



**PENGARUH PEMBERIAN *ASIATIC ACID*
SUBKONJUNGTIVA TERHADAP KETEBALAN KOLAGEN
KONJUNGTIVA PASCA TRABEKULEKTOMI**

Studi Eksperimental pada Kelinci New Zealand

LAPORAN PENELITIAN

Untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter
Spesialis I Ophthalmology

Oleh :

Nur Aini

**PPDS I OPHTHALMOLOGY
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

LAPORAN PENELITIAN

PENGARUH PEMBERIAN *ASIATIC ACID* SUBKONJUNGTTIVA TERHADAP KETEBALAN KOLAGEN KONJUNGTTIVA PASCA TRABEKULEKTOMI

Studi Eksperimental Pada Kelinci New Zealand

Disusun Oleh :

Nur Aini

NIM. 22090116320010

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 14 Maret 2020 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Mengetahui,

Penguji I

Penguji II

Dr.dr Fifin L Rahmi, MS, Sp.M (K)
NIP. 196306011989032005

dr Liana Ekowati, Sp.M(K)
NIP.197810082008122001

Pembimbing I

Pembimbing II

dr Maharani Sp.M(K)
NIP.197907142008122001

Dr.dr.Trilaksana, MKes,FISCM Sp.M(K)
NIP.197907142008122001

**Ketua Bagian Ophthalmology
FK UNDIP**

**Ketua Program Studi
Ophthalmology FK UNDIP**

dr Maharani Sp.M(K)
NIP.197907142008122001

dr Arief Wildan, Msi Med, Sp.M(K)
NIP.197907142008122001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Asiatic Acid* Subkonjungtiva Terhadap Ketebalan Kolagen konjungtiva Pasca Trabekulektomi: Studi Eksperimental Pada Kelinci New Zealand” adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Februari 2022

Nur Aini

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga laporan penelitian dengan judul "Pengaruh Pemberian *Asiatic Acid* Subkonjungtiva Terhadap ketebalan Kolagen Kongjungtiva Pasca Trabekulektomi: Studi Eksperimental Pada Kelinci *New Zealand*" dapat diselesaikan guna memenuhi persyaratan dalam memperoleh keahlian di bidang Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa laporan penelitian ini dapat diselesaikan berkat bantuan berbagai pihak terutama bimbingan para guru, dorongan keluarga, dan rekan-rekan penulis. Pada kesempatan ini penulis ingin memberikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang, Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum beserta jajarannya yang telah memberikan izin bagi penulis untuk menempuh PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro periode tahun 2015-2019: Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro tahun 2020: Dr.dr.Dwi Pudjonarko, MKes, Sp.S (K) beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang, dr. Agus Suryanto, Sp.PD-KP, MARS periode tahun 2017-2020 dan Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang periode tahun 2021-sekarang:

drg. Farichah Hanum, M.Kes beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti PPDS I Ophthalmology di RSUP dr. Kariadi Semarang.

4. Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2015-2019: dr.Sri Inakawati, Msi.Med, Sp.M(K) dan Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2020: dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K) dan selaku dosen wali atas bimbingan, arahan, dorongan, semangat dan motivasi selama masa pendidikan.
5. Dr.dr.Fifin L.Rahmi, MS, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2016 dan penguji I, dan Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2017-sekarang: dr. Arief Wildan, MSi. Med, Sp.M(K) atas segala bimbingan, arahan, dorongan dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
6. dr. Maharani Cahyono, Sp.M(K), selaku Ketua Bagian Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan sekaligus selaku pembimbing utama penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, dukungan moral, waktu dan tenaga yang telah diberikan untuk berdiskusi, memberikan bimbingan dari praproposal penelitian hingga penulisan laporan hasil penelitian ini.
7. Dr.dr. Trilaksana Nugroho, M.kes, FISCAM, Sp.M(K) sebagai pembimbing kedua penelitian ini sekaligus sebagai dosen wali penulis selama mengikuti masa pendidikan. Penulis mengucapkan terima kasih atas perhatian, dukungan

moral, semangat, waktu dan tenaga yang telah diberikan untuk berdiskusi, memberikan bimbingan dan pendampingan selama penulis menempuh studi, penyusunan praproposal penelitian hingga penulisan laporan hasil penelitian ini.

8. dr. Liana Ekowati, MSi.Med, Sp.M(K) sebagai Penguji II penelitian atas bimbingan, dukungan moral, doa dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
9. Staf pengajar Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K); dr. Sri Inakawati, MSi.Med, Sp.M(K); dr. A. Kentar Arimadyo Sulakso, MSi.Med, Sp.M(K); dr. Fatimah Dyah Nur Astuti, MARS, Sp.M(K); dr. Dina Novita, Sp.M(K); dr. Wisnu Sadasih, Sp.M(K); dr. A. Rizal Fanany, Sp.M(K); dr. Andhika Guna Dharma, Sp.M (K); dr. Arnita Novitasari Saubig, Sp.M(K); dr. Raja Erinda S., Sp.M; dr. Satya Hutama Pragnanda, Sp.M(K); dr. Denti Puspasari, Sp.M yang telah berperan besar dalam memberikan ilmu, ketrampilan, keteladanan, bimbingan dan arahan selama penulis menempuh pendidikan.
10. Staf pengajar di rumah sakit jejaring: dr. Y. Priyo Triyono, Sp.M dan dr. Sigit Arihandoko, Sp.M RSUD dr. R. Soetrasno Rembang, terimakasih atas ilmu, ketrampilan, keteladanan bimbingan dan arahan selama penulis menempuh pendidikan
11. dr. Novan Adi Setiawan, Sp.PA selaku dokter Spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Negeri Surakarta Sebelas

Maret (UNS) beserta staf, yang telah membantu dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat.

12. dr. Fikar Arsyad Hakim, Sp.PA selaku dokter Spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Negeri Surakarta
Sebelas Maret (UNS) beserta staf, yang telah membantu dalam proses pembacaan preparat
13. Staf Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang yang telah menyediakan tempat untuk pemeliharaan hewan coba, dan membantu penulis dalam melakukan perawatan dan pemeliharaan hewan coba selama proses pelaksanaan penelitian.
14. PERDAMI Jawa Tengah atas peminjaman alat *Operating microscope* yang digunakan oleh penulis selama penelitian.
15. Teman sejawat PPDS I Ophthalmology angkatan Januari 2017 (angkatan 67):
dr. Intan Yuliyana, dr. Dedeh Kurniasih, dr. Hafizhan, dr.Sandi Muslim, dr.Astidya Miranti Putri, dr. Amira Azkadina, dr. Gadis Sativa, dr. Ihsan Ardinel atas persahabatan, kerjasama, semangat, bantuan dan dorongan moral selama proses pendidikan.
16. Rekan-rekan sejawat residen PPDS I Ophthalmolgy FK Undip, baik senior maupun junior tingkat, yang telah memberikan semangat dan dukungan moral selama masa pendidikan. Terima kasih terutama untuk dr. Intan Yuliyana dan dr Dedeh Kurniasih yang dengan tulus ikhlas mendampingi penulis melalui masa-masa sulit.

17. Staf medis dan paramedis, Bapak Andi; Ibu Intan; Ibu Andien; Ibu Djumronah; Bapak Eko; Ibu Dwi; Ibu Ainun; Ibu Yuli; Ibu Nur Khasanah; Ibu Hera; Ibu Maret dan lain – lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu di Bagian Mata RSUP dr. Kariadi Semarang atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjadi residen.
18. Para staf administrasi Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bapak Sugeng Riyadi, Bapak Sem Jumbana Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma atas kerjasama dan dukungan.
19. Perawat dan paramedik RSUD dr. R. Soetrasno Rembang (Bapak Praniti, Bapak Sudianto), RS Nasional Diponegoro, dan Puskesmas Gunung Pati atas bantuan dan kerjasama.
20. Suami tercinta dr Sekti Joko Suntono Islamanto Sp.THT-KL (K) dan anak-anakku: Nibras laskar Islamanto, Malik Abrisan Islamanto, Khalida Azalia Islamanto dan Nabiq Alghani Islamanto atas kasih sayang, doa, kesabaran dan pengorbanan, serta semua dukungan moral selama penulis menempuh pendidikan.
21. Kedua orang tua tercinta, Bapak H Suwarman dan Ibu Hj Suyatmi yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa telah memberikan doa terbaiknya, dorongan semangat, bantuan moril dan material, yang tidak akan mungkin penulis bisa membalasnya. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat, rahmat, dan kasih sayang-Nya untuk bapak ibu tercinta.

22. Bapak dan Ibu Mertua, Bapak H dr Tris Sudyartono Sp. THT-KL dan ibu Iswigati Hartati atas doa, dukungan dan kasih sayang yang tulus kepada penulis.
23. Pasien – pasien yang penulis temui selama menempuh pendidikan spesialis. Kerelaan dan kepercayaan yang diberikan kepada penulis telah menjadikan anda sebagai guru dan pengalaman paling berharga
24. Segenap pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah berjasa dan berperan serta hingga terselesaikannya pendidikan dan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan laporan penelitian ini tidak sempurna, sehingga penulis dengan senang hati menerima saran dan kritik demi perbaikan dan kemajuan bersama. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk ilmu pengetahuan dan kesehatan di bidang mata untuk umat manusia. Kiranya Allah SWT melimpahkan karunia-Nya yang berlipat ganda kepada kita semua. Aamiin.

Semarang, Februari 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Orisinalitas Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Glaukoma.....	8
2.2 Trabekulektomi.....	9
2.3 Anatomi dan Histologi.....	17
2.3.1 Anatomi Bola Mata	17
2.3.2 Konjuntiva	19
2.3.3 Anatomi Area Trabekulektomi.....	20
2.4 Keberhasilan Trabekulektomi.....	22
2.5 Mekanisme Normal <i>Wound healing</i>	24
2.6. Antifibrotik	27
2.6.1 Mitomicyn C.....	27

2.6.2 5-Fluorouracil	29
2.7 <i>Asiatic Acid</i>	30
2.7.1 Efek <i>Asiatic Acid</i> pada Pembentukan jaringan Fibrotik.....	32
2.7.2 Farmakokinetik <i>Asiatic Acid</i>	33
2.8. Kerangka Teori.....	36
2.9. Kerangka Konsep	37
2.10. Hipotesis	37
BAB III. METODE PENELITIAN.....	38
3.1. Bidang Ilmu Penelitian	38
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	39
3.3. Jenis dan Desain Penelitian	39
3.4. Populasi dan Sampel.....	39
3.4.1. Populasi	39
3.4.2. Sampel.....	40
3.5. Kriteria Inklusi.....	40
3.6. Kriteria Eksklusi	40
3.7. Kriteria Drop Out.....	40
3.8. Besar Sampel	41
3.9. Variabel Penelitian.....	41
3.9.1. Variabel Bebas.....	41
3.9.2. Variabel Terikat.....	41
3.10. Definisi Operasional	42
3.11. Alat dan Bahan	43
3.11.1 Alat	43
3.11. 2. Bahan.....	44
3.12. Cara Kerja.....	45
3.13. Pengolahan dan Analisis Data	45
3.14. Etika Penelitian.....	46
3.15. Alur Penelitian.....	47
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian.....	48

4.2. Pembahasan	49
V. SIMPULAN DAN SARAN	52
VI. DAFTAR PUSTAKA	53
VII. LAMPIRAN.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya yang terkait dengan penelitian	6
Tabel 2. Perbedaan skematis antara mata manusia dan mata kelinci.....	18
Tabel 3. Definisi operasional	43
Tabel 4. Hasil Uji Reliabilitas data antar 2 Spesialis Patologi Anatomi.....	48
Tabel 5. Uji komparatif ketebalan kolagen konjungtiva antar kelompok	49
Tabel 6. Hasil uji rerata ketebalan kolagen antar kelompok.....	49
Tabel 7. Hasil uji perbedaan signifikan ketebalan kolagen antar kelompok.....	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Aliran normal <i>humour aqueous</i>	10
Gambar 2	Aliran <i>humor aqueous</i> setelah Trabekulektomi	10
Gambar 3	Jahitan traksi kornea.....	11
Gambar 4	Flap konjungtiva <i>fornix based</i>	12
Gambar 5	Flap konjungtiva <i>limbus based</i>	13
Gambar 6.	Flap sklera	13
Gambar 7	Parasentesis	14
Gambar 8	Keratektomi	15
Gambar 9	Jahitan flap sklera.....	16
Gambar 10	Penutupan konjungtiva.....	16
Gambar 11	Potongan sagital mata manusia	17
Gambar 12	Potongan sagital anatomi mata kelinci.....	18
Gambar 13	Anatomi daerah operasi filtrasi	20
Gambar 14	Potongan melintang daerah limbus mata kelinci.....	22
Gambar 15	Sudut filtrasi mata kelinci	22
Gambar 16	<i>Wound healing</i> fase inflamasi	25
Gambar 17	<i>Wound healing</i> fase Proliferasi	26
Gambar 18	<i>Wound healing</i> fase Remodeling.....	26
Gambar 19	Diagram <i>wound healing</i>	27
Gambar 20	Struktur kimia <i>Asiatic Acid</i>	32
Gambar 21	Kerangka teori	32
Gambar 22	Kerangka konsep	32
Gambar 23	Rancangan penelitian	32
Gambar 24.	kolagen konjungtiva	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Pembacaan ketebalan kolagen konjungtiva	59
Lampiran 2	Analisis Statistik.....	60
Lampiran 3	<i>Ethical clearance</i>	61
Lampiran 4	Surat izin penelitian.....	62
Lampiran 5	Prosedur pengecatan <i>Masson's Trichrome</i>	63
Lampiran 6	Rincian biaya penelitian	65
Lampiran 7	Dokumentasi Penelitian.....	66

DAFTAR SINGKATAN

TIO	Tekanan Intra Okuler
5-FU	5-fluorourasil
MMC	Mitomycin C
WHO	World Helath Organization
AA	<i>Asiatic acid</i>
CA	<i>Centella Asiatic</i>
HBF	<i>Human buccal fibroblast</i>
BALF	<i>Bronchoalveolar lavage fluid</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
MMP	Matrix metalloproteinase
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
IL	<i>Interleukin</i>
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
NaCl	Natrium Clorida
ARVO	Research and Vision in Ophthalmology
PA	Patologi Anatomi
ECM	Extra cellular matrix
SPSS	Statistical Package for the Social Science

ABSTRAK

Pendahuluan: Trabekulektomi merupakan *gold standart* penanganan bedah untuk glaukoma sudut terbuka. Tingkat keberhasilan trabekulektomi dapat turun karena terjadi fibrosis yang mengakibatkan kegagalan bleb. Penyebab utama kegagalan trabekulektomi ini dikaitkan dengan jaringan parut konjungtiva pasca operasi yang berlebihan di lokasi *bleb filtering*. Untuk menghambat pembentukan jaringan parut pasca trabekulektomi yang tidak diinginkan digunakan agen antimetabolik seperti mitomycin-C (MMC) dan 5-fluorouracil (5-FU) akan tetapi memiliki beberapa efek samping yang merugikan. *Asiatic acid* (AA) merupakan triterpenoid pentasiklik yang berasal dari tanaman obat tropis *Centella asiatica*. AA memiliki spektrum luas aktivitas biologi salah satunya sebagai anti fibrosis.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian *Asiatic acid* subkonjungtiva terhadap ketebalan kolagen konjungtiva kelinci New Zealand pasca trabekulektomi.

Metode: Sebanyak 21 kelinci New Zealand dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok perlakuan, kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan diberi *Asiatic acid* 0.4mg/0.5 ml subkonjungtiva pasca trabekulektomi. Konjungtiva dilakukan pengecatan *Masson's Trichrome*. Uji beda antar kelompok secara statistik menggunakan *Post hoc LSD*

Hasil: Ketebalan konjungtiva kelompok perlakuan $172,95 \pm 73,91 \mu\text{m}$ lebih tipis dibanding kelompok kontrol negatif $216,85 \pm 89,6 \mu\text{m}$ dengan $p = 0,244$, dan lebih tebal di banding kelompok kontrol positif $57,65 \pm 21,22 \mu\text{m}$ $p=0,005$

Simpulan: Ketebalan kolagen konjungtiva pada kelompok yang diberi *Asiatic acid* subkonjungtiva pasca trabekulektomi lebih tipis daripada kelompok yang diberi saline, tetapi secara statistik tidak signifikan.

Kata kunci: Glaukoma, Trabekulektomi, *Asiatic acid*, Kolagen konjungtiva.

ABSTRACT

Introduction: Trabeculectomy is the gold standard of surgical treatment for open-angle glaucoma. The success rate of trabeculectomy may decrease due to fibrosis leading to bleb failure. The main cause of trabeculectomy failure was associated with excessive postoperative conjunctival scarring at the bleb filtering site. To inhibit the formation of unwanted post-trabeculectomy scar tissue, antimetabolic agents such as mitomycin-C (MMC) and 5-fluorouracil (5-FU) have been used but have some adverse side effects. *Asiatic acid* (AA) is a pentacyclic triterpenoid derived from medicinal plants. Tropical *Centella asiatica* AA has a broad spectrum of biological activity, one of which is anti-fibrosis.

Objective: To determine the effect of subconjunctival Asiatic acid on conjunctival collagen thickness in New Zealand rabbits after trabeculectomy.

Methods: Twenty one New Zealand rabbits were divided into 3 groups, the treatment group, the positive control group and the negative control group. The treatment group was given Asiatic acid 0.4 mg/0.5 ml subconjunctiva after trabeculectomy. The conjunctiva was stained with *Masson's Trichrome*. Statistical difference test between groups using Post hoc LSD.

Results: The thickness of the conjunctiva in the treatment group was $172.95 \pm 73.91 \mu\text{m}$, thinner than the negative control group $216.85 \pm 89.6 \mu\text{m}$ dengan $p = 0,244$, and thicker than the positive control group $57.65 \pm 21.22 \mu\text{m}$ $p=0,005$

Conclusion: Conjunctival collagen thickness in the subconjunctival Asiatic acid group after trabeculectomy was thinner than in the saline group, but not statistically significant.

Keywords: Glaucoma, Trabeculectomy, *Asiatic acid*, Conjunctival collagen.