



**PENGARUH BRIMONIDINE TOPIKAL TERHADAP
EKSPRESI RESEPTOR NMDA DAN DENSITAS SEL
GANGLION RETINA**

**Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik
Traumatika**

LAPORAN PENELITIAN TESIS

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

Oleh :

Rr. Widyastuti Pusparini

22040617320018

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

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN TESIS
PENGARUH BRIMONIDINE TOPIKAL TERHADAP
EKSPRESI RESEPTOR NMDA DAN DENSITAS SEL
GANGLION RETINA

**(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik
Traumatika)**

Disusun oleh :
Rr. Widyastuti Pusparini
22040617320018

Telah diuji dan dinyatakan memenuhi syarat untuk diterima pada 11 Januari 2023

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K)
NIP.198312022010122003

dr. Arief Wildan, MSi.Med,Sp.M(K)
NIP. 197304302006041

Penguji I,

Penguji II,

dr. Dina Novita, Sp.M(K)
NIP. 197811262010122002

dr. Arnila Novitasari Saubig, Sp.M(K)
NIP. 198311092015042001

Ketua Bagian
Ophthalmology FK UNDIP,

Ketua Program Studi
Ophthalmology FK UNDIP,

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

dr. Arief Wildan, MSi.Med,Sp.M(K)
NIP. 197304302006041

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Rr. Widyastuti Pusparini
NIM : 22040617320018
Alamat : Jl. Muara Mas Raya No. B-83, Semarang
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Departemen
Ophthalmology, Fakultas Kedokteran, Universitas
Diponegoro.
Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Brimonidine Topikal terhadap
Ekspresi Reseptor NMDA dan Densitas Sel Ganglion
Retina (Studi Eksperimental Opada Tikus Wistar Model
Neuropati Optik Traumatika)

Dengan ini menyatakan bahwa,

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

aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, Januari 2023

Yang membuat pernyataan,

Rr. Widyastuti Pusparini

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas rahmat dan karunia-Nya, beserta Rasulullah dan keluarga sucinya sehingga laporan penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Brimonidine Topikal terhadap Ekspresi Reseptor NMDA dan Densitas Sel Ganglion Retina Pada Neuropati Optik Traumatika” dapat diselesaikan guna memenuhi persyaratan dalam memperoleh keahlian di bidang Ophthalmology, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

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

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

menikuti PPDS I Ophthalmology di RSUP dr Kariadi Semarang.

4. Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2015-2019 : dr. Sri Inakawati, Msi.Med Sp.M(K) dan Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2020: dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K).
5. dr. Arief Wildan, Msi. Med, Sp.M(K), selaku pembimbing II dan Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2017-sekarang atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
6. dr. Maharani, Sp.M(K), selaku Ketua Bagian Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan penguji I atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
7. dr. Riski Prihatningtias, Sp. M (K) sebagai pembimbing I atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
8. dr. Dina Novitasari, Sp. M (K) sebagai penguji I atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
9. dr. Arnila Novitasari Saubig, Sp.M (K) sebagai dosen wali dan penguji II atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.
10. Staf pengajar Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.M(K); dr. Sri Inakawati, MSi.Med Sp.M(K); Dr. dr. Fifin Luthfia Rahmi, MS, Sp.M(K); dr. A. Kentar

Arimadyo Sulakso, MSi.Med Sp.M(K); Dr. dr. Trilaksana Nugroho, MKes. FISCAM, SP.M(K); dr. Fatimah Dyah Nur Astuti, MARS Sp.M(K); dr. Liana Ekowati, MSi.Med, Sp.M(K); dr. Dina Novita, Sp.M(K), dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K); dr. Wisnu Sadasih, Sp.M(K); dr. A. Rizal Fanany, Sp.M(K); dr. Andhika Guna Dharma, Sp.M(K); dr. Arnita Novitasari Saubig, Sp.M(K); dr. Raja Erinda S., Sp.M; dr. Satya Hutama Pragnanda, Sp.M(K); dan dr. Denti Puspasari, Sp.M yang telah berperan besar dalam memberikan ilmu, keterampilan, keteladanan, bimbingan, dan arahan selama penulis menempuh pendidikan.

11. Staf pengajar di rumah sakit jejaring: dr. Y. Priyo Triyono, Sp.M, dr. Sigit Arihandoko, Sp.M (RSUD dr. R. Soetrasno Rembang), dr. R. Adri Soebandiro, Sp.M dan dr. Serisa Irilla, Sp.M (RSUD Soeselo Slawi)
12. dr. Hermawan Sp.PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro beserta staff dan dr. Novan Adi Sp.PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Sebelas Maret beserta staff, yang telah membantu dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat.
13. Bp. Arif serta staff laboratorium hewan coba FK Universitas Diponegoro yang telah menyediakan tempat untuk pemeliharaan hewan coba, dan membantu penulis dalam melakukan perawatan dan pemeliharaan hewan coba selama proses pelaksanaan penelitian.
14. Teman sejawat PPDS I Ophthalmology angkatan Januari 2018 (Angkatan 69): TATG terkasih, dr.Teguh Setiawan, dr.Nadhila, dr. Noor Aminah, dr.Seia

Mahanani, dr.Ezra Margareth, serta Sobat Superindo tersayang, dr. Fransiska Banjarnahor dan dr. Salmah Alaydrus atas segala persahabatan, kerjasama, semangat, bantuan, dan dorongan moral selama proses pendidikan.

15. Rekan-rekan senior dan junior PPDS I Ophthalmology yang tidak dapat disebutkan satu persatu, atas segala kerjasama, bantuan dan semangat selama penulis menyelesaikan proses pendidikan.
16. Staf medis dan paramedis, Bapak Andi, Ibu Intan, Ibu Andien, Ibu Djumronah, Bapak Yani. Bapak Eko, Ibu Dwi, Ibu Yuli, Ibu Nur, Ibu Hera, Ibu Maret, Ibu Ainun, dan lain-lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu di Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,atas bantuan dan kerjasamanya selama menjadi residen.
17. Staf administrasi Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bapak Sugeng Riyadi, Bapak Sem Jumbana, Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma, Bapak Indi, Bapak Bimo atas kerjasama dan dukungan selama penulis menjadi residen.
18. Perawat dan paramedik RSUD dr. R. Soetrasno Rembang (Bapak Praniti, Bapak Sudianto), RS NasionalDiponegoro (Ibu Nisa) dan Puskesmas Gunung Pati atas bantuan dan kerjasamanya.
19. Kedua orang tua Ir. R. Djafar Prasmono, Sp.KJ dan Ibu AKBP (purn) Wiwit Sugiarti, papa mertua, Abu Bakar Alkaf, mama mertua Salmah, serta suami tercinta dr. Rizki Yulianto, Sp. BS, kedua anak terkasih Muhammad Alif Uthman Raiq dan Kayla Fatima Alkaf, adik R. Aditya Nindya Nugraha, dan seluruh keluarga besar yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa

telah memberikan doa, dorongan, semangat, bantuan moril dan material kepada penulis.

20. Seluruh pasien yang penulis temui selama menempuh pendidikan spesialis. Kerelaan dan kepercayaan yang diberikan kepada penulis telah menjadikan anda sebagai guru dan pengalaman paling berharga.

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

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

Semarang, Januari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAN.....	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
Abstrak.....	xvi
<i>Abstract</i>	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.2.1 Rumusan Masalah Umum.....	6
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan	7
1.4.2 Manfaat bagi Klinisi	7
1.4.3 Manfaat bagi Penelitian Selanjutnya	8
1.5 Orisinalitas Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Anatomi Nervus Optikus dan Sel Ganglion Retina	10
2.1.1 Anatomi Nervus Optikus	10
2.1.1 Anatomi Retina	13
2.1.3 Sel Ganglion Retina	15
2.2 Reseptor NMDA	16

2.3 Neuropati Optik Traumatika	19
2.4 Terapi Neuropati Optik Traumatika.....	25
2.5 Brimonidine	27
2.6 Farmakokinetik Brimonidine	28
2.7 Hewan Coba.....	31
2.7.1 Model Hewan Coba	31
2.7.2 Konversi Umur dan Dosis Hewan Coba.....	34
2.8 Kerangka Teori	36
2.9 Kerangka Konsep.....	37
2.10 Hipotesis.....	37
2.10.1 Hipotesis Mayor.....	37
2.10.2 Hipotesis Minor	38
BAB III METODE PENELITIAN	39
3.1 Rancangan dan Ruang Lingkup Penelitian	39
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	40
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	41
3.3.1 Populasi Penelitian.....	41
3.3.2 Sampel Penelitian.....	41
3.3.2.1 Kriteria Inklusi	41
3.3.2.2 Kriteria Eksklusi.....	41
3.3.3 Besar Sampel	41
3.4 Variabel Penelitian.....	42
3.4.1 Variabel Bebas	42
3.4.2 Variabel Terikat	42
3.5 Definisi Operasional	43
3.6 Alat dan Bahan	44
3.6.1 Alat.....	44
3.6.2 Bahan	45
3.7 Cara Kerja	46
3.8 Analisis Data	47
3.9 Etika Penelitian	48

3.10 Alur Penelitian	49
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	50
4.1 Hasil Penelitian	50
4.2 Pembahasan.....	56
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	62
5.1 Simpulan	62
5.2 Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....	64
LAMPIRAN	74

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian ini	8
Tabel 2 Konversi dosis hewan coba berdasarkan Km manusia.....	35
Tabel 3 Definisi operasional	43
Tabel 4 Uji ICC ekspresi reseptor NMDA	51
Tabel 5 Uji ICC densitas sel ganglion retina	51
Tabel 6 Uji <i>Mann Whitney</i> ekspresi reseptor NMDA	52
Tabel 7 Uji normalitas <i>Shapiro Wilk</i> densitas sel ganglion retina.....	55
Tabel 8 Uji <i>independent T-test</i> densitas sel ganglion retina	55
Tabel 9 Analisis korelasi <i>Spearman Rank</i> IHK terhadap HE.....	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Potongan histologi nervus optikus	11
Gambar 2 Anatomi <i>optic nerve head</i>	12
Gambar 3 Lapisan retina.....	14
Gambar 4 Skema koneksi neuronal retina dan sel.....	16
Gambar 5 Mekanisme eksitotoksisitas seluler.....	25
Gambar 6 Hewan coba model neuropati optik traumatika	32
Gambar 7 Kerangka teori.....	36
Gambar 8 Kerangka konsep.....	37
Gambar 9 Rancangan penelitian	39
Gambar 10 Alur penelitian	49
Gambar 11 Pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan IHK.....	52
Gambar 12 Penilaian densitas sel ganglion retina kelompok perlakuan	53
Gambar 13 Penilaian densitas sel ganglion retina kelompok kontrol.....	54

DAFTAR SINGKATAN

NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
AAO	: <i>American Academy of ophtalmology</i>
RNFL	: <i>retinal nerve fiber layer</i>
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
RGC	: <i>retina ganglion cell</i>
ONH	: <i>Optic Nerve Head</i>
GCL	: <i>Ganglion cell layer</i>
Ca ²⁺	: ion kalsium
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
GLAST	: transporter glutamat/ transporter aspartat
EAAC1	: pembawa asam amino rangsang 1
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
NOS	: <i>nitric oxide species</i>
CPP32	: <i>caspase-3</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
ADP	: <i>adenosine diphosphate</i>
MTP	: <i>mitochondria transition pores</i>
IONTS	: <i>The International Optic Nerve Trauma Study</i>
CRASH	: <i>Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
ONC	: <i>optic nerve crush</i>
IL	: <i>interleukin</i>
TNF α	: <i>tumour necrosis factor α</i>
BDNF	: <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
ERK	: <i>extracellular signal-regulated kinases</i>
IHK	: imunohistokimia
HE	: <i>hematoxylin-eosin</i>
GFAP	: <i>glial fibrillary acidic protein</i>

**PENGARUH PEMBERIAN BRIMONIDINE TOPIKAL TERHADAP
EKSPRESI RESEPTOR NMDA DAN DENSITAS SEL GANGLION
RETINA**

Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika

ABSTRAK

Pendahuluan

Neuropati optik traumatika adalah gangguan fungsi visual yang terjadi akibat cedera akut pada saraf optik. Cedera saraf optik menyebabkan terjadinya iskemia pada sel ganglion retina yang akan menginduksi jalur eksitotoksitas dan apoptosis sel. Brimonidine merupakan alfa 2-reseptor agonis yang berperan sebagai neuroprotektor dalam jalur eksitotoksitas glutamat pada sel ganglion retina. Brimonidine menyebabkan modulasi reseptor NMDA yang terkait dengan glutamat sehingga mencegah terjadinya apoptosis sel ganglion retina.

Tujuan

Membuktikan pengaruh pemberian brimonidine topikal terhadap ekspresi reseptor NMDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika

Metode

Pembuatan tikus model neuropati optik traumatika dilakukan dengan menggunakan metode *optic nerve crush*. Kelompok perlakuan diberikan brimonidine topikal 0.15% 1 tetes/12 jam selama 14 hari. Ekspresi reseptor NMDA dinilai dengan pengecatan imunohistokimia dan densitas sel ganglion retina dinilai dengan pengecatan *Hematoxylin-eosin*. Analisis statistik dilakukan untuk menilai korelasi antar ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina

Hasil

Ekspresi reseptor NMDA kelompok perlakuan lebih rendah daripada kelompok kontrol dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,002$). Densitas sel ganglion retina kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,032$). Terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi reseptor NMDA dengan densitas sel ganglion retina pada kelompok perlakuan

($p=0,035$) dengan arah korelasi negatif kuat ($r= -0,611$)

Kesimpulan

Pemberian brimonidine topikal pada tikus wistar model neuropati optik traumatika dapat menekan ekspresi reseptor NMDA sehingga dapat mempertahankan densitas sel ganglion retina pada tikus model tersebut.

Kata kunci : reseptor NMDA, eksitotoksisitas glutamat, brimonidine, densitas sel ganglion retina, neuropati optik traumatika.

**EFFECT OF TOPICAL BRIMONIDINE ON NMDA RECEPTOR
EXPRESSION AND RETINA GANGLION CELL DENSITY
(Experimental Study in Wistar Rat Model of Traumatic Optic Neuropathy)**

Abstract

Background

Traumatic optic neuropathy is a disorder of visual function that occurs as a result of acute injury to the optic nerve. Optic nerve injury causes ischemia in retinal ganglion cells which will induce excitotoxicity pathways and cell apoptosis. Brimonidine is an alpha 2-receptor agonist that acts as a neuroprotector in the glutamate excitotoxicity pathway in retinal ganglion cells. Brimonidine causes modulation of NMDA receptors associated with glutamate thereby preventing retinal ganglion cell apoptosis

Objective

To prove the effect of topical brimonidine on NMDA receptor expression and retinal ganglion cell density in a rat model of traumatic optic neuropathy

Methods

Making rat models of traumatic optic neuropathy was carried out using the optic nerve crush method. The treatment group was given topical brimonidine 0.15% 1 drop/12 hours for 14 days. NMDA receptor expression was assessed by immunohistochemical staining and retinal ganglion cell density was assessed by Hematoxylin-eosin staining. Statistical analysis was performed to assess the correlation between NMDA receptor expression and retinal ganglion cell density

Results

The expression of NMDA receptors in the treatment group was lower than the control group with a significant difference ($p=0.002$). The density of retinal ganglion cells in the treatment group was higher than the control group with a significant difference ($p=0.032$). There was a significant correlation between NMDA receptor expression and retinal ganglion cell density in the treatment group ($p=0.035$) with a strong negative correlation ($r= -0.611$)

Conclusion

Topical administration of brimonidine to the Wistar rat model of traumatic optic neuropathy can suppress NMDA receptor expression so that it can maintain the density of retinal ganglion cells in the rat model.

Keywords

NMDA receptors, glutamate excitotoxicity, brimonidine, retinal ganglion cell density, traumatic optic neuropathy