

## **GAMBARAN VASKULARISASI *RETINA* PASCA PEMBERIAN OKSIGEN KONSENTRASI TINGGI (STUDI EKSPERIMENTAL *RETINOPATHY OF PREMATURITY* PADA TIKUS WISTAR)**

Tita Erlanggawati<sup>1</sup>, Agung Aji Prasetyo<sup>2</sup>, Puspita Kusuma Dewi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** *Retinopathy of Prematurity* (ROP) didefinisikan sebagai proliferasi abnormal pembuluh darah *retina* pada bayi baru lahir akibat terpapar oksigen konsentrasi tinggi. Patogenesis ROP ditandai dengan terbentuknya neovaskularisasi pada *retina* yang dipengaruhi oleh kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan kerusakan jaringan akibat stress oksidatif. Glutation adalah antioksidan utama dalam tubuh yang mudah berikatan dengan senyawa radikal bebas, pada penelitian ini digunakan untuk mengurangi terbentuknya pembuluh darah abnormal pada *retina*.

**Tujuan:** Mengetahui adanya pengaruh pemberian glutathione terhadap gambaran vaskularisasi *retina* pada tikus Wistar yang diberi oksigen konsentrasi tinggi.

**Metode:** Penelitian *true experimental* dengan *posttest only control group design*. Penelitian dilakukan selama 14 hari menggunakan tikus Wistar usia 1-7 hari (n=18) yang secara random dibagi menjadi 3 kelompok (kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan). Kelompok kontrol negatif tidak diberikan perlakuan. Kelompok kontrol positif diberikan paparan oksigen 95% selama 4 jam. Kelompok perlakuan diberikan paparan oksigen 95% selama 4 jam dan injeksi glutathione. Tikus di terminasi dan dilakukan enukleasi pada hari ke 15. *Bulbus oculi* tikus diambil untuk dilakukan pengecatan HE dan diperiksa gambaran histopatologi dengan cara menghitung fokus proliferasi sel endotel yang terbentuk. Uji statistik menggunakan uji *Saphiro Wilk* dilanjutkan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok.

**Hasil:** Jumlah neovaskularisasi paling tinggi ditemukan pada kelompok kontrol positif. Penurunan jumlah neovaskularisasi terjadi pada kelompok perlakuan. Terdapat perbedaan bermakna jumlah neovaskularisasi *retina* kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kontrol negatif ( $p=0,003$ ) dan kelompok perlakuan ( $p=0,006$ ). Tidak terdapat perbedaan bermakna jumlah neovaskularisasi *retina* antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan ( $p=0,212$ ).

**Simpulan:** Pembentukan pembuluh darah abnormal pada *retina* yang diberikan glutathione lebih sedikit dibandingkan dengan yang tidak diberi glutathione.

**Kata Kunci:** *Retinopathy of Prematurity* (ROP), glutathione, radikal bebas, oksigen, neovaskularisasi

### **ABSTRACTS**

#### **EFFECT OF ADMINISTERING GLUTATHIONE TOWARDS RETINA VASCULARIZATION IMAGES AFTER EXPOSED TO HIGH-CONCENTRATION OXYGEN (EXPERIMENTAL STUDY OF RETINOPATHY OF PREMATURITY IN WISTAR RATS)**

**Background:** Retinopathy of Prematurity (ROP) is defined as abnormal proliferation of the retina blood vessels in newborn caused by high-concentration oxygen exposure, marked by retina neovascularization, influenced by the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

levels, and tissue damage caused by oxidative stress. Glutathione is a major antioxidant which could easily bind free radicals, in this study used to reduce abnormal proliferation blood vessels in the retina.

**Aim:** To know the effects of administering glutathione towards retina vascularization images in Wistar rats exposed to high-concentration oxygen.

**Methods:** This study was a true experimental research with posttest only control group design approach towards 18 wistar rats, aged 1-7 days, for 14 days which were randomly divided into 3 groups (negative and positive control, and experimental group). Negative control group did not receive intervention, while positive control did in form of 95% oxygen exposure for 4 hours. Experimental group was given 95% oxygen for 4 hours followed by glutathione injection. The rats were terminated and enucleated on day 15. Rats' bulbus oculi were taken for HE staining and examined histopathologic images by calculating the focus of proliferation of endothelial cells formed. Saphiro Wilk test, followed by Kruskal Wallis and Mann Whitney test, were done to see the difference among all groups.

**Results:** The highest amount of neovascularization was found in the positive control group, while a decline was found in the experimental group. Significant difference of the number of neovascularization between positive control group and negative control ( $p=0.003$ ) and experimental group ( $p=0.006$ ) was found, while no significant difference between negative control and experimental group ( $p=0.212$ ) was found.

**Conclusion:** Abnormal proliferation blood vessels in the retina given glutathione is less than given't glutathione.

**Keywords:** Retinopathy of Prematurity (ROP), glutathione, free radicals, oxygen, neovascularization

## PENDAHULUAN

Retinopati pada prematuritas atau *Retinopathy of Prematurity* (ROP) merupakan penyebab kebutaan terbesar pada neonatus diseluruh dunia.<sup>1-4</sup> Istilah ROP digagas oleh Heath pada 1952 yang didefinisikan sebagai proliferasi abnormal pembuluh darah *retina* pada bayi baru lahir akibat terpapar oksigen konsentrasi tinggi.<sup>1,5</sup> *Retinopathy of Prematurity* (ROP) terjadi pada lebih dari 16% dari semua kelahiran prematur di dunia.<sup>6</sup> Bayi dengan berat kurang dari 1.700 gram saat lahir, lebih dari 50% berpotensi menjadi ROP.<sup>5</sup>

Bayi prematur lahir sebelum pertumbuhan pembuluh darah mencapai tepi *retina*, maka pertumbuhan pembuluh darah akan terhenti, sehingga bagian tepi *retina* yang tidak ditumbuhi pembuluh darah tidak mendapatkan oksigen dan nutrisi yang cukup.<sup>1</sup> Bagian tepi *retina* akan mengirimkan sinyal ke daerah *retina* yang lain untuk mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisinya, akibatnya pembuluh darah mulai tumbuh dengan sangat lemah dan mudah pecah (imatur).<sup>1,5</sup>

*Oxygen Induced Retinopathy* (OIR) adalah model retinopati iskemik yang memperlihatkan proses vasoobliterasi dan

neovaskularisasi pada ROP. *Oxygen Induced Retinopathy* merupakan cara yang tepat untuk mempelajari retinopati iskemik seperti ROP.<sup>8</sup> Penelitian mengenai OIR sudah banyak dilakukan sebelumnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa oksigen terbukti dapat menginduksi retinopati terutama pada prematuritas.<sup>9,10</sup>

Patogenesis *stage* awal ROP adalah keadaan hiperoksia yang menekan aktivitas *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan merusak pembuluh darah imatur karena terjadi vasokonstriksi serta vasoobliterasi.<sup>11</sup> Keadaan hiperoksia juga berperan dalam terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) atau disebut radikal bebas.<sup>9</sup> Radikal bebas bersifat sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan sel,<sup>12</sup> termasuk kerusakan pada pembuluh darah imatur yang mendasari ROP. Terapi ROP cukup beragam, namun masih belum efektif. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu suplementasi pencegahan untuk menghindari terbentuknya pembuluh darah abnormal pada *retina*, yaitu suatu senyawa biokimia yang mudah teroksidasi sehingga dapat bereaksi dengan oksigen berlebih dalam tubuh.

Antioksidan adalah senyawa kimia yang dapat menghambat reaksi oksidasi oleh molekul radikal bebas yang sangat

reaktif. Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga dapat melindungi molekul lain dalam sel.<sup>13</sup> Antioksidan endogen secara alami dibentuk di dalam tubuh, namun peningkatan produksi radikal bebas mengakibatkan ketersediaan antioksidan kurang memadai, sehingga diperlukan tambahan antioksidan dari luar.<sup>14</sup> *γ-L-Glutamyl-L-Cysteine-glycine* atau yang umum dikenal sebagai glutathion (GSH) merupakan antioksidan endogen utama dalam tubuh.<sup>14</sup> Glutathion merupakan kunci utama dalam sinyal redoks, apoptosis, fungsi imun, dan fibrogenesis. Sediaan glutathion di luar tubuh sangat mudah ditemukan dan sering digunakan. Glutathion merupakan salah satu protektor sel yang sangat bernilai melalui efek langsungnya pada penetralan radikal bebas.

Penelitian ini meneliti pengaruh glutathion sebagai penangkal radikal bebas pada keadaan hiperoksia akibat paparan oksigen konsentrasi tinggi, sehingga diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi ROP yang lebih efektif. Glutathion sudah banyak diteliti dan terbukti memiliki pengaruh positif terhadap berbagai organ seperti hepar, ginjal, dan bahkan organ reproduksi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh glutathion terhadap organ mata,

terutama vaskularisasi pada *retina* pasca pemberian oksigen konsentrasi tinggi.

## METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah *true experimental* dengan *posttest only control group design*, yang menggunakan hewan coba sebagai objek penelitian. Perlakuan berupa pemberian terapi oksigen konsentrasi tinggi pada satu kelompok percobaan. Kelompok percobaan lainnya diberikan terapi oksigen konsentrasi tinggi dan diberikan glutathione yang di injeksi melalui *intramuscular*. Gambaran vaskularisasi *retina* dinilai menggunakan pemeriksaan histopatologi. organ hanya bisa dilakukan satu kali sehingga tidak mungkin dilakukan keduanya.

Populasi pada penelitian ini adalah bayi tikus Wistar jantan dan betina. Sampel penelitian diambil dari populasi secara acak dan memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan dropout. Tikus Wistar yang memasuki kriteria inklusi yaitu tikus Wistar jantan dan betina berusia 1-7 hari dengan berat badan 10-20 gram. Tikus Wistar memasuki kriteria eksklusi apabila terdapat kecacatan anatomis pada mata, dan akan memasuki kriteria dropout apabila tikus mati selama penelitian

Sampling pada penelitian ini dilakukan dengan cara *allocation random sampling*. Randomisasi langsung dapat dilakukan karena sampel diambil dari tikus Wistar yang sudah memenuhi kriteria inklusi sehingga dianggap cukup homogen.

Berdasarkan rekomendasi *World Health Organization* (WHO) penelitian ini menggunakan 5 ekor tikus pada setiap kelompok perlakuan. Setiap kelompok perlakuan akan ditambahkan 1 ekor tikus untuk mengantisipasi terjadinya kriteria *dropout*, sehingga total jumlah sampel adalah 18 ekor tikus.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah glutathione, sedangkan variabel terikatnya adalah gambaran vaskularisasi *retina* tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan data primer yang didapatkan dari gambaran mikroskopis vaskularisasi *retina* bayi tikus Wistar.

Pengamatan gambaran vaskularisasi dilakukan dengan mikroskop dengan perbesaran 100x dan 400x. Gambaran histologi vaskularisasi *retina* diamati sepanjang lapisan *nerve fiber layer retina* kemudian dinilai dengan cara menghitung banyaknya fokus proliferasi sel endotel yang merupakan awal dari terjadinya neovaskularisasi.<sup>16</sup> Pengamatan dilakukan dr. Yovi Nita Wardani, Sp.PA selaku ahli Patologi Anatomi dan

dilakukan juga oleh peneliti, sebelumnya dilakukan uji reabilitas menggunakan rumus *Cohen's Kappa*.

Analisis secara statistik menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Uji hipotesis yang digunakan adalah uji ANOVA karena penelitian ini menggunakan skala numerik, lebih dari dua kelompok, dan tidak berpasangan. Uji deskriptif data menggunakan uji *Saphiro Wilk* dilanjutkan uji *Kruskall-wallis* dan dilanjutkan uji *Mann-whitney*. Nilai  $p$  dianggap bermakna bila  $p < 0,05$  dan  $p$  dianggap tidak bermakna apabila  $p > 0,05$ .<sup>17</sup>

## HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni-Agustus 2017 di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Nasional Diponegoro. Penelitian ini dilakukan selama 14 hari menggunakan sampel sebanyak 18 ekor tikus Wistar. Analisis statistik dari berat badan dilakukan dengan uji ANOVA dan didapatkan bahwa tikus wistar telah memenuhi kriteria homogenitas dengan nilai  $p=0,083$ .

Setiap preparat diperiksa menggunakan mikroskop dengan perbesaran 100x dan 400x diamati

sepanjang lapisan *nerve fiber layer retina* kemudian dinilai dengan cara menghitung banyaknya fokus proliferasi sel endotel.

Perhitungan jumlah fokus proliferasi sel endotel ini dilakukan peneliti setelah melakukan pengamatan bersama dr. Yovi Nita Wardani, Sp.PA selaku ahli Patologi Anatomi.

**Tabel 1.** Uji Reliabilitas Data Antara Dua Pembaca

	ICC	%	$p$
Single measures	<b>0,938</b>	<b>93,8%</b>	0,083
Average measures	0,968	96,8%	

Keterangan:

ICC = Intraclass Correlation Coefficient

Nilai kesesuaian = 93,8%

Tabel uji reliabilitas dengan menggunakan metode *Cohen's Kappa* didapatkan nilai  $p=0,083$  dengan nilai kesesuaian 93,8%, maka dianggap hasil perhitungan peneliti setara dengan perhitungan ahli. Hasil tersebut dijadikan landasan oleh peneliti dalam perhitungan jumlah proliferasi sel endotel pada *retina* tikus Wistar.

Pengaruh pemberian glutation terhadap pembentukan neovaskularisasi *retina* diperiksa dengan membandingkan jumlah proliferasi sel endotel yang terbentuk antar kelompok.

**Tabel 2.** Perbedaan Jumlah Fokus Proliferasi Sel Endotel

Kelompok	Jumlah Proliferasi Sel Endotel	
	Median (Min-Max)	<i>p</i>
K (-)	0 (0 – 1)	0,002* <sup>§</sup>
K (+)	2,5 (2 – 3)	
P	1 (0 – 2)	

Keterangan :

\* = Signifikan

§ = Uji *Kruskal Wallis*

K (-) = Kelompok kontrol negatif

K (+) = Kelompok kontrol positif

P = Kelompok perlakuan

Tabel perbedaan jumlah fokus proliferasi sel endotel menggunakan uji *Kruskal Wallis* didapatkan  $p=0,002$ . Hal tersebut menunjukkan signifikansi hasil penelitian, sehingga hipotesis yang diajukan terbukti.

**Tabel 3.** Analisis Perbandingan Jumlah Proliferasi Sel Endotel antar Kelompok

Kelompok <sup>‡</sup>	K (+)	P
K (-)	0,003*	0,212
K (+)	–	0,006*

Keterangan :

\* = Signifikan

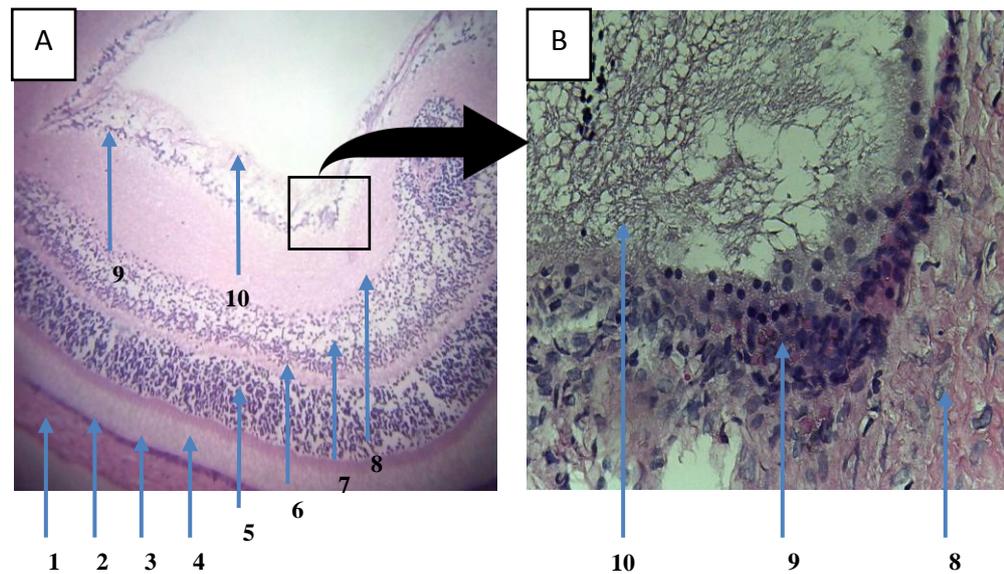
‡ = Uji Mann Whitney

K (-) = Kelompok kontrol negatif

K (+) = Kelompok kontrol positif

P = Kelompok perlakuan

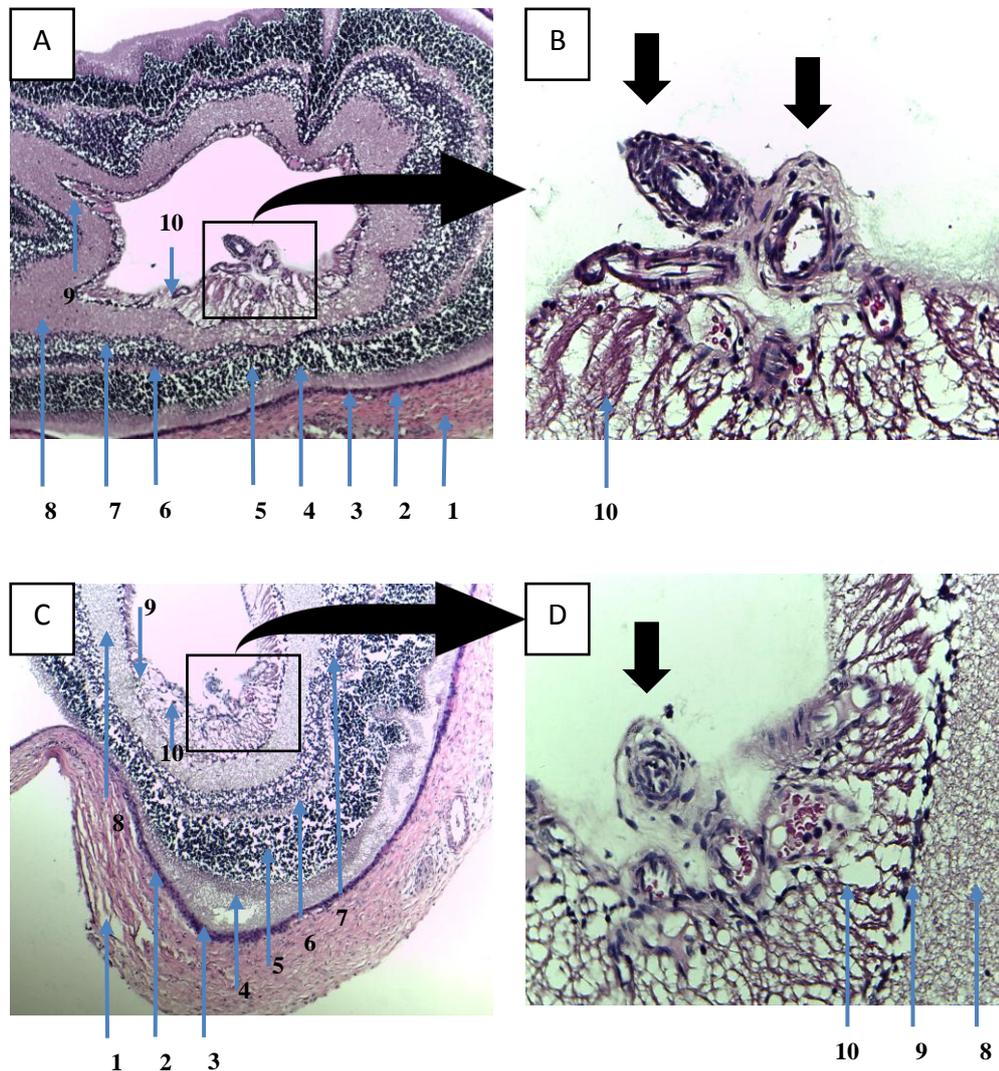
Tabel analisis perbandingan jumlah proliferasi sel endotel antar kelompok menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan.



**Gambar 1.** Gambaran histologi *retina* tikus Wistar kelompok kontrol negatif

Preparat menggunakan pengecatan HE dengan perbesaran 100x (A) dan 400x (B). Terlihat lapisan retina mulai dari *sclera* (1), *choroidea* (2), *pigmented epithelium* (3), *rods and cones layer* (4), *outer nuclear layer* (5), *outer plexiform layer* (6), *inner nuclear layer* (7), *inner plexiform layer* (8), *ganglion cell layer* (9), *nerve fiber layer* (10). Tidak

terlihat gambaran fokus proliferasi sel endotel pada lapisan *nerve fiber layer*.



**Gambar 2.** Gambaran histopatologi retina tikus Wistar kelompok kontrol positif (A dan B) dan kelompok perlakuan (C dan D)

Preparat menggunakan pengecatan HE dengan perbesaran 100x (A dan C) dan 400x (B dan D). Terlihat lapisan retina mulai dari *sclera* (1), *choroidea* (2), *pigmented epithelium* (3), *rods and cones layer* (4), *outer nuclear layer* (5), *outer plexiform layer* (6), *inner nuclear layer* (7), *inner plexiform layer* (8), *ganglion cell*

*layer* (9), *nerve fiber layer* (10). Terlihat fase permulaan terbentuknya neovaskularisasi yang ditandai dengan gambaran fokus proliferasi sel endotel (panah hitam) pada lapisan *nerve fiber layer*. Terlihat jumlah fokus proliferasi sel endotel pada kelompok kontrol positif (B)

lebih banyak dibandingkan kelompok perlakuan (D).

## PEMBAHASAN

Oksigen adalah salah satu komponen gas dan unsur vital dalam proses metabolisme.<sup>18</sup> Kadar oksigen yang tidak adekuat di dalam tubuh akan menyebabkan kematian jaringan sehingga dapat mengancam kehidupan. Terapi oksigen merupakan salah satu dari terapi pernapasan untuk mempertahankan oksigenasi jaringan yang adekuat. Terapi oksigen biasanya diperlukan pada neonatus ketika terdapat gangguan pernapasan, ditandai dengan  $\text{SaO}_2 < 90\%$  atau gejala klinis sianosis. Kadar oksigen yang berlebihan juga dapat menimbulkan reaksi toksik karena radikal bebas yang dihasilkan. Produksi radikal bebas akan mengganggu homeostasis atau menstimulasi pertumbuhan sel, tergantung pada seberapa besar produksinya.<sup>19</sup> Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang reversibel maupun ireversibel.<sup>20</sup> Risiko terjadinya kerusakan sel akibat radikal bebas akan meningkat karena proses pembentukan jaringan yang belum sempurna pada bayi prematur.

*Retinopathy of Prematurity* (ROP) merupakan salah satu akibat dari

intoksikasi oksigen, ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru yang abnormal (neovaskularisasi) pada *retina*.<sup>16</sup> Neovaskularisasi pada *retina* diawali dengan terbentuknya fokus proliferasi sel endotel yang dikelilingi sel glial. Neovaskularisasi juga dapat terjadi karena ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang tidak stabil, kadar VEGF dipengaruhi oleh kadar oksigen jaringan.<sup>16,21</sup>

Glutation (GSH) merupakan antioksidan utama dalam tubuh yang berfungsi mengikat radikal bebas. Secara fisiologis GSH diproduksi oleh tubuh di organ *hepar*. Ketika stress oksidatif berkepanjangan kadar GSH dalam tubuh tidak mampu lagi menanggulangi,<sup>13</sup> sehingga dibutuhkan suplementasi GSH dari luar tubuh. Suplementasi GSH akan mengikat radikal bebas dan meminimalisir efek toksik oksigen sehingga dapat menurunkan tingkat keparahan ROP.

Hasil uji statistik pada kelompok kontrol negatif (tikus yang tidak diberikan perlakuan) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (tikus yang diberikan terapi oksigen) terdapat perbedaan jumlah fokus proliferasi sel endotel yang bermakna (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian oksigen dalam konsentrasi tinggi dan waktu yang lama dapat

menyebabkan terbentuknya retinopati. Sejalan dengan penelitian Michael Joao dkk (2012) yang menyebutkan bahwa pemberian oksigen dalam konsentration tinggi dan waktu yang lama dapat menimbulkan retinopati sehingga menyebabkan ketidakmampuan vaskular pada *retina*.<sup>22</sup> Menurut penelitian Andrew Scott dkk (2010) induksi oksigen berlebihan dapat menyebabkan penyakit iskemik pada *retina*, terutama pada bayi kurang bulan karena pembentukan pembuluh darah masih berkembang.<sup>9</sup> Bagian *retina* yang belum ditumbuhi pembuluh darah tidak mendapatkan pasokan oksigen, sehingga akan direspon sebagai hipoksia jaringan. Keadaan hipoksia jaringan akan memicu peningkatan VEGF berlebihan, VEGF menstimulasi terjadinya revaskularisasi. Peningkatan kadar oksigen yang berlebihan pada saat revaskularisasi berlangsung akan menyebabkan penurunan VEGF secara drastis sehingga revaskularisasi terhenti sebelum pembuluh darah matur. Siklus seperti ini jika terjadi dalam waktu yang lama akan menyebabkan semakin banyak pembuluh darah imatur yang terbentuk. Stress oksidatif akibat kadar oksigen berlebihan akan mempermudah kerusakan jaringan pada proses revaskularisasi.<sup>19</sup>

Hasil uji statistik pada kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan (tikus yang diberikan terapi oksigen dan injeksi glutathione) didapatkan perbedaan jumlah fokus proliferasi sel endotel yang bermakna (Tabel 3). Hasil tersebut membuktikan bahwa glutathione dapat mengurangi pembentukan neovaskularisasi pembuluh darah *retina*. Glutathione akan berikatan dengan senyawa radikal bebas, sehingga produksi radikal bebas yang berlebihan akan seimbang dengan kapasitas antioksidan yang dibutuhkan.<sup>23</sup> Kerusakan jaringan karena stress oksidatif dapat dihindari. Neovaskularisasi akan terjadi minimal karena tidak diperberat oleh adanya stress oksidatif.

Hasil uji statistik pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan didapatkan perbedaan jumlah fokus proliferasi sel endotel yang tidak bermakna (Tabel 3). Pemberian glutathione dapat mengurangi pembentukan neovaskularisasi *retina* hampir sebaik *retina* normal. Pembentukan neovaskularisasi sangat dipengaruhi oleh kadar VEGF yang tidak stabil akibat keadaan hipoksia dan hiperoksia jaringan saat proses revaskularisasi.<sup>24,25</sup> Neovaskularisasi akan tetap terjadi secara minimal walaupun kerusakan jaringan akibat stress oksidatif

dapat dihindari dengan pemberian glutation.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu pada penelitian ini hanya menggunakan 1 ekor tikus untukantisipasi kriteria drop out, sedangkan saat diberi perlakuan terdapat banyak tikus yang mati. Mortalitas tikus mencapai 60% karena berbagai faktor seperti usia, suhu, dan induk tikus yang ikut mengalami stres akibat dipaparkan dalam keadaan oksigen yang tinggi sehingga induk tikus tidak mau menyusui bayinya. Penelitian ini hanya menggunakan satu dosis glutation sehingga belum diketahui dosis optimal glutation untuk mencegah pembentukan neovaskularisasi. Faktor lain yang mengakibatkan peningkatan dan penurunan VEGF juga belum dibahas pada penelitian ini, sehingga memungkinkan faktor-faktor tersebut menjadi perancu pada hasil penelitian.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Pembentukan pembuluh darah abnormal pada retina yang diberikan glutation lebih sedikit dibandingkan dengan yang tidak diberi glutation.

### **Saran**

Penelitian selanjutnya perlu memperbanyak jumlah sampel untuk

antisipasi kriteria *drop out*. Suhu pada kandang serta kecukupan nutrisi bayi tikus juga harus diperhatikan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan dosis glutation yang bervariasi untuk mengetahui dosis optimal penggunaan glutation dalam mencegah terbentuknya pembuluh darah abnormal. Pembentukan pembuluh darah baru sangat dipengaruhi oleh kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga pengaruh antioksidan terhadap kadar VEGF juga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini membuktikan bahwa glutation berpengaruh positif terhadap organ mata tikus Wistar, namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian glutation sebagai salah satu pilihan dalam tatalaksana medikamentosa *Retinopathy of Prematurity* (ROP).

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Lukitasari A. Retinopati pada Prematuritas. Universitas Syiah Kuala. 2012;118–21.
2. Asano MK, Dray PB. Retinopathy of Prematurity. *Int J Ophthalmol*. 2014; 60(3): 282–91.
3. American Academy of Pediatrics. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatr*. 2006;

- 131(1):189–95.
4. Jordan CO. Retinopathy of Prematurity. Vol. 61, *Pediatr Clin North Am.* 2014; 567–77.
  5. Taliwongso DG, Sumual V, Saerang JSM. Hubungan Faktor Risiko dengan Terjadinya Retinopathy of Prematurity (ROP). Universitas Sam Ratulangi. 2016;1(1):116–25.
  6. Siswanto JE, Lumbuun N. Prevalens Retinopathy of Prematurity. Universitas Pelita Harapan. 2012;2–11.
  7. Kaunang A, Wilar R, Rompis J. Kadar Saturasi Oksigen Hari Pertama pada Bayi Baru Lahir. Universitas Sam Ratulangi. 2015;3(4):397–401.
  8. Sapiaha P, Joyal JS, Rivera JC, Kermorvant-Duchemin E, Sennlaub F, Hardy P, et al. Retinopathy of Prematurity: Understanding Ischemic Retinal Vasculopathies at An Extreme of Life. Vol. 120, *J of Clin Investig.* 2010; 22–32.
  9. Scott a, Fruttiger M. Oxygen-Induced Retinopathy: A Model For Vascular Pathology In The Retina. *Eye (Lond).* 2010; 24(3):416–21.
  10. Smith L, Wesolowski E, McLellan A, Kostyk S, D’Amato R, Sullivan R, et al. Oxygen-Induced Retinopathy in The Mouse. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1994; 35(1):101–11.
  11. Putu N, Lestari D, Sutyawan IWE, Agung A. Profil Bayi Prematur Dengan Skrining Retinopathy of Prematurity di Divisi Pediatri Oftalmologi Poliklinik. Universitas Udayana. 2016; (2):1–11.
  12. Arief S. Radikal Bebas. Ilmu Kesehatan Anak Universitas Airlangga. 2007;1–9.
  13. Werdhasari A. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *J Biomedik Medisiana Indonesia.* 2014;3(2):59–68.
  14. Kesuma Y. Antioksidan Alami dan Sintetik. 2015; 15-16 p.
  15. Keles S, Caner I, Ates O, Cakici Ö, Saruhan F, Mumcu UY, et al. Protective Effect Of L-Carnitine In A Rat Model of Retinopathy of Prematurity. *Turkish J Med Sci;* 2014. 44:471–5.
  16. Hogan M, Zimmerman L. *Ophthalmic Pathology An Atlas and Textbook Second Edition.* 2nd ed. London: Saunders Company; 1962. 1-6.
  17. Dahlan MS. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. 6th ed. Kurniawan W, editor. Jakarta:

- Epidemiologi Indonesia; 2014. 9-17.
18. Harahap IA. Terapi Oksigen dalam Asuhan Keperawatan. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2004. 1–2.
  19. Widayati E. Oksidasi Biologi, Radikal Bebas, dan Antioxidant. Bagian Kimia dan Biokimia FK Unissula; 2015.1:1–7.
  20. Rejeki ES, Ningsih D, Farmasi F, Setia U. Buah Nanas Terhadap Radikal Bebas (Antioxidant Activity Test). Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. 2012;1–5.
  21. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME. Vascular Endothelial Growth Factor in Eye Disease. Vol. 27. Prog Retin Eye Res. 2008; 31–71.
  22. Furtado JM, Davies MH, Choi D, Lauer AK, Appukuttan B, Bailey ST, et al. Imaging Retinal Vascular Changes in the Mouse Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*; 2012.1(2): 5.
  23. Meschino BJP. Glutathione: The Body' s Master Detoxifier and Antioxidant. *Dyn Chiropr*; 2009. 27(25):1–11.
  24. Kumar VH. Pathogenesis and Management of Retinopathy of Prematurity in Premature Infants. *Pediatr Neonatal Nurs-Open J*. 2015; 2(2):62–9.
  25. Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and Management of Retinopathy of Prematurity. *Dep Ophthalmol Moran Eye Center Univ Utah*. 2012; 367(26):2515–26.