



**PENGARUH PEMBERIAN KOENZIM Q10 TERHADAP EKSPRESI
RESEPTOR NMDA DAN DENSITAS SEL GANGLION RETINA**

Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika

LAPORAN PENELITIAN

TESIS

Diajukan sebagai salah satu persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Ophthalmology

oleh :

Fransiska Banjarnahor

22040617320011

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

2022

**LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN PENELITIAN TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN KOENZIM Q10 TERHADAP EKSPRESI
RESEPTOR NMDA DAN DENSITAS SEL GANGLION RETINA**

(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)

Disusun oleh:
Fransiska Banjarnahor
22040617320011

Telah diuji dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima pada 12 Agustus 2022

Penguji I,

Penguji II,

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

dr.A.Kentar Arimadyo Sulakso, MsiMed, SpM(K)
NIP.19840731201504

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Riski Prihatningtias, SpM(K)
NIP. 198312022010122003

Dr.dr.Trilaksana Nugroho, MKes, FISCm, SpM(K)
NIP. 19710127999031001

Ketua Bagian
Ophthalmology FK UNDIP,

Ketua Program Studi
Ophthalmology FK UNDIP,

dr. Maharani Cahyono, SpM (K)
NIP. 197907142008122001

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

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Fransiska Banjarnahor

NIM : 22040617320011

Alamat : Citrasun Garden sapphire hill H.2, Semarang

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ophthalmology

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Koenzim Q10 Terhadap Ekspresi Reseptor NMDA dan Densitas Sel Ganglion Retina (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)

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, 12 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,

Fransiska Banjarnahor

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan YME atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga laporan penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Koenzim Q10 Terhadap Ekspresi Reseptor NMDA dan Densitas Sel Ganglion Retina (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika” 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 PPDSI 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) dan Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2020: dr. Afrisal Hari Kurniawan, 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, dan selaku penguji I penelitian atas bimbingan, dukungan moral, doa, dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
 6. dr. Maharani, Sp.M(K), selaku Ketua Bagian Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan.
 7. dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K), selaku pembimbing I penelitian atas bimbingan, dukungan moral, doa, dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
 8. Dr. dr. Trilaksana Nugroho, MKes. FISCM, SP.M(K) selaku pembimbing II penelitian atas bimbingan, dukungan moral, doa, dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
 9. Dr. dr. Fifin Luthfia Rahmi, MS, Sp.M(K); dr. A. Kentar Arimadyo Sulakso, MSi.Med Sp.M(K) selaku dosen wali dan Penguji II atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
 10. 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. Fatimah Dyah Nur Astuti, MARS Sp.M(K), dr. Liana Ekowati, MSi.Med, 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. Arnila Novitasari Saubig, Sp.M(K), dr. Raja Erinda S., Sp.M, dr. Satya Utama Pragnanda, Sp.M(K) dan dr. Denti Puspasari, Sp.M yang telah berperan besar dalam memberikan ilmu, keterampilan, keteladanan, bimbingan, dan arahan selama penulis menempuh pendidikan.

11. Staf pengajar di rumah sakit jejaring: dr. Tita Octavia, Sp.M dan dr. Nindyan Prawasari, Sp.M, dr. Iffah Zulfa, SpM (RSUD Kartini Jepara).
12. dr.Hermawan Istiadi, MsiMed, Sp.PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro beserta staf dan dr. Novan Adi Setyawan, Sp.PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Negeri Sebelas Maret beserta staf yang telah membantu dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat.
13. dr. Astika Widy Utomo, MSc selaku koordinator laboratorium hewan coba FK Universitas Diponegoro dan Bapak Arief yang telah menyediakan tempat untuk pemeliharaan hewan coba, dan membantu penulis dalam melakukan perawatan dan pemeliharaan hewan coba selama proses pelaksanaan penelitian.
14. Teman sejawat PPDS I Ophthalmology angkatan Januari 2018 (Angkatan 69): TATG terkasih, dr.Teguh Setiawan, dr.Nadhila, dr.Raissa Vaniana, dr. Seia Mahanani, dr. Noor Aminah , dr.Ezra Margareth, terutama tim penelitian sobat superindo dr. Widyastuti dan dr. Salmah Alaydrus, atas segala persahabatan, kerjasama, semangat, bantuan, dan dorongan moral selama proses pendidikan.

15. 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.
16. Staf medis dan paramedis poli mata Merpati RSDK, CDC IRJA dan CDC Garuda serta IBS sentral dan IBS Garuda yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuan dan kerjasamanya selama menjalani program pendidikan dokter spesialis.
17. Perawat dan paramedik RSUD Kartini Jepara, RS Nasional Diponegoro, dan Puskesmas Gunung Pati atas bantuan dan kerjasamanya selama menjalani program pendidikan dokter spesialis.
18. Staf administrasi Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bapak Sugeng Riyadi, Bapak Sem Jumbana, Bapak Indy, Bapak Bimo, Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma atas kerjasama dan dukungannya selama menjalani program pendidikan dokter spesialis.
19. Kedua orang tua, R. Banjarnahor dan S. Limbong, ibu mertua Nurlia Sitanggang, suami tercinta Bernard Hasibuan, putri tercinta Breanadisa Nathania Hasibuan, serta kakak dan adik-adik Dina RVB, Elisabeth RB, Magdalena B, Benediktus PB, M. Oscar DJB, dan kakak-kakak ipar M. Hasibuan dan keluarga, H. Hasibuan dan keluarga, E. Hasibuan dan keluarga, L. Hasibuan dan keluarga, yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa telah memberikan doa, dorongan, semangat, bantuan moril dan material kepada penulis.
20. 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.

21. Segenap pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah berjasa dan berperan serta hingga terselesaikannya pendidikan dan penelitian.

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 Tuhan YME melimpahkan karunia-Nya yang berlipat ganda kepada kita semua. Aamiin.

Semarang, 12 Agustus 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	6
I.2.1 Rumusan Masalah Umum.....	6
I.2.2 Rumusan Masalah Khusus.....	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus	7
I.4 Manfaat Penelitian	7
I.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan	7
I.4.2 Manfaat bagi Klinisi	7
I.4.3 Manfaat bagi Penelitian	8
I.5 Orisinalitas Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
II.1 Anatomi Nervus Optikus dan Sel Ganglion Retina.....	11
II.1.1 Anatomi Nervus Optikus	11
II.1.2 Anatomi Retina	14
II.1.3 Sel Ganglion Retina	16
II.2 Reseptor NMDA.....	17
II.3 Neuropati Optik Traumatika.....	20
II.4 Terapi Neuropati Optik Traumatika	27
II.5 Koenzim Q10.....	28

II.6 Farmakokinetik Koenzim Q10	29
II.7 Hewan Coba.....	33
II.7.1 Model Hewan Coba Neuropati Optik Traumatika.....	33
II.7.2 Konversi Umur dan Dosis Hewan Coba.....	35
II.8 Kerangka Teori	37
II.9 Kerangka Konsep.....	38
II.10 Hipotesis	38
II.10.1 Hipotesis Mayor.....	38
II.10.2 Hipotesis Minor	38
BAB III METODE PENELITIAN	40
III.1 Rancangan dan Ruang Lingkup Penelitian	40
III.2 Waktu dan Tempat Penelitian	41
III.3 Populasi dan Sampel Penelitian	42
III.3.1 Populasi Penelitian	42
III.3.2 Sampel Penelitian	42
III.3.2.1 Kriteria Inklusi	42
III.3.2.2 Kriteria Eksklusi	42
III.3.3 Besar Sampel	43
III.4 Variabel Penelitian	43
III.4.1 Variabel Bebas.....	43
III.4.2 Variabel Terikat.....	43
III.5 Definisi Operasional.....	44
III.6 Alat dan Bahan	46
III.6.1 Alat.....	46
III.6.2 Bahan	47
III.7 Cara Kerja.....	48
III.8 Analisis Data	49
III.9 Etika Penelitian.....	50
III.10 Alur Penelitian.....	51

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	52
IV.1 Hasil Penelitian	52
IV.2 Pembahasan	57
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	61
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian ini.....	8
Tabel 2 Konversi dosis hewan coba berdasarkan Km manusia	36
Tabel 3 Definisi operasional	44
Tabel 4 Analisis ICC ekspresi reseptor NMDA.....	52
Tabel 5 Analisis ICC densitas sel ganglion retina	53
Tabel 6 Analisis <i>Mann Whitney</i> ekspresi reseptor NMDA.....	53
Tabel 7 Uji normalitas <i>Shapiro Wilk</i> densitas sel ganglion retina	55
Tabel 8 Hasil Independent T-Test HE	56
Tabel 9 Deskriptif HE berdasarkan IHK	56
Tabel 10 Hasil analisis korelasi <i>Spearman Rank</i> IHK terhadap HE.....	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Potongan histologi nervus optikus	12
Gambar 2 Anatomi <i>optic nerve head</i>	14
Gambar 3 Lapisan retina	15
Gambar 4 Skema koneksi neuronal retina dan sel	16
Gambar 5 Faktor yang mempengaruhi progresifitas NOT	22
Gambar 6 Mekanisme eksitotoksitas	26
Gambar 7 Hewan coba model neuropati optik traumatika.....	34
Gambar 8 Kerangka teori	37
Gambar 9 Kerangka konsep	38
Gambar 10 Rancangan penelitian	40
Gambar 11 Alur penelitian.....	51
Gambar 12 Pemeriksaan histopatologi dengan IHK.....	53
Gambar 13 Pemeriksaan histopatologi dengan HE perlakuan	54
Gambar 14 Pemeriksaan histopatologi dengan HE kontrol	55

DAFTAR SINGKATAN

ADP	<i>Adenosine diphosphate</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
Ca ²⁺	<i>Ion Calcium</i>
CoQ10	<i>Koenzim Q10</i>
CRASH	<i>Corticosteroid randomization after significant head injury</i>
EAAC1	<i>excitatory amino acid carrier</i>
GCL	<i>Ganglion Cell Layer</i>
GLAST	<i>glutamate aspartate transporter</i>
HE	<i>Hematoxylin Eosin</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1β</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
INL	<i>Inner nuclear layer</i>
IONTS	<i>International optic nerve trauma study</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MTMP	<i>mitochondrial permeability transition pore</i>
Na ⁺ K ⁺ ATPase	<i>Natrium-Kalium Adenosin trifosfat</i>
NMDA	<i>N-metil-D-aspartate</i>
NOLA	<i>NG-nitro-L-arginine</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>
ONC	<i>Optic nerve crush</i>
ONH	<i>Optic nerve head</i>
PMN	<i>Polymorphonuclear</i>
RAPD	<i>Relative afferent pupillary defect</i>
RGC	<i>Retinal Ganglion Cell</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RPE	<i>Retinal Pigmen Epithelial</i>
RSDK	<i>Rumah Sakit Dr. Kariadi</i>
RSND	<i>Rumah Sakit Nasonal Diponegoro</i>

SEDDS	<i>Solid self emulsifying drug delivery systems</i>
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
TIO	Tekanan Intraokular
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TON	<i>Traumatic Optic neuropathy</i>
UNDIP	Universitas Diponegoro
WHO	<i>World Health Association</i>

PENGARUH PEMBERIAN KOENZIM Q10 TERHADAP EKSPRESI RESEPTOR NMDA DAN DENSITAS SEL GANGLION RETINA

(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)

ABSTRAK

Pendahuluan

Neuropati optik traumatika merupakan kondisi gangguan visus setelah cedera akut pada saraf optik. Cedera ini mengakibatkan sel ganglion retina iskemik sehingga memicu eksitotoksisitas dan apoptosis. Koenzim Q10 (CoQ10) merupakan antioksidan dan kofaktor dalam rantai transpor elektron di mitokondria. CoQ10 menghambat eksitotoksisitas glutamat dengan mengendalikan akumulasi glutamat ekstraseluler sehingga mencegah apoptosis sel ganglion retina.

Tujuan

Membuktikan pengaruh pemberian koenzim Q10 terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika.

Metode

Pembuatan tikus model neuropati optik traumatika dengan metode *optic nerve crush*. Kelompok perlakuan diberikan CoQ10 oral 100mg/kgBB/24 jam selama 14 hari. Ekspresi reseptor NMDA diperiksa dengan pengecatan IHK dan densitas sel ganglion retina diperiksa dengan pengecatan HE. Data diverifikasi dan dianalisis secara statistik.

Hasil

Ekspresi reseptor NMDA kelompok perlakuan lebih rendah daripada kontrol dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,009$). Densitas sel ganglion retina kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kontrol dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,009$). Terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada kelompok perlakuan ($p = 0,012$) dengan arah korelasi negatif kuat ($r = - 0,652$).

Kesimpulan

Pemberian CoQ10 pada tikus wistar model neuropati optik traumatika berpengaruh terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina. Ekspresi reseptor NMDA lebih rendah dengan densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada kelompok perlakuan. Ekspresi reseptor NMDA berbanding terbalik dengan densitas sel ganglion retina pada kelompok perlakuan.

Kata kunci: reseptor NMDA, koenzim Q10, densitas sel ganglion retina, neuropati optik traumatika

THE EFFECT OF COENZYME Q10 ADMINISTRATION ON NMDA RECEPTOR EXPRESSION AND RETINAL GANGLION CELL DENSITY

(Experimental Study in Wistar Rat Model of Traumatic Optic Neuropathy)

ABSTRACT

Introduction

Traumatic optic neuropathy is a visual disturbance condition after acute injury to optic nerve. This injury results in retinal ganglion cells ischemic leading to excitotoxicity and apoptosis. Coenzyme Q10 (CoQ10) is an antioxidant and cofactor in electron transport within mitochondria. CoQ10 inhibits glutamate excitotoxicity by controlling extracellular accumulation thereby preventing retinal ganglion cell apoptosis.

Destination

Prove the effect of coenzyme Q10 on NMDA receptor expression and retinal ganglion cell density in rat model of traumatic optic neuropathy.

Method

Making traumatic optic neuropathy model rats with optic nerve crush method. The treatment group was given oral CoQ10 100mg/kgBW/24 hours for 14 days. NMDA receptor expression was examined by IHC staining and retinal ganglion cell density was examined by HE staining. Data was verified and statistically analyzed.

Results

The NMDA receptor expression in the treatment group was significantly lower than control ($p=0.009$). The retinal ganglion cell density in the treatment group was significantly higher than control ($p=0.009$). There was a significant correlation between NMDA receptor expression and retinal ganglion cell density in the treatment group ($p = 0.012$) with a strong negative correlation direction ($r = -0.652$).

Conclusion

Administration of CoQ10 in traumatic optic neuropathy model rats affects NMDA receptor expression and retinal ganglion cell density. NMDA receptor expression was lower with higher retinal ganglion cell density in the treatment group. NMDA receptor expression was inversely proportional to retinal ganglion cell density in the treatment group.

Keywords: NMDA receptor, coenzyme Q10, retinal ganglion cell density, traumatic optic neuropathy

