



**PENGARUH PEMBERIAN HESPERIDIN ORAL TERHADAP
KETEBALAN *GANGLION CELL-INNER PLEXIFORM LAYER***
**(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Glaukoma dengan Induksi
N-Methyl-D-Aspartate)**

**LAPORAN PENELITIAN
TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan
Dokter Spesialis I Ophthalmology**

oleh :

**Raissa Vaniana Hartanto
22040617320016**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS OPHTHALMOLOGY
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN PENELITIAN TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN HESPERIDIN ORAL TERHADAP
KETEBALAN *GANGLION CELL-INNER PLEXIFORM LAYER*
(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Glaukoma dengan Induksi
N-Methyl-D-Aspartate)**

Disusun oleh :
Raissa Vaniana Hartanto
22040617320016

Telah disetujui
Semarang, Maret 2022

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Maharani Cahyono, Sp.M(K)
NIP. 197907142008122001

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

Penguji I,

Penguji II,

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

dr.Andhika Guna Dharma,Sp.M(K)
NIP.198407312015042002

Ketua Bagian
Ophthalmology FK UNDIP,

Ketua Program Studi
Ophthalmology FK UNDIP,

dr. Maharani Cahyono, Sp.M(K)
NIP. 197907142008122001

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

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Raissa Vaniana Hartanto

NIM : 22040617320016

Alamat : Graha Padma Boulevard Utara no 95, Semarang

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Departemen
Ophthalmology, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Judul Penelitian : Pengaruh Pemberian Hesperidin Oral Terhadap Ketebalan GC-IPL (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Glaukoma Induksi NMDA)

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, 7 Maret 2022

Yang membuat pernyataan,

Raissa Vaniana Hartanto

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 Ketebalan GC-IPL (Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Glaukoma Induksi NMDA)” dapat diselesaikan guna memenuhi persyaratan dalam memperoleh keahlian di bidang Ophthalmology, 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 Ophthalmology 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 Ophthalmology di RSUP dr. Kariadi Semarang.

4. Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2015-2019 : dr. Sri Inakawati, Msi.Med Sp.M(K) dan Kepala KSM Ophthalmology RSUP dr. Kariadi Semarang periode tahun 2020: dr. Afrisal Hari Kurniawan, Sp.M(K).
5. dr. Arief Wildan, Msi. Med, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang tahun 2017-sekarang, dan selaku pembimbing II atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikandan pelaksanaan penelitian.
6. dr. Maharani, Sp.M(K), selaku Ketua Bagian Program Studi PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan selaku pembimbing utama penelitian ini atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan.
7. dr. Wisnu Sadasih, Sp.M (K) dan dr.Arnila Novitasari , Sp.M (K) selaku dosen wali atas bimbingan, arahan, dan motivasi selama masa pendidikan dan pelaksanaan penelitian.

8. dr. Riski Prihatningtias, Sp.M(K), selaku penguji I dan dr. Andhika Guna Dharma, Sp.M (K) penguji II penelitian atas bimbingan, dukungan moral, doa, dan waktu yang telah diberikan selama masa pendidikan hingga laporan hasil penelitian.
9. Staf pengajar Bagian Ophthalmology 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. FISCM, 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. Arnila Novitasari Saubig, Sp.M(K); dr. Raja Erinda S., Sp.M; dr. Satya Hutama Pragnanda, Sp.M(K); dan dr. Denti Puspasari, Sp.M yang telah berperan besar dalam memberikan ilmu, keterampilan, keteladanan, bimbingan, dan arahan selama penulis menempuh pendidikan.
10. Staf pengajar di rumah sakit jejarung: dr. Y. Priyo Triyono, Sp.M dan dr. Sigit Arihandoko, Sp.M (RSUD dr. R. Soetrasno Rembang).
11. dr. Ika Pawitra, Sp.PA, serta dr. Hermawan ,Sp.PA dan dr. Vega Sp.PA selaku dokter spesialis Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro beserta staf, yang telah membantu dalam proses pembuatan dan pembacaan preparat.

12. Drh. Made Bagus Auriva M,M.Sc dan Bp.Wasino serta Staf LPPT Unit 4 Universitas Gajahmada Yogyakarta (UGM) yang telah menyediakan tempat untuk pemeliharaan hewan coba, dan membantu penulis dalam melakukan perawatan dan pemeliharaan hewan coba selama proses pelaksanaan penelitian.
13. Teman sejawat PPDS I Ophthalmology angkatan Januari 2018 (Angkatan 69): TATG terkasih, dr.Teguh Setiawan, dr.Nadhila, dr.Fransiska Banjarnahor, dr.Widyastuti, dr.Salmah Alaydrus, dr. Noor Aminah, dr.Seia Mahanani, dr.Ezra Margareth, atas segala persahabatan, kerjasama, semangat, bantuan, dan dorongan moral selama proses pendidikan.
14. Rekan-rekan sejawat residen PPDS I Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, baik senior maupun junior yang telah memberikan semangat dan dukungan moral selama masa pendidikan.
15. Staf medis dan paramedis, Bapak Andi, Ibu Intan, Ibu Andien, Ibu Djumronah, Bapak Yani. Bapak Eko, Ibu Dwi, Ibu Yuli, Ibu Nur, Ibu Hera, Ibu Maret, Ibu Ainun, dan lain-lain yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu di Bagian Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,atas bantuan dan kerjasamanya selama menjadi residen.
16. Staf administrasi Ophthalmology Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro: Bapak Sugeng Riyadi, Bapak Sem Jumbana, Ibu Eko, Ibu Hana, Ibu Lia, Ibu Rahma atas kerjasama dan dukungan.
17. Perawat dan paramedik RSUD dr. R. Soetrasno Rembang (Bapak Praniti, Bapak Sudianto),RS NasionalDiponegoro, dan Puskesmas Gunung Pati atas bantuan dan kerjasamanya.

18. Kedua orang tua, dr.Purnomo Hartanto,SpOG dan Dra.Wilhelmina serta adik , dr.Amadea Ivana Hartanto dan Devina Johanna Hartanto juga suami tercinta dr.Chandra Budi Hartono yang penuh kasih sayang dan pengorbanan luar biasa telah memberikan doa, dorongan, semangat, bantuan moril dan material kepada penulis.
19. 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.
20. 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, 7 Maret 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	.iv
DAFTAR ISI.....	.ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK.....	xvi
BAB I	16
PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	6
I.3 Tujuan Penelitian	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus	6
I.4 Manfaat Penelitian	6
I.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan dan Penelitian.....	6
I.4.2 Manfaat bagi Klinisi.....	7
I.4.3 Manfaat bagi Masyarakat	7
I.5 Orisinalitas Penelitian	7
BAB II.....	9
TINJAUAN PUSTAKA.....	9
II.1 Nervus Optikus dan Retina	9
II.1.1 Anatomii Lapisan Retina.....	9
II.1.2 Anatomii Nervus Optikus	11
II.1.3 <i>Ganglion Cell Complex (GCC)</i>	13
II.2 NMDA	14
II.2.1 NMDA dan Reseptor NMDA	14
II.3 Glaukoma.....	19
II.3.1 Patofisiologi Glaukoma	19

II.3.2	Terapi Glaukoma	23
II.4	Hesperidin	24
II.4.1	Hesperidin dan Glaukoma	24
II.4.2	Hesperidin dan Sel Ganglion Retina.....	25
II.4.3	Toksitas dan Keamanan Hesperidin.....	26
II.4.4	Farmakokinetik Hesperidin	27
II. 5	Hewan Coba.....	28
II.5.1	Model Hewan Coba Glaukoma	28
II.5.2.	Konversi Umur dan Dosis Hewan Coba.....	29
BAB III		32
KERANGKA PENELITIAN		32
III.1	Kerangka Teori	32
III.2	Kerangka Konsep.....	33
III.3	Hipotesis.....	33
BAB IV		34
METODE PENELITIAN.....		34
IV.1.	Rancangan dan Ruang Lingkup Penelitian	34
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	34
IV.3	Populasi dan Sampel Penelitian	34
IV.3.1	Populasi Penelitian	35
IV.3.2	Cara Pemilihan Sampel.....	35
IV3.3	Besar Sampel	35
IV.4	Variabel Penelitian	36
IV.4.1	Variabel Bebas	36
IV.4.2	Variabel Terikat	36
IV.5	Definisi Operasional.....	36
IV.6	Alat dan Bahan	37
IV.6.1	Alat	37
IV.6.2	Bahan	37
IV.7	Cara Kerja	38
IV.8	Analisis Data	39
IV.9	Etika Penelitian	39

IV.10 Alur Penelitian.....	41
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	42
V.1 Hasil Penelitian.....	42
V.2 Pembahasan.....	44
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini ..	7
Tabel 2.1. Nilai K _m manusia dan hewan	30
Tabel 4.1. Definisi Operasional...	36
Tabel 5.1. Hasil uji kesesuaian GCIPL pembaca 1 dan pembaca 2.....	42
Tabel 5.2. Tabel Rerata Ketebalan GC-IPL	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Lapisan Retina	10
Gambar 2.2. Histologi Retina	10
Gambar 2.3 Anatomi nervus optikus dan ONH	12
Gambar 2.4 Cascade Eksitoksisitas	18
Gambar 2.5 <i>Excitotoxicity induced apoptosis</i>	18
Gambar 2.6 Mekanisme degenerasi Retinal Ganglion Cell pada glaukoma .	21
Gambar 2.7 Gambaran histopatologis retina tikus	22
Gambar 2.8 Struktur kimia Hisperidin	24
Gambar 3.1. Kerangka teori	26
Gambar 3.2. Kerangka konsep	27
Gambar 4.1. Rancangan penelitian.....	28
Gambar 4.2 Pembacaan Histologi Retina Tikus (pewarnaan HE).....	38
Gambar 4.3 Alur penelitian	41
Gambar 5.1 Perbedaan Ketebalan dari Hasil Pengecatan HE.....	43

DAFTAR SINGKATAN

AGB	<i>Agmatine (1-amino-4-guanidobutane)</i>
AGEs	<i>Advanced Glycosylation End products</i>
AIF	<i>apoptosis-inducing factor</i>
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
APAF1	<i>Apoptosis Protease Activating Factor-1</i>
AR	<i>Aldose Reductase</i>
BAK	<i>Benzalkonium klorida</i>
BRB	<i>Blood Retinal Barrier</i>
Ca ²⁺	<i>Ion Calcium</i>
CN II	<i>Cranial Nerve II</i>
CoQ10	<i>Coenzyme Q10</i>
CYP2C8	<i>Cytochrome Family 2 Subfamily C Member 8</i>
CYP2C9	<i>Cytochrome Family 2 Subfamily C Member 9</i>
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
dkk	dan kawan kawan
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EMGT	<i>Early Manifest Glaucoma Trial</i>
FasL	<i>Fas Ligand</i>
FK	Fakultas Kedokteran
GABA	<i>Glutamate and Gamma-minobutyric Acid</i>
GC-IPL	<i>Ganglion Cell Layer dan Inner Plexiform Layer</i>
GCC	<i>Ganglion Cell Complex</i>
HE	<i>Hematoxylin Eosin</i>
HED	<i>Human Equivalent Dose</i>
HP-β-CD	<i>2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IL-1β	<i>Interleukin-1β</i>
INL	<i>Inner Nuclear Layer</i>
IPL	<i>Inner Plexiform Layer</i>
LOAEL	<i>Low Observed Adverse Effect Level</i>

LPPT	Lembaga Pengembangan dan Penelitian Terpadu
NFL	<i>Nerve Fibre Layer</i>
NMDA	<i>N-metil-D-aspartate</i>
NO	Nitrik oksida
NOS	Nitrik oksida sintase
NR1	<i>NMDA receptor subunit 1</i>
NR2A	<i>NMDA receptor subunit 2A</i>
NR2B	<i>NMDA receptor subunit 2B</i>
NR2C	<i>NMDA receptor subunit 2C</i>
NR2D	<i>NMDA receptor subunit 2D</i>
NR3A	<i>NMDA receptor subunit 3A</i>
NR3B	<i>NMDA receptor subunit 3B</i>
OAINS	Obat Antiiflamasi Non Steroid
ONH	<i>Optic Nerve Head</i>
ONL	<i>Outer Nuclear Layer</i>
OPL	<i>Outer Plexiform Layer</i>
ONOO-	<i>Peroxynitrite</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
RAAB	<i>Rapid Assesment of Avoidable Blindness</i>
RGC	<i>Retinal Ganglion Cell</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RPE	<i>Retinal Pigmen Epithelial</i>
RSDK	Rumah Sakit Dr. Kariadi
SD-OCT	<i>Spectral-Domain Optical Coherence Tomography</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STZ	<i>Streptozotocin</i>
TIO	Tekanan Intraokular
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
UNDIP	Universitas Diponegoro
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Association</i>

**PENGARUH PEMBERIAN HESPERIDIN ORAL TERHADAP KETEBALAN
GANGLION CELL-INNER PLEXIFORM LAYER**
**(Studi Eksperimental pada Tikus Wistar Model Glaukoma dengan Induksi
N-Methyl-D-Aspartate)**

ABSTRAK

Pendahuluan

Glaukoma terjadi akibat kematian *retinal ganglion cell* (RGC), jaringan dendritik lapisan plexiform dalam, dan akson pada lapisan serabut saraf. Kerusakan glaukomatosa menetap pada hampir 50% pasien, walaupun tekanan intraokuler sudah diturunkan sampai dengan tekanan normal. Glaukoma mempengaruhi *Ganglion Cell complex* (GCC) yang didefinisikan sebagai tiga lapisan retina terdalam: *the nerve fiber layer*, *the ganglion cell layer*, dan *the inner plexiform layer*. Hilangnya *retinal ganglion cell* dan *inner plexiform layer* (IPL) sangat berkorelasi dengan hilangnya lapang pandang secara keseluruhan sehingga *retinal ganglion cell* dan *inner plexiform layer* merupakan target potensial untuk mengevaluasi perkembangan glaukoma pada pasien. Hesperidin dikenal sebagai neuroprotektor memiliki kemampuan melindungi sel ganglion retina sehingga mencegah terjadinya penipisan lapisan GC-IPL pada retina.

Tujuan

Membuktikan pengaruh pemberian Hesperidin oral terhadap ketebalan GC-IPL tikus Wistar model glaukoma induksi NMDA.

Metode

Tikus Wistar model glaukoma dibagi ke dalam 2 kelompok. Kelompok perlakuan diberi Hesperidin oral dosis 100mg/kgBB/hari selama 3 minggu. Ketebalan GC-IPL pada retina diperiksa dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin*. Data dikumpulkan dan diolah kemudian dilakukan uji beda *non-parametric Mann-Whitney test*.

Hasil

Nilai rerata ketebalan GC-IPL pada kelompok perlakuan adalah 86,85 (82,90 – 104,32), pada kelompok kontrol adalah 46,26 (39,33 – 50,90) dengan nilai $p=0,002$.

Kesimpulan

Ketebalan GC-IPL pada tikus Wistar model glaukoma yang diinduksi NMDA dan diberikan Hesperidin secara peroral lebih tebal dibandingkan kelompok kontrol.

Kata kunci: *NMDA, Hesperidin, Ketebalan GC-IPL, sel ganglion retina, glaukoma*

EFFECT OF ORAL HESPERIDINE ON GANGLION CELL-INNER PLEXIFORM LAYER THICKNESS

**(Experimental Study on Wistar Rats Glaucoma Model with
N-Methyl-D-Aspartate induction)**

ABSTRACT

Introduction

Glaucoma occurs because of the death retinal ganglion cell (RGC), dendritic tissue in inner plexiform layer, and axon in the neuron. Permanent glaucomatous damage occurs in 50% patients, although intraocular pressure has been decreased to normal. Glaucoma affect GCC which defined as three deepest layer: the nerve fiber layer, the ganglion cell layer, and the inner plexiform layer. The loss of retinal ganglion cell and inner flexiform layer (IPL) is strongly correlated with the loss of visus generally so that retinal ganglion cell and inner plexiform layer are potential targets to evaluate the development of glaucoma. Hesperidine is known as neuroprotector which has the ability to protect retinal ganglion cell and prevent layer thinning of GC-IPL in retinal.

Aim

To determine the effect of oral Hesperidine on the GC-IPL layer thickness in retinal of Wistar rats with NMDA induction glaucoma model.

Method

Glaucoma Wistar rats were divided into 2 groups. The treatment group was given oral Hesperidine at a dose of 100mg/kgBW/day for 3 weeks. GC-IPL layer Thickness in retinal was examined by Hematoxylin Eosin staining. Data were collected and processed then tested with non-parametric Mann-Whitney Test.

Results

The mean GC-IPL layer Thickness in the treatment group was 86,85 (82,90–104,32) In the control group was 46,26(39,33–50,90) with $p=0,002$.

Conclusion

Ganglion cell-inner plexiform layer thickness of glaucoma Wistar rat model given Hesperidine was higher than the control group.

Keywords: *NMDA, Hesperidine, GC IPL Thickness, retinal ganglion cells, glaucoma*