

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kebutaan akibat penyakit kornea merupakan penyumbang kasus yang banyak secara global. Hal ini disebabkan karena kornea merupakan jaringan elastis, lapisan bening terluar mata dengan ketebalan sekitar 500-600 mikrometer, dan bersifat avaskuler. Kornea merupakan media refrakta penting pada mata dimana mendukung dua pertiga dari total kekuatan refraktif mata. Jaringan kornea memiliki kelebihan *angiogenic privilege*, merupakan kemampuan kornea untuk mempertahankan kondisi avaskuler dengan cara mencegah timbulnya neovaskularisasi yang tumbuh dari jaringan sekitar. Proses inflamasi pada penyembuhan luka kornea dapat mempengaruhi kondisi tersebut. Penyembuhan luka kornea melibatkan beberapa proses biologis, berbagai sitokin dan *growth factor* dikeluarkan sebagai reaksi terhadap kerusakan jaringan diantaranya adalah *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Transforming Growth Factor* (TGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Pembentukan pembuluh darah baru dalam proses penyembuhan luka disebut dengan proses angiogenesis berperan penting dalam proses regenerasi. Neovaskular yang terbentuk pada jaringan kornea dapat menyebabkan inflamasi yang menetap, edema, deposisi lipid dan fibrosis kornea sehingga menimbulkan penurunan tajam penglihatan dan pada kasus transplantasi kornea, neovaskularisasi dapat meningkatkan resiko *graft rejection* (Bachmann *et al.*, 2010; Inomata *et al.*, 2017; Feizi *et al.*, 2017).

Kondisi patologis kornea dapat disebabkan karena kerusakan fisik seperti trauma kimia akibat asam dan basa, paparan sinar *ultraviolet* yang berlebihan, infeksi

virus, bakteri, dan jamur, serta pada kondisi *corneal dystrophy*. Kerusakan kornea yang ireversibel akibat hal-hal tersebut, penatalaksanaan yang dilakukan adalah keratoplasti. Donor kornea manusia yang terbatas merupakan kelemahan dari tindakan keratoplasti, dimana diperkirakan hanya 40.000 pasien yang menerima transplantasi kornea setiap tahun di Amerika Serikat dan angka ini lebih buruk di negara-negara berkembang (Niederhorn, 2013). Data di Indonesia menunjukkan bahwa kekeruhan kornea menjadi penyebab gangguan penglihatan (1.65%) dan kebutaan (3.46%) yang cukup tinggi (Kementrian Kesehatan RI, 2018). Hal ini mendorong penelitian rekayasa jaringan untuk mengembangkan jaringan buatan yang dapat ditransplantasikan dan dapat berfungsi sebagai pengganti atau sebagai fasilitator mekanisme penyembuhan normal tanpa menimbulkan efek samping. Tersedia beberapa modalitas terapi untuk memulihkan regenerasi kornea salah satunya adalah penggunaan biomaterial dalam bentuk *hydrogel*, alat prostetik, lensa kontak, dan *drug delivery system* untuk kornea. Komponen utama dari produk rekayasa jaringan terdiri dari dua komponen yaitu sel dan *carrier*. Rekayasa jaringan menggunakan metode *carrier* membentuk *scaffold* yang dirancang dalam bentuk 2 dimensi atau 3 dimensi yang terbuat dari bahan yang *biodegradable*, baik dari bahan sintetis ataupun alami yang akan menyediakan lingkungan mikro yang ramah bagi sel untuk tumbuh, berdiferensiasi dan melakukan aktivitas metabolisme. Bahan ini dapat berupa polimer, komposit terdiri dari beberapa komponen untuk memberi sifat seperti jaringan manusia. Terdapat persyaratan tertentu yang harus dipenuhi oleh bahan ini diantaranya kekuatan mekanik, biodegradabilitas yang dapat dikontrol, porositas tinggi dan ukuran pori optimal, untuk memungkinkan infiltrasi sel dan transfer nutrisi dan hasil metabolisme, luas permukaan yang memadai dan tersusun dari bahan kimia dan fisik yang sesuai untuk meningkatkan perlekatan sel, proliferasi dan migrasi (Karageorgiou et al, 2005; Chua et al, 2003). Bahan-bahan tersebut dan produk degradasinya harus

biokompatibel, yaitu tidak beracun, tidak imunogenik, dan nonkarsinogenik.

Komposit biomaterial kornea telah banyak dikembangkan diantaranya dengan menggunakan membran amnion, fibrin, kitosan, kolagen hidrogel, sodium hialuronat dan biomaterial lainnya. Komposisi biomaterial yang baik dapat mengurangi akumulasi dan pergantian komponen matriks ekstraseluler pada cedera jaringan, memediasi respon imun, mencegah neovaskularisasi dan mengurangi deposisi fibroblas sehingga mengurangi terbentuknya jaringan parut (Weichang et al., 2014; Wang, 2013). Biopolimer natural seperti kolagen, asam hialuronat, dan kitosan telah banyak digunakan untuk proses penyembuhan luka. Ketiga biopolimer tersebut memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, biodegradabel, dan tidak beracun.

Kolagen adalah protein yang paling banyak dalam jaringan mamalia dan komponen utama dari matriks ekstraseluler alami, bersifat biokompatibel dan memiliki keunggulan dapat mendorong migrasi *mesenchymal stem cell* (Somaiah et al., 2015). Kitosan merupakan senyawa turunan kitin polisakarida, memiliki kesamaan struktur terhadap glikosaminoglikan, memiliki sifat seperti jaringan tubuh manusia dan dapat diuraikan oleh enzim pada manusia. Karakteristik kitosan memiliki gugus amina primer di sepanjang tulang punggungnya yang membedakan kitosan dari kitin (Drury et al., 2003). Asam hialuronat adalah glikosaminoglikan paling sederhana dan ditemukan hampir setiap jaringan mamalia, merupakan polisakarida utama dari matriks ekstraseluler, terletak di permukaan maupun di dalam sel. Asam hialuronat bersifat biokompatibel, biodegradabel, tidak beracun dan membentuk hidrogel karena kemampuannya menyerap air. Karakteristik hialuronat yang merupakan polisakarida alami, memiliki keunggulan mampu berinteraksi dengan protein dan lipid (Zahid et al., 2017). Komposit biomaterial kolagen-kitosan dapat menciptakan lingkungan yang lebih kompatibel untuk sel dibandingkan dengan kolagen murni atau kitosan murni.

Penambahan natrium hialuronat (NaHA) terbukti berpengaruh terhadap transmitansi dan transparansi biomaterial (Martinez *et al.*, 2015).

Widiyanti *et al.* pada tahun 2019 meneliti kornea buatan berbasis kolagen - kitosan - NaHa tidak menunjukkan perubahan interaksi kimiawi yang menandakan bahwa ketiga bahan tersebut berhasil dibuat. Kornea artifisial tersebut mempunyai sifat hidrofilik karena derajat sudut kontak berada di bawah 90 °, kemudian kornea buatan juga memiliki persentase penyerapan air sebesar 90%. Properti tersebut mendukung interaksi seluler dan menyediakan hidrasi untuk menjaga kejernihan dan permeabilitas mata. Oleh karena itu, komposit kolagen-kitosan-natrium hialuronat bisa menjadi pilihan yang cocok untuk membuat kornea rekayasa. Komposit biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat juga memiliki kelebihan dibanding membran amnion yaitu lebih mudah dilakukan fabrikasi sehingga tidak tergantung pada ketersediaan donor.

Penelitian ini membuat biomaterial kornea artifisial berbahan dasar kolagen dengan tambahan kitosan dan dikombinasikan dengan natrium hialuronat dengan harapan dapat membantu proses penyembuhan luka kornea dengan cara menurunkan pembentukan neovaskuler pada perlukaan stroma kornea hewan coba. Penelitian dilakukan dengan cara mengamati tingkat neovaskularisasi dan ekspresi protein VEGF pada kornea yang dilukai di bagian stroma dan diberikan implant biomaterial komposit kolagen-kitosan-natrium hialuronat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan tingkat neovaskularisasi pada kornea dengan implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat dibandingkan dengan kornea yang tidak diberikan implan biomaterial pada hewan coba kelinci jantan *New Zealand*?

2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi protein VEGF pada kornea dengan implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat dibandingkan dengan kornea yang tidak diberikan implan biomaterial pada hewan coba kelinci jantan *New Zealand*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Tujuan dari penelitian adalah membuktikan adanya perbedaan tingkat neovaskularisasi dan ekspresi VEGF pada kornea dengan implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat dibandingkan dengan kornea yang tidak diberikan implan biomaterial pada hewan coba kelinci jantan *New Zealand*.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Membandingkan tingkat neovaskularisasi pada kornea yang diberi implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat dengan kornea yang tidak diberikan implan biomaterial pada hewan coba kelinci jantan *New Zealand*.

2. Membandingkan ekspresi protein VEGF pada kornea yang diberi implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat dengan kornea yang tidak diberikan implan biomaterial pada hewan coba kelinci jantan *New Zealand*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan acuan teori tentang tingkat neovaskularisasi dan ekspresi protein VEGF pada kornea yang diberi implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat pada hewan coba kelinci jantan *New Zealand*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian perbandingan tingkat neovaskularisasi dan ekspresi protein VEGF pada kornea yang diberi implan biomaterial kolagen-kitosan-natrium hialuronat diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan biomaterial kornea.