



**PENGARUH PENAMBAHAN RESVERATROL ORAL
TERHADAP EKSPRESI *MAMMALIAN TARGET OF
RAPAMYCIN* DAN KETEBALAN DEPOSIT MATRIKS
EKSTRASELULER *TRABECULAR MESHWORK***

**Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Yang Diberikan *Dexamethasone*
Topikal**

**LAPORAN PENELITIAN
TESIS**

Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Ophthalmology

Oleh:

Gusti Zidni Fahmi

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

2023

**LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN PENELITIAN TESIS**

**PENGARUH PENAMBAHAN RESVERATROL ORAL
TERHADAP EKSPRESI *MAMMALIAN TARGET OF
RAPAMYCIN* DAN KETEBALAN DEPOSIT MATRIKS
EKSTRASELULER *TRABECULAR MESHWORK***

**Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Yang Diberikan *Dexamethasone*
Topikal**

Disusun Oleh :

**Gusti Zidni Fahmi
22040618310007**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 18 Januari 2023 dan
dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Mengetahui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

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

Penguji I,

Penguji II,

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

dr. Wisnu Sadasih, Sp.M(K)
NIP. 198207252014122004

**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. 197304302006041002

ABSTRAK

Pendahuluan : Kortikosteroid merupakan obat yang secara struktural dan farmakologis mirip dengan hormon kortisol endogen. Peningkatan tekanan intraokular (TIO) dapat terjadi sebagai efek samping dari terapi kortikosteroid dan dapat menyebabkan *steroid induced glaucoma* (SIG). **Regulasi jalur proteolitik intraseluler, yaitu autofagi pada *trabecular meshwork* terlibat dalam onset dan perkembangan glaukoma.** *Dexamethasone* menghambat jalur biogenesis *autophagosome*. Resveratrol menginduksi autofagi dengan cara menurunkan aktifitas *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR).

Tujuan : Membuktikan pengaruh penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1 % topikal.

Metode : Tikus Wistar dibagi ke dalam 2 kelompok. Kelompok perlakuan diberikan *dexamethasone* 0,1 % topikal 4x1 tetes/hari bersamaan dengan penambahan resveratrol oral 20 mg/KgBB/24 jam selama 4 minggu. Ekspresi mTOR *trabecular meshwork* diperiksa dengan pengecatan IHK dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* diperiksa dengan pengecatan HE. Analisis *Mann-Whitney* untuk data ekspresi mTOR *trabecular meshwork* dan analisis *independent T-Test* untuk data ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork*. Korelasi antara kedua variable dianalisis dengan *Spearman rank*.

Hasil : Ekspresi mTOR *trabecular meshwork* kelompok perlakuan lebih rendah dengan rerata $6,43 \pm 0,54$ daripada kontrol $7,71 \pm 0,49$ dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,004$). Ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* kelompok perlakuan lebih tipis dengan rerata $2,29 \pm 0,33 \mu\text{m}$ daripada kontrol $2,87 \pm 0,24 \mu\text{m}$ dengan perbedaan yang signifikan ($p=0,003$). Terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi mTOR *trabecular meshwork* dengan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* dengan nilai $p = 0,018$ dan arah korelasi positif kuat dengan nilai $r = 0,622$.

Simpulan : Penambahan resveratrol oral pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1 % topikal berpengaruh terhadap ekspresi mTOR dan Ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork*. Ekspresi mTOR *trabecular meshwork* lebih rendah dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* lebih tipis pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

Kata Kunci : *Steroid Induced Glaucoma*, **Autofagi**, matriks ekstraseluler, *trabecular meshwork*, Resveratrol, mTOR.

ABSTRACT

Introduction: Corticosteroids are drugs that are structurally and pharmacologically similar to the endogenous hormone cortisol. Increased intraocular pressure (IOP) can occur as a side effect of corticosteroid therapy and can cause steroid induced glaucoma (SIG). Regulation of intracellular proteolytic pathways, namely autophagy in the trabecular meshwork is involved in the onset of and glaucoma development. Dexamethasone inhibits the autophagosome biogenesis pathway. Resveratrol induces autophagy by reducing the activity of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR).

Purpose: Proving the effect of adding oral resveratrol on mTOR expression and thickness of trabecular meshwork extracellular matrix deposits in Wistar rats given topical dexamethasone.

Method: Wistar rats were divided into 2 groups. The treatment group was given dexamethasone 0.1% topically 4x1 drops/day along with the addition of 20 mg/KgBW/24 hours of oral resveratrol for 4 weeks. Trabecular meshwork mTOR expression was examined by IHK staining and the thickness of trabecular meshwork extracellular matrix deposits was examined by HE staining. Mann-Whitney analysis for trabecular meshwork mTOR expression data and independent T-Test analysis for trabecular meshwork extracellular matrix deposit thickness data. The correlation between the two variables was analyzed using Spearman rank.

Results: The expression of mTOR trabecular meshwork in the treatment group was lower with a mean of 6.43 ± 0.54 compared to the control 7.71 ± 0.49 with a significant difference ($p=0.004$). The thickness of the trabecular meshwork extracellular matrix deposits in the treatment group was thinner with an average of $2.29 \pm 0.33 \mu\text{m}$ than the control $2.87 \pm 0.24 \mu\text{m}$ with a significant difference ($p=0.003$). There is a significant correlation between trabecular meshwork mTOR expression and the thickness of trabecular meshwork extracellular matrix deposits with a p value = 0.018 and a strong positive correlation direction with a value of $r = 0.622$.

Conclusion: The addition of oral resveratrol to Wistar rats given topical 0.1% dexamethasone effected mTOR expression and thickness of trabecular meshwork extracellular matrix deposits. Trabecular meshwork mTOR expression was lower and the thickness of trabecular meshwork extracellular matrix deposits was thinner in the treatment group than in the control group.

Keywords: Steroid Induced Glaucoma, Autophagy, extracellular matrix, trabecular meshwork, Resveratrol, mTOR.