketebalan stroma kornea secara histopatologi dan ekspresi Interleukin-1 (IL-1) pada hewan model trauma kimia basa.

Metode: Metabolit dikumpulkan dari sel induk mesenkimal limbus jaringan korneoskleral kelinci jantan sehat. Hewan model diberikan paparan NaOH. Subjek penelitian terdiri dari 3 grup yaitu kelompok kontrol normal, kelompok *Balance saline solution* (BSS), dan kelompok metabolit SPM limbus. Parameter yang dianalisis pada penelitian ini adalah jumlah lapisan sel epitel kornea, ketebalan stroma kornea dengan pewarnaan hematoxylin eosin, dan tingkat ekspresi IL-1 dengan pewarnaan imunohistokimia.

Hasil: Setelah 7 hari perlakuan didapatkan rerata jumlah lapisan sel epitel kornea pada kelompok metabolit SPM limbus lebih tebal dari kelompok BSS dan berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) serta perbedaan antara ketiga kelompok penelitian didapatkan signifikan ($p < 0,05$). Kelompok metabolit SPM limbus menurunkan rerata ketebalan stroma dan berbeda secara signifikan jika dibandingkan dari kelompok BSS ($p < 0,05$) serta perbedaan antara ketiga kelompok didapatkan signifikan ($p < 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan ekspresi IL-1 antara kelompok metabolit SPM limbus dan kelompok BSS ($p > 0,05$) tetapi didapatkan perbedaan yang signifikan antara ketiga grup ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Metabolit SPM limbus dapat meningkatkan jumlah lapisan sel epitel kornea dan menurunkan ketebalan stroma kornea secara histopatologi, tetapi tidak menurunkan ekspresi IL-1 kornea pada hewan model trauma kimia basa hari ke-7.

Kata kunci: sel punca mesenkimal limbus, histopatologi kornea, IL-1, trauma kimia mata

ABSTRACT

Role of Limbal Mesenchymal Stem Cells Secretome (L-MSCS) on Corneal Histopathology and Interleukin-1 Expression in Experimental Model of Alkali Injury (Study in New Zealand White Rabbit)

Okiningtyas Kun Cahyandari, Evelyn Komaratih, Wimbo Sasono, Djoko Legowo, Hari Basuki Notobroto, Farah Azizah, I Made Satya Widatama

Background: To investigate the effect of limbal mesenchymal stem cells secretome (L-MSCS) on the number of epithelial cell layers, corneal stromal thickness, and the expression of Interleukin-1 (IL-1) in alkali ocular injury animal model.

Methods: Secretome was collected from limbal mesenchymal stem cells of corneoscleral tissue of healthy male rabbit. Rabbits were exposed to NaOH. The research subjects consisted of 3 groups, normal control group, Balance saline solution (BSS) group, and L-MSCS group. The number of corneal epithelial cell layers, corneal stromal thickness with hematoxylin-eosin staining, and the level of IL-1 expression by immunohistochemical staining were analyzed.

Results: After seven days administration of topical instillation of L-MSCS, the mean number of corneal epithelial cell layers in L-MSCS group was thicker than the BSS group and significantly different ($p < 0.05$) and the difference between the three study groups was significant ($p < 0.05$). L-MSCS group decreased the mean corneal stromal thickness and was significantly different when compared to the BSS group ($p < 0.05$) and the difference between the three groups was significant ($p < 0.05$). There was no difference in IL-1 expression between L-MSCS group and the BSS group ($p > 0.05$) but a significant difference was found between the three groups ($p < 0.05$).

Conclusions: L-MSCS can increase the number of corneal epithelial cell layers and decrease corneal stromal thickness histopathologically, but did not decrease of IL-1 expression in the 7th day of chemical ocular injury animal model.

Keywords: Limbal mesenchymal stem cell, secretome, Corneal Histopathology, IL-1, alkali injury

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
PRASYARAT GELAR	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI TESIS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	x
SUMMARY	xii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan umum	5
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Anatomi Kornea	7
2.2 Trauma Kimia Okuli	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Etiologi trauma kimia okuli basa	10
2.2.3 Patofisiologi trauma kimia okuli basa	10
2.2.4 Natrium Hidroksida (NaOH)	11
2.2.5 Klasifikasi trauma kimia okuli	12
2.2.6 Gejala klinis	13
2.2.7 Penatalaksanaan trauma kimia okuli	14
2.3 Fase Penyembuhan Luka Kornea serta Peran IL-1	16
2.3.1 Penyembuhan epitel kornea	18
2.3.1.1 Migrasi sel epitel	20
2.3.1.2 Fase Proliferasi	21
2.3.1.3 Adhesi Sel	23
2.3.2 Penyembuhan Stroma	23
2.3.3 Penyembuhan Endotel	25

2.3.4 Peran Growth Factors pada Penyembuhan Kornea.....	26
2.4 Histopatologi Kornea Pasca Trauma Kimia.....	28
2.4.1 Jaringan normal kornea	28
2.4.2 Perubahan histopatologi kornea pasca trauma kimia	29
2.5 Sel Punca Mesenkimal (SPM) Limbus	32
2.6 Metabolit Sel Punca Mesenkimal Limbus	36
2.6.1 Mekanisme kerja metabolit Sel Punca Mesenkimal	37
2.6.2 Aplikasi metabolit Sel Punca Mesenkimal pada trauma kimia okuli .	38
2.7 Kelinci Putih New Zealand (<i>Oryctolagus Cuniculus</i>)	40
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN PENELITIAN.....	43
3.1 Kerangka Konseptual	43
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	44
3.3 Hipotesis Penelitian.....	45
 BAB 4 METODE PENELITIAN	46
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	46
4.1.1 Jenis penelitian	46
4.1.2 Rancangan penelitian	46
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	47
4.3 Unit Eksperimen, Jumlah Replikasi, dan Teknik Randomisasi	47
4.3.1 Unit eksperimen	47
4.3.2 Jumlah replikasi	48
4.3.3 Teknik randomisasi	48
4.4 Kriteria Drop Out Sampel	48
4.5 Variabel Penelitian	49
4.5.1 Variabel bebas	49
4.5.2 Variabel tergantung.....	49
4.6 Definisi Operasional Penelitian.....	49
4.7 Sarana Penelitian	51
4.8 Alat dan Bahan Penelitian	51
4.9 Protokol Penelitian	53
4.10 Cara Kerja	54
4.10.1 Preparasi tetes mata metabolit SPM	54
4.10.2 Model trauma kimia alkali.....	57
4.10.3 Pemeriksaan histopatologi	57
4.10.4 Cara pengukuran ekspresi IL-1	58
4.11 Analisis Data	59
4.11.1 Analisis deskriptif	59
4.11.2 Analisis statistik (Uji hipotesis)	59
4.12 Kelayakan Etik	59
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	60
5.1 Karakteristik Sampel.....	60
5.2 Hasil Evaluasi Histopatologi Kornea	61
5.3 Ekspresi IL-1 Kornea	66
 BAB 6 PEMBAHASAN	70

6.1	Karakteristik Sampel Penelitian	72
6.2	Hasil Pemeriksaan Histopatologi Kornea	74
6.2.1	Jumlah Lapisan Sel Epitel Kornea	74
6.2.2	Ketebalan Stroma Kornea	78
6.3	Hasil Pemeriksaan Ekspresi IL-1 Kornea	81
6.4.	Keterbatasan Penelitian	84
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		86
7.1	Kesimpulan	86
7.2	Saran.....	86
BAB 8 PENUTUP		88
DAFTAR PUSTAKA		89
LAMPIRAN		92



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi trauma kimia okuli menurut Roper-Hall.....	12
Tabel 2.2 Growth Factors utama dalam air mata dan fungsinya pada segmen anterior okuli	27
Tabel 4.1 Definisi Operasional	49
Tabel 5.1 Jumlah rerata lapisan sel epitel kornea antara ketiga kelompok penelitian.....	63
Tabel 5.2 Pengukuran ketebalan stroma kornea pada ketiga kelompok penelitian	66
Tabel 5.3 Tingkat ekspresi IL-1 pada ketiga kelompok penelitian.....	68



DAFTAR GAMBAR

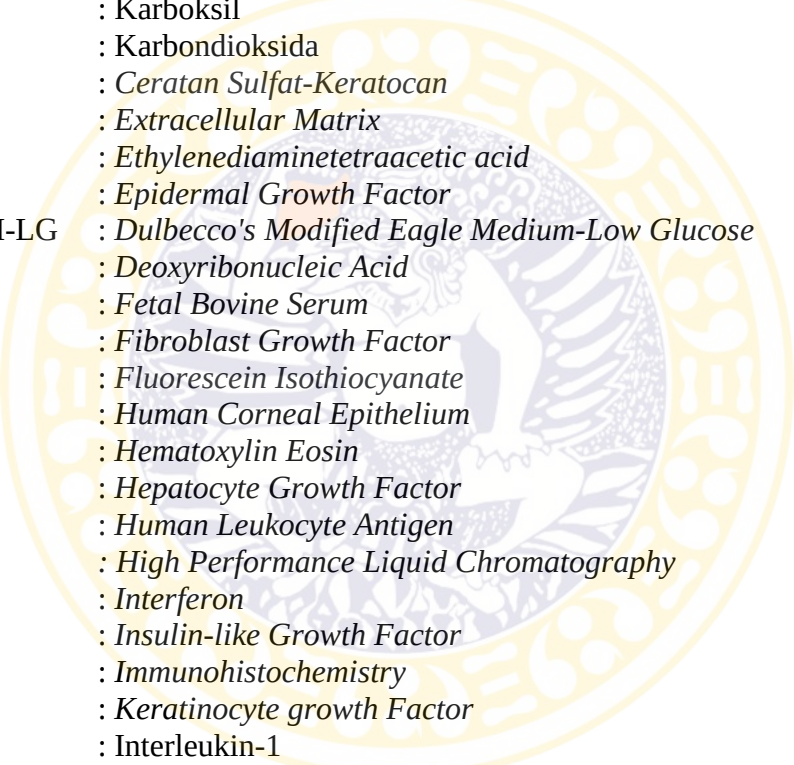
	Halaman
Gambar 2.1 Struktur kornea mata	8
Gambar 2. 2 Patofisiologi trauma kimia okuli	11
Gambar 2.3 Fase penyembuhan luka berdasarkan waktu dan proses yang terjadi	17
Gambar 2.4 Pergerakan stem cell dalam pola X, Y, Z	22
Gambar 2.5 Diagram skematik proses penyembuhan trauma kornea.....	25
Gambar 2.6 Histopatologi kornea normal.....	29
Gambar 2.7 Histopatologi pada kornea dengan saponifikasi akibat paparan 4 % (1N) NaOH.	30
Gambar 2.8 Anatomi daerah limbus	33
Gambar 2.9 Gambaran umum mekanisme kerja dari SPM untuk regenerasi jaringan	35
Gambar 2.10 Gambaran umum metabolit SPM.....	36
Gambar 2.11 Aspek terapi dari metabolit SPM	37
Gambar 3.1 Kerangka konseptual	43
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	46
Gambar 4.2 Protokol penelitian	53
Gambar 5.1 Perbandingan gambaran dari jumlah lapisan sel epitel kornea	62
Gambar 5.2 Perbedaan rerata jumlah lapisan sel epitel kornea	63
Gambar 5.3 Perbandingan gambaran histopatologi representatif dari ketebalan stroma kornea setelah pewarnaan HE dengan perbesaran 100 x.....	64
Gambar 5.4 Perbedaan rerata ketebalan stroma kornea	65
Gambar 5.5 Grafik nilai median dan IQD dari variabel ketebalan stroma kornea pada ketiga kelompok	66
Gambar 5.6 Perbedaan rerata ekspresi IL-1 kornea	67
Gambar 5.7 Grafik nilai median dan IQD dari variabel ketebalan stroma kornea pada ketiga kelompok.....	68
Gambar 5.8 Perbandingan gambaran histopatologi representatif dari ekspresi IL-1.....	69

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Organisasi Penelitian	92
Lampiran 2 Anggaran Penelitian	93
Lampiran 3 Jadwal Penelitian	94
Lampiran 4 Kelaikan Etik	95
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian	96
Lampiran 6 Data Penelitian	97
Lampiran 7 Analisis Statistik	100



DAFTAR SINGKATAN



α MEM	: <i>Alpha Modified Eagle Medium</i>
AMT	: <i>Amnion Membrane Transplant</i>
AS	: <i>Autologous Serum</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
BM-MSCs	: <i>Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenic Proteins</i>
BSS	: <i>Balanced Saline Solution</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CK	: <i>Cytokeratin</i>
CNTF	: <i>Ciliary Neurotrophic Factor</i>
COOH	: <i>Karboksil</i>
CO ₂	: <i>Karbon dioksida</i>
CSK	: <i>Ceratan Sulfat-Keratocan</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
DMEM-LG	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium-Low Glucose</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FITC	: <i>Fluorescein Isothiocyanate</i>
HCE	: <i>Human Corneal Epithelium</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
KGF	: <i>Keratinocyte growth Factor</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1 Alfa</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-18BP	: <i>Interleukin-18 Binding Protein</i>
IQD	: <i>Interquartile Distance</i>
KOH	: <i>Kalium Hidroksida</i>
LMSCs	: <i>Limbus-Derived Stromal/Mesenchymal Stem Cells</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal stem/stromal cells</i>
NaOH	: <i>Natrium Hidroksida</i>
NEAA	: <i>Nonessential Amino Acid</i>

NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>
NH ₃	: <i>Amonia</i>
OH	: <i>Hidroksil</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PMC	: <i>Post Mitotic Cells</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear Neutrophilic</i>
PRP	: <i>Platelet Rich Plasma</i>
SPM	: <i>Sel Punca Mesenkimal</i>
TAC	: <i>Transit Amplifying Cells</i>
TDC	: <i>Terminally Differentiated Cells</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor-A</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-B</i>
TNF- α	: <i>Tumour Necrosis Factor-α</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

