

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Degenerasi makula terkait usia atau *Age-related Macular Degeneration* (AMD) adalah gangguan degeneratif progresif pada makula, bersifat kronis, dan mempengaruhi individu yang lebih tua. Penyakit ini menyerang makula sehingga dapat menyebabkan gangguan penglihatan sentral secara gradual dan dapat mengakibatkan kebutaan yang bersifat irreversible bila tidak ditangani secara baik. Pada AMD terdapat kelainan pada fotoreseptor, epitel pigmen retina, membran *Bruch* dan kompleks koroid yang mengakibatkan atrofi geografis sampai dengan neovaskularisasi.<sup>1,2</sup>

Degenerasi makula akibat usia adalah penyebab kebutaan paling umum pada populasi dengan usia di atas 50 tahun di negara maju dan angka kebutaan 8,7% dari semua kebutaan di seluruh dunia. Pada tahun 2015, AMD menjadi penyebab terbesar ketiga penurunan visus sedang dan berat (3,9%). Prevalensi global AMD diperkirakan mencapai 196 juta individu dan beban penyakit ini diproyeksikan meningkat sebesar 40%, menjadi 288 juta pada tahun 2040.<sup>3,4,5</sup> Belum ada data mengenai prevalensi AMD di Indonesia, namun berdasarkan survei *Rapid Assessment of Avoidable Blindness* tahun 2013-2017 kelainan segmen posterior termasuk retina selain glaukoma merupakan penyebab kebutaan terbanyak kedua (6,1%) di Indonesia.<sup>5</sup>

. Beberapa faktor risiko berkembangnya AMD telah diketahui yaitu

usia, merokok, faktor genetik, dan paparan cahaya matahari. Peran paparan cahaya matahari ditunjukkan dalam berbagai studi epidemiologi.<sup>6,7</sup> Salah satu faktor risiko dalam patogenesis degenerasi AMD adalah paparan cahaya biru. Cahaya biru merupakan salah satu dari spektrum cahaya yang dihasilkan matahari dan lebih terlibat dalam induksi penyakit AMD.<sup>7</sup>

Cahaya adalah radiasi elektromagnetik yang terdiri dari partikel elektromagnetik foton yang bergerak dalam gelombang yang memancarkan energi dengan berbagai jangkauan dan kekuatan. Cahaya biru adalah pita energi tertinggi dari spektrum yang terlihat yaitu dengan panjang gelombang 380 hingga 500 nm. Cahaya biru melewati kornea dan lensa kemudian mencapai retina. Cahaya biru menyebabkan stres oksidatif yang mengarah pada kerusakan sel fotoreseptor, yang memproses cahaya untuk penglihatan.<sup>8</sup> Perkembangan perangkat elektronik (komputer, handphone dan televisi) dan beragam produk pencahayaan telah menyebabkan peningkatan insidensi *light induced photochemical eye* dan menjadi penyebab utama kesehatan mata di masyarakat.<sup>9</sup>

Cahaya biru, dengan energi yang relatif tinggi, dapat menyebabkan kerusakan fotokimia yang tidak dapat diperbaiki pada jaringan mata, diantaranya adalah mata kering, glaukoma, keratitis, dan kelainan retina.<sup>10</sup> Prevalensi penyakit mata kering khususnya pada pengguna komputer, pada suatu meta-analisis dari 11.365 orang, prevalensi keseluruhan 49,5%, berkisar antara 9,5% hingga 87,5%.<sup>11</sup> Pada populasi kurang dari 20 tahun yang terpapar cahaya biru, dilaporkan memiliki 20% peningkatan risiko kerusakan fotokimia

retina dibandingkan dengan mata pada orang berusia 60-an.<sup>12</sup> Sebuah studi menunjukkan masyarakat usia 16-60 tahun menghabiskan waktu 6 jam 57 menit untuk melihat layar monitor pada tahun 2021, dimana sebagian besar waktu dihabiskan untuk menatap layar monitor *smartphone*. Di Indonesia waktu yang digunakan untuk melihat layar monitor lebih tinggi daripada rata-rata dunia, yaitu 8 jam 37 menit.<sup>13</sup> Sebuah studi menunjukkan bahwa waktu anak-anak untuk menatap layar semenjak pandemi mengalami peningkatan secara signifikan.<sup>14</sup>

Cahaya biru juga dihasilkan oleh sumber buatan yang sangat bervariasi dalam distribusi spektralnya, terutama dari teknologi *Light-emitting diode* (LED).<sup>8</sup> *Light-emitting diode* adalah salah satu teknologi penting yang dapat menggantikan lampu konvensional. Keunggulan LED dibandingkan teknologi lain adalah konsumsi energi yang rendah dan tahan lama. Saat ini, teknologi LED digunakan di dalam layar komputer, tablet, *smartphone*, televisi dan digunakan untuk memberikan penerangan di lingkungan industri dan komersial.<sup>10,15,16</sup> Cahaya dengan panjang gelombang antara 400 sampai dengan 500 nm (cahaya biru) dapat mencapai retina.<sup>17</sup> Paparan jangka pendek (hingga sekitar 12 jam) terhadap cahaya biru yang relatif intens, dapat menghasilkan kerusakan pada tingkat RPE (*blue light hazard*).<sup>10,15,18</sup>

Jaringan retina sebagai tempat pencitraan visual dan pemfokusan cahaya merupakan jaringan yang rentan terhadap kerusakan fotokimia. Retina melakukan metabolisme dan berfungsi dalam kondisi hiperoksik, segmen luar fotoreseptor banyak mengandung molekul fotosensitizer dan asam lemak tak

jenuh ganda.<sup>9</sup> Paparan cahaya biru yang berlebihan pada mata cenderung menyebabkan serangkaian perubahan, seperti stres oksidatif, kerusakan mitokondria dan DNA serta, inflamasi.<sup>10</sup> Kerusakan retina yang diinduksi cahaya biru dapat memicu degenerasi makula terkait usia (AMD), yang merupakan penyebab utama penurunan penglihatan dan kebutaan pada orang tua. Degenerasi retina pada AMD berpengaruh terutama pada lapisan *outer nuclear layer* (ONL) retina.<sup>9,15</sup>

Cahaya biru meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) intraseluler dan menginduksi stress oksidatif. *Reactive Oxygen Species* yang berlebihan merangsang mitokondria fission dengan meningkatnya ekspresi protein mitosis mitokondria *dyamin-related protein 1* (Drp1) dan menurunkan ekspresi *mitofusin-2* (Mfn2).<sup>10</sup> Cahaya biru juga dapat mengganggu homeostasis kalsium mitokondria, merusak trans membran dan meningkatkan permeabilitas membran mitokondria. Sitokrom C dan faktor penginduksi apoptosis 1 (Apaf-1) di mitokondria dilepaskan ke dalam sitoplasma, mengaktifkan prekursor Caspase-3, Caspase-6, dan Caspase-7 melalui kaskade Caspase. Protein caspase yang teraktivasi memainkan peran penting dalam apoptosis sel.<sup>10</sup> Paparan cahaya biru dapat merusak *Outer Nuclear Layer* (ONL) sebelum lapisan lain seperti yang dilaporkan sebelumnya.<sup>16</sup> Secara keseluruhan, hilangnya lapisan retina juga ditunjukkan oleh peningkatan pembelahan *Poly-ADP-Ribose Polymerase* (PARP), yang diinduksi oleh caspase-3, pada retina yang terpapar cahaya biru.<sup>16</sup> Paparan cahaya biru dapat mengakibatkan vakuolisasi di RPE, sel piknotik dengan kromatin terkondensasi di ONL, dan pembengkakan sel

pada segmen bagian dalam ONL dan fotoreseptor. Ketebalan ONL berkurang secara signifikan sebesar 35% pada 7 hari setelah paparan cahaya biru.<sup>19</sup>

*Nuclear factor erythroid-2-related factor 2* (Nrf2), berperan penting sebagai antioksidan retina dan respon untuk detoksifikasi.<sup>9</sup> *Nuclear factor erythroid-derived-2-like 2* berikatan dengan *antioxidant responsive element* (ARE) yang kemudian berperan sebagai jalur antioksidan esensial yang berperan penting dalam berbagai penyakit, termasuk AMD.<sup>20</sup> Dalam keadaan normal, Nrf2 ditekan oleh protein represornya, *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1), dan distabilkan dalam sitoplasma. Namun, ketika sel mengalami beberapa rangsangan, seperti bahan kimia, elektrofilik dan stress oksidatif, Nrf2 terpisah dari Keap1 dan mentranslokasi ke nukleus dan berikatan dengan ARE sehingga mengatur detoksifikasi fase II yang dimediasi ARE dan ekspresi enzim antioksidan, termasuk diantaranya *heme oxygenase-1* (HO-1), *glutamate cysteine ligase* (GCL) dan NAD (P)H: *quinone oxidoreductase 1* (NQO1).<sup>21,22</sup>

NAD(P)H :*quinone oksidoreduktase -1* diekspresikan di beberapa jaringan, dan ekspresinya di atur oleh *antioxidant response element* (ARE) baik pada kondisi basal dan selama kondisi stress oksidatif. NAD(P)H :*quinone oksidoreduktase -1* mengandung sekuens ARE pada regio promotor dan diregulasi oleh Nrf2. *Nuclear factor erythroid-2-related factor 2* berikatan dengan ARE dan meregulasi ekspresi serta induksi NQO1. Ekspresi gen NQO1 diinduksi oleh ekspresi enzim detoksifikasi lainnya terhadap respons antioksidan, xenobiotics, elektrofilik, logam berat dan radiasi.<sup>23</sup> NAD(P)H

*quinone oksidoreduktase -1* adalah salah satu enzim yang paling signifikan dalam pertahanan seluler karena dapat mendetoksifikasi kuinon reaktif menjadi bentuk hidrokuinon yang tidak toksik.<sup>24</sup>

Beberapa literatur menunjukkan bahwa NQO-1 berperan sebagai antioksidan, dengan menurunkan kuinon yang selanjutnya dapat membantu membrane seluler melawan kerusakan oksidatif.<sup>23</sup> NAD(P)H :*quinone oksidoreduktase -1* adalah enzim sitosolik *xenobiotic* yang mengkatalisis kuinon eksogen dan endogen dengan menggunakan flavin adenin dinukleotida (FAD) sebagai kofaktor. NAD(P)H :*quinone oksidoreduktase -1* adalah enzim yang dikendalikan oleh jalur Nrf2/Keap1. Aktivitas antioksidan yang ditunjukkan oleh enzim NQO-1 dapat menggambarkan stress oksidatif pada suatu jaringan. Peningkatan atau penurunan level NQO-1 berhubungan dengan peningkatan dan penurunan terhadap stress oksidatif.<sup>23</sup> Stress oksidatif akan mengaktifasi protein caspase-3 yang berperan dalam apoptosis sel<sup>10</sup>. NAD(P)H :*quinone oksidoreduktase -1* juga memiliki peranan dalam mengurangi apoptosis sel dan mempertahankan ketebalan sel retina. Peranan NQO-1 pada penyakit AMD ditunjukkan pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sachdeva et al, pada sel RPE yang diberikan paparan stress oksidatif (model AMD) menunjukkan peningkatan ekspresi GCL, HO-1 dan NQO-1 sebanyak 2 kali lipat, 9 kali lipat dan 10 kali lipat yang mengindikasikan adanya stimulasi aktivitas Nrf2 terhadap stress oksidatif yang diinduksi secara farmakologis.<sup>25</sup> Enzim antioksidan NQO1 meningkat pada degenerasi RPE sebagai respon terhadap peningkatan ROS, yang salah satunya disebabkan oleh paparan cahaya

biru.

Pada manusia, pigmen makula, yang terdiri dari lutein dan zeaxanthin, merupakan perlindungan alami dari cahaya biru, dan dapat ditingkatkan melalui peningkatan asupan dari makanan atau suplemen makanan. Nutrisi ini dikaitkan dengan risiko AMD dan katarak yang lebih rendah.<sup>8</sup> *Multi center randomized controlled AREDS trial* menunjukkan bahwa pemberian antioksidan dosis tinggi dengan vitamin C, E, lutein, dan *zinc* mengurangi progresivitas *dry* AMD menjadi *wet* AMD atau *advanced* AMD. Namun, hasil *in vitro* mengungkapkan bahwa fukosantin menunjukkan bioaktivitas yang lebih baik daripada lutein, zeaxanthin, dan antosianin blueberry dalam menghambat ekspresi berlebihan faktor pertumbuhan vaskuler endotel, menghambat proses penuaan, meningkatkan fungsi fagositik, dan mengurangi ROS intraseluler dalam sel RPE.<sup>26,27</sup>

Fukosantin secara signifikan menghambat ROS, mengurangi konsentrasi *malondialdehid* (MDA), meningkatkan laju metabolisme mitokondria pada sel RPE dan menghambat atrofi mikrovili apikal yang diinduksi stres oksidatif.<sup>26</sup> Fukosantin dapat melindungi sel retina dari degenerasi akibat stres oksidatif dan penurunan apoptosis sel fotoreseptor pada model hewan degenerasi retina. Fukosantin dapat menghambat atrofi mikrovili apikal pada sel RPE retina, sehingga mencegah atrofi retina akibat degenerasi yang disebabkan oleh paparan cahaya biru. Suatu studi menunjukkan bahwa pemberian fukosantin meningkatkan ekspresi HO-1 dan NQO-1 dengan menginduksi protein sitoprotektif melalui sistem Nrf2/ARE. Pada penelitian

tersebut disebutkan bahwa fukosantin menginduksi akumulasi protein nuklear Nrf2 dan menginduksi enzim antioksidan dan biotransferase fase II termasuk HO-1, NQO-1 pada sel *murine embryonic hepatic*.<sup>22</sup> Mekanisme fukosantin mengaktifkan Nrf2/ARE melalui aktivitas pro-oksidatif dari fukosantin. Pro-oksidan dapat memodifikasi residu Keap-1, sehingga mengakibatkan perubahan bentuk pada Keap1 sehingga Nrf2 dapat translokasi ke dalam nukleus.<sup>22</sup> Fukosantin secara signifikan meningkatkan fosforilasi ERK dan p38, sehingga memicu translokasi nucleus dari Nrf2 dan meningkatkan ekspresi HO-1 dan NQO-1.<sup>22</sup>

Sel RPE yang diberi fukosantin selama 6-24 jam, mengalami peningkatan secara progresif pada ekspresi Nrf2 nukleus dan protein antioksidan terkait seperti *glutamate cysteine ligase catalytic subunit* (GCLC), *glutathione peroxidase* (GPx), *thioredoxin reductase* (TrxR), *heme oxygenase-1* (HO-1), dan *quinone oxidoreductase* (NQO-1).<sup>9,28</sup> Penelitian *in vivo* juga menegaskan keunggulan fukosantin dibandingkan lutein dalam melindungi retina dari kerusakan akibat paparan cahaya. Bioaktivitas yang sangat baik ini dikaitkan dengan fitur strukturalnya yang unik, termasuk gugus alenik, epoksida, dan asetil.<sup>27</sup> Secara keseluruhan, fukosantin dapat melindungi sel retina terhadap penuaan dini dan disfungsi seluler oleh stress oksidatif pada model AMD sel retina hewan dan manusia.

Indonesia merupakan penghasil rumput laut terbesar kedua di dunia, sebesar 38% dari produksi dunia pada tahun 2015, dan merupakan eksportir rumput laut terbesar di dunia di tahun 2018.<sup>29</sup> Penelitian menggunakan spirulina



(*Arthrospira platensis*), sebuah organisme sel tunggal dalam genus cyanobacterium (alga biru-hijau) pada hewan coba yang diberi paparan cahaya biru secara *in vivo* menunjukkan efek protektif terhadap photostress sel fotoreseptor retina.<sup>30</sup> Xanthophyll, selain lutein dan zeaxanthin yang sedang banyak diteliti manfaatnya sebagai antioksidan adalah fukosantin. Fukosantin merupakan karotenoid yang dihasilkan rumput laut coklat.<sup>31</sup> Pigmen xanthophyll pada rumput laut coklat ini memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, antikanker dan antimikroba di berbagai jaringan dan sel.<sup>26</sup> Fukosantin juga mempunyai aktivitas penyaringan cahaya biru.<sup>27</sup>

*Sargassum sp.* merupakan salah satu rumput laut yang paling banyak ditemukan di Indonesia.<sup>32</sup> Berbagai pigmen dapat ditemukan pada *Sargassum sp.* yaitu pigmen  $\beta$ -karoten (1,49%), fukosantin (20,95%), klorofil a (52,82%), klorofil c (1,05%), turunan klorofil (15,23%) serta xanthophyll lainnya (8,46%). Kandungan fukosantin pada *Sargassum sp.* merupakan salah satu yang tertinggi (0,02-4,49 mg/g berat kering).<sup>28</sup> Fukosantin yang diisolasi *sargassum sp.* terbukti menghambat kerusakan oksidatif, mengurangi ROS intraseluler, fragmentasi DNA, dan proses apoptosis.<sup>28</sup>

Pada penelitian sebelumnya menggunakan paparan cahaya biru jangka menengah terus menerus (14 kali, 430 nm, 10.000 lux) untuk meniru penyakit degeneratif kronis manusia. Penelitian ini menunjukkan bahwa model *in vivo* berguna untuk menyelidiki degenerasi retina dan skrining agen pelindung retina. Degenerasi retina mudah diamati melalui analisis histologis retina dengan mengukur ketebalan lapisan nuklear luar (ONL) untuk mengevaluasi

tingkat degenerasi fotoreseptor dan apoptosis yang disebabkan oleh paparan cahaya.<sup>16</sup>

Penelitian sebelumnya mengenai pemberian *algae* sebagai antioksidan telah diteliti pada kasus kerusakan retina karena paparan cahaya. Namun penelitian in vivo terkait pemberian fukosantin yang dilakukan pada hewan coba diberikan paparan cahaya biru dan kemudian dilihat pengaruhnya terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina belum pernah dilakukan. Efek fukosantin pada mekanisme anti-apoptosis dan antioksidan dapat dijadikan terapi preventif pada degenerasi retina oleh karena paparan cahaya biru. Oleh karena itu, peneliti merasa perlu melakukan penelitian mengenai pengaruh fukosantin terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina pada hewan coba yang diberikan paparan cahaya biru.

## **1.2.Rumusan Masalah**

### **1.2.1. Rumusan Masalah Umum**

Apakah fukosantin per oral dapat berpengaruh terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru?

### **1.2.2. Rumusan Masalah Khusus**

1. Apakah ekspresi NQO-1 pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru?
2. Apakah ketebalan ONL pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral lebih tebal dibandingkan kelompok kontrol pada retina

mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru?

3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi NQO-1 dengan ketebalan ONL retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru dan diberikan fukosantin?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Penelitian Umum**

Membuktikan adanya pengaruh pemberian fukosantin per oral terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit model BALB/C yang dipapar cahaya biru.

#### **1.3.2. Tujuan Penelitian Khusus**

1. Membuktikan ekspresi NQO-1 lebih tinggi pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral dibandingkan kelompok kontrol pada retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru.
2. Membuktikan ketebalan ONL lebih tebal pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral dibandingkan kelompok kontrol pada retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru.
3. Membuktikan hubungan antara ekspresi NQO-1 dan ONL retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru dan diberikan fukosantin.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat untuk Ilmu pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah

mengenai manfaat pemberian fukosantin peroral terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru.

#### **1.4.2. Manfaat bagi penelitian selanjutnya**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah dan menjadi dasar pengembangan penelitian selanjutnya tentang pengaruh pemberian fukosantin oral dalam melindungi ketebalan ONL retina mencit BALB/C yang dipapar cahaya biru.

#### **1.4.3. Manfaat bagi pelayanan kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan digunakan sebagai landasan awal walaupun masih diperlukan penelitian pada manusia dalam pertimbangan pemberian fukosantin oral untuk mencegah terjadinya degenerasi makula yang disebabkan karena paparan cahaya biru.

### **1.5. Orisinalitas Penelitian**

Berdasarkan penelusuran pustaka, belum ada penelitian tentang pengaruh pemberian fukosantin terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina pada mencit BALB-C yang diberikan paparan cahaya biru. Beberapa penelitian yang menyerupai penelitian ini yang menghubungkan antara pemberian pemberian fukosantin terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina ditampilkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Orisinalitas Penelitian**

No.	Peneliti / Judul / Publikasi / Tahun	Tujuan	Desain & Subjek	Hasil
1	Liu, Cheng Ling, et al. Fucoxanthin Enhances HO-1 and NQO1 Expression in Murine Hepatic Cells through Activation of the Nrf2/ARE System Partially by its Pro-Oxidant Activity Journal Agricultural and Food Chemistry 2011	Untuk mengetahui apakah fukosantin dapat mengaktifkan enzim antioxidant melalui jalur Nrf2/ARE	<i>Experimental study</i> Pada sel murine hepar tikus.	Fukosantin secara signifikan meningkatkan akumulasi nrf2/ARE sehingga meningkatkan ekspresi protein HO-1 dan NQO1. Pemberian fukosantin dapat meningkatkan aktivitas antioksidan melalui pro-oksidan.
2	Liu yixiang, et al. Protective Effect of Fucoxanthin Isolated from Laminaria japonica against Visible Light-Induced Retinal Damage Both in vitro and in vivo. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2016	Menilai efek protektif fucosantin pada sel RPE secara invitro dan pada sel retina kelinci secara in vivo	<i>Experimental study</i> Parameter ERG pada kelinci dan pembuluh darah retina kelinci.	Sinyal ERG yang diperiksa pada hewan coba dengan pemberian fukosantin lebih baik dibandingkan dengan lutein. Efek proteksi dari cahaya biru pada fucosantin lebih baik daripada lutein.
3	Kim, Jun et al Quercetin-3-O-a-L-arabinopyranoside protects against retinal cell death via blue light-induced damage in human RPE cells and Balb-c mice	Menilai efek proteksi quercetin-pada sel RPE manusia dan ganglion cel retina mencit model BALB/C yang	<i>Experimental study</i> Dengan subjek sel RPE manusia (ARPE-19) dan mencit	Pada studi ini quercetin peroral secara signifikan menghambat ekspresi caspase-3 pada retina mencit yang diberikan

	Royal Society of Chemistry	diberi paparan model cahaya biru.	BALB/C.	paparan cahaya biru.
	2018			
4	Okamoto, Tomohiro, et al  Dietary Spirulina Supplementation Protects Visual Function from Photostress by Suppressing Retinal Neurodegeneration in Mice  Translational Vision Science and Technology	Menilai efek antioksidan spirulina terhadap kerusakan retina yang diakibatkan paparan cahaya pada tikus	<i>Experimental study</i>  Pada retina mencit BALB/C.	Spirulina dapat mengurangi efek <i>photostress</i> dari cahaya, pada retina tikus yang terpapar cahaya.
	2019			

Kebaruan penelitian ini adalah penelitian ini menilai pengaruh pemberian fukosantin terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit model BALB/C yang diberi paparan cahaya biru.

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah :

1. Penelitian sebelumnya menilai efek proteksi fukosantin terhadap aktivitas Nrf2, serta ekspresi antioksidan lain seperti NQO1 dan HO-1 pada sel murin hepar sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fukosantin oral terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit model BALB/C.
2. Penelitian sebelumnya menilai efek proteksi fukosantin pada kelinci yang diberi paparan cahaya biru yang dilihat dari hasil ERG, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fukosantin oral terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit model BALB/C.

3. Penelitian sebelumnya menilai efek proteksi quercetin (QA) pada ganglion sel retina mencit model BALB/C yang diberi paparan cahaya biru, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fucosantin oral terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit model BALB/C.
4. Penelitian sebelumnya menilai efek antioksidan spirulina terhadap kerusakan retina yang diakibatkan paparan cahaya pada tikus, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fucosantin oral terhadap ekspresi NQO-1 dan ketebalan ONL retina mencit model BALB/C.