

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kornea merupakan jaringan yang sangat spesial yang tersusun dari jaringan ikat yang padat serta memiliki tingkat transparansi yang tinggi. Untuk mencapai transparansi yang tinggi tersebut kornea harus tersusun atas serat-serat kolagen yang terjalin teratur dan sejajar. Jalinan serta-serat kolagen ini juga memberikan kekuatan mekanik dari kornea serta melindungi komponen dalam mata dari cedera fisik dan mempertahankan kontur bola mata. Epitel kornea merupakan barier mekanis yang efektif karena adanya interdigitasi membran sel dan kompleks *junctional* seperti *tight junction* dan desmosom yang berada diantara sel yang berdekatan.^{1,2}

Untuk mempertahankan fungsi dan integritasnya, kornea sendiri memiliki mekanisme pertahanan tersendiri. Mekanisme pertahanan mata terhadap stimulus eksternal terdiri atas berbagai sistem pemeliharaan dari barier pasif yang sangat efisien. Sistem ini dirancang untuk meminimalkan kemungkinan kolonisasi mikroba dan kerusakan epitel serta untuk mengurangi risiko kerusakan kornea sekunder akibat trauma. Komponen penting dari sistem ini diantaranya kelopak mata, bulu mata, reflek mengedip dan *tear film*. Lapisan *tear film* dilengkapi dengan beragam faktor antiinflamasi dan antimikroba. Barier terakhir terdiri dari sel-sel epitel yang dihubungkan satu sama lain dengan *tight junction*. Struktur dan integritas dari kornea tersebut dapat terganggu akibat adanya infeksi, efek toksik dari obat-obatan, trauma mekanis, trauma termis dan trauma kimia.³

Kornea terdiri dari lima lapisan, yaitu : lapisan epitel, membran bowman, Stromal, membran descemet serta lapisan endotel. Zona transisi antara kornea perifer dan sklera anterior dikenal dengan limbus.^{3,4,5}

Epitel kornea terdiri dari 5 – 6 lapisan, yaitu : sel kolumnar terdapat 2 atau 3 lapis sel wing poligonal, kemudian 1-2 lapis sel epitel superfisial. *Terminally differentiated cells* (TDCs) yang mengalami sel epitel kornea. Sel-sel ini akhirnya akan mengalami deskuamasi kedalam *tear film*. Stroma kornea terdiri dari matrix ekstraseluler, keratosit, fibroblas dan serat saraf. Matrix ekstraseluler terdiri dari: kolagen dan glikosaminoglikan. Kolagen membentuk lebih dari 70% dari berat kornea. Endotel kornea terdiri dari satu lapis sel poligonal dengan ketebalan 4-6 um, diameter 20 um, densitas 3000 sel/mm². Cedera pada kornea yang disebabkan oleh trauma seperti trauma kimia, cedera karena tindakan pembedahan dapat diperbaiki melalui kemampuan regenerasi sel.^{3,4,5,6}

Limbus kornea memiliki peranan penting untuk menyokong fungsi dari kornea. Epitel kornea selalu mengalami regenerasi secara kontinyu, dimana sel-sel di lapisan terluar epitel kornea secara konstan mengalami deskuamasi dan digantikan oleh sel-sel epitel yang berada di lapisan bawah. *Stem cell* yang berada di limbus kornea secara terus menerus mengalami diferensiasi menjadi sel epitel yang baru dan stem sel ini bertanggung jawab dalam regenerasi dari epitel kornea.^{2,7,8}

Trauma kornea termasuk ke dalam kegawatdaruratan mata dan memiliki angka kejadian sebesar 6.8–14.7% dari trauma okular. Xie dkk melaporkan terdapat 715 kasus trauma kornea dalam kurun waktu 10 tahun di Cina.⁹ Pada RSUP Dr. Djamil Padang terdapat 111 kasus trauma kornea dari tahun 2015-2019 yang terjadi hampir tiap tahun meningkat. Penyebab trauma kornea diantaranya adalah luka yang diakibatkan oleh kecelakaan kerja, kecelakaan lalu lintas, tindak kekerasan dan kejahatan. Penderitanya kebanyakan pria berusia 15 sampai 30 tahun. Penanganan luka kornea bertujuan untuk mengembalikan bentuk anatomis kornea, harus dilakukan dengan tepat dan segera untuk menghindari komplikasi yang mungkin timbul. Penanganan dilakukan berdasarkan tipe dan besar luka pada kornea, dapat diberikan

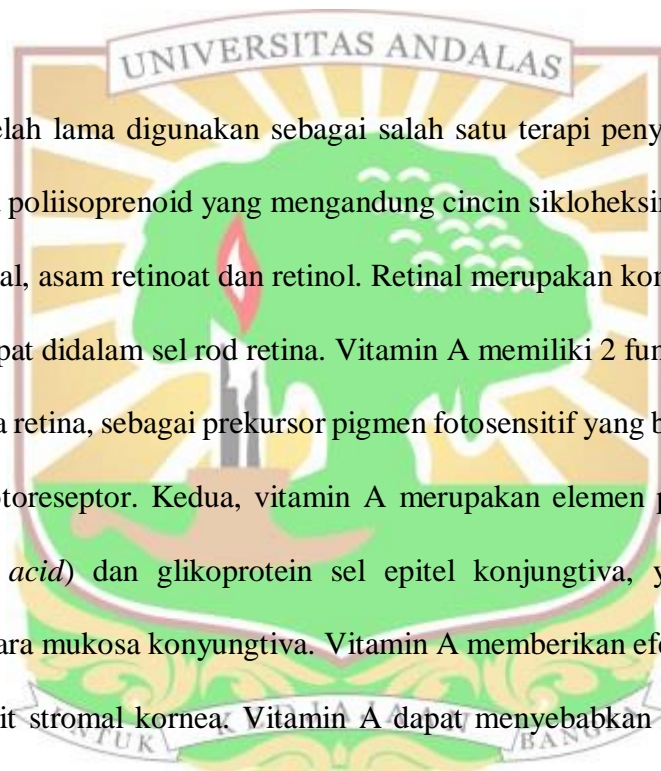
medikamentosa saja pada luka yang kecil sampai pada tindakan operatif pada luka yang dalam dan luas.^{9,10}

Proses penyembuhan luka kornea meliputi penyembuhan pada epitel, stromal dan endotel. Terdapat beberapa fase yang terjadi pada penyembuhan epitel, yaitu: fase laten, fase migrasi, fase proliferasi dan fase perlekatan. Terdapat hipotesis mengenai pertahanan epitel kornea melalui persamaan $X+Y=Z$, dimana X merupakan proliferasi dari sel basal, Y merupakan pergerakan sentripetal dari sel perifer dan Vektor Z mengkombinasikan vektor X dan Y, yaitu migrasi sel dari basal perifer ke sentral superfisial. Kemampuan regenerasi epitel kornea ini dihubungkan dengan *stem cell* yang terdapat pada regio basal limbus. *Stem cell* merupakan sel yang ditemukan hampir pada semua organisme multiseluler yang mampu membelah dan berdiferensiasi menjadi sel khusus dengan tipe yang berbeda dan dapat memperbaharui diri untuk menghasilkan *stem cell* yang lebih banyak. *Stem cell* pertama – tama menghasilkan secara cepat pembelahan sel yang disebut *transient amplifying cells (TACs)* yang mengacu pada sel kornea basal. Selanjutnya membelah untuk menghasilkan sel yang berdiferensiasi lebih banyak yang disebut *post mitotic cells (PMCs)*, sel selanjutnya menghasilkan sel epitel kornea *fully differentiated* yang disebut *terminally differentiated cells (TDCs)*. Penyembuhan stromal meliputi transformasi keratosit, produksi materi fibrosa dan *remodelling* jaringan. Pada awal proses ini, leukosit dikeluarkan dari pembuluh darah konjungtiva ke area luka, leukosit memberi proteksi untuk melawan infeksi tetapi dapat juga berperan menyebabkan kerusakan jaringan. Keratosit yang terdekati luka dan yang berdekatan dengan area ini akan diaktivasi menjadi fibroblas dan miofibroblas. Sel-sel berubah dan migrasi ke area luka dan memberi material fibrotik untuk mengisi defek. Material ini dapat memadat dan menjadi opak sehingga mengurangi transparansi kornea. Jumlah keratosit yang transformasi mulai menurun setelah luka diisi, dan fase *remodelling* lambat berlangsung

beberapa minggu hingga tahun dalam upaya untuk menata kembali kolagen untuk mengembalikan transparansi kornea. ^{11,12,13,14}

Tujuan penatalaksanaan luka kornea yaitu untuk mempertahankan integritas kornea dan untuk menghindari komplikasi-komplikasi yang mungkin terjadi karena luka tersebut. Penanganan terhadap luka kornea salah satunya harus memperhatikan morfologi luka pada kornea, hal tersebut akan mempengaruhi penatalaksanaan yang diberikan apakah cukup dengan medikamentosa pada luka yang kecil atau sampai pada tindakan operatif pada luka yang luas.

9



Vitamin A telah lama digunakan sebagai salah satu terapi penyakit mata. Vitamin A merupakan senyawa poliisoprenoid yang mengandung cincin sikloheksinil. Senyawa-senyawa tersebut adalah retinal, asam retinoat dan retinol. Retinal merupakan komponen pigmen visual rodopsin yang terdapat didalam sel rod retina. Vitamin A memiliki 2 fungsi pada metabolisme okular. Pertama pada retina, sebagai prekursor pigmen fotosensitif yang berperan dalam inisiasi impuls saraf dari fotoreseptor. Kedua, vitamin A merupakan elemen penting untuk sintesis RNA (*Ribonucleic acid*) dan glikoprotein sel epitel konjungtiva, yang berfungsi untuk membantu memelihara mukosa konyungtiva. Vitamin A memberikan efek terhadap proliferasi dan migrasi keratosit stromal kornea. Vitamin A dapat menyebabkan peningkatan produksi beberapa komponen matriks ekstraselular stroma seperti kolagen, proteoglikan (*keratocan, lumican, decorin*) dan menurunnya *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) serta mengurangi densitas scar. ^{14,15,16,17}

Kim EC dan kawan-kawan 2012 melakukan penelitian mengenai efek vitamin A pada *corneal wound healing* di dapatkan bahwa vitamin A dapat menghambat VEGF A (*Vascular endothelial growth factor*) dan *Activate thrombospondin 2* dan mencetuskan *corneal wound healing* pada tikus. Pemberian vitamin A menunjukkan penurunan MMP 9, VEGF A serta

thrombospondin 2 lebih tinggi sehingga akan meningkatkan kemampuan migrasi sel epitel basal.¹⁶

Toshida H dan kawan-kawan 2012 melakukan penelitian efek vitamin A pada *corneal wound healing* kelinci di dapatkan bahwa vitamin A menstimulasi pelepasan asam *hyaluronate* dari kultur sel epitel kornea dan keratosit kelinci.¹⁸

Hidayat A 2009 melakukan penelitian tentang efek pemberian tetes mata vitamin A terhadap diameter luka kornea akibat trauma kimia asam yang mendapat terapi standar, di dapatkan tikus yang diberikan terapi standar dengan tetes mata vitamin A mengalami penurunan erosi kornea yang signifikan pada hari pertama hingga hari ke 4 sehingga pemberian tetes mata vitamin A dinilai dapat meningkatkan penyembuhan luka kornea dengan cara memperkuat efek mitogenik dari *epithelial growth factors* dalam menstimulasi proliferasi sel epitel kornea.¹⁹

Abdelwahab dan kawan-kawan 2017 melakukan penelitian pengaruh vitamin A tetes mata secara histologi dan imunohistokimia dengan menilai struktur perubahan epitel dan kepadatan stromal menggunakan Ki67 (deteksi proliferasi sel) dan TGF β akibat trauma kimia asam, berdasarkan penelitian tersebut didapatkan bahwa pemberian vitamin A tetes mata dapat mempercepat penyembuhan luka kornea dengan *transforming growth factors* merangsang keratosit.²⁰

Keratosit berperan pada proses penyembuhan luka stromal kornea, sehingga untuk mengetahui seberapa cepat penyembuhan kornea dapat dilakukan penilaian kuantitatif jumlah sel keratosit. Keratosit juga mengalami proliferasi dan migrasi dan melepas sitokin. Transformasi keratosit akan menghasilkan fibroblast dan akan menyebar dengan melakukan mitosis pada 48-72 jam pertama, dan akan mencapai puncaknya sampai hari ke 5.¹ Kehilangan stromal akan menyebabkan kerusakan sel dan apoptosis. Apoptosis dari keratosit menyebabkan

densitasnya menurun, sehingga tidak mampu mempertahankan struktur dan fungsi secara normal. Laren JW dan kawan-kawan 2015 melakukan penelitian pada kornea normal yang akan melakukan tindakan lasik untuk menilai densitas keratosit, setelah dilakukan tindakan lasik densitas keratosit dihitung dengan menggunakan *confocal microscope*. Pada kornea normal yang telah dilakukan tindakan lasik dapat menunjukkan terjadinya penurunan densitas keratosit yang dihitung dengan menggunakan *confocal microscope*.²¹

1.2 Rumusan Masalah

Luka kornea akan melalui proses penyembuhan, yang merupakan suatu proses fisiologis bertujuan untuk mengembalikan keutuhan susunan anatomi dan fungsional jaringan dengan cepat. Penyembuhan luka kornea merupakan proses yang kompleks meliputi apoptosis, migrasi, proliferasi, diferensiasi dan *remodelling* matriks ekstraseluler. Penyembuhan epitel kornea tergantung pada *limbal stem cell* dan *remodelling* membran basement. Pada penyembuhan stromal kornea, keratosit akan mengalami transformasi menjadi myofibroblas yang motil dan kontraktil. Beberapa agen terapeutik juga berperan untuk mendukung proses penyembuhan kornea di antaranya *growth factors*, sitokin, protease, *cationic peptides*, antioksidan, protein dan anti inflamasi. Sitokin dapat mempengaruhi pelepasan *growth factors* seperti *epithelial growth factor* (EGF), *keratocyte growth factor* (KGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *transforming growth factor* (TGF) dan *platelet derived growth factor* (PDGF). Faktor ini dan sitokin bersama-sama meregulasi proses penyembuhan dari apoptosis, migrasi, proliferasi dan diferensiasi. Beberapa faktor lain yang juga mempengaruhi penyembuhan luka yaitu ukuran, kedalaman luka, kuman penyebabnya dan keadaan lingkungan. Untuk menilai penyembuhan luka kornea dapat dilakukan pemeriksaan densitas keratosit dan penilaian epitelialisasi.^{1,22,23,24}

Vitamin A merupakan salah satu antioksidan. Senyawa tersebut terutama disimpan dalam bentuk ester retinol di dalam hati. Dalam tubuh, fungsi utama vitamin A dilaksanakan oleh

retinol dan kedua derivatnya, yaitu retinal dan asam retinoat. Vitamin A mempunyai provitamin, yaitu β -karoten. Vitamin A memberikan efek terhadap proliferasi dan migrasi keratosit stromal kornea. Vitamin A dapat menyebabkan peningkatan produksi beberapa komponen matriks ekstraselular stroma seperti kolagen, proteoglikan (*keratocan*, *lumican*, *decorin*) dan menurunkan *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) serta mengurangi densitas scar.^{14,16,17,25}

Pemberian vitamin A berperan penting dalam memperbaiki permukaan okular yang rusak. Vitamin A berguna untuk pertumbuhan normal dan differensiasi epitel kornea dan *limbal stem cell*. Vitamin A dapat mengatur pelepasan *thrombospondin 1* yang dapat mempercepat epitelialisasi dari luka kornea. *Thrombospondin 1* dapat menghambat VEGF A dengan berikatan langsung dengan protein.^{14,15,16,17}

Hidayat A dan kawan-kawan 2009 melakukan penelitian yang menilai pengaruh pemberian tetes mata vitamin A terhadap diameter luka kornea akibat trauma kimia asam yang mendapat terapi standar, berdasarkan penelitian tersebut di dapatkan bahwa pemberian vitamin A dapat mempercepat penyembuhan luka kornea di bandingkan kelompok kontrol.¹⁹

Berdasarkan uraian di atas peneliti ingin mengetahui, apakah pemberian vitamin A topikal memberikan efek terhadap gambaran histopatologi penyembuhan luka stromal kornea pada tikus percobaan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan jumlah keratosit pada kornea tikus yang mengalami luka stromal pada preparat histopatologis dengan dan tanpa pemberian vitamin A topikal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung jumlah keratosit kornea yang mengalami luka stromal pada preparat histopatologis tanpa pemberian vitamin A topikal selama 3 dan 5 hari.
2. Menghitung jumlah keratosit kornea yang mengalami luka stromal pada preparat histopatologis dengan pemberian vitamin A topikal selama 3 dan 5 hari.
3. Membandingkan jumlah keratosit kornea yang mengalami luka stromal pada preparat histopatologis dengan dan tanpa pemberian vitamin A topikal selama 3 hari.
4. Membandingkan jumlah keratosit kornea yang mengalami luka stromal pada preparat histopatologis dengan dan tanpa pemberian vitamin A topikal selama 5 hari.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan pemahaman terhadap pemberian vitamin A topikal untuk mempercepat penyembuhan pada luka stromal kornea.

1.4.2 Bidang Klinik

Hasil penelitian diharapkan sebagai dasar pertimbangan pemberian vitamin A topikal untuk mempercepat penyembuhan pada luka stromal kornea.

