

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO
BANDUNG**

Sari Kepustakaan : Aplikasi Lem Fibrin pada Kelainan Permukaan Okular
Penyaji : Ivone Caroline
Pembimbing : dr. Angga Fajriansyah, Sp.M

Telah diperiksa dan disetujui oleh
Pembimbing
Unit Infeksi dan Imunologi

dr. Angga Fajriansyah, Sp.M

Senin, 29 Januari 2018

Pukul 07.00 WIB

I. Pendahuluan

Aplikasi perekat jaringan di bidang oftalmologi sudah dimulai sejak awal abad ke 19. Pengembangan temuan perekat jaringan didasari oleh komplikasi-komplikasi yang berkaitan dengan penjahitan saat operasi, meliputi ketidaknyamanan paska operasi, waktu penyembuhan yang memanjang, resiko infeksi, waktu operasi yang lebih lama, dan pembentukan jaringan parut. Karakteristik ideal dari perekat jaringan meliputi kenyamanan paska operasi, harga terjangkau, waktu persiapan yang cepat, kekuatan tarikan yang kuat antara tepi luka, mudah diaplikasikan, biodegradasi, dan biokompatibilitas. Ada dua kelas utama perekat jaringan, yaitu sintetik, contohnya *cianoacrylate* dan *acrylic-based polymers*, dan biologis, contohnya lem fibrin, biodendrimers dan senyawa riboflavin-fibrinogen. Setiap perekat jaringan memiliki keuntungan dan kekurangannya masing-masing. Sari kepustakaan ini akan membahas lebih lanjut mengenai aplikasi lem fibrin pada penyakit permukaan okular.^{1,2}

II. Jenis-Jenis Lem Fibrin

2.1. Lem Fibrin Komersial

Perekat fibrin sudah tersedia di Eropa sejak tahun 1978 dan bank darah atau laboratorium-perekat turunan fibrin telah digunakan di Amerika sejak tahun 1980 an. Lem fibrin komersial tidak dijual bebas sampai tahun 1998 di Amerika karena kasus transmisi hepatitis pada persiapan awal fibrinogen. Tisseel adalah perekat fibrin pertama yang telah disetujui oleh FDA untuk digunakan di Amerika.^{1,2}

Semua perekat fibrin memiliki 2 komponen utama, yaitu fibrinogen murni dan trombin murni dari darah donor atau sapi. Komponen tambahan lainnya faktor XIII pada darah manusia dan aprotinin dari paru-paru sapi. Faktor XIII merupakan komponen yang memperkuat pembekuan darah yang mendukung ikatan silang antara serat fibrin. Aprotinin merupakan protein yang menghambat enzim pemecah bekuan darah.^{1,13}

Resiko transmisi virus telah dikurangi dengan *cryoprecipitation*, proses pemanasan, pembekuan dan pengeringan. Aprotinin dapat menyebabkan respon imunologi dan meningkatkan resiko gagal ginjal dan infark miokardium.^{1,2}

2.2.Lem Fibrin Otologus

Lem fibrin otologus (LFO) merupakan biomaterial perekat dengan komponen utama trombin, fibrinogen dan faktor XIII yang berasal dari plasma darah pasien sendiri. Komponen fibrinogen dan trombin berasal dari darah penderita yang bersangkutan sehingga tidak ada risiko transmisi penyakit. Fibrinogen dan faktor XIII berasal dari plasma pasien sendiri dibuat berdasarkan modifikasi teknik Hartmant dan trombin otologus berdasarkan teknik Armand J Quick.^{1,5}

Keuntungan menggunakan lem fibrin otologus yaitu terhindar dari resiko infeksi virus. Kerugiannya proses pembuatan yang mahal dan menghabiskan waktu 24 jam. Hasil produknya memiliki konsentrasi yang bervariasi tergantung kepada individu sehingga kinerjanya tidak dapat diprediksi.^{1,5}

2.3.Lem Fibrin Rekombinan (LFR)

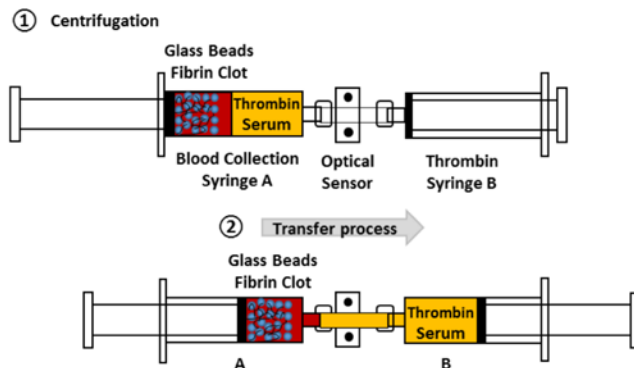
Teknologi saat ini dapat menyediakan fibrinogen dan trombin yang terbebas dari kemungkinan kontaminasi virus yaitu dihasilkannya lem fibrin rekombinan (LFR) dengan melakukan desain dan sintesis gen sintetik pengkode protein rekombinan. Pemikiran ilmiah dan komersil mendasari pengembangan trombin manusia rekombinan untuk menggantikan trombin sapi atau plasma manusia. Trombin manusia rekombinan apabila diaplikasikan bersama dengan fibrinogen dan faktor XIII otologus manusia dapat berperan sebagai lem fibrin tanpa risiko kontaminasi penyakit menular maupun timbulnya reaksi alergi. Trombin rekombinan memungkinkan trombin manusia untuk diproduksi secara melimpah melalui sel inang *Pichia pastoris* yang telah lama digunakan untuk

mengekspresikan protein plasma manusia. Saat ini sudah ada aplikasi teknologi rekombinan pada kultur sel mamalia yang memungkinkan untuk memproduksi dan memasarkan kompleks protein plasma untuk aplikasi terapeutik pada manusia. Beberapa protein plasma rekombinan telah diproduksi secara komersial. Soejima dkk., mengembangkan trombin rekombinan bebas patogen dan dapat digunakan sebagai farmasetika dalam hemostatis ataupun komponen lem fibrin. Pada tahun 2007 telah dilakukan percobaan terhadap hewan coba, kemudian telah dilakukan penelitian penggunaan trombin rekombinan ini pada operasi liver dan jantung dibandingkan dengan lem fibrin yang berasal dari sapi, sehingga pada tahun 2008 FDA telah memberikan ijin resmi untuk produksi trombin rekombinan yang dapat digunakan untuk tindakan pembedahan.^{3,5}

III. Cara pembuatan lem fibrin

1. Persiapan trombin.

Darah vena diambil sebanyak 12 ml, lalu diinkubasi selama 20 menit untuk menghasilkan fibrin dan trombin akibat koagulasi. Siapkan sepasang suntikan kemudian disentrifugasi selama 20 menit pada 930 g, menghasilkan pemisahan serum trombin dan sel dan komponen fibrin. Trombin secara otomatis pindah ke suntikan B.^{9,10} (Gambar 3.1)

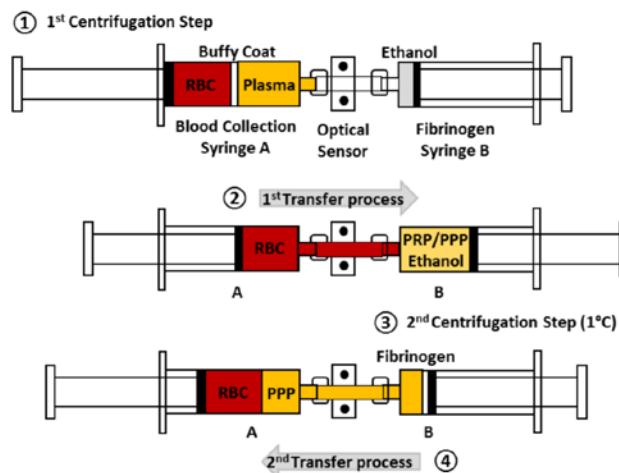


Gambar 3.1 Persiapan trombin

Dikutip dari: Düregge¹⁰

2. Persiapan fibrinogen.

Darah vena diambil sebanyak 12 ml ditambahkan sodium sitrat 4%. Suntikan disambungkan dengan penambahan ethanol 1.2 ml. Sentrifugasi pertama dilakukan selama 20 menit pada 930 g untuk memisahkan *platelet poor plasma (PPP)* pindah ke suntikan B dan bercampur dengan etanol. Sentrifugasi kedua dilakukan selama 20-30 menit pada 1100-1200 g dan suhu 1°C untuk menghasilkan fibrinogen. Sisanya pindah kembali ke suntikan A.^{9,10} (Gambar 3.2)



Gambar 3.2 Persiapan fibrinogen

Dikutip dari: Düregge¹⁰

IV. Mekanisme Kerja

Mekanisme awal penutupan luka yaitu ketika perdarahan terjadi kemudian berhenti karena terbentuknya bekuan darah. Bekuan darah terbentuk sebagai hasil akhir dari jaras koagulasi darah. Lem fibrin mirip dengan hasil koagulasi yang menghasilkan kemampuan perekat.^{1,2}

Luka mengaktifkan jaras koagulasi, faktor X akan menghidrolisis protrombin menjadi trombin. Trombin akan mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Trombin juga mengaktifkan faktor XIII yang akan menstabilkan bekuan menyebabkan polimerisasi dan pembentukan ikatan silang dari rantai fibrin.

Hasil dari jaras koagulasi ini mirip dengan lem fibrin yang akan menginduksi penempelan jaringan.^{1,9}

V. Teknik Mengaplikasikan lem fibrin

Dua komponen lem fibrin, fibrinogen dan trombin, dapat diaplikasikan secara bersamaan atau bertahap. Aplikasi secara bersamaan menggunakan 2 jarum suntik yang memiliki ujung yang bergabung, akan mengeluarkan volume yang sama. Aplikasi secara bertahap pertama-tama diaplikasikan selapis tipis trombin, diikuti lapisan fibrinogen. Cara lainnya dapat mengaplikasikan trombin dan fibrinogen pada permukaan jaringan yang berbeda. Setelah diaplikasikan, tekan jaringan dengan lembut selama 3 menit untuk menghasilkan adesi yg kuat.^{1,9}

VI. Penggunaan klinis di bidang oftalmologi:

Lem fibrin pertama kali digunakan oleh Tidrick et al. pada tahun 1944 untuk memfiksasi tandur kulit. Katzin pertama kali menggunakan lem fibrin untuk tandur kornea pada mata kelinci tahun 1946. Lem fibrin banyak digunakan untuk penelitian dan praktek klinis untuk operasi tanpa penjahitan.^{1,2}

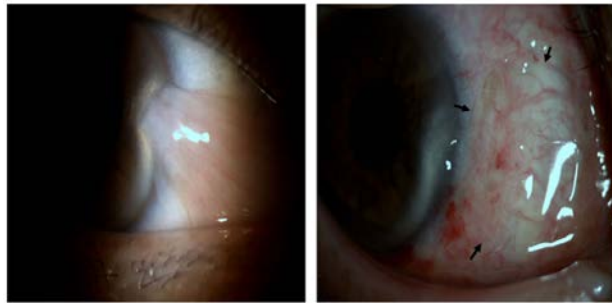
1. Operasi konjungtiva

Penggunaan lem fibrin pada penutupan luka konjungtiva dan transplantasi memiliki efektivitas yang sama seperti teknik penjahitan. Lem fibrin memberikan keuntungan diantaranya, mengurangi waktu operasi, ketidaknyamanan paska operasi dan rekasi inflamasi.^{1,2,4}

2. Operasi pterigium

Pterigium ditatalaksana dengan operasi eksisi. Tingkat kekambuhan paska operasi sangat tinggi dengan teknik eksisi sederhana. Banyak metode telah dikembangkan untuk mengurangi tingkat kekambuhan, diantaranya iradiasi beta, aplikasi mitomisin C, transplantasi tandur membran amnion, dan tandur konjungtiva autologous atau tandur limbal-konjungtiva

autologous. Tandur konjungtiva otologous memiliki tingkat kekambuhan paling rendah dan aman. Teknik lem fibrin pada penempelan tandur konjungtiva dapat mengurangi waktu operasi, ketidaknyamanan paska operasi dan reaksi inflamasi. Penggunaan lem fibrin dilaporkan menurunkan tingkat rekurensi dibandingkan dengan teknik penjahitan.^{2,7,8}



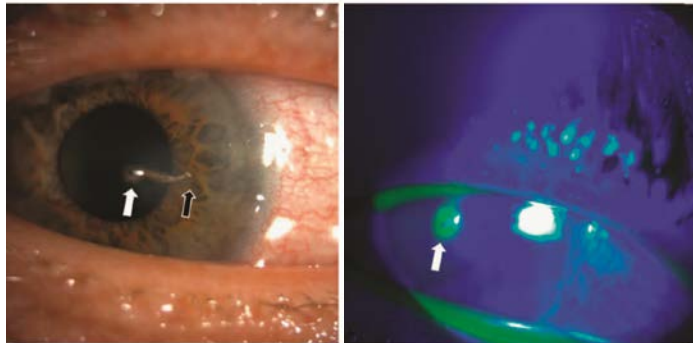
**Gambar 6.1 kiri: pre operasi pterigium
kanan: paska operasi hari ke 3**
Dikutip dari: Gong¹¹

3. Operasi pada anak

Penggunaan lem fibrin dapat digunakan pada operasi penutupan luka konjungtiva pada anak atau bayi yang tidak memungkinkan untuk mencabut jahitan. Dadeya dan Kamlesh melaporkan kenyamanan paska operasi pada pasien dengan luka konjungtiva dibandingkan dengan teknik penjahitan.^{1,2}

4. Operasi kornea

Laguet et al melaporkan 93% tingkat kesuksesan pada operasi penutupan ulkus kornea perforasi menggunakan lem fibrin. Penggunaan lem fibrin pada ulkus kornea perforasi dapat digabungkan dengan tandur membran amnion atau tandur kornea. Scalcione melaporkan kasus penutupan luka kornea menggunakan lem fibrin memberikan hasil yang baik^{1,2,17}



Gambar 6.2 Kiri: vulnus penetratum kornea
Kanan: paska pembedahan dengan lem fibrin, tidak ada kebocoran
 Dikutip dari: Scalcione¹⁷

5. Transplantasi Membran Amnion

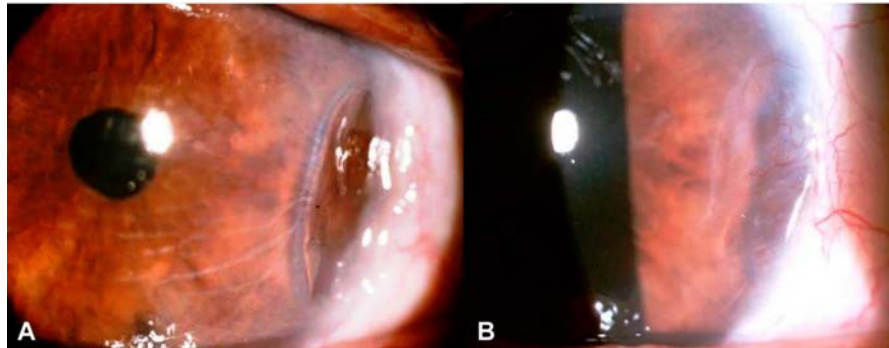
Kheirkhah menggunakan lem fibrin dan membran amnion pada pasien defisiensi sel limbal dan *conjunctivochalasis*. Pasien dengan defisiensi sel limbal menunjukkan pertumbuhan epitel kornea yang baik di seluruh jangkauan membran amnion. Pasien dengan *conjunctivochalasis* menunjukkan perkembangan lapisan konjungtiva yang baik pada sclera.^{2,8}



Gambar 6.3 A: pasien dengan total defisiensi sel limbal
E: 2 tahun paska SLET
 Dikutip dari: Basu¹⁸

6. Keratoplasti Lamelar

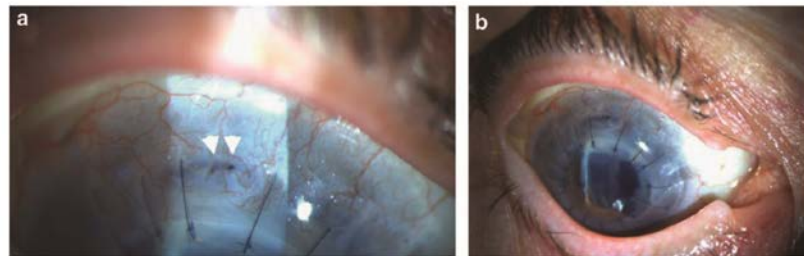
Rostron et al melakukan penempelan *lenticule* menggunakan lem fibrin mengurangi waktu operasi hingga setengahnya. Kim et al melaporkan 71% keratoplasti lamelar pada 24 mata kelinci tetap pada tempatnya dengan reaksi inflamasi yang minimal. Pot et al melaporkan penggunaan lem fibrin efektif pada *deep lamellar keratoplasty* dalam menutup ulkus kornea perforasi yang lebih besar (2-4 mm).^{1,2}



Gambar 6.4 A: pre operasi perforasi kornea
B: 3 bulan paska operasi *lenticule graft*
 Dikutip dari: Bhandari¹⁶

7. *Penetrating Keratoplasty*

Bahar et al melaporkan efikasi penutupan *penetrating keratoplasty* dengan kombinasi penjahitan dan lem fibrin. Teknik lem fibrin menghasilkan waktu penyembuhan yang lebih cepat dan lebih sedikit menginduksi vaskularisasi kornea.^{1,2}



Gambar 6.5 Kiri: Kebocoran pada *penetrating keratoplasty*
Kanan: paska injeksi lem fibrin, bilik mata depan terbentuk
 Dikutip dari: Scalcione¹⁷

8. Transplantasi sel limbal

Lem fibrin dapat digunakan untuk menempelkan tandur keratolimbal pada pasien desisiensi sel limbal. Penelitian ini melaporkan tidak ada reaksi rejeksi pada tandur ataupun dislokasi berkaitan dengan perlekatan dengan lem fibrin.^{1,2}

9. *Epithelial ingrowth* dan komplikasi paska LASIK lainnya

Lem fibrin dapat digunakan untuk mencegah pertumbuhan epitel di dalam pada LASIK. Azar et al melakukan terapi pertumbuhan epitel

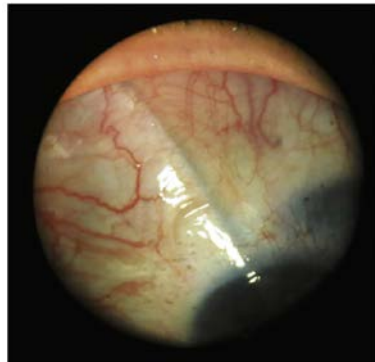
berulang paska LASIK dengan tandur membran amnion dan lem fibrin. Satu kerugian menggunakan lem fibrin pada penempelan kembali flap adalah kekeruhan yang dihasilkan menyebabkan kesulitan menilai respon inflamasi.^{1,12}

10. Membran dasar sementara

Bonatti menggunakan lem fibrin sebagai lapisan dasar pada kornea untuk *photorefractive keratectomy* dan ulkus kornea autoimun non infeksi.^{1,2}

11. Operasi glaukoma

Lem fibrin dapat digunakan untuk menutup luka setelah trabekulektomi dan efektif untuk mengatasi kebocoran bleb dan mengamankan flap konjungtiva. Kahook et al menggunakan lem fibrin untuk menutup konjungtiva pada pemasangan *Glaucoma drainage tube* di sclera.^{2,6}



Gambar 6.6 6 bulan paska operasi pemasangan implant GDD

Dikutip dari: Harvey⁶

12. Operasi katarak

Lem fibrin digunakan pada operasi katarak untuk menutup luka, implantasi lensa intraokular pada bilik mata belakang pada mata dengan defisiensi kapsul penyokong. Buschman et al melaporkan keberhasilan penggunaan lem fibrin untuk menutup luka pada kapsul anterior lensa.^{1,2}

13. Operasi vitreoretina

Lem fibrin dapat digunakan pada kebocoran persisten luka transkonjungtiva pada pembedahan vitreoretina, pembedahan *macular holes* dan robekan retina yang besar pada ablasio retina.^{1,2}

14. Operasi kelopak mata dan jaringan penyokong

Lem fibrin dapat digunakan untuk merekatkan tandur kulit pada penutupan defek kulit, prosedur pemisahan kelopak mata pada enteropion derajat berat pada kelopak mata atas, dan trikiasis kelopak mata bawah. Lem fibrin dapat juga digunakan pada operasi rekonstruksi robekan kanalikuli, flap mukosa hidung dan kelenjar lakrimal.^{1,2}

VII. Keamanan dan keunggulan lem fibrin

Bahaya terbesar dari lem fibrin komersial adalah transmisi virus. Hino et al pada tahun 1991 melaporkan 3 kasus transmisi parvovirus B19 dari lem fibrin komersial. Metode sterilisasi lem fibrin komersial semakin berkembang untuk mengurangi transmisi virus, diantaranya radiasi gamma, *cryprecipitation*, adsorpsi, pemanasan uap, pasteurisasi, dan filtrasi nano. Jaminan bebas virus setelah 6 bulan telah tercapai melalui tes penanda virus pada donor. Namun bagaimanapun juga, lem fibrin paling aman didapatkan dari darah pasien sendiri atau otologus.^{1,2}

Aktivitas biologis fibrinogen meliputi respon inflamasi akut, mengaktifasi neutrophil yang meningkatkan fagositosis, toksisitas selular, dan penundaan apoptosis. Lem fibrin komersial menggunakan trombin dari hewan yang membawa resiko reaksi imunologi.

Penggunaan lem fibrin di bidang oftalmologi memiliki banyak keuntungan, diantaranya inflamasi minimal paska operasi, kenyamanan paska operasi, memiliki efek antibakteri, biodegradasi, dan nontoksik. Rifada melaporkan penggunaan lem fibrin untuk melekatkan tandur konjungtiva bulbi pada pembedahan pterigium menghasilkan derajat

hiperemis yang lebih kecil dibandingkan dengan teknik penjahitan. Sharma et al melaporkan teknik lem fibrin pada penempelan tandur konjungtiva lebih mudah, aman, efektif, dan meminimalisasi waktu operasi juga memberikan kenyamanan paska operasi jika dibandingkan dengan teknik penjahitan.^{2,4,14,15}

VIII. Simpulan

Penggunaan bioadesif dapat menjadi alternatif perekatan jaringan untuk menghindari komplikasi dari jahitan 3 dekade terakhir ini. Keuntungan penggunaan lem fibrin diantaranya, mengurangi waktu operasi, memiliki kekuatan ikatan yang baik, meminimalisasi perdarahan, minimal reaksi alergi atau toksik, mudah diaplikasikan, tidak menyebabkan reaksi inflamasi, dapat terdegradasi sendiri walaupun dalam jumlah banyak.^{1,2}

DAFTAR PUSTAKA

1. Panda A, Kumar S, Kumar A, Bansal R, Bhartiya S. Indian Journal Ophthalmol. Fibrin Glue in ophthalmology.2009;57: 371-9
2. Park HC., Champakalakshmi R., Panengad PP., Raghunath M., and Mehta JS., Tissue adhesives in ocular surgery. Expert Rev. Ophthalmol. 2011; 6(6),631–655
3. Burnouf T. Recombinant Plasma protein.Vox Sanguinis Vox Sanguinis.International Society of Blood Tranfusions.2010
4. Rifada R. M., 2010, Perbandingan Derajat Hiperemis Pascabedah Tandur Konjungtiva Bulbi Antara Teknik Lem Fibrin Otologus Dengan Teknik Jahitan Pada Pterigium Inflamasi. MKB 2013;45(3):174-9
5. Yulia I., Perbandingan Gambaran Histologis Penempelan dan Penyembuhan Luka Antara Teknik Lem Fibrin Rekombinan dan Teknik Jahitan pada Cangkok Konjungtiva Kelinci. 2017.Hal.33-5
6. Harvey J., Gross RL., McMillan BD., Novel use Fibrin Sealant for Scleral Suture free Placement of a Glaucoma Drainage Device in Advanced Scleral Thinning. American Journal of Ophthalmology. 2018. Hal 7-9
7. Kurian A, Reghunadhan I, Nair KGR., Autologous blood versus fibrin glue for conjunctival autograft adherence in sutureless pterygium surgery: a randomised controlled trial. Br J Ophthalmology. 2014. Hal 1-7
8. Toker E, Eraslan M., Recurrence After Primary Pterygium Excision: Amniotic Membrane Transplantation with Fibrin Glue Versus Conjunctival Autograft with Fibrin Glue. Current Eye Research. 2015 hal 1-8
9. Alston SM, Solen KA, Broderick AH, Sukavaneshvar S, Mohammad SF., New Method to Prepare Autologus Fibrin Glue on Demand. Mosby Inc. 2007. Hal 187-195
10. Düregger K, Frenzel S, Eblenkamp M., Autologous fibrin glue: automated production and adhesive quality. Current Directions in Biomedical Engineering. 2017; 3(2): 397–400

11. Gong JW, Chen JH, Shen T, Jiang J., Self-made cryopreservative fibrin glue applied in pterygium surgery: a novel practical technique. *Int Ophthalmol.* 2017. Hal 1-6
12. Chen LY, Kung JS, Manche EE., Management of Complex Epithelial Ingrowth After Laser In Situ Keratomileusis Using Fibrin Tissue Glue. *Eye & Contact Lens* 2017;0: 1–5
13. Zloto O, Greenbaum E, Fabian ID, Simon GJB., Evicel versus Tisseel versus Sutures for Attaching Conjunctival Autograft in Pterygium Surgery. *American Academy of Ophthalmology.* 2016. Hal 1-5
14. Sharma A, Raj H, Gupta A, Raina AV., Sutureless and Glue-free Versus Sutures for Limbal Conjunctival Autografting in Primary Pterygium Surgery: A Prospective Comparative Study. 2015;9(11). hal 6-9
15. Wang X, Zhang Y, Zhou L, Wei R, Dong L., Comparison of fibrin glue and Vicryl sutures in conjunctival autografting for pterygium surgery. *Molecular Vision.* 2017. 23:275-85
16. Bhandari V, Ganesh S, Brar S, Pandey R., Application of the SMILE-Derived Glued Lenticule Patch Graft in Microperforations and Partial-Thickness Corneal Defects. *Cornea.* 2016;35: hal 408–12
17. Scalcione C, Vaquerizas DO, Said DG, Dua HS., Fibrin glue as agent for sealing corneal and conjunctival wound leaks. *Eye.* 2017. Hal 1-4
18. Basu S, Sureka PS, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS., Simple Limbal Epithelial Transplantation. *American Academy of Ophthalmology.* 2016; 123(5). Hal 1000-11