

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KOMPOSIT KOLAGEN- KITOSAN-
NATRIUM HIALURONAT TERHADAP TINGKAT KEJERNIHAN
KORNEA DAN EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FACTOR
(TGF- β) PADA PERLUKAAN STROMA KORNEA KELINCI NEW
ZEALAND**

(Studi Eksperimental Laboratorium)



Oleh:

NURUL FITRI SHABRINA

NIM. 011618016306

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD dr. SOETOMO SURABAYA
2021**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KOMPOSIT KOLAGEN- KITOSAN-
NATRIUM HIALURONAT TERHADAP TINGKAT KEJERNIHAN
KORNEA DAN EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FACTOR
(TGF- β) PADA PERLUKAAN STROMA KORNEA KELINCI NEW
ZEALAND**

(Studi Eksperimental Laboratorium)

Oleh:

dr. Nurul Fitri Shabrina

NIM:

011618016306

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD dr. SOETOMO SURABAYA
2021**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KOMPOSIT KOLAGEN- KITOSAN-
NATRIUM HIALURONAT TERHADAP TINGKAT KEJERNIHAN
KORNEA DAN EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FACTOR
(TGF- β) PADA PERLUKAAN STROMA KORNEA KELINCI NEW
ZEALAND**

(Studi Eksperimental Laboratorium)

Diajukan sebagai syarat memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik
(M.Ked.Klin)

Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga

Oleh:

dr. Nurul Fitri Shabrina

NIM:

011618016306

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD dr. SOETOMO SURABAYA
2021**

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nurul Fitri Shabrina, dr

NIM : 011618016306

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Angkatan : Januari 2016

Jenjang : PPDS-I

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan hasil penelitian saya berjudul:

**PENGARUH PEMBERIAN KOMPOSIT KOLAGEN- KITOSAN-
NATRIUM HIALURONAT TERHADAP TINGKAT KEJERNIHAN
KORNEA DAN EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FACTOR
(TGF- β) PADA PERLUKAAN STROMA KORNEA KELINCI NEW
ZEALAND**

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 15 februari 2021


(Nurul Fitri Shabrina, dr)

LEMBAR PENGESAHAN

Menyetujui hasil laporan penelitian yang berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN KOMPOSIT KOLAGEN- KITOSAN-
NATRIUM HIALURONAT TERHADAP TINGKAT KEJERNIHAN
KORNEA DAN EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FACTOR
(TGF- β) PADA PERLUKAAN STROMA KORNEA KELINCI NEW
ZEALAND**

Diajukan sebagai syarat memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik (M.Ked.Klin)

Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Nurul Fitri Shabrina, dr.

Pembimbing Utama



Dr. Reni Prastyani, dr., SpM, M.Kes

NIP. 197408302006042001

Pembimbing Kedua



Dr. Prihartini Widiyanti drg., M.Kes, S. Bio, CCD

NIP.197502222009122001

NIP.

Mengetahui,

**Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)

NIP. 19650227 199008 1 010

HALAMAN PENGESAHAN UJIAN TESIS

Laporan tesis ini diajukan oleh:

Nama : Nurul Fitri Shabrina, dr.

NIM : 011618016306

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Judul : Pengaruh Pemberian Komposit Kolagen- Kitosan- Natrium Hialuronat Terhadap Tingkat Kejernihan Kornea dan Ekspresi Transforming Growth Factor (TGF- β) Pada Perlukaan Stroma Kornea Kelinci New Zealand

Telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo. Pada tanggal 1 Maret 2021

Panitia Penguji,

1. Ketua Penguji : Dr. Nurwasis, dr., Sp.M (K)
2. Penguji : Dr. Luki Indriaswati, dr., Sp.M (K)
3. Penguji : Dr. Imam Susilo, dr., Sp.PA (K)
4. Penguji : Dr. Reni Prastyani, dr., SpM, M.Kes
5. Penguji : Dr. Prihartini Widiyanti drg., M.Kes, S. Bio, CCD

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena dengan limpahan rahmat dan hidayah Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Mulai dari mempersiapkan hingga menyelesaikan hasil penelitian ini, penulis mendapat banyak bantuan, bimbingan serta dorongan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

1. **Dr. Reni Prastyani, dr., Sp.M, M.Kes** sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu ditengah kesibukan tugas memberikan bimbingan, koreksi, dukungan semangat serta pengarahan dalam penyusunan penelitian ini.
2. **Dr. Prihartini Widiyanti drg., M.Kes, S. Bio, CCD**, sebagai pembimbing II yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan, semangat, dan bahan kepustakaan yang sangat bermanfaat dalam penyusunan penelitian ini.
3. **Dr. Imam Susilo, dr., SpPA(K)**, sebagai Konsultan patologi anatomi yang memberikan dorongan, doa dan banyak menyediakan waktu di sela tugasnya membantu memberikan masukan dalam penyusunan penelitian ini.
4. **Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes**, sebagai Konsultan Penelitian dan Statistika yang memberikan dorongan, doa dan banyak menyediakan waktu di sela tugasnya membantu memberikan masukan dalam penyusunan penelitian ini.
5. **dr. Yulia Primitasari, SpM(K)** sebagai Koordinator Program Studi PPDS I Ilmu Kesehatan Mata FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya sekaligus yang telah membantu menjadwalkan pementasan penelitian ini.
6. **Dr. dr. Evelyn Komaratih, SpM(K)** sebagai Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Mata FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan semangat, dorongan, doa dan memberi kesempatan melakukan penelitian ini.
7. **Seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar** Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo atas bimbingannya selama ini.
8. **Teman-teman sejawat PPDS I** Ilmu Kesehatan Mata atas segala dukungan, dorongan dan semangatnya.
9. **Moderator dan Sekretaris Sidang** yang telah memimpin sidang dalam penyajian penelitian ini.
10. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu seluruh proses penyusunan penelitian ini.

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademika Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurul Fitri Shabrina, dr.

NIM : 011618016306

Program Studi : Ilmu Kesehatan Mata

Departemen : Pascasarjana

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas tesis saya yang berjudul “Pengaruh Pemberian Komposit Kolagen- Kitosan- Natrium Hialuronat Terhadap Tingkat Kejernihan Kornea dan Ekspresi Transforming Growth Factor (TGF- β) Pada Perlukaan Stroma Kornea Kelinci New Zealand”.

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmediakan, mengelola, dalam bentuk pangkalan data, merawat, dan mempublikasikan tesis saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 18 Februari 2021



Nurul Fitri Shabrina, dr.

NIM: 011618016306

Ringkasan

PENGARUH PEMBERIAN KOMPOSIT KOLAGEN- KITOSAN- NATRIUM HIALURONAT TERHADAP TINGKAT KEJERNIHAN KORNEA DAN EKSPRESI TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF- β) PADA PERLUKAAN STROMA KORNEA KELINCI NEW ZEALAND (Studi Eksperimental Laboratorium)

Nurul Fitri Shabrina, Reni Prasetyani, Prihartini Widiyanti,

Kerusakan kornea merupakan penyebab kedua kebutaan di seluruh dunia. Lapisan stroma dari kornea merupakan bagian paling tebal dari kornea dan membentuk 80-85% dari total ketebalan kornea. Stroma kornea bersifat transparan karena terdapat susunan serat stroma dan matriks ekstraseluler yang teratur. Kerusakan kornea pada lapisan stroma akan menyebabkan kekeruhan kornea yang terjadi akibat matriks ekstraseluler dan susunan sabut kolagen yang tidak sempurna. Kekeruhan pada stroma akan mengurangi kejernihan kornea sehingga fungsi refraktifnya akan turun hingga berakibat kebutaan permanen.

Hingga saat ini transplantasi kornea merupakan satu-satunya cara untuk memperbaiki kebutaan akibat kekeruhan kornea, tetapi terdapat ketidakseimbangan antara pendonor dan kebutuhan transplantasi kornea mata. Karena ketidakseimbangan tersebut saat ini banyak dikembangkan kornea buatan (keratoprostesis) serta biomaterial untuk membantu penyembuhan kornea yang baik agar kekeruhan tidak terjadi. Biomaterial dapat membantu penyembuhan kornea dengan mengurangi stress mekanik dan menurunkan sitokin pro-inflamasi. Salah satu bahan biomaterial yang dikembangkan adalah komposit atau perpaduan kolagen-kitosan-natrium Hialuronat (Col-Chi-NaHa) karena memenuhi kriteria biomaterial untuk kornea karena ketiga bahan tersebut mirip dengan matriks ekstraseluler kornea.

Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) merupakan sitokin berperan dalam penyembuhan luka. Apabila terjadi perlukaan TGF- β akan masuk kedalam stroma dan merangsang sel keratosit untuk berubah menjadi sel

myofibroblast yang bertujuan untuk menutup luka. Tetapi sel *myofibroblast* bersifat tidak jernih dan memproduksi stroma ekstraseluler yang tidak teratur yang akan mengakibatkan kekeruhan pada stroma kornea.

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan desain *randomized post test only group design* untuk mengevaluasi perbedaan pemberian implantasi biomaterial Col-Chi-NaHa terhadap tingkat kejernihan kornea dan ekspresi TGF- β pada kelinci yang dilukai intrastroma. Sebanyak 30 mata kelinci putih jantan New Zealand dibagi secara acak menjadi 3 kelompok. Kelompok pertama merupakan kontrol negatif dimana mata tidak diberi perlakuan sama sekali. Kelompok kedua merupakan kelompok kontrol dimana mata akan dilakukan perlakuan intrastromal dengan cara membuat *stromal pocket* dengan bantuan pisau crescent. Kelompok ketiga merupakan kelompok perlakuan dimana kelinci dilakukan perlakuan intrastromal dan dilakukan implantasi biomaterial Col-Chi-NaHa yang masukkan kedalam stromal pocket tanpa dijahit. Pada hari ke-14, dilakukan pemeriksaan tingkat kekeruhan kornea menggunakan mikroskop mata dan *handheld* slitlamp kemudian kelinci dienukleasi dan jaringan kornea dilakukan pemeriksaan histopatologi menggunakan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi *anti* TGF- β .

Pada hasil penelitian setelah 14 hari paska perlakuan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kekeruhan yang signifikan antara kelompok implantasi komposit Col-Chi-NaHa dengan kelompok kontrol ($p = 0.00$, $\alpha > 0.05$). Didapatkan juga kadar TGF- β yang signifikan antara kelompok implantasi komposit Col-Chi-NaHa dengan kelompok kontrol ($p = 0.00$, $\alpha > 0.05$)

Summary

The Effect Of Collagen-Chitosan-Sodium Hyaluronates Intrastromal Implantation On Corneal Haze And Transforming Growth Factor (TGF- β) (Experimental Study On *New Zealand Rabbit*)

Nurul Fitri Shabrina, Reni Prasetyani, Prihartini Widiyanti

Corneal loss of transparency is the second leading cause of blindness worldwide. The stromal layer of the cornea is the thickest part of the cornea and makes up 80-85% of the total thickness of the cornea. The corneal stroma is transparent because of the regular arrangement of the stromal fibers and extracellular matrix. Corneal damage to the stromal layer will cause corneal cloudiness which occurs due to imperfect arrangement of the collagen fiber and extracellular matrix and will reduce the clarity of the cornea so that its refractive function will decrease, resulting in permanent blindness.

Until now, corneal transplantation is the only way to correct blindness due to corneal clouding, but there is an imbalance between the donor and the need for corneal transplant. Because of this imbalance, there were many development of biomaterials to help heal the cornea properly so that the haziness does not occur. Biomaterials can aid corneal healing by reducing mechanical stress and reducing pro-inflammatory cytokines. One of the biomaterials being developed is a combination of collagen-chitosan-sodium hyaluronate (Col-Chi-NaHa). It meets the biomaterial criteria for the cornea because these three materials are similar to the extracellular matrix of the cornea with low toxicity and high cito-compatibility.

This study is a true experimental study with a randomized posttest only group design to evaluate the differences in the application of Col-Chi-NaHa implantation to the corneal haziness level and TGF- β expression in stromal injury on rabbits eye. A total of 30 eyes of male white rabbits were randomly divided into 3 groups. The first group was a negative control where the eyes were not treated at all. The second group is the control group where the eye will be subjected to intrastromal injury by making a stromal pocket with the aid of a crescent knife. The third group was the treatment group where the rabbits were subjected to intrastromal injuries and implantation of the Col-Chi-NaHa biomaterial which was inserted into the stromal pocket. On day 14, the corneal haziness level was examined using an eye microscope and a handheld slit lamp, then the rabbit was enucleated and the corneal tissue was examined for histopathology using immunohistochemical staining using anti-TGF- β antibody.

The results of the study after 14 days after treatment showed that there was a significant difference in haziness between the Col-Chi-NaHa implantation group and the control group ($p = 0.00$, $\alpha > 0.05$). There were also significant levels of TGF- β between the Col-Chi-NaHa implantation group and the control group ($p = 0.00$, $\alpha > 0.05$).