

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kornea merupakan jaringan yang tersusun dari jaringan ikat padat serta memiliki tingkat transparansi yang tinggi. Untuk mencapai transparansi yang tinggi, kornea harus tersusun atas serat-serat kolagen yang terjalin teratur dan sejajar. Jalinan serat-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}

Limbus kornea memiliki peranan penting dalam menyokong fungsi kornea. *Stem cell* yang berada di limbus kornea secara terus-menerus mengalami diferensiasi menjadi sel epitel yang baru dan *stem cell* ini bertanggung jawab dalam regenerasi dari epitel kornea. Epitel kornea selalu mengalami regenerasi, dimana sel-sel di lapisan terluar epitel kornea secara konstan mengalami deskuamasi dan digantikan oleh sel-sel epitel yang berada di lapisan bawah.^{1,2,3}

Trauma kimia pada mata adalah salah satu kegawatdaruratan dalam bidang oftalmologi. Trauma kimia memiliki angka kejadian 18% dari trauma okuler. Sekitar dua pertiga dari kasus trauma kimia pada mata terjadi pada pria muda dan anak-anak usia 1-2 tahun.⁴

Trauma kimia dapat disebabkan oleh bahan kimia yang bersifat asam atau basa. Trauma kimia basa pada mata lebih sering terjadi daripada trauma kimia asam.

Berdasarkan penerimaan rumah sakit, mayoritas 30-80% dari trauma kimia mata berasal dari zat alkali atau basa. Bahan penyebab trauma basa ini di antaranya Amonia (NH_3), Sodium hidroksida (NaOH), kalium hidroksida (KOH), magnesium hidroksida ($\text{Mg}(\text{OH})_2$) dan kapur ($\text{Ca}(\text{OH})_2$).^{4,5}

Tingkat keparahan trauma basa berhubungan dengan jenis bahan kimia, volume dan konsentrasi larutan, luas permukaan kontak, durasi paparan, dan tingkat penetrasi. Basa mengakibatkan pH jaringan dan ion hidroksil (OH) dari larutan basa mengabsorpsi asam lemak dalam membran sel yang menyebabkan gangguan selular hingga kematian sel, sementara komponen kation bereaksi dengan gugus karboksil glikosaminoglikan dan kolagen stroma. Bahan basa dapat menembus COA dalam waktu 5-15 detik dan mencapai kadar maksimum dalam waktu 2-3 menit, sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan peradangan yang parah.^{6,7}

Bahan kimia basa dapat mengakibatkan kerusakan epitel pada korpus siliaris, sehingga terjadi penurunan sintesis askorbat yang merupakan kofaktor dalam proses sintesis kolagen. Hal ini mengakibatkan gangguan dalam sintesis kolagen oleh keratosit dalam perbaikan stroma. Dalam 12-24 jam paska trauma, jaringan nekrotik kornea serta hidrolisis dari protein sel dan protein ekstraseluler menghasilkan mediator inflamasi kemotaktik yang menstimulasi infiltrasi neutrofil. Neutrofil mempotensiasi peradangan dan melepaskan berbagai enzim yang akan mendegradasi kolagen dan glikosaminoglikan yang pada akhirnya mengakibatkan maserasi dan ulserasi kornea.^{8,9}

Trauma kimia basa pada kornea menyebabkan kornea mengalami infeksi, ulserasi, perforasi, dan terbentuk neovaskularisasi. Pada kondisi normal, struktur

kornea yang avaskular merupakan hasil dari keseimbangan antara faktor angiogenik seperti *fibroblast growth factor* (FGF) and *vascularendothelial growth factor* (VEGF), dan anti angiogenik seperti thrombospondin 2, angiostatin, endostatin, dan *pigment epithelium-derived factor* (PEDF), dimana untuk menghasilkan struktur yang avaskular ini faktor angiogenik berada dalam kadar rendah dan faktor anti angiogenik dalam kadar yang lebih tinggi.^{10,11}

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah glikoprotein yang disekresi dalam bentuk homodimer. Salah satu fungsi VEGF yang pertama kali diketahui adalah memediasi peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Oleh karena itu, VEGF disebut juga *Vascular Permeability Factor* (VPF).¹² Pada mamalia, VEGF terdiri dari tujuh kelas yaitu VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F dan PIGF (*placental growth factor*).¹³ VEGF-A dianggap sebagai isoform yang dominan dalam regulasi angiogenesis dan pertumbuhan sel endotel.¹⁴

Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) sangat penting untuk perkembangan vaskular dan angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari kapiler yang ada. Sebagai faktor pro-angiogenik, VEGF-A menstimulasi proliferasi, migrasi sel endotel, dan meningkatkan permeabilitas vaskular.¹⁵ Dalam proses angiogenesis setelah trauma basa pada mata, kumpulan sel pada jaringan yang mengalami kerusakan (luka) atau mengalami hipoksia, akan melepaskan faktor angiogenik, salah satunya VEGF-A. Selanjutnya, VEGF-A akan berikatan dengan *Vascular endothelial growth factor receptor-2* (VEGFR-2) yang terekspresi pada endotel. Sel endotel akan teraktivasi dan menghasilkan signal yang kemudian dikirim dari permukaan sel ke nukleus. VEGFR-2 mengaktifasi PLC- γ dan PI3K.

PLC- γ bergabung dengan Tyr1175 dan mengaktivasi Mitogen Activated Protein Kinase (MAKP) kaskade dan terjadilah migrasi sel. Proliferasi sel endotel akan dimediasi oleh PLC- γ dan ERK. Adaptor molekul Shb berikatan dengan Tyr1175 mengaktifkan fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase (PI3K) kemudian AKT menghasilkan eNOS dan meningkatkan permeabilitas vaskuler dan *endothelial cell survival*.¹⁶

Fu *et al* (2019) melakukan penelitian terkait efek sinergis VEGF dan HIF-1 terhadap neovaskularisasi kornea kelinci yang diberi trauma kimia basa. Hasil penelitian didapatkan bahwa terdapat peningkatan kadar VEGF pada kornea paska trauma basa kornea. Setelah sintesis VEGF dihambat dengan memberikan *double-target interference* VEGF, didapatkan penurunan luas area neovaskularisasi kornea.¹⁷

Tujuan penatalaksanaan trauma basa kornea yaitu untuk mempertahankan integritas kornea dan untuk menghindari komplikasi-komplikasi yang mungkin terjadi salah satunya neovaskular pada kornea. Berbagai macam terapi medikamentosa yang telah digunakan untuk terapi trauma kimia diantaranya asam askorbat, sitrat, tetrasiklin, antibiotik spektrum luas, kortikosteroid dan medroksiprogesteron.⁶

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 konjungtiva.^{18,19,20}

Kim *et al* (2012) melakukan penelitian mengenai efek vitamin A topikal terhadap penyembuhan luka kornea akibat trauma alkali. Penelitian dilakukan pada 180 tikus, yang dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok percobaan dan kelompok kontrol. Kelompok percobaan diberikan antibiotik dan vitamin A topikal. Sedangkan kelompok kontrol hanya diberi antibiotik saja. Hasil penelitian didapatkan bahwa persentase penyembuhan luka kornea pasca trauma basa yang diberikan vitamin A lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini juga didapatkan bahwa dari hasil pemeriksaan ELISA kadar VEGF-A pada tikus yang diberikan vitamin A lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan vitamin A.²⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Kim mendapatkan bahwa nilai trombospondin-2 (TSP2) yang meningkat pada kelompok yang diberikan vitamin A, dibandingkan kelompok kontrol.²⁰ Kadar trombospondin-2 yang tinggi dapat menghambat produksi VEGF-A sehingga menghambat angiogenesis dan mempercepat penyembuhan luka kornea.²⁰

Hasil penelitian di atas sejalan penelitian yang dilakukan oleh Yan *et al* (2007), dimana didapatkan hasil bahwa ekspresi TSP2 ditemukan menghambat VEGF selama tahap awal setelah trauma basa.²¹ Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan Uno *et al* (2005) dimana kadar TSP-2 juga ditemukan rendah saat proses penyembuhan luka kornea pada tikus yang mengalami defisiensi vitamin A.²²

Pemeriksaan histopatologi dapat menilai neovaskularisasi kornea pasca trauma kimia basa. Penilaian dilakukan dengan menghitung jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk pada lapisan stroma melalui pemeriksaan histopatologi. Kwon *et al* (2006) melakukan penelitian dengan melakukan pengamatan neovaskularisasi kornea setelah menghambat produksi VEGF melalui pemeriksaan histopatologi. Kwon melakukan pengamatan neovaskularisasi kornea dengan melihat jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk di lapisan stroma yang dihitung mulai dari limbus.^{23,24}

Penelitian yang dilakukan oleh Abdelwahab *et al* (2017) mengenai peran vitamin A terhadap proses penyembuhan luka kornea pasca trauma alkali pada tikus albino jantan dewasa, dengan mengamati gambaran histopatologi kornea. Hasil penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian vitamin A topikal pada kelompok percobaan dapat mempercepat proses penyembuhan kornea, hasil penelitian didapatkan berkurangnya neovaskularisasi dan infiltrasi sel inflamasi. Penilaian histopatologi kornea pada kelompok percobaan setelah tiga hari mendapatkan vitamin A dan antibiotik didapatkan epitel kornea sudah tampak normal dan teratur, stroma menunjukkan sedikit pemisahan serat kolagen, dan keratosit sudah tersusun teratur.²⁵

Studi yang sudah dilakukan oleh para ahli menunjukkan bahwa vitamin A memiliki pengaruh terhadap pengendalian inflamasi kornea maupun kerusakan jaringan dan sel yang terjadi pada trauma kimia basa. Hal inilah yang membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh vitamin A terhadap kadar VEGF-A dan histopatologi neovaskularisasi kornea pada trauma kimia basa

tikus percobaan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pemilihan terapi adjuvan pada trauma kimia basa okuler.

1.2 Rumusan Masalah

Trauma kimia basa pada kornea dapat menyebabkan kornea mengalami infeksi, ulserasi, perforasi, dan terbentuk neovaskularisasi. Neovaskularisasi kornea pada dasarnya merupakan suatu proses penyembuhan luka di kornea, tetapi dinilai tidak menguntungkan karena dapat menyebabkan terganggunya kejernihan kornea. Neovaskularisasi dapat terjadi apabila terdapat ketidakseimbangan antara faktor proangiogenik dan antiangiogenik. Mediator angiogenik pada kornea terdiri dari *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) dan *matrix metalloproteinases* (MMPs).¹⁰

VEGF adalah salah satu glikoprotein terpenting dalam proses angiogenesis. VEGF-A merupakan isoform utama dalam angiogenesis. Saat terjadi trauma basa, kumpulan sel pada jaringan yang mengalami kerusakan atau hipoksia seperti makrofag, sel epitel, keratosit, dan sel endotel akan melepaskan faktor angiogenik, salah satunya VEGF-A. Selanjutnya, VEGF-A akan berikatan dengan *Vascular endothelial growth factor receptor-2* (VEGFR-2) yang terekspresi pada endotel. Sel endotel akan teraktivasi dan menghasilkan signal yang kemudian dikirim dari permukaan sel ke nukleus. VEGFR-2 mengaktivasi PLC- γ dan PI3K. PLC- γ bergabung dengan Tyr1175 dan mengaktivasi Mitogen Activated Protein Kinase (MAKP) kaskade dan terjadilah migrasi sel. Proliferasi sel endotel akan dimediasi oleh PLC- γ dan ERK. Adaptor molekul Shb berikatan dengan Tyr1175 mengaktifkan fosfatidylinositol-4,5-bifosfat 3-kinase (PI3K) kemudian AKT

menghasilkan eNOS dan meningkatkan permeabilitas vaskuler dan *endothelial cell survival*.¹⁶

Vitamin A merupakan senyawa poliisoprenoid yang mengandung cincin sikloheksinil. Vitamin A sering dihubungkan dengan proses penyembuhan luka kornea, termasuk penyembuhan luka kornea pasca trauma kimia basa. Peran vitamin A terutama dalam proses epitelialisasi, proses fibroplasia dan sintesis kolagen, serta dapat menghambat angiogenesis. Vitamin A menghambat neovaskularisasi kornea dengan menekan produksi VEGF-A.^{26,20}

Penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al* (2012) mendapatkan bahwa hasil pemeriksaan ELISA kadar VEGF-A pada tikus yang diberikan vitamin A lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan vitamin A. Selain itu didapatkan kadar trombospondin-2 yang tinggi, hal ini dapat menghambat produksi VEGF-A sehingga menghambat angiogenesis dan mempercepat penyembuhan luka kornea.²⁰

Berdasarkan latar belakang masalah yang sudah dipaparkan di atas, peneliti tertarik untuk menganalisa pengaruh vitamin A terhadap kadar VEGF-A dan neovaskularisasi kornea pada trauma kimia basa tikus percobaan. Peneliti ingin mengetahui apakah terdapat perbedaan antara kadar VEGF-A dan neovaskularisasi kornea pada trauma kimia basa tikus percobaan tanpa pemberian vitamin A dengan tikus yang diberikan vitamin A?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai pengaruh vitamin A topikal terhadap kadar VEGF-A dan gambaran histopatologi neovaskular kornea tikus akibat trauma kimia basa.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar VEGF-A kornea tikus akibat trauma kimia basa.
2. Mengetahui gambaran histopatologi neovaskular kornea tikus akibat trauma kimia basa.
3. Mengetahui perbandingan pengaruh vitamin A topikal mata terhadap kadar VEGF-A kornea tikus akibat trauma kimia basa.
4. Mengetahui perbandingan pengaruh vitamin A topikal mata terhadap gambaran histopatologi neovaskular kornea tikus akibat trauma kimia basa.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman terhadap vitamin A topikal untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi komplikasi pada trauma kimia basa kornea.

1.4.2 Bidang Klinik

Diharapkan penelitian ini dapat lebih menekankan untuk pemberian vitamin A topikal segera setelah terjadinya trauma kimia basa untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi komplikasi pada trauma kimia basa kornea.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan dasar pertimbangan bagi pasien untuk mendapatkan terapi yang efektif dan efisien dalam hal kasus trauma kimia basa pada mata.

