

TESIS

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS TERAPI MEDIKAMENTOSA DISERTAI
AMNION MEMBRANE TRANSPLANTATION DENGAN TERAPI
MEDIKAMENTOSA DALAM PENANGANAN ULKUS KORNEA**

*Efficacy of Medicamentous Combined With Amnion Membrane
Transplantation Compared to Medicamentous Only in
Corneal Ulcer Management*

Disusun dan diajukan oleh:

HADIJAH

C102 216 104



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS TERAPI MEDIKAMENTOSA DISERTAI
AMNION MEMBRANE TRANSPLANTATION DENGAN TERAPI
MEDIKAMENTOSA DALAM PENANGANAN ULKUS KORNEA**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

HADIJAH

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS TERAPI MEDIKAMENTOSA DISERTAI
AMNION MEMBRANE TRANSPLATATION DENGAN TERAPI
MEDIKAMENTOSA DALAM PENANGANAN ULKUS KORNEA**

Disusun dan diajukan oleh

HADIJAH

Nomor Pokok : C102 216 104

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

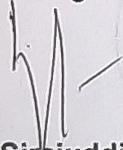
pada tanggal 3 Mei 2021

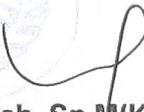
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

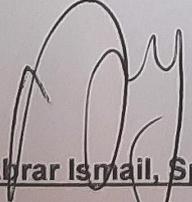
Pembimbing Pendamping,


dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K)
NIP.196008121989011001


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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


dr. M. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP.198010462009121002


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP.196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama ..: Hadijah

No. Stambuk ..: C 102 216 104

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Jenjang ..: S2

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **Perbandingan Efektivitas Terapi Medikamentosa Disertai *Amnion Membrane Transplantation* dengan Terapi Medikamentosa Dalam Penanganan Ulkus Kornea** adalah karya saya sendiri, dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari terbukti tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 3 Mei 2021

Yang Menyatakan,



Hadijah

PRAKATA

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia Nya sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis berjudul **“Perbandingan Efektivitas Terapi Medikamentosa Disertai Amnion Membrane Transplatation dengan Terapi Medikamentosa Dalam Penanganan Ulkus Kornea”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis dalam bidang 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 tersayang, Ayahanda Dwi Djoko Purnomo dan Ibunda Tenri Appa atas setiap doa dan sujud, kasih sayang, kesabaran, serta dukungan yang tidak pernah putus kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. Kakak saya, Muhammad Arsy dan adik saya Muhammad Ismail, Muhammad Yusuf, yang tidak pernah lelah mendukung dan memberikan nasehat untuk selalu bersabar dan menjadi dokter yang baik.
3. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

4. Dr.dr. Noro Waspodo, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai penasehat akademik saya yang selalu memberi bimbingan, semangat, serta nasehat selama penulis menjalani proses pendidikan.
5. dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai guru sekaligus pembimbing utama karya akhir dan panutan bagi penulis atas setiap waktu, tenaga, pemikiran serta bimbingan pada masa pendidikan dan dalam menyelesaikan penelitian.
6. dr. Hasnah, Sp.M(K), M.Kes, Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sebagai guru dan juga pembimbing karya akhir. Telah menjadi panutan bagi penulis atas semua dedikasi waktu, tenaga dan pemikiran terutama dalam penyelesaian penelitian, serta selama proses pendidikan.
7. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH, selaku pembimbing statistik atas waktu dan segala bimbingan yang dicurahkan sejak awal ide penulisan hingga terselesainya penyusunan karya akhir ini.
8. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua program Studi Ilmu Kesehatan Mata atas segala kepercayaan, dukungan dan nasehat bagi penulis, juga segala bentuk pemikiran dan upaya demi memajukan kualitas pendidikan dokter spesialis Mata Universitas Hasanuddin. Serta selaku penguji tesis yang telah banyak memberikan masukan dan bimbingan hingga terselesaikan karya ini dengan baik.

9. Dr.dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K), Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Guru, dan selaku penguji tesis atas bimbingan dan masukan, serta kemudahan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga terselesaikannya karya ini.
10. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen dan Dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala nasehat, dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
11. 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. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr.dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, M.edEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tennisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, dr. Muliastnaeny, Sp.M, dr. Andi Senggeng Relle, Sp.M(K), MARS, Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti 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, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan setiap kesempatan yang telah

diberikan dalam proses pendidikan. Kiranya Allah SWT membalas semua kebaikan guru-guru kami dengan balasan yang terbaik. Semoga ilmu yang diajarkan dapat menjadi ilmu yang bermanfaat bagi semua.

12. Rekan- rekan staff poliklinik dan staff kamar operasi RS. Pendidikan Universitas Hasanuddin dan RS. Wahiddin Sudirohusodo atas segala keramahan, bantuan, dan kerja samanya selama proses pengambilan sampel sehingga karya ini dapat terselesaikan dengan baik.
13. Kepada saudari seangkatan “Phaco Chop” dr. Meiliaty A Angky, Sp.M, dr. Andi Faridah Amien, Sp.M, dr. Natalia Stevanie, Sp.M. Terimakasih telah kebersamai perjalanan ini, menjadi saudara dalam suka maupun duka dan segala bantuannya sejak awal menjalani pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
14. Kepada saudari sekaligus senior saya dr. Delvi Indera Mayasari dan dr. Yosylina Pramudya Wardhani. Terimakasih atas segala bantuan, support dan menjadi saudari dalam suka maupun duka dalam menjalani Pendidikan dokter spesialis hingga saat ini.
15. Seluruh senior serta teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah selalu memberikan semangat, segala bentuk dukungan dan kerja samanya selama penulis menjalani pendidikan ini.
16. Terimakasih yang tak terhingga pula penulis sampaikan kepada seluruh Staff Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian

penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada ibu Endang Sri wahyuningsih,SE, Nurul Puspita, Mutmainnah Burhanuddin, dan Sudirman yang selalu siap membantu.

17. Seluruh paramedis di RS Pendidikan UNHAS, RS Wahidin Sudirohusodo, Klinik mata JEC-ORBITA Makassar serta Rumah Sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
18. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan dan kelemahan akibat keterbatasan kemampuan maupun pengetahuan penulis, Oleh karena itu penulis mengharapkan masukan sebagai perbaikan untuk karya ini.

Kiranya Allah SWT dapat memberikan balasan yang terbaik untuk setiap doa, dukungan, dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Makassar, 3 Mei 2021

HADIJAH

ABSTRAK

HADIJAH. Perbandingan Efektivitas Terapi Medikamentosa Disertai *Amnion Membrane Transplantation* dengan Terapi Medikamentosa Dalam Penanganan Ulkus Kornea (**dibimbing oleh Junaedi Sirajuddin dan Hasnah**)

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas terapi medikamentosa dan *Amnion Membrane Transplantation* (AMT) dengan terapi medikamentosa dalam penanganan ulkus kornea.

Studi ini dilakukan pada dua puluh pasien sebagai kelompok AMT yang mendapatkan terapi medikamentosa disertai dengan AMT dan empat belas pasien sebagai kelompok kontrol yang hanya mendapatkan terapi medikamentosa. Kriteria inklusinya adalah pasien dengan ulkus kornea infeksius yang belum mengalami perforasi ataupun descemetocel.

Ukuran ulkus kornea mengalami perbaikan signifikan pada pengamatan hari ke 21 (rerata kelompok AMT: 1.10 ± 1.80 mm; kontrol: 2.14 ± 1.79 mm) dan hari ke 40 (rerata kelompok AMT: 0 mm; kontrol: 0.71 ± 0.99 mm). Rerata kedalaman ulkus mengalami perbaikan signifikan pada pengamatan hari ke 40 (rerata kelompok AMT 0%; kontrol $6.42 \pm 8.41\%$). Rerata perubahan visus antara kelompok AMT dan kelompok kontrol tidak mengalami perbedaan signifikan. Waktu re-epitelisasi pada kelompok AMT secara signifikan lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol (p 0.013).

Dari penelitian ini disimpulkan terapi penggunaan AMT lebih efektif dibandingkan dengan yang hanya mendapat terapi medikamentosa dalam penyembuhan ulkus kornea.

Kata kunci: ulkus kornea, Amnion Membrane Transplantation, re-epitelisasi, terapi.

ABSTRACT

HADIJAH. Perbandingan Efektivitas Terapi Medikamentosa dan *Amnion Membrane Transplantation* dengan Terapi Medikamentosa Dalam Penanganan Ulkus Kornea (**supervised by Junaedi Sirajuddin and Hasnah**)

The aim of this study was to compare the efficacy of medicamentosa therapy and Amnion Membrane Transplantation (AMT) with medicamentosa therapy in corneal ulcer.

This study divided in two groups which twenty patients in AMT group have medicamentosa therapy with AMT and fourteen patients in control group have medicamentosa therapy. Inclusion criteria was infection corneal ulcer without perforation or descemetocoele.

The result of the study, the diameter corneal ulcer decreased significantly at day 21 (Mean AMT group : 1.10 ± 1.80 mm; Mean Control group : 2.14 ± 1.79 mm) and day 40 (Mean AMT group : 0 mm; Mean control group : 0.71 ± 0.99 mm). Ulcer corneal depth decreased significantly in day 40 (Mean AMT group : 0%; Mean Control group : 6.42 ± 8.41 mm). There was no significant difference change of visual acuity in two group. Re-epithelialization duration in AMT group significantly faster than control group (p 0.013).

In summary, AMT was more effectively than medicamentosa alone in corneal ulcer healing.

Keywords: corneal ulcer, Amniotic Membrane Transplantation, re-epithelialization, therapy

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN KARYA AKHIR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR BAGAN	xvii
DAFTAR ARTI SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus.....	4
I.4. Hipotesis Penelitian	5
I.5. Manfaat Penelitian	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Anatomi dan Fisiologi Kornea.....	6
II.2. Ulkus Kornea	10
II.3. Sejarah Transplantasi Membran Amnion	27
II.4. Histologi Membran Amnion	28
II.5. Mekanisme Kerja Membran	32
II.6. Indikasi Klinik Penggunaan AMT	36
II.7. Persiapan Membran Amnion	39
II.8. Teknik Operasi AMT	41
II.9. Komplikasi AMT	45
II.10. Penggunaan AMT pada Ulkus Kornea	46
II.11. Keberhasilan Penggunaan Membran Amnion untuk Pengobatan Ulkus Kornea.....	49
II.12. Kontroversi dan Keterbatasan	61
II.13. Kerangka Teori	63
II.14. Kerangka Konsep	64
BAB III METODE PENELITIAN	65
III.1. Desain Penelitian.....	65
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	65
III.3. Populasi Sampel.....	65
III.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	66
III.5. Perkiraan Besar Sampel.....	66

III.6. Kriteria Sampel.....	67
III.7. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	67
III.8. Identifikasi Variabel.....	68
III.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	68
III.10. Sarana Penelitian.....	70
III.11. Prosedur Penelitian.....	70
III.12. Alur Penelitian.....	72
III.13. Pencatatan Data	73
III.14. Metode Analisa Data	73
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	74
BAB V. PEMBAHASAN	86
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	93
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN	100

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat Ulkus Kornea	20
Tabel 2. Indikasi Membran Amnion Sebagai <i>Graft</i> Permanen	38
Tabel 3. Indikasi Membran Amnion Sebagai <i>Patch</i> Biologis Sementara ..	39
Tabel 4. Perbandingan Data Demografik dan Karakteristik Sampel antara Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	75
Tabel 5. Perbandingan Rerata Ukuran Ulkus pada Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	76
Tabel 6. Perbandingan Derajat Ukuran Ulkus pada Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	78
Tabel 7. Perbandingan Rerata Kedalaman Ulkus pada Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	79
Tabel 8. Perbandingan Derajat Kedalaman Ulkus pada kelompok AMT dan kelompok Kontrol	81
Tabel 9. Perbandingan Rerata Visus pada Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	82
Tabel 10. Perbandingan Waktu Re-epitelisasi Komplet pada Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	82
Tabel 11. Perbandingan Waktu Re-epitelisasi Komplet Berdasarkan kausa ulkus pada Kelompok AMT dan Kelompok Kontrol	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Mikroskopik Kornea	9
Gambar 2. Patologi dari ulkus kornea	13
Gambar 3. Tahapan Penyembuhan Ulkus Kornea	14
Gambar 4. Descemetocele disertai perforasi	21
Gambar 5. Perforasi kornea dengan formasi pseudocornea	22
Gambar 6. <i>Corneo iridic scar</i> dan Perforasi besar dengan <i>corneal melting</i>	22
Gambar 7. Perforasi menyebabkan ekspulsi spontan lensa dan vitreous	23
Gambar 8. Fistula kornea	23
Gambar 9. Endoftalmitis	24
Gambar 10. Struktur Membran Amnion	30
Gambar 11. Lapisan Membran Amnion	30
Gambar 12. Komposisi Amnion	32
Gambar 13. Mekanisme kerja AMT	36
Gambar 14. Persiapan membran amnion	40
Gambar 15. Teknik Inlay	42
Gambar 16. Teknik Overlay	43
Gambar 17. Teknik Gabungan (sandwich)	44
Gambar 18. Perforasi kornea menggunakan bilayer membrane amnion	54
Gambar 19. Perforasi disebabkan oleh ulkus infeksi bakteri normal sebelum dan sesudah AMT	56
Gambar 20. AMT pada ulserasi kornea infeksius	56
Gambar 21. Data demografik, klinik, dan operasi pada 21 kasus mata	58
Gambar 22. ProKera dan aplikasi pada permukaan mata	61
Gambar 23. Contoh kasus pasien dengan perlakuan AMT	83
Gambar 24. Contoh kasus pasien kelompok kontrol	84

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	63
Bagan 2. Kerangka Konsep	64
Bagan 3. Alur Penelitian	72

DAFTAR ARTI SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
mg	Miligram
mm	Milimeter
mm ²	Milimeter kuadran pangkat dua
μm	Mikrometer
μl	Mikroliter
mmHg	Milimeter Hydrargyrum (Milimeter Merkuri)
mW	Mili Watt
ms	Mili Second
LogMAR	Logaritma dari Angle Minimum Resolusi

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kornea merupakan struktur mata dari sistem visual yang sering diabaikan karena sifat transparan kornea yang sederhana. Kornea tidak memiliki kemampuan neurobiologis seperti retina dan pergerakan dinamis dari lensa; namun, tanpa kornea, mata tidak akan dapat melakukan fungsi yang diperlukan. Kompleksitas struktur dan fungsi kornea merupakan salah satu komponen terpenting dari sistem visual kita.

Salah satu penyakit pada kornea yang cukup banyak ialah ulkus kornea. Ulkus kornea sendiri adalah penyebab paling umum kedua kebutaan setelah katarak di negara berkembang. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, sekitar 1,5-2,0 juta kasus baru kebutaan monokular di negara berkembang setiap tahun disebabkan ulserasi kornea. Keratitis infeksius adalah salah satu penyebab utama kebutaan yang dapat dihindari. (Singh et al, 2015)

Terdapat berbagai macam organisme penyebab dan pola epidemiologis tergantung pada populasi pasien yang berbeda, faktor risiko pekerjaan, dan iklim. Di negara berkembang, faktor predisposisi yang paling umum adalah trauma okular sementara di negara maju, ditemukan bahwa pemakaian lensa kontak bisa menjadi penyebab yang lebih umum. Organisme yang umum menyebabkan ulkus kornea adalah bakteri dan

jamur. Ulkus kornea yang parah dapat berkembang menjadi perforasi kornea, dengan hasil visual yang buruk. (Austin et al, 2017)

Perforasi kornea adalah salah satu komplikasi infeksi dan penyakit autoimun yang serius begitu pula jika terjadi trauma. Cedera parah akibat trauma atau penyakit dapat mengurangi epitel kornea dan limbal. Cacat persisten epitel kornea yang disebabkan oleh gangguan permukaan okular primer atau sekunder mungkin sulit untuk diobati dan biasanya menyebabkan peradangan yang berkepanjangan pada permukaan mata, hilangnya *stem cell* kornea, dan kerusakan membran dasar epitel, yang mengakibatkan parut kornea, neovaskularisasi, dan penurunan penglihatan. Dalam banyak kasus, kerusakan epitel yang luas menyebabkan permukaan kornea tidak dapat beregenerasi. (Fan et al, 2016)

Perawatan medis saat ini mencakup air mata topical artifisial, lubricant, dan percobaan eksperimental dari fibronektin, *insulin-like growth* dan substansi P, atau *nerve-like growth*. Ketika terapi medis ini gagal, mungkin dipertimbangkan *patching*, lensa kontak skleral, lem cyanoacrylate, flap konjungtiva, dan tarsorafi. Namun, baru-baru ini, transplantasi membran amnion (*Amnion Membrane Transplantation/ AMT*) banyak digunakan sebagai metode untuk merekonstruksi permukaan mata yang rusak dan untuk memicu penyembuhan berbagai kondisi kornea, konjungtiva, dan kelopak mata. (Chen et al, 2000) (Fan et al, 2016)

AMT pertama kali dikenalkan oleh Lee dan Tseng pada tahun 1997. Setelahnya, AMT dipakai secara luas untuk rekonstruksi berbagai kondisi permukaan okular. Membran amnion mengandung matriks avaskular, yang menghambat angiogenesis sehingga meminimalkan vaskularisasi selama

penyembuhan. Ini menunjukkan sifat anti-inflamasi, meminimalkan jaringan parut selama proses penyembuhan sehingga dapat mengembalikan fungsi dan penampilan. (Fan et al, 2016)

Sifat unik dari membran amnion (*Amnion Membrane / AM*) dalam rekonstruksi permukaan mata adalah mengandung campuran faktor pertumbuhan dan sitokin yang memicu proliferasi dan diferensiasi sel epitel. Oleh karena itu, AM dapat membantu penyembuhan jaringan permukaan okular dari cacat epitel persisten, ulkus kornea, dan luka bakar mata. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki bagaimana efek dari membran amnion berperan dalam pengobatan dan penyembuhan ulkus kornea. (Fan et al, 2016)

Meskipun AMT dalam penanganan ulkus kornea telah banyak dilaporkan tetapi terapi ini masih kurang populer dan belum digunakan secara luas dalam penanganan ulkus di Indonesia dan secara khusus di Sulawesi Selatan. Hal tersebut mendorong peneliti untuk melaporkan bagaimana efektifitas *Amnion Membrane Transplantation (AMT)* pada ulkus kornea dibanding dengan kelompok kontrol yang hanya ditangani dengan medikamentosa. Melalui penelusuran kepustakaan yang ada, penelitian mengenai AMT masih kurang yang dilaporkan di Indonesia, dan secara khusus di Sulawesi Selatan sehingga penelitian ini perlu dilakukan untuk mendorong penggunaan *Amnion Membrane Transplantation (AMT)* pada penanganan ulkus kornea.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, maka pada perlu dirumuskan untuk dijadikan dasar penelitian :

Bagaimanakah efektivitas penggunaan terapi medikamentosa disertai *Amnion Membrane Transplantation* (AMT) pada ulkus kornea dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya ditangani dengan terapi medikamentosa?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas penggunaan terapi medikamentosa disertai *Amnion Membrane Transplantation* (AMT) pada ulkus kornea dibanding kelompok kontrol yang hanya ditangani dengan terapi medikamentosa

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai adanya perbedaan signifikan dari ukuran ulkus pada hari ke-7, 14, 21, 30 dan 40 hari setelah perlakuan pada kelompok AMT dibandingkan dengan kelompok kontrol.
2. Menilai adanya perbedaan signifikan dari kedalaman ulkus pada hari ke-7, 14, 21, 30 dan 40 hari setelah perlakuan pada kelompok AMT dibandingkan dengan kelompok kontrol
3. Menilai adanya perbedaan signifikan dari visus pada hari ke-7, 14, 21, 30 dan 40 hari setelah perlakuan pada kelompok AMT dibandingkan dengan kelompok kontrol.

4. Menilai adanya perbedaan signifikan dari rerata waktu re-epitelisasi komplet pada kelompok AMT dibandingkan dengan kelompok kontrol.

I.4. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan signifikan ukuran ulkus pada hari ke-7, 14, 21, 30 dan 40 hari pada kelompok AMT dibandingkan kelompok kontrol.
2. Terdapat perbedaan signifikan kedalaman ulkus pada hari ke-7, 14, 21, 30 dan 40 hari pada kelompok AMT dibandingkan kelompok kontrol.
3. Terdapat perbedaan signifikan visus hari ke-7, 14, 21, 30 dan 40 hari antara kelompok AMT dibandingkan kelompok kontrol.
4. Terdapat perbedaan signifikan dari rerata waktu re-epitelisasi komplet pada kelompok AMT dibandingkan kelompok kontrol.

I.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas AMT pada proses epitelisasi ulkus kornea.
2. Mendorong penggunaan AMT sebagai salah satu terapi pada pasien ulkus kornea.
3. Memberikan kontribusi untuk penelitian klinis selanjutnya berkenaan dengan *Amnion Membrane Transplantation* (AMT) pada ulkus kornea.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Anatomi dan Fisiologi Kornea

Kornea adalah permukaan utama pada refraksi mata manusia yang bersama dengan sklera membentuk lapisan terluar bola mata. Bagian kornea yang transparan menutupi 1/6 dari seluruh permukaan bola mata, sisanya 5/6 ditutupi oleh sklera. Kornea bersifat transparan, avaskular, dan *deturgens*. Epitel kornea berasal dari permukaan ektoderm sedangkan stroma, membran descemet, membrana Bowman, dan endotel berasal dari mesoderm. Diameter rata-rata kornea bervariasi dari 11-12 mm secara horizontal dan 9-11 mm secara vertikal. Kornea memberikan kekuatan sekitar 48 dioptri. Permukaan posterior kornea lebih bulat dari permukaan anterior dan kornea sentral lebih tipis (520µm) daripada kornea perifer (650µm atau lebih). Kornea dipersarafi nervus siliaris anterior yaitu percabangan n. optalmicus cabang n. V cranialis. Sumber nutrisi kornea adalah vaskularisasi limbus, humour aquous dan air mata. Kornea superfisial juga mendapat oksigen sebagian besar dari atmosfer. (Khurana, 2007) (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008) (Vaidyanathan et al, 2019)

Pre-Corneal Tear Film

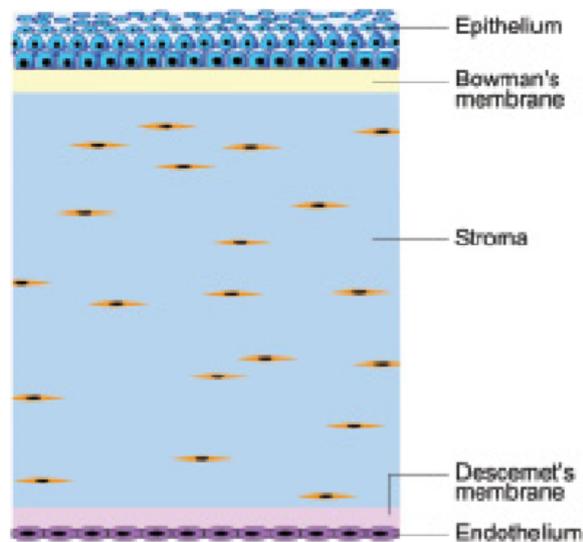
Pre Corneal Tear Film membentuk mekanisme pertahanan yang penting terhadap infeksi mikroba. Ketebalannya $7\mu\text{m}$ dan memiliki volume $6,5\pm 0,3\mu\text{l}$. Lebih dari 98% volume tear film adalah air. Tear film memiliki banyak zat penting seperti elektrolit, glukosa, imunoglobulin, laktoferin, lisozim, albumin dan oksigen. Ia juga memiliki banyak zat aktif biologis seperti histamin, interleukin, prostaglandin, dan faktor pertumbuhan. Beberapa faktor ini memodulasi migrasi epitel kornea, proliferasi, dan diferensiasi. (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)

Pada dasarnya kornea terdiri dari 5 lapisan yaitu epitel, lapisan Bowman, stroma, membran Descement, dan endotel (Gambar 1).

1. Epitel. Epitel kornea memiliki ketebalan $50\text{-}90\mu\text{m}$ dan terdiri dari 5-7 lapisan sel bertingkat, skuamosa, dan non-keratin. Sel-sel epitel kornea dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu sel skuamosa (superfisial), sel sayap (tengah), dan sel basal (profunda). Sel basal epitel kornea melekat oleh hemi-desmosom pada membran dasar, yang terletak di antara epitel kornea dan membran Bowman.
2. Lapisan Bowman. Lapisan ini seperti membran aseluler, tebal $8\text{-}14\mu\text{m}$ dan mengikat stroma kornea juga memiliki banyak pori untuk lewatnya saraf kornea ke dalam epitel, terdiri dari serat halus kolagen tipe I dan III. Lapisan ini cukup tahan terhadap infeksi, namun ketika mengalami kerusakan tidak dapat beregenerasi.
3. Stroma. Stroma kornea memiliki ketebalan sekitar $500\mu\text{m}$ dan menyusun 90% ketebalan kornea. Terdiri dari lamel yang terbentuk dari kumpulan

kolagen yang pipih, keratosit stroma, makrofag, histiosit, beberapa leukosit dan bahan-bahan dasar seperti keratan sulfat. Kolagen (tipe I adalah konstituen utama) adalah komponen struktural utama.

4. Membran Descemet. Merupakan lapisan homogen yang kuat, tahan terhadap agen kimia, trauma dan patologi. Membran basal endotel kornea dan disintesis oleh endothelium, membran ini terdiri dari kolagen dan glikoprotein. Saat lahir, membran Descemet manusia memiliki lebar 3 μ m tetapi pada usia dewasa, lebarnya meningkat hingga 12 μ m. Dalam beberapa jenis keratitis bakteri dan ulserasi Mooren, membran ini tetap utuh dan menonjol sebagai descemetocoele karena tekanan intraokular setelah kerusakan stroma di atasnya.
5. Endotel. Endotel kornea adalah endotel kuboidal berlapis tunggal. Ada sekitar 400.000 sel, tebal 4-6 μ m. Sel-sel ini berbentuk heksagonal. Sel-sel endotel memiliki interdigitasi lateral yang ketat, mencegah masuknya humor aqueous ke dalam stroma. Kornea kehilangan kejernihannya ketika kepadatan sel endotel mencapai 400-700 sel/mm² dibawahnya terjadi edema kornea. Tidak seperti epitel kornea, sel endotel tidak dapat mitosis setelah lahir. Sel-sel endotel dihubungkan satu sama lain oleh struktur kompleks fungsional dan keberadaan *gap junction*, tetapi tidak ada desmosom. Sel-sel endotel menurun kepadatannya seiring bertambahnya usia, peningkatan tekanan intraokular, setelah operasi intraokular dan peradangan. Endothelium kornea memainkan peran utama dalam mempertahankan hidrasi stroma (78%) melalui adenosin trifosfatase teraktivasi Na-K (ATPase) yang ada di batas basolateral sel.



Gambar 1. Struktur Mikroskopik Kornea (Khurana, 2007)

Fisiologi Kornea

Dua fungsi fisiologis utama kornea adalah (i) sebagai media pembiasan utama; dan (ii) melindungi komponen intraokular. Fungsi dasar kornea sebagai *barrier* epitel kornea, endotel dan fungsi pompa metabolik. Faktor-faktor yang mempengaruhi hidrasi kornea yaitu *barrier* epitel kornea, *barrier* endotel, fungsi pompa metabolik, penguapan dan tekanan intraokular. Jika salah satu dari faktor ini terganggu, maka akan bermanifestasi sebagai pembengkakan kornea. Peningkatan ketebalan kornea lebih besar terjadi ketika sel-sel endotelial terganggu dibandingkan dengan kerusakan epitel. Fungsi pompa metabolik juga memainkan peran penting ketika stroma kornea membengkak karena peningkatan tonisitas komponen stroma, yang mengandung kolagen, garam dan proteoglikan. Permukaan kornea anterior dan posterior berkontribusi pada fungsi optiknya. Stroma kornea anterior dan posterior berbeda secara morfologis. Dermatan sulfat, yang memiliki sifat

retensi air lebih besar, terletak lebih banyak di lapisan stroma anterior sedangkan keratin sulfat lebih banyak terletak di lapisan stroma posterior. Oleh karena itu, secara klinis, jika edema terbatas pada lapisan posterior, maka akan lebih mudah ditangani. (Khurana, 2007) (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008) (Vaughan, DG, 2004)

Transparansi kornea dikaitkan dengan avaskular, susunan serat kolagen yang khas, tidak adanya selubung mielin di sarafnya dan pompa endotel kornea. Menurut teori Maurice, kornea mempertahankan transparansi karena fibril kolagen memiliki diameter yang sama dan berjarak sama satu sama lain. Dengan demikian sinar datang yang tersebar oleh setiap serat kolagen dibatalkan oleh gangguan dari sinar lain yang tersebar yang memungkinkannya melewati kornea. Dekompensasi kornea karena hidrasi kornea terjadi ketika proteoglikan dalam air lamellar kornea dan keseimbangan yang terganggu menyebabkan hilangnya transparansi. Sifat biokimia dan fisik stroma biasanya dipertahankan oleh adanya penghalang epitel dan endotel fungsional dan fungsi pompa metabolik sehingga kadar air dipertahankan pada 78%. (Khurana, 2007)

II.2. Ulkus Kornea

Ulkus kornea merupakan diskontinuitas atau hilangnya sebagian permukaan kornea akibat kematian jaringan kornea. Terbentuknya ulkus kornea diakibatkan oleh adanya kolagenase yang dibentuk oleh sel epitel baru dan sel radang. Gejala dari ulkus kornea yaitu nyeri, berair, fotofobia, blefarospasme, dan biasanya disertai riwayat trauma pada mata. Ulkus kornea yang luas memerlukan penanganan yang tepat dan cepat untuk

mencegah perluasan ulkus dan timbulnya komplikasi seperti descemetocele, perforasi, endoftalmitis, bahkan kebutaan. (Rajesh et al, 2013) (Farida, Y, 2015)

Patomekanisme

Kornea merupakan bagian anterior dari mata, yang harus dilalui cahaya dalam perjalanan pembentukan bayangan di retina. Perubahan dalam bentuk dan kejernihan kornea mengganggu pembentukan bayangan yang baik di retina. Oleh karenanya, kelainan sekecil apapun di kornea, dapat menimbulkan gangguan penglihatan. Kornea bagian mata yang avaskuler, bila terjadi infeksi maka proses infiltrasi dan vaskularisasi dari limbus baru akan terjadi 48 jam kemudian. Badan kornea, sel wandering dan sel-sel lain yang terdapat dalam stroma kornea, segera bekerja sebagai makrofag, kemudian disusul dengan dilatasi pembuluh darah yang terdapat di limbus dan tampak sebagai injeksi perikornea. Selanjutnya terjadi infiltrasi dari sel-sel mononuklear, sel plasma, leukosit polimorfonuklear (PMN) yang mengakibatkan timbulnya infiltrat, yang tampak sebagai bercak berwarna kelabu, keruh dengan batas-batas tak jelas dan permukaan tidak licin, kemudian dapat terjadi kerusakan epitel dan timbullah ulkus kornea. (Patel, SV, 2012) (Srinivasan, M., 2007)

Tahap Terjadi Ulkus Kornea

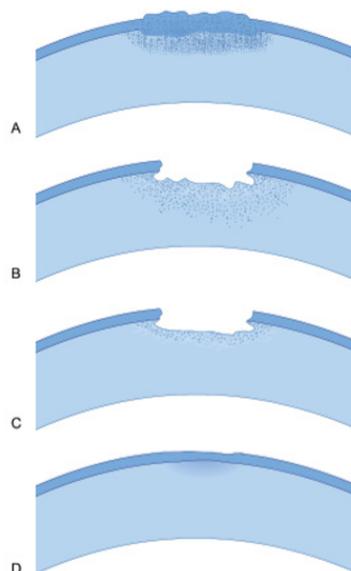
1. Tahap Infiltrasi Progresif. Hal ini ditandai dengan infiltrasi polimorfonuklear dan atau limfosit ke dalam epitel dari sirkulasi perifer ditambah dengan sel-sel serupa dari stroma yang mendasari. Selanjutnya

nekrosis jaringan yang terlibat terjadi, tergantung pada virulensi agen penyebab dan kekuatan mekanisme pertahanan *host*.

2. Tahap Ulserasi Aktif. Ulserasi aktif terjadi akibat nekrosis dan peluruhan epitel, membran Bowman, dan stroma yang terlibat. Dinding dari ulkus aktif mengalami pembengkakan lamella karena penyerapan cairan dan kumpulan leukosit di antaranya. Zona infiltrasi ini dapat meluas cukup jauh di sekitar dan di bawah ulkus. Pada tahap ini, sisi dan dasar ulkus dapat menunjukkan infiltrasi abu-abu dan peluruhan. Selama tahap ulserasi aktif ini, terjadi hiperemia akibat jaringan pembuluh darah sirkumornea yang menyebabkan akumulasi eksudat purulen pada kornea. Di sana juga terjadi kongesti pembuluh darah pada iris dan badan siliaris karena penyerapan racun dari ulkus. Eksudasi ke ruang anterior dari pembuluh iris dan badan silia dapat menyebabkan pembentukan hipopion. Ulserasi selanjutnya dapat berkembang dengan ekstensi lateral yang menghasilkan ulserasi superfisial difus atau dapat berkembang dengan penetrasi infeksi yang lebih dalam yang mengarah ke pembentukan descemetocoele dan kemungkinan perforasi kornea. Ketika organisme yang menyebabkan ulserasi sangat virulen dan atau mekanisme pertahanan terancam, terjadi penetrasi yang lebih dalam selama tahap ulserasi aktif.
3. Tahap Regresi. Regresi disebabkan oleh mekanisme pertahanan alami (produksi antibodi humoral dan pertahanan imun seluler) dan pengobatan yang menambah respons normal. Garis demarkasi berkembang di sekitar ulkus, yang terdiri dari leukosit yang menetralkan dan akhirnya memfagositosis organisme penyebab dan debris seluler nekrotik yang

menyebabkan pembesaran awal ulkus. Proses ini dapat disertai dengan vaskularisasi superfisial yang meningkatkan respons imun humoral dan seluler. Ulkus sekarang mulai sembuh dan epitel mulai tumbuh di tepinya.

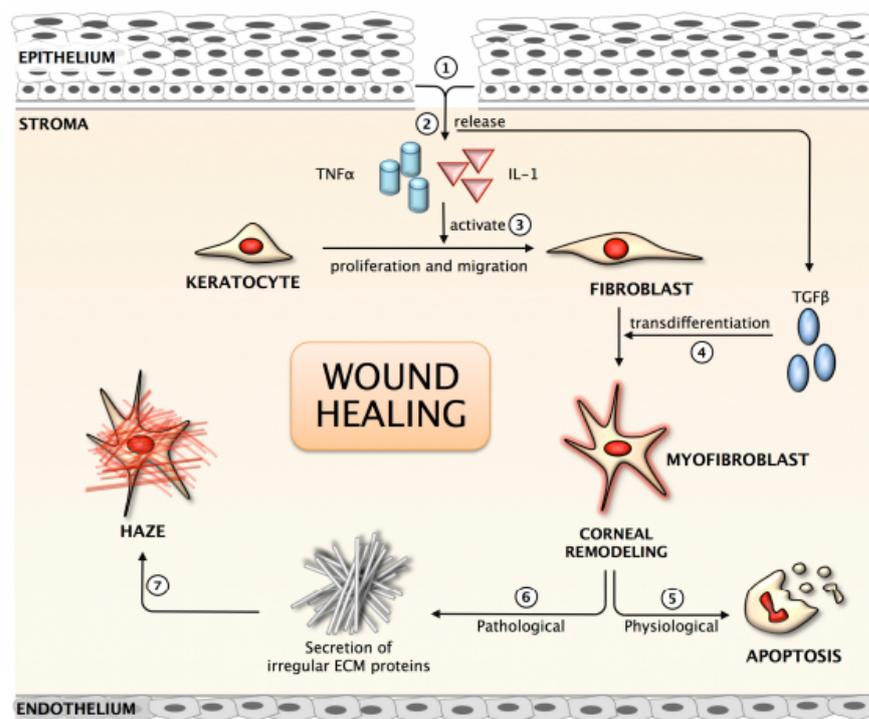
4. Tahap sikatriksasi. Pada tahap ini penyembuhan berlanjut dengan epitelisasi progresif yang membentuk penutup permanen. Di bawah epitel, jaringan fibrosa terdapat sebagian fibroblas kornea dan sebagian sel endotel pembuluh darah baru. Stroma kemudian menebal dan mengisi di bawah epitel, mendorong permukaan epitel ke depan. Tingkat jaringan parut dari penyembuhan bervariasi. Jika ulkus sangat dangkal dan hanya melibatkan epitel, ia sembuh tanpa meninggalkan *opacity*. Ketika ulkus melibatkan membran Bowman dan beberapa lamellae stroma superfisial, bekas luka yang dihasilkan disebut 'nebula'. Makula dan leucoma terjadi setelah penyembuhan ulkus yang melibatkan hingga sepertiga dan lebih dari stroma kornea.



Gambar 2. Patologi dari ulkus kornea (Khurana, 2007)

Tahap Penyembuhan Ulkus Kornea

Skema di bawah ini akan lebih menjelaskan tahapan penyembuhan ulkus kornea (1) Cedera kornea menyebabkan hilangnya membran basement. Hilangnya membran basement akan memicu (2) pelepasan sitokin proinflamasi ke stroma anterior. Hal ini akan (3) mengaktifkan keratosit yang diam menjadi fibroblast. (4) Faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari epitel & TGF β menghasilkan trans-diferensiasi fibroblast ke myofibroblast, dan kemudian menyebabkan perbaikan fenotip. (5) Di bawah kondisi fisiologis normal, myofibroblast menjalani apoptosis setelah perbaikan kornea. (6) Dalam kondisi patologis, myofibroblast mengeluarkan matriks yang tidak teratur yang mengakibatkan (7) terbentuknya gambaran kornea yang berkabut di stroma anterior (pemeriksaan klinis).



Gambar 3. Tahapan Penyembuhan Ulkus Kornea (Chaurasia et al, 2015)

Etiologi

1. Infeksi

- a. Infeksi Bakteri: *P. aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* dan spesies *Moraxella* merupakan penyebab paling sering. Sebuah penelitian terbaru menyebutkan bahwa telah ditemukan *Acinetobacter junii* sebagai salah satu penyebab ulkus kornea. Penyebab ulkus kornea 38,85% disebabkan oleh bakteri.
- b. Infeksi Jamur: disebabkan oleh *Candida*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Cephalosporium* dan spesies mikosis fungoides. Penyebab ulkus kornea 40,65% disebabkan oleh jamur.
- c. Infeksi virus. *Virus herpes simplex* cukup sering dijumpai. Bentuk khas dendrit dapat diikuti oleh vesikel-vesikel kecil dilapisan epitel yang bila pecah akan menimbulkan ulkus.
- d. *Acanthamoeba*. Infeksi kornea oleh *Acanthamoeba* sering terjadi pada pengguna lensa kontak. Infeksi juga biasanya ditemukan pada bukan pemakai lensa kontak yang terpapar air yang tercemar.

2. Noninfeksi

- a. Bahan kimia, bersifat asam atau basa tergantung pH;
- b. Radiasi atau suhu;
- c. Sindrom Sjorgen;
- d. Defisiensi vitamin A;
- e. Obat-obatan (kortikosteroid, idoksiuridine, anestesi topikal, immunosupresif);
- f. Kelainan dari membran basal, misalnya karena trauma;
- g. Paparan;
- h. Neurotropik.

3. Sistem Imun (Reaksi Hipersensitivitas). (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)
(Farida, Y., 2015)

Klasifikasi

Berdasarkan lokasi, dikenal ada 2 bentuk ulkus kornea, yaitu:

1. Ulkus kornea sentral.
 - a. Ulkus kornea bakterialis
 - Ulkus *Streptokokus* khas sebagai ulkus yang menjalar dari tepi ke arah tengah kornea (serpinginous). Ulkus berwarna kuning keabu-abuan berbentuk cakram dengan tepi ulkus yang menggaung.
 - Ulkus *Stafilokokus*. Pada awalnya berupa ulkus yang berwarna putih kekuningan disertai infiltrat berbatas tegas tepat dibawah defek epitel.
 - Ulkus *Pseudomonas*. Lesi pada ulkus ini dimulai dari daerah sentral kornea yang dapat menyebar ke samping dan ke dalam kornea. Gambaran berupa ulkus yang berwarna abu-abu dengan kotoran yang dikeluarkan berwarna kehijauan. Kadang-kadang bentuk ulkus ini seperti cincin. Dalam bilik mata depan dapat terlihat hipopion yang banyak. Secara histopatologi, khas pada ulkus ini ditemukan sel neutrofil yang dominan.
 - Ulkus *Pneumokokus*. Terlihat sebagai bentuk ulkus kornea sentral yang dalam. Tepi ulkus akan terlihat menyebar ke arah satu jurusan sehingga memberikan gambaran karakteristik yang disebut ulkus serpen. Ulkus terlihat dengan infiltrasi sel yang penuh dan berwarna kekuning-kuningan. Penyebaran ulkus sangat cepat dan sering terlihat ulkus yang menggaung dan di daerah ini terdapat banyak kuman.
 - Ulkus *Neisseria gonorrhoeae*. Ulkus kornea yang terjadi karena *Neisseria gonorrhoeae* dan merupakan salah satu dari penyakit menular seksual.

Gonore bisa menyebabkan perforasi kornea dan kerusakan yang sangat berarti pada struktur mata yang lebih dalam.

- b. Ulkus kornea fungi. Pada permukaan lesi terlihat bercak putih dengan warna keabu-abuan yang agak kering. Tepi lesi berbatas tegas irregular, feathery edge dan terlihat penyebaran seperti bulu di bagian epitel yang baik. Terlihat suatu daerah tempat asal penyebaran di bagian sentral sehingga terdapat satelit-satelit disekitarnya. Pada infeksi kandida bentuk tukak lonjong dengan permukaan naik dan dapat terjadi neovaskularisasi akibat rangsangan radang.
- c. Ulkus kornea virus
 - Ulkus kornea *Herpes Zoster*. Biasanya diawali rasa sakit pada kulit dengan perasaan lesu timbul 1-3 hari sebelum timbulnya gejala kulit. Pada mata ditemukan vesikel kulit dan edem palpebra, konjungtiva hiperemis, kornea keruh akibat terdapatnya infiltrat subepitel dan stroma. Dendrit herpes zoster berwarna abu-abu kotor.
 - Ulkus kornea *Herpes Simplex*. Biasanya gejala dini dimulai dengan tanda injeksi siliar yang kuat disertai terdapatnya suatu dataran sel di permukaan epitel kornea disusul dengan bentuk dendrit atau bintang infiltrasi. Bentuk dendrit herpes simplex kecil, ulseratif, jelas diwarnai dengan fluoresein.
- d. Ulkus kornea *Acanthamoeba*. Awal dirasakan sakit yang tidak sebanding dengan temuan kliniknya, kemerahan dan fotofobia. Tanda klinik khas adalah ulkus kornea indolen, cincin stroma, dan infiltrat perineural.

2. Ulkus kornea perifer

- a. Ulkus marginal. Merupakan peradangan kornea bagian perifer dapat berbentuk bulat atau segiempat, dapat satu atau banyak dan terdapat daerah kornea yang sehat dengan limbus.
- b. Ulkus mooren. Merupakan ulkus kronik yang biasanya mulai dari bagian perifer kornea berjalan progresif ke arah sentral tanpa adanya kecenderungan untuk perforasi ditandai tepi tukak bergaung dengan bagian sentral tanpa adanya kelainan dalam waktu yang agak lama. (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008) (Farida, Y., 2015)

Manifestasi Klinis

Gejala klinis pada ulkus kornea secara umum dapat berupa:

1. Gejala subjektif
 - a. Eritema pada kelopak mata dan konjungtiva;
 - b. Sekret mukopurulen;
 - c. Merasa ada benda asing di mata;
 - d. Pandangan kabur;
 - e. Mata berair;
 - f. Bintik putih pada kornea, sesuai lokasi ulkus;
 - g. Silau;
 - h. Nyeri
2. Gejala objektif
 - a. Injeksi silier;
 - b. Hilangnya sebagian kornea dan adanya infiltrat;
 - c. Hipopion.

Diagnosis

Diagnosis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan oftalmologis dengan menggunakan *slit lamp* serta pemeriksaan laboratorium.

- Anamnesis: riwayat trauma, benda asing, abrasi, adanya riwayat penyakit kornea yang bermakna, misalnya keratitis akibat infeksi virus herpes simplek yang sering kambuh, riwayat pemakaian obat topikal oleh pasien seperti kortikosteroid yang merupakan predisposisi bagi penyakit bakteri, fungi, virus terutama keratitis herpes simplek.
- Pemeriksaan oftalmologis: injeksi siliar, kornea edema, terdapat infiltrat, hilangnya jaringan kornea disertai adanya jaringan nekrotik. Pada kasus berat dapat terjadi iritis yang disertai hipopion. Disamping itu perlu juga dilakukan pemeriksaan ketajaman penglihatan, pemeriksaan *slit-lamp*, respon reflek pupil, pewarnaan kornea dengan zat fluoresensi, dan scrapping untuk analisa atau kultur (pulasan gram, giemsa atau KOH). (Farida Y., 2015)
- Derajat Ulkus Kornea: diukur menggunakan *slit lamp* dimulai dari presentasi awal dan *difollow up* hingga terjadi resolusi ulkus. Pengukuran derajat ulkus ini penting dalam memantau keberhasilan terapi (Tabel 1).

Tabel 1. Derajat Ulkus Kornea (Sharma, N, et al, 2008)

	Ringan	Sedang	Berat
Ukuran ulkus (mm)	< 2	2-5	>5
Kedalaman ulkus (%)	<20	20-50	>50
Infiltrat:	Padat	Padat	Padat
- Densitas	Superfisial	Melebar hingga	Lebih dalam dari
- Tingkatan		midstroma	midstroma
Keterlibatan sklera	Tidak terlibat	Tidak terlibat	Tidak terlibat

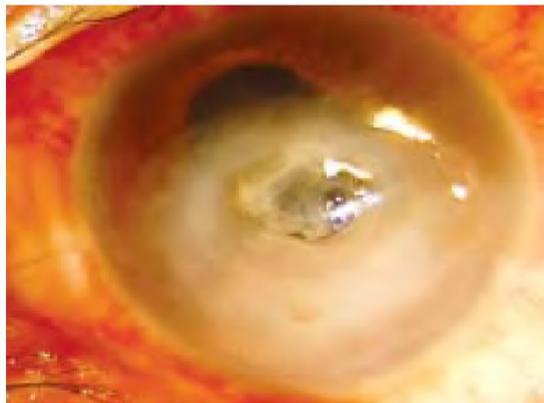
Komplikasi

Ulkus kornea yang melibatkan lamella superfisial umumnya sembuh dengan berbagai tingkat jaringan parut tergantung pada tingkat keparahan peradangan. Namun, jika infeksiya parah, mungkin ada penipisan, pembentukan sikatriks, descemetocel, ectatic atau perforasi. Kekeruhan kornea tergantung pada kedalaman ulserasi kornea, berbagai jenis kekeruhan kornea dapat terjadi yaitu, nebular, makula (keterlibatan > 50%) atau leukomatososa (keterlibatan > 75%).

1. Descemetocel

Beberapa ulkus kornea, terutama karena pneumokokus meluas dengan cepat sehingga seluruh ketebalan kornea kecuali membran Descemet atau beberapa lamella kornea yang terisolasi terhindar. Membran Descemet seperti membran elastis lainnya memberi ketahanan terhadap proses

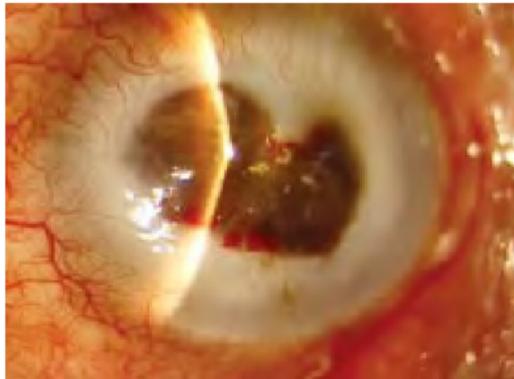
inflamasi, tetapi tidak mampu menahan tekanan intraokular dan karenanya herniasi melalui ulkus kornea sebagai membran transparan yang disebut descemetocoele atau keratocoele (Gambar 4). Ini sering dikelilingi oleh cincin cicatricial putih dan di bawah pengaruh peningkatan tekanan intraokular akhirnya dapat pecah.



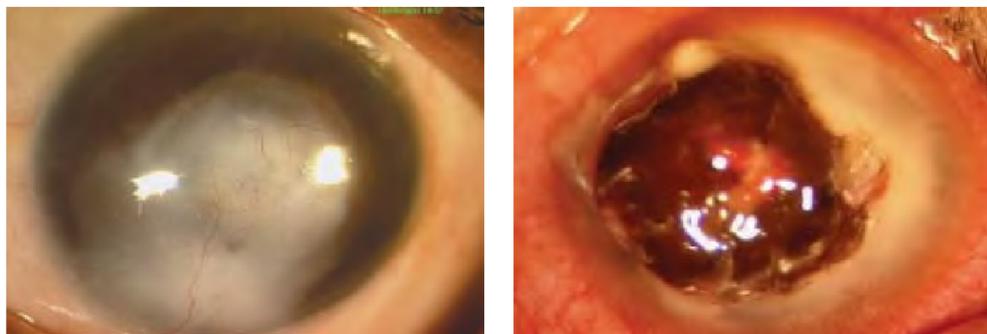
Gambar 4. Descemetocoele disertai perforasi (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)

2. Perforasi. Perforasi ulkus kornea terjadi karena aktivitas tiba-tiba seperti batuk, bersin, mengejan atau kejang otot orbicularis. Peningkatan tekanan intraokular terjadi karena manuver ini sehingga dasar ulkus yang tipis bocor. Ketika ulkus mengalami perforasi, air tiba-tiba keluar dan tekanan intraokular turun setingkat atmosfer. Selanjutnya, diafragma iris lensa bergerak maju dan melekat ke belakang kornea. Karena penurunan tekanan intraokular, rasa sakitnya berkurang; perluasan ulkus berkurang dan proses pembentukan skar dimulai. Jika perforasi kecil, iris menempel ke bagian belakang kornea, adhesi dari iris dan jaringan parut terbentuk yang disebut sebagai "pseudocornea" (Gambar 5). Hal ini memungkinkan ruang anterior terbentuk dan dikeluarkan cairan. Jika perforasi besar, iris keluar dari lokasi perforasi; dalam kasus prolaps iris yang lama, terjadi deposisi fibrin dan eksudat di

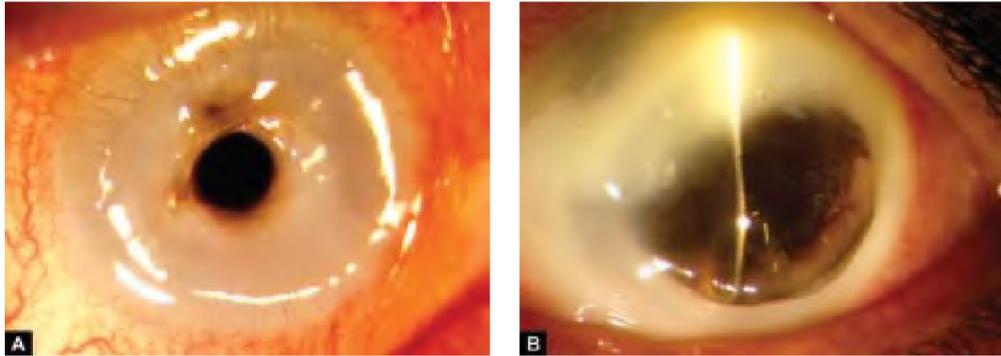
permukaan, penipisan stroma iris dan epitel pigmen hitam menjadi terlihat. Dengan demikian adhesi iris ke bagian belakang kornea, yang terjadi setelah ulkus kornea berlubang, disebut sebagai *corneo-iridic scar* (Gambar 6). Dalam perforasi yang sangat besar, hanya tepi kornea kecil yang tersisa dan prolaps total iris dan lensa dapat terjadi. Jika perforasi terjadi tiba-tiba, ligamentum suspensori lensa bocor, menyebabkan subluksasi lensa, dislokasi anterior dan ekspulsi spontan lensa dan cairan vitreus melalui perforasi. (Gambar 7)



Gambar 5. Perforasi kornea dengan formasi pseudocornea (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)



Gambar 6. *Corneo iridic scar* (kiri) dan Perforasi besar dengan *corneal melting* (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)



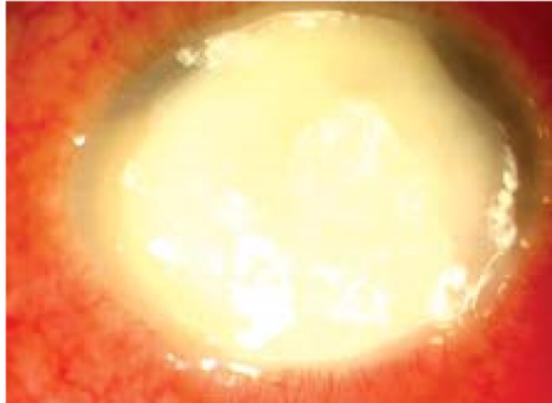
Gambar 7. Perforasi menyebabkan ekspulsi spontan lensa dan vitreous. (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)

3. Fistula Kornea Jika perforasi terjadi di dekat batas pupil, iris menjadi melekat pada bagian belakang kornea dan aperture diisi dengan fibrin dan eksudat. Saat bilik anterior terbentuk, aperture mengalami regangan berulang, sehingga membentuk fistula kornea (Gambar 8).



Gambar 8. Fistula kornea (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)

4. Endoftalmitis Organisme, yang menyebabkan ulserasi kornea, dapat memperoleh akses ke bagian dalam mata sebagai akibat perforasi dan menyebabkan iridocyclitis purulen, endoftalmitis (Gambar 9) dan bahkan panophthalmitis. (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)



Gambar 9. Endoftalmitis (Sharma, N, Rasik B Vajpayee, 2008)

Penatalaksanaan

Ulkus kornea adalah keadaan darurat yang harus segera ditangani oleh spesialis mata agar tidak terjadi cedera yang lebih parah pada kornea.

1. Penatalaksanaan non-medikamentosa:
 - a. Jika memakai lensa kontak, dilepaskan secepatnya;
 - b. Jangan memegang atau menggosok-gosok mata yang meradang;
 - c. Mencegah penyebaran infeksi dengan mencuci tangan sesering mungkin dan mengeringkannya dengan handuk atau kain yang bersih;
 - d. Menghindari asap rokok, karena dengan asap rokok dapat memperpanjang proses penyembuhan luka.
2. Penatalaksanaan medikamentosa: Penatalaksanaan ulkus kornea harus dilakukan dengan pemberian terapi yang tepat dan cepat sesuai dengan kultur serta hasil uji sensitivitas mikroorganisme penyebab. Adapun obat-obatan antimikrobia yang dapat diberikan berupa:
 - a. Antibiotik. Antibiotik yang sesuai dengan kuman penyebabnya atau yang berspektrum luas diberikan dapat berupa salep, tetes atau injeksi

subkonjungtiva. Pada pengobatan ulkus sebaiknya tidak diberikan salep mata karena dapat memperlambat penyembuhan dan dapat menimbulkan erosi kornea kembali. Berikut ini contoh antibiotik: Sulfonamide 10-30%, Basitrasin 500 unit, Tetrasiklin 10 mg, Gentamisin 3 mg, Neomisin 3,5-5 mg, Tobramisin 3 mg, Eritromisin 0,5%, Kloramfenikol 10 mg, Ciprofloksasin 3 mg, Ofloksasin 3 mg, Polimisin B 10.000 unit.

- b. Anti jamur. Terapi medikamentosa di Indonesia terhambat oleh terbatasnya preparat komersial yang tersedia. Berdasarkan jenis keratomitosis yang dihadapi bisa dibagi: a. Jamur berfilamen: topikal amphotericin B, Thiomerosal, Natamicin, Imidazol; b. Ragi (yeast): Amphotericin B, Natamicin, Imidazol, Micafungin 0,1% tetes mata^{14,15}; c. Actinomyces yang bukan jamur sejati: golongan sulfa, berbagai jenis antibiotik.
- c. Anti Viral. Untuk herpes zoster pengobatan bersifat simptomatik diberikan steroid lokal untuk mengurangi gejala, sikloplegik, antibiotik spektrum luas untuk infeksi sekunder, analgetik bila terdapat indikasi serta antiviral topika berupa salep asiklovir 3% tiap 4 jam.
- d. Anti acanthamoeba. Dapat diberikan poliheksametilen biguanid + propamidin isetionat atau salep klorheksidin glukonat 0,02%.

Obat-obatan lainnya yang dapat diberikan yaitu:

- 1. Sulfas atropin sebagai salep atau larutan. Kebanyakan dipakai sulfas atropin karena bekerja lama 1-2 minggu. Efek kerja sulfas atropin: 1. Sedatif, menghilangkan rasa sakit. 2. Dekongestif, menurunkan tanda-tanda radang. 3. Menyebabkan paralysis M. siliaris dan M. konstriktor pupil. Dengan lumpuhnya M. siliaris mata tidak mempunyai daya akomodasi sehingga mata dalam keadaan istirahat. Dengan lumpuhnya M.

konstriktor pupil, terjadi midriasis sehingga sinekia posterior yang ada dapat terlepas dan dapat mencegah pembentukan sinekia posterior yang baru.

2. Skopolamin sebagai midriatika.
3. Analgetik. Untuk menghilangkan rasa sakit, dapat diberikan tetes pantokain, atau tetrakain tetapi jangan sering-sering.

Dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa pemberian *nerve growth factor* (NGF) secara topikal menginisiasi aksi penyembuhan luka pada ulkus kornea yang disebabkan oleh trauma kimia, fisik dan iatrogenik serta kelainan autoimun tanpa efek samping.

3. Penatalaksanaan bedah:
 - a. Flap Konjungtiva. Tujuan dari flap konjungtiva adalah mengembalikan integritas permukaan kornea yang terganggu dan memberikan metabolisme serta dukungan mekanik untuk penyembuhan kornea. Flap konjungtiva bertindak sebagai patch biologis, memberikan pasokan nutrisi dan imunologi oleh jaringan ikat vaskularnya. Indikasi yang paling umum penggunaan flap konjungtiva adalah dalam pengelolaan ulkus kornea persisten steril.
 - b. Transplantasi Membran Amniotik (AMT). AMT banyak digunakan sebagai metode untuk merekonstruksi permukaan mata yang rusak dan untuk memicu penyembuhan berbagai kondisi kornea, konjungtiva, dan kelopak mata, termasuk ulkus kornea. AMT akan dibahas lebih khusus pada bab selanjutnya.
 - c. Keratoplasti. Merupakan jalan terakhir jika penatalaksanaan diatas tidak berhasil. Indikasi keratoplasti: 1. Dengan pengobatan tidak sembuh; 2.

Terjadinya jaringan parut yang mengganggu penglihatan; 3. Kedalaman ulkus telah mengancam terjadinya perforasi. Ada dua jenis keratoplasti yaitu:

- Keratoplasti penetrans, berarti penggantian kornea seutuhnya.
- Keratoplasti lamelar, berarti penggantian sebagian dari kornea.

Keratoplasti endotel menawarkan keuntungan yang berbeda dalam hal hasil visual dan sayatan lebih kecil. Sebuah penelitian terkini menyatakan bahwa pemberian terapi tambahan berupa fototerapi laser argon sangat berguna dalam pengobatan ulkus kornea. (Weiner G., 2012) (Farida Y., 2015) (Fuentes et al, 2018)

II.3. Sejarah Transplantasi Membran Amnion

Membran amniotik (AM) pertama kali digunakan secara terapeutik oleh JW Davis untuk transplantasi kulit pada tahun 1910. Sedangkan dalam bidang oftalmologi, penggunaan pertama AMT dilakukan oleh De Rotth pada tahun 1940 yang menggunakan membran amniotik dalam operasi mata dalam upaya merekonstruksi permukaan mata pada pasien dengan symblepharon dan melaporkan keberhasilan parsial dalam pengobatan cacat epitel konjungtiva. Pada 1995 dan setelahnya, Dr. Scheffer Tseng dan banyak rekannya mengembangkan aplikasi klinis menggunakan AMT untuk rekonstruksi permukaan mata kornea yang rusak parah dalam model kelinci. (Dua et al, 2016) (Salman, AG., 2010) (Arifuzzaman, 2018)

Sejak studi eksperimental, AMT telah digunakan untuk berbagai jenis lesi mata seperti cacat epitel kornea persisten, ulkus kornea neurotropik, kebocoran blebs setelah operasi glaukoma, operasi pterigium, rekonstruksi permukaan konjungtiva, keratopati bulosa, luka bakar termal atau kimia, rekonstruksi permukaan mata, rekonstruksi permukaan mata dengan atau

tanpa pencangkakan sel induk limbal dan pada pasien dengan pemfigoid cicatricial okular atau sindrom Stevens Johnson. (Dua et al, 2016)(Akbari et al, 2017)

Definisi

Membran amnion merupakan selaput avaskular unik yang memisahkan ibu dari janin: lapisan dalam plasenta yang berfungsi menyediakan lingkungan inkubasi yang mempromosikan diferensiasi seluler dan menyediakan penghalang imunologis untuk mencegah penolakan benda asing. Sepasang membran transparan namun tangguh, yang menahan embrio yang sedang berkembang (dan kemudian janin) hingga tak lama sebelum kelahiran. Fungsi utama membran amniotik adalah untuk melindungi janin dari cedera, anti-inflamasi, anti-jaringan parut, anti-angiogenik. Amnion bersifat avaskular dan merupakan membran tembus cahaya yang terdiri dari lapisan dalam sel-sel epitel yang ditanam pada membran basement. Amnion terbuat dari Kolagen I, III, IV, V dan VII, laminin dan fibronectin dengan IV, VII, laminin, dan fibronectin juga ditemukan pada konjungtiva dan kornea. (Dua et al, 2016) (Salman, AG., 2010) (Murri, et al, 2018)

II.4. Histologi Membran Amnion

Membran janin terdiri dua lapisan, lapisan korion terluar dimana vascular dan kontak dengan dinding Rahim, dan amnion yang avascular, terletak didalam setelah korion dan kontak dengan cairan amnion. Selaput ketuban berbagi asal sel yang sama dengan janin (sel telur yang dibuahi). Secara embriologis, AM, bersama-sama dengan plasenta, diturunkan dari epiblast-massa sel luar-sedangkan janin diturunkan dari massa sel dalam. AM memiliki ketebalan 0.02-0.5mm. Sejumlah mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan aksi biologis AM

dalam memodulasi penyembuhan luka dewasa ke arah janin dengan anti peradangan, anti scarring dan anti angiogenesis. (Dua et al., 2016) (Liu et al., 2010) (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014)

Struktur Amnion

AM terdiri dari lima lapisan dari dalam ke luar: (a) satu lapisan epitelium koloidal yang sangat aktif secara metabolik; (B) membran basement tipis; (c) lapisan padat yang terbuat dari serat-serat khusus kurang sel; (D) jaringan longgar retikulum yang mengandung fibroblas, yang disebut lapisan fibroblast; dan (e) lapisan spons bundel bergelombang yang dipenuhi musin, yang membentuk hubungan dengan korion. (Gambar 10-11)

Matriks. Lamina basal amnion mengandung sejumlah besar proteoglikan yang kaya akan heparin sulfat. Amion mengandung sejumlah besar kolagen, hyaluronan dan sebagian besar proteoglikan yang lebih kecil seperti biglycan dan decorin, dengan decorin yang lebih dominan dari keduanya, dan terletak dekat dengan fibril kolagen. Kolagen tipe I, III, IV, V dan VII, laminin dan fibronectin telah diidentifikasi dalam membran basement amnion dan amnion stroma. Kemiripan antara komponen kolagen laminin-1, laminin-5, fibronectin dan tipe VII dari membran basal konjungtiva, kornea, dan membran amniotik telah dibuktikan. Komponen α -subchain kolagen IV telah terbukti serupa antara membran amnion dan konjungtiva tetapi berbeda antara membran amnion dan kornea. (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014)

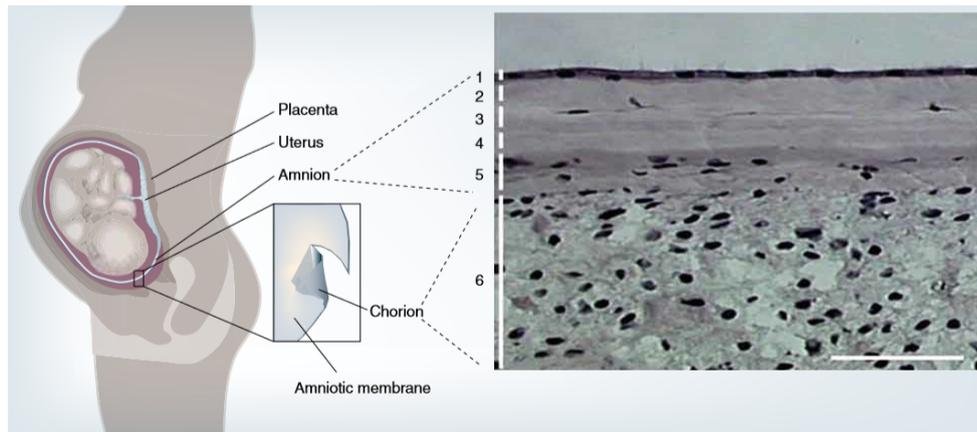
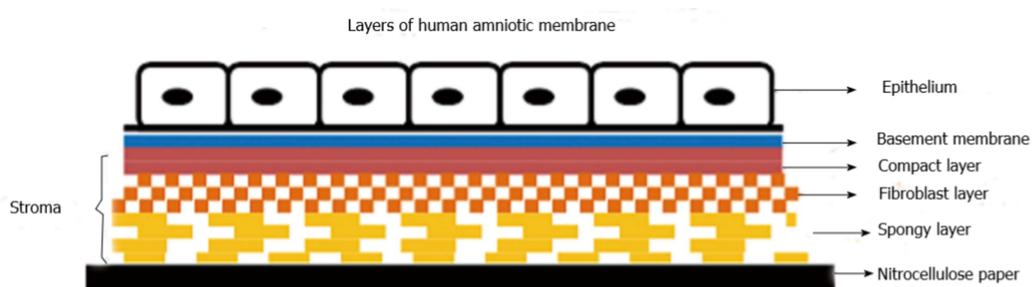


Figure 1. The amniotic membrane in the uterus and its histology. The placental membrane consists of the outer chorion (depicted in dark grey) and the inner amniotic membrane (depicted in light grey). Histologically, amniotic membrane is composed of (1) a monolayer of simple epithelium with a basement membrane, and an avascular stroma, which can further be subdivided into (2) compact, (3) fibroblast, (4) sponge and (5) reticular layers. Amniotic membrane is fused with (6) the cytotrophoblast layer of the chorion.

Gambar 10. Struktur Membran Amnion (Liu et al., 2010)

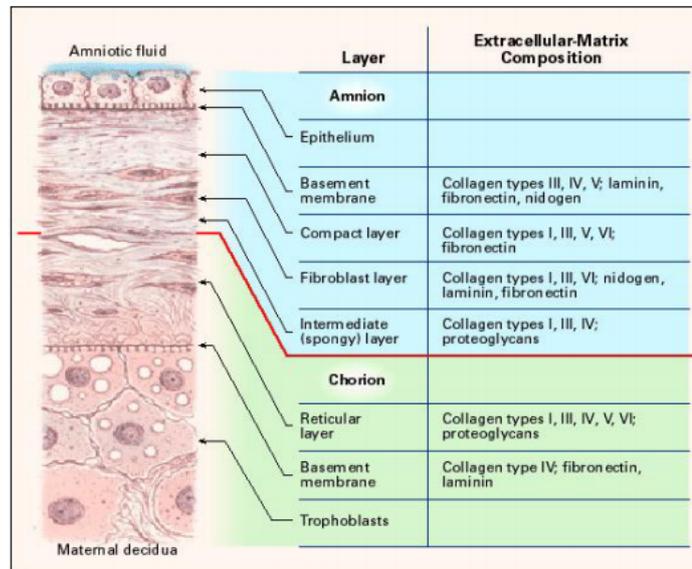


Gambar 11. Lapisan Membran Amnion (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014)

Komposisi Amnion

1. Enzim. Enzim penting yang terlibat dalam sintesis prostaglandin seperti fosfolipase, prostaglandin sintase, dan siklo-oksigenase. Prostaglandin dehydrogenase, enzim yang menonaktifkan prostaglandin, juga telah ditunjukkan. Secretory leukocyte protease inhibitor, inhibitor poten leukocyte elastase manusia, telah dibuktikan dalam cairan ketuban manusia dan pada membran amniotik. Konsentrasi mereka dapat diregulasi dengan mengekspos sel amniotik ke IL-1a, IL-1b, dan TNFa.

2. Sitokin. IL-6 dan IL-8 adalah sitokin dominan yang terkait dengan sel amnion. Ekspresi sitokin ini meningkat di hadapan IL-1 β , TNF α dan lipopolysaccharide bakteri. IL-10 dan IL-1RA (antagonis reseptor), baik sitokin anti-inflamasi, telah ditunjukkan dalam sel epitel dan mesenchymal amnion. (Tighe et al, 2017)
3. Faktor Pertumbuhan. Studi pada membran amniotik manusia telah mengungkapkan keberadaan EGF, TGF α , KGF, HGF, bFGF, TGF- β 1, dan - β 2 oleh RT-PCR untuk mRNA dan oleh ELISA untuk produk protein. TGF- β 3 dan reseptor faktor pertumbuhan KGFR dan HGFR juga dideteksi oleh RT-PCR. Level yang lebih tinggi dari berbagai faktor pertumbuhan ditemukan dalam membran amniotik dengan epitel daripada tanpa epitel, menunjukkan asal epitel untuk faktor-faktor pertumbuhan ini. Faktor neurotropik seperti NGF (faktor pertumbuhan saraf) juga telah ditunjukkan pada membran amniotik dan cairan amniotic.
4. Metalloproteases dan Inhibitor dari Metalloproteases. Penghambat jaringan metalloproteases (TIMPS) telah terbukti diproduksi oleh kedua sel epitel amnion dan sel mesenchymal. Kehadiran jaringan metalloproteases (TMPS) juga telah ditunjukkan dalam cairan ketuban dan membran amnion, di mana mereka dapat bermain peran dalam mekanisme kelahiran manusia dan dalam pengaturan respon *host* terhadap infeksi intrauterine. (Dua et al., 2016)



Gambar 12. Komposisi Amnion (Niknejad et al., 2008)

II.5. Mekanisme Kerja Membran Amnion

AM bertindak sebagai perban biologis dan melindungi regenerasi epitel dari gesekan yang dihasilkan oleh gerakan kelopak mata, terutama penting dalam kasus entropion, trichiasis, keratinisasi margin kelopak mata/ konjungtiva palpebral atau kelainan kelopak lain yang dapat merusak epitel, misalnya, trachoma, SJS, pemphigoid cicatricial ocular (OCP), dan lain-lain. AM selain mengurangi keseimbangan permukaan mata hingga penyembuhan, juga mengurangi gejala subyektif dari rasa sakit dan ketidaknyamanan terutama ketika ditanamkan pada daerah terdalam dari kornea. Ini dikaitkan dengan efek mekanis murni dan bukan karena mediator biologis yang ada dalam membran, seperti yang ditunjukkan secara elegan oleh Lee et al dalam penelitian eksperimental pada kelinci di mana aplikasi cairan amniotik pada korundus meningkatkan sensitivitas kornea dan regenerasi saraf yang meningkat. (Le, 2019)

- Meningkatkan epitelisasi. Membran basal AM sangat mirip dengan konjungtiva dan kornea terutama berkaitan dengan komposisi kolagennya. Dengan demikian berfungsi sebagai substrat di mana sel-sel epitel dapat tumbuh dengan mudah. Empat efek utama pada regenerasi epitel kornea telah dijelaskan: (1) mendorong migrasi sel epitel; (2) penguatan adhesi sel epitel basal; (3) meningkatkan diferensiasi sel epitel; dan (4) Pencegahan apoptosis. Sifat-sifat ini membuatnya cocok untuk digunakan dalam kasus cacat epitel *nonhealing* atau persisten dari permukaan mata, terutama kornea. (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014) (Yanoff, 2019) (Wu et al, 2015)
- Sifat anti-fibrotik dan anti-inflamasi. Asam hialuronat janin merupakan komponen penting dari matriks stroma AM. Selain itu, menghambat proliferasi fibroblas kornea, limbal dan konjungtiva. Diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas juga dihambat, sehingga mengurangi jaringan parut setelah operasi pterigium dan rekonstruksi permukaan okular. Matriks stroma AM memberikan efek antiskar langsung pada fibroblas jaringan okular dengan menekan pensinyalan TGF-B pada fase transkripsi. Efek supresi dari pensinyalan TGF-B tidak hanya penting dalam mencegah pembentukan bekas luka, tetapi juga secara fisiologis penting dalam mempertahankan fenotipe keratosit normal. (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014) (Yokogawa, et al 2014) (Cheng et al, 2014)
- Efek anti-inflamasi AM didorong oleh penghambatan ekspresi sitokin proinflamasi dari permukaan okular yang rusak, misalnya interleukin (IL)1a, IL-2, IL-8, interferon- γ , faktor nekrosis tumor- β , fibroblast dan faktor pertumbuhan. Selain efek anti-inflamasi yang dimediasi secara kimia,

Shimmura et al juga menunjukkan efek yaitu sel-sel inflamasi terjebak dan mengalami apoptosis dalam matriks AM. (Finger, 2018)

- Sifat anti-angiogenik. Selain sifat anti-inflamasi yang menghambat proliferasi pembuluh darah baru, efek anti-angiogenik spesifik juga dianggap berasal dari AM. Ini telah terbukti disebabkan oleh produksi beberapa bahan kimia anti angiogenik yang kuat termasuk trombospondin-1, endostatin dan keempat penghambat jaringan metalloproteases (TIMP-1,2 3 dan 4). Meskipun bermanfaat dalam sebagian besar situasi, efek anti-angiogenik AM perlu diingat dan diseimbangkan terhadap manfaat potensial lainnya ketika menggunakannya dalam defisiensi sel induk limbal yang terkait dengan iskemia limbal, yaitu pada cedera kimiawi permukaan okular. (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014)
- Anti-mikroba. Sebuah tinjauan literatur mengungkapkan laporan yang saling bertentangan tentang sifat anti-mikroba dari AM. Pasien luka bakar yang diobati dengan AM telah terbukti mengalami penurunan jumlah bakteri dan pengendalian infeksi. Efek antibakteri telah ditunjukkan terhadap cocci gram positif termasuk streptococci dan Staphylococcus aureus serta basil gram negatif termasuk Escherichia coli dan Pseudomonas aeruginosa. Efek antibakteri ini telah dikaitkan dengan adanya beberapa faktor anti-mikroba dalam cairan ketuban termasuk baktrikidin, beta-lisin, lisozim, transferin dan imunoglobulin. Namun peneliti lain percaya bahwa AM tidak hanya mengandung zat antimikroba kimiawi, tetapi hanya merupakan penghalang efektif terhadap infeksi karena kemampuannya untuk melekat erat pada permukaan yang mendasarinya. Karakteristik penting lain dari AM manusia adalah kurangnya ekspresi antigen histokompatibilitas utama HLA-A,B, atau

antigen DR. Sehingga penolakan imunologis setelah transplantasi tidak terjadi dan menyingkirkan kebutuhan untuk menekan kekebalan. Selain itu, struktur transparan dan kemampuan pertahanan yang lama menjadikan AM sebagai substrat yang ideal untuk transplantasi permukaan mata. (Malhotra, C., Arun K Jain, 2014) (Murgova et al, 2015)

- Anti Nyeri. Pengurangan nyeri yang cepat oleh AM diamati secara klinis dalam mengobati luka bakar kimiawi (io, keratitis bakterial parah, SJS dengan atau tanpa nekrolisis epitel toksik (TEN)), tahap akut keratopati bulosa. Selain itu, baru-baru ini penyisipan selembur AM *cryopreserved* juga telah terbukti mengurangi rasa sakit yang sering terjadi selama terapi iradiasi untuk tumor mata. Ini bisa menjadi faktor penting dalam memilih AM daripada autograft konjungtiva untuk operasi pterygium. (Liu et al., 2010)

Sebagian besar efek menguntungkan dari AM dikaitkan dengan biomolekul, seperti fibronektin, faktor pertumbuhan hepatosit (HGF), faktor pertumbuhan epidermal (EGF), faktor pertumbuhan dasar fibroblast (bFGF), faktor pertumbuhan transformasi (TGF), dan kolagen tipe I, III, IV, dan V, yang merupakan sumber ampuh dalam regenerasi kornea. Biomolekul-biomolekul bergabung untuk memfasilitasi migrasi, adhesi, dan diferensiasi epitel kornea, serta mencegah apoptosis. AM menurunkan regulasi sitokin permukaan sel seperti CD80, CD86, dan antigen histokompatibilitas kompleks kelas 2 utama, yang merupakan modulator respons imun. Selain itu, sitokin proinflamasi yang disekresikan, seperti tumor necrosis factor-alpha dan IL-6 berkurang, sementara sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 diregulasi secara teratur. Hal ini, pada gilirannya, mengurangi peradangan, sementara pengurangan TGF-1 dan TGF-2

menghambat fibrosis. Mekanisme ini bergabung untuk meningkatkan penyembuhan luka dan regenerasi (Gambar 13) (Murri et al, 2018).

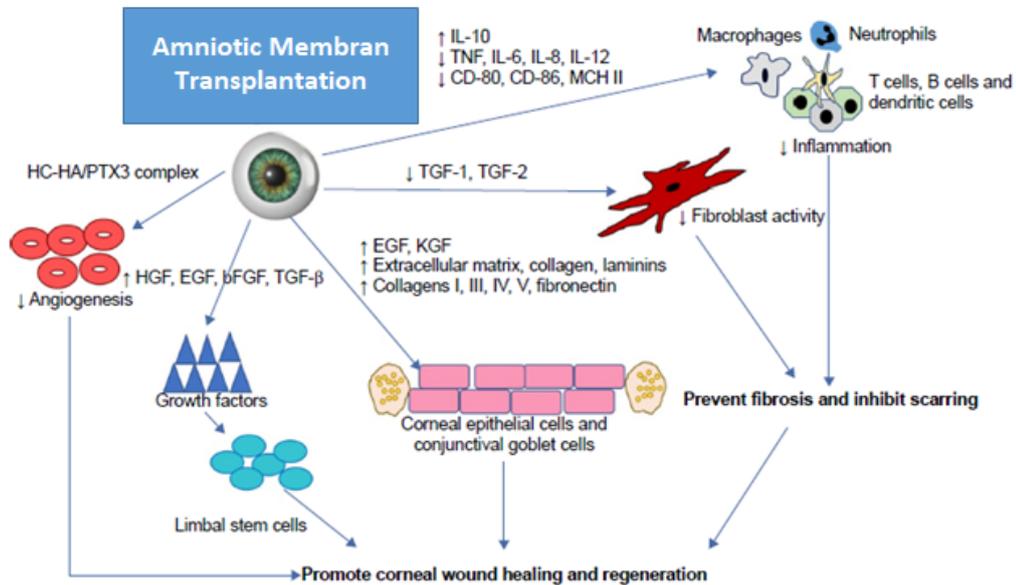


Figure 1 Proposed mechanism of AMEED role in promoting wound healing.
Abbreviations: AMEED, amniotic membrane extract eye drops; bFGF, basic fibroblast growth factor; EGF, epidermal growth factor; HGF, hepatocyte growth factor; IL, interleukin; KGF, keratinocyte growth factor; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

Gambar 13. Mekanisme kerja AMT (Murri et al, 2018)

II.6. Indikasi Klinik Penggunaan AMT

Indikasi transplantasi membrane amnion dapat diringkas secara singkat menjadi empat kategori utama;

1. Cacat epitel persisten (PED). AMT telah terbukti efektif dalam berbagai etiologi PED, termasuk ulkus neurotropik, sindrom mata kering, defek keratektomi superfisial persisten, dan luka bakar kimia refraktori. Selain itu, kondisi seperti konjungtivitis vernal dengan ulkus dan keratitis ulseratif perifer yang gagal merespon terapi tradisional telah berhasil ditangani dengan AMT. (Collier, C., 2014)

2. Keratitis menular. Dalam kasus keratitis infeksi yang parah, AMT telah terbukti menjadi pilihan yang efektif. AMT telah terbukti mengurangi rasa sakit dan memungkinkan untuk pemberian steroid topikal lebih awal pada ulkus bakteri. Hasil serupa telah ditunjukkan dalam kasus keratitis jamur, termasuk kasus parah dengan perforasi yang akan terjadi. (Collier, C., 2014)
3. Perlindungan permukaan mata / anti-cicatrization. AMT sangat cocok berfungsi sebagai perban biologis dalam kasus perlindungan permukaan dan antisikatriks. Dalam kasus luka bakar kimia dan sindrom Steven-Johnson, AM dapat berfungsi untuk mengurangi rasa sakit, sementara mengurangi peradangan dan menurunkan pembentukan parut. AMT telah digunakan untuk menstabilkan permukaan mata, memicu penyembuhan, dan mengurangi rasa sakit pada kasus-kasus keratopati bulosa. (Collier, C., 2014)
4. Rekonstruksi permukaan mata. Hasil awal menunjukkan peningkatan tingkat kekambuhan dengan AM dalam penghilangan dan rekonstruksi pterigium. Namun, kemajuan dalam teknik sekarang menunjukkan tingkat kekambuhan yang sama bila dibandingkan dengan autografs konjungtiva tradisional. AM telah terbukti sangat efektif dalam rekonstruksi kornea setelah pengangkatan neoplasma permukaan mata. AMT telah digunakan untuk meningkatkan penyembuhan dalam kasus pencairan skleral dengan keterlibatan kornea dan skleritis nekrotikans. (Collier, C., 2014) (Röck, et al 2017)

Tabel 2. Indikasi Membran Amnion Sebagai *Graft* Permanen (Liu et al., 2010)

Indikasi Membran Amnion Sebagai <i>Graft</i> Permanen	
<p>Rekonstruksi permukaan kornea :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Defek epitel neurotropik persisten dengan ulserasi - Penipisan steril stroma kornea, descemetocеле, dan perforasi - Keratitis dan skleritis menular - Keratopati bulosa simptomatik - Band keratopathy, skar atau tumor - Defisiensi parsial sel stem limbal 	<p>Rekonstruksi permukaan konjungtiva :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pterigium dan pinguekula - Simblefaron - Rekonstruksi fornix - Konjungtivokalasis - Tumor <p>Dalam hubungannya dengan operasi lain :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autograft konjungtiva limbal untuk defisiensi sel stem total unilateral - Allograft keratolimbal untuk defisiensi sel stem total bilateral - Tenonplasti untuk sclera melt - Glaucoma (trabekulektomi risiko tinggi, kebocoran blebs, tube exposure) - Strabismus

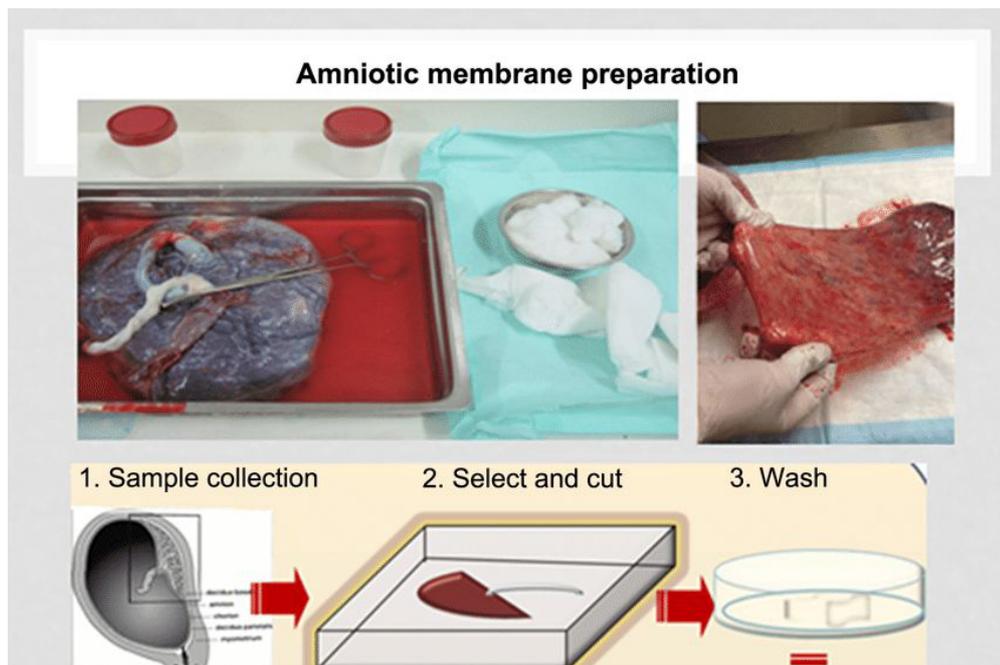
Tabel 3. Indikasi Membran Amnion Sebagai *Patch* Biologis Sementara (Liu et al., 2010)

Indikasi Membran Amnion Sebagai <i>Patch</i> Biologis Temporer
-Defek epitel neurotropik persisten tanpa ulserasi
-Luka bakar kimia/termal akut
-SJS/TEN akut
-Graft kornea risiko tinggi
-Keratitis post infeksi
-Erosi epitel rekuren
-Keratektomi superfisial untuk menghilangkan epitel abnormal, skar atau kalsium

II.7. Persiapan Membran Amnion

Membran amnion diperoleh dari donor yang potensial dalam kondisi steril setelah kelahiran sesar elektif pada pasien yang seronegatif (HIV tipe 1&2, hepatitis B, virus C, *human T lymphoma* virus tipe 1 dan sifilis) dan kasus dengan hasil negatif dimasukkan. Tes serologis dilakukan dengan *enzyme linked immune sorbent assay* (ELISA). Di bawah aliran lamellar, plasenta pertama kali dicuci bebas dari gumpalan darah dengan salin steril. Membran amnion bagian dalam dipisahkan dari sisa korion dengan diseksi tumpul (melalui ruang potensial antara dua jaringan ini) dan dibilas dalam larutan garam steril (2 liter) dan kemudian dalam 4%, 8% dan 10% dimethylsulphoxide (DMSO) fosfat *buffered saline* (PBS) masing-masing selama 5 menit, berturut-turut. Membran kemudian diratakan ke atas kertas nitroselulosa, dengan permukaan membran epitel/basement menghadap ke

atas. Membran amnion kemudian dipotong-potong 2x2cm dan dipasang pada kertas nitroselulosa. *Graft* kemudian disimpan dalam 50µg/ml penisilin, 50µg/ml streptomisin, 100µg/ml neomisin dan 2,5µg/ml amphotericin B dengan larutan garam seimbang pada + 4°C selama dua minggu. Adapun teknik kriopreservasi lain melibatkan cryomedium (gliserin: media DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) 1: 1), dengan suhu penyimpanan -75°C hingga -85°C dan waktu penyimpanan maksimum sekitar 12-24 bulan. Membran dapat segera dicairkan saat hendak digunakan pada suhu ruangan selama 10 menit. Jika diperoleh dan dijaga secara profesional, sifat biologis AM dipertahankan, dan sebagai hasilnya, matriks alami ini dapat digunakan untuk menggantikan jaringan stroma yang rusak pada permukaan mata. (Dogru et al., 2003) (Salman AG., 2010) (Al Saadany, 2019) (Mahbod et al, 2014) (Zhou et al, 2019)



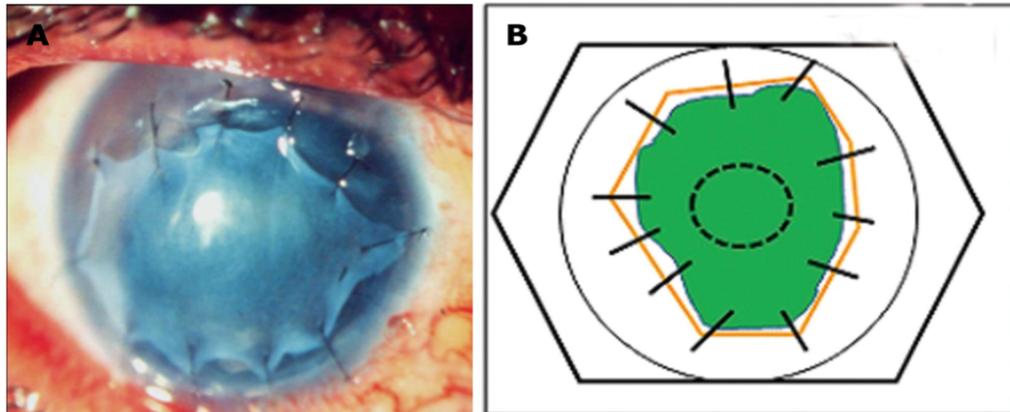
Gambar 14. Persiapan membran amnion (Omran et al, 2016)

II.8. Teknik Operasi AMT

AM yang disediakan pada kertas filter nitroselulosa biasanya berorientasi sisi epitel ke atas, dengan sisi stroma dalam kontak langsung dengan kertas. Permukaan stroma dapat diidentifikasi dengan adanya untaian seperti vitreous yang dapat diambil dengan spons atau forsep yang halus. Tergantung indikasi, digunakan tiga teknik bedah yang dapat digunakan di atas permukaan mata : (Maholtra et al., 2014) (Meller et al., 2011) (Sangwan et al., 2007)

1. Teknik inlay atau graft: AM berperan sebagai membran basalis permanen agar terjadi migrasi dan pertumbuhan epitel kornea. Indikasi utama adalah defek epitel persisten, ulserasi kornea atau untuk menutupi defek setelah eksisi tumor konjungtiva. AM ditempatkan pada epitel sisi atas dan dipangkas agar sesuai dengan ukuran cacat epitel atau stroma yang mendasarinya. Biasanya dijahit ke kornea menggunakan jahitan nilon 10-0 non absorbale dan ke episclera dan konjungtiva menggunakan vicryl 9-0 atau 10-0. Sekitar 1-2 mm epitel kornea didebridasi. Ini memastikan bahwa epitel regenerasi tumbuh di atas membran basal AM, dan akibatnya stroma AM dimasukkan ke dalam jaringan *host* ("graft"). Bergantung pada kedalaman cacat yang mendasarinya, teknik ini dapat digunakan sebagai inlay graft lapisan tunggal di mana lapisan AM tunggal digunakan, atau inlay graft multilayer di mana beberapa lapisan AM ditempatkan ke dasar ulkus, yang diisi tanpa jahitan sebelum *graft* superfisial dijahit ke pinggiran ulkus, sekali lagi setelah depitelisasi daerah berbentuk cincin di sekitar ulkus kornea. Epitel diharapkan tumbuh di atas lapisan paling atas dari *graft* berlapis-banyak ini. Ini juga disebut sebagai teknik berlapis atau mengisi. Pelapisan dapat dilakukan dengan

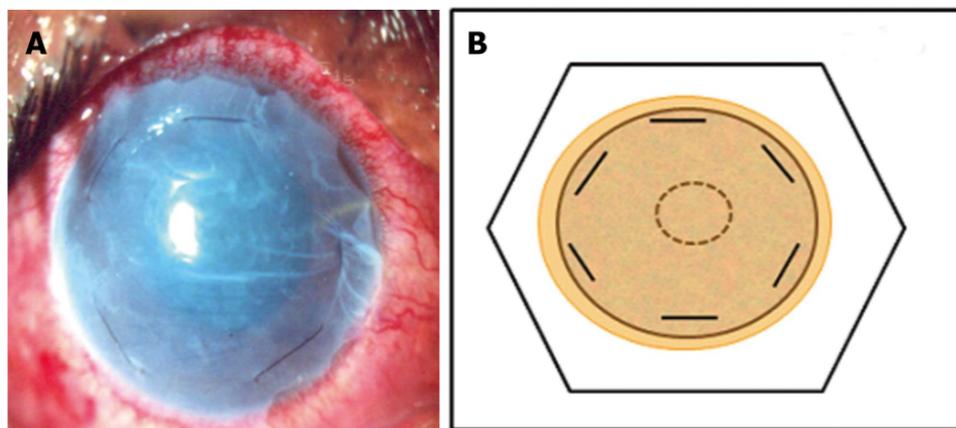
memotong AM menjadi beberapa bagian dan menempatkannya satu di atas satu sama lain atau dengan menggunakan potongan AM yang lebih besar yang berulang kali dilipat (selimut lipat) pada dirinya sendiri. (Maholtra et al., 2014) (Mohammadpur et al, 2016) (Uhlrig et al, 2015)



Gambar 15. Teknik Inlay (Maholtra et al., 2014)

2. Teknik patch atau overlay: AM yang besar ditempatkan sementara pada permukaan mata sebagai patch “alami” menutupi seluruh permukaan kornea. AM dijahit ke permukaan okuler agar lebih besar dari kerusakan yang mendasarinya sehingga epitel hadir di bawah membran. Membran dijahit ke konjungtiva atau episclera sekitarnya menggunakan jahitan vicryl 9-0. Jahitan nilon 10-0 tambahan dapat diterapkan pada kornea perifer untuk memastikan retensi yang berkepanjangan. AM dapat digunakan sisi epitel ke atas atau sisi stroma ke atas sebagai tuan rumah epitel diharapkan tumbuh di bawah membran yang pada dasarnya hanya bertindak sebagai *bandage contact lens* dan *barrier* terhadap sel-sel inflamasi atau protein air mata juga untuk melindungi epitel baru yang rusak dari gaya gesek yang dihasilkan karena gerakan kelopak mata. Dalam situasi ini AM diperkirakan akan terlepas dari permukaan kornea

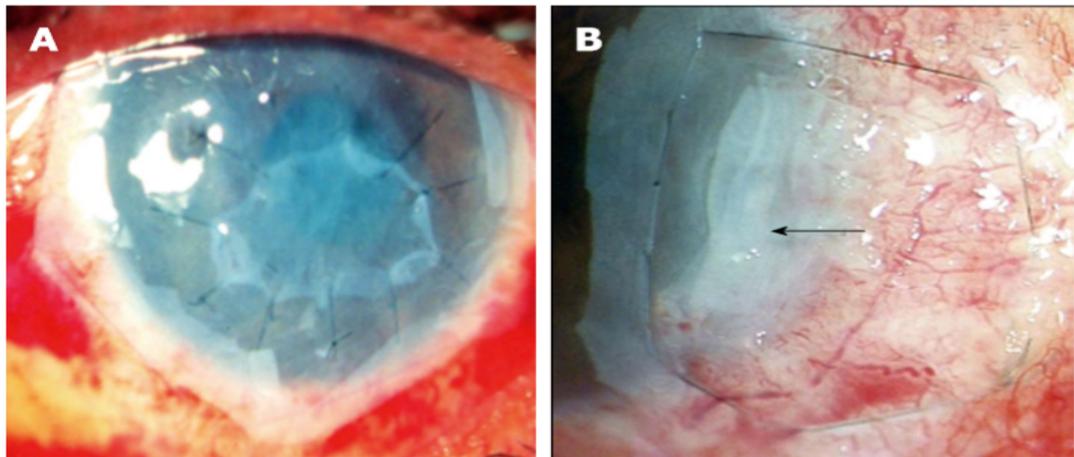
setelah satu atau dua minggu. Indikasi dilakukan teknik ini dari luka bakar akut hingga herpes keratitis akut dan tahap akut sindrom Stevens-Johnson. Dengan indikasi ini, sifat biologis AM, khususnya mekanisme aksi anti-inflamasi, digunakan, meskipun waktu terbatas. Jika penyembuhan luka tertunda, disarankan untuk mengganti patch setiap minggu sampai luka menutup seperti yang diinginkan. Orientasi AM hanya memainkan peran kecil dengan prosedur bedah ini: dalam banyak kasus AM melekat secara longgar di ruang episkleral atau konjungtiva bulbar menggunakan 8-0 jahitan vicryl monofilamen dianggap cukup. (Maholtra et al., 2014) (Mohammadpur et al, 2016)



Gambar 16. Teknik Overlay (Maholtra et al., 2014)

3. Teknik gabungan (inlay dan overlay/teknik *sandwich*): Kombinasi dari keduanya yang dijelaskan di atas dan digunakan terutama pada gangguan serius pada permukaan mata seperti ulserasi kornea yang dalam dan luas, atau dalam revisi bedah. Dua atau lebih lapisan AM digunakan dalam teknik ini, dengan lapisan/lapisan yang lebih kecil bertindak sebagai graft dan lapisan luar yang lebih besar bertindak

sebagai *patch*. Epitel diharapkan tumbuh di bawah *patch* tetapi di atas graft inlay paling atas. Ketersediaan lem fibrin untuk penggunaan oftalmik dalam banyak kasus telah menggantikan penggunaan jahitan, dan AM dapat melekat pada permukaan mata menggunakan lem fibrin rekombinan. Ini mengurangi waktu operasi dan juga meningkatkan kenyamanan pasien. Tujuan utama dari onlay adalah untuk melindungi inlay dan memicu epitelisasi. Metode ini disukai karena tingkat keberhasilannya yang tinggi (65%-80%), dan tingkat kekambuhan yang rendah (20%-35%). membran amniotik sebagai substrat dan pembawa kultur. (Maholtra et al., 2014) (Meller et al., 2011) (Sangwan et al., 2007) (Mohammadpur et al, 2016)



Gambar 17. Teknik Gabungan (sandwich) (Maholtra et al., 2014)

AM baru-baru ini dideskripsikan sebagai substrat kultur untuk ekspansi epitel permukaan okular secara *ex vivo*. Di sini AM berfungsi sebagai biomatrix dan ditempatkan pada permukaan mata bersama dengan sel-sel yang dibiakkan. Teknik ini terutama digunakan untuk mengobati defisiensi *stem cell* limbal, tetapi

juga dalam rekonstruksi cacat permukaan utama mata luar. (Maholtra et al., 2014).

II.9. Komplikasi AMT

Pada periode pasca operasi seseorang mungkin menemukan pembentukan hematoma di bawah membran. Darah biasanya terserap atau mungkin perlu drainase jika berlebihan dengan membuat lubang kecil di graft. Kadang-kadang, residu subepitel membran dapat bertahan dalam beberapa kasus dan secara tidak sengaja mengaburkan penglihatan. Insiden infeksi mikroba pasca-AMT sebesar 1,6%. Nilai ini jauh lebih rendah dari 8% yang dilaporkan dengan penggunaan AM segar. Organisme Gram-positif yang paling sering dilaporkan. Gabler et al. melaporkan sebuah kasus hypopyon steril setelah AMT diulang telah dikaitkan dengan terapi siprofloksasin. Kunci untuk mengurangi komplikasi pasca operasi adalah pemilihan donor dan penerima yang cermat dan mempertahankan standar jaminan kualitas yang tinggi. (Sangwan et al., 2007) (Alio et al, 2015)

Ekspansi ex vivo sel epitel pada AM. Salah satu aplikasi AM yang lebih baru dan menarik telah digunakan sebagai pembawa untuk sel limbal yang dikultur untuk prosedur rekonstruksi permukaan okuler. Sekarang diterima bahwa epitel permukaan beregenerasi dari sel induk progenitor yang berlokasi di limbus (kornea) atau percabangan (konjungtiva), dari mana sel-sel baru bermigrasi dan berbeda menjadi sel anak. (Sangwan et al., 2007)

II.10. Penggunaan AMT pada Ulkus Kornea

Bukti dari studi yang ada menunjukkan bahwa AMT digunakan sendiri atau sebagai tambahan untuk operasi, dapat mendorong penyembuhan berbagai gangguan kornea. Tingkat penyembuhan berkisar antara 45%-100%, dengan pemulihan permukaan kornea, penurunan nyeri, peradangan, jaringan parut, dan vaskularisasi. Dalam beberapa kasus, penglihatan dan penampilan dari mata juga meningkat. Tingkat keberhasilan bervariasi, sebagian besar karena tingkat kerusakan mata. Temuan penelitian menunjukkan bahwa perforasi kornea atau lelehan kornea sentral membutuhkan penetrasi keratoplasti (PK) atau tindakan bedah lainnya, meskipun AMT dapat digunakan bersama dengan teknik tersebut untuk menstabilkan permukaan mata. (BlueCross Blue Shield of Kansas City, 2015) (Setyowati et al, 2019)

AMT umumnya dianggap sebagai prosedur yang aman. Pada kondisi yang jarang, AM dapat larut sebelum terjadi epitelisasi kornea, yang menyebabkan kegagalan cangkok (*graft*). Selain itu, perforasi kornea yang sudah ada sebelumnya dapat menyebabkan kegagalan *graft*. Satu studi mengaitkan transplantasi berulang AM dari *host* yang sama diikuti terjadinya iritasi hipopion. Reaksi ini dianggap sebagai respons imunologis lokal, yang merespons pengobatan kortikosteroid. Meskipun jaringan yang ditransplantasikan diuji untuk sejumlah agen infeksius dan tidak ada penelitian yang menunjukkan infeksi yang berhubungan dengan transplantasi jaringan, kemungkinan penularan agen infeksius dari jaringan donor ke penerima tetap menjadi pertimbangan keamanan. (BlueCross Blue Shield of Kansas City, 2015)

1. Kriteria Penggunaan Amnion

Bukti dari studi yang ada menunjukkan bahwa AMT digunakan sendiri atau sebagai tambahan untuk operasi, dapat mendorong penyembuhan berbagai gangguan kornea. Tingkat penyembuhan berkisar antara 45%-100%, dengan pemulihan permukaan kornea, penurunan nyeri, peradangan, jaringan parut, dan vaskularisasi. Dalam beberapa kasus, penglihatan dan penampilan dari mata juga meningkat. Tingkat keberhasilan bervariasi, sebagian besar karena tingkat kerusakan mata. Temuan penelitian menunjukkan bahwa perforasi kornea atau lelehan kornea sentral membutuhkan penetrasi keratoplasti (PK) atau tindakan bedah lainnya, meskipun AMT dapat digunakan bersama dengan teknik tersebut untuk menstabilkan permukaan mata. (BlueCross Blue Shield of Kansas City, 2015) (Setyowati et al, 2019)

AMT umumnya dianggap sebagai prosedur yang aman. Pada kondisi yang jarang, AM dapat larut sebelum terjadi epitelisasi kornea, yang menyebabkan kegagalan cangkok (*graft*). Selain itu, perforasi kornea yang sudah ada sebelumnya dapat menyebabkan kegagalan *graft*. Satu studi mengaitkan transplantasi berulang AM dari *host* yang sama diikuti terjadinya iritasi hipopion. Reaksi ini dianggap sebagai respons imunologis lokal, yang merespons pengobatan kortikosteroid. Meskipun jaringan yang ditransplantasikan diuji untuk sejumlah agen infeksius dan tidak ada penelitian yang menunjukkan infeksi yang berhubungan dengan transplantasi jaringan, kemungkinan penularan agen infeksius dari jaringan donor ke penerima tetap menjadi pertimbangan keamanan. (BlueCross Blue Shield of Kansas City, 2015)

2. Perbedaan Efektivitas Penggunaan AMT Segar dan *Preserved*

Philip et al. melaporkan perbandingan klinis dan in vitro antara *graft* membran amniotik segar dan beku yang menemukan bahwa pada kedua kasus didapatkan ketajaman visual meningkat dan tidak menunjukkan perbedaan dalam proses penyembuhan antara keduanya. Hanya sedikit penelitian yang dilakukan mengenai kelebihan dan kekurangan AMT segar karena sebagian besar pengalaman klinis dilakukan dengan AMT manusia dengan AMT jaringan yang diawetkan. Namun, semua kesulitan bukan alasan yang cukup untuk mencegah penggunaan AM segar. AM *graft* dapat digunakan baik sebagai lapisan tunggal atau ganda. (Dua et al., 2016) (Noureddin 2016)

Perbedaan dapat terjadi tergantung pada membran digunakan segar atau diawetkan, cara dan durasi penyimpanan. Kruse et al. menunjukkan bahwa kriopreservasi secara signifikan merusak viabilitas dan kapasitas proliferasi membran amniotik dan sel-selnya. Kubo et al. juga menunjukkan bahwa setelah 2 bulan pembekuan, setidaknya 50% sel amnion layak dan mampu berkembang biak. Setelah 18 bulan, mereka tidak dapat menunjukkan jumlah kelangsungan hidup sel yang signifikan. Penelitiannya menunjukkan bahwa kelangsungan hidup sel yang minimal setelah 6 bulan pengawetan pada -80°C .

Hao et al. menunjukkan keberadaan mRNA untuk faktor antiangiogenik dan antiinflamasi pada membran amnion menyarankan membran amnion harus diaplikasikan permukaan sel epitel ke bawah untuk memberikan konsentrasi tinggi faktor-faktor ini ke permukaan okular yang rusak. Ini akan lebih dapat diterapkan pada membran segar

daripada membran yang diawetkan. Secara klinis, variasi antar selaput tersebut tidak dipertimbangkan sebelum operasi, dan oleh karena itu pengaruhnya terhadap kemajuan klinis tidak diketahui. Untuk menentukan signifikansi klinis dari variabel-variabel tersebut, diperlukan penelitian lebih lanjut. (Dua at al., 2016)

Bukti yang tersedia mendukung gagasan bahwa kelayakan komponen jaringan membran amniotik tidak penting untuk efektivitas biologisnya. Namun, tingkat efektivitasnya dapat bervariasi dan menghasilkan hasil tidak konsisten. Meskipun karantina berkepanjangan, potensi risiko penularan infeksi serius dari satu donor ke sejumlah penerima tetap menjadi perhatian. (Dua at al., 2016)

3. Kriteria Keberhasilan AMT

Tujuan AMT adalah bertindak sebagai *patch*, *graft* atau keduanya.

Terdapat pula tujuan penggunaan AMT yaitu:

- a. Untuk membuat penutup epitel pada daerah yang tidak ditutupi epitel.
- b. Untuk mencegah perforasi kornea pada mata yang berisiko akibat pencairan stroma (*stromal melting*).
- c. Untuk membatasi jaringan parut (*scarring*) yang kemungkinan besar akan muncul secara klinis atau di mana jaringan parut (*symblepharon* / adhesi) sebelumnya ada
- d. Untuk membatasi peradangan dan neovaskularisasi

Tiga ukuran hasil diterapkan:

1. Sukses: apabila membran berperan sebagai *patch* atau *graft* dan tujuan penggunaan AMT tercapai;

2. Keberhasilan parsial: (a) apabila membran tidak memenuhi tujuan yang dimaksudkan, yaitu apabila membran bertindak sebagai *patch* padahal yang dimaksudkan ialah sebagai *graft* atau sebaliknya tetapi tujuan penggunaannya tercapai, misalnya re-epitelisasi pada *persistent epithelial defect* (PED) terjadi, (b) apabila membran (sebagai *patch*) tidak bertahan cukup lama tetapi tujuannya dicapai, misalnya epitelisasi berlanjut sampai cacat tertutup, (c) apabila banyak tujuan penggunaan AMT ditetapkan dan tidak semua direalisasikan (cuma beberapa yang tercapai);
3. Kegagalan: apabila tujuan penggunaan AMT tidak tercapai walaupun tujuannya mungkin telah tercapai, misalnya jika membran dimaksudkan sebagai *patch* dan bertindak seperti itu untuk durasi yang diharapkan tetapi PED tidak membaik/sembuh. (Dua et al., 2016)

Ukuran hasil spesifik untuk kondisi kornea termasuk penilaian ketajaman visual, tingkat epitelisasi, ukuran nyeri dan inflamasi, kedalaman bulbar dan fornix, integritas stroma, jumlah jaringan parut, jumlah keseluruhan jaringan parut, dan keseluruhan tampilan membran yang dicangkokkan. Untuk penelitian yang mengevaluasi AMT sebagai tambahan untuk pembedahan untuk kondisi kelopak mata, ukuran hasil termasuk tingkat epitelisasi, kekambuhan kondisi, penampilan kosmetik, penyusutan tarsal, dan komplikasi. Waktu tindak lanjut bervariasi, dan tidak selalu memadai untuk menilai daya tahan perbaikan. (BlueCross Blue Shield of Kansas City, 2015)

II.11. Keberhasilan Penggunaan Membran Amnion Untuk Pengobatan Ulkus Kornea

Ada dua teknik untuk menggunakan graft membran amnion, baik menggunakan teknik inlay yang melibatkan penempatan AM graft ke ulkus kornea diamankan ke tempatnya dengan jahitan terputus tanpa melewati tepi cacat epitel, atau menggunakan teknik overlay di mana seluruh permukaan kornea termasuk limbus ditutupi dengan *graft* AM. Letko et al. membandingkan teknik okulasi AM overlay dan kemampuan untuk menyembuhkan cacat epitel kornea persisten dan tidak menemukan perbedaan dalam hal waktu penyembuhan dan tingkat kekambuhan.

Studi melaporkan keberhasilan penggunaan metode single layer untuk pengelolaan ulkus kornea yang tidak terinfeksi. Dimulai dengan lapisan tunggal karena secara teknis lebih mudah dan hasilnya lapisan tunggal berhasil (80,8%). Hanada et al. melaporkan penyembuhan lengkap dalam $16,5 \pm 8,0$ hari pada mata 8/11 menggunakan beberapa lapisan membran amniotik untuk mengobati ulkus kornea yang dalam dengan descemetocel. Kesimpulannya, meskipun penggunaan jaringan segar dapat dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari penyakit yang ditularkan melalui darah, tetap saja AM yang tidak diawetkan penting untuk rekonstruksi permukaan mata di rumah sakit di mana tidak ada jaringan beku yang dan dimana biaya dan ketersediaan melarang penggunaan jaringan yang diawetkan. (Salman, AG., 2010)

Tingkat keparahan kerusakan neurotropik pada permukaan kornea diilustrasikan pada 16 kasus kerusakan mata. Selama periode rata-rata 18,8 (13,0) bulan, semua kecuali empat AMT (13/17, 76,4%) ulkus sembuh.

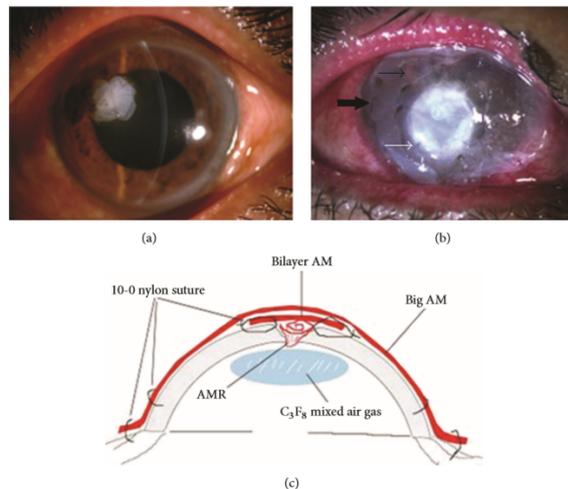
Epitelisasi terjadi dalam 16,6 (9,0) hari di 13 mata. Hasil ini konsisten dengan Kruse et al di mana AMT juga digunakan untuk mengobati ulkus kornea yang disebabkan oleh etiologi lain, dan 15 yang berhasil diobati dengan AMT berlapis-lapis, 9 dari 11 mata dengan ulkus kornea neurotropik. Selain dari membran basal dalam mendukung adhesi epitel, pertumbuhan, dan diferensiasi, dan dalam mencegah apoptosis epitel, penelitian kami baru-baru ini menunjukkan bahwa membran basal dari amnion juga dapat memperpanjang umur sel-sel progenitor epitel. Selain itu, membran amniotik dapat melepaskan beberapa faktor pertumbuhan yang mendukung. Dalam penelitian ini, membran amniotik dijahit sebagai graft hanya untuk menutupi daerah yang mengalami ulserasi. Di bawah membran ini biasanya diletakkan lebih dari satu lapisan membran untuk membangun ketebalan kornea pada ulkus dalam atau descemetocel. Di beberapa mata, ditambahkan lapisan membran yang lebih besar di atas membran ini sebagai tambalan sementara dengan cara yang diusulkan oleh Kim et al. dimana membran ini sebagai tambalan yang sering dilarutkan. Dasar pemikiran menggunakan AMT sebagai tambalan adalah ketika penipisan stromal minimal dan dasar ulkus non-nekrotik selain itu untuk mencegah paparan permukaan dan kekeringan, mendorong penyembuhan epitel dalam kasus-kasus ini dengan reflex berkedip buruk. Perlindungan dan pembasahan konstan pada area yang mengalami ulserasi oleh membran juga bermanfaat dan penggunaan AM sebagai tambalan dapat berfungsi seperti *tarsorrhaphy* untuk meminimalkan paparan.(Chen et al., 2014)(Uhlrig et al, 2018)

Selain itu, Kruse et al. mencatat bahwa peradangan permukaan okular berkurang secara signifikan setelah AMT. Temuan ini dapat dijelaskan oleh

penelitian terbaru lainnya yang menunjukkan bahwa matriks stroma dari membran amnion tidak termasuk sel-sel inflamasi, mengandung berbagai bentuk inhibitor protease dan menekan pensinyalan faktor pertumbuhan B (TGF-B) pensinyalan dan proliferasi dan diferensiasi myofibroblast dari kornea manusia normal dan fibroblas limbal. Ketika AM digunakan sebagai tambalan, AM selalu larut. Ketika digunakan sebagai graft, AM mendorong epitelisasi di atasnya dan sering dipertahankan dan mungkin menjadi sangat transparan dari waktu ke waktu. Kontak yang terlalu lama juga menjelaskan mengapa membran akhirnya larut sebagian atau seluruhnya. Meskipun kerusakan berulang telah dilaporkan karena alasan masih belum jelas beberapa ulkus tetap sembuh bahkan jika membran benar-benar larut. (Salman, AG., 2010)

Rekonstruksi permukaan harus mencakup pengisian kolagen baru ke dalam lapisan ulkus kornea, sehingga mendorong pembentukan membran basal baru untuk epitelisasi yang cepat dan menekan peradangan. Studi Fan et al., membran amniotik digulung dan kemudian dimasukkan ke zona cacat kornea; kemudian selaput yang lebih tebal digunakan untuk melapisi dan memperbaiki gulungan, dan akhirnya selaput yang lebih besar digunakan untuk membersihkan ke warna semula. Selain itu, cukup banyak yang dihasilkan untuk menahan tekanan ruang anterior dan untuk mencegah kebocoran air dan penonjolan AMR selama periode pasca operasi. Dalam penelitian ini, peradangan permukaan mata secara nyata berkurang setelah AMT. AM dapat juga digunakan untuk mencegah jaringan kolagen tidak terbuka dan kolagenolisis. (Gambar 18). Secara umum, semakin besar ukuran perforasi kornea, semakin tinggi tekanan berlebih untuk kontrol

cairan, yang mungkin dapat menyebabkan komplikasi kebocoran, seperti kebocoran cairan hidroprosesor (Fan et al., 2016)(Borderiae et al, 2018)

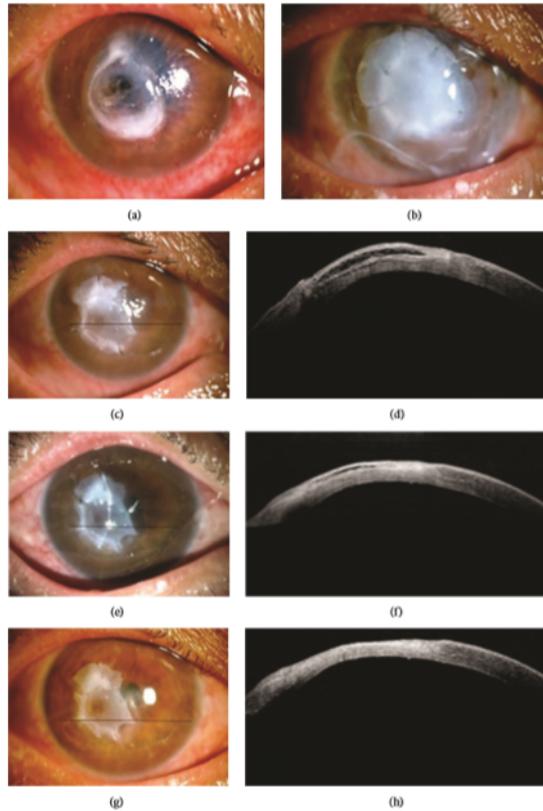


Gambar 18. Langkah-langkah bedah untuk operasi perforasi kornea. Untuk ulkus yang lebih kecil, AM dimasukkan ke dalam lubang perforasi sebagai bahan pengisi yang setelahnya dilapisi bilayer AM ditempatkan pada ulkus sebagai penutup. Setelah itu, AM besar itu diletakkan di keseluruhan kornea. (Fan et al., 2016)

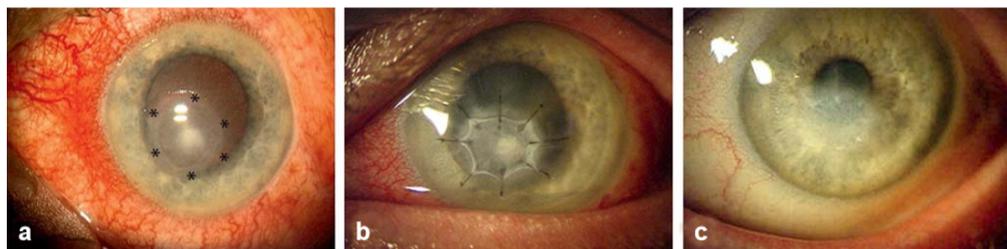
Sebelum penerapan transplantasi membran amniotik, pemeriksaan klinis dan mikrobiologis yang agresif dari ulserasi kornea akut yang disebabkan oleh infeksi harus dipertimbangkan. Setelah itu, perawatan obat anti-infeksi yang efektif dan memadai, seperti antibiotik dan agen antivirus atau antijamur, dilakukan untuk periode waktu yang tepat. Diketahui bahwa dalam waktu 48-72 jam terapi bakterisida yang tepat dan efektif, perkembangan keratitis dihentikan pada ulserasi kornea yang diinduksi oleh bakteri. Oleh karena itu, ketika aktivitas dari patogen ditekan dan tanda-tanda klinis menunjukkan peningkatan lesi, transplantasi membran amnion kemudian dapat diterapkan dengan aman dan efektif.

Mikroorganisme patogen diketahui menghasilkan penyakit dalam kornea dengan secara langsung menyerang jaringan, dengan mengeluarkan

berbagai produk metabolisme (enzim, asam, dan racun). Sebagai contoh, kerusakan kornea yang luas yang disebabkan oleh *P. aeruginosa* telah terbukti dimediasi oleh enzim proteolitik. Diduga bahwa proteinase ekstraseluler memediasi invasi jaringan kornea oleh mikroorganisme dan menyebabkan pelepasan dan ulserasi kornea terlihat dalam banyak kasus. Meskipun mikroorganisme telah terbukti melepaskan kolagenase, namun, umumnya diperkirakan bahwa sebagian besar enzim proteolitik ini dilepaskan secara endogen oleh sel epitel dan stroma dan diakumulasikan oleh leukosit polimorfonuklear. Serangkaian MMP juga memainkan peran penting dalam kornea penyembuhan luka dan kondisi patologis keratitis infeksi. Keratitis ulseratif infeksi dapat dimodifikasi dengan mengendalikan aktivitas MMP dalam jaringan. MMP-2 dan MMP-9 memiliki kapasitas untuk mendegradasi kolagen membran basement (tipe IV dan VII). Inhibitor sintesis MMP telah diketahui menghambat protease dari *P. aeruginosa* in vitro dan mencegah keratitis pseudomonal eksperimental. Riley et al. melaporkan membran amnion mengandung inhibitor jaringan MMP-1 dan MMP-2, yang menghambat penghancuran kolagen oleh MMP-2 dan MMP-9. Baru-baru ini, diketahui transplantasi membran amnion menghambat aktivitas proteinase, terutama dimediasi oleh MMP-2 dan MMP-9. Kemungkinan pemberian efek terapi transplantasi membran amnion untuk keratitis infeksi dapat dimediasi, sebagian oleh penghambatan efek membran amnion pada aktivitas proteinase, termasuk MMP asal endogen dan infeksi. Mekanisme dasar yang tepat dapat mencakup yang berikut ini. Membran amnion memberikan penghalang yang efektif terhadap leukosit polimorfonuklear dari film air mata. (Kim et al. 2010)



Gambar 19. Representatif dari perforasi disebabkan oleh ulkus infeksi bakteri normal sebelum dan sesudah AMT. (A) perforasi pada kornea sebelum intervensi. (B) Satu minggu setelah AMT, overlay AM masih menutupi seluruh kornea. (c) Tiga minggu setelah AMT, overlay AM yang meliputi dilepas sempurna. Ketebalan stroma di lokasi perforasi sedikit lebih tipis dari stroma sekitarnya, dengan hiperreflektivitas yang sesuai dengan *corneal scarring*. (Fan et al., 2016)



Gambar 20. AMT pada ulserasi kornea infeksius (lihat area yang ditandai dengan bintang): a) Sebelum operasi; b) Tiga hari setelah AMT; c) Tiga bulan setelah AMT permukaan kornea halus tanpa iritasi telah terbentuk, dengan parut kornea paracentral. Tanda-tanda peradangan telah menurun secara signifikan. (Meller, et al., 2011)

Dari 21 kasus mata pasien yang sudah diteliti dengan menggunakan AMT, ketajaman visual pasien pra operasi dan pasca operasi dan informasi klinis terkait lainnya, seperti riwayat operasi dan temuan abnormal lainnya, ditunjukkan pada Gambar 19. Setelah transplantasi, dimonitor berkisar dari 4-28 bulan (rata-rata 18 bulan). Hasilnya didapatkan penurunan yang konsisten dalam peradangan mata dalam beberapa hari pertama operasi, dan luka ulseratif sembuh sepenuhnya pada semua pasien. Efek ini dibuktikan oleh peningkatan subjektif yang signifikan dari gejala pasien. Ketajaman visual meningkat pada semua kasus yang berhasil, kecuali untuk kasus 3, 4, 6, 18, dan 21 karena *opacity* kornea yang tidak dapat diubah. Dari lima pasien ini, dua menjalani keratoplasti penetrasi setelahnya dan ketajaman visual meningkat menjadi 20/20 dan 14/20. Dalam kasus 4, transplantasi membran amnion berhasil mencegah perforasi kornea dengan menerapkan *graft* membran amnion permanen berlapis-lapis. (Kim et al. 2010)

TABLE 1. Demographic, clinical, and surgical data on 21 patients with Amniotic Membrane Transplantation

Patient	Sex/ age (y)	Diagnosis	Preoperative			Procedure			Postoperative		Comments
			VA	Findings	Medication	TAMP	PAMG	Others	VA	Findings	
1	F/77	Pseudomonas keratitis, RE	LP	Paracentral corneal melting and opacity with severe necrotic infiltration	Fortified tobramycin, cefuroxime	2	1	Debridement	LP	Stable corneal surface	Prevention of perforation
2	M/22	Pseudomonas keratitis, RE	10/20	Central corneal melting	Fortified tobramycin, ciprofloxacin	1	—	—	18/20	Decreased size of epithelial defect	Pedicle shaped graft of amniotic membrane
3	F/38	Pseudomonas keratitis, LE	HM	Central stromal melting	Fortified vancomycin, amikacin	2	—	—	8/20	Completely healed epithelium	—
4	F/18	Pseudomonas keratitis, RE	HM	Central ulceration	Fortified tobramycin, ciprofloxacin	1	—	—	18/20	Complete healing with slight corneal opacity	—
5	M/63	Pseudomonas keratitis, RE	HM	Central necrosis with microleakage and neovascularization	Oftoxacin, flurothalone	—	1	SCL	FC 30 cm	Decreased neovascularization, no leakage	—
6	M/44	Staphylococcal keratitis, RE	3/20	Geographic staining and SPK	Ciprofloxacin	1	—	SCL	18/20	Completely healed epithelium	Occurred at post-LASIK 1 month
7	M/59	Staphylococcal keratitis, LE	HM	Paracentral necrotic infiltration with impending perforation	Ciprofloxacin, fortified vancomycin	1	1	Debridement	4/200	Completely healed epithelial defect	—
8	M/23	Staphylococcal keratitis, LE	HM	Central ulceration with PED	Cefotazol, gentamicin	1	—	SCL	20/20	Complete healing	—

9	M/64	Staphylococcal keratitis, LE	HM	Central ulceration with hypopyon	Cefazotole, ciprofloxacin	—	1	—	HM	Completely healed epithelium, decreased corneal ulceration	—
10	M/18	Acanthamoeba keratitis, LE	HM	Central ulceration with peripheral whitish infiltration	Ciprofloxacin, 0.02% PHMB, neosporin	5	1	—	HM	Maintenance of stable corneal surface without epithelial defect	Penetrating keratoplasty → VA: 20/20
11	M/43	Acanthamoeba keratitis, RE	HM	Diffuse stromal infiltrate and irregularly central ulceration	Ciprofloxacin, 0.02% PHMB, neosporin	1	—	—	4/20	Stable corneal surface	—
12	M/55	Acanthamoeba keratitis, LE	HM	Epithelial defect with severe hypopyon	Ciprofloxacin, 0.02% PHMB, neosporin	1	1	—	FC 30 cm	Decreased epithelial defect	—
13	F/72	Aspergillus keratitis, LE	LP	Hazy stroma with epithelial defect and hypopyon	2% fluconazole, natamycin	1	1	Debridement	LP	No epithelial defect and active lesion	Penetrating keratoplasty → VA: 14/20
14	M/59	Aspergillus keratitis, RE	HM	Diffuse corneal haziness and central ulceration	Fortified amphotericin B	—	1	—	4/20	Stable corneal surface and inactive lesion	—
15	F/60	Recurrent herpetic keratitis, RE	LP	Central necrosis infiltration with neovascularization	TFT	1	—	—	FC 30 cm	Completely healed epithelium	Refusal of penetrating keratoplasty
16	M/52	Herpetic keratitis, LE	1/20	Paracentral corneal opacity, epithelial defect with neovascularization	Acyclovir and TFT	1	—	Argon laser vascular occlusion after TAMP	20/20 with RGP lens	Disappeared neovascularization and cellular infiltration	—

TABLE 3. Demographic, clinical, and surgical data on 21 patients with Amniotic Membrane Transplantation

Patient	Sex/age (y)	Diagnosis	Preoperative			Procedure			Postoperative		
			VA	Findings	Medication	TAMP	PAMG	Others	VA	Findings	Comments
17	M/55	Persistent herpetic keratitis, LE	HM	Stromal melting with persistent epithelial defect	TFT	1	—	—	20/50	Completely healed epithelium, mixed corneal opacity	Induced hyperopia (+2.50)
18	M/49	Herpetic keratitis, LE	2/20	Central superficial ulceration	Acyclovir, ciprofloxacin	1	—	—	14/20	Complete healed epithelium with decreased corneal opacity	—
19	M/66	Herpetic keratitis, LE	HM	Hypertrophic ulceration with corneal opacity	Acyclovir, hyaluronate	1	1	SCL	HM	Decreased epithelial defect with corneal opacity	—
20	F/45	Herpetic keratitis, RE	6/20	Geographic epithelial defect	Acyclovir, hyaluronate	1	—	—	8/20	Complete healed epithelium	—
21	M/66	Herpetic keratitis, RE	8/20	Multiple punctuate erosion with ulceration	Acyclovir, TFT, ciprofloxacin	1	—	SCL	20/20	Completely healed epithelium	—

TAMP, temporary amniotic membrane patching; PAMG, permanent amniotic membrane graft; VA, visual acuity; HM, hand movement; LP, light perception; FC, finger count; RE, right eye, LE, left eye; SCL, bandage contact lens; M, male; F, female.

Gambar 21. Data demografik, klinik, dan operasi pada 21 kasus mata (Kim et al. 2010)

Sebuah laporan kasus pada tahun 2017 yang dilakukan pada pria 83 tahun dengan ulkus kornea dalam neurotropik refrakter menunjukkan penurunan inflamasi dan penyembuhan ulkus kornea setelah dilakukan AMT dengan teknik *sandwich*. Selain itu, ditemukan juga penurunan vaskularisasi kornea. Enam bulan setelah AMT, melalui pemeriksaan slit-lamp ditemukan

hasil yang stabil. Bahkan ditemukan pula perbaikan ketajaman visual mata kiri dari 0.5 (0.3 logMAR) menjadi 0.8 (0.1 logMAR). (Röck et al, 2017)

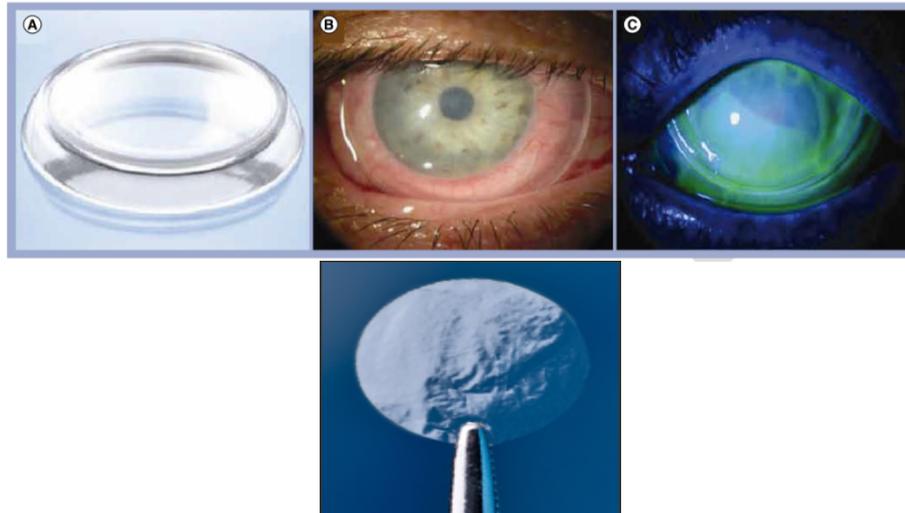
Kontradiksi dengan sebuah studi yang dilakukan oleh Uhlig et al (2015) pada 108 pasien dengan menggunakan glycerine-process AMT dan dipantau perkembangannya selama rata-rata 47.5 hari, ditemukan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada hasil koreksi ketajaman visual bila menggunakan teknik overlays atau pun teknik sandwich. Namun, pada hasil tinjau ulang terakhir, 72.1% (overlay) dan 78.3% (sandwich) tidak merasakan nyeri atau pun rasa tidak nyaman. (Uhlig, 2015)

Bukti terbaru menunjukkan bahwa membran amnion mengandung cystatin E, analog dari sistein proteinase inhibitor. Ini mungkin menjelaskan mengapa transplantasi membran amnion berguna dalam keratitis herpes karena cystatin E memiliki sifat antivirus yang saling melengkapi. Protein membran amnion juga mengandung *protein heat shock* yang memiliki fungsi sitoprotektif. *Protein heat shock* ini dapat mencegah kerusakan sel kornea akibat stres oksidatif dan faktor nekrosis tumor. Sebagai kesimpulan terapi transplantasi membran amnion merupakan metode pengobatan yang layak untuk mempromosikan penyembuhan dan mencegah pencairan progresif ulkus kornea refraktori yang disebabkan oleh keratitis infeksius sehingga AMT dianggap sebagai teknik bedah lini pertama ketika pengobatan maksimal telah gagal. (Kim et al., 2001)

Chen et al. menemukan bahwa AMT tidak secara mendalam mengganggu terapi antijamur, dan dapat mendorong reepitelisasi bahkan jika terjadi infeksi akut dan peradangan. Sebagai kesimpulan, AMT dapat dianggap sebagai pengobatan tambahan yang berguna untuk pengelolaan

keratitis jamur yang terkait dengan penyembuhan luka yang buruk dan perforasi yang akan datang. Namun, kemungkinan infeksi berulang tidak boleh diabaikan. Terapi antijamur yang berkelanjutan dan pemantauan pasien yang teliti masih wajib dilakukan. (Chen et al., 2006)

Dengan kemajuan teknologi yang terus menerus dalam pemrosesan jaringan, bentuk-bentuk baru yang diawetkan seperti AM yang didehidrasi dengan panas sedang disediakan secara komersial (Gambar 20). Aplikasi tanpa jahitan dengan lem serat telah ditujukan untuk membuat prosedur lebih mudah dan lebih nyaman bagi pasien. Inovasi non-bedah lebih lanjut seperti AMX dan Prokera telah membuat akses ke amnion lebih mudah daripada sebelumnya. AMX adalah aplikasi topikal ekstrak AM, saat ini tersedia untuk digunakan di Eropa. Tseng et al. telah merancang Prokera (Gambar 20), yang terdiri dari AM yang melekat pada konformer berukuran lensa kontak lunak untuk pemasangan yang mudah. Namun, masih ada kekurangan bukti berdasarkan penelitian terkontrol secara acak untuk membuktikan manfaat AMT dibandingkan dengan modalitas pengobatan alternatif lainnya. (Sangwan et al., 2007)



Gambar 22. ProKera dan aplikasi pada permukaan mata. (a) ProKera adalah sistem *dual-ring* berupa lembar semitransparan yang dikriopreservasi. Ini dimasukkan dibawah anestesi topikal ke atas fornix lalu ke bawah kelopak mata bawah.(b) Gambaran slit lamp saat sudah memakai ProKera. (c) Epitelisasi dapat dilihat dengan tes *fluorescein*. (d) Membran amnion dengan metode dehidrasi (Liu et al., 2010)

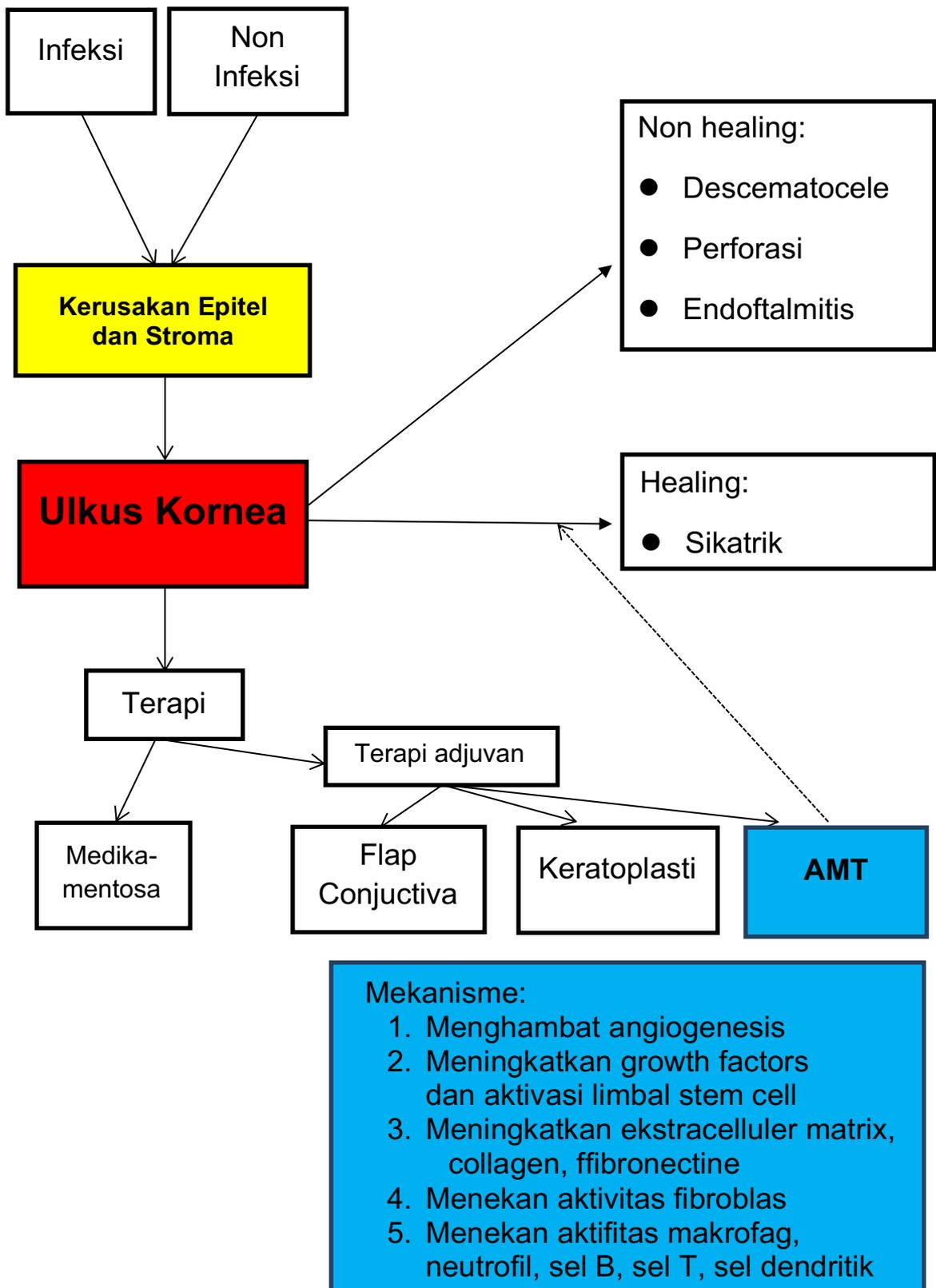
Penelitian terbaru (2019) yang dilakukan oleh Setyowati et al pada 28 pasien di RS Umum Dr Sarditjo, Yogyakarta, menunjukkan bahwa penyembuhan epitel kornea terjadi setelah hari ke-25 pasca operasi *fresh* AMT (F-AMT). Terdapat perbedaan signifikan secara statistik pada keluhan blefarospasme pasien ($p=0.00$) dan skala nyeri pasca operatifnya($p=0.00$). Tidak ditemukan perbedaan ketajaman visual yang signifikan pasca operasi. Beberapa faktor seperti ukuran defek kornea, hipopion, jumlah hitung leukosit dan neutrofil tidak mempengaruhi penyembuhan epitel.

II.12. Kontroversi dan Keterbatasan

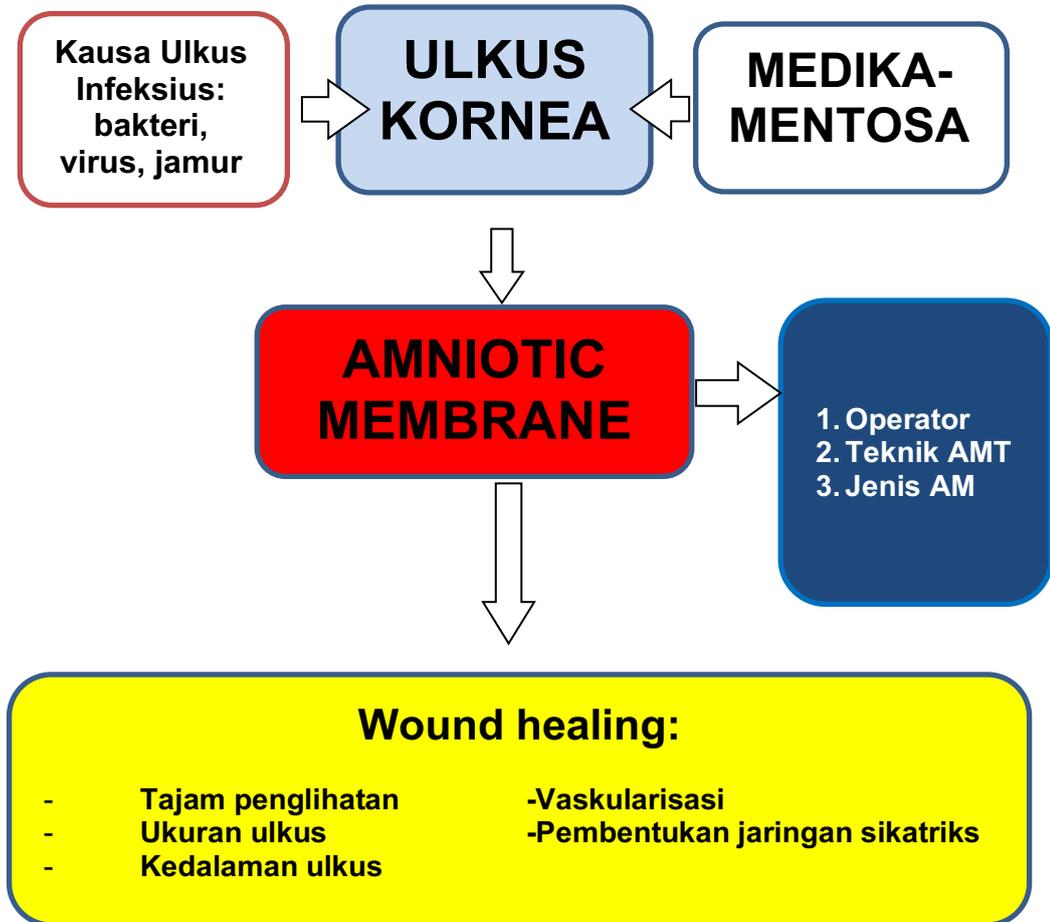
Kurangnya uji coba terkontrol secara acak, kurangnya kriteria keberhasilan dan kegagalan yang jelas terhadap penggunaan membran dan gradasi yang tidak memadai atau klasifikasi keparahan penyakit, semuanya

berkontribusi secara signifikan untuk menyoroiti keterbatasan serius seputar penggunaan klinis membran, memastikan kemanjurannya untuk indikasi yang berbeda dan membandingkan dan mengevaluasi hasil penggunaan. Terlepas dari manfaat klinis AMT yang baik untuk ulkus kornea persisten, mekanisme pasti untuk mencapai penutupan epitel permanen di mata tersebut masih belum sepenuhnya dipahami dan perlu diselidiki lebih lanjut. (Dua et al., 2016)

II.13. KERANGKA TEORI



II.14. KERANGKA KONSEP



-  = Variabel Bebas
-  = Variabel Antara
-  = Variabel Tergantung
-  = Variabel perancu