



**EFEK EKSTRAK DAUN *MORINGA OLEIFERA* ORAL TERHADAP
KETEBALAN *GANGLION CELL – INNER PLEXIFORM LAYER* TIKUS
WISTAR MODEL GLAUKOMA
(Kajian Ekspresi *Interleukin-1 Beta*)**

LAPORAN PENELITIAN TESIS

Untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan
Dokter Spesialis I Ophthalmology

Disusun Oleh:
John Elfran Sihombing

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS OPHTHALMOLOGY
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2023**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN TESIS

EFEK EKSTRAK DAUN MORINGA OLEIFERA ORAL TERHADAP KETEBALAN *GANGLION CELL – INNER PLEXIFORM LAYER* TIKUS WISTAR MODEL GLAUKOMA (KAJIAN EKSPRESI INTERLEUKIN-1 BETA)

Disusun oleh:
John Elfran Sihombing
22040619310001

Telah disetujui
Semarang, September 2023

Pembimbing I

dr. Maharani, Sp. M(K)
NIP. 197907142008122001

Pembimbing II

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

Penguji I

dr. Riski Prihatningtias, Sp. M(K) dr. Fatimah Dyah Nur Astuti, MARS, Sp. M(K)
NIP. 198312022010122003 NIP. 197909152008122002

Penguji II

**Ketua Bagian
Ophthalmology FK UNDIP**

dr. Maharani, Sp. M(K)
NIP. 197907142008122001

**Ketua Program Studi
Ophthalmology FK UNDIP**

dr. Arief Wildan, MSi.Med., Sp.M(K)
NIP. 197304302006041002

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : John Elfran Sihombing

NIM : 22040619310001

Alamat : Jln. Tampomas Selatan No. 23B Petompon Gajah Mungkur Semarang

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Departemen Ophthalmology, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Judul Penelitian : Efek Ekstrak Daun Moringa Oleifera Oral Terhadap Ketebalan *Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer* Tikus Wistar Model Glaukoma (Kajian Ekspresi Interleukin-1 Beta)

Dengan ini menyatakan bahwa,

- a. Penelitian saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- b. Penelitian ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing
- c. Dalam penelitian ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2023
Yang membuat pernyataan,

John Elfran Sihombing

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan YME atas rahmat dan karunia-Nya sehingga laporan penelitian dengan judul “Efek Ekstrak Daun Moringa Oleifera Oral Terhadap Ketebalan *Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer* Tikus Wistar Model Glaukoma (Kajian Ekspresi Interleukin-1 Beta)” 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 mengucapkan 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 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, M.Kes, Sp.S(K) beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. Direktur Utama Rumah Sakit 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), Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2020: dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp. M(K), dan Kepala KSM Ophthalmology

RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2023: dr. A. Rizal Fanany, Sp.M(K).

5. dr. Arief Wildan, MSi. Med, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2017-sekarang, atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa Pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
6. dr. Maharani, Sp.M(K), selaku Ketua Bagian Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dosen wali, dan selaku pembimbing utama penelitian ini atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan.
7. Dr. dr. Fifin Luthfia Rahmi, MS, Sp.M(K) selaku pembimbing II penelitian ini atas bimbingan, dukungan moral, doa, dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
8. dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K) selaku penguji I dan dr. Fatimah Dyah Nur Astuti, MARS Sp.M(K) 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.M(K); dr. Sri Inakawati, MSi.Med Sp.M(K); Dr. dr. Fifin Luthfia Rahmi, MS, Sp.M(K); dr. A. Kentar Arimadyo Sulakso, MSi.Med Sp.M(K); Dr. dr. Trilaksana Nugroho, MKes. FISCM, Sp.M(K); dr. Fatimah Dyah Nur Astuti, MARS Sp.M(K); dr. Liana Ekowati, MSi.Med, Sp.M(K); dr. Dina Novita, Sp.M(K), dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp. M(K); dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K); dr. Wisnu Sadasih, Sp.M(K); dr. A. Rizal Fanany, Sp.M(K); dr. Andhika Guna Dharma, Sp.M(K); dr. Arnila Novitasari Saubig, Sp.M(K); dr. Raja Erinda S., Sp.M; dr. Satya Hutama Pragnanda, Sp.M(K); dr. Denti Puspasari, Sp.M; dr. Riskha Pangestika, Sp. M.; dr. Disti Hardiyanti, Sp. M., dr. Dea Prita, Sp. M. yang telah berperan besar dalam memberikan ilmu, keterampilan, 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); dr. R. Adri Subandiro, Sp. M. dan dr. Serisa Irilla, Sp. M. (RSUD dr. Soeselo Slawi)
11. dr.Hermawan, Sp. PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro dan dr. Novan Adi Setyawan, Sp.PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Sebelas Maret yang telah membantu dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat.
12. Teman sejawat PPDS I Ophthalmology angkatan Juli 2019: Nawastomose terkasih, dr. Isnia, dr. Nurul, dr. Vera, dr. Manista, dr.Samuel, dr. Tria, dr. Fanny, dr. Hida, atas segala persahabatan, kerjasama, semangat, bantuan, dan dorongan moral selama proses pendidikan.
13. Rekan-rekan sejawat residen PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, baik senior maupun junior yang telah memberikan semangat dan dukungan moral selama masa pendidikan.
14. Staf medis dan paramedis, Bapak Adi, Ibu Intan, Ibu Andien, Ibu Djumronah, Ibu Anis, Bapak Yani, Bapak Eko, Bapak Yazid, Bapak Ulum, Bapak Heri, Ibu Riska, Ibu Dwi, Ibu Yuli, Ibu Nur, Ibu Hera, Ibu Maret, Ibu Ainun, dan lain-lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu di Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas bantuan dan kerjasamanya selama menjadi residen.
15. Staf administrasi Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bapak Bimo, Bapak Indi, Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma atas kerjasama dan dukungan.
16. Perawat dan paramedik RSUD dr. R. Soetrasno Rembang, RSUD dr. Soeselo Slawi, RS Nasional Diponegoro, dan Puskesmas Gunung Pati atas bantuan dan kerjasamanya.
17. Istri saya dr. Mariani Sibarani yang telah mendukung, mendoakan, memberi semangat saat saya merasa jatuh dan terpuruk, menemani saya baik dalam suka maupun duka, dan menerima saya dengan segala kekurangan dan sedikit kelebihan saya.

18. Anak saya, kebanggaan saya, suka cita saya, kebahagiaan saya, semangat saya, hati saya, cinta saya: Aiden Dixtra Sanata Elmar Sihombing yang hadir menjadi semangat dalam hidup saya.
19. Orang tua, kakak, adik, seluruh keluarga besar Sihombing dan Hutabarat untuk doa dan dukungannya kepada saya.
20. Rumah sakit Mardi Waluyo Metro Lampung yang telah membiayai saya selama proses pendidikan PPDS I.
21. 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.
22. Segenap pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah berjasa dan berperan serta hingga terselesaiannya pendidikan dan penelitian.

Semoga semua usaha dan jerih payah yang telah melibatkan begitu banyak tenaga, waktu, pikiran, dan biaya kiranya dapat bermanfaat untuk perkembangan Ophthalmology. Kiranya Tuhan YME melimpahkan karunia-Nya kepada semuanya. Penulis menyadari bahwa penelitian ini tidak sempurna sehingga diperlukan adanya saran maupun kritik untuk perbaikan. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk kita semua. Amin.

Semarang, Agustus 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan.....	5
1.4.2. Manfaat untuk Klinis.....	5
1.4.3. Manfaat untuk Masyarakat	6
1.5. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Glaukoma Sebagai Neuroinflamasi	9
2.2. Sel Ganglion Retina	10
2.3. Sel Glia	13
2.3.1 Astrosit.....	14
2.3.2 Sel Muller	15
2.3.3. Mikroglia	15
2.4. Piroptosis	16

2.5. Interleukin-1 β	19
2.6. Hubungan Il-1 β , Piroptosis, dan Glaukoma	20
2.7. <i>Moringa oleifera</i>	25
2.7.1 Taksonomi <i>Moringa oleifera</i>	25
2.7.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik <i>Moringa oleifera</i>	25
2.7.3. Efektivitas <i>Moringa oleifera</i>	26
2.7.3.1. <i>Moringa oleifera</i> Sebagai Antioksidan.....	26
2.7.3.2. <i>Moringa oleifera</i> Sebagai Antiinflamasi	27
2.7.3.3. <i>Moringa oleifera</i> Sebagai Neuroprotektif dan Retinoprotektif.....	28
2.7.4. Toksisitas dan Keamanan <i>Moringa oleifera</i>	29
2.8. Kauterisasi Vena Episklera.....	30
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	32
3.1. Kerangka Teori	32
3.2. Kerangka Konsep.....	33
3.3. Hipotesis	33
3.3.1 Hipotesis Mayor.....	33
3.3.2 Hipotesis Minor	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1. Rancangan Penelitian.....	34
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
4.3. Populasi dan Sampel.....	35
4.3.1. Populasi.....	35
4.3.2. Subjek Penelitian	35
4.3.2.1. Cara Pemilihan Subjek Penelitian.....	35
4.3.2.2. Kriteria <i>Drop Out</i>	35
4.3.2.3. Besar Sampel	36
4.4. Variabel Penelitian.....	36
4.4.1. Variabel Bebas	36
4.4.1. Variabel Antara.....	36
4.4.2. Variabel Terikat	36
4.5. Definisi Operasional	37
4.6. Alat dan Bahan	38

4.6.1. Alat	38
4.6.2. Bahan	39
4.7. Cara Kerja	39
4.8. Analisis Data.....	41
4.9. Etika Penelitian.....	42
4.10. Alur Penelitian.....	43
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
5.1. Hasil Penelitian.....	44
5.2. Pembahasan	46
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	50
6.1. Kesimpulan	50
6.2. Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian Ini	6
Tabel 2. Bioaktif Komponen Daun <i>Moringa oleifera</i>	29
Tabel 3. Definisi Operasional	37
Tabel 4. Kesesuaian Penilaian IL-1 β antar Pengamat	44
Tabel 5. Deskriptif dan Normalitas Ekspresi IL-1 β	45
Tabel 6. Ekspresi IL-1 β pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol.....	45
Tabel 7. Kesesuaian Penilaian Ketebalan GCL-IPL antar Pengamat.....	45
Tabel 8. Ketebalan GCL-IPL pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	46
Tabel 9. Uji Korelasi Ekspresi IL-1 β dan Ketebalan GCL-IPL kelompok perlakuan	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran Histologi Lapisan Retina Sentral (A) dan Perifer (B)	11
Gambar 2. Histologi Lapisan Retina.....	13
Gambar 3. Sel Glia di Retina	14
Gambar 4. Astroosit.....	15
Gambar 5. Mikroglia Teraktivasi.....	16
Gambar 6. Mekanisme Dua Jalur Piroptosis	17
Gambar 7. Jalur Non-Canonical Inflammasome	19
Gambar 8. Jalur pensinyalan molekuler piroptosis pada glaukoma	22
Gambar 9. Mekanisme hipotetis untuk peran NLRP3 dalam glaukoma	24
Gambar 10. Daun <i>Moringa oleifera</i> atau daun kelor.....	25
Gambar 11. Kerangka Teori	32
Gambar 12. Kerangka Konsep.....	33
Gambar 13. Rancangan Penelitian.....	34
Gambar 14. Alur Penelitian	43

DAFTAR SINGKATAN

BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
BRB	<i>Blood-Retina Barrier</i>
CAT	<i>Catalase</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
ELAM-1	<i>Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1</i>
ET-1	<i>Endotelin-1</i>
HE	<i>Hematoxylin Eosin</i>
HIF- α	<i>Hypoxia-Inducible-Factor- 1alpha</i>
HMGB1	<i>High- Mobility Group Box-1</i>
IHC	<i>Imunohistokimia</i>
IL-	<i>Interleukin-</i>
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
MO	<i>Moringa oleifera</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
ONH	<i>Optic nerve head</i>
POAG	<i>Primary Open Angle Glaucoma</i>
RGC	<i>Retinal ganglion cell</i>
RNFL	<i>Retina Nerve Fiber Layer</i>
SAA	<i>Serum amyloid A</i>

SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
TIO	Tekanan intraokular
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNF- β	<i>Tumor Necrosis Factor-β</i>
TLR4	<i>Toll-like receptor 4</i>

ABSTRAK

Latar Belakang

Glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan hilangnya *retinal ganglion cell* (RGC) yang progresif, perubahan karakteristik *optic nerve head* (ONH), dan defek lapang pandang yang sering dihubungkan dengan peningkatan tekanan intraokular. Berbagai stimulus termasuk stres mekanik kronis yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intraokular (TIO), hipoksia/iskemia, dan stres oksidatif, ditambah dengan kekurangan faktor neurotropik dapat menyebabkan disfungsi dan kematian RGC. Bentuk kematian sel terprogram yang bergantung pada caspase-1 yang menghasilkan IL-1 β disebut dengan piroptosis.

Tujuan

Membuktikan efek ekstrak daun Moringa oleifera oral terhadap ekspresi IL-1 β dan ketebalan GC-IPL retina tikus Wistar model glaukoma.

Metode

Tikus Wistar model glaukoma dibagi ke dalam 2 kelompok. Kelompok perlakukan diberi ekstrak daun Moringa oleifera dosis 400 mg/kgBB/24 jam per oral selama 4 minggu. Ekspresi IL-1 β diperiksa dengan pemeriksaan imunohistokimia dan ketebalan GC-IPL diperiksa dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin*. Data dikumpulkan, diolah, dilakukan uji beda dengan uji *independent t*, dan uji korelasi ekspresi IL-1 β dengan ketebalan GC-IPL dengan uji korelasi Pearson.

Hasil

Nilai rerata ekspresi IL-1 β pada kelompok perlakukan adalah $4,57 \pm 1,27$, sedangkan pada kelompok kontrol adalah $6,57 \pm 1,81$ dengan nilai $p = 0,034$. Nilai rerata ketebalan GC-IPL pada kelompok perlakukan adalah $72,51 \pm 5,60 \mu\text{m}$, sedangkan pada kelompok kontrol adalah $34,90 \pm 4,07 \mu\text{m}$ dengan nilai $p = <0,001$. Uji korelasi ekspresi IL-1 β dengan ketebalan GC-IPL didapatkan nilai $p = 0,019$ dan $r = -0,837$.

Kesimpulan

Ekspresi IL-1 β lebih rendah dan lapisan GC-IPL lebih tebal pada tikus Wistar model glaukoma yang diberikan ekstrak daun MO per oral dibandingkan kelompok kontrol.

Kata Kunci: Moringa oleifera, Interleukin-1 β , Ketebalan GC-IPL, sel ganglion retina, glaukoma

ABSTRACT

Background

Glaucoma is a neurodegenerative disease characterized by progressive loss of retinal ganglion cells (RGC), changes in optic nerve head (ONH) features, and visual field defects that are often associated with increased intraocular pressure. Various stimuli including chronic mechanical stress caused by increased intraocular pressure (IOP), hypoxia/ischemia, and oxidative stress, coupled with neurotrophic factor deficiencies can lead to RGC dysfunction and death. A form of caspase-1-dependent cell death programmed that produces IL-1 β is called pyroptosis.

Aim

To determine the effect of oral Moringa oleifera leaf extract on IL-1 β expression and retinal GC-IPL thickness of Wistar rats glaucoma model.

Method

Glaucoma Wistar rats were divided into 2 groups. The treatment group was given Moringa oleifera leaf extract at a dose of 400 mg/kgBW/24 hours orally for 4 weeks. IL-1 β expression was examined by immunohistochemical examination and GC-IPL thickness was examined by Hematoxylin Eosin staining. Data were collected, processed, different test was performed using the independent t test, and correlation test between IL-1 β expression and GC-IPL thickness was performed using the Pearson correlation test.

Results

The mean value of IL-1 β expression in the treatment group was $4,57 \pm 1,27$, while in the control group was $6,57 \pm 1,81$ with p value = 0.034. The mean value of GC-IPL thickness in the treatment group was $72,51 \pm 5,60 \mu\text{m}$, while in the control group was $34,90 \pm 4,07 \mu\text{m}$ with p value = <0.001. Correlation test of IL-1 β expression with GC-IPL thickness obtained p value = 0.019 and r = -0,837.

Conclusion

The expression of IL-1 β was lower and the GC-IPL layer was thicker in the glaucoma-model Wistar rats given MO leaf extract orally compared to the control group.

Keywords: *Moringa oleifera, Interleukin-1 β , GC-IPL thickness, retinal ganglion cells, glaucoma*

