

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI VEGF TERHADAP DENSITAS  
GANGLION DAN DENSITAS FOTORESEPTOR PADA LAPISAN  
RETINA TIKUS USIA DIABETES 7-12 MINGGU**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN VEGF EXPRESSION WITH GANGLION  
AND PHOTORECEPTOR CELL DENSITIES IN DIABETIC RATS  
RETINAL LAYER AGED 7-12 WEEKS***

**DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:**

**ASWIRA ASLAM**

**C 025 192 006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
BAGIAN ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDINMAKASSAR**

**2023**

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI VEGF TERHADAP DENSITAS  
GANGLION DAN DENSITAS FOTOSEPTOR PADA LAPISAN  
RETINA TIKUS USIA DIABETES 7-12 MINGGU**

**TESIS**

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

**ASWIRA ASLAM**

**C025 192 006**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1) PROGRAM  
STUDI ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR  
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI VEGF  
TERHADAP DENSITAS GANGLION DAN DENSITAS  
FOTORESEPTOR PADA LAPISAN RETINA TIKUS DIABETES  
PADA USIA 7-12 MINGGU

Disusun dan diajukan oleh

**Aswira Aslam**

Nomor Pokok : C025 192 006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian  
Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

pada tanggal 3 Januari 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)  
NIP. 196112151988032001

  
Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)  
NIP. 197002132008011013



An. Dekan Fakultas Kedokteran,  
Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan

  
Prof. dr. Agus Salim Buchari, Ph.D., M.Clin.Med., Sp.GK(K)  
NIP. 197003211989031001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Hubungan Antara Ekspresi VEGF Terhadap Densitas Ganglion dan Densitas Fotoreseptor Pada Lapisan Retina Tikus Usia Diabetes 7-12 Minggu” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp. M(K), sebagai Pembimbing Utama dan Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), dan dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D, sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.



## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini berjudul **“Hubungan Antara Ekspresi VEGF Terhadap Densitas Ganglion dan Densitas Fotoreseptor Pada Lapisan Retina Tikus Usia Diabetes 7-12 Minggu”** diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada Ibu penulis Rahmawati Zain dan almarhum Bapak penulis Henry Lilisantosa atas segala doa, nasehat, semangat, dan dukungan yang telah diberikan hingga penelitian ini dapat diselesaikan.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih kepada Dr. dr. Yunita Sp.M(K), M.Kes, selaku pembimbing akademik selama berjalannya program studi pendidikan dokter spesialis ini dan penghargaan kepada Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku pembimbing utama penelitian ini yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian penelitian ini sekaligus sebagai ketua program studi. Ucapan terima kasih juga penulis ungkapkan kepada Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), dan dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D, selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian penelitian ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis

sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

2. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, penguji, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, dukungan yang besar kepada penulis, masukan, motivasi, pada penyelesaian karya akhir ini.
3. dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), selaku Sekertaris Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Prof. dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D, Sp.M(K), selaku penguji, dan dosen Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dr.dr. Noro Waspodo, Sp.M, dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K), dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes, dr. Sitti Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, M.Kes, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, MHPE, dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, Dr. dr. Ahmad Ashraf Amalius, MPH, Sp.M(K), dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi,

Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, MHPE, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M, dan dr. Syukriyah Sofyan, Sp. M., dengan hormat saya ucapkan terima kasih yang sebesar-beasnya atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

7. Teman seangkatan saya: dr. Fadilah Rezki Said, dr. Ghulam Ahmad Mubaraq, dr. Sarah Eisya Putri, dr. Annisa Ikhsaniah Ariffin, dr. Sartika Stiefany Putri dan dr. Ahdini Zulfiana Abidin, yang telah menyertai perjalanan pendidikan dan saling melengkapi sejak awal pendidikan hingga saat ini.
8. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
9. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita dan Erni yang selalu membantu.
10. Seluruh staf di RSPTN Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit/klinik afiliasi yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan bekerja sama untuk pelayanan pasien.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. InsyaAllah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian IK. MATA.

Makassar, 5 Januari 2024

Aswira Aslam

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI VEGF TERHADAP DENSITAS  
GANGLION DAN DENSITAS FOTORESEPTOR PADA LAPISAN  
RETINA TIKUS USIA DIABETES 7-12 MINGGU**

Aswira Aslam, Habibah S. Muhiddin, Andi Muhammad Ichsan, Nirwana Fitriani  
Walenna

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Hiperglikemia tidak hanya menyebabkan kerusakan mikrovaskular, tetapi juga merusak sel-sel di retina termasuk sel ganglion dan fotoreseptor. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) berperan sebagai faktor neuroprotektif, namun peningkatan VEGF dalam jangka waktu yang lama memicu perubahan vaskuler pada retina. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi VEGF terhadap densitas ganglion dan densitas fotoreseptor pada lapisan retina.

**Metode:** Penelitian ini merupakan *post test only control group* yang dilakukan di *Animal Lab* Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Hasanuddindan Laboratorium Patologi Anatomi RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian ini dilakukan pada 35 subjek tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi ke dalam 7 (tujuh) kelompok secara acak dengan jumlah minimal per kelompok mengikuti rumus Federer.

**Hasil:** Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan signifikan pada densitas lapisan ganglion ( $p=0.119$ ) dan lapisan fotoreseptor ( $p=0.196$ ) antara kelompok yang mengalami diabetes dan kelompok kontrol. Adanya perbedaan yang signifikan dalam ekspresi VEGF pada lapisan ganglion ( $p=0.024$ ) dan lapisan fotoreseptor ( $p<0.0001$ ) antara kelompok yang mengalami diabetes dan kelompok kontrol. Adanya hubungan positif antara durasi diabetes mellitus dan ekspresi VEGF, baik pada lapisan ganglion ( $r= 0.4748$ ,  $p=0.0143$ ) maupun fotoreseptor ( $r= 0.5239$ ,  $p=0.006$ ).

**Kesimpulan:** Terjadi peningkatan ekspresi VEGF pada lapisan sel ganglion dan lapisan sel fotoreseptor pada retina tikus diabetik. Namun tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi VEGF terhadap densitas sel ganglion dan densitas sel fotoreseptor.

**Kata Kunci:** Retinopati diabetik, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), neuroprotector, neurodegenerasi.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN VEGF EXPRESSION WITH  
GANGLION AND PHOTORECEPTOR CELL DENSITIES IN DIABETIC  
RATS RETINAL LAYER AGED 7-12 WEEKS**

Aswira Aslam, Habibah S. Muhiddin, Andi Muhammad Ichsan, Nirwana Fitriani  
Walenna

**ABSTRACT**

**Introduction:** Hyperglycemia not only causes microvascular damage but also damages cells in the retina including ganglion cells and photoreceptors. Vascular endothelial growth factor (VEGF) acts as a neuroprotective factor, but long-term increases in VEGF trigger vascular changes in the retina. This study aims to determine the relationship between VEGF expression ganglion density and photoreceptor density in the retinal layer.

**Method:** This research was a post-test-only control group conducted at the Animal Lab, Faculty of Veterinary Medicine, Hasanuddin University, and the Anatomical Pathology Laboratory, RSPTN Hasanuddin University, Makassar. This research was carried out on 35 Wistar rats (*Rattus norvegicus*). They were randomly divided into 7 groups with a minimum number per group following the Federer formula.

**Results:** In this study, no significant differences were found in the density of the ganglion layer ( $p=0.119$ ) and photoreceptor layer ( $p=0.196$ ) between the group with diabetes and the control group. There was a significant difference in the expression of VEGF in the ganglion layer ( $p=0.024$ ) and photoreceptor layer ( $p<0.0001$ ) between the group with diabetes and the control group. The duration of diabetes mellitus and VEGF expression had a positive correlation, with ganglion layer ( $r=0.4748$ ,  $p=0.0143$ ), and photoreceptor ( $r=0.5239$ ,  $p=0.006$ ).

**Conclusion:** There was an increase in VEGF expression in the ganglion cell and photoreceptor cell layers in the retina of diabetic rats. However, there was no significant relationship between VEGF expression on ganglion cell density and photoreceptor cell density.

**Keywords:** Diabetic retinopathy, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), neuroprotector, neurodegeneration.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA</b> ....	<b>iii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian .....	5
I.3.1 Tujuan Umum .....	5
I.3.2 Tujuan Khusus .....	5
I.4 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
II.1 Diabetik Retinopati .....	6
II.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	7
II.2.1 Definisi VEGF .....	10
II.2.2 Produksi VEGF.....	10
II.2.3 Reseptor VEGF.....	11
II.2.4 Angiogenesis VEGF .....	12
II.3 Apoptosis.....	15
II.4 VEGF sebagai Neuroprotektor .....	16
II.5 Kerangka Teori.....	18
II.6 Kerangka Konsep .....	18

<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>19</b>
III.1 Desain Penelitian.....	19
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	19
III.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	19
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	20
III.5 Definisi Operasional.....	20
III.6 Sarana Penelitian.....	22
III.7 Prosedur Penelitian.....	22
III.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	24
III.9 Analisis Data.....	25
III.10 Alur Penelitian.....	26
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>27</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>34</b>
5.1 Gambaran umum subjek penelitian.....	34
5.2. Perbedaan densitas pada ganglion dan fotoreseptor pada kelompok kontrol dan diabetik.....	34
5.3. Perbandingan ekspresi VEGF pada sel ganglion dan sel fotoreseptor pada kelompok kontrol dan diabetik.....	36
5.4. Korelasi ekspresi VEGF pada sel ganglion dan sel fotoreseptor dengan durasi diabetik.....	37
<b>BAB VI PENUTUP.....</b>	<b>38</b>
A. KESIMPULAN.....	38
B. SARAN.....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>39</b>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang**

Retinopati Diabetik (RD) adalah suatu komplikasi kronik yang muncul akibat diabetes mellitus pada berbagai kelompok usia, yang dapat mengakibatkan kehilangan penglihatan yang signifikan hingga kebutaan. Kerusakan pada pembuluh darah kecil (mikrovaskuler) merupakan penyebab utama kerusakan pada lapisan retina. Saat ini, RD memengaruhi sekitar 150 juta individu di seluruh dunia, dengan proyeksi Organisasi Kesehatan Dunia menunjukkan bahwa angka ini diperkirakan akan berlipat ganda pada tahun 2025. Pasien yang menderita diabetes mellitus memiliki tingkat prevalensi RD sekitar 24%. Menurut sebuah studi populasi pada tahun 2004, dilaporkan bahwa sekitar 4,8% dari populasi dunia mengalami RD, menjadikannya sebagai penyebab kebutaan teratas kelima di seluruh dunia. Di Amerika Utara dan Australia, tingkat kebutaan akibat RD mencapai 17%, sementara di Eropa dan negara-negara di mana katarak, glaukoma, dan kekeruhan kornea masih menjadi penyebab utama kebutaan, kejadian kebutaan akibat RD berkisar antara 3-7%.<sup>1</sup>

RD merupakan suatu penyakit pada retina yang, mirip dengan perubahan vaskular dan iskemik, dapat terjadi di bagian mata lain pada tahap-tahap lanjut. Iskemia berat pada retina dapat menyebabkan pertumbuhan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) di disk (NVD), retina (NVE), iris (NVI), dan sudut mata (NVA). Neovaskularisasi pada sudut mata dapat berkontribusi pada glaukoma neovaskular (sebagai hasil dari penyumbatan sudut mata). Faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (VEGF) dikenal sebagai penyebab utama neovaskularisasi, terutama pada munculnya pembuluh darah baru. Namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa VEGF juga memiliki peran sebagai pelindung dan pendorong pertumbuhan sel saraf pada retina, meskipun proses seluler yang terlibat

masih belum sepenuhnya dipahami. Dugaan muncul bahwa ketika terjadi apoptosis, Sel Ganglion Retina akan mengeluarkan VEGF untuk menghambat proses apoptosis tersebut.<sup>2</sup>

*Vision threatening Diabetik Retinopathy (VTRD)* merupakan istilah yang merujuk pada kondisi proliferal dengan tingkat lebih dari 60 berdasarkan skala ETDRS atau edema makula dalam berbagai tahapnya. Kondisi ini memiliki signifikansi penting dalam perencanaan manajemen dan pengelolaan jangka panjang pada pasien untuk mencegah terjadinya kebutaan. Prevalensi dan faktor risiko VTRD telah diidentifikasi melalui meta-analisis dari 38 studi berbasis populasi di berbagai wilayah seperti Australia, Amerika Serikat, Eropa, dan Asia. Penelitian melibatkan 42.091 peserta berusia 20 hingga 79 tahun dengan diabetes. Prevalensi VTRD tidak menunjukkan perbedaan gender yang signifikan, yaitu sebesar 11,7%. Prevalensi tertinggi terjadi pada populasi Afrika Amerika sebesar 16,89%, diikuti oleh populasi Kaukasian sebesar 15,45%, populasi Hispanik sebesar 10,35%, dan prevalensi terendah terdapat di Asia Selatan, yaitu sebesar 5,2%. Durasi diabetes melitus (DM) terkait dengan peningkatan prevalensi kebutaan yang cukup signifikan, mulai dari 3,53% untuk DM kurang dari 10 tahun, meningkat menjadi 17,78% dalam periode 10-20 tahun, dan mencapai 87% untuk durasi lebih dari 20 tahun.<sup>3,4</sup>

Pengukuran kontrol metabolik melalui kadar HbA1c memiliki dampak langsung pada terjadinya VTRD, dengan peningkatan jumlah pasien dalam kelompok VTRD yang mencapai dua kali lipat pada rentang HbA1c antara 7,1 hingga 8,0%, dan tiga kali lipat pada kelompok dengan HbA1c lebih dari 9,0%. Tekanan darah yang melebihi 140/90 dan tingkat hiperkolesterolemia lebih dari 4,0 mMol/L meningkatkan risiko VTRD hingga dua kali lipat, terutama pada pasien dengan edema makula. Pada pasien diabetes tipe 1 yang telah menderita selama lebih dari 20 tahun, kemungkinan mengalami diabetik retinopati proliferasi mencapai 15 kali lipat, edema makula mencapai 5 kali lipat, dan VTRD mencapai 8,7 kali

lipat dibandingkan dengan penderita diabetes tipe 2 yang menderita kurang dari 10 tahun <sup>5</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, pemahaman terhadap patogenesis penyakit semakin berkembang dengan fokus pada degenerasi neuroretinal. Beberapa penelitian mendukung ide bahwa gangguan neuron retina, yang memicu apoptosis terutama pada sel ganglion, terjadi pada tahap awal retinopati diabetik (RD). Peningkatan mediator neuroprotektif seperti VEGF diyakini menjadi pemicu terjadinya kelainan mikrovaskular yang kemudian menunjukkan manifestasi klinis di retina. Meskipun mediator yang terlibat dalam korelasi antara neurodegenerasi dan perubahan vaskular belum sepenuhnya diidentifikasi, VEGF tampaknya menjadi penghubung utama antara kematian neuron retina dan terbentuknya lesi mikrovaskular. VEGF berperan sebagai faktor neuroprotektif yang signifikan; oleh karena itu, pada tahap awal di mana diperkirakan pengaruh hiperglikemi kronis telah menyebabkan gangguan pada sel saraf, termasuk di retina, terjadi peningkatan kadar VEGF untuk mencegah terjadinya apoptosis. Namun, peningkatan VEGF dalam jangka waktu yang lama dapat memicu perubahan vaskuler pada retina.<sup>6,7</sup>

Perubahan klinis yang terlihat pada pembuluh darah retina pada penderita diabetes telah membuat banyak orang menganggap retinopati sebagai penyakit yang terutama menyerang mikrovaskular. Namun, diabetes juga memiliki kemampuan merusak sel-sel di retina yang bukan berupa pembuluh darah, menyebabkan perubahan dalam fungsi dan kehilangan sel-sel seperti sel ganglion, sel horizontal, sel amacrine, dan fotoreseptor tanpa adanya kerusakan pada pembuluh darah sebagai langkah awal. Oleh karena itu, retinopati diabetik tidak hanya berasal dari masalah mikrovaskular, tetapi keadaan hiperglikemi juga dapat merusak sel-sel saraf, termasuk sel-sel saraf di retina.<sup>7,8</sup>

Penurunan fungsi pada sel-sel tersebut telah menjadi fokus kajian lebih lanjut melalui berbagai model penelitian. Di antara berbagai sel yang ada di retina, ganglion sel retina menjadi salah satu yang pertama dievaluasi

dalam kondisi diabetes. Penelitian pada ganglion sel retina sudah dimulai sejak tahun 1961 melalui analisis histologi menggunakan sampel autopsi. Hingga saat ini, berbagai metode evaluasi ganglion sel telah dikembangkan, mulai dari penghitungan ganglion sel retina melalui sampel histologi, pewarnaan retrograde, hingga teknik TUNEL. Sejumlah studi menunjukkan adanya proses apoptosis dengan hasil penurunan densitas ganglion sel sebagai indikator degenerasi sel yang terjadi pada tahap awal diabetes mellitus, bahkan sebelum memasuki fase diabetik retinopati.<sup>8</sup>

Bukti dari eksperimen pada hewan menggunakan model tikus telah memberikan wawasan tentang proses apoptosis dengan mengadminisrasi streptozotocin, yang menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas dan menginduksi hiperglikemi. Dampak dari kondisi ini telah dinilai dalam rentang waktu satu hingga enam minggu. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa terjadi penurunan densitas fotoreseptor pada sampel tikus sejak minggu pertama setelah induksi, meskipun tidak terjadi penurunan densitas yang signifikan pada sel ganglion tikus yang mengalami diabetes. Ekspresi VEGF meningkat pada lapisan sel ganglion dan lapisan sel fotoreseptor pada retina tikus diabetes, namun tidak ada korelasi signifikan antara ekspresi VEGF dengan densitas sel ganglion dan sel fotoreseptor. Induksi streptozotocin dapat mempertahankan kondisi hiperglikemi selama enam hingga dua belas bulan, sehingga perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut untuk menentukan apakah perubahan pada sel-sel tersebut akan lebih signifikan dengan durasi evaluasi yang lebih panjang.<sup>9,10</sup>

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka didapatkan rumusan masalah:

1. Apakah ada perbedaan densitas ganglion dan fotoreseptor pada tikus diabetes usia 7-12 minggu?
2. Apakah terjadi peningkatan ekspresi VEGF sebagai neuroprotektor dan faktor

angiogenesis pada retina tikus diabetes usia 7-12 minggu?

3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi VEGF terhadap perbedaan densitas lapisan ganglion dan lapisan fotoreseptor pada tikus diabetes usia 7-12 minggu?

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **I.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan ekspresi VEGF terhadap densitas ganglion dan densitas fotoreseptor pada lapisan retina tikus diabetes

#### **I.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengukur densitas ganglion dan densitas fotoreseptor pada retina tikus diabetes dan kontrol.
- b. Mengukur ekspresi VEGF pada ganglion dan fotoreseptor pada retina tikus diabetes dan kontrol.
- c. Menganalisis korelasi lama DM dan ekspresi VEGF

### **I.4 Manfaat Penelitian**

- 1 Diharapkan penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi ilmiah mengenai ekspresi VEGF terhadap densitas fotoreseptor pada lapisan retina tikus diabetes
- 2 Diharapkan penelitian dapat menunjukkan hubungan dari ekspresi VEGF terhadap densitas sel ganglion dan fotoreseptor

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Diabetik Retinopati**

Diperkirakan bahwa prevalensi diabetes mellitus secara global akan mengalami peningkatan dramatis dalam beberapa dekade ke depan, melonjak dari sekitar 382 juta pada tahun 2013 menjadi 592 juta pada tahun 2035. Diabetes mellitus tipe 2, khususnya, telah mencapai tingkat epidemi, sementara insidensi diabetes mellitus tipe 1 juga meningkat. Pasien diabetes menghadapi berbagai komplikasi yang dapat membatasi kehidupan dan berpotensi mengancam jiwa, termasuk stroke yang terkait dengan masalah pembuluh darah besar, penyakit jantung iskemik, arteri perifer, retinopati sebagai komplikasi mikrovaskular, neuropati, dan nefropati. Retinopati Diabetik (RD) merupakan komplikasi mikrovaskular yang paling umum terkait diabetes. Meskipun laporan menunjukkan penurunan kejadian gangguan penglihatan akibat diabetik retinopati, terutama di Amerika Serikat, yang sebagian besar disebabkan oleh peningkatan kontrol sistemik, namun tetap merupakan masalah global yang terus berkembang. Saat ini, RD memengaruhi hampir 100 juta orang di seluruh dunia dan diperkirakan akan menjadi beban kesehatan yang terus meningkat. Perkiraan antara tahun 1990 dan 2010 menunjukkan peningkatan sebesar 64% untuk gangguan penglihatan dan 27% untuk kebutaan terkait diabetik retinopati.<sup>11,12</sup>

Hiperglikemia memainkan peran kunci dalam timbulnya Retinopati Diabetik (RD) dan menjadi faktor utama dalam penebalan membran basal, kehilangan perisit, serta non-perfusi kapiler pada retina. Penelitian terkini telah mengarahkan perhatian pada dasar molekuler dari perkembangan penyakit RD. RD, yang merupakan penyebab utama kebutaan di negara maju, dicirikan oleh hiperglikemia yang menyebabkan penebalan membran basal, kehilangan perisit, mikroaneurisma, IRMA, dan neovaskularisasi preretinal. Proses ini pada akhirnya dapat mengakibatkan kebutaan melalui perdarahan dan ablasi retina traksi. Sejak pertama kali dijelaskan pada tahun

1971, terjadi banyak perdebatan mengenai faktor pencetus RD, khususnya terkait dengan kurangnya kontrol glukosa dan pengawasan.<sup>10</sup> Ketika kadar gula darah meningkat, terjadi kerusakan pada pembuluh darah di retina. Pembuluh darah dapat mengalami pembengkakan dan kebocoran, atau bahkan penutupan, sehingga menghambat aliran darah di dalam pembuluh darah retina. Pada titik ini, pembuluh darah baru yang tidak normal juga dapat tumbuh di retina. Semua perubahan ini dapat menyebabkan terjadinya Retinopati Diabetik.<sup>13</sup> Disfungsi dasar tersebut terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah, dan sel mesangial ginjal. Semua ini mengakibatkan perubahan dalam pertumbuhan sel, yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya komplikasi vaskular pada diabetes.<sup>14,15</sup>

## **II.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**

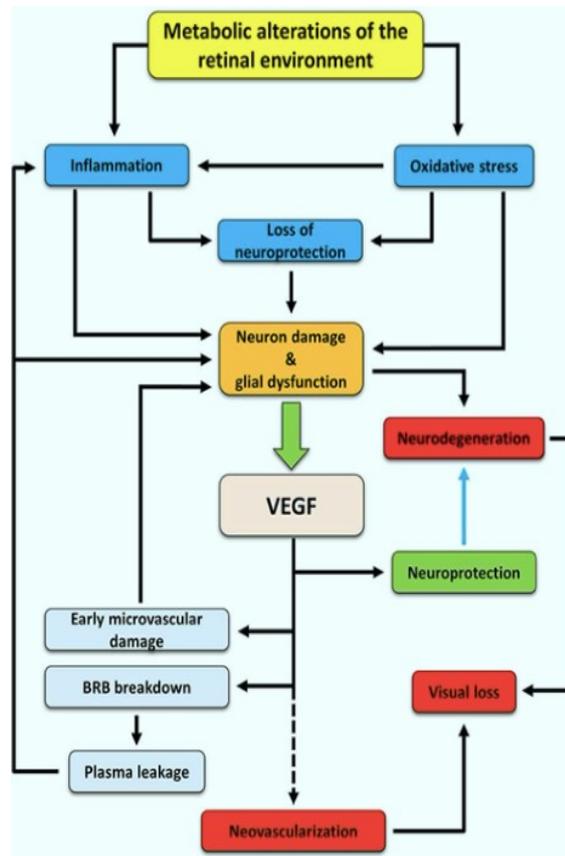
VEGF adalah pengatur penting angiogenesis okular dan permeabilitas vaskular dan ditemukan terlibat dalam patogenesis beberapa komplikasi pada diabetik retinopati.<sup>11</sup> Permeabilitas kapiler retina diubah oleh VEGF karena meningkatkan fosforilasi protein yang terlibat dengan tight junction, seperti zonula occludens. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan kadar VEGF serum berkorelasi dengan terjadinya komplikasi dan peningkatan ketebalan subfeld pusat dan ketebalan rata-rata kubus pada tomografi koherensi optik domain spectral.<sup>14</sup> VEGF juga mengaktifkan dan merangsang sel-sel endotel, yang menghasilkan degradasi membran basal. Migrasi sel endotel yang terjadi diikuti oleh sintesis membran basal oleh kapiler yang baru terbentuk.<sup>15</sup> Pada penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa peningkatan signifikan kadar ICAM-1 berkorelasi dengan tingkat keparahan diabetik retinopati.<sup>14</sup> Peningkatan kadar ICAM-1 menyebabkan kerusakan endotel vaskular dengan pembentukan kapiler aseluler, yang selanjutnya menyebabkan iskemia retina dan peningkatan regulasi VEGF. Tingkat VEGF yang tinggi menyebabkan neovaskularisasi retina dan proliferasi diabetik retinopati. Durasi dan jumlah paparan VEGF yang dibutuhkan untuk pemecahan kurang dari yang dibutuhkan untuk

neovaskularisasi. Peningkatan kadar ICAM-1 dan VEGF berperan bahkan sebelum tanda-tanda proliferasi diabetik retinopati muncul. Kerusakan yang disebabkan oleh keduanya berkorelasi dengan durasi penyakit. Peningkatan ekspresi ICAM-1 yang disebabkan oleh VEGF dengan menggunakan model hewan. Kadar VEGF serum juga telah terbukti berkorelasi dengan kontrol glikemik pasien.<sup>16</sup> Dalam penelitian ini, nilai rata-rata VEGF serum menunjukkan tren peningkatan yang signifikan yang menandakan bahwa kadar VEGF serum meningkat seiring keparahan yang terjadi pada RD. Sebuah penelitian sebelumnya telah menyimpulkan bahwa adanya pengurangan ketebalan lapisan sel ganglion dan lapisan serat saraf retina pada pasien RD. Studi ini menunjukkan bahwa perubahan neuroretinal terjadi sebelum munculnya tanda-tanda vaskular pada retinopati diabetik. Peningkatan kadar VEGF serum yang signifikan berperan bahkan sebelum tanda-tanda klinis RD muncul. Dalam analisis multivariat menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin dan durasi diabetes mellitus tidak memiliki efek perancu pada ekspresi VEGF. Hubungan yang signifikan diamati antara tingkat VEGF dan tingkat keparahan retinopati.<sup>16</sup>

Telah lama diketahui bahwa VEGF merupakan angiogenik, namun fungsi utama VEGF yang lain adalah sebagai neuroprotektor. Meffert et al pada tahun 2002 melaporkan studi mengevaluasi efek dari VEGF pada hewan coba dan didapatkan angka VEGF yang tinggi pada lapisan retina khususnya pada ganglion sel selama proses pertumbuhan kembali dari retinal ganglion sel.<sup>16,17</sup>

Hiperglikemia menginduksi perubahan metabolik di retina, yang dipicu oleh stres oksidatif dan memicu inflamasi. Proses oksidatif dan inflamasi menyebabkan kerusakan pada sel-sel neuron dan glial baik secara langsung maupun tidak langsung dengan menginduksi perubahan dalam produksi dan pelepasan faktor neurotrofik. Akibatnya, proses neurodegenerative teraktivasi. Sebagai upaya proteksi, neuron yang

mengalami neurodegeneratif akan memicu produksi dan pelepasan VEGF, terutama oleh sel Muller, yang dapat bertindak sebagai neuroprotektor, sehingga menangkal neurodegenerasi. Namun, jika pada fase awal RD VEGF dapat bertindak sebagai faktor neuroprotektor, pelepasannya yang berkepanjangan memicu kerusakan vaskular dan pada akhirnya dapat memperberat inflamasi dan mengakibatkan kerusakan pada retina oleh karena proliferasi pembuluh darah baru. Jika tidak ditangani dengan baik, proses neurodegeneratif dan neovaskular berujung pada gangguan visual, yang pada akhirnya menyebabkan kebutaan.<sup>16-18</sup>



**Gambar 1.** Skema dari kondisi apoptosis yang dimana lebih dulu terjadi akibat oksidatif stress dan inflamasi, mendahului fase pelepasan VEGF yang bersifat neuroprotektif sekaligus neoangiogenesis.<sup>19</sup>

### **II.2.1 Definisi VEGF**

VEGF adalah subfamili faktor pertumbuhan yang berfungsi sebagai pensinyalan protein untuk kedua vaskulogenesis (pembentukan de novo sistem peredaran darah embrio) dan angiogenesis (pertumbuhan pembuluh darah dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya). VEGF disekresikan terutama dari epitel berpigmen sel retina, perisit, astrosit, sel muller, sel glial, dan sel endotel. VEGF memiliki beberapa anggota termasuk VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D dan plasenta faktor pertumbuhan (PGF). VEGF-A adalah glikosilasi 36-46 kDa protein yang diturunkan dengan splicing mRNA alternatif dari satu, gen VEGF 8-ekson. VEGF-A dinyatakan sebagai lima varian sambungan mRNA – isoform 121, 145, 165, 189, dan 206, tergantung pada jumlah asam amino yang ada. Isoform yang lebih besar (isoform 189 dan 206) telah meningkat kemampuan mengikat heparin, yang menandakan kemampuan untuk mengikat permukaan sel dan membran dasar. Pada isoform yang lebih besar juga memiliki kemampuan difusi yang terbatas atau tidak sama sekali. Pada isoform yang kecil (isoform 121 dan 145) mudah terdifusi tetapi memiliki kemampuan mengikat heparin yang terbatas. isoform 165 memiliki tingkat difusibilitas menengah dan pengikatan heparin. VEGF 165 adalah prinsip isoform yang disekresikan, dan sangat penting untuk kedua pengembangan dan angiogenesis patologis. Anggota VEGF lainnya memiliki peran yang lebih besar untuk berperan pada tumor dan kanker daripada kejadian dibetik retinopati.<sup>17,19</sup>

### **II.2.2 Produksi VEGF**

Produksi VEGF diinduksi sebagai respons terhadap iskemia atau hipoksia. Hipoksia jaringan menyebabkan produksi protein pengikat DNA yang disebut faktor yang diinduksi hipoksia 1 (HIF-1). HIF-1 adalah heterodimer, dasar helix-loop-helix protein yang

terdiri dari dua subunit: subunit beta HIF-1 yang diekspresikan secara konstitutif dan faktor pertumbuhan yang diatur subunit alfa HIF-1. Selain memainkan peran penting dalam produksi VEGF, HIF-1 juga bertanggung jawab untuk peningkatan regulasi gen eritropoietin manusia pada hipoksia sel, yang merupakan adaptasi lain terhadap hipoksia jaringan. HIF-1 mengikat gen VEGF dan memulai proses transkripsi. Hal ini menyebabkan generasi dan akumulasi VEGF mRNA oleh peningkatan transkripsi mRNA dan penurunan degradasi mRNA, akhirnya mengarah ke akumulasi intraseluler molekul VEGF. Dengan pendamping protein yang disebut ORP 150 (protein yang diatur oksigen) juga bertanggung jawab untuk transfer VEGF dari endoplasma retikulum ke badan Golgi. Ekspresi ORP150 mRNA juga diinduksi oleh hipoksia.<sup>18</sup>

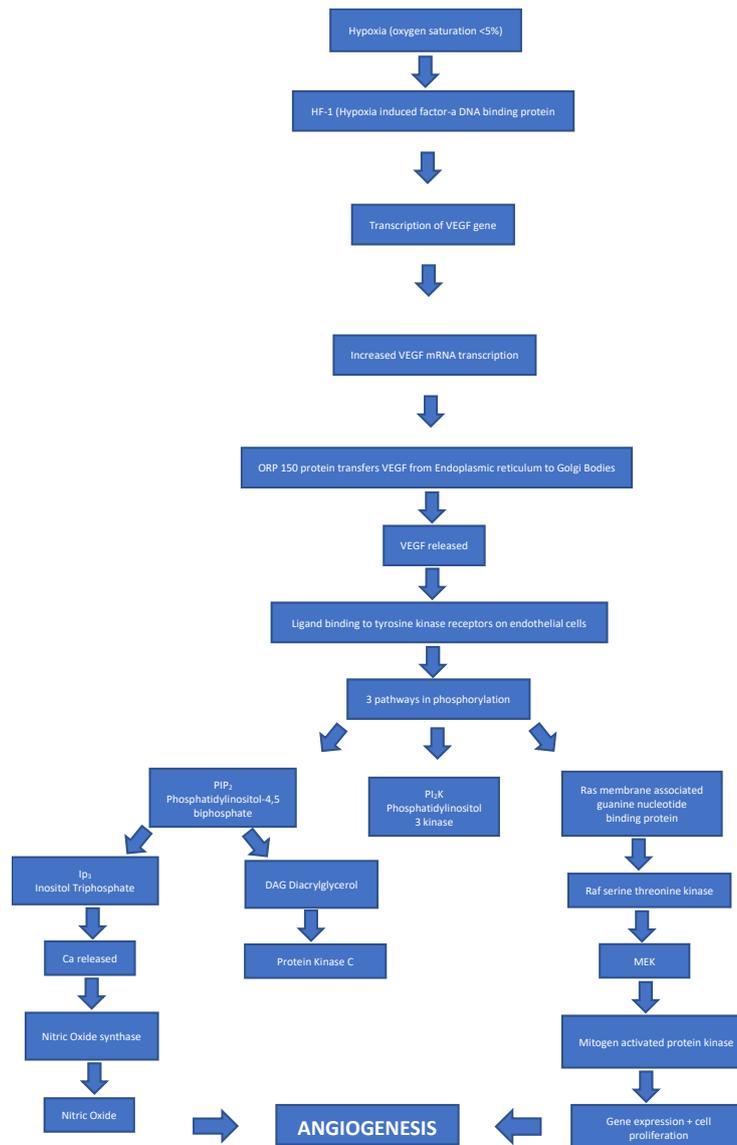
### **II.2.3 Reseptor VEGF**

Semua anggota keluarga VEGF merangsang seluler respon dengan mengikat reseptor tirosin kinase pada permukaan sel endotel, menyebabkan mereka mengalami dimerisasi dan menjadi aktif melalui transfosforilasi. VEGF-A memiliki dua jenis reseptor: reseptor VEGF 1 (VEGFR-1 atau Flt-1) dan 2 (VEGFR-2 atau KDR). Pada manusia, VEGFR-1 adalah protein yang dikodekan oleh gen Flt-1 dan VEGFR 2 adalah reseptor domain sisipan kinase (KDR, reseptor tipe III) tirosin kinase) yang dikodekan oleh gen KDR.<sup>18</sup> VEGFR-2 tampaknya menjadi reseptor utama yang menengahi hampir semua respons seluler terhadap VEGF-A. VEGF Reseptor memiliki tiga bagian: bagian ekstraseluler yang terdiri dari dari tujuh domain mirip imunoglobulin yang serupa, satu daerah rentang hidrofobik transmembran, dan bagian intraseluler yang mengandung split tirosin kinase domain. Ketika molekul VEGF berikatan dengan bagian ekstraseluler dari reseptor VEGF, intraseluler sebagian menyebabkan fosforilasi asam amino tirosin

residu dan sinyal seluler ditransduksi. Terjemahan ini pada gilirannya menginduksi kaskade jalur pensinyalan intraseluler. Salah satu jalur yang diinduksi di dalam sel oleh VEGF adalah jalur protein kinase C (PKC) Jalur lainnya berkontribusi pada angiogenesis dengan sintesis oksida nitrat dan induksi proliferasi sel.<sup>19</sup>

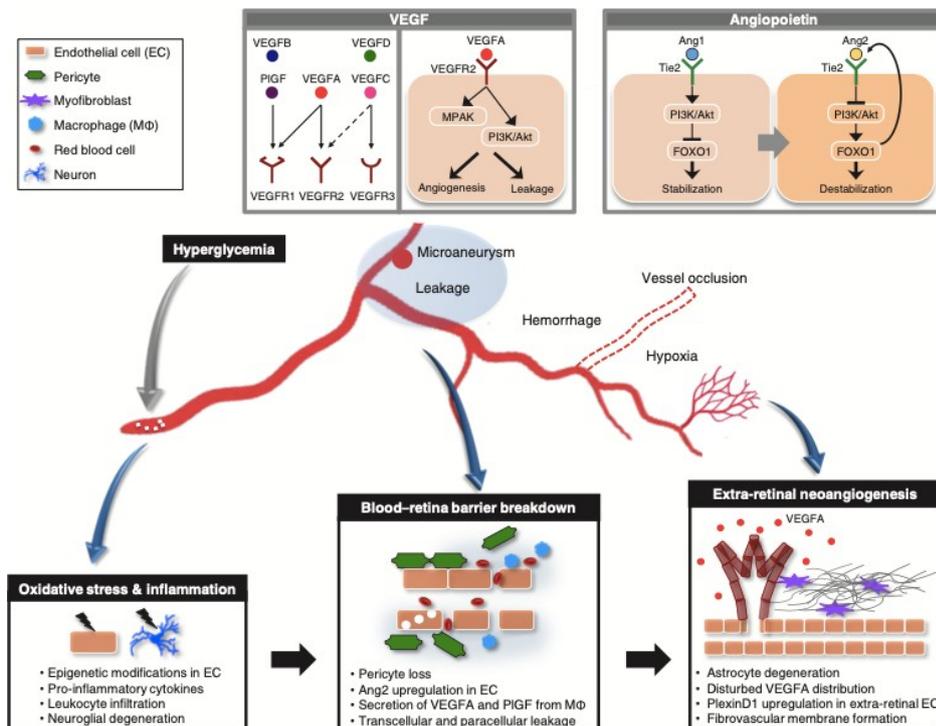
#### **II.2.4 Angiogenesis VEGF**

Angiogenesis VEGF merupakan faktor penting dalam pengembangan proliferasi diabetik retinopati yang dapat mengubah permeabilitas kapiler retina dengan meningkatkan fosforilasi protein terlibat dengan persimpangan ketat seperti zonula occludens Induksi VEGF mengaktifkan protein yang diaktifkan mitogen (MAP), mengakibatkan proliferasi sel endotel. Ini kaskade bertepatan dengan aktivasi jalur phosfatidylinositol 3-kinase (PI3)/Akt setelah induksi VEGFR-2 VEGF-A merangsang endotel sel untuk melepaskan matrix metalloproteinases (MMPs) dan aktivator plasminogen tipe urokinase, menghasilkan degradasi membran basal dan membuat sel kemungkinan migrasi. Sel endotel yang teraktivasi mengekspresikan integrin seperti v3 dan v5, yang membantu dalam migrasi melalui matriks terdegradasi.<sup>19</sup> Proliferasi dan Migrasi sel endotel diikuti oleh sintesis membran basal untuk kapiler yang baru terbentuk. Stabilitas kapiler ini dicapai dengan perekrutan perisit dan sel otot polos yang diatur oleh faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit (PDGF).<sup>19</sup>



**Gambar 2.** Alur VEGF pada rantai molekuler setelah jaringan retina mengalami hipoksia <sup>11</sup>

Gambaran klasik terhadap diabetes retinopati merupakan suatu mikroangiopati yang diawali dengan tingginya oksidatif stress yang berujungnya teraktivasinya mediator inflamasi yang paling rentan terjadi sel endotel. Kerusakan pada mikroglia dan pericyte mengubah kondisi kelangsungan hidup dari sel endotel. Kondisi tersebut memicu pelepasan VEGF dan juga, memicu angiopoietin-2 yang dalam hal ini menyebabkan destabilisasi terhadap ketahanan dari endotel melalui faktor transkripsi forkhead box. Apabila kondisi tersebut berlangsung lebih lamamaka *blood retinal barrier* akan mengalami kerusakan yang signifikan yang pada akhirnya lebih jauh memicu peran dari VEGF dalam proses neoangiogenesis. Namun begitu, berbagai studi terbaru berusaha untuk memaparkan bukti lebih mendalam mengenai proses tersebut, salah satunya ialah kondisi apoptosis sebelum VEGF memicu proses neoangiogenesis yang masif.<sup>13,20</sup>



**Gambar 3.** Skema kerusakan pada retina akibat hiperglikemi yang menjadi stress oksidatif dan mempengaruhi endotel sehingga berujung pada kerusakan *blood retinal barrier*. Rentetan kondisi tersebut memicu pelepasan VEGF sebagai neoangiogenesis.<sup>13,20</sup>

### II.3 Apoptosis

Umumnya, apoptosis dianggap sebagai suatu proses kematian sel yang terprogram. Meskipun penelitian yang telah dilakukan belum sepenuhnya memahami proses apoptosis secara menyeluruh, namun setiap studi yang dilakukan bertahap memberikan jawaban terhadap pertanyaan-pertanyaan terkait berbagai penyakit yang masih memiliki prevalensi tinggi secara global, termasuk penyakit degeneratif, kanker, dan diabetes mellitus.<sup>20,21</sup>

Pada tahun 1993, Wyllie dan rekan-rekannya menjelaskan bahwa kematian sel melalui apoptosis memerlukan produksi protein yang diekspresikan oleh sel yang mengalami degenerasi, dan dapat dihambat oleh

faktor-faktor yang menghambat pembentukan protein proapoptosis.<sup>9</sup> Apoptosis dibagi menjadi dua pathway utama berdasarkan faktor pemicunya, yaitu intrinsic pathway dan extrinsic pathway. Intrinsic pathway, yang sering disebut sebagai mitochondrial pathway, dipicu oleh stres yang berasal dari dalam sel. Secara umum, terjadi aktivasi nuklease yang merusak nukleus sel, dan aktivasi protease yang merusak sitoplasma dan sitoskeleton, yang keduanya adalah struktur pendukung dari sel. Kedua jalur ini akhirnya mengarah pada kematian sel.<sup>22,23</sup>

#### **II.4. VEGF sebagai Neuroprotektor**

Telah lama diketahui bahwa VEGF merupakan angiogenik, namun fungsi utama VEGF yang lain adalah sebagai neuroprotektor. Meffert et al pada tahun 2002 melaporkan studi mengevaluasi efek dari VEGF pada hewan coba dan didapatkan angka VEGF yang tinggi pada lapisan retina khususnya pada ganglion sel selama proses pertumbuhan kembali dari retinal ganglion sel.<sup>24</sup>

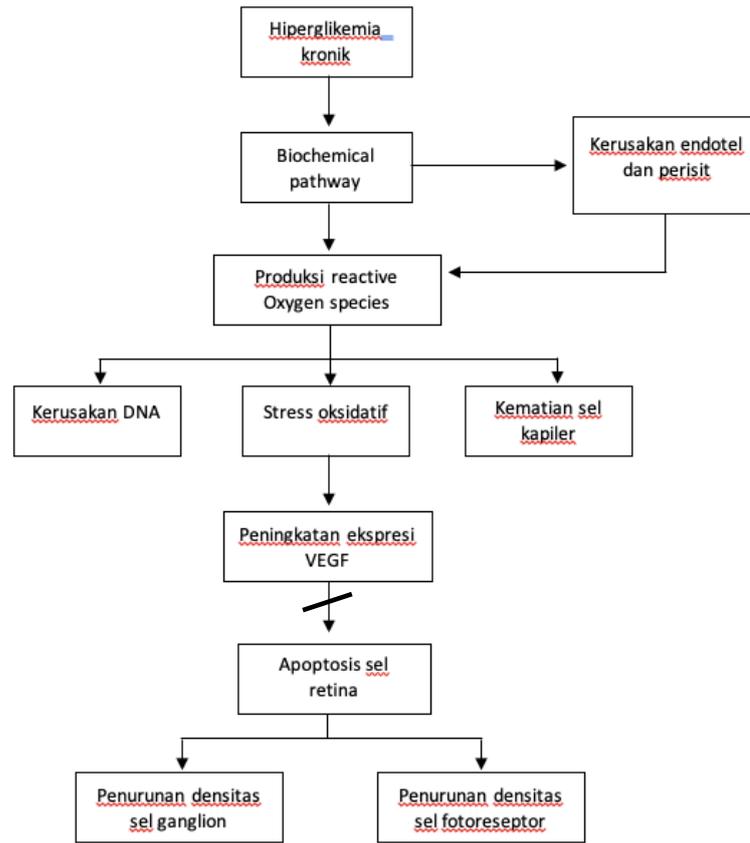
Penelitian-penelitian sebelumnya yang menyelidiki efek VEGF pada ukuran infark serebral memberikan hasil yang bervariasi. Pendekatan dan protokol yang berbeda, seperti topikal VEGF setelah MCAO dengan reperfusi, infus intraventrikular anti-VEGF Ab, administrasi intraperitoneal protein fusi yang menangkap VEGF, dan administrasi intravena VEGF pada waktu yang berbeda setelah MCAO, menyebabkan temuan yang kontradiktif. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh variasi dalam spesies, kondisi MCAO, jenis zat yang diberikan, cara dan waktu pemberian, durasi pemantauan, dan kriteria evaluasi hasil. Meskipun terdapat kecenderungan untuk VEGF mengurangi ukuran infark dan meningkatkan hasil neurologis di bawah kondisi tertentu, seperti yang ditemukan oleh penelitian sebelumnya, peran VEGF dalam melindungi otak dari iskemia masih memerlukan pemahaman mekanisme yang lebih mendalam. Beberapa bukti

menunjukkan bahwa efek perlindungan VEGF mungkin terkait dengan pengurangan kematian neuron melalui aktivasi reseptor VEGFR2/Flk1, PI3K, dan penurunan aktivasi kaspase-3.<sup>25</sup>

Berbagai terapi saat ini berdasarkan pada peningkatan VEGF dan berbagai cara untuk menekan jumlah VEGF. Namun Park et al pada tahun 2014 melakukan studi yang mengevaluasi dampak dari injeksi anti VEGF pada tikus diabetik dengan menggunakan metode imunohistokimia dan didapatkan bahwa retinal ganglion sel mengalami apoptosis yang signifikan selama proses inhibisi dari VEGF, dimanaditemukan hal yang bersifat novel bahwa sel amacrine juga mengalami apoptosis. Haltersebut menunjukkan bahwa inhibisi dari VEGF dapat meningkatkan apoptosis pada lapisan retina dalam pada retina diabetes. Joachim et al pada tahun 2017 juga mengevaluasi kondisi jangka panjang dari pemberian terapi anti VEGF ranibizumab pada hewan coba dan ditemukan penurunan jumlah sel retinal ganglion yang signifikan pada kelompok dengan intervensi ranibizumab melalui metode imunohistokimia. Hal tersebut menunjukkan inhibisi masif dari VEGF dapat memicu apoptosis dari sel syaraf retina.<sup>19,24</sup>

Hasil yang sama didapatkan oleh Shen et al pada tahun 2018 dengan suatu proses neurodegeneratif dimana dilakukan pada subjek hewan coba dengan kondisi *ocular hypertensive glaucoma* mengevaluasi pemberian VEGF yang dapat memberikan fungsi neuroprotektif. Diadapatkan hasil bahwa apoptosis ganglion cell terinhibisi secara signifikan dengan adanya VEGF.<sup>19</sup>

## II.5 Kerangka Teori



## II.6 Kerangka Konsep

