



**PENGARUH PEMBERIAN HESPERIDIN ORAL TERHADAP  
EKSPRESI TNF- $\alpha$  DAN DENSITAS SEL GANGLION RETINA**

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

**LAPORAN PENELITIAN**

**TESIS**

Diajukan sebagai syarat dalam mengikuti  
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Mata

Oleh :

**Tria Kusuma Maharani**

**22040619310004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN  
LAPORAN PENELITIAN TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN HESPERIDIN ORAL TERHADAP  
EKSPRESI TNF- $\alpha$  DAN DENSITAS SEL GANGLION RETINA  
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)**

Disusun oleh:  
**Tria Kusuma Maharani**  
**22040619310004**

Telah disetujui  
Semarang, 13 September 2023

**Pembimbing I,**

**Pembimbing II,**

dr. Riski Prihatningtias, SpM(K)  
NIP. 198312022010122003

Dr.dr.Trilaksana Nugroho, MKes, FISCM, SpM(K)  
NIP. 19710127999031001

**Penguji I**

**Penguji II**

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

dr. Liana Ekowati, MSi.Med, SpM(K)  
NIP. 197810082008122001

**Ketua Bagian  
Ophthalmology FK UNDIP,**

**Ketua Program Studi  
Ophthalmology FK UNDIP,**

dr. Maharani Cahyono, SpM (K)  
NIP. 197907142008122001

dr. Arief Wildan, MSi.Med, SpM(K)  
NIP. 197304302006041002

## HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Tria Kusuma Maharani  
NIM : 22040619310004  
Alamat : Jl. dr. Kariadi No. 477, Semarang  
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro  
Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Hesperidin Oral Terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Densitas Sel Ganglion Retina (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)

Dengan ini menyatakan bahwa,

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

Semarang, September 2023

Yang membuat pernyataan,

Tria Kusuma Maharani

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan YME atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga laporan penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Hesperidin Oral Terhadap Ekspresi TNF- $\alpha$  dan Densitas Sel Ganglion Retina (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)” dapat diselesaikan guna memenuhi persyaratan dalam memperoleh keahlian di bidang Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

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

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

Mata di RSUP dr. Kariadi Semarang.

4. Kepala KSM Ilmu Kesehatan Mata RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2015-2019 : dr. Sri Inakawati, Msi.Med Sp.M(K), Kepala KSM Ilmu Kesehatan Mata RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2020-2022 : dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K) dan Kepala KSM Ilmu Kesehatan Mata RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2022 – sekarang : dr. A. Rizal Fanany, Sp. M(K).
5. dr. Arief Wildan, Msi. Med, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi PPDS I Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2017-sekarang atas bimbingan, motivasi, doa dan waktu selama masa Pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
6. dr. Maharani, Sp.M(K), selaku Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang atas bimbingan, motivasi, doa dan waktu selama masa Pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
7. dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K), selaku pembimbing I dan Dr.dr.Trilaksana Nugroho, MKes, FISCM, SpM(K) selaku pembimbing II atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama pelaksanaan penelitian.
8. Dr. dr. Fifin L. Rahmi, MS, Sp. M(K), selaku penguji I dan dr. Liana Ekowati,MSi. Med, Sp.M(K) penguji II penelitian atas bimbingan, dukungan moral, doa, dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
9. Dr.dr.Trilaksana Nugroho, MKes, FISCM, SpM(K) dan dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K) selaku dosen wali atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan.
10. Staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Prof. Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.M(K); dr. Sri Inakawati, MSi.Med

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

11. Staf pengajar di rumah sakit jejaring: dr. Y. Priyo Triyono, Sp.M dan dr. Sigit Arihandoko, Sp.M (RSUD dr. R. Soetrasno Rembang); dr. Tita Octavia, Sp. M, dr. Iffah Zulfa, Sp. M dan dr. Nindyana Prawasari, Sp. M (RSUD RA. Kartini Jepara).
12. dr. Novan Adi Setiawan, Sp. PA dan dr. Fikar, Sp. PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta beserta staf, yang telah membantu dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat.
13. Ibu Kartika Widyaningrum serta Staf FMIPA Biologi Universitas Negeri Semarang (UNNES) yang telah menyediakan tempat untuk pemeliharaan hewan coba, dan membantu penulis dalam melakukan perawatan dan pemeliharaan hewan coba serta proses pelaksanaan penelitian.
14. Teman sejawat PPDS I Ilmu Kesehatan Mata angkatan Juli 2019 (Angkatan 72): Nawastomose terkasih, dr. Samuel, dr. Elfran, dr. Fanny, dr. Devi Widyavera, dr. Hida Fitriana, dr. Manista, dr. Isnia, dr. Nurul atas segala persahabatan, kerjasama, semangat, bantuan, dan dorongan moral selama proses pendidikan.

15. Rekan-rekan sejawat residen PPDS I Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, baik senior maupun junior yang telah memberikan semangat dan dukungan moral selama masa pendidikan.
16. Staf medis dan paramedis, Bapak Andi, Ibu Intan, Ibu Andien, Ibu Anies, Bapak Yani, Bapak Eko, Ibu Dwi, Ibu Yuli, Ibu Nur, Ibu Hera, Ibu Maret, Ibu Umi, dan lain-lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu di Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, atas bantuan dan kerjasamanya selama menjadi residen.
17. Staf administrasi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bapak Sugeng Riyadi, Bapak Sem Jumbana, Bapak Indi, Bapak Bimo, Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma atas kerjasama dan dukungan.
18. Perawat dan paramedik RSUD dr. R. Soetrasno Rembang, RSUD RA. Kartini Jepara, RS Nasional Diponegoro, dan Puskesmas Gunung Pati atas bantuan dan kerjasamanya.
19. (Alm) Ir. Muhammad Edi Soegiyanto, M. Tek, Dra. Surmulyani, SH, Joko Purwoko, SH dan Alpini Kadaryati, SH selaku orang tua, serta suami tercinta Lettu CKM dr. Ario Kadar Suryo dan anak saya tersayang Artria Afiqah Oktoardani yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa telah memberikan doa, dorongan, semangat, bantuan moril dan material kepada penulis.
20. Pasien – pasien yang penulis temui selama menempuh pendidikan spesialis. Kerelaan dan kepercayaan yang diberikan kepada penulis telah menjadikan anda sebagai guru dan pengalaman paling berharga.
21. Segenap pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah berjasa dan berperan serta hingga terselesaikannya pendidikan dan penelitian.

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

Semarang, September 2023

**Penulis**



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
ABSTRAK .....	xvi
ABSTRACT .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.2.1 Rumusan Masalah Umum.....	5
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan .....	7
1.4.2 Manfaat bagi Klinisi .....	7
1.5 Orisinalitas Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1 Anatomi Nervus Optikus dan Sel Ganglion Retina.....	9
2.1.1 Anatomi Nervus Optikus.....	9
2.1.2 Sel Ganglion Retina.....	12
2.2 Neuropati Optik Traumatika (NOT).....	13
2.3 <i>Tumor Necrosis Factor – Alpha</i> (TNF- $\alpha$ ) .....	16
2.4 Ekspresi <i>Tumor Necrosis Factor – Alpha</i> (TNF- $\alpha$ ) pada Neuropati Optik Traumatika.....	18

2.5	Terapi Neuropati Optik Traumatika .....	25
2.6	Hesperidin.....	26
2.6.1	Hesperidin dan Neuropati Optik Traumatika.....	26
2.6.2	Hesperidin dan Sel Ganglion Retina.....	28
2.6.3	Toksisitas dan Keamanan Hesperidin.....	31
2.6.4	Farmakokinetik Hesperidin.....	32
2.7	Hewan Coba .....	34
2.7.1	Model Hewan Coba Neuropati Optik Traumatika .....	34
2.7.2	Konversi Umur dan Dosis Hewan Coba .....	36
BAB III KERANGKA PENELITIAN .....		38
3.1	Kerangka Teori.....	38
3.2	Kerangka Konsep .....	39
3.3	Hipotesis .....	39
2.10.1	Hipotesis Mayor .....	39
2.10.2	Hipotesis Minor .....	39
BAB IV METODE PENELITIAN .....		41
4.1	Rancangan dan Ruang Lingkup Penelitian.....	41
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	42
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	42
4.3.1	Populasi penelitian .....	42
4.3.2	Sampel penelitian.....	42
4.3.2.1	Kriteria inklusi .....	42
4.3.2.2	Kriteria eksklusi .....	42
4.3.2.3	Kriteria <i>drop out</i> .....	43
4.4	Besar Sampel .....	43
4.5	Variabel Penelitian.....	43
4.5.1	Variabel Bebas .....	43
4.5.2	Variabel Terikat .....	43
4.5.3	Variabel Antara.....	43
4.5.4	Definisi Operasional .....	44
4.6	Materi Penelitian dan Cara Kerja.....	46
4.6.1	Alat.....	46

4.6.2 Bahan .....	46
4.6.3 Cara Kerja .....	47
4.7 Teknik Pengumpulan, Pengolahan dan Analisis Data .....	48
4.8 Etika Penelitian .....	48
4.9 Alur Penelitian .....	49
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	50
5.1 Hasil Penelitian .....	50
5.2 Pembahasan.....	55
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN .....	60
6.1 Simpulan .....	60
6.2 Saran .....	60
DAFTAR PUSTAKA .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya yang Berhubungan dengan Penelitian ini .....	7
Tabel 2. Nilai Km manusia dan hewan .....	37
Tabel 3. Definisi Operasional .....	35
Tabel 4. Hasil uji kesesuaian ekspresi TNF- $\alpha$ antara 2 orang dokter spesialis Patologi Anatomi .....	51
Tabel 5. Hasil uji kesesuaian densitas sel ganglion retina antara 2 orang dokter spesialis Patologi Anatomi .....	51
Tabel 6. Hasil deskriptif dan uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> ekspresi TNF- $\alpha$ .....	52
Tabel 7. Analisis uji beda <i>Mann Whitney</i> ekspresi TNF- $\alpha$ (IHK) .....	52
Tabel 8. Uji normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> densitas sel ganglion retina (HE) .....	53
Tabel 9. Hasil uji beda densitas sel ganglion retina .....	54
Tabel 10. Data deskriptif densitas sel ganglion retina (HE) berdasarkan ekspresi TNF- $\alpha$ (IHK) .....	56
Tabel 11. Hasil analisis korelasi <i>Spearman Rank</i> densitas sel ganglion retina (HE) terhadap ekspresi TNF- $\alpha$ (IHK) .....	56

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Topografi segmen nervus optikus .....	9
Gambar 2. Anatomi ONH; 1: Serabut saraf superfisial, 2: area prelaminar, 3: area laminar, 4: area retrolaminar. ....	10
Gambar 3. Skema koneksi dan lapisan retina .....	12
Gambar 4. Dampak peradangan pada neurotransmisi glutamat dan integritas sinaptik.. .....	22
Gambar 5. Mekanisme eksitotoksisitas.....	24
Gambar 6. Struktur kimia Hesperidin .....	27
Gambar 7. Hewan coba model neuropati optik traumatika.....	35
Gambar 8. Kerangka Teori.....	38
Gambar 9. Rancangan penelitian .....	41
Gambar 10. Alur Penelitian.....	49
Gambar 11. Pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan IHK untuk menilai ekspresi TNF- $\alpha$ sel ganglion retina. A. Perlakuan, tampak 10 % sel terpulas dengan intensitas lemah berwarna coklat muda (panah merah), B. Kontrol, tampak 40 % sel terpulas dengan intensitas lemah berwarna coklat muda (panah merah).....	53
Gambar 12. Pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan HE untuk menilai densitas sel ganglion retina. A. Kelompok perlakuan, tampak 25 sel ganglion retina yang sehat. B. Kelompok kontrol, tampak 5 sel ganglion retina yang sehat. (panah merah: sel ganglion retina).....	54

## DAFTAR SINGKATAN

ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i>
AIF	<i>apoptosis-inducing factor</i>
AMPA	<i><math>\alpha</math>-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat acid</i>
AP1	<i>activator protein-1</i>
ARVO	<i>Association for Research and Vision in Ophthalmology</i>
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BAX	<i>B-cell Lymphoma Protein-2-Associated X protein</i>
BAK	<i>benzalkonium klorida</i>
Bcl-2	<i>B-cell Lymphoma Protein-2</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BRB	<i>blood retina barrier</i>
Ca <sup>2+</sup>	<i>ion Calcium</i>
CASP1	<i>Caspase-1</i>
Ccl2	<i>Chemokines (C-C motif) Ligand 2</i>
CRASH	<i>Corticosteroid Randomization after Significant Head Injury</i>
CREB	<i>cAMP Response Element Binding</i>
Cxcl10	<i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i>
dkk	<i>dan kawan-kawan</i>
EAAT	<i>Excitatory Amino-Acid Transporter</i>
FK UNS	<i>Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret</i>
GLU	<i>Glutamate</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
HE	<i>Hematoxylin-Eosin</i>
HED	<i>Human equivalent dose</i>
HO-1	<i>Heme Oxygenase-1</i>
HP- $\beta$ -CD	<i>2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-1 $\beta$	<i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>
IL-17	<i>Interleukin-17</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IONTS	<i>the International Optic Nerve Trauma Study</i>

JNK	<i>c-jun N-terminal kinase</i>
LD	<i>Lethal Death</i>
LOAEL	<i>Low Observed Adverse Effect Level</i>
LPS	<i>lipopolysaccharides</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MDA	<i>malondialdehyde</i>
miRNA-132	<i>Micro Ribonucleic Acid-132</i>
MPO	<i>Myeloperoxidase</i>
MS	<i>multiple sclerosis</i>
MTP	<i>Mitochondria Transition Pores</i>
Na-CMC	<i>Sodium Carboxymethyl Cellulose</i>
NF- $\kappa$ B	<i>Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells</i>
NMDA	<i>N-metil-D-aspartate</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
NOT	Neuropati Optik Traumatika
ONC	<i>Optic Nerve Crushed</i>
ONH	<i>Optic Nerve Head</i>
p-ERK	<i>Phosphorylated Extracellular Signal-Regulated Kinase</i>
RGC	<i>Retina Ganglion Cell</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RPE	<i>Retinal Pigmen Epithelial</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
solTNF	<i>soluble Tumor Necrosis Factor</i>
tmTNF	<i>transmembrane Tumor Necrosis Factor</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor- <math>\alpha</math></i>

**PENGARUH PEMBERIAN HESPERIDIN ORAL TERHADAP EKSPRESI TNF- $\alpha$   
DAN DENSITAS SEL GANGLION RETINA  
(Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Neuropati Optik Traumatika)**

**ABSTRAK**

**Pendahuluan**

Neuropati optik traumatika adalah cedera akut pada saraf optik yang menyebabkan kondisi gangguan visual. Cedera ini mengakibatkan terjadinya mekanisme iskemia, inflamasi neuron dan stres oksidatif. Mekanisme tersebut akan menyebabkan apoptosis pada sel ganglion retina. Hesperidin merupakan flavanon yang banyak ditemukan dalam buah sitrun, memiliki efek antiinflamasi, antioksidan dan neuroprotektif. Hesperidin mengurangi sitokin inflamasi, sehingga dapat mencegah apoptosis sel ganglion retina.

**Tujuan**

Membuktikan pengaruh pemberian hesperidin oral terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  dan densitas sel ganglion retina pada tikus model neuropati optik traumatika.

**Metode**

Pembuatan tikus model neuropati optik traumatika dengan metode *optic nerve crush*. Kelompok perlakuan diberikan hesperidin oral 100mg/kgBB/24 jam selama 14 hari. Ekspresi TNF- $\alpha$  diperiksa dengan pengecatan IHK dan densitas sel ganglion retina diperiksa dengan pengecatan HE. Dilakukan analisis *Mann-Whitney* untuk ekspresi TNF- $\alpha$  dan analisis *independent T-Test* untuk densitas sel ganglion retina. Korelasi antara kedua variabel dianalisis dengan *Spearman rank*.

**Hasil**

Ekspresi TNF- $\alpha$  kelompok perlakuan tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol (Mean  $1,60 \pm 0,89$  dan  $2,20 \pm 0,45$ ;  $p=0,180$ ). Densitas sel ganglion retina kelompok perlakuan didapatkan perbedaan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol (Mean  $131,60 \pm 74,30$  dan  $68,80 \pm 18,10$ ;  $p=0,045$ ). Uji korelasi TNF- $\alpha$  dan densitas sel ganglion retina pada kelompok perlakuan didapatkan nilai  $p = 0,103$  dan  $r = -0,545$ .

**Kesimpulan**

Pemberian hesperidin oral pada tikus wistar model neuropati optik traumatika berpengaruh terhadap densitas sel ganglion retina, tetapi tidak berpengaruh pada ekspresi TNF- $\alpha$ . Ekspresi TNF- $\alpha$  lebih rendah dengan densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada kelompok perlakuan. Ekspresi TNF- $\alpha$  tidak didapatkan hubungan yang signifikan dengan densitas sel ganglion retina pada kelompok perlakuan.

**Kata kunci:** TNF- $\alpha$ , hesperidin, densitas sel ganglion retina, neuropati optik traumatika, apoptosis



**EFFECT OF ORAL HESPERIDIN ADMINISTRATION ON TNF- $\alpha$  EXPRESSION  
AND RETINAL GANGLION CELL DENSITY  
(Experimental Study on Wistar Rat Model of Traumatic Optic Neuropathy)**

**ABSTRACT**

**Introduction**

Traumatic optic neuropathy is an acute injury to the optic nerve that causes visual disturbances. This injury results in the occurrence of ischemia, neuronal inflammation and oxidative stress mechanisms. This mechanism will cause apoptosis in retinal ganglion cells. Hesperidin is a flavanone that is widely found in citrus fruits, has anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective effects. Hesperidin reduces inflammatory cytokines, thereby preventing retinal ganglion cell apoptosis.

**Objective**

Proving the effect of oral hesperidin on TNF- $\alpha$  expression and retinal ganglion cell density in rat model of traumatic optic neuropathy.

**Method**

Making a rat model of traumatic optic neuropathy using the optic nerve crush method. The treatment group was given oral hesperidin 100mg/kgBW/24 hours for 14 days. TNF- $\alpha$  expression was examined by IHC staining and retinal ganglion cell density was examined by HE staining. *Mann-Whitney* analysis was performed for TNF- $\alpha$  expression and *independent T-Test* analysis for retinal ganglion cell density. The correlation between this variables was analyzed by *Spearman rank*.

**Results**

There was no significant difference in the expression of TNF- $\alpha$  in the treatment group compared to the control group (Mean  $1.60 \pm 0.89$  and  $2.20 \pm 0.45$ ;  $p=0.180$ ). The density of retinal ganglion cells in the treatment group was significantly different compared to the control group (Mean  $131.60 \pm 74.30$  and  $68.80 \pm 18.10$ ;  $p=0.045$ ). Correlation test of TNF- $\alpha$  and retinal ganglion cell density in the treatment group obtained  $p = 0.103$  and  $r = -0.545$ .

**Conclusion**

Oral administration of hesperidin on wistar rats model of traumatic optic neuropathy had an effect on retinal ganglion cell density, but had no effect on TNF- $\alpha$  expression. TNF- $\alpha$  expression was lower with higher retinal ganglion cell density in the treatment group. There was no significant correlation between TNF- $\alpha$  expression and retinal ganglion cell density in the treatment group.

**Keywords:** TNF- $\alpha$ , hesperidin, retinal ganglion cell density, traumatic optic neuropathy, apoptosis