



**PENGARUH PEMBERIAN OMEGA 3 TERHADAP EKSPRESI VEGF RETINA  
TIKUS WISTAR**

Studi Eksperimental pada Tikus model Retinopati Prematuritas yang Mendapatkan Terapi  
Ranibizumab Intravitreal

**LAPORAN PENELITIAN**

Merupakan bagian dari proses penelitian untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Mata

**Oleh:**

**Intan Yuliyana**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 OPHTHALMOLOGY**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

**2022**

**LAPORAN PENELITIAN**  
**PENGARUH PEMBERIAN OMEGA 3 TERHADAP EKSPRESI VEGF RETINA**  
**TIKUS WISTAR**

Studi Eksperimental pada Tikus model Retinopati Prematuritas yang Mendapatkan Terapi  
Ranibizumab intravitreal

Disusun Oleh:  
Intan Yuliyana  
NIM: 22090116320008

Telah disetujui untuk diajukan pada tanggal 15 Maret 2022

Menyetujui,

**Penguji I,**

**Penguji II,**

Dr. dr. Trilaksana Nugroho M.Kes FISCAM SpM (K)  
NIP: 197907142008122001

dr. Afrisal Hari Kurniawan SpM (K)  
NIP: 1980042520081211001

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

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

dr. Andhika Guna Dharma SpM (K)  
NIP.198407312019011001

**Ketua bagian Ophthalmology**  
**FK UNDIP**

**Ketua Program Studi**  
**Ophthalmology FK UNDIP**

dr. Maharani SpM (K)  
NIP. 197907142008122001

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

## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Intan Yuliyana  
NIM : 22090116320008  
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Departemen  
Ophthalmology, Fakultas Kedokteran Universitas  
Diponegoro.  
Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Omega 3 terhadap Ekspresi  
VEGF retina tikus Wistar Studi Eksperimental pada  
Tikus model Retinopati Prematuritas yang Mendapatkan  
Terapi Ranibizumab intravitreal.

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian saya benar merupakan hasil pemikiran saya yang disusun dengan mengacu pada sumber dan bukti ilmiah yang ada tanpa adanya plagiarism.

Semarang, Januari 2022

Pembuat pernyataan,

Intan Yuliyana

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga laporan penelitian dengan “Pengaruh pemberian omega 3 terhadap ekspresi VEGF retina tikus wistar, studi eksperimental pada tikus model retinopati prematuritas yang mendapatkan terapi ranibizumab intravitreal” 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- sekarang : Prof. 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 periode tahun 2017-2020: dr. Agus Suryanto, Sp.PD-KP, MARS dan Direktur Utama Rumah Sakit Umum pusat dr. Kariadi Semarang periode tahun 2021-

sekarang : drg. Farichah Hanum, Mkes 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 periode 2020- sekarang dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K), penulis haturkan terima kasih atas bimbingan, arahan, dorongan, semangat dan motivasi selama masa pendidikan.
5. Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2016: Dr.dr.Fifin L.Rahmi,MS,Sp.M(K) atas segala bimbingan, doa, arahan, dorongan dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
6. dr. Arief Wildan, MSi.Med, Sp.M(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2017-sekarang sekaligus pembimbing utama, penulis haturkan terima kasih atas bimbingan, arahan, dan dorongan, semangat dan motivasi selama masa pendidikan.
7. dr. Maharani Cahyono, Sp.M(K) selaku Ketua Bagian Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis haturkan terima kasih atas bimbingan, arahan, dorongan, dan motivasi selama masa pendidikan.
8. dr. Andhika Guna Dharma SpM (K) selaku pembimbing kedua penelitian, penulis haturkan terima kasih atas bimbingan dan waktu yang telah diberikanselama masa pendidikan hingga penulisan laporan hasil penelitian ini.
9. dr. Sri Inakawati,MSi. Med, Sp.M(K) selaku Pembimbing Akademik,

penulis haturkan terima kasih atas segala bimbingan, arahan, dorongan dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian ini.

10. Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K) selaku Pembimbing Akademik penulis, penulis haturkan terima kasih atas segala bimbingan, arahan, dorongan dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian ini.
11. dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K) selaku penguji ke Pertama, penulis haturkan terima kasih atas bimbingan dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga penulisan laporan hasil penelitian ini.
12. Dr.dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, FISCM, Sp.M(K) selaku penguji ke kedua, Penulis haturkan terima kasih atas bimbingan dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga penulisan laporan hasil penelitian ini.
13. 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. dr. Fifin L. Rahmi, MS, Sp.M(K); dr, Arief Wildan, MSi. Med, Sp.M(K); dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K); dr. Maharani Cahyono, Sp.M(K); dr. A. Kentar Arimadyo Sulakso, MSi.Med, Sp.M(K); Dr.dr. Trilaksana Nugroho, M.Kes, 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. 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 yang telah berperan besar dalam memberikan ilmu, keterampilan, keteladanan, bimbingan dan arahan selama penulis menempuh pendidikan.

14. Staf pengajar di Rumah Sakit jejaring: dr. Priyo Triyono, Sp.M dan dr. Sigit Arihandoko, Sp.M (RSUD dr.R.Soetrasno Rembang), penulis haturkan terima kasih telah memberikan ilmu, keterampilan, keteladanan, bimbingan dan arahan selama penulis menempuh pendidikan.
15. dr. Vega Karlowee Sp.PA(K), dr Hermawan Istiadi, MSi.Med, Sp.PA selaku dokter Spesialis Patologi Anatomi di laboratorium universitas Diponegoro Semarang, yangtelah membantu dalam proses pembuatan preparat selama penelitian ini.
16. Staf laboratorium hewan coba jurusan biologi fakultas MIPA Universitas Negeri Semarang yang telah membantu penulis dalam melakukan perawatan dan pemeliharaan hewan coba selama proses pelaksanaan penelitian.
17. Teman sejawat PPDS I Ophthalmology Januari 2017 (angkatan 67):dr.Nur Aini, dr.Hafizhan, dr. Dedeh Kurniasih, 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.
18. Rekan-rekan sejawat residen PPDS I Ophthalmolgy FK Undip, baik senior maupun junior tingkat, yang telah memberikan semangat dan dukunganmoral selama masa pendidikan. Terima kasih terutama untuk dr.Nur Aini dan dr. Ratih Kusuma Astuti SpM, yang dengan tulus ikhlas mendampingi penulis melalui masa-masa sulit.
19. Terimakasih kepada teman seperjuangan penilitan bersama dr. Gadis Sativa

yang telah banyak waktu dalam sukacita dan duka kita lewati bersama seluruh rangkaian penelitian ini.

20. Staf medis dan paramedis, Bapak Andi; Ibu Intan; Ibu Andien; Ibu Anis; Bapak Eko; Bapak Heri; Bapak Ulum, 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.
21. Para staf administrasi Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bpk Sugeng Riyadi, Bpk Sem Jumbana, Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma atas kerjasama dan dukungannya selama ini.
22. Para perawat dan paramedik RSUD dr. R. Soetrasno Rembang (Bapak Praniti, Bapak Sudianto) dan RS Nasional Diponegoro atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.
23. Kedua orang tua penulis, Bpk Pipin Bambang S.Sos (Alm) , dan Ibu Ellyta. yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa telah memberikan doa terbaiknya, dorongan semangat, bantuan moril dan material.
24. Kedua mertua penulis dr. Suryo Purhananto M.Kes dan dr. Emilda Yunda yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa telah memberikan doa terbaiknya, dorongan semangat, bantuan moril dan material.
25. Suami penulis, dr Yudanto Suryo Nugroho SpN atas kesabaran, dorongan semangat, dan dukungan moril serta material selama penulis menempuh pendidikan.
26. Anak anak tercinta Deniz Suryo Kastoro, Narendra suryo As-Sidiq dan Cordelia Bilqis Gauri yang sangat hebat, sabar dan kuat menemani penulis menjalani Pendidikan ini.
27. Kakak dan Adik-adik penulis, Fita Fitriyani SE, S.Pd, Ek, M.Pd, Tresna Nurlana ST,



dr. Hanny Dwi Setyawati. atas dukungan dan dorongan semangat selama penulis menempuh pendidikan.

28. 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.
29. 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. Kiranya Allah SWT melimpahkan karunia-Nya yang berlipat ganda kepada kita semua. Amin

Semarang, Januari 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	13
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	14
<b>ABSTRAK</b> .....	15
<b>ABSTRACT</b> .....	16
<b>BAB I</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>PENDAHULUAN</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1 Latar Belakang .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2 Rumusan Masalah .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3 Tujuan Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3.1 Tujuan Umum.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3.2 Tujuan Khusus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.4 Manfaat penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.5 Orisinalitas Penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>BAB II</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1 Retina.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2 Retinopati prematuritas.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1 Patogenesis retinopati prematuritas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2    Klasifikasi retinopati prematuritas .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3    Terapi anti <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF) .	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>defined.</b>	
2.4 Asam lemak Omega 3.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.5 Vascular Endothelial Growth factor (VEGF).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.6 Kerangka teori .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.7 Kerangka konsep .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

2.8 Hipotesis .....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB III</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>METODE PENELITIAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
3.1 Bidang ilmu penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Waktu dan tempat penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.3 Jenis dan desain penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.4 Populasi dan sampel .....	Error! Bookmark not defined.
3.4.1 Populasi penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.2 Sampel penelitian .....	Error! Bookmark not defined.
3.4.3 Cara sampling.....	Error! Bookmark not defined.
3.5 Variabel Penelitian .....	Error! Bookmark not defined.
3.5.1 Variabel bebas .....	Error! Bookmark not defined.
3.5.2 Variabel terikat .....	Error! Bookmark not defined.
3.6 Definisi Oprasional.....	Error! Bookmark not defined.
3.7 Cara pengumpulan data.....	Error! Bookmark not defined.
3.7.1 Bahan .....	Error! Bookmark not defined.
3.7.2 Alat .....	Error! Bookmark not defined.
3.7.3 Jenis data .....	Error! Bookmark not defined.
3.7.4 Cara kerja .....	Error! Bookmark not defined.
3.8 Analisis data.....	Error! Bookmark not defined.
3.9 Etika penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.10 Alur penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB VI</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB V</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>PEMBAHASAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB VI</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
6.1 Simpulan .....	Error! Bookmark not defined.

6.2 Saran.....**Error! Bookmark not defined.**

**DAFTAR PUSTAKA** .....**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lapisan lapisan retina.....	19
Gambar 2. Proses terbentuknya retinopati prematuritas.....	22
Gambar 3. Klasifikasi retinopati prematuritas.....	26
Gambar 4. Skema desain penelitian.....	31
Gambar 5. Distribusi Intensitan ekspresi VEGF.....	53
Gambar 6. Gambaran retina.....	54

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian.....	15
Tabel 2. Definisi operasional.....	37
Tabel 3. Nilai koefisien kappa.....	52
Tabel 4. Intensitas Ekspresi VEGF pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	53

# **PENGARUH PEMBERIAN OMEGA 3 TERHADAP EKSPRESI VEGF RETINA TIKUS WISTAR**

## **Studi Eksperimental pada Tikus model Retinopati Prematuritas yang Mendapatkan Terapi Ranibizumab intravitreal**

### **ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Retinopati prematuritas merupakan suatu kelainan vasoproliferatif retina yang terjadi pada bayi prematur. Faktor yang memiliki peranan utama dalam retinopati prematuritas adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF).. Omega 3 mengandung DHA, ALA dan EPA yang dapat menurunkan ekspresi VEGF, menghambat produksi dari sitokin pro inflamasi, meningkatkan ekspresi dari enzim antioksidan endogen, dan meningkatkan bioabilitas dari *nitrit oxide*. Sehingga mampu menekan neovaskularisasi dan memberikan proteksi pada pembuluh darah normal.

**Tujuan:** Mengetahui perbedaan ekspresi VEGF terhadap pemberian omega 3 pada retina tikus wistar model retinopati prematuritas yang diterapi dengan ranibizumab intravitreal.

**Metode:** Bayi tikus wistar model retinopati prematuritas dibagi menjadi 2, kelompok kontrol hanya mendapat terapi ranibizumab intravitreal, kelompok perlakuan diberikan ranibizumab intravitreal dan omega 3 per oral selama 5 hari. Pemeriksaan ekspresi VEGF dilakukan oleh patologi anatomi. Penelitian menggunakan uji hipotesis komparatif *Mann Whitney* (signifikan  $P < 0.05$ )

**Hasil:** Distribusi intensitas ekspresi VEGF menggambarkan jumlah total pembuluh darah pada kelompok kontrol sebesar 193 pembuluh darah dan 164 pembuluh darah pada kelompok perlakuan. intensitas ekspresi VEGF lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

**Kesimpulan:** Ekspresi VEGF retina pada kelompok perlakuan lebih tinggi signifikan secara statistik dari kelompok kontrol.

**Kata Kunci:** Retinopati prematuritas, Omega 3, VEGF

# **THE EFFECT OF OMEGA 3 ADMINISTRATION ON THE RETINAL VEGF EXPRESSION OF WISTAR RATS**

## **Experimental Study On Wistar Rats Model Retinopathy of Prematurity With Intravitreal Ranibizumab Therapy**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Retinopathy of prematurity (ROP) is a retinal vasoproliferation in prematurity. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the most common factor in ROP. Omega 3 contain of DHA, ALA dan EPA that can decrease the VEGF expression, cytokines, and increase the antioxidant and nitrit oxide bioability, so that can decrease neovascularization and protect the vascular.

**Aim:** The aim of this study was to analyse the effect of omega 3 administration on the retinal VEGF expression on wistar rats model ROP with intravitreal ranibizumab therapy.

**Methods:** Wistar rat model ROP divided into 2 groups, control group were given intravitreal ranibizumab and treatment group were given ranibizumab intravitreal and omega 3 orally in 5 days. Assessment VEGF expression by anatomical pathology. The study used the Mann Whitney comparative hypothesis test (Significant  $P < 0.005$ ).

**Result:** The distribution of the VEGF expression intensity describe the control group has 193 vascular and treatment group has 164 vascular. The intensity of VEGF expression was higher in treatment group then control group.

**Conclusion:** Retinal VEGF expression in treatment group was higher significantly then control group.

**Keyword:** Retinopaty of Prematuroty (ROP), Omega 3, VEGF