

# 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.<sup>1,2</sup>

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 sel 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.<sup>2-4</sup>

Untuk mempertahankan fungsi dan integritasnya, kornea sendiri memiliki mekanisme pertahanan sendiri. 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. Barrier 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. Selain itu, epitel kornea juga dipersenjajati dengan berbagai faktor antiinflamasi dan antimikroba. Sistem pertahanan pasif ini disertai juga dengan sistem imun mukosa dan keberadaan PMN dalam lapisan *tear film* yang memberikan respon fagositik yang cepat terhadap adanya pathogen. Sebagai tambahan dari sistem pertahanan tersebut, permukaan anterior mata yang juga dilindungi oleh konjungtiva yang mampu membawa semua elemen sistem pertahanan imun pada keadaan tertentu.<sup>5</sup>

Trauma kimia dapat melibatkan kerusakan pada semua struktur okuli, mulai dari palpebra, konyungtiva, kornea, jaringan orbita hingga ke intraokular. Bahan kimia ini secara cepat mengubah konsentrasi hidrogen dan ion hidroksil di jaringan yang terkena. Kondisi ini memerlukan penanganan segera untuk meminimalisir komplikasi yang terjadi kemudian.<sup>6-8</sup>

Bahan penyebab trauma kimia dapat berupa bahan padat, cairan, bubuk atau uap, bahan kimia basa dan asam. Bahan-bahan ini menyebabkan. Bahan penyebab trauma basa ini di antaranya Amonia (NH<sub>3</sub>), Sodium hidroksida (NaOH), kalium hidroksida (KOH), magnesium hidroksida (Mg(OH)<sub>2</sub>) dan kapur (Ca(OH)<sub>2</sub>).<sup>7, 9, 10</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Hong J dkk di Cina, mereka menemukan bahwa hampir 70% pasien yang dirawat di rumah sakit karena trauma kimia diakibatkan karena bahan basa, seperti kapur dan natrium hidroksida (NaOH).

11, 12

Tingkat keparahan trauma basa berhubungan dengan jenis bahan kimia, volume dan konsentrasi larutan, luas permukaan kontak, durasi paparan, dan tingkat penetrasi. Basa mengakibatkan peningkatan pH jaringan dan ion hidroksil ( $\text{OH}^-$ ) 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 kamera okuli anterior dalam waktu 5-15 detik dan mencapai kadar maksimum dalam waktu 2-3 menit, sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang parah dan peradangan yang intens.<sup>7, 13-15</sup>

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.<sup>7, 13</sup>

Proses penyembuhan stroma meliputi keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen. Proses ini melibatkan enzim *Matrix Metalloproteinase* (MMPs) yang merupakan sekelompok enzim yang dapat mendegradasi makromolekul matriks seperti kolagen. Tiga kelompok utama MMP yaitu kolagenase, gelatinase, dan stromelysin, semuanya memerlukan ion  $Zn^{+2}$  dan  $Ca^{+2}$  supaya dapat berfungsi.<sup>7</sup>

Kolagenase merupakan salah satu jenis enzim MMPs dan terdiri dari kolagenase tipe I (MMP-1, mendegradasi kolagen tipe I, II, dan III), stromelysin (MMP-3, mendegradasi kasein, proteoglikan, fibronektin, laminin, elastin, gelatin, dan kolagen tipe IV), dan gelatinase (MMP-9, mendegradasi gelatin, kolagen tipe IV, V, dan VI dan fibronektin). Ketika teraktivasi, enzim ini akan mendegradasi matriks kornea yang telah terdenaturasi.<sup>13</sup>

Terapi trauma basa konvensional berfokus pada percepatan epitelialisasi, mengurangi inflamasi pencegahan maserasi kornea dan komplikasi lain seperti sikatrik kornea. Berbagai macam terapi medikamentosa yang telah digunakan untuk terapi trauma kimia diantaranya asam askorbat, sitrat, tetrasiklin, antibiotik spektrum luas, kortikosteroid dan medroksiprogesteron.<sup>16-21</sup>

Beberapa pilihan terapi trauma kimia berupa inhibitor kolagenase yang sering digunakan diantaranya *cysteine*, *acetylcysteine*, *sodium ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) dan *penicillamine*.<sup>22</sup>

*Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (EDTA) dan garamnya adalah *diamine* tersubstitusi. Bahan-bahan ini berfungsi sebagai zat kelator. EDTA dapat mengikat kalsium dan seng yang berperan dalam aktifitas enzim kolagenase.<sup>13</sup>

EDTA telah lama digunakan untuk penanganan berbagai kasus kelainan okuli. seperti pada kasus band keratopati. EDTA juga digunakan dalam pencegahan ulkus kornea pada kasus trauma kimia basa. Trauma kimia basa akan menyebabkan apoptosis sel, sel yang apoptosis ini akan menghasilkan kolagenase yang akan mengakibatkan denaturasi kolagen pada stroma kornea. Ca-EDTA dapat menghambat aktivitas kolagenase dengan cara mengganti ion kalsium dengan ion Zinc.<sup>25-27</sup>

Aplikasi kolagenase inhibitor telah lama digunakan sebagai pencegahan ulkus kornea akibat trauma basa kornea. Brown dan Weller menggunakan larutan cysteine, Na EDTA dan Ca EDTA pada kornea kelinci yang mengalami trauma basa. Mereka mendapatkan bahwa cysteine yang paling efektif dalam mencegah terjadinya ulkus kornea. sedangkan Ca EDTA tidak efektif sama sekali.<sup>27</sup>

Hook dan rekan-rekannya menilai karakter inhibisi kolagenase pada ulkus kornea yang diakibatkan oleh trauma basa. Mereka menemukan bahwa kolagenase kornea bekerja secara optimal pada pH fisiologis dan tidak pada pH di bawah 4,0 atau di atas 8,4. Studi tentang dinamika inhibisi kolagenase ini menunjukkan bahwa enzim ini bergantung terhadap keberadaan kalsium. Inhibitor kolagenase seperti Na EDTA dan Ca EDTA menghambat kolagenase dengan cara mengikat ion kalsium esensial.<sup>28</sup>

Serum *autologous* memiliki komposisi biokimia dan biomekanik yang lebih baik dibandingkan dengan *tear film*. Serum *autologous* memiliki komponen seperti *growth factor*, fibronektin dan vitamin A yang memiliki peranan penting dalam proliferasi, migrasi dan diferensiasi epitel kornea dan

konyungtiva. Serum *autologous* juga memiliki immunoglobulin seperti IgG, *lisozym* dan faktor-faktor lainnya yang memberikan efek bakteristatik dan bakterisidal, sehingga pengobatan dengan serum *autologous* tidak hanya memberikan kelembapan pada mata, tetapi juga memberikan nutrisi dan *growth factor* yang penting untuk mempertahankan stabilitas selular dalam proses perbaikan sel.<sup>29</sup>

Serum *autologous* telah lama diaplikasikan untuk mengatasi berbagai kelainan *ocular surface* seperti *dry eye syndrome*, *superior limbic keratoconjunctivitis*, *graft-versus-host disease*, *Stevens-Johnson syndrome*, *ocular cicatricial pemphigoid*, *persistent corneal erosions*, trauma kimia dan berbagai patologi kornea lainnya.<sup>30-33</sup>

Mekanisme kerja serum *autologous* bergantung pada substansi protein, seperti fibronectin, dan *epidermal growth factor* yang diperlukan untuk regenerasi epitel setelah cedera basa pada kornea.<sup>31, 33-35</sup>

*Growth factor* memiliki peranan penting dalam proses penyembuhan dan perbaikan luka epitel kornea. Preparat biologis yang kaya akan sumber *growth factor* dan telah digunakan secara topikal pada trauma kimia okuli diantaranya adalah serum *autologous*, *umbilical cord serum*, dan *autologous platelet-rich plasma*. Serum *autologous* dapat mempercepat proses epitelialisasi karena adanya kandungan *growth factor* seperti *epidermal growth factor*, vitamin A, *fibroblast growth factor*, fibronectin, *nerve growth factor*, substansi P dan anti protease seperti  *$\alpha$ 2-Macroglobulin*.<sup>16, 32, 36-38</sup>

Semeraro dkk mengevaluasi efikasi dari tetes mata serum *autologous* 50% pada berbagai kelainan *ocular surface*. Sebanyak 26 orang pasien dengan

berbagai kelainan *ocular surface* diterapi dengan serum autologous (15 pasien karena trauma kimia, 6 pasien dengan keratopati neurotropic, 5 pasien dengan keratokonyungtivitis sicca) selama 22,15 minggu (SD  $\pm$ 15.44). Semua pasien mengalami perbaikan seperti perbaikan defek epitel, penurunan reaksi inflamasi, penurunan opasitas kornea serta ada / tidaknya neovaskularisasi kornea yang terbentuk.<sup>32</sup>

Salman dkk melakukan penelitian terhadap penyembuhan luka epitel terhadap trauma alkali pada kornea kelinci dengan pemberian serum autologous 100%. Mereka mendapatkan peningkatan tingkat penyembuhan yang signifikan pada kelompok yang diterapi dengan serum autologous dibanding kelompok kontrol. Hiperplasia epitel dan disorganisasi sel dijumpai pada kedua kelompok tetapi pada kelompok yang diterapi dengan serum autologous menunjukkan disorganisasi selular yang lebih minimal.<sup>33</sup>

Gunay dkk mengevaluasi efikasi klinis, biokimia dan histopatologi serum autologous pada kornea kelinci yang mengalami trauma basa. Perbedaan yang bermakna didapatkan dalam hal kadar kadar malondialdehide (MDA), penurunan kadar glutathione (GSH) dan catalase (CAT). Neovaskularisasi dan keberadaan PMN lebih rendah dijumpai pada kelompok yang diterapi dengan serum autologous 100%.<sup>39</sup>

### **1.1. Rumusan Masalah**

Pada trauma kimia basa, ion hidrosil ( $\text{OH}^-$ ) menyebabkan reaksi saponifikasi asam lemak secara terus menerus (selama bahan kimia tersebut masih terdapat di *ocular surface*) pada membran sel yang mengakibatkan

kematian sel sedangkan komponen kation akan bereaksi dengan gugus karboksil dari kolagen dan glikosaminoglikan stroma sehingga terjadi hidrolisis dari kolagen dan glikosaminoglikan stroma kornea. Selain kerusakan secara langsung yang diakibatkan oleh zat kimia tersebut, kerusakan pada kornea juga diakibatkan oleh adanya aktivitas kolagenase yang dihasilkan oleh PMN dan sel yang apoptosis.

Pemberian EDTA tetes mata pada trauma kimia basa dapat menghambat aktivitas enzim kolagenase karena EDTA secara kompetitif mengikat ion  $\text{Ca}^{+2}$  dan  $\text{Zn}^{+2}$  yang dibutuhkan untuk aktivitas kolagenase. Efektivitas pemberian EDTA paska trauma kimia basa dapat dilakukan dengan menilai penyembuhan luka kornea yang mengalami maserasi paska trauma kimia basa pada kelinci percobaan.

Serum *autologous* merupakan derivat produk darah yang kaya akan *growth factor* dan protein yang dapat memicu diferensiasi, proliferasi dan migrasi sel sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan dan regenerasi jaringan kornea. Selain itu di dalam serum *autologous* juga terdapat  $\alpha 2$ -*Macroglobulin* yang memiliki peran dalam menghambat aktivitas kolagenase.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin mengetahui, manakah yang akan memberikan hasil yang lebih baik di antara EDTA tetes mata dan serum *autologous* dalam proses penyembuhan luka kornea pada trauma kimia basa pada kelinci percobaan ?

## 1.2. Tujuan Penelitian

### 1.2.1. Tujuan Umum

Membandingkan pengaruh pemberian EDTA dan serum *autologous* tetes mata terhadap epitelialisasi defek kornea kelinci pada trauma basa fase akut.

### 1.2.2. Tujuan Khusus

1. Menilai pengaruh pemberian EDTA tetes mata terhadap epitelialisasi defek kornea kelinci pada trauma basa fase akut.
2. Menilai pengaruh pemberian serum *autologous* tetes mata terhadap epitelialisasi defek kornea kelinci pada trauma basa fase akut.
3. Menilai pengaruh pemberian kombinasi EDTA dan serum *autologous* tetes mata terhadap epitelialisasi defek kornea kelinci pada trauma basa fase akut.
4. Membandingkan pengaruh antara pemberian EDTA tetes mata, serum *autologous* tetes mata, dan kombinasi EDTA + serum *autologous* tetes mata terhadap epitelialisasi defek kornea kelinci pada trauma basa fase akut.

## 1.3. Manfaat Penelitian

### 1.3.1. Bidang Pendidikan

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman terhadap pemberian EDTA tetes mata dan serum *autologous* tetes mata untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi komplikasi akibat trauma basa pada mata.

### 1.3.2. Bidang Klinik

Diharapkan penelitian ini dapat lebih menekankan untuk pemberian EDTA tetes mata dan serum *autologous* tetes mata segera setelah terjadinya trauma kimia basa untuk mempercepat penyembuhan dan mengurangi komplikasi akibat trauma basa pada mata.

### 1.3.3. Bidang Masyarakat

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

