



**EFEK EKSTRAK BAWANG BOMBAY (*Allium cepa* L.)
TERHADAP LUAS JARINGAN PARUT PADA KELINCI
MODEL ULKUS KORNEA OLEH *Staphylococcus aureus***

SKRIPSI

Oleh:

**Rana Salsabila
NIM 152010101096**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**EFEK EKSTRAK BAWANG BOMBAY (*Allium cepa L.*)
TERHADAP LUAS JARINGAN PARUT PADA KELINCI
MODEL ULKUS KORNEA OLEH *Staphylococcus aureus***

SKRIPSI

Digunakan untuk melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

**Rana Salsabila
NIM 152010101096**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

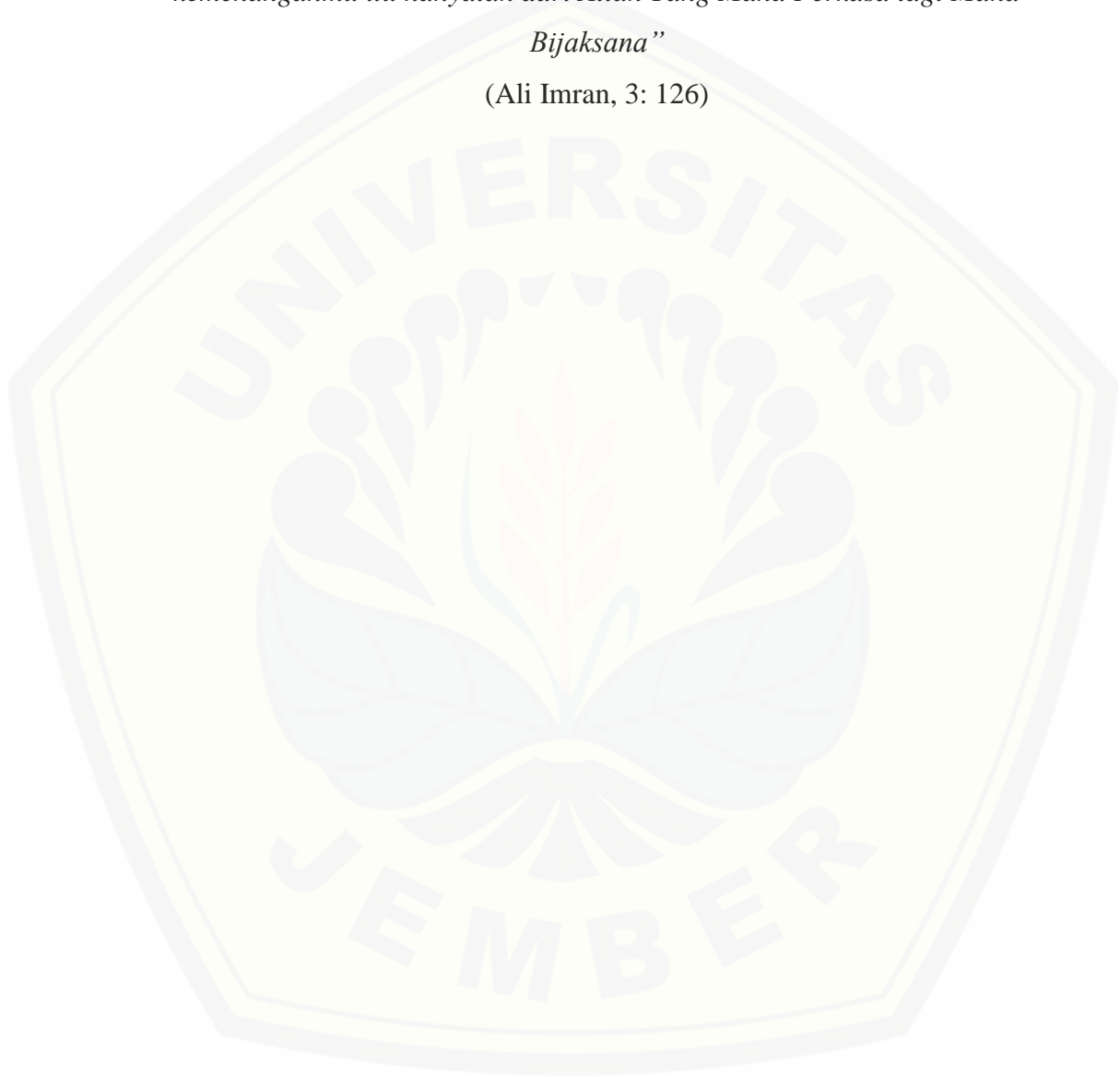
Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas rahmat, hidayah, anugerah, dan kesehatan yang diberikan kepada saya;
2. Ayahanda Sodikin dan Ibunda Gusti Ayu Putu Suwiratni yang senantiasa mendoakan;
3. Para guru dan ustadz/ah sejak taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah mendidik saya dengan penuh kesabaran;
4. Keluarga besar TBM Vertex Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Dan Allah tidak menjadikan pemberian bala bantuan itu melainkan sebagai kabar gembira bagi (kemenangan) mu, dan agar tentram hatimu karenanya. Dan kemenanganmu itu hanyalah dari Allah Yang Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana”

(Ali Imran, 3: 126)



*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2006. Al Qur'an dan Terjemahannya. Jakarta: Magfirah Pustaka

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Rana Salsabila

NIM : 152010101096

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Efek Ekstrak Bawang Bombay (*Allium cepa* L.) terhadap Luas Jaringan Parut pada Kelinci Model Ulkus Kornea oleh *Staphylococcus aureus*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 30 Januari 2019

Yang menyatakan,

Rana Salsabila
NIM 152010101096

SKRIPSI

**EFEK EKSTRAK BAWANG BOMBAY (*Allium cepa L.*)
TERHADAP LUAS JARINGAN PARUT PADA KELINCI
MODEL ULKUS KORNEA OLEH *Staphylococcus aureus***

Oleh

**Rana Salsabila
NIM 152010101096**

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Cicih Komariah, Sp.M.

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Zahrah Febianti, M. Biomed.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul "Efek Ekstrak Bawang Bombay (*Allium cepa L.*) terhadap Luas Jaringan Parut pada Kelinci Model Ulkus Kornea oleh *Staphylococcus aureus*" karya Rana Salsabila telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 30 Januari 2019

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Nindya Shinta R, M.Ked.,Sp.THT-KL
NIP 19780831 200501 2 001

dr. Edy Junaidi, M.Sc., Sp.M
NIP 19750801 200312 1 003

Anggota II,

Anggota III,

dr. Cicih Komariah, Sp.M
NIP 19740928 200501 2 001

dr. Zahrah Febianti, M. Biomed.
NIP 19880202 201404 2 001

Mengesahkan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Supangat, M. Kes., Ph. D., Sp. BA.
NIP 19730424 199903 1 002

RINGKASAN

Efek Ekstrak Bawang Bombay (*Allium cepa L.*) terhadap Luas Jaringan Parut pada Kelinci Model Ulkus Kornea oleh *Staphylococcus aureus*; Rana Salsabila, 152010101096; 2019: 80 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Ulkus kornea adalah keadaan patologik kornea yang ditandai oleh adanya infiltrat supuratif disertai defek kornea dan diskontinuitas jaringan kornea yang terjadi dari epitel sampai stroma. Insidensi ulkus kornea di negara berkembang jauh lebih tinggi dibanding negara maju. Pembentukan jaringan parut akibat ulkus kornea adalah penyebab utama kebutaan di seluruh dunia. Sekitar 80% bakteri penyebab ulkus kornea adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Pseudomonas species*. Selama beberapa tahun, penelitian terhadap bahan-bahan alami banyak dilakukan. Bawang bombay (*Allium cepa L.*) adalah salah satu tanaman yang mengandung *quercetin* yang berperan dalam menghambat pertumbuhan bakteri dan mengurangi pembentukan jaringan parut. Konsentrasi hambat minimum (KHM) ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu terdapat pada konsentrasi 1,56%. Pengembangan pengobatan alternatif pada ulkus kornea terus dilakukan dan sejauh ini belum ada penelitian mengenai peranan ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) untuk mengurangi pembentukan jaringan parut pada ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *true experimental* jenis *post-test only control group*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap luas jaringan parut pada kelinci model ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 25 ekor. Sampel dipilih dengan menggunakan teknik random sederhana (*simple random sampling*) yang terbagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol positif (moksifloksasin HCl 0,5%) dan 4 perlakuan ekstrak bawang bombay dengan konsentrasi yang berbeda (1,5%, 3%, 6%, dan 12%). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak bawang bombay, sedangkan variabel terikat dalam penelitian ini adalah luas jaringan parut.

Penelitian ini dilakukan selama 14 hari dimulai dari adaptasi, pembentukan

ulkus kornea dengan cara injeksi intrastromal suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, pemeriksaan ulkus kornea dengan menggunakan uji fluoresensi, pemberian perlakuan secara topikal 6 kali sehari selama 7 hari setelah terbentuk ulkus, pengambilan gambar jaringan parut pada mata kelinci, dan terminasi kelinci. Pengukuran luas jaringan parut menggunakan perangkat lunak *imageJ* yang dinyatakan dalam satuan millimeter persegi (mm^2). Analisis data menggunakan uji komparatif one way anova *post hoc tukey HSD*.

Secara berurutan hasil rerata luas jaringan parut dari yang terkecil hingga yang terbesar yakni kontrol positif (moksifloksasin HCl 0,5%), P3 (ekstrak bawang bombay konsentrasi 6%), P2 (ekstrak bawang bombay konsentrasi 3%), P1 (ekstrak bawang bombay konsentrasi 1,5%), P4 (ekstrak bawang bombay konsentrasi 12%). Hasil Uji Normalitas *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas *Lavene's Test* didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti data terdistribusi normal dan tidak ada perbedaan varians data sehingga uji One Way Anova dapat dilakukan. Setelah dilakukan uji One Way anova dengan nilai $p = 0,00$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna rerata luas jaringan parut antar kelompok.

Hasil uji *post hoc tukey HSD* menunjukkan bahwa ketiga kelompok sampel yakni pemberian moksifloksasin HCl 0,5%, ekstrak bawang bombay 3%, dan ekstrak bawang bombay 6% tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Hal ini disebabkan karena ekstrak bawang bombay memiliki efek farmakologis pada tubuh seperti flavonoid, saponin, dan tanin. Terutama flavonoid dalam ekstrak bawang bombay dapat mengurangi pembentukan jaringan parut dengan menghambat aktivitas fibroblast. Selain itu, zat antibakteri yang dimiliki oleh flavonoid akan menghambat pertumbuhan bakteri dengan merusak dinding sel dan membran sitoplasma.

Sedangkan, ekstrak bawang bombay 1,5% dan 12% dengan moksifloksasin HCl 0,5% memiliki perbedaan yang signifikan dalam pembentukan luas jaringan parut. Ekstrak bawang bombay 12% kemungkinan bersifat toksik karena menghasilkan rerata luas jaringan parut paling besar.

Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) 3% dan 6% memiliki pengaruh terhadap

luas jaringan parut yang terbentuk pada mata kelinci. Selain itu semakin tinggi konsentrasi maka rerata luas jaringan parut yang terbentuk semakin kecil kecuali pada ekstrak bawang bombay 12% yang menghasilkan rerata luas jaringan parut paling besar kemungkinan karena bersifat toksik.



PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT berkat rahmat dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Ekstrak Bawang Bombay (*Allium cepa* L.) terhadap Luas Jaringan Parut pada Kelinci Model Ulkus Kornea oleh *Staphylococcus aureus*”. Skripsi ini diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember (S1) dan mencapai gelar sarjana kedokteran.

Skripsi ini dapat terselesaikan tidak lepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M. Kes., Ph. D., Sp. BA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dosen Pembimbing Utama dr. Cicih Komariah, Sp. M. dan Dosen Pembimbing Anggota dr. Zahrah Febianti, M. Biomed. yang telah meluangkan waktu dan pikiran dalam penulisan skripsi ini;
3. Dosen Penguji I dr. Nindya Shinta R, M. Ked., Sp.THT-KL dan Dosen Penguji II dr. Edy Junaedi, M.Sc., Sp.M. yang telah meluangkan waktu dan pikiran dalam skripsi ini;
4. Kedua orang tua saya, Ayahanda Sodikin dan Ibunda Gusti Ayu Putu Suwiratni yang selalu memberi dukungan, doa, dan bimbingan kepada saya dalam menjalankan pendidikan;
5. Analis Laboratorium Farmakologi FK UNEJ, Mikrobiologi FK UNEJ, Farmasetika Farmasi dan Biologi Farmasi UNEJ.
6. Teman seperjuangan dalam penelitian, Sixma Rizki dan Asyifa Hilda;
7. Hilya Itsnain Mumtaza dan Regina Finka yang senantiasa memotiv mendorong semangat dalam penulisan skripsi;
8. Wasilatus Sholehah, Umi Azizah, Ilhafatul Hawadah, Saudara TBM Vertex yang ikut serta mendukung dalam proses penelitian ini;
9. Teman-teman angkatan 2015 yang telah membantu dan memberi saran serta semangat dalam menempuh pendidikan perkuliahan;

10. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebut satu per satu, terimakasih atas bantuannya.

Penulis juga menerima kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi. Akhir kata penulis berharap, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca.

Jember, 25 Januari 2019

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	3
1.4 Manfaat	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kornea	5
2.1.1 Anatomi Kornea.....	5
2.1.2 Histologi Kornea	7

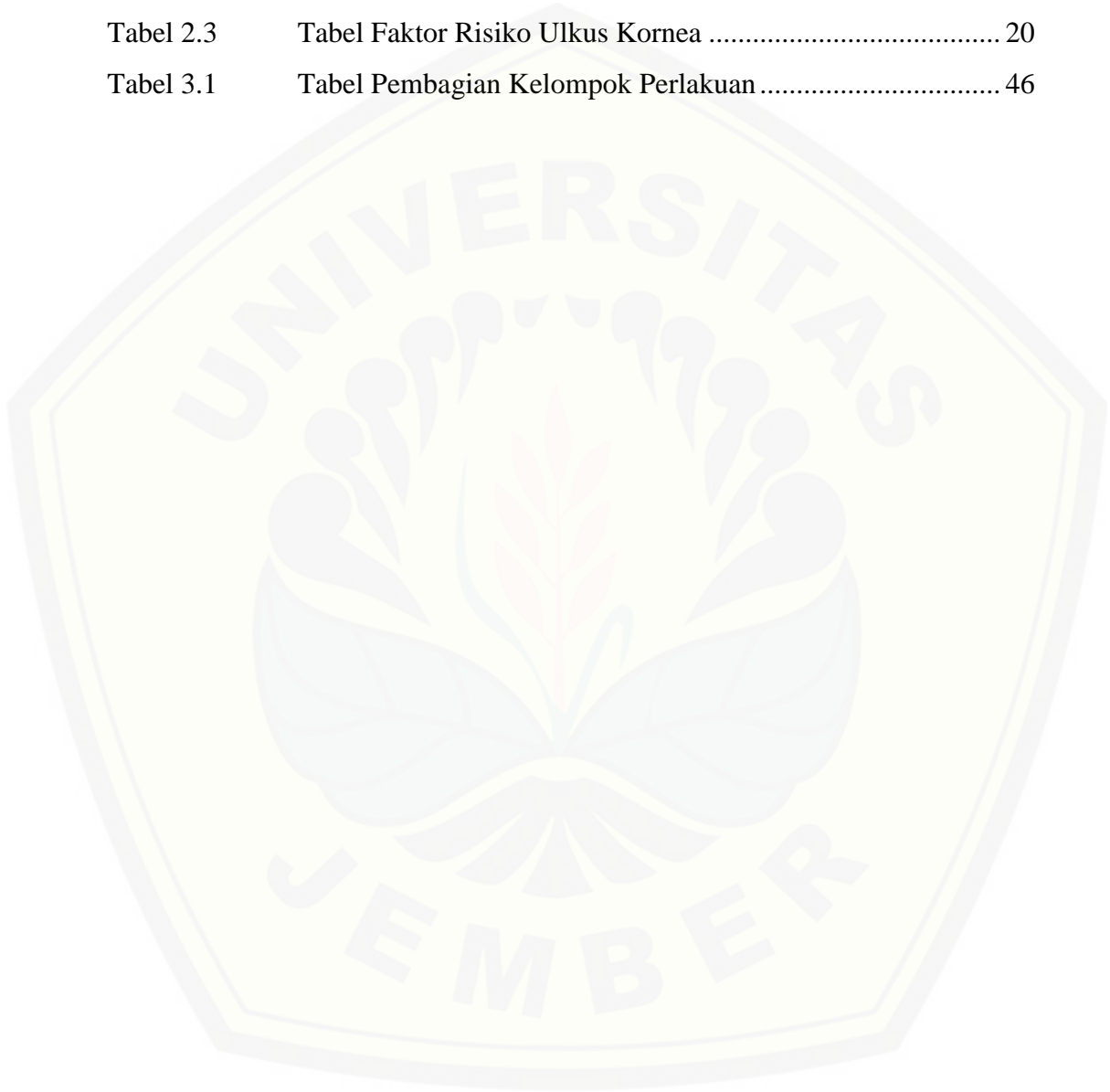
2.1.3 Anatomi dan Histologi Kornea Kelinci	10
2.1.4 Histologi Film Air Mata Prekorneal	11
2.1.5 Fisiologi Kornea.....	11
2.2 Ulkus Kornea	14
2.2.1 Definisi Ulkus Kornea	14
2.2.2 Patogenesis Ulkus Kornea	14
2.2.3 Klasifikasi Ulkus Kornea.....	15
2.2.4 Etiologi Ulkus Kornea	17
2.2.5 Diagnosis dan Diagnosis Banding Ulkus Kornea.....	20
2.2.6 Tatalaksana Ulkus Kornea	21
2.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	23
2.3.1 Sifat <i>Staphylococcus aureus</i>	23
2.3.2 Patogenitas <i>Staphylococcus aureus</i>	23
2.3.3 Patogenesis <i>Staphylococcus aureus</i> pada Infeksi Kornea....	25
2.4 Jaringan Parut	27
2.4.1 Faktor Risiko.....	27
2.4.2 Patofisiologi	28
2.4.3 Klasifikasi	30
2.5 Bawang Bombay (<i>Allium cepa L.</i>).....	31
2.5.1 Taksonomi.....	31
2.5.2 Morfologi	32
2.5.3 Kandungan Fitokimia dan Manfaat Bawang Bombay	33
2.6 Antibiotik Moksifloksasin HCl 0,5% Tetes Mata	36
2.6.1 Definisi Moksifloksasin HCl 0,5%	36
2.6.2 Mekanisme Kerja Moksifloksasin HCl 0,5%	36

2.6.3	Farmakokinetika Moksifloksasin HCl 0,5% Tetes Mata.....	36
2.6.4	Indikasi dan Kontraindikasi Moksifloksasin HCl 0,5%.....	37
2.7	Kerangka Konseptual Penelitian	38
2.8	Hipotesis	39
BAB 3.	METODE PENELITIAN.....	40
3.1	Rancangan penelitian.....	40
3.2	Sampel Penelitian	41
3.2.1	Sampel.....	41
3.2.2	Jumlah Sampel.....	41
3.3	Tempat dan Waktu Penelitian	43
3.4	Variabel Penelitian	43
3.4.1	Variabel Bebas.....	43
3.4.2	Variabel Terikat.....	43
3.4.3	Variabel Terkendali.....	43
3.5	Definisi Operasional	43
3.5.1	Ekstrak Bawang Bombay.....	43
3.5.2	Jaringan Parut.....	44
3.5.3	Ulkus Kornea	44
3.6	Alat dan Bahan	45
3.6.1	Alat	45
3.6.2	Bahan.....	45
3.7	Prosedur Penelitian	45
3.7.1	Uji Kelayakan Etik.....	45
3.7.2	Aklimatisasi dan Pemeliharaan Hewan Coba	46
3.7.3	Pemilihan dan Pembagian Hewan Coba	46

3.7.4 Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>	47
3.7.5 Pembuatan Ekstrak Bawang Bombay	48
3.7.6 Anestesi Hewan Coba	48
3.7.7 Pembuatan Ulkus Kornea oleh <i>Staphylococcus aureus</i>	49
3.7.8 Pemberian Antibiotik	49
3.7.9 Pemberian Ekstrak Bawang Bombay (<i>Allium cepa L.</i>).....	49
3.7.10 Pengukuran Luas Jaringan Parut	50
3.7.11 Terminasi dan Pemusnahan Kelinci	50
3.8 Analisis Data	50
3.9 Alur Penelitian.....	51
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	52
4.1 Hasil Penelitian dan Analisis Data	52
4.1.1 Hasil Ekstraksi Bawang Bombay (<i>Allium cepa L.</i>).....	52
4.1.2 Hasil Pengukuran Luas Jaringan Parut	52
4.1.3 Analisis Data Statistik.....	53
4.2 Pembahasan	53
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	58
5.1 Kesimpulan	58
5.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	65

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Tabel Perbedaan Kornea Kelinci dan Manusia 10
Tabel 2.2	Tabel Protein Antibakteri pada Lapisan Akuos Air Mata..... 13
Tabel 2.3	Tabel Faktor Risiko Ulkus Kornea 20
Tabel 3.1	Tabel Pembagian Kelompok Perlakuan 46



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Mata Bagian Anterior.....	5
Gambar 2.2 Anatomi Bola Mata.....	6
Gambar 2.3 Histologi Kornea.....	7
Gambar 2.4 Uji Fluoresensi Positif pada Kornea Kelinci.....	21
Gambar 2.5 Diagram Alur Penyembuhan Luka Kornea.....	28
Gambar 2.6 Nebula.....	30
Gambar 2.7 Makula.....	31
Gambar 2.8 Leukoma.....	31
Gambar 2.9 Kerangka Konseptual Penelitian.....	38
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian.....	40
Gambar 3.2 Alur penelitian.....	51
Gambar 4.1 Grafik Hasil Pengukuran Luas Jaringan Parut.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 3.7 Dokumentasi Prosedur Penelitian.....	64
Lampiran 3.7.1 Surat Keterangan Persetujuan Etik	67
Lampiran 3.7.4 SOP Pembuatan Suspensi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> .	68
Lampiran 3.7.5 Perhitungan Dosis Ekstrak Bawang Bombay	69
Lampiran 3.7.7 SOP Alur Pembuatan Ulkus Kornea pada Kelinci	70
Lampiran 3.7.10 SOP Alur Perhitungan Luas Jaringan Parut dengan ImageJ	72
Lampiran 4.1 Lembar Rekomendasi Bebas Plagiasi.....	74
Lampiran 4.2 Hasil dan Uji Statistik Pengukuran Luas Jaringan Parut	75

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus kornea adalah keadaan patologik kornea yang ditandai oleh adanya infiltrat supuratif disertai defek kornea dan diskontinuitas jaringan kornea yang terjadi dari epitel sampai stroma (Rahayu dan Wulan, 2016). Pembentukan jaringan parut akibat ulkus kornea adalah penyebab utama kebutaan dan gangguan penglihatan di seluruh dunia (Rahayu dan Wulan, 2016). Sebanyak 90% kebutaan akibat jaringan parut dan vaskularisasi bersifat permanen (Wilson *et al.*, 2012). Terbentuknya jaringan parut ini dapat bermanifestasi pada kekeruhan kornea. Di Indonesia, kekeruhan kornea memiliki prevalensi yang cukup tinggi pada kelainan mata. Hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) 2013 bahwa prevalensi kekeruhan kornea nasional adalah 5,5% dengan prevalensi tertinggi ditemukan di Bali (11,0%), diikuti oleh DI Yogyakarta (10,2%) dan Sulawesi Selatan (9,4%). (Kemenkes RI, 2013).

Menurut *American Academy of Ophthalmology* (AAO), klasifikasi penyebab ulkus kornea dibagi menjadi infeksius dan non-infeksius. Ulkus kornea non-infeksius dapat disebabkan oleh penyakit autoimun, neutrotropik, toksik, dan alergi. Sedangkan ulkus kornea infeksius disebabkan oleh bakteri, jamur, parasit, dan virus. Infeksi bakteri terutama *Pseudomonas* dan *Staphylococcus* sejauh ini adalah yang paling umum menjadi penyebab ulkus kornea infeksius.

Delapan puluh persen bakteri penyebab ulkus kornea adalah *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* dan *Pseudomonas species*. *Staphylococcus aureus* dianggap paling virulen dari semua spesies *Staphylococcus* karena memiliki banyak faktor untuk meningkatkan adhesi dengan inang, penghindaran sistem kekebalan tubuh manusia, dan aktivitas sitolitik terhadap sel pejamu (Jain dan Kamble, 2017). *Staphylococcus aureus* paling menyita perhatian karena perkembangan resistensinya sangat cepat baik di rumah sakit maupun

komunitas. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa resistensi terhadap antimikroba merupakan permasalahan kesehatan masyarakat yang paling penting. Beberapa faktor yang mempengaruhi resistensi bakteri adalah persepsian antibiotik secara berlebihan oleh tenaga kesehatan, lalai dalam menghabiskan obat antibiotik dan adanya anggapan yang salah di masyarakat bahwa antibiotik merupakan obat dari segala penyakit (Kemenkes RI, 2016).

Ulkus kornea dapat menimbulkan terbentuknya jaringan parut yang mengganggu fungsi penglihatan (Wirata, 2017). Jaringan parut adalah hasil dari penyembuhan luka yang abnormal dan dapat didefinisikan sebagai gangguan fibroproliferasi akibat ketidakseimbangan antara proliferasi dan apoptosis fibroblas (Pikula *et al.*, 2013). Oleh karena itu, pencegahan dan pengenalan dini terjadinya jaringan parut sangat penting dalam penatalaksanaannya.

Penelitian terhadap bahan-bahan alami banyak dilakukan selama beberapa tahun. Bahan alternatif ini dipilih untuk mengurangi tingkat resistensi akibat penggunaan antibiotik yang biasa digunakan sebagai terapi ulkus kornea. Selain itu, bahan yang mudah didapat dan biaya yang murah juga menjadikan pengobatan dari bahan alami sebagai pilihan terapi alternatif. Salah satu bahan alami yang memiliki sifat anti-proliferasi fibroblast dengan memblokir jalur transformasi faktor- β atau *Smad-signaling* adalah *quercetin* (Lisi *et al.*, 2011). Selain itu, *quercetin* juga memiliki aktivitas antibakteri (Jaisinghani, 2017)

Bawang Bombay (*Allium cepa L.*) adalah salah satu tanaman yang mengandung *quercetin* (Wuryanti, 2009). Bawang merah, merah muda, dan bawang bombay memiliki *quercetin* lebih tinggi dari pada bawang putih (Patil *et al.*, 1995). Penelitian yang dilakukan oleh Chanprapaph *et al.* (2012) menunjukkan bahwa penggunaan gel ekstrak bawang bombay 12% pada bekas luka bedah caesar tiga kali sehari selama periode awal pasca operasi dapat mengurangi jaringan parut tanpa efek samping. Penelitian lain oleh Permata *et al.* (2016) menyimpulkan konsentrasi hambat minimum (KHM) ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* yaitu terdapat pada konsentrasi 1,56%.

Perkembangan alternatif pengobatan pada ulkus kornea terus dikembangkan dan sejauh ini belum ada penelitian yang membahas mengenai peranan ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) untuk mengurangi pembentukan jaringan parut pada ulkus kornea. Oleh karena itu, peneliti akan melakukan sebuah penelitian mengenai efek ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap luas jaringan parut pada kelinci model ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti merumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut.

1. Apakah ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dapat mengurangi luas jaringan parut pada kelinci model ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*?
2. Apakah peningkatan konsentrasi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) memberikan hasil luas jaringan parut yang semakin kecil?

1.3 Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, beberapa tujuan penelitian ini antara lain :

1. Untuk mengetahui efek ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap luas jaringan parut pada kelinci model ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*.
2. Untuk mengetahui peningkatan konsentrasi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) terhadap luas jaringan parut pada kelinci model ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*.

1.4 Manfaat

Berdasarkan uraian tersebut, manfaat penelitian yang diharapkan adalah sebagai berikut.

1.4.1 Manfaat Kepentingan Ilmu

- a. Sebagai informasi ilmiah mengenai potensi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) untuk mengurangi pembentukan jaringan parut pada kelinci model ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus*.
- b. Dapat dijadikan bahan penelitian lanjutan untuk uji klinis mengenai efek ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) untuk mengurangi pembentukan jaringan parut.

1.4.2 Manfaat Masyarakat Luas

Apabila terbukti secara uji klinis ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) aman maka dapat dijadikan sebagai alternatif terapi fitofarmaka dalam mengurangi pembentukan jaringan parut pada ulkus kornea.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

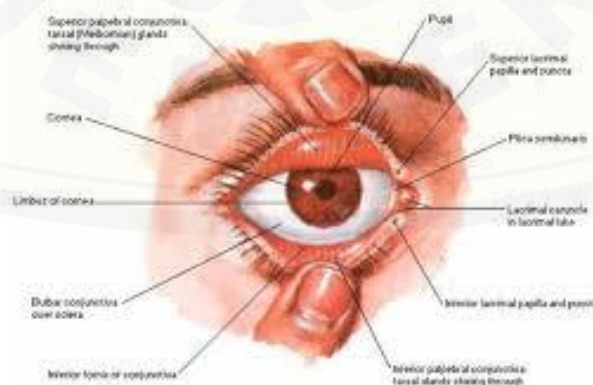
2.1 Kornea

2.1.1 Anatomi Kornea

Kornea (latin *cornum*=seperti tanduk) adalah selaput bening mata yakni bagian selaput mata yang tembus cahaya. Kornea transparan (jernih), bentuknya setengah lingkaran dengan diameter vertikal 10-11 mm, horizontal 11-12 mm, tebal 0,5-1 mm dan terdiri dari 5 lapis (Gwon, 2008; Ilyas, 2015).

Kornea merupakan jaringan transparan serta avaskular di bagian tengahnya dan merupakan organ refraksi kuat yang membelokkan sinar masuk ke dalam mata dengan jari-jari kelengkungan 7,8 mm.

Secara makroskopis, area di pinggir kornea dapat dikenali sebagai limbus, yang merupakan daerah peralihan dari sklera ke kornea. Struktur limbus terdiri dari lapisan sel punca pluripotent yang berperan pada regenerasi epitel kornea. Kornea adalah salah satu dari beberapa jaringan avascular di dalam tubuh. Kornea sehat yang normal tidak memiliki pembuluh darah. Pada limbus terdapat arteri sirkulus limbus, pembuluh darah yang tumbuh secara radier, yang berperan memberikan nutrisi kepada kornea bagian perifer. Inflamasi pada kornea dan struktur mata di dalamnya ditandai dengan pelebaran pembuluh darah ini. (Sharma *et al.*, 2008; Sitorius *et al.*, 2017).

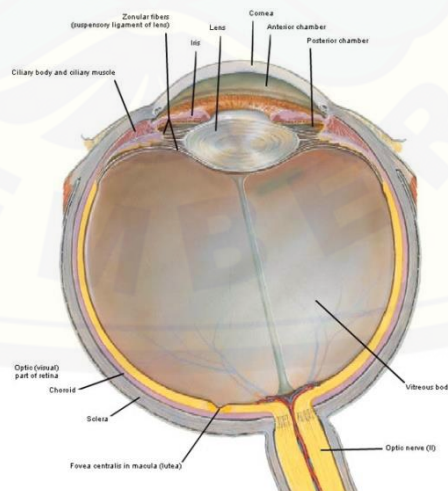


Gambar 2.1 Anatomi Mata Bagian Anterior (Sumber: Frank H. Netter, MD Atlas Anatomi Manusia Textbook, 2014)

Nutrisi jaringan kornea diperoleh dari pembuluh darah limbus, humor akuos dibelakangnya dan lapisan air mata di depannya. Regio limbus memiliki arkade vaskular yang terbentuk dari anastomosis antara arteri siliaris anterior dengan cabang-cabang arteri karotis eksterna.

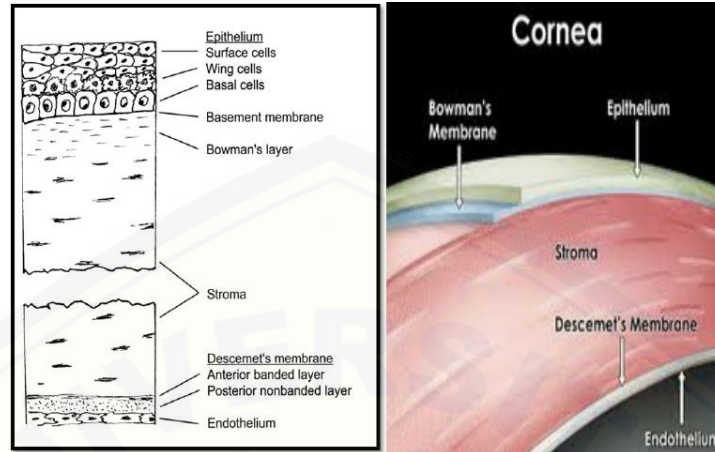
Oksigen dipasok terutama dari difusi film air mata. Oksigen dari udara juga larut dalam cairan air mata. Pada tingkat yang lebih rendah, oksigen diperoleh dari pembuluh darah limbus. Jadi selama memakai lensa kontak difusi oksigen dari atmosfer kurang. Selain itu, pada pasien yang tidur dengan lensa kontak, metabolisme berubah dari aerobik menjadi anaerobik yang menyebabkan asam laktat menumpuk di kornea (Sharma *et al*, 2008).

Persarafan kornea berasal dari nervus trigeminus (N V), dengan ujung-ujung saraf sensorik yang berasal dari nervus siliaris longus yang membentuk plexus subepitel. Densitas ujung-ujung saraf sensorik pada kornea merupakan yang paling tinggi kerapatannya dibandingkan jaringan tubuh lain, terutama di daerah dekat sentral kornea. Sebagai perbandingan, kerapatan reseptor nyeri pada kornea adalah 300-600 kali lebih tinggi dibandingkan kulit. Terkelupasnya lapisan epitel kornea akan menimbulkan rasa nyeri hebat pada mata karena terpaparnya ujung saraf sensorik ini (Sitorius *et al*, 2017).



Gambar 2.2 Anatomi Bola Mata (Sumber: Frank H. Netter, MD Atlas Anatomi Manusia Textbook, 2014)

2.1.2 Histologi Kornea



Gambar 2.3 Histologi Kornea (Sumber: Vaughan & Asbury's General Ophthalmology Textbook, 2014)

Secara mikroskopis, lapisan histologis kornea dapat dibagi menjadi lima lapisan yaitu lapisan epitel, membran bowman, lapisan stroma, lapisan membran descemet dan lapisan endotel (Sitorius *et al.*, 2017).

a. Epitel Kornea

Terdiri dari 5-7 lapis sel epitel skuamosa bertingkat tak berkeratin, dan menyusun sekitar 10% ketebalan kornea (50-90 μm). Sel epitel di bagian basal merupakan lapisan germinal epitel dan bermitosis saat proses regenerasi. Sel-sel ini akan berdiferensiasi serta bermigrasi ke arah permukaan. Epitel di permukaan yang berbentuk gepeng ditutupi oleh mikrovili yang memiliki peran penting dalam stabilitas lapisan air mata. Lapisan paling superfisial pada akhirnya akan mengalami apoptosis dan dilepas ke lapisan air mata. Lapisan epitel yang telah berdiferensiasi akan membentuk tautan antarsel yang kuat, yang berperan penting dalam fungsi nutrisi, kejernihan, dan proteksi kornea. Epitel dapat melindungi stroma dari invasi material asing yang memasuki mata. Membran basal (*basement membrane*) dari lapisan sel-sel epitel basal melekat kuat ke lapisan bowman di bawahnya dan berperan menjaga keteraturan epitel kornea (Wilson *et al.*, 2012; Sitorius *et al.*, 2017).

Sel-sel epitel kornea dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori yakni sel skuamosa superfisial, sel wing di bagian tengah dan sel basal yang lebih dalam.

Sel superfisial skuamosa membentuk 1-2 lapisan terluar sel epitel kornea. Mereka adalah sel-sel epitel tua dan mudah hancur sehingga sel tersebut akan disalurkan ke dalam film air mata oleh proses deskuamasi. Sel-sel ini memiliki proyeksi mikroskopis (microvilli, reticulations, microplicae) dan glycocalyx fibrillar. Epitel berubah sekitar setiap 7 sampai 14 hari. Sel-sel superfisial skuamosa ini terhubung satu sama lain dengan desmosom dan kompleks junction. Kompleks ini mengelilingi seluruh sel dan menahan aliran cairan melalui permukaan epitel.

Lapisan tengah epitel kornea terdiri dari sel wing. Sel-sel yang berdekatan bergabung dengan desmosom dan gap junction.

Sel-sel basal berbentuk kuboid ke bentuk kolumnar dan berdiameter 8 hingga 10 μm . Sel-sel basal aktif membelah dan memiliki permeabilitas terhadap molekul kecil termasuk glukosa, natrium oksigen dan karbon dioksida (Sharma *et al*, 2008).

b. Membran Bowman

Merupakan massa aselular berisi kolagen tipe 1 dan tipe 3, dengan tebal kurang lebih 12 μm . Membran ini memiliki banyak pori-pori untuk perjalanan saraf kornea ke dalam epitel. Struktur ini cukup resisten terhadap infeksi dan cedera, tetapi sekali mengalami kerusakan, tidak mampu beregenerasi. Sikatrik pada lapisan ini dapat mempengaruhi penglihatan bila sikatrik terletak di tengah (Sharma *et al*, 2008; Wilson *et al.*, 2012; Sitorius *et al.*, 2017).

c. Lapisan Stroma

Stroma merupakan lapisan kornea yang paling tebal dan menyusun lebih dari 90% ketebalan kornea (500 μm). Struktur ini terdiri dari keratosit dan matriks ekstraselular dengan matriks paling banyak tersusun atas fibril kolagen tipe 1. Fibril kolagen tersusun dalam banyak lapisan dan terletak saling sejajar satu sama lain dengan ukuran serta jarak antar fibril yang sangat teratur sehingga memungkinkan terjaganya fungsi transmisi cahaya, termasuk kurvatura kornea serta sifat-sifat optik kornea. Stroma bertanggung jawab untuk keseluruhan kekuatan dan bentuk kornea. Gangguan terhadap lapisan stroma oleh penyakit atau cedera ini sering penyebab kebutaan permanen (Wilson *et al.*, 2012; Sitorius *et al.*, 2017).

d. Membran Descemet

Membran setebal kurang lebih 12 μm pada orang dewasa ini merupakan lamina basal dari sel endotel, dan sangat resisten terhadap bahan kimia, trauma, infeksi, proses patologik, serta degradasi enzim. Berbeda dengan lapisan bowman, membran descemet memiliki kemampuan regenerasi sepanjang kehidupan.

(Sitorius *et al.*, 2017).

e. Lapisan Endotel Kornea

Endotel Kornea memiliki sekitar 400.000 sel dengan tebal 4 hingga 6 μm dan lebar 20 μm . Endotel dan membran descemet merupakan lapisan yang penting untuk mengatur kadar air kornea, yang harus terjaga untuk mempertahankan kejernihannya. Endotel kornea terdiri atas selapis sel berbentuk heksagonal yang memiliki kompleks tautan antarsel kuat (*tight junctions*) yang berfungsi sebagai barier terhadap cairan humos akuos dan sebagai pompa metabolik yang tersebar di seluruh permukaan dalam kornea untuk memasukkan nutrisi serta mengeluarkan cairan berlebihan dari stroma. Saat lahir, kepadatan sel berkisar antara 3.500 hingga 4.000 sel / mm^2 sedangkan orang dewasa memiliki kepadatan 1400 hingga 2500 sel / mm^2 . Ketika sel-sel berkurang jumlahnya, mereka menjadi lebih tipis dan melemah. Kornea kehilangan kejelasannya ketika kepadatan sel endotel dibawah 400-700 sel / mm^2 sehingga edema kornea mudah terjadi. Sel-sel endotel mengalami penurunan kepadatan dengan bertambahnya usia, peningkatan tekanan intraokular, setelah operasi intraokular dan peradangan.

Endotel manusia dewasa tidak memiliki kemampuan membelah. Oleh karena itu, kerusakan sel-sel endotel mengakibatkan kerusakan permanen yang mengarah ke edema kornea dan kebutaan.

Kejernihan kornea dijaga oleh keseimbangan antara sistem pompa endotel, tekanan intraokular dan evaporasi permukaan mata. Humor akuos serta tekanan intraokular yang normal akan membuat cairan serta nutrisi masuk ke dalam kornea, namun sel endotel yang memiliki sistem pompa ini akan menarik air keluar dari stroma kornea. Epitel yang intak akan menjaga agar cairan tidak masuk secara berlebihan ke dalam stroma sehingga kornea dapat bersifat relatif dehidrasi dengan kadar cairan 78% sehingga susunan kolagen stroma dapat memiliki ketebalan dan

jarak antar fibril kolagen yang seragam. Hal ini diperlukan untuk menjaga status sistem refraksi kornea sehingga sinar masuk dapat tetap difokuskan pada retina (Sharma *et al*, 2008; Wilson *et al.*, 2012; Sitorius *et al.*, 2017).

2.1.3 Anatomi dan Histologi Kornea Kelinci

Kornea kelinci sangat menonjol dan lebar serta memiliki diameter horisontal rerata 15 mm dan diameter vertikal rerata 13,5 -14,0 mm. Jari-jari kelengkungan biasanya antara 7-7,5 mm tetapi bervariasi dengan usia dan ukuran kelinci. Ketebalan kornea kira-kira 0,3-0,4 mm dekat limbus. Epitel kornea kelinci yang terdiri dari epitel skuamosa bertingkat lebih tipis dari pada manusia, sekitar 30-40 μm ketebalannya (Perbedaan Kornea Kelinci dan Manusia dapat dilihat pada Tabel 2.1). Lapisan antara epithelium dan stroma sangat halus (1-2 μm) yang dianggap sebagai zona modifikasi stroma anterior saat ini. Stroma memiliki ketebalan sekitar 0,24 mm dan terdiri dari lamellae fibril kolagen yang saling menjalin satu sama lain. Serat elastis dan sel stroma datar memanjang terletak di antara lamellae. Lapisan descemet memiliki ketebalan adalah 7-8 μm dan bertambah dengan bertambahnya usia menjadi setebal 15-22 μm pada dewasa. Endotelium terdiri dari satu lapisan seragam yang terdiri dari sel-sel heksagonal atau poligonal dengan diameter rerata 20 μm (sekitar 3200 / mm^2) dan ketebalan 3-5 μm (Gwon, 2008).

Tabel 2.1 Perbedaan Kornea Kelinci dan Manusia

	Kelinci	Manusia
Diameter Horizontal	15 mm	11-12 mm
Diameter Vertikal	13,5-14 mm	10-11 mm
Ketebalan Kornea Sentral	0,3-0,4 mm	0,5-1 mm
Ketebalan Kornea Perifer	0,45 mm	
Ketebalan Lapisan Epitel	30-40 μm	50-90 μm
Ketebalan Lapisan Stroma	0,24 mm	0,5 mm
Ketebalan Lapisan Membran Descemet	7-8 μm	12 μm
Ketebalan Lapisan Endotel	3-5 μm	4-6 μm

2.1.4 Histologi Film Air Mata Prekorneal

Film air mata membentuk mekanisme pertahanan yang penting terhadap infeksi mikroba. Film air mata ini memiliki tebal 7 μm dan memiliki volume $6,5 \pm 0,3 \mu\text{l}$. Film air mata terbuat dari lapisan lipid luar (0,1 μm), lapisan aqueous tengah (7 μm) dan lapisan musin paling dalam (0,02-0,05 μm). Film air mata membuat permukaan kornea lembab dan mencegah perlekatan mikroba. Film air mata prekorneal yang kekurangan air dapat menjadi predisposisi terjadinya infeksi kornea. Lebih dari 98 persen volume air mata adalah air. Film air mata memiliki banyak zat penting seperti elektrolit, glukosa, imunoglobulin, laktoferin, lisozim, albumin dan oksigen. Ia juga memiliki banyak zat aktif biologis seperti histamin, interleukin, prostaglandin, dan faktor pertumbuhan. Beberapa faktor ini memodulasi migrasi epitel kornea, proliferasi dan diferensiasi (Sharma *et al*, 2008).

2.1.5 Fisiologi Kornea

Kornea berfungsi sebagai membran pelindung dan jendela yang dilalui berkas cahaya menuju retina. Sifat tembus cahaya kornea disebabkan oleh strukturnya yang uniform, avaskular, dan deturgesens. Deturgesens atau keadaan dehidrasi relatif jaringan kornea dipertahankan oleh pompa bikarbonat aktif pada endotel dan fungsi sawar epitel. Endotel lebih penting dari pada epitel dalam mekanisme dehidrasi, selain itu kerusakan pada endotel jauh lebih serius dibandingkan kerusakan pada epitel. Kerusakan sel-sel endotel menyebabkan edema kornea dan hilangnya sifat transparan yang cenderung bertahan lama. Sedangkan kerusakan pada epitel biasanya hanya menyebabkan edema lokal sesaat pada stroma kornea yang akan hilang dengan regenerasi sel-sel epitel yang cepat. Penguapan air dari film air mata prakornea menyebabkan film air mata menjadi hipertonic. Proses tersebut dan penguapan langsung adalah faktor-faktor yang menarik air dari stroma untuk mempertahankan keadaan dehidrasi.

Penetrasi obat ke dalam ke kornea bersifat bifasik. Substansi larut lemak dapat melalui epitel utuh dan substansi larut air dapat melalui stroma yang utuh. Karenanya agar dapat melalui kornea, obat harus larut lemak dan larut air sekaligus.

Epitel adalah sawar yang efisien terhadap masuknya mikroorganisme kedalam kornea. Namun, sekali kornea ini cedera, stroma yang avaskular dan membran bowman mudah terkena infeksi oleh berbagai macam organisme, seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur. Adanya lesi kornea menyebabkan rasa nyeri yang dapat diperberat oleh gerak palpebra terutama palpebra superior dan biasanya menetap sampai sembuh. Karena kornea berfungsi sebagai jendela bagi mata dan membiaskan berkas cahaya, lesi kornea umumnya mengaburkan penglihatan, terutama bila letaknya di pusat (Vaughan *et al*, 2014).

Sistem imun mata terdiri dari lima bagian sesuai dengan imunitas regional, yaitu pertama permukaan mata, kedua konjungtiva, ketiga kornea, keempat bilik mata depan, uvea anterior, serta vitreus, dan kelima retina, epitel pigmen retina, koriokapilaris, serta koroid. Mata memiliki suatu mekanisme imun yang istimewa yaitu immune privilege. Immune privilege merupakan sistem pertahanan dalam melawan organisme patogen tanpa disertai reaksi inflamasi yang dapat mengganggu fungsi dari penglihatan. Proses immune privilege tercapai melalui tiga mekanisme, antara lain mekanisme menurunkan reaksi inflamasi, mekanisme mencegah sel yang telah teraktivasi agar tidak merusak jaringan dan mekanisme yang membantu toleransi terhadap antigen (Dart *et al.*, 2011; Callaghan, 2018).

Infeksi kornea adalah infeksi yang mengancam penglihatan karena kornea harus cukup kuat untuk menjaga integritas mata sehingga memungkinkan lewatnya cahaya. Infeksi kornea menghasilkan reaksi bakteri dan inang yang dapat merusak struktur kornea atau dapat juga menghasilkan jaringan parut yang menghalangi jalannya cahaya (Dart *et al.*, 2011; Callaghan, 2018).

Aplikasi topikal dari *S. aureus* dalam jumlah besar (10^7 CFU) ke kornea kelinci biasanya gagal menyebabkan infeksi dan mengakibatkan hilangnya bakteri dengan cepat. Hal ini dapat disebabkan karena pertahanan mata. Permukaan mata memiliki beberapa lapis perlindungan yaitu kelopak mata, bulu mata, lapisan air mata, konjungtiva, dan epitel kornea. Kelopak mata dan bulu mata merupakan lapisan terluar dari pertahanan permukaan mata. Bulu mata melindungi permukaan mata dari debu dan benda asing. Respon berkedip dari kelopak mata menggerakkan air mata melintasi permukaan bola mata dengan membersihkan organisme infeksi.

Air mata merupakan bentuk pertahanan kedua dan berfungsi untuk melumasi dan melindungi permukaan bola mata. Air mata juga membatasi pertumbuhan, kolonisasi, dan kelangsungan hidup mikroorganisme di permukaan bola mata. Air mata memiliki tiga lapisan, yaitu lapisan lipid yang merupakan lapisan terluar, lapisan akuos, dan lapisan musin. Lapisan yang kaya lipid atau lapisan meibom yang membatasi penguapan berlebihan dari air mata. Yang kedua yakni lapisan berair atau akuos yang melumasi mata anterior dan mengandung beberapa protein antibakteri dan peptida. Lapisan akuos berasal dari kelenjar lakrimal dan mengandung imunoglobulin IgA, IgG, dan IgM. Molekul IgA lebih umum daripada yang lain dan molekul tersebut dapat mengenali adhesin bakteri sehingga dapat mencegah perlekatan bakteri ke sel epitel kornea. Selain protein antibakteri dalam lapisan akuos, terdapat peptida antimikroba (AMP) yang dapat mengikat dan membunuh bakteri, termasuk *S. aureus* (Protein Antibakteri pada Lapisan Akuos Air Mata dapat dilihat pada Tabel 2.2). Lapisan ketiga yakni lapisan mukosa yang berinteraksi dengan sel epitel kornea. Lapisan ini melindungi epitel dari debris dan penetrasi dari patogen (Dart *et al.*, 2011; Callaghan, 2018).

Tabel 2.2 Protein Antibakteri pada Lapisan Akuos Air Mata

Protein pada Lapisan Akuos Air Mata	Aktifitas Protein
Lisozim	Terdiri dari 20-30% protein, enzim pada dinding sel peptidoglikan dapat membunuh bakteri, tetapi tidak untuk <i>S. aureus</i>
Laktoferin	Terdiri dari 20-30% protein, mengikat besi, menghambat pertumbuhan bakteri dan dapat melisiskan bakteri
Lipokalin	Mengikat besi dan menghambat pertumbuhan bakteri
Phospolipase A2	Aktivitas enzim lipolitik pada fosfolipid membran bakteri mematikan bagi bakteri gram-positif, terutama pertahanan terhadap <i>S. aureus</i>
Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)	Ikatan dengan membran bakteri dapat membunuh organisme dan dapat menghambat protease beberapa bakteri
Surfaktan A dan D	Mengikat dan mengagregat bakteri
Glikoprotein 340	Mengikat dan mengagregat bakteri
Peptida antimikroba	Mempunyai efek bakteresidal

Mata merupakan organ tubuh yang berhubungan langsung dengan dunia luar sehingga rentan terjadi suatu peradangan karena terus-menerus terpapar agen infeksius. Organ mata yang rusak karena terjadinya suatu peradangan dapat mengakibatkan gangguan dari fungsi visual mata. Immune privilege yang dimiliki mata berperan sangat penting dalam menghindari respons imun yang berlebihan untuk menjaga fungsi visual melalui mekanisme menurunkan reaksi inflamasi, mekanisme mencegah sel yang telah teraktivasi agar tidak merusak jaringan dan mekanisme yang membantu toleransi terhadap antigen (Dart *et al.*, 2011; Callaghan, 2018).

2.2 Ulkus Kornea

2.2.1 Definisi Ulkus Kornea

Ulkus kornea adalah keadaan patologik kornea yang ditandai oleh adanya infiltrat supuratif disertai defek kornea dan diskontinuitas jaringan kornea yang terjadi dari epitel sampai stroma (Rahayu dan Wulan, 2016).

2.2.2 Patogenesis Ulkus Kornea

Ulserasi kornea terjadi karena respon imun dan sel inang dan terhadap seperti bakteri, virus, jamur atau protozoa. Kadang-kadang ulserasi kornea dapat terjadi steril (non-infeksi), yang mungkin terjadi karena penyakit dermatologi sistemik, jaringan ikat ataupun trauma kimia dan panas. Respon seluler inang bertanggung jawab untuk kerusakan kornea pada infeksi maupun non-infeksi (steril). Dalam semua kasus, peleburan stroma diawali dengan adanya defek epitel kornea. Ulserasi terjadi sekunder untuk aksi kolagenase jaringan. Sel polimorfonuklear (PMN) disekresikan sebagai respons terhadap kerusakan kornea, yang mengeluarkan berbagai enzim litik seperti kolagenase, elastase dan cathepsin menyebabkan kerusakan dari kornea. Secara bersamaan, fibroblas mensintesis kolagen dan menyebabkan perbaikan kornea. Untuk fase penyembuhan ulkus kornea, interaksi antara keratosit dan pembuluh darah memiliki peran penting. Vaskularisasi stroma menghambat proses ulseratif karena memberi nutrisi (seperti

askorbat) dan antiprotease pada area ulserasi (Sharma dan Vajpayee, 2008).

Proses ulserasi kornea, dapat dibagi menjadi tiga tahap yakni tahap progresif, regresif dan penyembuhan. Pada tahap progresif, mikroba menempel pada epitel kornea, melepaskan racun dan enzim yang menyebabkan kerusakan jaringan. Menanggapi hal ini, PMN disekresikan dari air mata dan pembuluh darah limbus ke daerah ulserasi. Invasi progresif kornea oleh PMN dan fagosit dapat memperbesar ukuran ulserasi karena pelepasan berbagai enzim litik. Ini menyebabkan nekrosis dan peluruhan epitel, membran bowman dan stroma. Ulkus dapat berkembang dengan pelebaran lateral mengarah ke ulserasi superfisial difus atau dengan penetrasi yang lebih dalam menyebabkan formasi descemetocoele dan mungkin perforasi kornea (Sharma dan Vajpayee, 2008).

Berakhirnya tahap progresif dan awitan tahap regresif ditandai dengan mekanisme pertahanan *host* (respon antibodi humoral dan *cell mediate immune*) dan pengobatan anti-mikroba. Ada perbaikan dalam simtomatologi dan tanda-tanda klinis. Garis demarkasi terbentuk di sekitar ulkus sehingga ulkus menjadi lebih halus dan transparan. Garis demarkasi terdiri dari leukosit yang memfagositosis organisme dan sel nekrotik. Pencernaan material nekrotik ini dapat menyebabkan pembesaran awal ulkus (Sharma dan Vajpayee, 2008).

Tahap ketiga yakni tahap penyembuhan. Proses epitelisasi mulai terjadi pada tahap ini. Histiosit dan keratosit berubah menjadi fibroblast sehingga jaringan parut terbentuk. Vaskularisasi terjadi pada area ulkus, yang mengeluarkan fibroblas dan antibodi. Tingkat parut dari penyembuhan bervariasi tergantung pada kedalaman ulkus.. Proses pembentukan jaringan parut terjadi karena regenerasi kolagen dan pembentukan jaringan fibrosa yang dapat menyebabkan cahaya dibiaskan tidak teratur dan mempengaruhi penglihatan pasien (Sharma dan Vajpayee, 2008).

2.2.3 Klasifikasi Ulkus Kornea

Ulkus kornea dibedakan menjadi dua berdasarkan letaknya yaitu ulkus kornea sentral dan marginal atau perifer (Wirata, 2017).

a. Ulkus kornea sentral

Ulkus sentral biasanya merupakan ulkus infeksi yang terjadi sekunder akibat kerusakan pada epitel kornea. Lesi terletak di sentral, jauh dari limbus yang punya vaskularisasi. Ulkus ini sering dengan hipopion (kumpulan sel-sel radang yang tampak sebagai suatu lapisan pucat di bagian bawah bilik mata depan), meskipun hipopion pada ulkus kornea bakteri bersifat steril (kecuali bila ada robekan membran descemet). Faktor predisposisi yang paling sering di negara-negara maju adalah pemakaian lensa kontak, yang berhubungan dengan keratitis pseudomonas dan keratitis acanthamoebae. Penggunaan obat-obat lokal dan sistemik secara sembarangan yang semakin luas meningkatkan insidens ulkus kornea oleh bakteri oportunistik, jamur, dan virus (Vaughan *et al*, 2014).

b. Ulkus marginal

Ulkus marginal adalah peradangan kornea bagian perifer berbentuk khas yang biasanya terdapat daerah jernih antara limbus kornea dengan tempat kelainannya. Sumbu memanjang daerah peradangan biasanya sejajar dengan limbus kornea. Diduga 50% dasar kelainannya ialah suatu reaksi hipersensitivitas terhadap eksotosin stafilokokus (Vaughan *et al*, 2014).

Ulkus yang terdapat terutama di bagian perifer kornea biasanya terjadi akibat alergi, toksik, infeksi dan penyakit kolagen vaskular (Vaughan *et al*, 2014).

Ulkus marginal merupakan ulkus kornea yang sering didapatkan pada orang tua yang sering dihubungkan dengan reumatik dan debilitas. Dapat juga terjadi bersama-sama dengan radang konjungtiva yang disebabkan *Moraxella*, basil Koch Weeks atau *Proteus vulgaris*. Pada beberapa keadaan ulkus marginal ini dapat berhubungan dengan alergi terhadap makanan. Perjalanan penyakit ini berubah-ubah dapat sembuh cepat dapat pula timbul kambuh dalam waktu singkat. Pada kerokan dan biakan yang diambil dari ulkus biasanya terdapat bakteri rekuren dengan kemungkinan terdapatnya *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus aegypti*, *Moraxella lacunata* dan *Escherichia* (Vaughan *et al*, 2014).

Penglihatan pasien dengan ulkus marginal akan menurun disertai dengan rasa sakit, fotofobia, lakrimasi, blefarospasme, injeksi konjungtiva, serta adanya infiltrat atau ulkus yang memanjang dan dangkal (Ilyas, 2015).

2.2.4 Etiologi Ulkus Kornea

Berdasarkan etiologinya ulkus kornea dibagi menjadi 2 yakni infeksi dan non infeksi.

a. Ulkus Kornea Infeksi

1) Ulkus kornea oleh Bakteri

Banyak jenis ulkus kornea oleh bakteri yang memiliki gejala yang mirip dan biasanya hanya memiliki perbedaan dalam derajat berat penyakitnya saja. Hal ini terutama sering terjadi pada bakteri oportunistik seperti *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus alfa-hemolyticus*, *nocardia*, dan *M. fortuitum-chelonei* yang menimbulkan ulkus kornea indolen yang menyebar perlahan dan superfisial.

Ulkus kornea sentral yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Streptococcus alpha hemolyticus* kini lebih sering dijumpai. Hal ini sering terjadi pada penggunaan kortikosteroid topikal yang terlalu sering. Ulkus sering bersifat indolen, tetapi mungkin juga dapat disertai dengan hipopion dan infiltrat pada kornea. Gambaran klinis ulkus kornea oleh bakteri *Staphylococcus*, pada awalnya ulkus ini berwarna putih kekuningan disertai infiltrate berbatas tegas dibawah defek epitel. Bila ulkus ini tidak di terapi, maka dapat terjadi abses kornea dan edema pada stroma. Ulkus kornea oleh staphylococcus ini juga sering kali menunjukkan gejala klinis berupa hipopion namun memiliki reaksi radang yang minimal (Vaughan *et al*, 2014)

2) Ulkus Kornea oleh Jamur

Ulkus kornea jamur dahulu sering terjadi pada pekerja di bidang pertanian, namun kini ulkus kornea oleh jamur banyak dijumpai pada masyarakat perkotaan sejak seringnya pemakaian kortikosteroid untuk terapi mata. Sebelum era kortikosteroid, ulkus kornea oleh jamur hanya timbul bila organisme yang masuk dalam stroma kornea terdapat dalam jumlah yang sangat banyak. Ulkus kornea oleh jamur memiliki gejala klinis yakni indolen, adanya infiltrat berwarna kelabu, sering terdapat hipopion, peradangan pada bola mata, abses kornea, dan lesi-lesi satelit (umumnya menginfiltrasi tempat-tempat yang jauh dari daerah ulserasi utama). Kebanyakan ulkus kornea oleh jamur disebabkan oleh organisme oportunistik seperti

candida, aspergillus, fusarium, penicillium, cephalosporin, dan lain-lain. Tidak ada ciri khas yang membedakan macam-macam ulkus kornea jamur ini (Vaughan *et al*, 2014).

3) Ulkus Kornea oleh Virus

Ulkus kornea oleh virus herpes simpleks cukup sering dijumpai. Bentuk khas dari ulkus ini yakni adanya dendrit yang dapat diikuti oleh vesikel-vesikel kecil dilapisan epitel yang bila pecah akan menimbulkan ulkus. Ulkus dapat juga terjadi dalam bentuk disiform bila mengalami nekrosis di bagian sentral. Selain herpes simpleks, ulkus kornea varicela zoster juga cukup sering terjadi (Vaughan *et al*, 2014).

4) Ulkus Kornea oleh *Acanthamoeba*

Acanthamoeba adalah protozoa hidup bebas yang terdapat didalam air tercemar yang mengandung bakteri dan materi organik. Infeksi kornea oleh *Acanthamoeba* biasanya dihubungkan dengan penggunaan lensa kontak lunak yang dipakai semalaman untuk memperbaiki kelainan refraksi. Infeksi ini juga ditemukan pada individu bukan pemakai lensa kontak setelah terpapar air atau tanah yang tercemar. Gejala awal adalah rasa nyeri yang tidak sebanding dengan temuan klinisnya yakni kemerahan dan fotofobia. Tanda klinis yang khas adalah ulkus kornea indolen, cincin stroma dan infiltrat perineural, tetapi seringkali hanya ditemukan perubahan-perubahan yang terbatas pada epitel kornea (Vaughan *et al*, 2014).

b. Ulkus Kornea Non-Infeksi

1) Ulkus dan Infiltrat Marginal

Ulkus marginal ini umumnya timbul sekunder akibat konjungtivitis bakteri akut maupun kronik, terutama blefarokonjungtivitis oleh *staphylococcus*. Kebanyakan ulkus kornea ini bersifat jinak namun memiliki gejala nyeri yang hebat. Ulkus ini sering timbul akibat sensitisasi produk bakteri dan antibodi dari pembuluh darah limbus bereaksi dengan antigen yang berdifusi melalui epitel kornea (Vaughan *et al*, 2014).

2) Ulkus Mooren

Penyebab ulkus mooren sampai saat ini belum diketahui pasti, tetapi diduga

karena autoimun. Ulkus ini sering dialami pada orang-orang yang berusia tua, namun hal ini tidak berhubungan dengan penyakit sistemik yang biasa diderita pada orang-orang usia tua. Ulkus mooren memiliki gejala seperti nyeri progresif, adanya penggalan (*excavation*) pada limbus dan kornea perifer, 60-80% kasusnya adalah ulkus yang bersifat marginal, dan sering berakibat kebutaan. Ulkus ini tidak responsif dengan terapi antibiotic maupun kortikosteroid (Vaughan *et al*, 2014).

3) Ulkus Kornea Marginal penyakit autoimun

Kornea perifer sering terlibat pada penyakit autoimun seperti arthritis reumatoid, poliarteritis nodosa, lupus eritematosus sistemik, skleroderma, *midline lethalaand Wegener's granulomatosis*, kolitis ulserativa, penyakit crohn, dan polikondritis yang kambuh. Perubahan kornea terjadi setelah peradangan sklera. Tanda- tanda klinis ulkus ini antara lain vaskularisasi, infiltrasi, kekeruhan dan pembentukan lubang perifer yang dapat berkembang sampai perforasi (Vaughan *et al*, 2014).

4) Ulkus Kornea Akibat Defisiensi Vitamin A

Gejala klinis khas pada ulkus kornea karena defisiensi vitamin A adalah ulkus ini terletak di bagian sentral dan bilateral, bersifat indolen, dan bewarna kelabu. Kornea lama kelamaan akan melunak, lalu timbul nekrotik (karenanya disebut kerat omalasia) dan sering mengakibatkan perforasi. Epitel konjungtiva mengalami keratinisasi, yang tampak sebagai bercak bitot. Bercak bitot adalah daerah berbuih, berbentuk baji pada konjungtiva, biasanya pada sisi temporal, dengan dasar bajinya pada limbus dan apeksnya meluas ke arah kantung lateralis. Kerokan konjungtiva dari bercak bitot, setelah dipulas menampakkan banyak basil xerosis saprofitik berupa batang-batang pendek melengkung (*Corynebacterium xerosis*) dan sel-sel epitel berkeratin (Vaughan *et al*, 2014).

5) Ulkus Kornea Neurotropik

Disfungsi nervus trigeminus karena trauma, tindakan bedah, tumor, peradangan, atau sebab lain, dapat menimbulkan anestesi kornea disertai hilangnya refleks kedip (salah satu mekanisme pertahanan kornea) serta hilangnya faktor-faktor tropik yang penting untuk fungsi epitel. Pada tahap awal keratitis neutropik, terdapat edema epitel bebercak difus. Kemudian terdapat daerah-daerah tanpa epitel

(ulkus neutropik), yang dapat meluas mencakup sebagian besar kornea (Vaughan *et al*, 2014).

6) Ulkus Kornea akibat Paparan (*Exposure*)

Ulkus kornea akibat paparan biasanya berawal dari keratitis yang dapat timbul pada situasi dimana kornea terlalu kering ataupun tidak terlindungi oleh palpebra. Hal ini dapat terjadi pada beberapa kondisi seperti eksoftalmus, ektropion, sindrom lunglai palpebra, hilangnya palpebra karena trauma, kehilangan kemampuan palpebra untuk menutup dengan baik (*Bell's palsy*), dan kondisi lainnya. (Vaughan *et al*, 2014)

2.2.5 Diagnosis dan Diagnosis Banding Ulkus Kornea

Gejala klasik ulkus kornea meliputi adanya rasa sakit atau nyeri, *discharge*, fotofobia, penurunan ketajaman visual dan pembengkakan kelopak mata. Biasanya, epitel kornea dan film air mata adalah sistem pertahanan yang tangguh melawan invasi mikroba. Namun, dalam situasi tertentu pertahanan ini terganggu dan organisme dapat menyerang jaringan kornea serta menyebabkan infeksi. Berbagai faktor risiko dapat membuat kornea rentan terjadi ulkus kornea (Tabel 2.3). Faktor-faktor risiko ini dapat bersifat okular, sistemik dan pekerjaan. Dalam beberapa kasus lebih dari satu faktor dapat hadir (Sharma dan Vajpayee, 2008).

Tabel 2.3 Faktor Risiko Ulkus Kornea

Okular	Trauma
	Penggunaan Lensa Kontak
	Penyakit Permukaan Okular (Sindrom Mata Kering, Alergi Mata)
	Keratopati Bulosa
	Pengobatan Topikal
Sistemik	Pembedahan Okular sebelumnya
	Diabetes mellitus
	Sindrom Sjogren
	Sindrom Steven-Johnson
	AIDS
Pekerjaan	Gangguan jaringan ikat
	Pecandu alcohol
	Petani
	Tukang Kebun

Pemeriksaan setiap pasien penyakit okular dimulai dengan pemeriksaan umum pasien. Melihat dari dekat pada struktur wajah untuk mencari keberadaan lesi seperti lepuhan herpes zoster atau simpleks, tingkat kedipan abnormal dan paparan kornea dan konjungtiva yang berlebihan. Tingkat ketajaman visual dan ukuran lesi adalah dua indikator penting dari tingkat keparahan suatu kasus ulkus kornea. Jenis organisme tertentu dapat hadir dengan tipe gambaran klinis yang khas yang dapat memberikan petunjuk penting untuk diagnosis etiologi. Pemeriksaan pasien ulkus kornea yakni dengan pemeriksaan ketajaman penglihatan, pemeriksaan okular eksternal seperti kelopak mata dan kantung lakrimal, dan pemeriksaan biomikroskopi slit lamp. Biomikroskopi slitlamp mencakup pemeriksaan film air mata prekornea, konjungtiva, kornea, anterior bilik, iris, lensa dan vitreus anterior. Lokasi, ukuran, kedalaman ulkus kornea, defek epitelial dan status kornea di sekitarnya serta endotelium yang mendasari harus dicatat dengan rinci menggunakan biomicroscopy slit-lamp. Pemeriksaan ulkus kornea dapat menggunakan zat fluoresen yang akan berwarna hijau bila diperiksa dengan *cobalt blue* karena adanya defek epitel. Selain itu, pemeriksaan tambahan lainnya seperti pemeriksaan sistemik, pemeriksaan mikrobial, dan pemeriksaan okular lainnya juga dapat digunakan untuk mengetahui diagnosis etiologi yang akurat dan terapi yang tepat (Sharma dan Vajpayee, 2008).



Gambar 2.4 Uji Fluoresensi Positif pada Kornea Kelinci (Sumber: Aldebasi et al, 2015)

2.2.6 Tatalaksana Ulkus Kornea

Diagnosis dan pengobatan dini dapat meminimalkan jaringan parut kornea yang dapat terjadi akibat kondisi yang mendasarinya. Pengobatan untuk ulkus kornea tergantung dari penyebabnya apakah bakteri, virus, jamur atau parasit. Tetes mata antibiotik, antiviral, atau antijamur biasanya diperlukan segera dan harus

diberikan secara teratur, terkadang setiap jam selama beberapa hari. Penanganan ulkus kornea dimulai dengan antibiotik yang berspektrum luas sebaiknya sesuai kultur bakteri. Bila ulkus berukuran kecil (<2 mm) dapat diberikan tetes mata gatifloksasin 0,3-0,5% atau moksifloksasin HCl 0,5%, sedangkan bila ulkus berukuran luas (>2 mm) atau lokasinya di bagian sentral kornea dapat diberikan antibiotik topikal, seperti cefazolin 50 mg/mL atau tobramisin 15 mg/mL. Dosis yang diberikan yakni satu tetes setiap lima menit selama 30 menit. Kemudian dilanjutkan dengan satu tetes setiap jam selama 48 jam. Pembebatan merupakan kontraindikasi karena menciptakan lingkungan yang stagnan dan hangat yang mendukung pertumbuhan bakteri dan mencegah pemberian obat topikal. (AAO, 2012; Roat, 2018). Untuk semua ulkus pengobatan siklopegik seperti atropin 1% atau skopolamin 0,25% dapat digunakan untuk mengurangi rasa sakit ulkus kornea dan mengurangi pembentukan sinekia posterior (Roat, 2018).

Dalam beberapa kasus yang tidak mengalami perbaikan dengan obat-obatan, debridemen epitel yang terinfeksi atau bahkan keratoplasti mungkin diperlukan. Selain itu, pembedahan atau keratoplasti juga dapat dilakukan apabila dengan pengobatan tidak sembuh dan terjadi jaringan parut yang mengganggu penglihatan. Pasien yang sangat selektif dapat diobati secara tambahan dengan drop kortikosteroid. Namun, pemberian steroid ini masih pro kontra karena dapat memperparah infeksi apabila diberikan ketika infeksi belum teratasi. Oleh karena itu, steroid dapat diberikan setelah infeksi mulai berkurang atau bahkan telah hilang. Tujuannya untuk mengurangi pembengkakan, jaringan parut, dan stromal melt. Pemberian steroid dapat dilakukan 48 jam setelah pemberian antibiotik (AAO, 2017; Austin *et al.*, 2017).

Diperhatikan juga kemungkinan terjadinya glaukoma sekunder. Pasien yang tidak patuh atau memiliki ulkus yang besar, sentral, atau refrakter mungkin harus dirawat di rumah sakit. Pengobatan dihentikan bila sudah terjadi epitelisasi dan mata terlihat terang, kecuali bila penyebabnya pseudomonas yang memerlukan pengobatan tambahan 1-2 minggu (Ilyas dan Yulianti, 2015; Wirata, 2017).

2.3 *Staphylococcus aureus*

2.3.1 Sifat *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan bakteri gram positif, berbentuk kokus, tidak berspora, dan tersusun bergerombol seperti buah anggur. Bakteri ini bersifat koagulase positif, yang membedakannya dari spesies lain. *Staphylococcus aureus* dapat tumbuh dengan cepat di beberapa media dalam suasana aerob pada suhu 37°C, walaupun sebenarnya bisa tumbuh pada suhu 6°C - 48°C. Ukuran *Staphylococcus aureus* berbeda-beda tergantung pada media pertumbuhannya. Apabila ditumbuhkan pada media agar, *Staphylococcus aureus* mempunyai diameter sekitar 1,0 µm dapat membentuk koloni berwarna kuning. Pada media agar tersebut, *Staphylococcus aureus* aktif melakukan metabolisme, melakukan fermentasi karbohidrat, menghasilkan asam laktat, dan akan menghasilkan pigmen.

Sifat dari *Staphylococcus aureus* adalah aerob dan anaerob, bakteri fakultatif yang dapat memfermentasikan manitol dan menghasilkan enzim hyalurodinase, fosfatase, protease, koagulase, dan lipase. Sedangkan toksin yang dibentuk oleh *Staphylococcus aureus* adalah enterotoksin, eksofoliatin, leukosidin, serta hemolisin alfa, beta, delta (Audigna, 2015; Danupratama, 2016).

Selain itu, *Staphylococcus aureus* juga mampu menghasilkan enzim katalase yang dapat mengubah hidrogen peroksida (H₂O₂) menjadi hidrogen (H₂) dan oksigen (O₂), karena hal tersebut *Staphylococcus aureus* dikatakan bersifat katalase positif yang dapat membedakannya dari genus *Streptococcus* (Audigna, 2015; Danupratama, 2016).

2.3.2 Patogenitas *Staphylococcus aureus*

Mekanisme terjadinya kolonisasi *Staphylococcus aureus* pada tubuh host sebagai berikut :

a. Penempelan pada Protein Sel Host

Bakteri mempunyai permukaan yang mengandung protein seperti lamini dan fibronektin. Keduanya bermanfaat untuk penempelan dengan protein host.

b. Invasi *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus akan memproduksi ekstraseluler dalam jumlah besar sebelum melakukan invasi. Dengan adanya protein tersebut, *Staphylococcus aureus* dapat meyebar ke semua jaringan.

c. Menghindari dari Respon Pertahanan Tubuh

Untuk menghindari respon pertahanan dari tubuh, *Staphylococcus aureus* mempunyai beberapa faktor yang berpengaruh diantaranya :

1. Kapsular Polisakarida

Adanya kapsular polisakarida ini dapat menutupi protein A dan faktor penggumpalan sehingga membuat beberapa strain *Staphylococcus aureus* tidak dapat terdeteksi. Dengan demikian *Staphylococcus aureus* terhindar dari adanya fagositosis.

2. Protein A

Protein A adalah komponen terbanyak dinding sel *Staphylococcus aureus* yang dapat berikatan dengan Fc molekul IgG kecuali IgG3. *Staphylococcus aureus* mengikat IgG kemudian menghambat opsonisasi dan fagositosis.

3. Leukosidin

Leukosidin atau Pantone Valentine Leukocidin (PVL) adalah sebuah protein multikomponen yang diproduksi untuk memisahkan komponen-komponen yang dapat merusak membran sel. Leukosidin juga berperan penting dalam pertahanan terhadap fagositosis dan pertahanan yang penting dari *Staphylococcus aureus* (Audigna, 2015; Danupratama, 2016).

Selain pengaruh dari faktor-faktor komponen seluler *Staphylococcus aureus*, pengaruh dari enzim dan toksin yang dihasilkan akan mempengaruhi proses patogenesis *Staphylococcus aureus*. Berbagai zat yang berperan sebagai faktor virulensi dapat berupa protein, termasuk enzim dan toksin, contohnya:

1. Katalase

Katalase adalah enzim yang berperan pada daya tahan bakteri terhadap proses fagositosis. Tes adanya aktivitas katalase menjadi pembeda genus *Staphylococcus* dari *Streptococcus*.

2. Koagulase

Enzim ini dapat menggumpalkan plasma oksalat atau plasma sitrat, karena adanya faktor koagulase reaktif dalam serum yang bereaksi dengan enzim tersebut. Esterase yang dihasilkan dapat meningkatkan aktivitas penggumpalan, sehingga terbentuk deposit fibrin pada permukaan sel bakteri yang dapat menghambat fagositosis (Audigna, 2015; Danupratama, 2016).

3. Hemolisin

Hemolisin merupakan toksin yang dapat membentuk suatu zona hemolisis disekitar koloni bakteri. Hemolisin pada *Staphylococcus aureus* terdiri dari alfa hemolisin, beta hemolisin, dan delta hemolisin. Alfa hemolisin adalah toksin yang bertanggung jawab terhadap pembentukan zona hemolisis disekitar koloni *Staphylococcus aureus* pada medium agar darah. Toksin ini dapat menyebabkan nekrosis pada kulit hewan dan manusia. Beta hemolisin adalah toksin yang terutama dihasilkan *Staphylococcus* yang diisolasi dari hewan, yang menyebabkan lisis pada sel darah merah domba dan sapi. Sedangkan delta hemolisin adalah toksin yang dapat melisiskan sel darah merah manusia dan kelinci, tetapi efek lisisnya kurang terhadap sel darah merah domba (Audigna, 2015; Danupratama, 2016).

4. Leukosidin

Toksin ini dapat mematikan sel darah putih pada beberapa hewan. Tetapi perannya dalam patogenesis pada manusia tidak jelas, karena *Staphylococcus* patogen tidak dapat mematikan sel-sel darah putih manusia dan dapat difagositosis.

5. Enterotoksin

Enterotoksin adalah enzim yang tahan panas dan tahan terhadap suasana basa di dalam usus. Enzim ini merupakan penyebab utama dalam keracunan makanan, terutama pada makanan yang mengandung karbohidrat dan protein (Audigna, 2015; Danupratama, 2016).

2.3.3 Patogenesis *Staphylococcus aureus* pada Infeksi Kornea

Aldebasi *et al* (2012) yang menyebutkan bahwa injeksi intrastromal suspensi bakteri *S. aureus* menyebabkan terbentuknya ulkus pada kornea mata karena *Staphylococcus aureus* dapat melawan mekanisme pertahanan inang dan

menghancurkan jaringan kornea yang sehat. *Staphylococcus aureus* menghasilkan protein ekstraseluler, termasuk enzim yang memfasilitasi multiplikasi dan dispersi dalam jaringan kornea. Protein-protein ini termasuk hyaluronidase yang dapat mendegradasi zat ekstraseluler; fibronektin yang memfasilitasi migrasi; protease, kolagenase, dan nuklease yang meningkatkan patogenisitas bakteri; katalase yang mengurangi pembunuhan oleh neutrofil; leukocidin yang merusak membran leukosit dan menyebabkan kematian sel-sel; dan koagulase yang membantu mencegah fagositosis oleh makrofag dan leukosit polimorfonuklear (PMN). Setelah bakteri menginvasi stroma kornea, respons inflamasi dimulai oleh leukosit PMN, yang memfagositosis bakteri dan menghancurkannya dengan mengeluarkan enzim proteolitik. Namun, enzim-enzim ini juga menghasilkan metabolit toksik yang dapat berkontribusi pada penghancuran kornea yang progresif sehingga terbentuklah ulkus kornea. Ulkus kornea ini secara bertahap akan sembuh dan meninggalkan jaringan parut (Marquart dan Callaghan, 2012).

Staphylococcus aureus telah terbukti mengikat sel kornea manusia, reaksi ini dimediasi oleh fibronektin pada permukaan bakteri. Pengikatan sel kornea juga bisa dimediasi oleh adhesin pengikat kolagen pada permukaan *Staphylococcus aureus*. Meskipun adanya kemampuan mengikat dan adanya organisme flora normal di sekitar mata, kejadian keratitis jarang terjadi. Hal ini disebabkan karena perlindungan mata seperti enzim bakterisidal fosfolipase A2 dan komponen dari film air mata. Setelah peradangan terjadi di bagian anterior mata, jumlah fosfolipase A2 meningkat, sehingga perlindungan terhadap bakteri juga meningkat.

Aplikasi topikal *Staphylococcus aureus* ke kornea kelinci biasanya gagal menyebabkan infeksi dan mengakibatkan hilangnya bakteri secara cepat. Kejadian yang terjadi setelah bakteri mencapai stroma kornea telah dipelajari dalam beberapa penelitian. Jumlah nanogram dari alpha-toxin yang dimurnikan terbukti menyebabkan peluruhan ekstensif dari epitel kornea, edema kornea, dan iritis berat. Pentingnya racun ini ditemukan juga pada infeksi kornea tikus. Penelitian tentang mekanisme aksi alpha-toxin menunjukkan bahwa toksin memasuki membran sitoplasma dan bergerak membentuk pori di membran sitoplasma (Marquart dan Callaghan, 2012).

Alpha-toxin bukan satu-satunya faktor virulensi yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan kornea oleh *Staphylococcus aureus*. Gamma-toksin, racun yang diproduksi oleh hampir semua strain *Staphylococcus aureus* ini juga dapat meningkatkan virulensi. Penghambatan toksin ini juga telah terbukti mengurangi virulensi endophthalmitis yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*. Gamma-toksin terdiri dari komponen F dan komponen S yang masing-masing tidak beracun ketika diuji sendiri. Namun, kombinasi F dan S dapat menembus membran sehingga menyebabkan sel lisis (Marquart dan Callaghan, 2012).

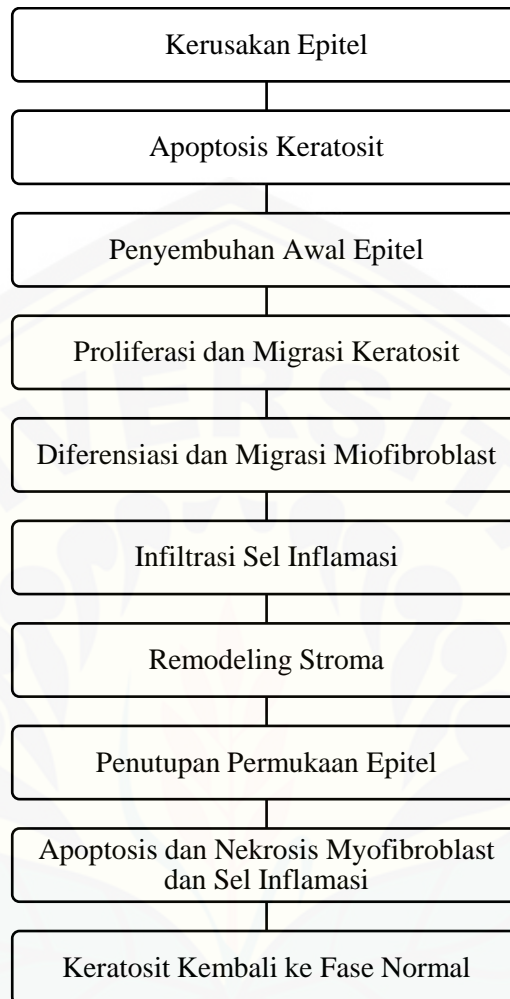
Molekul lain yang terbukti dapat menjadi faktor virulensi kornea adalah gen setnm-1. Gen ini diketahui menghambat mediator imun pejamu seperti IgA. Belum jelas bagaimana setnm-1 berfungsi sebagai faktor virulensi, tetapi satu kemungkinan adalah ia memiliki aktivitas protease. Injeksi protein yang dihasilkan oleh gen setnm-1 dapat menyebabkan kerusakan kornea yang luas (Marquart dan Callaghan, 2012).

2.4 Jaringan Parut

2.4.1 Faktor Risiko

Kondisi medis yang menjadi faktor resiko terjadi jaringan parut kornea antara lain abrasi kornea, laserasi kornea, burns herpes simpleks, neurotrophic keratitis, syphilis. Beberapa pemicu kondisi tersebut antara lain prosedur bedah kornea seperti *photorefractive keratectomy* (PRK) dan *laser in situ keratomeliosis* (LASIK) , infeksi virus, insisi, dan bahkan tekanan dengan instrumen pada epitel permukaan (Eraslan dan Toker., 2009; Narendratama, 2018).

2.4.2 Patofisiologi



Gambar 2.5 Diagram alur Penyembuhan Luka Kornea

Kerusakan epitel menginduksi apoptosis dari keratosit. Kemudian sel keratosit berdiferensiasi menjadi fibroblas. Setelah itu, respon dimulai sangat cepat dalam satu jam pertama. IL-1 dikeluarkan yang dapat memicu produksi *hepatocyte growth factor* (HGF) dan *keratinocyte growth factor* (KGF) untuk mengatur proses perbaikan sel-sel epitel kornea. Selain itu, IL-1 juga memicu efek kemotaktik dari *platelet derived growth factor* (PDGF) pada fibroblas. PDGF ditemukan di membran basement epitel dan mengatur proliferasi fibroblas, kemotaksis, dan diferensiasi kornea.

Penyembuhan awal epitel berlangsung 12-48 jam. Penyembuhan awal ini

dapat terjadi karena adanya faktor pertumbuhan dan sitokin yang mengatur pembentukan membran dasar baru dan replikasi permukaan epitel. Sel-sel epitel maupun keratosit ini dipengaruhi oleh sitokin dalam film air mata yang berasal dari kelenjar lakrimal, konjungtiva atau bahkan pembuluh konjungtiva selama penyembuhan luka (Eraslan dan Toker., 2009; Wilson *et al.*, 2012; Narendratama, 2018).

Proliferasi dan migrasi dari keratosit dimulai dalam waktu 12 hingga 24 jam. Dengan mediasi dari Tumor Growth Factor (TGF β), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factor (FGF), sel fibroblas dapat bermigrasi ke area cedera. Miofibroblasts adalah sel yang penting dalam proses penyembuhan luka. Miofibroblasts dianggap sebagai turunan dari keratosit untuk memicu *transforming growth factor* (TGF)-beta. TGF- β diyakini menjadi stimulator terbentuknya jaringan parut di seluruh tubuh, termasuk mata. Tindakannya dalam merangsang fungsi fibroblas selama penyembuhan luka terjadi melalui ikatan reseptor protein permukaan sel tertentu yaitu, TGF- β reseptor jenis I, II, dan III. Oleh karena itu, TGF- β dapat digunakan sebagai target untuk terapi penyembuhan luka di mata. Selain memicu TGF- β , miofibroblasts juga memainkan peran penting dalam penyusunan kolagen dan matriks ekstraseluler melalui produksi kolagen, kolagenasi, gelatinases, glikosaminoglikan dan matriks metalloproteinases (MMPs) (Eraslan dan Toker., 2009; Wilson *et al.*, 2012; Narendratama, 2018).

Efek IL-1 dan TNF-alpha pada epitel dan keratosit memicu pengeluaran sitokin pro-inflamasi dan infiltrasi stromal oleh makrofag/ monosit, sel T dan sel-sel polimorfonuklear dalam 24 jam pertama setelah terjadi kerusakan. Sel-sel inflamasi, disalurkan melalui pembuluh darah limbal dan dari lapisan air mata. Sel-sel inflamasi tersebut berperan dalam proses fagositosis, apoptosis dan nekrotik sel. Sel inflamasi akut (terutama neutrofil) akan mengelilingi ulkus awal ini dan menyebabkan nekrosis lamella stroma. Mengikuti proses ini akan terjadi fagositosis organisme dan penyerapan debris.

Pada stase penyembuhan, epithelium berganti mulai dari area tengah ulserasi dan stroma yang nekrosis diganti dengan jaringan parut yang diproduksi fibroblas. Adanya PDGF dan TGF β dapat memicu diferensiasi sel fibroblas menjadi sel

miofibroblas. Kedua sel ini berperan dalam menutup atau memperbaiki cedera pada stroma. Daerah kornea yang menipis diganti dengan jaringan parut. Karakteristik dari jaringan parut adalah susunan abnormal dari kolagen fibril, yang secara langsung terkait dengan transparansi jaringan. Dampak pembentukan jaringan parut di jaringan kornea secara signifikan lebih besar daripada pada jaringan lain karena dapat mempengaruhi fungsi penglihatan. Komplikasi yang paling sering timbul berupa kebutaan parsial atau komplit (Eraslan dan Toker., 2009; Wilson *et al.*, 2012; Narendratama, 2018).

2.4.3 Klasifikasi

Sikatriks atau jaringan parut pada kornea yang mengakibatkan permukaan kornea irreguler sehingga memberikan uji plasido positif, dan terdapat dalam beberapa bentuk, yaitu:

- a. Nebula, kabut halus pada kornea yang sukar terlihat. Biasanya akibat keratitis superfisialis. Terjadi kerusakan kornea pada lapisan membran bowman sampai 1/3 stroma. Pada pemeriksaan, terlihat kabut di kornea dan hanya dapat dilihat di kamar gelap dengan *Slit-lamp* dan bantuan kaca pembesar (*lup*) (Narendratama, 2018).



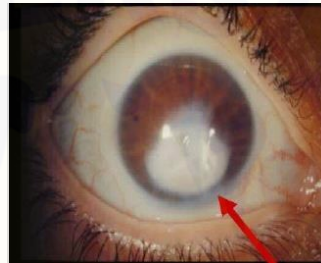
Gambar 2.6 Nebula (Sumber: Narendratama, 2018)

- b. Makula, kekeruhan kornea yang berbatas tegas. Biasanya akibat ulkus kornea. Terjadi kerusakan kornea pada 1/3 stroma sampai 2/3 ketebalan stroma. Pada pemeriksaan, terlihat putih di kornea dan dapat dilihat di kamar gelap dengan *slit-lamp* tanpa bantuan kaca pembesar.



Gambar 2.7 Makula (Sumber: Narendratama, 2018)

- c. Leukoma, kekeruhan berwarna putih padat. Terjadi kerusakan kornea lebih dari 2/3 ketebalan stroma. Kornea tampak putih, dari jauh sudah kelihatan.



Gambar 2.8 Leukoma (Sumber: Narendratama, 2018)

Leukoma adheren (leukoma disertai sinekia anterior) terjadi apabila ulkus kornea sampai ke endotel dan akan mengakibatkan perforasi yang ditandai dengan adanya iris prolaps, COA dangkal, dan TIO menurun (Narendratama, 2018).

2.5 Bawang Bombay (*Allium cepa* L.)

2.5.1 Taksonomi

Menurut Samudera (2017) kedudukan bawang bombay dalam taksonomi adalah kingdom *plantae*, divisi *spermatophyta*, subdivisi *angiospermae*, kelas *monocotyledonae*, ordo *liliales*, famili *liliceae*, genus *allium*, spesies *Allium sp.L* atau lebih lengkapnya seperti berikut.

Kingdom: Plantae (Tumbuhan)

Subkingdom: Trachebionta (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi: Spermatophyta (Menghasilkan biji)

Divisi: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)

Kelas: Liliopsida (berkeping satu / monokotil)

Sub kelas: Liliidae

Ordo: Liliales

Famili: Liliaceae (suku bawang – bawang)an)

Genus: *Allium*

Spesies: *Allium cepa* L.

2.5.2 Morfologi

a. Akar

Bawang bombay merupakan jenis tumbuhan yang memiliki akar serabut, dimana akar tersebut menjalar di permukaan tanah dengan panjang lebih dari 10 cm. Warna akar bawang bombay akan berubah menjadi kecoklatan ketika tua serta berwarna putih ketika masih muda. Perakaran bawang bombay memiliki kedalaman sekitar 30 cm yang berfungsi untuk menyerap air di dalam tanah (Samudera, 2017).

b. Daun

Bawang bombay memiliki daun yang menyerupai pipa, namun perbedaannya pada bentuknya yang lebih pipih dan berwarna hijau tua atau muda. Selain itu, daun pada bawang bombay memiliki jenis tulang daun tunggal mulai dari pangkal daun hingga ujung daun serta memiliki pangkal daun yang meruncing (Samudera, 2017).

c. Batang

Bawang bombay memiliki tipe batang semu yang terbentuk dari pelepah daun dimana terdapat jejak berbentuk bulat seperti bulan, atau dikenal dengan buku – buku yang berwarna kehijauan tua, keras dan kuat. Bagian pangkal pelepah tersebut berbentuk melebar, dan menebal serta terdapat gelembung atau bengkakan besar yang berguna untuk menyimpan cadangan makanan (umbi – umbian) (Samudera, 2017).

d. Bunga

Bunga bawang bombay berjenis majemuk dan memiliki bentuk bulat melingkar dengan tangkai bunga yang besar, kuat dan besar pada bagian pangkal bawah. Pada bagian ujung tangkai tersebut terdapat umbi – umbian kecil yang dapat juga di manfaatkan untuk bibit. Bunga pada bawang bombay akan menghasilkan

biji yang berukuran cukup kecil dan berwarna hitam mengkilap serta licin (Samudera, 2017).

2.5.3 Kandungan Fitokimia dan Manfaat Bawang Bombay

Bawang bombay memiliki potensi untuk digunakan dalam bidang medis karena memiliki berbagai kandungan fitokimia dan memiliki efek farmakologis pada tubuh seperti flavonoid, saponin, dan tanin.

a. Flavonoid

Flavonoid merupakan kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tanaman hijau, kecuali alga. (Waji dan Sugrani, 2009).

Pada penelitian Permata *et al* (2016) konsentrasi hambat minimum (KHM) ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L*) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* dalam penelitian secara *in vitro* yaitu terdapat pada konsentrasi 1,56%. Penelitian Kim *et al* (2015), menunjukkan bahwa bawang bombay efektif dalam penyakit kardiovaskular, karena efek hipolipidemik, anti-hipertensi, anti-diabetes dan antitrombotik, dan memiliki banyak aktivitas biologis lainnya termasuk aktivitas antimikroba, antioksidan, antikarsinogenik dan imunomodulator. Terutama flavonoid dalam ekstrak bawang bombay mengurangi pembentukan jaringan parut dengan menghambat aktivitas fibroblast Cho *et al* (2009). Miofibroblast adalah sel penting dalam remodeling jaringan ikat yang membedakan selama penyembuhan luka dan pengembangan fibrosis dalam patogenesis penyakit seperti pembentukan jaringan parut pada kornea. Miofibroblast dapat mewakili target penting untuk pengobatan jaringan parut pada kornea. Dengan demikian, ekstrak bawang bombay dapat bermanfaat sebagai terapi dalam mencegah perkembangan kabut kornea dengan menekan diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas (Cho *et al.*, 2009).

Jaringan parut biasanya terbentuk karena ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen. Dipercayai bahwa flavonoid (*quercetin* dan *kaempferol*) dalam ekstrak bawang bombay berperan dalam mengurangi pembentukan jaringan parut melalui penghambatan aktivitas fibroblast. Cho *et al* (2009) meneliti

mengenai efek ekstrak bawang bombay dan kuersetin terhadap proliferasi fibroblas, ekspresi kolagen tipe I dan matriks metalloproteinase-1 (MMP-1). Data penelitian tersebut menunjukkan bahwa tingkat proliferasi fibroblast menurun tergantung pada dosis dari ekstrak bawang bombay dan *quercetin*. Ekspresi kolagen tipe I tidak banyak berubah oleh ekstrak bawang bombay dan *quercetin*. Sedangkan ekspresi MMP-1 meningkat tajam oleh ekstrak bawang bombay dan kuersetin secara in vitro dan in vivo. Dengan demikian, data penelitian tersebut menunjukkan bahwa ekstrak bawang bombay dan *quercetin* berperan dalam efek anti-parut pada kulit melalui pengaturan ekspresi MMP-1, yang menyiratkan agen ini merupakan bahan yang menjanjikan untuk mengurangi pembentukan jaringan parut.

Quercetin adalah anggota kelompok senyawa alami, flavonoid, yang memiliki inti flavon. Karena hewan tidak dapat mensintesis inti flavon, flavonoid banyak ditemukan di tumbuhan. Selain itu, *quercetin* juga ditemukan dalam berbagai produk makanan dan tanaman, termasuk buah-buahan, biji-bijian, sayuran, teh, kopi, bawang, pakis, dan pewarna alami. Senyawa flavonoid memiliki beberapa sifat biologis termasuk aktivitas antioksidan, penekanan tumor, dan pengurangan pembentukan jaringan parut (Cho *et al.*, 2009). *Quercetin*, flavonoid yang paling melimpah (berasal dari bahasa Latin-*quercetum*, yang berarti hutan ek) terdiri dari 3 cincin dan 5 gugus hidroksil. *Quercetin* bewarna kuning, kristal padat dengan rasa pahit, yang tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, dan larut dalam asam asetat glasial serta larutan alkali berair (Cho *et al.*, 2009).

Kandungan *quercetin* terdapat dalam bawang bombay. *Quercetin* dalam bawang berjumlah cukup tinggi yaitu 22,6 mg/100 gram (Lakhanpal dan Rai, 2007). Bawang (*Allium cepa L*) merupakan peringkat tertinggi dalam kandungan *quercetin* dari menurut hasil survei dari 28 sayuran dan 9 buah. Tingkat *quercetin* cenderung tertinggi dalam bawang merah dan bombay dan terendah dalam bawang putih. Jumlah *quercetin* dalam bawang bervariasi berdasarkan jenis umbi dan variasi warna. Terlepas dari pigmentasi umbi bawang, konsentrasi *quercetin* yang tertinggi yakni pada cincin luar umbi (Lakhanpal dan Rai, 2007). *Quercetin* secara signifikan menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella entericaserotype Typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, dan

Escherichia coli. Secara in vitro, terdapat efek bakteriostatik *quercetin* pada empat jenis bakteri (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enterica Typhimurium*, dan *S. aureus*) dan mekanisme antibakteri *quercetin* dalam *E. coli* dan *S. aureus*. Efek bakteriostatik dari *quercetin* lebih kuat pada bakteri gram positif daripada bakteri gram negatif. *Quercetin* merusak dinding sel dan membran *E. coli* dan *S. aureus* (Wang *et al*, 2017).

b. Saponin

Saponin berperan utama sebagai antikoagulan yang berguna untuk mencegah penggumpalan darah (Jaelani, 2007). Selain sebagai antikoagulan, Menurut Prasetyo (2008), saponin merupakan senyawa metabolik sekunder yang berfungsi sebagai antiseptika sehingga memiliki kemampuan antibakteri. Zat antibakteri akan menghalangi pembentukan atau pengangkutan masing – masing komponen ke dinding sel yang mengakibatkan lemahnya struktur disertai dengan penghilangan dinding sel dan pelepasan isiasel yang akhirnya akan mematikan maupun menghambat pertumbuhan sel bakteri tersebut (Prasetyo, 2008).

c. Tanin

Tanin merupakan senyawa aktif metabolite sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Tanin merupakan komponen zat organik yang sangat kompleks, terdiri dari senyawa fenolik yang sukar dipisahkan dan sukar mengkristal, mengendapkan protein dari larutannya dan bersenyawa dengan protein tersebut. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin memiliki peranan biologis yang kompleks mulai dari pengendapan protein hingga pengkhelat logam. Tanin juga dapat berfungsi sebagai antioksidan biologis. Pyrogallol dan pyrocatechol merupakan hasil peruraian glikosidaatanin yang dapat digunakan sebagai antibakteri dan antifungi dengan adanya gugus –OH. (Malangi *et al.*, 2012).

2.6 Antibiotik Moksifloksasin HCl 0,5% Tetes Mata

2.6.1 Definisi Moksifloksasin HCl 0,5%

Larutan moksifloksasin HCl 0,5% adalah formulasi atau adaptasi dari moksifloksasin okular. Moksifloksasin HCl 0,5% bersifat bakterisida. Kelebihan produk ini yakni bebas pengawet dan toleransi baik dengan efek samping okular minimal. Ini memberikan peningkatan penetrasi ke jaringan okular dan peningkatan aktivitas terhadap *Streptococci* dan *Staphylococci spesies* (Miller, 2008). Menurut penelitian Janicijevic (2018), moksifloksasin memiliki efek terapeutik yang signifikan baik dalam waktu efektif penyembuhan (epitelisasi defek kornea sangat cepat) dan pencegahan komplikasi keratitis bakteri.

2.6.2 Mekanisme Kerja Moksifloksasin HCl 0,5%

Moksifloksasin adalah spektrum fluoroxolon 8-metoksi yang luas yang menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengikat DNA girase (topoisomerase II) dan topoisomerase IV. DNA girase yang dihambat menyebabkan proses transkripsi dan replikasi tidak terjadi. Sedangkan hambatan pada topoisomerasi IV menyebabkan gagalnya pemisahan replika DNA kromosom sewaktu pembelahan sel. Selain itu, moksifloksasin juga dapat menghambat enzim penting bakteri yang terlibat dalam replikasi bakteri. (Miller, 2008; Katzung *et al.*, 2012).

2.6.3 Farmakokinetika Moksifloksasin HCl 0,5% Tetes Mata

Farmakokinetik adalah metabolisme obat di dalam tubuh. Ini ditentukan oleh penyerapan, distribusi, dosis dan karakteristik pengikatan protein obat yang mungkin bervariasi. Penetrasi moksifloksasin telah dipelajari dalam jaringan okular dan cairan baik pada manusia maupun hewan. Studi pada manusia telah mengungkapkan variasi yang luas dalam konsentrasi obat. Konsentrasi yang direkam dipengaruhi oleh rute pemberian, frekuensi pemberian dosis, tempat infeksi, ada atau tidak adanya cacat epitel dan penyakit yang mendasarinya. Dosis frekuensi yang direkomendasikan untuk pengobatan konjungtivitis bakteri adalah satu tetes 3 kali sehari selama 5 hari (Miller, 2008).

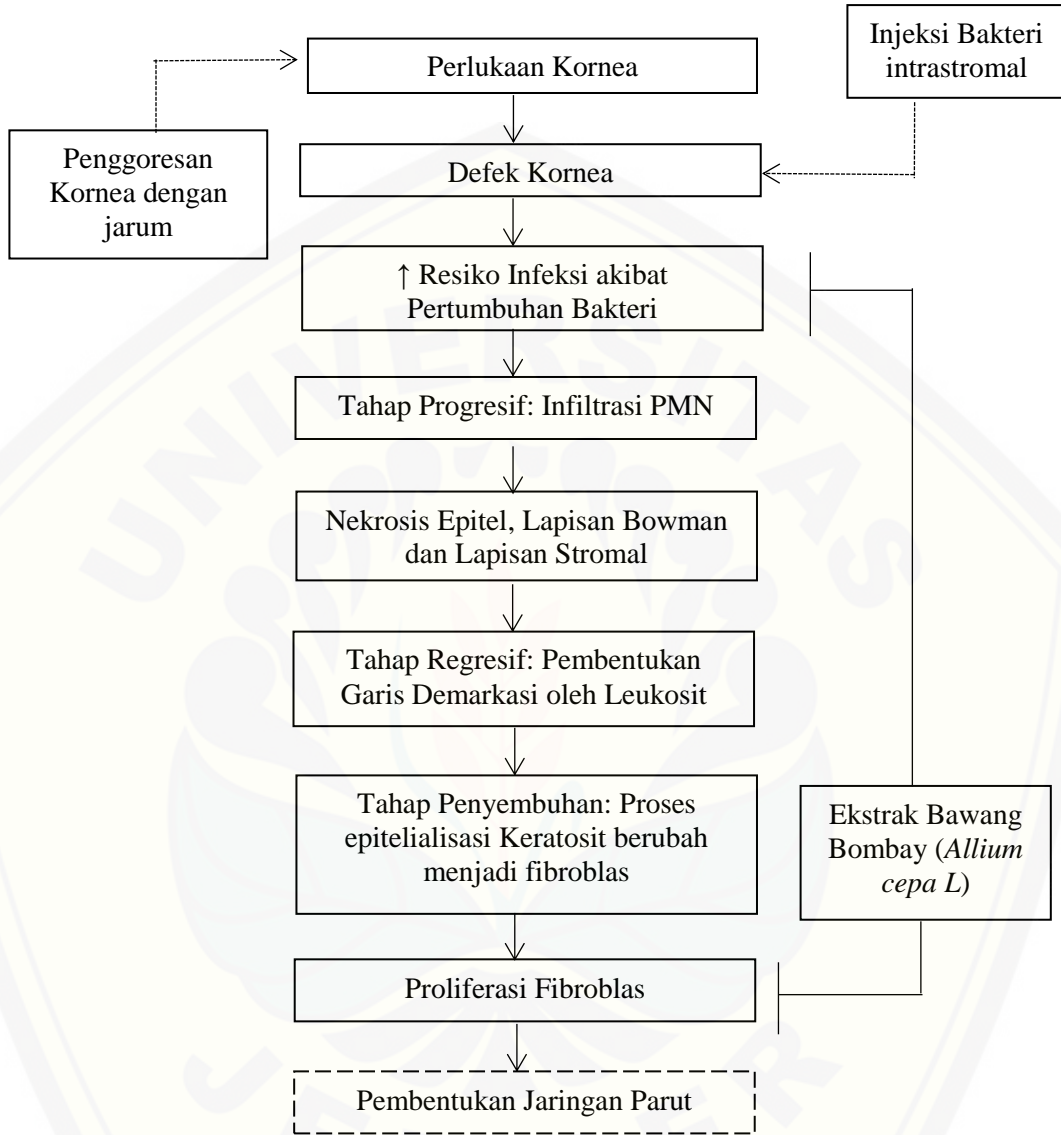
2.6.4 Indikasi dan Kontraindikasi Moksifloksasin HCl 0,5%

Moksifloksasin HCl 0,5% diindikasikan pada pasien dengan konjungtivitis bakteri, keratitis bakteri, dan profilaksis pada operasi katarak ataupun operasi refraktif (Miller, 2008).

Moksifloksasin HCl 0,5% dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap moksifloksasin, quinolon jenis lain, atau salah satu bahan dari komposisi obat ini (FDA, 2011).



2.7 Kerangka Konseptual Penelitian



Gambar 2.9 Kerangka Konseptual Penelitian

Keterangan

- > : Menyebabkan
- | : Menghambat
- - -> : Intervensi
- - - - - : yang diteliti
- : yang tidak diteliti

Pelepasan toksin oleh bakteri *Staphylococcus aureus* memicu infiltrasi leukosit polimorfonuklear (PMN) dan limfosit ke epithelium dari sirkulasi perifer melalui stroma. Hal ini menyebabkan terjadinya destruksi pada epitel kornea dan perluasan daerah ulserasi. Selanjutnya yakni fase regresi ditandai dengan terbentuknya garis demarkasi disekeliling ulkus, yang terdiri dari leukosit dan fagosit yang menghambat organisme & debris sel nekrotik. Hal ini dipengaruhi oleh daya tahan tubuh natural (produksi antibodi dan immune selular) dan terapi dengan respon yang baik. Pada fase penyembuhan, ulkus mulai membaik dan epithelium mulai tumbuh pada sekeliling ulkus. Selain epithelium, jaringan fibrous juga mengambil bagian dengan membentuk fibroblas pada kornea. Menumpuknya fibroblas dapat menyebabkan terjadinya jaringan parut. Bawang bombay dapat mengurangi atau menghambat pematangan dan proliferasi fibroblas, sehingga dapat mengurangi terbentuknya jaringan parut.

2.8 Hipotesis

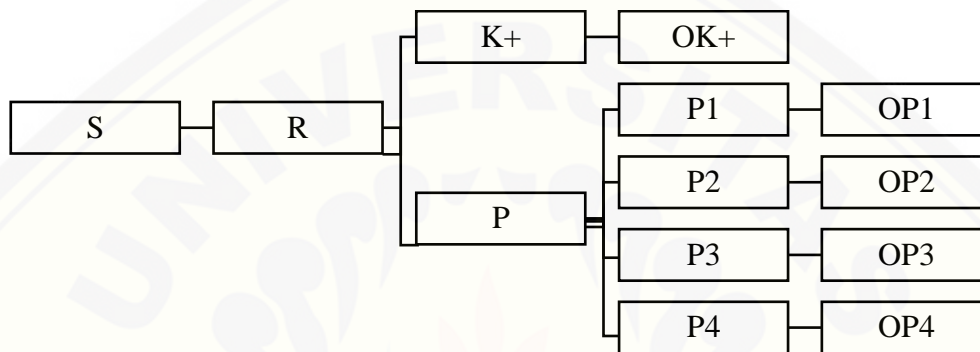
Berdasarkan rumusan masalah maka hipotesis dari penelitian ini antara lain.

1. Pemberian ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) dapat mengurangi luas jaringan parut mata kelinci model ulkus kornea.
2. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) memberikan hasil luas jaringan parut yang semakin kecil.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian ini menggunakan desain penelitian *true experimental* jenis *post-test only control group*. Skema rancangan penelitian ini ditunjukkan pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S : Sampel
- R : Randomisasi
- P : Kelompok perlakuan
- K+ : Kelompok kontrol positif (kelinci model ulkus kornea dengan terapi moksifloksasin HCl 0,5% (5 mg/mL) sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari)
- P1 : Kelompok perlakuan 1 (kelinci model ulkus kornea dengan terapi ekstrak bawang bombay 1,5% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari)
- P2 : Kelompok perlakuan 2 (kelinci model ulkus kornea dengan terapi ekstrak bawang bombay 3% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari)
- P3 : Kelompok perlakuan 3 (kelinci model ulkus kornea dengan terapi ekstrak bawang bombay 6% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari)
- P4 : Kelompok perlakuan 4 (kelinci model ulkus kornea dengan terapi ekstrak bawang bombay 12% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari)
- OK+ : Luas jaringan parut pada kontrol positif
- OP1 : Luas jaringan parut pada perlakuan 1
- OP2 : Luas jaringan parut pada perlakuan 2
- OP3 : Luas jaringan parut pada perlakuan 3
- OP4 : Luas jaringan parut pada perlakuan 4

3.2 Sampel Penelitian

3.2.1 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi sampel penelitian adalah sebagai berikut:

- a. Kelinci jantan
- b. Sehat (ditandai dengan tidak ada eksudat pada mata, mata jernih dan bergerak aktif)
- c. Umur 4-6 bulan
- d. Berat 1-2 kg

Kriteria eksklusi adalah kelinci yang mati saat penelitian.

3.2.2 Jumlah Sampel

Sampel dipilih dengan menggunakan teknik *random allocation* yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok. Pada penelitian ini, penghitungan besar sampel penelitian dengan menggunakan rumus Resource Equation (Charan & Kantharia, 2013).

Menurut metode ini nilai "E" diukur, yang tidak lain adalah tingkat kebebasan analisis varians (ANOVA). Nilai E harus berada di antara 10 dan 20. Jika E kurang dari 10 maka menambah lebih banyak hewan akan meningkatkan peluang mendapatkan hasil yang lebih signifikan, tetapi jika lebih dari 20 maka menambahkan lebih banyak hewan tidak akan meningkatkan peluang menjadi signifikan hasil. Meskipun metode ini didasarkan pada ANOVA, ini berlaku untuk semua percobaan hewan. Ukuran sampel apa pun, yang menjaga E antara 10 dan 20 harus dianggap memadai.

E dapat diukur dengan rumus berikut:

$E = (\text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times \text{jumlah total kelompok}) - \text{Jumlah total kelompok}$

- Jumlah sampel minimal ($E=10$)

$E = (\text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times \text{jumlah total kelompok}) - \text{Jumlah total kelompok}$

$$10 = (\text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times 5) - 5$$

$$15 = \text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times 5$$

$$\text{Jumlah sampel tiap kelompok} = 15/5 = 3 \text{ ekor}$$

- Jumlah sampel maksimal ($E=20$)

$E = (\text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times \text{jumlah total kelompok}) - \text{Jumlah total kelompok}$

$$20 = (\text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times 5) - 5$$

$$25 = \text{Jumlah sampel tiap kelompok} \times 5$$

$$\text{Jumlah sampel tiap kelompok} = 25/5 = 5 \text{ ekor}$$

Menurut Charan & Kantharia (2013). Untuk mengantisipasi hilangnya unit eksperimen maka dilakukan koreksi dengan:

$$N = n/(1-f)$$

Keterangan:

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal

f = Perkiraan proporsi drop out sebesar 40%

Sehingga,

$$N = n/(1-f)$$

$$N = 3/ (1-40\%)$$

$$N = 3/ (1-0,4)$$

$$N = 3/0,6$$

$$N = 5$$

Menurut analisis diatas, sampel yang digunakan tiap kelompok adalah 5 ekor. Oleh karena itu, total sampel yang digunakan pada penelitian ini yakni berjumlah 25 ekor.

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di tiga tempat yaitu Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk pembuatan suspensi bakteri *Staphylococcus aureus*, Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk pemeliharaan, pemberian perlakuan, dan pengukuran luas jaringan parut pada kelinci. Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember untuk pembuatan ekstrak bawang bombay. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2018-Januari 2019.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah konsentrasi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*).

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah luas jaringan parut mata kelinci.

3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali penelitian ini adalah:

- a. Jenis Kelinci
- b. Usia Kelinci
- c. Berat Badan Kelinci
- d. Adaptasi dan pemeliharaan kelinci
- e. Perlakuan Pembentukan Ulkus Kornea
- f. Waktu Memulai Pemberian Terapi
- g. Lama Pemberian Terapi

3.5 Definisi Operasional

3.5.1 Ekstrak Bawang Bombay

Ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) adalah hasil ekstraksi dari bawang bombay dengan menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode *Ultrasonic*

Assisted Extraction (UAE). Pembuatan ekstrak bawang bombay dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Konsentrasi ekstrak bawang bombay yakni 1,5%, 3%, 6%, dan 12% . Ekstrak bawang bombay diberikan sebanyak 6x1 tetes/hari selama 7 hari setelah terbentuk ulkus kornea.

3.5.2 Jaringan Parut

Terbentuk jaringan parut bila terdapat kekeruhan yang bewarna keputihan daripada jaringan disekitarnya pada kornea yang mana pada uji fluoresensi tidak menimbulkan warna hijau karena lapisan epitel sudah tertutup. Pengukuran luas jaringan parut yakni mengukur luas jaringan parut yang dilakukan tujuh hari setelah pemberian perlakuan dengan ekstrak bawang bombay dan antibiotik moksifloksasin HCl. Pengukuran luas jaringan parut yakni dengan cara mengambil gambar jaringan parut lalu diukur luasnya dengan menggunakan aplikasi *Image J* dan dinyatakan dalam satuan milimeter persegi (mm^2). Skala penelitian untuk luas jaringan parut ini yakni rasio.

3.5.3 Ulkus Kornea

Penilaian ulkus kornea pada kelinci dilakukan dengan uji fluoresensi. Penilaian ini dilakukan 45 jam setelah pembuatan ulkus kornea. Ulkus kornea terjadi bila dengan pemberian zat fluoresen akan memberikan warna hijau pada area defek epitel kornea (Ilyas dan Yulianti, 2015; Wirata, 2017).

Uji fluoresensi adalah tes dengan menggunakan pewarna oranye (fluoresen) dan *cobalt blue light* yang dapat mendeteksi kerusakan pada epitel kornea. Sebelumnya, mata ditetesi dengan pantocain 0,5% sebanyak 1 tetes. Setelah itu, zat warna fluoresen ditetaskan pada mata yang ingin diperiksa sebanyak 1 tetes. Setelah ditetaskan dengan zat warna fluoresen, irigasi dengan menggunakan akuades sampai air mata tidak bewarna hijau lagi (Ilyas dan Yulianti, 2015; Wirata, 2017).

Cara pembuatan ulkus kornea yakni dengan cara menggoreskan jarum steril berukuran 30 gauge sebanyak 4 goresan (Tang *et al.*, 2012). Kemudian suspensi

bakteri sebanyak 50 μ l dengan konsentrasi $1,5 \times 10^8$ CFU/mL diinjeksi intrastomal menggunakan *disposabel syringe* insulin 1 cc dengan jarum berukuran 30 gauge.

3.6 Alat dan Bahan

3.6.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain:

- a. Pembuatan Suspensi Bakteri *Staphylococcus aureus* : Agar plate, kawat ose steril, inkubator, *beaker glass*, autoklaf, vortex, bunsen, timbangan, *hot plate*, *stirer*, mikropipet, mikro tip, botol suspensi bakteri
- b. Pembuatan Ekstrak Bawang Bombay : rotary evaporator, oven, blender, *beaker glass*, timbangan, kertas saring, corong, pengaduk, botol ekstrak bawang bombay
- c. Adaptasi dan pemeliharaan kelinci : Kandang kelinci, tempat makan dan minum kelinci, label Kelinci
- d. Perlakuan pada Kelinci : *disposabel syringe* insulin 1 cc 30 gauge, *disposabel syringe* 23 gauge, oftalmoskop(*cobalt blue light*), pipet, *beaker glass*.
- e. Pengukuran Luas Jaringan Parut : Penggaris

3.6.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

- a. Pembuatan Suspensi Bakteri *Staphylococcus aureus* : Media triptic soy agar, larutan NaCl 0,9%, larutan BaCl₂ 1%, larutan H₂SO₄ 1%, pantocain 0,5%.
- b. Pembuatan Ekstrak Bawang Bombay : Bawang bombay, etanol 96%, akuades
- c. Perlakuan pada Kelinci : Xylazine 2% dan ketamin 10%, moksifloksasin HCl 0,5%, ekstrak bawang bombay, zat fluoresen, akuades

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Uji Kelayakan Etik

Subyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci yang dalam pelaksanaannya harus mendapat sertifikat kelayakan etik, sehingga perlu diajukan ke komisi etik kedokteran, prosedur ini diharapkan akan menjamin keamanan bagi

peneliti maupun hewan coba, melindungi hewan coba, serta memperjelas tujuan dan kewajiban peneliti.

3.7.2 Aklimatisasi dan Pemeliharaan Hewan Coba

Aklimatisasi kelinci dilakukan selama seminggu untuk mengadaptasikan hewan coba dengan lingkungannya yang baru. Pemeliharaan kelinci dilakukan dengan cara ditempatkan di kandang dengan ukuran (0,90×0,60×0,45m). Pencahayaan ruang kandang di atur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap. Suhu kamar dibiarkan secara alamiah. Setiap hari diberi pakan berupa pellet dan pemberian minum diberikan secara *ad libitum* (Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, 2016).

3.7.3 Pemilihan dan Pembagian Hewan Coba

Jumlah hewan coba yang dipakai adalah 25 ekor kelinci jantan kemudian dibagi menjadi 5 kelompok secara alokasi randomisasi dengan kriteria sehat, berumur 4-6 bulan, dan memiliki berat badan 1-2 kg. Pembagian kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.1. Dalam pemilihan dan pemeliharaan hewan coba ini menganut prinsip 3R yakni *replacement*, *reduction*, dan *refinement*.

Tabel 3.1 Pembagian kelompok perlakuan

Nama Kelompok	Bentuk Perlakuan
Kelompok Kontrol (+)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menggores epitel kornea dengan menggunakan <i>disposabel syringe</i> 30 gauge 2. Pemberian 50 μL suspensi bakteri <i>S. aureus</i> 3. Pemberian moksifloksasin HCl 0,5% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari
Kelompok P1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menggores epitel kornea dengan menggunakan <i>disposabel syringe</i> 30 gauge 2. Pemberian 50 μL suspensi bakteri <i>S. aureus</i> 3. Pemberian ekstrak bawang bombay 1,5% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari
Kelompok P2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menggores epitel kornea dengan menggunakan <i>disposabel syringe</i> 30 gauge 2. Pemberian 50 μL suspensi bakteri <i>S. aureus</i> 3. Pemberian ekstrak bawang bombay 3% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari

Kelompok P3	<ol style="list-style-type: none">1. Menggores epitel kornea dengan menggunakan <i>disposabel syringe</i> 30 gauge2. Pemberian 50 μL suspensi bakteri <i>S. aureus</i>3. Pemberian ekstrak bawang bombay 6% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari
Kelompok P4	<ol style="list-style-type: none">1. Menggores epitel kornea dengan menggunakan <i>disposabel syringe</i> 30 gauge2. Pemberian 50 μL suspensi bakteri <i>S. aureus</i>3. Pemberian ekstrak bawang bombay 12% dan DMSO 0,1% sebanyak 6 tetes per hari selama 7 hari

3.7.4 Pembuatan Suspensi Bakteri *Staphylococcus aureus*

a. Pembuatan media Tryptic soy agar (TSA)

Ambil bubuk medium TSA untuk ditimbang di timbangan elektrik sebanyak 2 gram. Lalu masukkan medium atau bubuk TSA (40g/L) yang sudah ditimbang dalam labu erlemeyer. Setelah itu larutkan dengan aquades 50 mL dan dipanaskan pada *hot plate* sambil diaduk hingga larut dan homogen dengan menggunakan batang pengaduk, kemudian tutup dengan rapat dengan menggunakan kertas alumunian foil. Kemudian disterilkan menggunakan autoklaf dengan suhu 120° C dan tekanan 1 atm selama 30 menit. Setelah disterilisasi ambil media TSA yang masih berbentuk cair menggunakan mikropipet sebanyak 5 mL kedalam media agar miring. Lalu, dinginkan ke dalam kulkas hingga menjadi agar atau mengeras. Setelah mengeras, media diinkubasi selama 24 jam pada suhu 36°C (Ronald, 2004).

b. Rekultur *Staphylococcus aureus*

Pembuatan suspensi bakteri dilakukan dengan cara mengambil biakan murni *Staphylococcus aureus* dengan menggunakan ose kemudian ditanamkan pada media tryptic soy agar dengan cara digores. Setelah itu diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam di dalam inkubator. Bakteri *Staphylococcus aureus* yang telah tumbuh diambil menggunakan kawat ose steril kemudian disuspensikan dalam tabung reaksi yang berisi 10 mL larutan NaCl 0,9% sampai didapatkan kekeruhan yang sama dengan larutan standard 0,5 Mc. Farland. Kekeruhan tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi bakteri dalam suspensi ialah $1,5 \times 10^8$ CFU/mL.

3.7.5 Pembuatan Ekstrak Bawang Bombay

Pembuatan ekstrak bawang bombay dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember dilakukan dengan cara ekstraksi *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) menggunakan pelarut etanol 96%. Sebanyak 1 kg bawang bombay dikupas dari kulitnya dan dicuci dengan air mengalir hingga bersih, setelah itu dipotong kecil-kecil dengan ukuran yang sama. Kemudian diangin-anginkan hingga layu lalu dioven dengan suhu 50°C selama 24 jam sampai kering. Setelah ditimbang, bawang bombay dihaluskan dengan cara di blender. Proses ekstraksi dengan *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) yaitu dengan mencampur serbuk halus bawang bombay dan etanol 96% dengan perbandingan etanol: simplisia yaitu 1:5. Cairan hasil ekstraksi disaring menggunakan alat vacuum dan kertas saring sehingga didapatkan filtrat cairan. Kemudian hasil ekstraksi yang diperoleh, diuapkan dari sisa pelarutnya yakni etanol 96% dengan menggunakan *vacum rotary evaporator* selama 3 jam. Ekstrak murni dari bawang bombay dimasukkan ke dalam oven, kemudian dimasukkan ke dalam botol steril tertutup dan disimpan dalam lemari es. (Sasongko *et al.*, 2017; Sholihah *et al.*, 2017).

3.7.6 Anestesi Hewan Coba

Kelinci dianestesi dengan injeksi subkutan kombinasi dari xylazine 2% dengan dosis 5 mg/kgBB dan ketamine 10% dengan dosis 44 mg/kgBB, Injeksi dilakukan di diantara *os. Scapula*. Peralatan yang dipakai jarum ukuran 20-23G (Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, 2016). Pada penelitian ini menggunakan *disposabel syringe* dengan jarum berukuran 23 G. Selain itu, pantocain 0,5% juga diberikan secara topikal sebanyak satu tetes sebelum pembuatan ulkus kornea oleh *Staphylococcus aureus* (Aldebasi *et al.*, 2012).

3.7.7 Pembuatan Ulkus Kornea oleh *Staphylococcus aureus*

Setelah dianestesi, kornea kelinci dilukai dengan menggunakan jarum steril 30gauge sebanyak empat goresan (Tang *et al.*, 2012). Kemudian diinjeksi intrastromal dengan 50 µl suspensi yang mengandung konsentrasi bakteri $1,5 \times 10^8$ CFU/mL SA dengan menggunakan spuit insulin/ tuberkulin gauge 30 (Aldebasi *et al.*, 2015). Penilaian ulkus kornea pada kelinci dilakukan dengan uji fluoresensi 45 jam setelah pembuatan ulkus kornea.

Uji fluoresensi adalah tes dengan menggunakan pewarna oranye (fluoresen) dan cahaya biru yang dapat mendeteksi defek pada epitel kornea. Sebelumnya, mata ditetesi dengan pantocain 0,5% sebanyak 1 tetes. Lalu, zat warna fluoresen ditetaskan pada mata yang ingin diperiksa sebanyak 1 tetes. Setelah ditetaskan dengan zat warna fluoresen, irigasi dengan menggunakan akuabides sampai air mata tidak bewarna hijau lagi. Zat warna fluoresen ini, bila menempel pada epitel kornea yang defek akan memberikan warna hijau karena jaringan epitel yang rusak bersifat lebih basa. Ulkus kornea terjadi bila dengan pemberian zat fluoresen akan memberikan warna hijau pada defek epitel kornea (Ilyas dan Yulianti, 2015; Wirata, 2017).

3.7.8 Pemberian Antibiotik

Antibiotik yang digunakan sebagai terapi ulkus kornea dalam penelitian ini ialah moksifloksasin HCl 0,5% dengan dosis 6×1 tetes/hari selama 7 hari pada kelompok kontrol positif (Aldebasi *et al.*, 2012). Pemberian antibiotik dimulai setelah pembentukan ulkus kornea.

3.7.9 Pemberian Ekstrak Bawang Bombay (*Allium cepa L.*)

Ekstrak bawang bombay diberikan dengan konsentrasi 1,5%, 3%, 6%, dan 12% sebanyak 6×1 tetes/hari selama 7 hari pada masing-masing kelompok perlakuan yang sudah ditetapkan dan diaplikasikan setelah pembentukan ulkus kornea.

3.7.10 Pengukuran Luas Jaringan Parut

Pengukuran luas jaringan parut yakni mengukur luas jaringan parut yang dilakukan tujuh hari setelah pemberian perlakuan dengan ekstrak bawang bombay dan antibiotik moksifloksasin HCl 0,5% di laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Pengukuran luas jaringan parut yakni dengan cara mengambil gambar jaringan parut lalu diukur luasnya dengan menggunakan aplikasi *Image J* (Lee *et al.*, 2012; Ang *et al.*, 2018) dan dinyatakan dalam satuan milimeter persegi (mm^2).

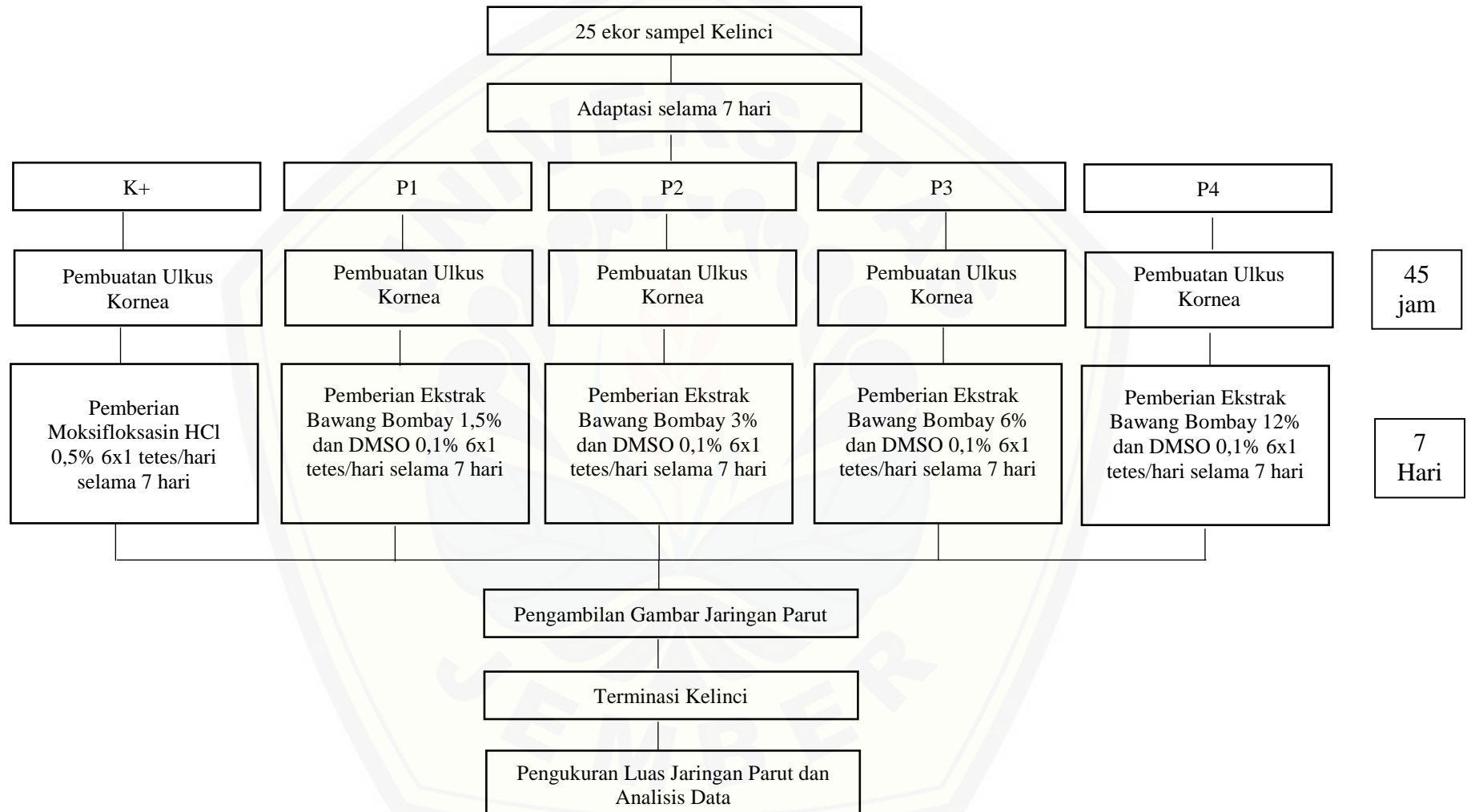
3.7.11 Terminasi dan Pemusnahan Kelinci

Kelinci dianestesi dengan injeksi subkutan kombinasi dari xylazine 2% dengan dosis 5 mg/kgBB dan ketamine 10% dengan dosis 44 mg/kgBB terlebih dahulu, injeksi dilakukan di antara *os. Scapula*. Jarum yang dipakai berukuran 22-25 G. (Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, 2016). Jarum yang dipakai pada penelitian ini adalah 23 G. Setelah efek anestesi tercapai, maka kelinci disembelih dengan cara memotong pembuluh darah karotis dan jugular (Laukova, 2018). Setelah pernapasan berhenti, pemusnahan hewan coba dilakukan dengan cara dibakar dan dikubur.

3.8 Analisis Data

Metode analisis data dilakukan dengan program analisis statistik. uji yang dilaksanakan terhadap luas jaringan parut yaitu uji komparatif One Way Anova. Setelah itu dilakukan uji *multiple comparison post hoc tukey HSD* untuk mengetahui perbedaan signifikansi antar kelompok. Jika data hasil transformasi tidak terdistribusi normal dan homogen, maka alternatifnya dilakukan uji Kruskal-Wallis.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian sebagai berikut.

1. Pemberian ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) 3% dan 6% dapat mengurangi luas jaringan parut mata kelinci model ulkus kornea.
2. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak bawang bombay (*Allium cepa L.*) memberikan hasil luas jaringan parut yang semakin kecil, kecuali pada ekstrak bawang bombay 12% yang memberikan hasil luas jaringan parut paling besar diantara perlakuan konsentrasi bawang bombay lainnya yakni konsentrasi 1,5%, 3%, 6%, dan 12%. Hal ini mungkin dikarenakan ekstrak bawang bombay 12% sudah bersifat toksik pada sampel penelitian.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan peneliti dari penelitian antara lain sebagai berikut.

1. Perlu adanya penelitian mengenai pemanfaatan potensi ekstrak bawang bombay sebagai *anti-scar* terhadap pencegahan atau terapi pembentukan jaringan parut dengan gambaran histopatologi kornea.
2. Perlu adanya penelitian mengenai pemanfaatan ekstrak bawang bombay terhadap pembentukan jaringan parut dengan pembuatan ulkus yang berbeda.
3. Perlu adanya evaluasi terhadap pembentukan ulkus masing-masing sampel untuk pembagian tiap kelompok perlakuan.
4. Perlu adanya durasi pengobatan dan evaluasi jangka panjang terhadap penyembuhan ulkus dan terbentuknya jaringan parut.
5. Perlu adanya penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldebasi. Y.H. , W. G. Nouh., N. M. Abdel Atti., M. M. S. Bekhit., M. A. Qureshi., S. M. Aly. 2012. Comparative Pathological Studies on the Healing Effect of Natural (*Terfezia clavaryi*) and Synthetic (Vigamox) Antimicrobials on Corneal Ulcers in Rabbits. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2(6)66-77.
- Aldebasi. Y.H., M. A. Qureshil., A. A. Khan., S. M. Aly., and M. I. Ahmad. 2015. Therapeutic Implication of *Terfezia clavaryi* Extract on Corneal Ulcer of Rabbit's Eye. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 8(10): 863-873.
- Alfitasari. D.A., A. M. Kusuma., Z. R. Hakim. 2017. Aktivitas Immunodulator Ekstrak Etanol Umbi Bawang Merah (*Allium cepa* L.) terhadap Respon Imun Non Spesifik pada Mencit Jantan Galur Balb/C dengan Metode Carbon Clearance. *Biosfera*. 34(2): 75-79.
- Ang, M., K. Devarajan., S. Das., G. H. F. Yam., H. M. Htoon., SiChen., X. Liu., L. Liu., M. Girard., dan J. S. Mehta. 2018. Novel application of In Vivo MicroOptical Coherence Tomography to assess Cornea scarring in an Animal Model. *SCIENTIFIC Reports*.8:11483
- Audigna. S. 2015. Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pada Bayi Baru Lahir. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Baghel, S. S., N. Shrivastava., R. S. Baghel., P. Agrawal, S. Rajput. 2016. A Review Of *Quercetin*: Antioxidant And Anticancer Properties. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sceinces*. 1(1): 146-160.
- Bempa, S. L. P., Fatimawali, dan Wulan, G. P. 2016. Uji Daya Hambat Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus Altilis*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus mutans*. *Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT* .5 (4).
- Callaghan, R. 2018. The Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Eye Infections. *MDPI*. 7(9).
- Charan, J., dan N. D. Kantharia. 2013. How to calculate sample size in animal studies?. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*.4(4):303-307.
- Chanprapaph, K, S. Tanrattanakom., P. Wattanakrai., P. Wongkitisophon, dan V. Vachiramom. 2012. Effectiveness Of Onion Extract Gelon Surgical Scars in

Asians. *Hindawi Publishing Corporation Dermatology Research and Practice*.

Cho, J. W., S. Y Cho., S. R. Lee., dan K. S. Lee. 2009. Onion Extract and *Quercetin* Induce Matrix Metalloproteinase-1 In Vitro And In Vivo. *International Journal of Molecular Medicine*.25: 347-352

Dajcs, J.J., M. S. Austin., G. D. Sloop., J. M. Moreau., E. B. H. Hume., H. W. . Thompson., F. M. McAleese., T. J. Foster., dan R. J. O'Callaghan. 2002. Corneal Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Strain Newman. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 43(4):1109-1115.

Danupratama, A. 2016. Faktor Risiko Kolonisasi *Staphylococcus aureus* Pada Petugas Kesehatan Di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Dartt, D. A, Dana R, D'Amore P, Niederkorn JY. 2011. Immunology, inflammation and disease of the eye. *USA: Elsevier*. pp. 3-4.

David, A. V. A., R. Arulmoli., dan S. Parasuraman. 2016. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev*. 10(20): 84-89.

Denwick, P. M. 2002. Natural Products: A Biosynthetic Approach. 2nd Edition. Inggris: John Wiley and Sons. 241-243

Ellis, J. S., D. J Paull., S. Dhingra., A. Khalili., M. Notara., S. Brocchini., dan P. T Khaw. 2009. Growth Factors and Ocular Scarring. *Ocular Repair and Regeneration Biology, UCL Institute of Ophthalmology*.

Eraslan, M., dan E. Toker. 2009. Mechanisms Of Corneal Wound Healing And Its Modulation Following Refractive Surgery. *Marmara Medical Journal*. 22 (2): 169-178.

Food and Drug Administration (FDA). 2011. VIGAMOX (moxifloxacin hydrochloride ophthalmic solution) 0.5% as base. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21598slr002_vigamox_lbl.pdf [Diakses pada 30 Oktober 2018].

Gwon, A. 2008. The Primate in Cataract/IOL Surgery. *Animal Models in Eye Research*. 205-208.

Hera. 2014. Efek Antiooksidan Ekstrak Etanol Bawang Bombay (*Allium cepa* L.) dengan Metode DPPH Secara Spektrofometri UV/Vis. *Skripsi*. Medan: Fakultas Farmasi UMN.

- Ilyas S. 2002. *Ilmu Penyakit Mata Edisi ke 2*. Jakarta: SagungSeto. 20: 4-6.
- Ilyas, S., dan Yulianti S.R. 2015. *Ilmu Penyakit Mata Edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit UI.
- Jaelani. 2007. *Khasiat Bawang Merah*. Yogyakarta: KANISIUS. pp. 34-35
- Jain, D. N., dan V.A. Kamble. 2017. Molecular characterization of Corneal Ulcers Causing *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 5(4):1419-1424.
- Jaisinghani, R. N. 2017. Antibacterial Properties of *Quercetin*. *Microbiology Research*. 8:6877.
- Janicijevic, K. M., S. Kocic., S. Radovanovic., S. Radevic., O. Mihailjevic., M. J. Petrovic. 2018. The Efficacy of Moxifloxacin in Patients with Bacterial Keratitis. *Vojnosanitetski Pregled*. 75 (2): 206-212.
- Kandalkar, A., A. Patel, S. Darade, dan D. Baviskar. 2010. Free Radical Scavenging Activity of *Eurphrbia Hirta* Linn. Leaves And Isolation of Active Flavonoid Myricitrin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. ISSN :0974-2441.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kim, S., Y. W. Park., E. Lee., S.W. Park., S. Park., H. Noh., J. W. Kim., J. K. Seong., dan K. Seo. 2015. Effect of Onion Extract on Corneal Haze Suppression After Air Assisted Lamellar Keratectomy. *The Japanese Society of Veterinary Science*. 78(3): 419-425.
- Lakhanpal, P., dan D. K Rai. 2007. *Quercetin*: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*. 2(2).
- Laukova, A., M. P. Simonova., L. Chrastinova., S. Gancarcikova., A. Kandricakova., I. Placha., M. Chrenkova., Z. Formelova., L. Ondruska., J. Scerboval., dan V. Stromfoval. 2018. Assessment of Lantibiotic type Bacteriocin Gallidermin application in Model Experiment with Broiler Rabbits. *International Journal of Animal Science*. 2(4): 1028.

- Lee. K.C., J. Dretzke., L. Grover., A. Logan., and N. Moiemmen. 2016. A systematic review of objective burn scar measurements. *Creative Commons Attribution 4.0 International License*.
- Lisi, S., R. Botta., M. Lemmi., S. Sellari-Franceschini., M. A. Altea1., E. Sisti., G. Casini., M. Nardi., C. Marocci., A. Pinchera, dan M. Marinò. 2011. *Quercetin* Decreases Proliferation of Orbital Fibroblast and Their Release of Hyaluronic Acid. *J Endocrinol Invest*. 34: 521-527.
- Maalik, A., F. A. Khan., A. Mumtaz1., A. Mehmood., S. Azhar., M. Atif1., S. Karim., Y. Altaf1., dan I. Tariq. 2014. Pharmacological Applications of *Quercetin* and its Derivatives: A Short Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 13 (9): 1561-1566.
- Malangi, L. P., M. S. Sangia., J. J. E. Paendong. 2012. Penentuan Kandungan Tanin dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Buah Alpukat (*Persea americana* Mill.). *JURNAL MIPA UNSRAT*. (1) 5-10.
- Marquart, M. M., dan R. O'Callaghan. 2013. Infectious Keratitis: Secreted Bacterial Proteins That Mediate Corneal Damage. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Ophthalmology*.
- Miller. D. 2008. Review of moxifloxacin hydrochloride ophthalmic solution in the treatment of bacterial eye infections. *Clinical Ophthalmology*. 2(1) 77-9.
- Narendratama, W. 2017. Referat Sikatriks Kornea. *Referat*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
- Oyewusi, J. A., Saba, A. B., Olukunle, J. O. 2015. Phytochemical, elemental and acute toxic effects of methanol extract of onion (*Allium cepa*) bulbs in Wistar albino rats experimentaly pre-exposed and rested for a week. *National Veterinary Research Institute (NVRI)*. 10: 65-74.
- Patil, B. S., L. M. Pike., dan K. S. Yoo. 1995. Variation in the *Quercetin* Content in Different Colored Onions (*Allium cepa* L.). *J Amer Soc Hort Sci*. 120(6):909-913.
- Pahal, V., U. Devi., dan K.S Dadhich. 2018. *Quercetin*, a secondary Metabolite Present in Metahanolic Extract of *Calendula Officinalis*, is a Potent Inhibitor of Peptide Deformylase, Undercaprenyl pyrophosphate synthase and DNA Primase Enzymes of *Staphylococcus aureus*: anin vitro and in silico result analysis. *MOJ Drug Design Development & Therapy*. 2 (4): 216-225.
- Pikula, M., M. E. Żebrowska., L. Pobłocka-Olech., M. Krauze-Baranowska., M. Sznitowska., dan P. Trzonkowski. 2013. Effect of Enoxaparin and Onion

Extract on Human Skin Fibroblast Cell Line – Therapeutic Implications For The Treatment Of Keloids. *Pharm Biol.* 52(2): 262–267.

Prasetyo., B. F. 2008, Aktivitas dan Uji Stabilitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pisang Ambon (*Musa Paradisiaca* Var *Sapientum*) dalam Proses Penyembuhan Luka Bakar Pada Mencit (*Mus Musculus Albinus*). *Disertasi*. Bogor: Sekolah Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor.

Prochazkova, D., Bousova I., Wilhelmova N. 2011. Antioxidant and Prooxidant Properties Of Flavonoids. *Fitoterapia Elsevier.* 82. 513–523

Pusat Penelitian Dan Pengembangan Peternakan Badan Penelitian Dan Pengembangan Pertanian Kementerian Pertanian. 2016. Penggunaan dan penanganan hewan coba rodensia dalam penelitian sesuai dengan kesejahteraan hewan. Bogor: Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian Kementerian Pertanian.

Rahayu, R., dan A. J. Wulan. 2016. Laki-laki 24 Tahun dengan Ulkus Kornea dan Prolaps Iris Oculi Dextra. *J Medula Unila.* 5 (2):81-85.

Roat, M. I. 2018. Corneal Ulcers. <https://www.msmanuals.com/professional/eye-disorders/corneal-disorders/corneal-ulcer> [Diakses pada 20 Oktober 2018].

Ronald M. 2004. Atlas Handbook of Microbiological Media Third Edition Volume 1. United States of America: CRC Press.

Samudera, S. M . 2017. Makalah Taksonomi Tumbuhan Tinggi Klasifikasi & Morfologi Bawang Bombai. *Makalah*. Surabaya: Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Biologi Universitas PGRI Adi Buana Surabaya.

Saraswati, F. N. 2015. L. P. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Limbah Kulit Pisang Kepok Kuning (*Musa balbisiana*) terhadap Bakteri Penyebab Jerawat (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, dan *Propionibacterium acne*). Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

Sasongko, A., R. W. Nugroho., C. E. Setiawan., I. W. Utami., M. D. Pusfitasari. 2017. Penentuan Total Fenol Ekstrak Umbi Bawang Dayak Hasil Ekstraksi Dengan Metode Ultrasound Assisted Extraction (UAE) dan Ultrasonic-Microwave Assisted Extraction (UMAE). *Jurnal Sains Terapan.* 3(2): 16-21.

Sharma, K., N. Mahato., dan Y. R. Lee. 2017. Systematic Study on Active Compounds as antibacterial and Antibiofilm agent in Aging Onions. *Journal of Food and Drug Analysis.* 26 :518-528.

- Sholihah, M., U. Ahmad., I. W. Budiastira. 2017. Aplikasi Gelombang Ultrasonik untuk Meningkatkan Rendemen Ekstraksi dan Efektivitas Antioksidan dan Kulit Manggis. *Jurnal Keteknik Pertanian*. 5(2): 161-168.
- Shrestha, H. 2013. A Plant Monograph of Onion (*Allium cepa*). <http://acepa.net76.net/Allium%20cepa.pdf>. [Diakses pada 30 Oktober 2018].
- Sitorius, R. S. 2018. *Buku Ajar Oftalmologi*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. ISBN: 978-979-496-907-6
- Tang, A., C. L. Balzli., A. R. Caballero., C. C. McCormick., S. D. Taylor, and R. J. O'Callaghan. 2012. *Staphylococcus aureus* Infection of the Rabbit Cornea Following Topical Administration. *Current Eye Research*. 37(12): 1075–1083.
- Vari, R., B. Scazzocchio., C. Giovanni., R. Masella. Chapter 119 - Extra Virgin Olive Oil Biophenols and mRNA Transcription of Glutathione-related Enzymes. *Academic Press*. 1095-1102.
- Vaughan, D. G., Biswell, R., dan Asbury T. 2009. *Ophthalmologi Umum Ed 14*. Jakarta: EGC.
- Waji, R.A., dan A. Sugrani. 2009. Makalah Kimia Organik Bahan Alam Flavonoid (*Quercetin*). *Makalah*. Makassar: Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Biologi.
- Wang, S., J. Yao., B. Zhou., J. Yang., M. T. Chaudry., M. Wang., F. Xiao., Y. Li., dan W. Yin. 2018. Bacteriostatic Effect of *Quercetin* as an Antibiotic Alternative In Vivo and Its Antibacterial Mechanism In Vitro. *Journal of Food Protection*. 81(1): 68-78.
- Weiner, G., 2012. American Academy of Ophthalmology. Confronting Corneal Ulcers. <http://www.aao.org/eyenet/article/confrontingcorneal-ulcers>. [Diakses pada 23 Oktober 2018].
- Wilson, S. L., A. J. E. Haj., dan Y. Yang. 2012. Control of Scar Tissue Formation in the Cornea: Strategies in Clinical and Corneal Tissue Engineering. *Journal of Functional Biomaterials*. 3: 642-687.
- Wirata, G. 2017. Ulkus Kornea. *Skripsi*. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Wuryanti., dan Murnah. 2009. Uji Ekstrak Bawang Bombay Terhadap Anti Bakteri Gram Negatif *Pseudomonas aeruginosa* dengan Metode Difusi Cakram. *Jurnal Sains & Matematika (JSM)*. 17 (3): 151-158.

LAMPIRAN

Lampiran 3.7 Dokumentasi Prosedur Penelitian

a. Proses Ekstraksi



Pengupasan Bawang Bombay



Pengeringan Bawang Bombay



Pengovenan Bawang Bombay



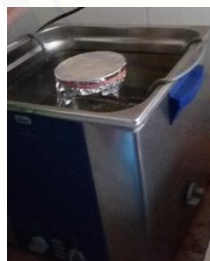
Blender Bawang Bombay



Pengayakan Bawang Bombay



Penimbangan Serbuk Bawang Bombay



Proses *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE)



Penyaringan hasil Ekstraksi



Proses rotary evaporasi

b. Proses Pembuatan Obat Tetes Mata



Proses Pembuatan DMSO 0,1%



Penimbangan Berat Ekstrak



Pencampuran Ekstrak dengan pelarut



c. Proses Pembuatan Suspensi Bakteri



Pengambilan bakteri pada media



Pencampuran dengan vortex



Sama dengan kekeruhan mc farland 0,5

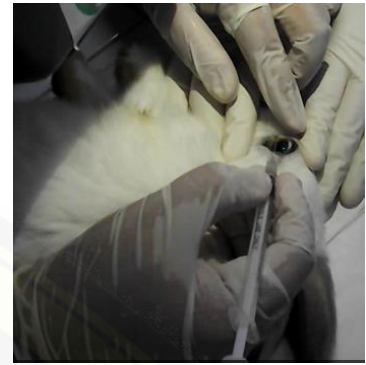
d. Proses Perlakuan pada Kelinci



Adaptasi Kelinci



Anestesi Kelinci



Injeksi intrastromal suspensi *Staphylococcus aureus*



Ulkus Kornea setelah Injeksi Intrastromal



Uji fluoresensi menunjukkan warna hijau karena adanya defek



Pengukuran luas jaringan parut hari ke-7

Lampiran 3.7.1 Lembar Persetujuan Etik Penelitian

 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :
fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA
Nomor : (266/H25.1.11/KE/2018

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

EFEK EKSTRAK BAWANG BOMBAY (*Allium cepa L.*) TERHADAP LUAS JARINGAN PARUT PADA KELINCI MODEL ULKUS KORNEA OLEH *Staphylococcus aureus*

Nama Peneliti Utama : Rana Salsabila
Name of the principal investigator

NIM : 152010101096

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 18-12-2018
Ketua Komisi Etik Penelitian


dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Lampiran 3.7.4 SOP Pembuatan Suspensi Bakteri *Staphylococcus aureus***Prosedur Pembuatan Suspensi *Staphylococcus aureus***

1. Kultur bakteri dilakukan dengan cara mengambil biakan murni dengan menggunakan ose kemudian ditanamkan pada media *tryptic soy agar* dengan cara digores.
2. Setelah itu diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam di dalam inkubator.
3. Suspensikan dalam tabung reaksi yang berisi 10 ml larutan NaCl 0,9% sampai didapatkan kekeruhan yang sama dengan larutan standard Mc. Farland sehingga didapatkan konsentrasi bakteri $1,5 \times 10^8$ CFU/ml.

Lampiran 3.7.5 Perhitungan Konsentrasi Ekstrak Bawang Bombay

<p>1,5% = 1500mg/100mL = 1,5g/100mL = 300mg/20mL</p>	<p>6 tetes/hari x 5 kelinci = 30 tetes/hari 30tetes/hari x 0,05 mL = 1,5 ml/hari 1,5ml/hari x 7 hari = 10,5 mL</p>
<p>3% = 3000mg/100mL = 3g/100mL = 600mg/20mL</p>	<p>6 tetes/hari x 5 kelinci = 30 tetes/hari 30tetes/hari x 0,05 mL = 2 mL/hari 1,5mL/hari x 7 hari = 10,5 mL</p>
<p>6% = 6000mg/100mL = 6g/100mL = 1200mg/20mL</p>	<p>6 tetes/hari x 5 kelinci = 30 tetes/hari 30tetes/hari x 0,05 mL = 2 mL/hari 1,5mL/hari x 7 hari = 10,5 mL</p>
<p>12% = 12000mg/100mL = 12g/100mL = 2400mg/20mL</p>	<p>6 tetes/hari x 5 kelinci = 30 tetes/hari 30tetes/hari x 0,05 mL = 2 mL/hari 1,5mL/hari x 7 hari = 10,5 mL</p>

Kebutuhan ekstrak bawang bombay:

$300\text{mg} + 600\text{mg} + 1200\text{mg} + 2400\text{mg} = 4500\text{mg} = 4,5 \text{ gram}$ ekstrak bawang bombay

Pembuatan Obat Tetes Mata Ekstrak Bawang Bombay:

1. Membuat pelarut dengan mencampur 0,1 ml DMSO dengan 100 ml akuades
2. Setelah itu campur ekstrak bawang bombay dengan berat sesuai konsentrasi yang dibutuhkan dengan pelarut sebanyak 20 ml menggunakan vortex.

Lampiran 3.7.7 SOP Alur Pembuatan Ulkus Kornea pada Kelinci

Prosedur Pembuatan Ulkus Kornea pada Kelinci

1. Anestesi sistemik kelinci dengan cara injeksi subkutan campuran xylazine 5mg/kgBB dan ketamine 44mg/kgBB diantara os.scapula (tulang belikat) menggunakan *dysposable syringe* dengan jarum ukuran 23G (Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian, 2016).
2. Tunggu sampai reflek pedal menghilang yakni dengan cara menyentuh bagian telapak kaki kelinci lalu dilihat apakah ada gerakan respon menarik kaki. Bila tidak ada respon menarik kaki maka reflek pedal negatif (Peeters *et al.*, 2014).
3. Setelah itu dilakukan anestesi topikal dengan cara meneteskan pantocaine 0,5% (5mg) sebanyak satu tetes (Aldebasi *et al.*, 2012).
4. Setelah anestesi sistemik dan topikal, injeksi intrastromal suspensi bakteri *Staphylococcus aureus* sebanyak 50 μ L (0,05mL) dengan konsentrasi $1,5 \times 10^8$ CFU/mL dengan menggunakan *dysposable insulin syringe* 30G (0,5 mL) (Aldebasi *et al.*, 2015).
5. Injeksi intrastromal ini dilakukan dengan kedalaman 0,2 mm pada sentral kornea.
6. Setelah itu, kornea kelinci dilukai dengan menggunakan jarum steril ukuran 30G sebanyak empat goresan (Tang *et al.*, 2012).
7. Perlukaan ini dilakukan dengan cara menggoreskan jarum steril 30G sedalam lapisan bowman kornea yakni 32-42 mikrometer/0,03-0,04 mm.
8. Penggoresan ini dilakukan pada sentral kornea sebanyak empat goresan paralel horizontal (giris *et al.*, 2003; Tsonis 2008).
9. Penilaian ulkus kornea dilakukan dengan uji fluoresensi yakni dengan meneteskan zat warna fluoresen sebanyak 1 tetes, irigasi dengan akuades sampai air mata tidak bewarna hijau. Ulkus kornea terjadi bila memberikan warna hijau yang menunjukkan adanya defek pada epitel kornea (Ilyas dan Yulianti, 2015; Wirata, 2017)

Anestesi subkutan xylazine 5 mg/kgbb dan ketamin 44mg/kgbb

Anestesi topikal dengan pantocaine 0,5 % sebanyak 1 tetes

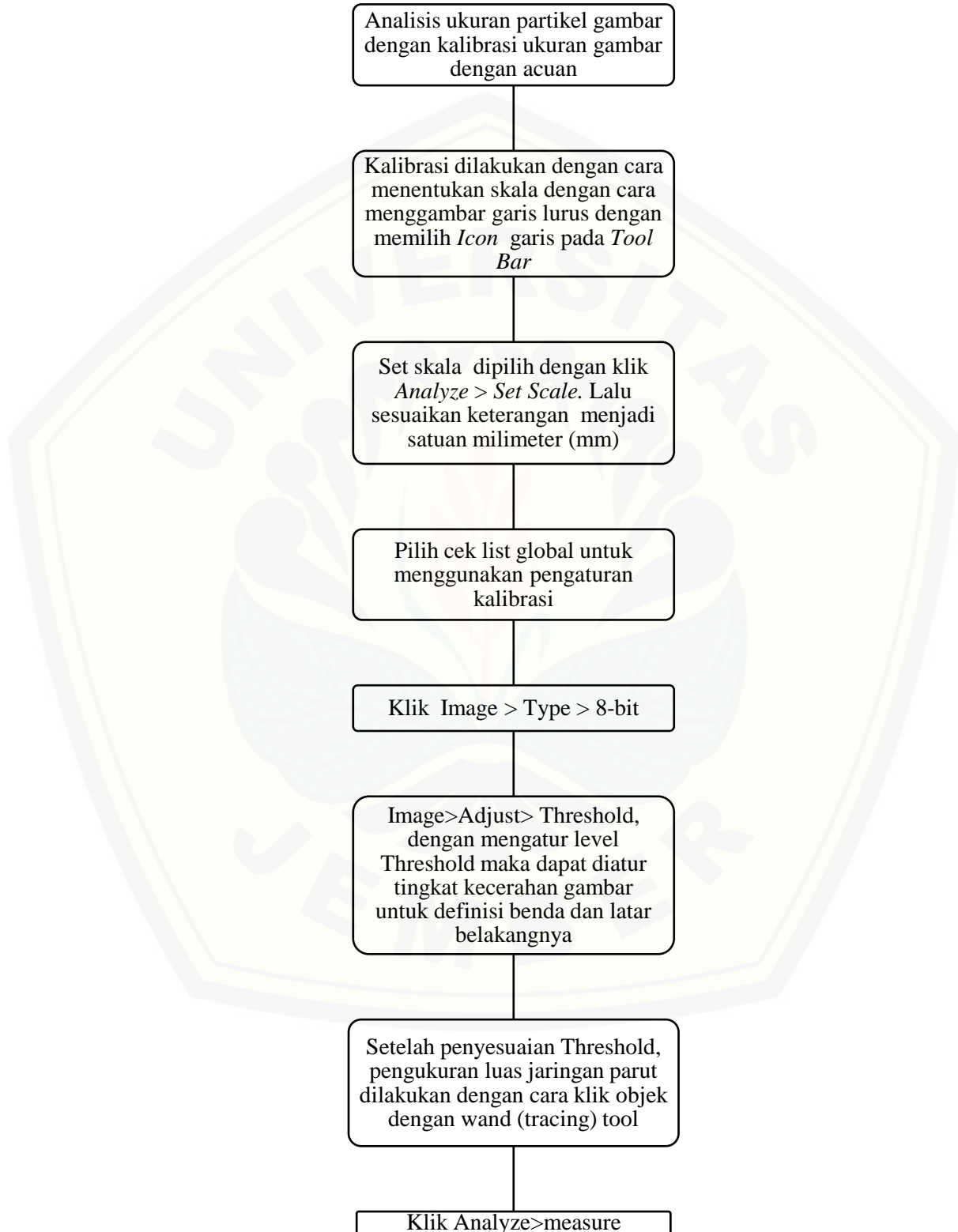
Injeksi intrastromal suspensi bakteri *staphylococcus aureus* sebanyak 50 mikroliter konsentrasi $1,5 \times 10^8$ CFU/ml

Penggoresan kornea kelinci dengan menggunakan jarum steril ukuran 30G sebanyak 4 goresan

Uji fluoresensi dengan meneteskan zat warna fluoresen sebanyak 1 tetes dan dilihat menggunakan *cobalt blue light*.

Ulkus kornea akan memberikan warna hijau pada uji fluorosensi yang menunjukkan adanya defek pada epitel kornea

Lampiran 3.7.10 SOP Alur Pengukuran Luas Jaringan Parut pada Kelinci dengan Image J



Lampiran 4.1 Lembar Rekomendasi Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Kalimantan 1/37 Kampus Tegal Boto. Telp. (0331) 337877, Fax (0331) 324446
Jember 68121.

REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 53 /H25.1.11/KBSI/2019

Komisi bimbingan Skripsi dan Ilmiah, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi yang berjudul :

EFEK EKSTRAK BAWANG BOMBAY (*Allium cepa L.*) TERHADAP LUAS JARINGAN PARUT PADA KELINCI MODEL ULKUS KORNEA OLEH *Staphylococcus aureus*

Nama Penulis : Rana Salsabila
NIM. : 152010101096
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan "BEBAS PLAGIASI"
Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 24 Januari 2019
Ketua Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah



Dr. Yunita Armiyanti, M.Kes
NIP. 19740604 200112 2 002

Lampiran 4.2 Hasil dan Uji Statistik Luas Jaringan Parut

No	Kelompok Perlakuan	Luas Jaringan Parut (mm ²)
1	K+ (Moksifloksasin HCl 0,5%)	2,42
2	K+ (Moksifloksasin HCl 0,5%)	2,8
3	K+ (Moksifloksasin HCl 0,5%)	1,96
4	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	8,29
5	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	7,1
6	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	11,21
7	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	4,16
8	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	5,85
9	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	6,42
10	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	4,93
11	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	4,1
12	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	5,54
13	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	16,72
14	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	14,1
15	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	18,78

Descriptives

	Kelompok	Statistic	Std. Error		
Luas Jaringan Parut	Kontrol Positif	Mean	2,3933	,24285	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1,3484	
			Upper Bound	3,4382	
		5% Trimmed Mean	.		
		Median	2,4200		
		Variance	,177		
		Std. Deviation	,42063		
		Minimum	1,96		
		Maximum	2,80		
		Range	,84		
		Interquartile Range	.		
		Skewness	-,284	1,225	
		Kurtosis	.	.	
		P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)		Mean	8,8667
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			3,6132	
	Upper Bound			14,1202	
5% Trimmed Mean	.				
Median	8,2900				
Variance	4,472				
Std. Deviation	2,11481				
Minimum	7,10				
Maximum	11,21				
Range	4,11				
Interquartile Range	.				
Skewness	1,136			1,225	
Kurtosis	.			.	
P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)				Mean	5,4767
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2,5570	
			Upper Bound	8,3964	
		5% Trimmed Mean	.		
		Median	5,8500		
		Variance	1,381		
		Std. Deviation	1,17534		
		Minimum	4,16		
		Maximum	6,42		
		Range	2,26		
		Interquartile Range	.		
		Skewness	-1,285	1,225	

	Kurtosis		.	.
P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	Mean		4,8567	,41731
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3,0611	
		Upper Bound	6,6522	
	5% Trimmed Mean		.	
	Median		4,9300	
	Variance		,522	
	Std. Deviation		,72280	
	Minimum		4,10	
	Maximum		5,54	
	Range		1,44	
	Interquartile Range		.	
	Skewness		-,452	1,225
	Kurtosis		.	.
	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	Mean		16,5333
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	10,7066	
		Upper Bound	22,3601	
5% Trimmed Mean			.	
Median			16,7200	
Variance			5,502	
Std. Deviation			2,34558	
Minimum			14,10	
Maximum			18,78	
Range			4,68	
Interquartile Range			.	
Skewness			-,356	1,225
Kurtosis			.	.

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Luas Jaringan Parut	Kontrol Positif	,192	3	.	,997	3	,895
	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	,274	3	.	,944	3	,545
	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	,291	3	.	,924	3	,468
	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	,207	3	.	,992	3	,832
	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	,198	3	.	,995	3	,868

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

	Levene				
	Statistic	df1	df2	Sig.	
Luas Jaringan Parut	Based on Mean	1,974	4	10	,175
	Based on Median	,921	4	10	,489
	Based on Median and with adjusted df	,921	4	5,746	,512
	Based on trimmed mean	1,894	4	10	,188

ANOVA

Luas Jaringan Parut					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	361,648	4	90,412	37,500	,000
Within Groups	24,110	10	2,411		
Total	385,758	14			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Luas Jaringan Parut

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Positif	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	-6,47333*	1,26780	,003	-10,6458	-2,3009
	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	-3,08333	1,26780	,184	-7,2558	1,0891
	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	-2,46333	1,26780	,356	-6,6358	1,7091
	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	-14,14000*	1,26780	,000	-18,3124	-9,9676
P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	Kontrol Positif	6,47333*	1,26780	,003	2,3009	10,6458
	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	3,39000	1,26780	,129	-,7824	7,5624
	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	4,01000	1,26780	,061	-,1624	8,1824
	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	-7,66667*	1,26780	,001	-11,8391	-3,4942
P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	Kontrol Positif	3,08333	1,26780	,184	-1,0891	7,2558
	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	-3,39000	1,26780	,129	-7,5624	,7824
	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	,62000	1,26780	,987	-3,5524	4,7924
	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	-11,05667*	1,26780	,000	-15,2291	-6,8842
P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	Kontrol Positif	2,46333	1,26780	,356	-1,7091	6,6358
	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	-4,01000	1,26780	,061	-8,1824	,1624
	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	-,62000	1,26780	,987	-4,7924	3,5524
	P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	-11,67667*	1,26780	,000	-15,8491	-7,5042

P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	Kontrol Positif	14,14000*	1,26780,000	9,9676	18,3124
	P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	7,66667*	1,26780,001	3,4942	11,8391
	P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	11,05667*	1,26780,000	6,8842	15,2291
	P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	11,67667*	1,26780,000	7,5042	15,8491

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Luas Jaringan Parut

Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Kontrol Positif	3	2,3933		
P3 (Ekstrak Bawang Bombay 6%)	3	4,8567	4,8567	
P2 (Ekstrak Bawang Bombay 3%)	3	5,4767	5,4767	
P1 (Ekstrak Bawang Bombay 1,5%)	3		8,8667	
P4 (Ekstrak Bawang Bombay 12%)	3			16,5333
Sig.		,184	,061	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.