

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE 9 TERHADAP GRADING  
SOKET KONTRAKTUR ANOFTALMIA DI RUMAH SAKIT  
Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

The Relationship Between Matrix Metalloproteinase 9 Levels And Anophthalmia  
Socket Grading At Dr. *Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar*

**INDAH TRI HANDAYANI**

**C025201006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU**

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE 9 TERHADAP GRADING  
SOKET KONTRAKTUR ANOFTALMIA DI RUMAH SAKIT  
Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

The Relationship Between Matrix Metalloproteinase 9 Levels And Anophthalmia  
Socket Grading At Dr. *Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar*

**INDAH TRI HANDAYANI**

**C025201006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU**

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**HUBUNGAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE 9 TERHADAP  
GRADING SOKET KONTRAKTUR ANOFTALMIA DI RUMAH SAKIT**

**Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

**TESIS**

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

**Program Studi**

**Ilmu Kesehatan Mata**

Disusun dan diajukan oleh :

**INDAH TRI HANDAYANI  
C025201006**

Kepada

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

**2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9  
TERHADAP GRADING SOKET KONTRAKTUR ANOFTALMIA  
DI RUMAH SAKIT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

**Indah Tri Handayani**

**Nomor Pokok : C025 201 006**

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

pada tanggal 30 Agustus 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

**Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K)**  
NIP. 195803081987102001

Pembimbing Pendamping,

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



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Indah Tri Handayani

No. Stambuk : C 025 201 006

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Jenjang : SP-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **HUBUNGAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE 9 TERHADAP GRADING SOKET KONTRAKTUR ANOFTALMIA DI RUMAH SAKIT Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR** adalah karya saya sendiri, dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari terbukti tesis karya say ini Sebagian atau seluruhnya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Makassar, Maret 2024

Yang menyatakan,



Indah Tri Handayani

## PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya ini dapat disesuaikan dengan baik. Karya tulis berjudul **“HUBUNGAN KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE 9 TERHADAP GRADING SOKET KONTRAKTUR ANOFTALMIA DI RUMAH SAKIT Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini pula penulis dengan tulus dan rasa hormat menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Kedua orang tua, Capt. H. Syamsul Ridjal dan Alm. Hj. Whindriati atas setiap doa, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. Suami saya, dr. Baharuddin Wahyu Usman, yang tidak pernah lelah mendoakan, bersabar, dan mendukung saya dalam menjalani proses pendidikan ini.
3. Mertua saya, dr. H. Abdul Wahid Usman, Sp.Pd dan Hj. Rahimah Usman Alamri, S.P, yang selalu mendoakan dan mendukung penyelesaian pendidikan saya.
4. Saudara-saudara saya, dr. Rakhma Indria Hapsari, Sp.M, M.Kes, Capt. Dwi Anggoro Hadi, S.Kom, dr. Dayu Fitria Indriati, dr. Nasruddin Anas, Sp.M, dr. Amalia Rahmanita Usman, Putri Ramadhani, S.Ak, dan Irwan, S.H yang senantiasa mendoakan, dan mendukung saya dalam menjalani proses pendidikan saya.
5. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

6. Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai guru panutan, orang tua, pembimbing baik dari saat mulai pendidikan hingga penulis menjalani proses pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.
7. dr. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, pembimbing karya akhir dengan banyak bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
8. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru, dan penguji karya akhir dengan banyak bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini..
9. Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai guru dan penguji karya akhir dengan banyak bimbingan dan masukan untuk penyelesaian karya ini.
10. dr. Rusdina Bte Ladju, PhD, selaku kepala dari *Hasanuddin University Medical Research Center* sekaligus konsultan statistik atas kesediannya membimbing cara mengolah sampling, pemilihan reagen serta penggunaan ELISA sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Departemen, dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, nasehat dan dukungan yang besar kepada penulius dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
12. Seluruh staf Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan juga kepada guru-guru kami, Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Dr. dr. Noro Wasposito, Sp.M, dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M,Med.Ed, dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M (K), Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M,M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K),

M.Si,M.Kes, dr. Muliarnaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marliyanti N. Akib, Sp.M(K),M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Ruslinah HTM, Sp.M, dr. Azhar Farid, Sp.M, M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawaty, Sp.M, M.Kes, dr. Ratih Natasya, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Pratiwi, Sp.M, MKes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M,M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi suryanita Tadjuddin, Sp.M, 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 setiap kesempatan yang telah diberikan dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

13. Rekan-rekan staff poliklinik dan staff kamar operasi RS. Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP. Wahidin Sudirohusodo, JEC-ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas segala bantuan selama pendidikan saya.
14. Kepada saudara seangkatan "ACE": dr. Khairun Nisa, dr. Humairah Bachmid, dr. Fadhilah Putri Wulandari, dr. Susan Waterina Salle, dr. Diah Gemala Ibrahim, dr. Muh. Nur Agung Mappatanga, dan dr. Andi Ayu Lestari terimakasih telah banyak membantu dan menyertai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka sejak awal menjalani Pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
15. Seluruh senior dan junior teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerjasama selama penulis menjalani pendidikan ini. Terima kasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian

dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE, Mutmainnah Burhanuddin, Nurul Puspta, Masita, dan Sudirman.

16. Staff Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* , ibu Uli, ibu Handayani, dan Pak Yusuf saya ucapkan terimakasih yang tidak terhingga atas bantuan yang diberikan selama saya mengurus pengolahan sample di laboratorium.

## RELATIONSHIP BETWEEN MATRIX METALLOPROTEINASE-9 LEVEL AND ANOPHTHALMIC SOCKET CONTRACTURE GRADING: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Indah Tri Handayani<sup>1</sup>, Halimah Pagarra<sup>1</sup>, Hasnah Eka<sup>1</sup>, Rusdina Bte Ladju<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** High recurrence levels of orbital socket contractures result in the requirement for repeated reconstructive surgeries. The specific tissue responsible for the clinical abnormality of socket contractures has not been identified. However, overexpression of matrix metalloproteinase-9 may lead to prolonged wound healing and inflammation. This study aimed to establish the correlation between matrix metalloproteinase-9 level and anophthalmic socket contracture degree.

**Methods:** This cross-sectional study analyzed patients diagnosed with anophthalmic sockets who were at least six weeks post-evisceration or post-enucleation. The Gopal Krishnan criteria were used for socket grading. Tear samples were collected and matrix metalloproteinase-9 levels were measured using the Schirmer test. The Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis Test or unpaired t-test were used and the test results were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** The study included one eye from each of 30 patients. The majority of the socket grades (15 patients, 50%) were normal (Grade 0). All groups exhibited a noticeable increase in matrix metalloproteinase-9 level when compared to the normal levels found in tears. Furthermore, no significant difference in matrix metalloproteinase-9 level occurred between normal sockets and contracture sockets across the different gradings ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Although matrix metalloproteinase-9 levels were notably higher in contracted anophthalmic sockets compared to normal sockets, no significant statistical link was observed between matrix metalloproteinase-9 level and anophthalmic socket contracture severity across the different grades.

**Keywords:** Anophthalmos; Matrix metalloproteinase 9; Ophthalmology.

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
ABSTRAK .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vi
DAFTAR BAGAN.....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
16.1 Latar Belakang .....	1
16.2 Rumusan Masalah .....	4
16.3 Tujuan Penelitian .....	4
16.4 Hipotesis Penelitian .....	5
16.5 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Struktur Anatomi Kelopak Mata .....	6
2.2 Soket Anoftalmik .....	11
2.3 Tekhnik Operasi Eviserasi dan E nukleasi .....	20
2.4 Tekhnik Operasi Rekonstruksi Soket Anophtalmik.....	24
2.5 Matrix Metalloproteinase 9 .....	28
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS .....	35
3.1 Kerangka Teori.....	35
3.2 Kerangka Konsep.....	36
3.3 Variabel Penelitian .....	36
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	37
4.1 Desain Penelitian .....	37
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
4.3 Populasi .....	37

4.4	Sampel .....	37
4.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
4.6	Jenis dan Sumber Data.....	39
4.7	Dokumentasi .....	40
4.8	Definisi Operasional .....	40
4.9	Prosedur Penelitian .....	45
4.10	Pengolahan dan Analisis Data .....	47
4.11	Alur Penelitian .....	51
BAB V	HASIL PENELITIAN .....	52
BAB VI	PEMBAHASAN .....	64
BAB VII	PENUTUP .....	79
DAFTAR	PUSTAKA .....	81

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1</b>	: Waktu Proses Penyembuhan.....	31
<b>Tabel 2</b>	: Karakteristik dasar dan klinis dari partisipan penelitian.....	53
<b>Tabel 3</b>	: Kategori Kelompok Usia dengan Grading Soket berdasarkan Klasifikasi Gophal Khrisnan.....	55
<b>Tabel 4</b>	: Korelasi antara kadar mmp-9 dengan usia.....	55
<b>Tabel 5</b>	: Korelasi antara kadar mmp-9 dengan jenis kelamin .....	56
<b>Tabel 6</b>	: Korelasi antara kadar mmp-9 dengan Durasi Pemakaian Protesa.....	56
<b>Tabel 7</b>	: Korelasi antara kadar mmp-9 dengan tehnik operasi .....	57
<b>Tabel 8</b>	: Uji Korelasi Perbandingan Antara Kadar MMP-9 Pada Tehnik Operasi Rekonstruksi Soket Dengan Menggunakan DFG, Graft Mukosa Bibir dan Tidak ada implant/graft .....	57
<b>Tabel 9</b>	: Korelasi Antara Kadar MMP-9 Dengan Tindakan Operasi Berulang .....	59
<b>Tabel 10</b>	: Korelasi Antara Kadar MMP-9 Dengan Penyakit Primer.....	59
<b>Tabel 11</b>	: Korelasi Antara MMP-9 dengan Dry Eye Berdasarkan Skor DEQ-5 Dan Tes Schirmer pada partisipan penelitian .....	59
<b>Tabel 11</b>	: Korelasi Antara MMP-9 dengan Grading Soket pada partisipan penelitian .....	60
<b>Tabel 12</b>	: Korelasi Antara Dry Eye Berdasarkan Skor DEQ-5 dengan kadar pada MMP-9 serta terhadap grading soket kontraktur pada partisipan penelitian.....	61
<b>Tabel 13</b>	: Korelasi Antara Jumlah Operasi dengan kadar pada MMP-9 serta terhadap grading soket kontraktur pada partisipan	

penelitian ..... 61

**Tabel 14** : Korelasi Antara Dry Eye Berdasarkan Skor DEQ-5 dengan kadar pada MMP-9 serta terhadap grading soket kontraktur pada partisipan penelitian..... 62

**Tabel 15** : Korelasi Antara Jumlah Operasi dengan kadar pada MMP-9 serta terhadap grading soket kontraktur pada partisipan penelitian ..... 63

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1	: Kerangka Teori, Kerangka Konsep , Variable Penelitian dan Hipotesis .....	35
Bagan 2	: Kerangka Konsep .....	36
Bagan 3	: Alur Penelitian .....	51

## DAFTAR SINGKATAN

SA	: Soket Anoftalmia
ECM	: Extra Cellular Matrix
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase 9
BM	: Basement Membrane
PESS	: Post Enucleation Socket Syndrome
DFG	: Dermis Fat Graft
GELB	: Gelatinase B
MMP	: Matrix Metalloproteinase
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
EGF	: Epidermal Growth Factor
IGF	: Insulin-like Growth Factor
Ng	: Nanogram
DEQ-5	: Dry Eye Questioner - 5
MMG	: Membran Mukosa Graf

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b>	Anatomi palpebra.....	6
<b>Gambar 2.</b>	Anatomi Konjungtiva Normal. ....	7
<b>Gambar 3.</b>	Diagram skematik dari histologi epitelium konjungtiva. ..	7
<b>Gambar 4.</b>	Diagram skema dari komponen membrane basement ..	10
<b>Gambar 5.</b>	Distribusi dari kehadiran protein structural pada jaringan membrane basement permukaan ocular manusia .....	11
<b>Gambar 6.</b>	Anatomi skematis mata normal (kiri) dibandingkan soket anoftalmia dengan implan protesa.....	13
<b>Gambar 7.</b>	Skematik Post enucleation Soket syndrome, mengilustrasikan keadaan enoftalmus, deepening superior sulcus, kehilangan inferior forniks dengan stretching dari lower eye lid dan berat implan menekan protesa .....	14
<b>Gambar 8.</b>	Grading Soket Kontraktur-Gopal Khrisnan .....	17
<b>Gambar 9.</b>	Klasifikasi Soket Kontraktur- Byron Smith .....	18
<b>Gambar 10.</b>	Klasifikasi Soket Kontraktur-Guibor Morphological.....	18
<b>Gambar 11.</b>	Potential signal pathway yang berhubungan dengan mekanisme MMP-9 .....	20
<b>Gambar 12.</b>	Enukleasi dengan implan orbita .....	22
<b>Gambar 13.</b>	Eviscerasi .....	23
<b>Gambar 14.</b>	Surface Loss, Volume Loss, and Surface and volume loss .....	25
<b>Gambar 15.</b>	Prinsip pada dermis fat transpalant (skematik) .....	26
<b>Gambar 16.</b>	Graft Membrane Mukosa .....	28
<b>Gambar 17.</b>	Penyembuhan Luka.....	31
<b>Gambar 18.</b>	Kaskade penyembuhan pada mata pasca trauma pembedahan .....	34





# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Soket anoftalmia (SA) didefinisikan sebagai tidak adanya bola mata atau isi rongga orbita namun masih terdapat jaringan lunak orbita dan struktur kelopak mata. Soket anoftalmia dapat terjadi secara kongenital atau *acquired* (sekunder) sebagai hasil dari post operasi enukleasi dan eviscerasi. Tindakan operasi tersebut dilakukan dengan indikasi penyakit seperti *painful blind eyes*, tumor intraokular ataupun periocular dengan tujuan untuk mencegah metastasis tumor, pthisis atau buftalmos dan untuk mencegah simpatetik ophtalmia setelah trauma. E nukleasi merupakan penyebab yang umum terjadi pada soket anoftalmia sekunder. Soket anoftalmia kongenital jarang terjadi dengan prevalensi 0,3 per 100.000 kelahiran.(Hintschich 2014)(Goldstein SM, Lane K 2016) Di Eropa, prevalensi untuk ekstirpasi mata yaitu 2,5 ekstirpasi per mata pada 100,000 populasi tiap tahunnya yang disebabkan oleh karena trauma, tumor malignant, infeksi dan indikasi medis lainnya.(Rokohl et al. 2020)

Soket anoftamia yang sempurna atau ideal adalah soket yang memiliki kriteria sebagai berikut ; posisi implant yang baik dikarenakan volume bola mata yang adekuat, kelopak mata atas dan bawah dengan tinggi dan tonus yang normal, serta lapisan mukosa membrane dengan forniks superior dan inferior yang dalam dimana ia berguna untuk menahan prothesa okular. Soket dapat berubah menjadi bekas luka (scar) dan menjadi dangkal (kontraktur) karena trauma, kegagalan untuk menggunakan prothesa dalam waktu yang lama, infeksi pada permukaan okular atau infeksi orbital, inflamasi berulang, pasca radiasi, kerusakan jaringan yang berlebihan karena trauma, manipulasi jaringan yang ekstrim atau eksisi yang berlebihan, trauma kimia dan termal, dan paparan

implant.(J. R. O. Collin and Moriarty 1982) Soket Kontraktur adalah masalah utama pada soket anoftalmia, Adhikari et al (2007) menyatakan bahwa terjadi soket kontraktur yang terjadi pada 7.7% dari 1739 soket anoftalmia.(Adhikari RK, Khazai H 2007)

Soket kontraktur merupakan respon sekunder dari proses peyembuhan luka yang ditandai dengan bekas luka dan pemendekan karena kehilangan forniks. Kontraktur soket yang ringan akan mengarahkan pada entropion dengan gambaran kosmetik yang buruk dan pengerasan pada kulit. Kontraktur sedang menyebabkan pendangkalan forniks dengan ketidakmampuan untuk menutup kelopak mata dan seringkali kesulitan dalam mempertahankan mata buatan. Kontraktur yang berat mengakibatkan hilangnya forniks secara total, pemendekan horizontal, dan ketidakmampuan untuk menempatkan prostesis.(J. R. O. Collin and Moriarty 1982) Kontraktur pada soket menyebabkan masalah aesthetic yang sangat berarti bagi pasien dan menyebabkan gambaran fisik yang sangat menonjol, berefek pada sosial dan psikologi penderita. Kontraktur soket biasanya akan terjadi 7,5 bulan sampai 1 tahun setelah dilakukan tindakan operasi enukleasi atau eviserasi.(J. R. O. Collin and Moriarty 1982)(Mehbub and Kadir 2022)

Dinamika kinerja jaringan pada kontraktur soket sampai saat ini masih belum sepenuhnya diketahui. Banyak pertanyaan tidak terjawab mengenai histologi dan anatomi pada kontraktur soket. Jaringan yang bertanggung jawab untuk kelainan klinis berupa kontraktur sampai saat ini masih belum teridentifikasi. Kaltreider dkk dalam penelitiannya menemukan bahwa ditemukan myofibroblast pada soket normal dan soket kontraktur.(Kaltreider, S. A., Wallow, I. H. L., Gonnering, R. S., & Dortzbach 1987) Shin dkk melaporkan dalam penelitiannya setelah melakukan kultur dan membandingkan grup myofibroblast dan grup fibroblast, menunjukkan kontraksi yang signifikan pada kolagen, ia juga menyatakan bahwa myofibroblast memiliki peran penting pada kontraktur dari skar hipertropik.

(Shin and Minn 2003) Normalnya, myofibroblast muncul pada awal proses penyembuhan luka dan menghasilkan gaya kontraktile untuk menarik kedua tepi luka yang terbuka hingga ia menghilang dengan apoptosis. Tetapi sebagai regulasi dari hilangnya myofibroblast, mereka tetap berada di dermis dan terus berkontraksi pada bekas luka, yang pada akhirnya menyebabkan kontraktur pada bekas luka (Shin and Minn 2003).

Terbentuknya skar hipertrofik yang mendominasi jaringan kontraktur soket merupakan penyimpangan penyembuhan luka berupa hiperaktivitas fibroblast, pembentukan myofibroblast yang berlebihan dan deposisi matriks ekstraseluler (ECM). TGF- $\beta$  berperan dalam semua fase proses penyembuhan luka mata dengan meningkatkan sekresi growth factor yang terlibat dalam migrasi sel, proliferasi, deposisi ECM dan pembentukan myofibroblast. Peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan tidak hanya mengarah pada peningkatan tingkat penyembuhan luka, tetapi juga risiko pembentukan bekas luka yang lebih tinggi. Oleh karena itu, TGF- $\beta$  adalah salah satu target yang paling potensial untuk intervensi jaringan parut. TGF- $\beta$  adalah hormone-like peptide yang disekresikan oleh epitel sel kornea dan fibroblas permukaan okular, merangsang sintesis dari komponen matriks jaringan ikat secara *in vitro* dan *in vivo* dan telah terbukti menginduksi ekspresi MMP-9 (Jamerson and Sayed. 2020).

MMP-9 adalah enzim milik *zinc-metalloproteinase family* dimana ia merupakan penanda inflamasi pada permukaan mata serta pada penyakit autoimmune, ia juga berperan pada proses remodelling jaringan, penyembuhan luka dan ikatan antara jaringan dengan *growth factor* dan *cytokines*. MMP-9 merupakan enzim pendegradasi matriks utama membrane basal epitel, seperti kolagen tipe IV dan VII, ia juga menghambat reepitelisasi dari jaringan okular. MMP-9 diproduksi oleh sel epitel korneal basal dan neutrophilia dapat dijadikan sebagai penanda untuk memfasilitasi keputusan terapi anti inflamasi pada beberapa kasus kelainan okular. Peningkatan atau *overexpressi* pada MMP-9 terjadi pada

inflamasi kronik, dimana ia dapat menyebabkan *prolonged heal* atau pemanjangan pada proses penyembuhan luka dan menghasilkan pembentukan kontraktur pada soket anoftalmia (Kook et al. 2020), (Messmer et al. 2016),(Caley, Martins, and Toole 2015). Peningkatan pada kadar MMP-9 juga dapat ditemukan pada patologi fase awal beberapa penyakit seperti keratitis ulseratif perifer, erosi kornea, rosacea, pterygium, dan keratoconus(Acera, Vecino, and Duran 2013).

Berdasarkan pemikiran diatas, masih terdapat keterbatasan yang signifikan terhadap pathogenesis dan konsep perawatan berbasis bukti untuk soket kontraktur. Tujuan dari keseluruhan penelitian adalah untuk mengetahui kadar MMP-9 pada soket kontraktur yang nantinya bisa dikembangkan guna pemberian terapi atau pengembangan algoritma pengobatan. Penelitian mengenai kadar MMP-9 pada pasien dengan kontraktur soket anoftalmia masih sangat jarang. Sampai saat ini sepengetahuan peneliti belum ada penelitian mengenai hubungan kadar MMP-9 terhadap grading soket kontraktur. Oleh karena itu maka pada penelitian ini akan diteliti mengenai “Hubungan Kadar Matrix Metalloproteinase 9 Terhadap Grading Soket Kontraktur Di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian yang dipaparkan pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

- Adakah perbedaan kadar Matrix Metalloproteinase 9 pada tiap grading Soket Kontraktur Anoftalmia Di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Bagaimana hubungan kadar MMP-9 dengan grading pada Soket Kontraktur Anoftalmia Di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **I.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisa dan mengetahui hubungan kadar Matrix Metalloproteinase 9 terhadap Grading Soket Kontraktur Anoftalmia.

#### **I.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui Perbedaan Kadar Matrix Metalloproteinase 9 Antara Soket Anoftalmia dan Soket Kontraktur Anoftalmia.
- b. Menilai perbedaan antara kadar MMP-9 dengan grading pada Soket Kontraktur Anoftalmia.

#### **I.3.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat perbedaan kadar MMP-9 pada soket anoftalmia dengan soket Kontraktur Anoftalmia pada tiap grading.
2. Terdapat hubungan antara peningkatan kadar MMP-9 dengan Soket Kontraktur Anoftalmia pada tiap grading.

#### **I.3.4 Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah untuk penelitian selanjutnya dalam hal hubungan MMP-9 pada mata Soket Anoftalmia dengan Soket Kontraktur Anoftalmia.
2. Dengan mengetahui kadar MMP-9 pada mata soket anoftalmia dan soket Kontraktur Anoftalmia, penelitian ini dapat memberikan pengetahuan mengenai inflamasi yang terjadi pada soket anoftalmia dan dapat dijadikan sebagai landasan untuk pemberian terapi yang lebih baik pada pasien soket anoftalmia.

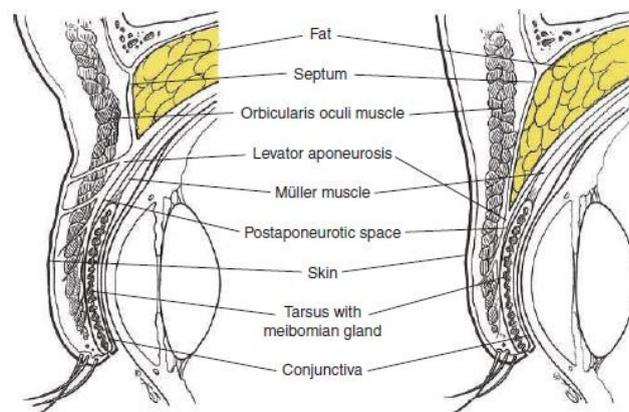
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Struktur Anatomi dan Fisiologi Soket Anoftalmia

##### II.1.1 Anatomi dan Fisiologi Kelopak Mata dan Lakrimal

Palpebra merupakan struktur dengan sembilan lapisan kompleks secara anatomis. Struktur lapisan palpebra dari lapisan luar ke dalam yaitu kulit, margo palpebra, jaringan ikat subkutan, muskulus orbikularis okuli, septum orbita, otot levator palpebra superior, otot Muller, tarsus, dan konjungtiva. Kelopak mata memiliki beberapa fungsi, yaitu mendistribusikan air mata dan melindungi kornea (American academy of ophthalmology 2021).



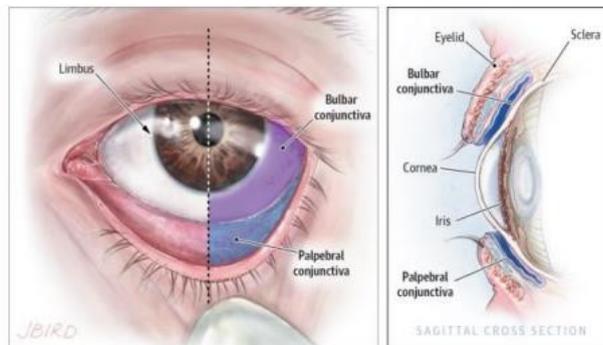
Gambar 1. Anatomi palpebra(American academy of ophthalmology 2021)

Pada Soket anoftalmia, kelopak mata adalah struktur penting yang berguna untuk mempertahankan prosthesis pada soket dan pendistribusian air mata selama aksi berkedip. Kelopak mata juga berguna sebagai segel yang mencegah cairan soket keluar dari protesa saat dipakai (Pine et al. 2013).

##### II.1.2 Konjungtiva

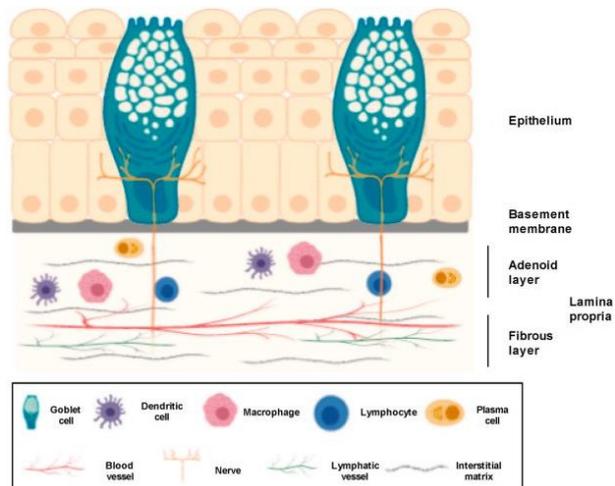
Konjungtiva secara anatomi dapat dibagi menjadi tiga bagian yaitu

konjungtiva tarsal, konjungtiva forniks, dan konjungtiva bulbi. Konjungtiva tarsal terdapat di dalam kelopak mata yang berawal dari perbatasan antara mukosa dan kulit di kelopak mata. Konjungtiva akan melipat ke belakang tepi superior dan inferior tarsus membentuk konjungtiva forniks superior dan inferior. Konjungtiva bulbi melapisi permukaan anterior mata dari limbus hingga sklera anterior.



Gambar 2. Anatomi Konjungtiva Normal(Azari. A and Barney. N. P 2013)

Konjungtiva merupakan membrane mukosa transparan dan tipis, secara histologi konjungtiva dibagi menjadi lapisan epitelium, membrane basement dan lamina propria (gambar 3). Lapisan epitelium adalah lapisan non keratin bertingkat, dan memiliki enam lapisan pada area limbus dan 12 lapisan pada area forniks (Khurana 2007; Riordan-Eva et al., 2009).



Gambar 3. Diagram skematik dari histologi epitelium konjungtiva (Makuloluwa et al. 2021).

Lamina propria adalah lapisan jaringan ikat fibrovaskular longgar. Ia terdiri dari matriks interstisial yang sebagian besar terdiri dari kolagen fibrilar tipe I dan III disekresikan oleh fibroblast. Lamina propria terbagi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan adenoid dan lapisan fibrosa. Dalam lapisan adenoid terkandung jaringan limfoid dan struktur semacam folikel tanpa sentrum germinativum pada beberapa tempat di stroma konjungtiva. Lapisan fibrosa terdiri dari atas anyaman kolagen dan serabut elastik, lapisan ini lebih tebal dari lapisan adenoid kecuali di bagian konjungtiva tarsal yang mana sangat tipis, lapisan ini tercampur dengan kapsula tenon yang berada dibawahnya pada area konjungtiva bulbi (Khurana 2007; Riordan-Eva et al., 2009). Lapisan fibrosa mengandung banyak kolagen terutama kolagen tipe I, III, dan IV. Kolagen I dan III banyak ditemukan pada substansia propria dan tipe IV pada epitel dan membrane basemen endothelial kapilar (El-asrar, Geboes, and Al-kharashi 1998).

Extra cellular matrix (ECM) adalah komponen jaringan non selular dan terdiri dari biomolekul yang disekresikan oleh sel residen (Fibroblas, adiposit, dan stem sel mesenkim). ECM menyediakan lokasi yang menahan sel dengan menghadirkan ligan ke reseptor sel. ECM lebih lanjut berkontribusi pada sifat mekanik jaringan dengan menentukan besarnya kekuatan tarikan dan kekakuan pada jaringan. Protein spesifik dalam ECM bertanggung jawab atau diperlukan untuk pembaruan diri, pemeliharaan dan aktivasi stem sel. ECM juga menyediakan reservoir *growth factor* dan sitokin dan mengkoordinasikan pelepasannya untuk mempengaruhi perilaku sel dalam keadaan fisiologis atau patologis (Makuloluwa et al. 2021).

Keterkaitan ECM dengan konjungtiva, ECM dapat dianggap sebagai dua hal yang saling terkait tetapi dengan struktur yang berbeda: Membrane Basemen (BM) dan matriks interstitial. Secara umum, BM, juga dikenal sebagai lamina basal, seperti yang diamati melalui transmisi mikroskop elektron adalah struktur padat elektron seperti lembaran yang mengandung

dua lapisan, lamina rara (lamina lucida) dan lamina densa. Lapisan BM terletak basolateral terhadap lembaran sel, sehingga secara bersamaan memisahkan dan menghubungkan lapisan sel dari dan ke jaringan ikat yang mendasarinya. BM ditemukan di semua jaringan; di sisi basal sel epitel, berdekatan dengan sel endotel pembuluh darah dan sel Schwann saraf perifer, dan mengelilingi otot polos, jantung, dan serat rangka (Makuloluwa et al. 2021).

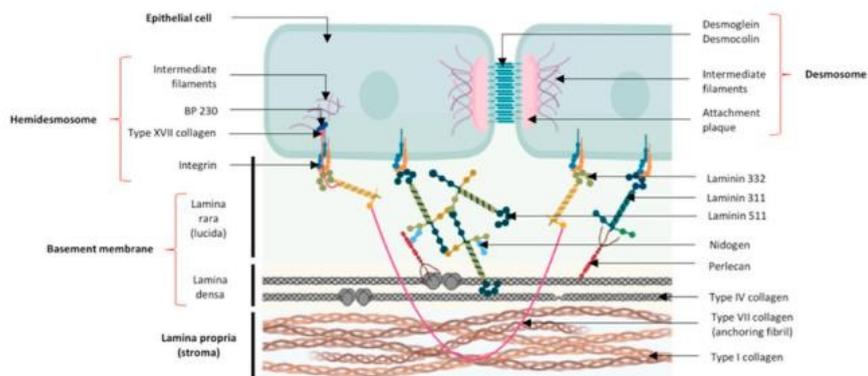
Matriks interstisial pada sebagian besar jaringan, termasuk konjungtiva, adalah sebuah 'gel' amorf tiga dimensi yang relatif kurang terstruktur ditemukan di bawah BM. Gel ini mengelilingi sel-sel yang terutama berasal dari mesenkim, seperti adiposit, kondrosit, mioblas, dan osteoblas dan bertindak sebagai 'lem' yang menahan sel pada tempatnya. Matriks interstisial, umumnya kurang padat, lebih berpori dan mengandung lebih banyak kolagen, elastin dan fibronektin dibandingkan dengan BM yang sangat berikatan silang dan berbentuk lembaran. Matriks interstisial memainkan peran penting dalam berfungsinya jaringan. Ini berkontribusi terhadap sifat mekanik yang ditentukan oleh jumlah dan orientasi fibril kolagen yang disintesis dan disekresi oleh fibroblas. Matriks ini juga mengandung sel kekebalan dan jaringan pembuluh darah, sehingga berperan dalam mekanisme pertahanan dan nutrisi jaringan (Makuloluwa et al. 2021).

Konjungtiva terdiri dari kedua bentuk dari ECM: epitel sel yang menahan dan mensekresi protein dari BM, serta fibroblas di lamina propria yang mensekresi kolagen fibrilar. Pada rekayasa jaringan (*Tissue engineering*), merupakan fungsi BM yang ditargetkan sebagai substrat untuk kultur dari sel epitel. Hal Ini adalah komponen dari bagian matriks yang secara langsung memandu fungsi seluler melalui sinyal luar pada jalur, sedangkan matriks interstisial, secara umum, merepresentasikan sebagian besar sifat mekanik substrat (Makuloluwa et al. 2021).

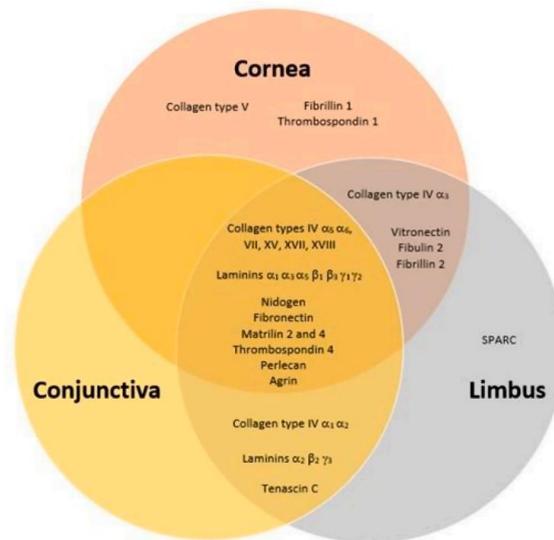
Komposisi dari BM cukup beragam, jaringan yang spesifik dan

dinamis namun pada bagian inti dari setiap BM terdapat dua jaringan protein structural yaitu kolagen tipe IV dan laminin (gambar 4). Kolagen tipe IV ditemukan pada BM di seluruh permukaan mata dengan variasi distribusi isoformnya. Kolagen ini adalah komponen BM yang paling melimpah dan membentuk jaringan seperti struktur yang mengikat komponen BM lainnya. Kolagen tipe IV terdiri dari rantai  $\alpha$  dan terdapat enam isoform rantai  $\alpha$  yang dapat membentuk setidaknya tiga bentuk triple-heliks heterotrimerik yang berbeda. Rantai  $\alpha 1$  dan  $\alpha 2$  diidentifikasi dalam BM limbal dan konjungtiva, sedangkan rantai  $\alpha 3$  dalam BM kornea diperkaya dengan imunoreaktivitas yang lebih lemah pada area BM limbal. Rantai  $\alpha 4$  tidak terdeteksi di BM permukaan mata dan rantai  $\alpha 5$  dan  $\alpha 6$  ditemukan di seluruh permukaan mata. Namun, intensitasnya lebih rendah di konjungtiva dibandingkan dengan permukaan mata lainnya (Makuloluwa et al. 2021).

Kolagen lain yang dapat ditemukan pada seluruh permukaan mata termasuk tipe VII (penahan fibril), tipe transmembran terkait hemidesmosome Kolagen XVII (antigen pemfigoid bulosa 2) dan tipe terkait BM Kolagen XVIII, yang dapat dibelah untuk membentuk endostatin. Kolagen tipe XV juga telah diidentifikasi; Namun, sebuah penelitian tidak menemukannya pada BM kornea normal. Kolagen tipe V merupakan kolagen yang hanya dapat ditemukan di BM kornea, sedangkan kolagen tipe XVI diamati sebagai pita sub-epitel yang berasosiasi dengan BM di zona transisi kornea-limbal (Makuloluwa et al. 2021).



Gambar 4. Diagram skema dari komponen membrane basement (Makuloluwa et al. 2021).



Gambar 5. Distribusi dari kehadiran protein structural pada jaringan membrane basement permukaan ocular manusia (Makuloluwa et al. 2021).

## II.2 Soket Anoftalmia

### II.2.1 Definisi Soket Anoftalmia

Soket anoftalmia lebih sering disebut sebagai anoftalmos atau anoftalmia yang didefinisikan secara klinis sebagai tidak adanya bola mata di dalam rongga orbita dan secara anatomis sebagai tidak adanya jaringan ektodermal dan mesodermal. Pada soket anoftalmia didapatkan tidak adanya bola mata, sehingga di dalam ruang orbita didapatkan jaringan orbita yang tertutup oleh Tenon's capsulae dan konjungtiva serta kelopak mata. Kondisi ini bisa disebabkan kelainan kongenital maupun kelainan didapat baik faktor dari dalam mata atau faktor luar mata (American academy of ophthalmology 2021). Soket anoftalmia sangat bervariasi tiap individu, dimana kondisi dan bentuknya dipengaruhi oleh penyebab kehilangan mata, teknik operasi, tipe dan ukuran implan, serta lama pemakaian protesa mata (Al Maskari Ahmed, Augsburger James 2018).

Permukaan soket ini dipertahankan tetap licin oleh permukaan konjungtiva agar pada saat pemasangan protesa tidak menimbulkan kelainan anatomis dan posisi. Konjungtiva adalah bagian terpenting dari permukaan mata yang merupakan membran mukosa. Lapisan di bawah

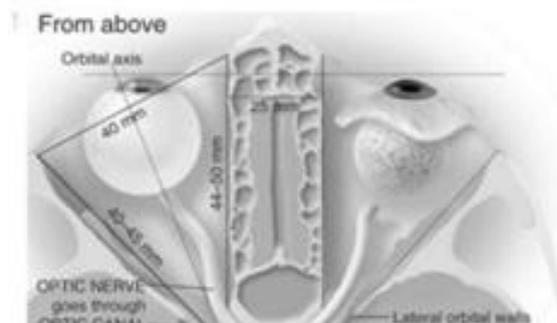
konjungtiva disebut Tenon's capsulae yang merupakan struktur membran yang membungkus otot-otot ekstraokuler, bola mata dan saraf optikus membentuk muscle cone (American academy of ophthalmology 2021),(Hintschich 2014). Perubahan anatomis pada soket anoftalmia dapat merubah estetik dan pergerakan otot ekstraokuler akibat memendeknya otot tersebut meskipun volumenya tetap. Hal ini menyebabkan terbatasnya fungsi pergerakan otot tersebut, sehingga protesa juga tidak dapat bergerak seperti bola mata normal (American academy of ophthalmology 2021).

### **II.2.2 Etiologi Soket Anoftalmia**

Tingkat prevalensi anoftalmia sekitar 0,18 kasus per 10.000 kelahiran di Amerika Serikat, 0,19 kasus per 10.000 kelahiran di Eropa, 23 kasus per 100.000 kelahiran di Spanyol dan 0,06 - 0,42 kasus per 10.000 kelahiran di Australia (Goldstein SM, Lane K 2016). Etiologi anoftalmia dapat disebabkan oleh salah satu hal berikut : Kongenital Anoftalmia yaitu berhubungan dengan kondisi genetik yang tidak menyebabkan perkembangan dari vesikel optik. Gangguan genetik yang paling umum terkait dengan anoftalmia kongenital adalah mutasi fungsi dari gen SOX2. *Acquired Anophthalmia* atau anoftalmia didapat, terjadi akibat trauma/kecelakaan, tumor intraokular, panoftalmitis, uveitis kronik, glaukoma, retinopati diabetik, serta kegagalan dari tindakan operasi mata (Goldstein SM, Lane K 2016).

### **II.2.3 Evaluasi Dan Kelainan Soket Anoftalmia**

Setiap pasien yang mengalami kondisi soket anoftalmia tentu saja menginginkan terlihat "normal" setelah operasi, tampak natural, sehingga keluarga serta teman sekitar tidak dapat mengetahui dan membedakannya. Secara medis kondisi ideal ini tercapai apabila palpebra pada posisi yang normal, refleks berkedip baik, posisi bulu mata normal, posisi protesa simetris dengan mata sehat, serta motilitas baik (Michael O. Hughes 2004).



Gambar 6 Anatomi skematis mata normal (kiri) dibandingkan soket anoftalmia dengan implan protesa (Robert,2001)

Anuja et.al dalam reviewnya menjelaskan karakteristik soket ideal dan kelopak mata pada anoftalmia adalah (Anuja 2008) :

1. Implan di tengah dengan motilitas yang baik serta ukuran yang memadai.
2. Forniks yang dalam.
3. Palpebra inferior & cul-de-sac yang dapat mendukung berat dan kehadiran protesa.
4. Palpebra superior dan lipatan supratarsal yang mensimulasikan kelopak mata normal.
5. Soket anoftalmik yang berada di tempat yang sama dengan kondisi soket sebelahnya
6. Posisi normal silia dan palpebra

Namun tidak jarang banyak terjadi perubahan fisiologi dan anatomi akibat soket anoftalmia yang menyebabkan kondisi ideal tidak dapat terpenuhi. Perubahan tersebut diantaranya adalah :

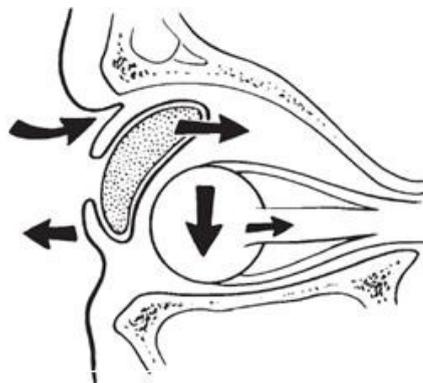
#### 1. Enoftalmus

Enoftalmus dapat ditentukan melalui penampakan klinis, tapi secara kuantitatif diukur dengan eksoftalmometer. Keadaan ini disebabkan secara langsung oleh kekurangan volume orbita, akibat dari atropi jaringan lunak, utamanya lemak orbita atau kontraksi dari jaringan ikat (connective tissue).

Tanda yang biasa terlihat pada enoftalmus adalah *deep superior sulcus* yaitu superior sulcus menjadi lebih dalam penampakannya (Kolegium Oftalmologi Indonesia. 2008),(Jones CA 2001).

Mekanisme penyusutan dikonfirmasi oleh Kaltreider et al, yang memperkenalkan hipotesis myofibroblast activity pada fenomena kontraktur soket. Sebuah studi berdasarkan computed tomografi, memperlihatkan pada pasien Post enucleation Soket syndrome (PESS) terjadi penurunan dan retraksi superior muscle

kompleks serta terjadi redistribusi ke bawah dan ke depan (downward-foreward) dari lemak orbita (gambar 7) (Robert, 2001).



Gambar 7. skematik Post enucleation Soket syndrome, mengilustrasikan keadaan enoftalmus, deepening superior sulcus, kehilangan inferior forniks dengan stretching dari lower eye lid dan berat implan menekan protesa (Baino, 2016)

Jika keadaan enoftalmus dan deep superior sulcus terjadi pada orbita yang tidak terpasang implan orbita sebelumnya, maka penanganannya adalah memasang implan orbita sekunder yang terbuat dari hidroksiapatit, silicone, high-density porous polyethylene (Medpor), atau Proplast, atau dermis fat graft. Jika sebuah implan telah terpasang sebelumnya maka subperiostial implan direkomendasikan untuk menekan implan primer yang sudah terpasang sebelumnya, penempatan pada lantai orbita dapat menekan lemak orbita di superior sehingga mengisi superior sulcus yang deformitas. Menggunakan Dermis-fat graft pada palpebra superior dapat

mengisi sulcus yang dalam, tapi menyebabkan fungsi dan kontur palpebral terganggu serta graft tereabsorpsi. Alternatif lain adalah mengganti implan dengan implan sekunder yang memiliki volume yang lebih besar, atau memasang Dermis-fat graft. Untuk superior sulcus yang dalam dapat juga digunakan protesa ocular yang dimodifikasi (Robert, 2001).

Hal lain yang mungkin terjadi adalah dangkalnya fornix superior konjungtiva, mengakibatkan retensi dari mucus dan debris sehingga sekret banyak dan terjadi infeksi. Keadaan ini disebut “giant fornix syndrome”. Keadaan ini diatasi dengan reseksi fornix superior (AAO, 2017).

## 2. Soket kontraktur

Soket Kontraktur merupakan masalah yang sering terjadi pada soket anoftalmia. Angka kejadian dari kontraktur soket dilaporkan pada 7,7% dari seluruh soket anoftalmia. Soket kontraktur adalah keadaan dimana soket tidak dapat menahan protesa dan menyebabkan protesa sulit atau tidak dapat terpasang pada soket sehingga menimbulkan masalah kosmetik bagi penderita. Kontraktur dapat terjadi pada fornix superior, inferior atau pada seluruh volume soket yang memberikan gambaran klinis berupa hilangnya daerah permukaan konjungtiva, jaringan ikat, atrofi lemak orbita dan kontraktur atau pendangkalan fornix (Mavrikakis et al, 2006; Adhikari et al, 2007; Sangwan et al, 2007).

Penyebab soket kontraktur belum dapat dimengerti secara menyeluruh. Faktor predisposisi soket kontraktur diantaranya adalah trauma yang berat sampai terjadi enukleasi (termasuk trauma kimia atau luka bakar), penyembuhan luka yang kurang baik (berhubungan dengan vaskularisasi yang kurang baik), infeksi, penyakit sikatrik konjungtiva, trauma pasca enukleasi (misalnya radioterapi), tidak digunakan atau posisi yang kurang tepat pada penggunaan konformer/ protesa dan tidak terdapat implan orbita. (Keefe et al, 2008) Faktor utama yang berperan pada patogenesis soket kontraktur adalah inflamasi dan fibrosis yang menyebabkan

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

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

Pada beberapa literatur yang lain disebutkan pengklasifikasian soket kontraktur yang lebih sederhana yaitu kontraktur soket ringan (mild) berupa pemendekan vertikal awal konjungtiva tarsalis dan konjungtiva palpebra, sehingga terjadi entropion sikatrikal, bulu mata masuk mengarah ke protesa, forniks masih adekuat menahan protesa pada tempatnya, kontraktur soket sedang (moderate) berupa kontraktur forniks palpebra superior dan inferior yang menyebabkan ketidakmampuan mempertahankan protesa yang berukuran pas pada tempatnya. Pada keadaan ini protesa tidak dapat berada tepat pada tempatnya, atau dapat dipakai protesa dengan ukuran lebih kecil dan kontraktur soket berat (severe) berupa pemendekan horizontal apertura palpebra dan membran mukosa serta kontraktur vertikal pada forniks, sehingga protesa tidak dapat dipasang sama sekali. Biasanya soket sangat dangkal hingga hanya sedalam ujung jari pemeriksa (Tyers et al, 2008; Jones, 2001).

Kontraktur soket dapat diklasifikasikan dalam lima kategori (grading system) berdasarkan derajat kontraksi dari konjungtiva dan jaringan orbita. Sangat penting untuk membedakan derajat kontraksi ini dalam melakukan

penanganan yang tepat. Klasifikasi pada soket kontraktur dapat berdasarkan klasifikasi Gopal Krishnan, klasifikasi Byron Smith dan Guibor Morphological.

A. Klasifikasi Gopal Krishna, yaitu (Mehbub and Kadir 2022):

1. Grade – 0 : Soket sejajar dengan konjungtiva yang sehat dan memiliki forniks yang dalam dan terbentuk dengan baik
2. Grade – 1 : Soket dikarakteristikan dengan pendangkalan pada forniks inferior. Forniks inferior berubah menjadi menggantung kebawah dan mendorong kelopak mata kebawah dan keluar. Hal ini menyebabkan protesa tidak dapat ditahan dan menjadi terjatuh.
3. Grade – II : Soket dikarakteristikan dengan hilangnya forniks dibagian superior dan inferior.
4. Grade – III : Soket dikarakteristikan dengan hilangnya forniks dibagian superior, inferior, medial dan lateral.
5. Grade – IV : Soket dikarakteristikan dengan hilangnya seluruh forniks, dan terjadi reduksi pada aperture palpebra baik secara dimensi horizontal dan vertical.
6. Grade – V : kejadian berulang kontraktur soket, setelah rekontruksi.



Gambar 8. Grading Soket Kontraktur-Gopal Khrisnan

(Regnani Harika. "Soket reconstruction in a severe contracted Soket with severe surface loss" Youtube, YOtube YOSI, 2021, <https://www.youtube.com/watch?v=Chin0AImg3c>)

B. Klasifikasi Byron Smith (Mehbub and Kadir 2022):

1. Mild : Pendangkalan pada forniks, biasanya pada forniks inferior
2. Moderate : Penurunan sedang pada area +/- pendangkalan Forniks
3. Severe : Hilangnya area dan volume

4. Malignant : Hilangnya area, volume dan di hubungkan dengan kontraksi pada tulang



Gambar 9. Klasifikasi Soket Kontraktur- Byron Smith

(Regnani Harika. "Soket reconstruction in a severe contracted Soket with severe surface loss" Youtube, YOTube YOSI, 2021, <https://www.youtube.com/watch?v=Chin0Almg3c>)

C. Klasifikasi Guibor Morphological (Mehbub and Kadir 2022):

1. Anophtahalmic : paling sering terlihat setelah enukleasi dan eviserasi
2. Ophtalmic : hasil dari trauma kimia atau radiasi
3. Mikroftalmik : berhubungan dengan microrcornea dan microphthalmos.
4. Hypoplastik : hasil dari tidak underdevelopment congenital dari tulang soket



Gambar 10. Klasifikasi Soket Kontraktur-Guibor Morphological

(Regnani Harika. "Soket reconstruction in a severe contracted Soket with severe surface loss" Youtube, YOTube YOSI, 2021, <https://www.youtube.com/watch?v=Chin0Almg3c>)

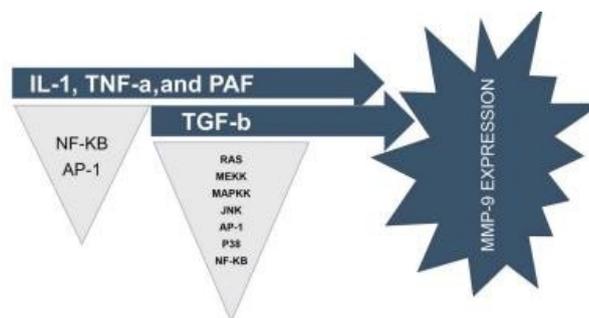
Dinamika kinerja jaringan pada kontraktur soket sampai saat ini masih belum sepenuhnya diketahui. Banyak pertanyaan tidak terjawab mengenai histologi dan anatomi pada kontraktur soket. Jaringan yang bertanggung jawab untuk kelainan klinis berupa kontraktur sampai saat ini masih belum teridentifikasi. Kaltreider dkk dalam penelitiannya menemukan

bahwa ditemukan myofibroblast pada soket normal dan soket kontraktur (Kaltreider, S. A., Wallow, I. H. L., Gonnering, R. S., & Dortzbach 1987). Kontraktur pada soket membentuk jaringan fibrotic dan granulasi karena iritasi kronik, dimana salah satu penyebabnya adalah karena gesekan antara protesa dengan soket, yang mengakibatkan terganggunya proses penyembuhan luka. Terbentuknya skar hipertrofik yang mendominasi jaringan kontraktur soket merupakan penyimpangan penyembuhan luka berupa hiperaktivitas fibroblas, pembentukan miofibroblas yang berlebihan dan deposisi matriks ekstraseluler (ECM). Shin dkk melaporkan dalam penelitiannya setelah melakukan kultur dan membandingkan grup myofibroblast dan grup fibroblast, menunjukkan kontraksi yang signifikan pada kolagen, ia juga menyatakan bahwa myofibroblast memiliki peran penting pada kontraktur dari skar hipertropik. (Shin and Minn 2003) Normalnya, myofibroblast muncul pada awal proses penyembuhan luka dan menghasilkan gaya kontraktile untuk menarik kedua tepi luka yang terbuka hingga ia menghilang dengan apoptosis. Tetapi sebagai regulasi dari hilangnya myofibroblast, mereka tetap berada di dermis dan terus berkontraksi pada bekas luka, yang pada akhirnya menyebabkan kontraktur pada bekas luka (Shin and Minn 2003).

Terbentuknya skar hipertrofik yang mendominasi jaringan kontraktur soket merupakan penyimpangan penyembuhan luka berupa hiperaktivitas fibroblast, pembentukan myofibroblast yang berlebihan dan deposisi matriks ekstraseluler (ECM). TGF- $\beta$  berperan dalam semua fase proses penyembuhan luka mata dengan meningkatkan sekresi growth factor yang terlibat dalam migrasi sel, proliferasi, deposisi ECM dan pembentukan myofibroblast. Peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan tidak hanya mengarah pada peningkatan tingkat penyembuhan luka, tetapi juga risiko pembentukan bekas luka yang lebih tinggi. Oleh karena itu, TGF- $\beta$  adalah salah satu target yang paling potensial untuk intervensi jaringan parut. TGF- $\beta$  adalah hormone-like peptide yang disekresikan oleh epitel sel kornea dan

fibroblas permukaan ocular, merangsang sintesis dari komponen matriks jaringan ikat secara in vitro dan in vivo dan telah terbukti menginduksi ekspresi MMP-9 (Jamerson and Sayed. 2020).

MMP-9 adalah enzim milik zinc-metalloproteinase family dimana ia merupakan penanda inflamasi pada permukaan mata serta pada penyakit autoimmune, ia juga berperan pada proses remodelling jaringan, penyembuhan luka dan ikatan antara jaringan dengan growth factor dan cytokines. MMP-9 merupakan enzim pendegradasi matriks utama membrane basal epitel, seperti kolagen tipe IV dan VII, ia juga menghambat reepitelisasi dari jaringan okular. MMP-9 diproduksi oleh sel epitel korneal basal dan neutrophil, ia dapat dijadikan sebagai penanda untuk memfasilitasi keputusan terapi anti inflamasi pada beberapa kasus kelainan okular. Peningkatan atau overexpresi pada MMP-9 terjadi pada inflamasi kronik, dimana ia dapat menyebabkan prolonged heal atau pemanjangan pada proses penyembuhan luka dan menghasilkan pembentukan kontraktur pada soket anoftalmia (Kook et al. 2020), (Messmer et al. 2016), (Caley, Martins, and Toole 2015). Peningkatan pada kadar MMP-9 juga dapat ditemukan pada patologi fase awal beberapa penyakit seperti keratitis ulseratif perifer, erosi kornea, rosacea, pterygium, dan keratoconus (Acera, Vecino, and Duran 2013).



Gambar 11 Potential signal pathway yang berhubungan dengan mekanisme MMP-9 (Jamerson and Sayed 2020)

### II.3 Teknik Operasi Eviserasi dan Enukleasi

Untuk mencapai kondisi Anoftalmik Soket tentu saja dilakukan pengangkatan bola mata dengan cara enukleasi atau eviserasi. Indikasi untuk operasi anophtalmik beragam dengan prosedur bervariasi. Pada enukleasi dilakukan pengangkatan seluruh bola mata dengan meninggalkan jaringan orbita lainnya. Sedangkan eviserasi adalah teknik mengeluarkan seluruh isi bola mata (lensa, uvea, retina dan vitreus) dan meninggalkan sclera, otot ekstraocular serta nervus optic tetap intak. Sehingga bagaimanapun juga hasil kosmetik yang bagus menjadi tantangan bagi ophthalmologist (Leatherbarrow B. 2011).

Enukleasi adalah prosedur pilihan jika kelainannya bersifat intraokular patologi yang tidak diketahui atau jika tumor mata dicurigai pada mata yang segmen posterior tidak dapat terlihat. Untuk keganasan intraokular primer yang tidak dapat dilakukan mode alternatif terapi lain (misalnya, iradiasi sinar eksternal, plak episkleral, brachytherapy) prosedur enukleasi menjadi pilihan. Contohnya pada Retinoblastoma dan choroidal melanoma paling sering membutuhkan enukleasi. Ketika enukleasi dilakukan untuk suatu tumor intraokular, ahli bedah harus berhati-hati agar tidak menembus bola mata selama pembedahan dan untuk menangani bola mata dengan lembut sehingga meminimalkan resiko penyebaran sel tumor. Dalam kasus yang diduga retinoblastoma, pemotongan segmen saraf optik harus sepanjang mungkin untuk meningkatkan peluang reseksi lengkap tumor (Leatherbarrow B. 2011).

Pada trauma berat, enukleasi dini dapat dipertimbangkan jika berisiko *simpatikophthalmia* dan kerusakan mata yang tersisa dinilai lebih besar dari kemungkinan pulihnya penglihatan. Simpatik *ophthalmia* dianggap sebagai respon imun hipersensitivitas tertunda (*delayed hypersensitivity immune respons*) terhadap antigenuvea. Enukleasi dengan penghilangan total pigmen uveal mungkin bermanfaat dalam mencegah respon imun selanjutnya. Tingkat kejadian *simpatik ophthalmia* diperkirakan

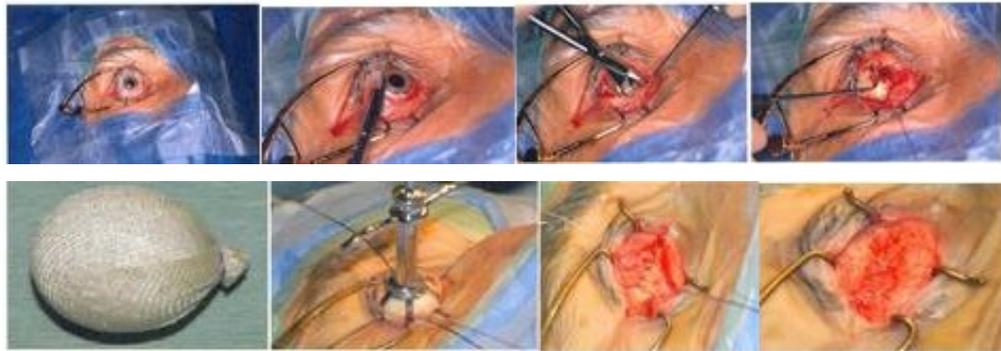
0,03 kasus per 100.000 per tahun. Kondisi ini telah dilaporkan terjadi dari 9 hari hingga 50 tahun setelah perforasi kornea-sklera. Jarangnya ophthalmia simpatik, ditambah dengan peningkatan terapi medis untuk uveitis, telah membuat enukleasi dini sebagai profilaksis menjadi perdebatan (Leatherbarrow B. 2011).

Kondisi Blind painful eye dapat dikelola dengan enukleasi atau eviserasi. Contohnya pada glaukoma neovaskular tahap akhir, uveitis kronis, atau mata buta yang sebelumnya trauma, dapat dibantu untuk mengurangi ketidaknyamanan dan peningkatan kosmesis dengan prosedur mana pun. E nukleasi dapat dilakukan di bawah anestesi lokal atau umum; Namun, sebagian besar pasien lebih memilih anestesi umum atau sedasi saat mata diangkat. Untuk pasien yang lemah tidak dapat menjalani operasi dan rehabilitasi, injeksi etanol retrobulbar mungkin memberikan pereda nyeri yang memadai. Komplikasi serius injeksi retrobulbar etanol termasuk peradangan orbital kronis, fibrosis, dan nyeri (R. Collin 2001).

Kebanyakan prosedur enukleasi dilakukan secara elektif, sehingga adabeberapa hal yang perlu dilakukan untuk mempersiapkan preoperatif. Hal tersebut berupa penjelasan kepada pasien mengenai keuntungan, kerugian serta potensi komplikasi dari prosedur ini, pemilihan jenis anestesi serta resikonya, pemilihan implant, penanganan nyeri postoperasi, penggunaan konformer serta torsorafi sementara, dan kemungkinan penggunaan prothesa di masa mendatang. pasien dan keluarga harus mendapat *informed consent* yang baik sehingga secara psikologis siap melakukan procedure ini dan menghadapi kondisi postoperative (Leatherbarrow B. 2011).

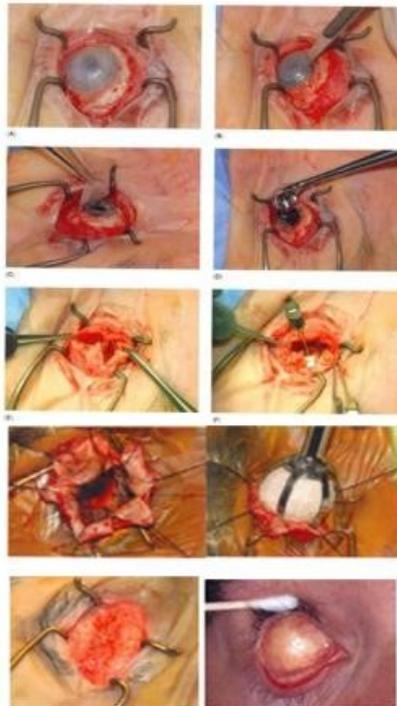
Pemeriksaan Computed Tomography (CT) orbita dan sinus paranasalisharus dibuat jika pasien mengalami trauma pada orbita. Hal ini dilakukan untuk mengetahui adanya fraktur dari tulang pembentuk dinding orbita seperti *Blow Out Fracture*. Jika ukuran fraktur signifikan, maka harus dilakukan perbaikan bersamaan dengan prosedur enukleasi dan sebelum

pemasangan implant orbita (Leatherbarrow B. 2011).



Gambar 12. Enukleasi dengan implan orbita(R. Collin 2001)

Selain enukleasi, prosedur eviserasi juga biasa digunakan. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya eviserasi dimaksudkan untuk mengangkat isi bola mata dengan menyisahkan sclera otot ekstraocular, dan nervus optic. Prosedur ini dilakukan hanya jika telah dipastikan tidak adanya proses malignansi intraocular (R. Collin 2001).



Gambar 13 Eviserasi (R. Collin 2001)

Keuntungan dari eviserasi dapat berupa kurangnya gangguan anatomi orbital. Dengan sedikit pembedahan di dalam orbit, ada kemungkinan cedera yang lebih ringan pada otot dan saraf ekstraokular dan atrofi lemak. Hubungan antara otot, bola mata, dan penutupan palpebral tetap tidak terganggu. Motilitas protesa yang lebih baik dikarenakan Otot ekstraokular tetap melekat pada sklera (Leatherbarrow B. 2011).

Pada endophthalmitis, eviserasi lebih disukai oleh beberapa ahli bedah karena pengeluaran dan drainase isi bola mata dapat terjadi tanpa invasi orbita. Kesempatan kontaminasi orbit dengan kemungkinan selulitis orbital berikutnya atau perluasan infeksi ke intracranial sangat kurang secara teori. Disamping itu prosedur ini secara teknis lebih sederhana dan kurang invasif sehingga mungkin dapat dipilih ketika anestesi umum dikontraindikasikan atau saat resiko tinggi adanya gangguan perdarahan bila dilakukan enukleasi. Karena eviserasi kurang manipulasi isi orbital, maka sedasi anestesi lebih sedikit diperlukan. Salah satu keuntungan lain adalah tingkat migrasi atau ekstrusi implan yang lebih rendah apabila prosedur ini menjadi pilihan, sehingga tidak perlu operasi ulang (R. Collin 2001).

Prosedur eviserasi tidak boleh dilakukan jika diduga tumor okular ganas. Demikian pula pada phthisis bulbi parah sehingga membatasi ukuran implan orbital yang dapat ditempatkan kecuali sklerotomi posterior dilakukan. Secara teoritis tindakan eviserasi meningkatkan risiko ophthalmia simpatic. Laporan awal 4 kasus lebih dari 25 tahun yang lalu belum dikonfirmasi oleh laporan kasus tambahan. Selain itu, eviserasi memberi spesimen yang kurang lengkap untuk pemeriksaan patologis (Leatherbarrow B. 2011).

#### **II.4 Teknik Operasi Rekonstruksi Soket Anophtalmik**

Target Utama dari rekonstruksi soket adalah untuk memberikan kenyamanan penggunaan protesa ocular dengan gerakan bola mata yang

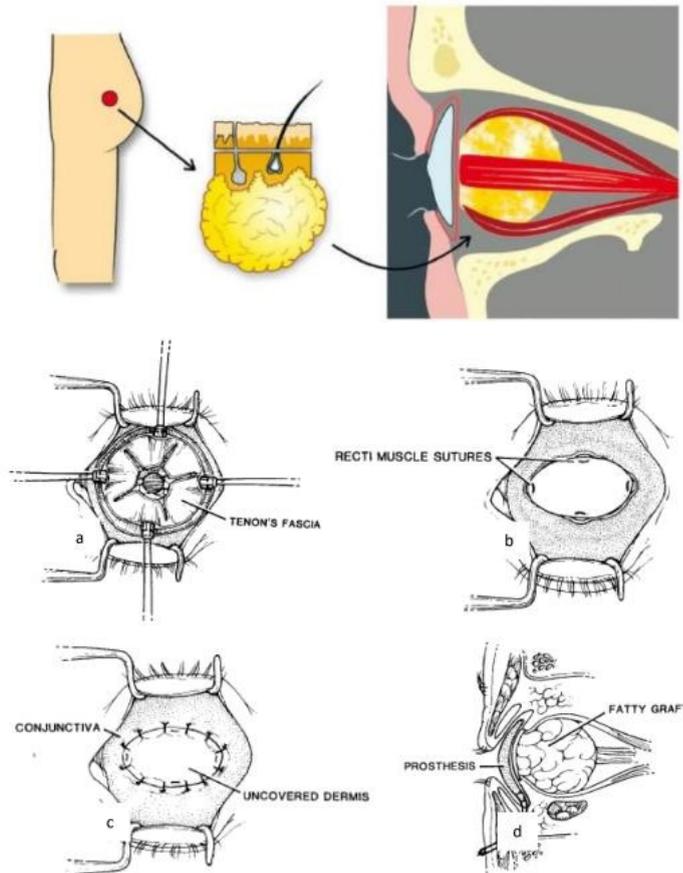
natural dan mirip dengan mata kontralateral. Rekonstruksi soket sekunder memerlukan penilaian pra operasi yang sistematis. Evaluasi dan pembedahan soket anophthalmic dibagi menjadi lima kategori: (1) soket volume, (2) lapisan soket, (3) posisi kelopak mata, (4) periorcular kontur, dan (5) paparan implant (Levine and Allen 2018).

Rasio implan terhadap volume orbital sangatlah penting. Jika implan terlalu kecil, prostesis tidak akan pas, muncul enophthalmic, dan kelopak mata akan sering mengalami malposisi dengan sulkus superior yang dalam. Pilihan korektif termasuk pembuatan prostesis yang lebih besar, penempatan implan intraconal sekunder, dan penggantian volume dengan bahan non-implan (misalnya, *Dermis Fat Graft*, filler, lemak autologus), dan penempatan ekstrakonl implan orbital. *Dermis Fat Graft* sangat berguna bagi anak-anak, khususnya mereka yang berusia kurang dari 4 tahun, dimana DFG akan tumbuh bersama pertumbuhan anak, serta merangsang pertumbuhan tulang orbita anak. DFG merupakan sebuah jaringan autolog transplant yang terdiri dari dermis dan lemak subkutaneus, dengan memisahkan lapisan epidermisnya. Dermis diperuntukan untuk mengganti permukaan orbita, dan ia dipercaya dapat merangsang vaskularisasi serta menurunkan insidens fat atropi. Sedangkan fat atau lemak menggantikan volume orbita. Area permukaan dermis menjadi pelayan untuk tumbuhnya konjungtiva di superficial graft. di mana proses reepitalisasi konjungtiva diharapkan, serta motility yang baik ditemukan apabila pejahitan otot-otot extraocular juga dilakukan pada tepi dermis (Schittkowski, 2006).



Gambar 14. Surface Loss, Volume Loss, and Surface and volume loss

(Regnani Harika. "Soket reconstruction in a severe contracted Soket with severe surface loss" Youtube, YOTube YOSI, 2021, <https://www.youtube.com/watch?v=Chin0Almg3c>)



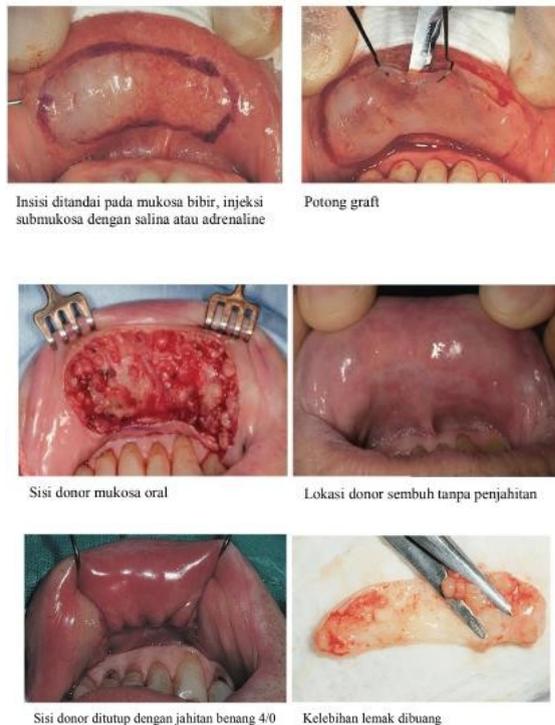
Gambar 15. Prinsip pada dermis fat transpalant (skematik).

Pada beberapa kondisi tertentu DFG terlihat lebih menguntungkan dari pada jenis implant orbita yang lain, misalnya pada anak. Hauck (2015) dan Qurantana Leoni (20015) melaporkan DFG implantasi primer pasien Retinoblastoma pada anak. Qurantana-Leoni (2015) juga menunjukkan data bahwa DFG primer pada anak efektif untuk kasus seperti scleromalasia, trauma oculi yang berat, dan pada kongenital anophtlamia yang diikuti dengan adekuat palpebral dan Soket ekspansi. Beberapa kondisi kongenital anophtalmus juga sempat dilaporkan meskipun jarang.

Kondisi lain seperti trauma, multiple operasi sebelumnya pada mata, phtisis bulbi, buphalophtalmus, serta beberapa kondisi infeksi seperti endoftalmitis atau panoftalmitis dilaporkan beberapa penulis dapat menjadi indikasi DFG primer. Kemampuan jenis implant ini mengisi V-shaped Soket membantu merangsang pembentukan forniks yang baik pada anak maupun orang dewasa, sehingga protesa terpasang dengan baik dan menghasilkan kepuasan kosmetik.

Soket yang ideal dilapisi dengan konjungtiva yang sehat memiliki luas permukaan yang cukup untuk menerima prosthesis. Untuk dapat menggunakan protesa dengan posisi yang baik maka forniks harus terbentuk dengan baik. Jika forniks terlalu rendah, prosthesis tidak akan bertahan pada tempatnya. Jika forniks itu terlalu dalam, lendir akan menumpuk di kantong yang dalam tersebut (terutama bagian superior) menimbulkan iritasi terus-menerus pada soket anoftalmi. Ketika konjungtiva kontraktur, maka tujuan pembedahan adalah untuk memperluas jumlah luas permukaan selaput lendir. Sikatrisasi harus dilisiskan dan direkonstruksi berdasarkan area spesifik dari jaringan parut (misalnya, forniks atau lamela posterior). Dalam beberapa kasus, antimetabolit, seperti mitomycin C, dapat mengurangi kontraksi pasca operasi. Pilihan untuk memperluas area konjungtiva termasuk mukosa oral, hard palatum, konjungtiva kontralateral, dan amniotic membrane. Daerah donor yang bisa dijadikan membran mukosa yaitu bibir bawah, bibir atas, dan mukosa pipi, tetapi bibir bawah lebih banyak disukai oleh karena aksesnya lebih mudah dan tidak ada jahitan yang diperlukan untuk menutup luka dimana epitelisasi spontan bisa berlangsung selama 2 sampai 3 minggu. Mukosa pipi bisa menghasilkan graft yang besar tapi biasanya harus dijahit dan sulit diakses, pengambilan graft pipi yang bagus juga harus berhati-hati untuk menghindari kerusakan pada ductus parotis, yang dapat membuka secara berlawanan gigi atas molar kedua. (Leatherbarrow, 2018; Hamilton, 2012; Heymans, O., Verhelle, N., 2004)

Indikasi dilakukan graft membrane mukosa diantaranya, sebagai pengganti konjungtiva untuk pasien post enukleasi, dilakukan pada pasien dengan rekonstruksi forniks, entropion kelopak mata atas yang berat, serta rekonstruksi dan simblefaron. Setiap pasien yang menjalani operasi enukleasi dan yang memiliki jaringan parut pada konjungtiva dari operasi sebelumnya atau trauma mungkin memerlukan graft membrane mukosa. Graft mukosa telah lama digunakan pada rekonstruksi palpebra untuk mencegah terjadinya simblefaron. Skar pada konjungtiva menyebabkan berkurangnya motilitas bola mata yang mengakibatkan diplopia dan gangguan anatomi dan fungsional yang parah. Selain itu, hilangnya fungsi sekretori konjungtiva (sel goblet, kelenjar air mata aksesori) menyebabkan kerusakan tambahan pada permukaan okular (Leatherbarrow, 2018; Henderson H. W, Collin J.R., 2008, Mai, 2013).



Gambar 16. Graft Membrane Mukosa (Tyers, A.G., Collin, J.R.O., 2018)

## **II.5 Matrix Metalloproteinase 9**

### **II.5.1 Definisi Matrix Metalloproteinase 9**

Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), juga dikenal sebagai kolagenase 92 kDa tipe IV, 92 kDa gelatinase, atau gelatinase B (GELB), adalah matrixin yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler (ECM) dan merupakan sebuah enzim yang bergantung pada ion 23 kalsium dan zinc. MMP9 berisi domain O-glikosilasi sentral yang merupakan penghubung fleksibel yang mengandung 64 asam amino antara domain PEX dan domain katalitik. Gen MMP9 pada manusia memiliki tiga pengulangan domain fibronektin tipe II dan domain yang mirip dengan hemopeksin terminal-C untuk mengkodekan sinyal peptida dan propeptida serta domain katalitik (Zmijewska et al. 2019),(Jamerson and Sayed 2020),(Nagase and Woessner 1999).

Pada manusia, keluarga MMP terdiri dari dua puluh anggota. Mereka terbagi menjadi empat kelas berdasarkan substratnya yaitu collagenases, gelatinases, stromelysins, dan MMP membrane-type. Baik pada level transkripsi maupun pasca transkripsi, regulasi ekspresi MMP dilakukan melalui aktivasi proenzim dan penghambatan enzim aktif oleh inhibitor jaringan MMP (TIMPs). Terdapat dua subtipe grup Gelatinase yaitu MMP-2 (Gelatinase A) dan MMP-9 (Gelatinase B), kelas gelatinase berfungsi untuk merusak kolagen tipe IV, tipe VII, dan laminin. (Chotikavanich et al. 2009).

### **II.5.2 Fungsi MMP-9**

Protein dari keluarga matriks metalloproteinase (MMP) terlibat dalam pemecahan matriks ekstraseluler dalam proses fisiologis normal, seperti perkembangan embrio, reproduksi, angiogenesis, migrasi sel, remodeling jaringan (perkembangan tulang dan penyembuhan luka), pembelajaran dan memori, beberapa cedera epitel, termasuk mata, kulit, usus, dan paru-paru, dalam penyembuhan luka dan sel pensinyalan. MMP-9 dapat ditemukan pada tingkat permukaan okular dimana ia memainkan peran penting dalam

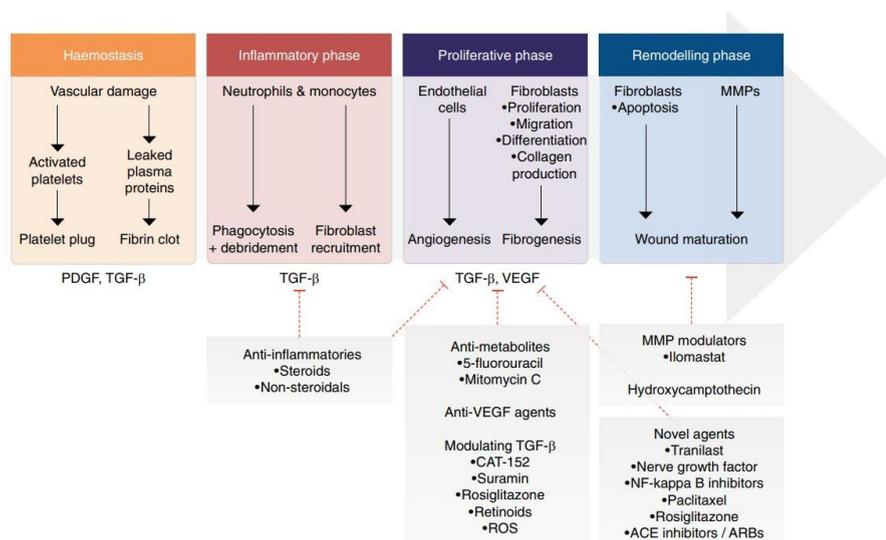
induksi dan kerusakan pada permukaan okular yang berlanjut. MMP-9 juga terlibat dalam jalur remodelling seluler, dimana ia disekresikan dalam proses patologis. Molekul MMP-9 akan dilepaskan secara berlebihan didalam ekstraselular matriks (ECM), kemudian ia akan mempercepat pergantian seluler dan mempertahankan keadaan proinflamasi (S. Chotikavanich, C. S. de Paiva 2009)(P. Aragona, M. H. Aguenouz 2015).

Kebanyakan MMP disekresikan sebagai proprotein tidak aktif yang diaktifkan ketika dibelah oleh proteinase ekstraseluler. Enzim yang dikodekan oleh gen ini mendegradasi kolagen tipe IV dan V serta protein matriks ekstraseluler lainnya. Studi pada monyet rhesus menunjukkan bahwa enzim tersebut terlibat dalam mobilisasi sel progenitor hematopoietik yang diinduksi IL-8 dari sumsum tulang, dan penelitian pada murine menunjukkan peran dalam remodeling jaringan terkait tumor. Trombospondin, protein diskus intervertebralis, mengatur interaksi dengan matriks metalloproteinase (MMPs) 2 dan 9, yang merupakan efektor utama remodeling ECM (Wang and Tsirka 2005).

Pada aksi neutrofil, MMP-9 bersama dengan elastase, menjadi faktor pengatur migrasi neutrofil melintasi membran basal. MMP-9 memainkan beberapa fungsi penting dalam aksi neutrofil, seperti degradasi matriks ekstraseluler, aktivasi IL-1 $\beta$ , dan pembelahan beberapa kemokin (Delclaux et al. 1995). MMP-9 mungkin memainkan peran penting dalam angiogenesis dan neovaskularisasi. Misalnya, MMP-9 tampaknya terlibat dalam remodeling yang terkait dengan neovaskularisasi glioma ganas (Vu et al. 1998). Hal ini juga merupakan pengatur utama pembentukan lempeng pertumbuhan – baik angiogenesis lempeng pertumbuhan maupun pembentukan kondrosit hipertrofik. Model knock-out MMP-9 mengakibatkan tertundanya apoptosis, vaskularisasi, dan osifikasi kondrosit hipertrofik. Terakhir, terdapat bukti signifikan bahwa Gelatinase B diperlukan untuk perekrutan sel induk endotel, yang merupakan komponen penting dalam angiogenesis (Heissig et al. 2002).

### II.5.3 MMP-9 Pada Penyembuhan Luka

MMP memainkan peran penting dalam semua tahap penyembuhan luka dengan memodifikasi matriks luka, normalnya MMP-9 bekerja pada fase remodelling dimana pada proses penyembuhan luka pasca pembedahan terjadi 4 fase proses penyembuhan luka (*wound healing*) yang dijelaskan pada Tabel 1 (Khaw et al. 2020). MMP-9 memiliki peran utama pada fungsi selular dan untuk mempengaruhi proliferasi, migrasi dan kematian selular. Ia juga memiliki pengaruh pada kemotaksis, dengan meregulasi ekspresi daripada kemokin, molekul MMP-9 mempengaruhi banyak aspek daripada imunitas dan inflamasi (P. Van Lint and C. Libert 2007)(W. C. Parks, C. L. Wilson 2004). Pada jaringan okular, MMP-9 memiliki peran pada proses inflamasi dan pada kerusakan daripada epithelial dan stroma pada permukaan okular, dan dapat terdeteksi dalam air mata, bersamaan dengan ekspresi RNA MMP-9 dan proinflamasi sitokin (P. Aragona, M. H. Aguenouz, L. Rania et al. 2015)(S. Nair, M. Vanathi 2018).



Gambar 17. Penyembuhan luka (Zada, Pattamatta, and White 2018).

Mekanisme penyembuhan luka pada konjungtiva. Ditunjukkan pada gambar, 4 Fase utama pada penyembuhan luka, begitu juga dengan mekanisme aksi daripada modulator penyembuhan luka. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; MMP = matrix metalloproteinase; NF = nuclear factor; PDGF = platelet-derived growth factor; ROS = reactive oxygen species; TGF- $\beta$  = transforming growth factor  $\beta$ ; VEGF = vascular endothelial growth factor.

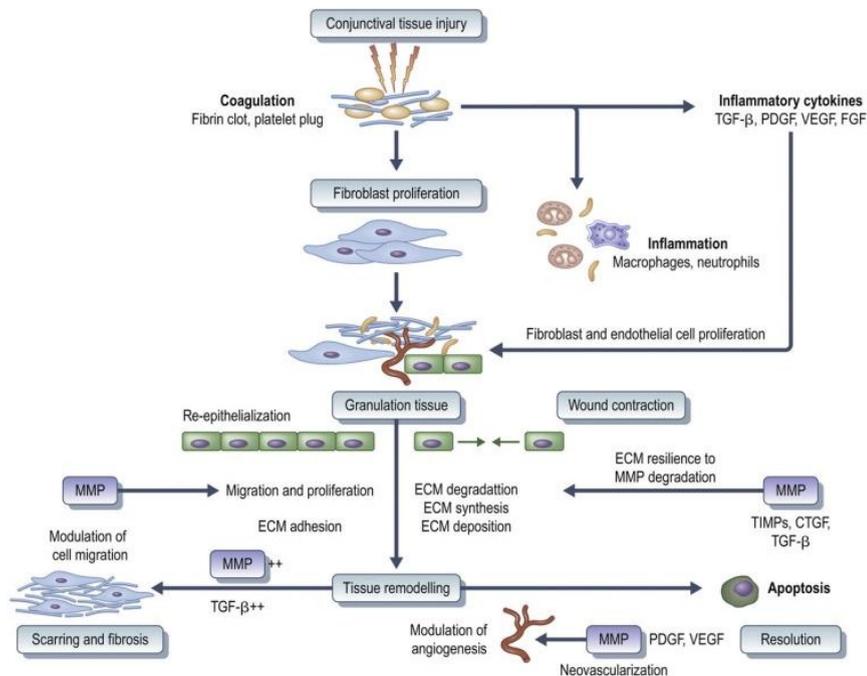
Respons penyembuhan luka pada konjungtiva, serta segment anterior mata secara umum, sama dengan jaringan sistem saraf nonpusat dan ditandai dengan fibrosis. Pada dasarnya penyembuhan luka adalah serangkaian fase yang tumpang tindih setelah cedera atau cedera pada konjungtiva (misalnya pembedahan).

Tabel 1 Waktu Proses Penyembuhan Luka Pada Konjungtiva (Khaw et al. 2020)

Proses Penyembuhan	Waktu	Sel Yang Terlibat Selama Fase penyembuhan	Keterangan
<b>Fase Hemostasis (Pembekuan darah dan respons vaskular)</b>	5-10 Menit	Platelet	Aktivasi Proses koagulasi akibat paparan kolagen subendotel dan factor von willbrand terhadap trombosit dan factor pembekuan yang bersirkulasi dalam darah
<b>Fase Inflamasi</b>	6-8 Jam	Neutrofil	Ditandai dengan adanya neutrophil dan monosit, neutrophil dapat ditemukan dalam 48 jam. Limfosit T dapat ditemukan 5 hari pasca trauma.
<b>Fase Proliferasi</b>	4-7 hari, berlangsung	Makrofag, Limfosit,	Proliferasi epitel dimulai dari sudut luka dalam hitungan

<b>dan granulasi</b>	sampai 21 hari	Angiosit, Neurosit	jam pasca trauma paling cepat 24 jam pasca trauma.
<b>Kontraktur</b>		Fibroblast	
<b>Fase Remodelling</b>	21 hari – 2 tahun	Fibrosit	Ditandai dengan perubahan jaringan granulasi yang kaya akan sel menjadi jaringan padat yang hiposeluler. Bertumpang tindih dengan fase-fase sebelumnya

Setelah cedera atau pembedahan pada mata, seperti pada konjungtiva atau sklera, terjadi kerusakan pembuluh darah yang menyebabkan ekstrasvasi sel darah, trombosit, dan protein plasma seperti fibronektin dan fibrinogen. Trombosit kemudian menstimulasi kaskade koagulasi intrinsik, menghasilkan pembentukan bekuan fibrin yang membantu menghentikan perdarahan dan menyediakan kerangka sementara untuk sel-sel yang bermigrasi ke lokasi luka. Proses hemostasis ini sangat penting dalam penyembuhan luka mata untuk mencegah perdarahan lebih lanjut dan memulai fase inflamasi (Landen Xu Ning, Li Dongqing 2016).



Gambar 18. Kaskade penyembuhan pada mata pasca trauma pembedahan (Seibold, Sherwood, and Kahook 2012)

Pada fase inflamasi, faktor-faktor hemostasis akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin seperti Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-like Growth Factor (IGF), Platelet-derived Growth Factor (PDGF), dan Transforming Growth Factor beta (TGF-β), yang berperan dalam kemotaksis neutrofil, makrofag, mast sel, sel endotelial, dan fibroblas. Vasodilatasi dan akumulasi leukosit polymorphonuclear (PMN) terjadi untuk membersihkan area luka dari patogen dan debris selular. Fase inflamasi ini penting untuk mengontrol infeksi dan mempersiapkan jaringan untuk fase proliferasi. (Li, Chen, and Kirsner 2007)

Pada fase proliferasi, fibroblast bermigrasi ke area luka dan mulai memproduksi kolagen dan komponen ECM lainnya. Angiogenesis, atau pembentukan pembuluh darah baru, terjadi untuk mendukung proliferasi sel fibroblast dan menyediakan nutrisi yang diperlukan untuk regenerasi jaringan. Pada mata, fibroblast berperan penting dalam memproduksi

kolagen tipe I dan IV, yang merupakan komponen utama ECM di mata. Granulasi, kontraksi luka, dan epitelisasi juga terjadi pada fase ini, di mana myofibroblast membantu mengurangi ukuran luka dengan mekanisme kontraksi yang menyerupai sel otot polos. Pada fase remodelling, jaringan granulasi yang kaya sel diubah menjadi jaringan yang lebih matang dan kuat, dengan penurunan jumlah sel dan peningkatan kandungan kolagen. MMP-9 berperan penting dalam proses ini dengan memecah komponen ECM seperti kolagen tipe IV dan V, memungkinkan pengaturan ulang matriks untuk membentuk jaringan yang lebih terstruktur. Proses remodelling ini memastikan bahwa luka sembuh dengan jaringan yang fungsional dan kuat, tetapi juga berisiko menyebabkan fibrosis jika regulasi MMP-9 dan TGF- $\beta$  tidak seimbang (Li, Chen, and Kirsner 2007).

Pada soket anoftalmia dengan kontraktur terjadi penyimpangan pada proses penyembuhan luka dimana sel yang harusnya mengalami apoptosis mengalami hiperaktivitas dari fibroblast (*wound healing sekunder*) Fibroblast juga menghasilkan MMP-9 dimana MMP-9 dilaporkan mengaktifkan transformasi latent dari *growth factor (TGF)- $\beta$*  menjadi bentuk aktif dan menginduksi produksi (TGF)- $\beta$  dalam sel epitelial (Kobayashi et al. 2014), yang menyebabkan pembentukan myofibroblast yang berlebihan dan menyebabkan deposisi matriks ekstraselular (ECM) sehingga terjadi perubahan pada molekular. ECM disekresikan oleh sel disekitarnya didalam sebuah jaringan. Komponen utama dari ECM adalah Fibrosa (kolagen, elastin, dan retikulin), protein (fibronectin dan laminin) dan molekul pengisi ruang (proteoglikan dan glikosaminoglikan). Peningkatan dari growth factor tidak hanya membuat peningkatan tingkat penyembuhan luka, tetapi ia juga membuat resiko pembentukan bekas luka yang lebih tinggi (parut) pada jaringan kontraktur soket (Zmijewska et al. 2019).