

**EFEK GLUTATION SEBAGAI TERAPI ADJUVANT
TERHADAP KADAR NO DAN MDA PADA TIKUS
WISTAR MODEL PERITONITIS**

***GLUTATHIONE ADMINISTRATION AS ADJUVANT THERAPY
TO LEVEL OF NO AND MDA IN PERITONITIS WISTAR RAT
MODEL***



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

Ivani Yunita Korwa

22010118420025

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2020

TESIS

EFEK GLUTATION SEBAGAI TERAPI ADJUVANT TERHADAP KADAR
NO DAN MDA PADA TIKUS WISTAR MODEL PERITONITIS

disusun oleh

Ivani Yunita Korwa
22010118420025

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 24 Juni 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Endang Mahati, M.Sc, Ph.D
NIP. 198310032008122003

dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA
NIP. 198205152008121002

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D
NIP. 198302182009122004

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes
NIP. 195905271986032001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M. Kes, Sp. B(K)Onk
NIP. 197501242008011006

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 16 Juni 2020

Ivani Yunita Korwa

22010118420025

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Ivani Yunita Korwa
Tempat/tanggal lahir : Merauke, 16 Juni 1993
Agama : Kristen
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD YPPK St. Fransiskus Xaverius 1 Merauke : Lulus tahun 2004
2. SMPN 1 Jayapura : Lulus tahun 2007
3. SMAN 5 Jayapura : Lulus tahun 2010
4. FK UKRIDA Jakarta : Lulus tahun 2016
5. PPDS-1 Ilmu Bedah FK UNDIP : (2019 – sekarang)
6. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : (2019 – sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 2016 – 2017: Dokter Interensip RSUD Dok II, Jayapura

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua
Ayah : AKBP(Purn) Musa M. Korwa
Ibu : Yetti Indrawati, S.IP, M.M
2. Nama Saudara Kandung
 - IPTU Henri Alfredo Korwa, S.IK
 - dr. Octri Erina Prasetyanti Korwa
 - Daniela Dirgantari Korwa

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pemberian Glutation Sebagai Terapi Adjuvant Terhadap Penurunan Kadar NO Dan MDA Pada Tikus Wistar Model Peritonitis”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, bedah digestif, imunologi dan farmakologi.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Proram Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. dr. Endang Mahati, M.Sc, Ph.D, pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA, pengajar sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini.
5. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes dan dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D selaku tim penguji dalam tesis ini.
6. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Faklutas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
7. Segenap teman-teman mahasiswa Ilmu Biomedik Januari 2019, khususnya teman-teman PPDS Bedah angkatan 71, yang telah membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga membantu penyusunan tesis.

8. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
9. Pimpinan dan staf Unit Pelaksana Teknis Laboratorium Universitas Setia Budi (USB) Solo atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
10. Pimpinan dan staf Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas bantuannya dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
11. Orang tua, kakak dan adik-adik tercinta penulis atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
12. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini.

Semarang, Juni 2020

Ivani Yunita Korwa

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.5. Penelitian Terdahulu	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Peritonitis	9
2.1.1. Anatomi dan Fisiologi Peritoneum	9
2.1.2. Definisi Peritonitis	11
2.1.3. Epidemiologi.....	11
2.1.4. Etiologi.....	12

2.1.5.	Patofisiologi	13
2.1.6.	Gejala klinis	15
2.1.7.	Penatalaksanaan	17
2.1.8.	Komplikasi	19
2.2.	Stres Oksidatif	21
2.3.	Nitrogen Oksida (NO)	25
2.3.1.	Struktur NO	25
2.3.2.	Sintesis NO	26
2.3.3.	Peran NO	28
2.4.	Peroksidasi lipid	31
2.5.	Glutation (GSH)	34
2.5.1.	Struktur GSH	35
2.5.2.	Sintesis GSH	36
2.5.3.	Peran GSH	38
3.1.	Kerangka Teori	41
4.1.	Kerangka Konsep	42
5.1.	Hipotesis penelitian	42
5.1.1.	Hipotesis mayor	42
5.1.2.	Hipotesis minor	42
BAB III METODE PENELITIAN		43
4.1.	Ruang Lingkup Penelitian	43
4.1.1.	Ruang Lingkup Disiplin Ilmu	43
4.1.2.	Ruang Lingkup Tempat	43
4.1.3.	Ruang Lingkup Waktu	43
4.2.	Rancangan Penelitian	43
4.3.	Sampel Penelitian	46
4.4.	Variabel penelitian	46
4.4.1.	Variabel bebas	46
4.4.2.	Variabel tergantung	46
4.5.	Definisi Operasional	47
4.6.	Alat dan Bahan Penelitian	48

4.6.1.	Induksi Peritonitis	48
4.6.2.	Pemberian Antibiotik	48
4.6.3.	Pemberian Glutation	49
4.7.	Prosedur Pelaksanaan Penelitian	49
4.7.1.	Induksi Peritonitis	49
4.7.2.	Pemberian Antibiotik	50
4.7.3.	Pemberian Glutation	50
4.7.4.	Pemeriksaan Kadar NO.....	51
4.7.5.	Pemeriksaan kadar MDA	51
4.8.	Alur Kerja.....	52
4.9.	Pengolahan dan Analisis Data	53
4.10.	Persyaratan Etik Penelitian	53
BAB IV HASIL PENELITIAN		54
5.1.	Kadar NO	54
5.1.1.	Data Deskriptif dan Uji Normalitas Kadar NO	54
5.1.2.	Uji One-way ANOVA Kadar NO	55
5.1.3.	Uji Post Hoc Bonferroni Kadar NO	56
5.2.	Kadar MDA.....	56
5.2.1.	Data Deskriptif dan Uji Normalitas Kadar MDA.....	56
5.1.2.	Uji One-way ANOVA Kadar NO	57
BAB V PEMBAHASAN		59
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		64
7.1.	Kesimpulan.....	64
7.2.	Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA		66
LAMPIRAN.....		75

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Originalitas penelitian.....	11
Tabel 2. Definisi operasional.....	47
Tabel 3. Jadwal (time table) penelitian.....	55
Tabel 4. Data deskriptif dan hasil uji normalitas kadar NO.....	57
Tabel 5. Hasil uji post-hoc Bonferroni kadar NO.....	58
Tabel 6. Data deskriptif dan hasil uji normalitas kadar MDA.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Stomata.....	16
Gambar 2. Reaksi Katalisasi Asam Amino L-Arginin Menjadi Nitrogen Oksida	26
Gambar 3. Biotransformasi NO Pada Mamalia.....	27
Gambar 4. Mekanisme Relaksasi Otot Polos Vaskular Akibat NO.....	28
Gambar 5. Aktifasi Sel Makrofag Sebagai Pencetus Sintesis NO.....	29
Gambar 6. Struktur Glutation.....	32
Gambar 7. Glutatione disulfida (GSSG).....	33
Gambar 8. Kerangka Teori.....	41
Gambar 9. Kerangka.....	42
Gambar 10. Skema Rancangan Penelitian.....	44
Gambar 11. Teknik Injeksi Intraperitoneal Pada Tikus.....	50
Gambar 12. Alur Penelitian Pemberian Glutation Terhadap Stres Oksidatif Pada Tikus Wistar Model Peritonitis.....	53
Gambar 13. Grafik Garis Kadar NO.....	57
Gambar 14. Grafik Garis Kadar MDA.....	60

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosine Triphosphate
CAT	: Catalase
CM	: Calmodulin
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ETC	: Electron Transport Chain
FAD	: Flavin Adenine Dinucleotide
FMN	: Flavin Mononucleotide
GGT	: Gamma-Glutamil Transferase
GGTP	: Gamma-Glutamil Transfpeptidase
GLS	: Glutathione Synthetase
GMP	: Guanosin Monofosfat
GPx	: Glutation Peroksidase
GSH	: Glutation
GSSG	: Glutation disulfida
GTP	: Glutation Trifosfat
HNE	: Hydroxynonenal
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
LOOH	: Lipid peroksida
LPS	: Lipopolisakarida
MDA	: Malondyaldehida

NADPH: Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphat

NK : Natural Killer

NO : Nitric Oxide

NOS : Nitrous Oxide System

Ppi : Pirofosfat Inorganik

RNS : Reactive Nitrogen Species

ROS : Reactive Oxygen Species

SIRS : Sistemik Inflammatory Response System

SOD : Superoksida dismutase

SOFA : Sequential Organ Failure Assesment

STPD : Standarized, Temperature, Pressure and Dryness

TNF : Tumor Necrosis Factor

Efek Glutation Sebagai Terapi Adjuvant Terhadap Kadar NO Dan MDA Pada Tikus Wistar Model Peritonitis

Abstrak

Latar Belakang: Jumlah radikal bebas yang berlebihan melampaui kadar antioksidan dalam tubuh akan menyebabkan suatu keadaan yang disebut sebagai stres oksidatif. Nitric oxide dan MDA merupakan produk-produk yang dihasilkan pada keadaan stress oksidatif. Glutation (GSH) merupakan antioksidan yang paling banyak disintesis secara endogen pada manusia. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant dapat menurunkan kadar NO dan MDA pada tikus Wistar model peritonitis

Metode: Penelitian ini merupakan suatu studi eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Dua puluh empat ekor tikus Wistar dibagi secara random ke dalam 4 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok pertama (K1) merupakan kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi peritonitis dan tidak diberikan perlakuan, kelompok kedua (K2) merupakan kelompok kontrol positif yang diinduksi peritonitis tetapi tidak diberikan Ceftriaxon maupun Glutation, kelompok ketiga (K3) merupakan kelompok yang diinduksi peritonitis dan hanya diberikan injeksi Ceftriaxon, dan kelompok keempat (K4) merupakan kelompok yang diinduksi peritonitis, diberikan injeksi Ceftriaxon, dan diberikan Glutation sebagai terapi adjuvant. Setelah 24 jam, sampel darah diambil untuk pemeriksaan kadar NO dan MDA. Data kadar NO kemudian dianalisis menggunakan uji one way Anova yang diikuti dengan uji Post-Hoc Bonferroni, sedangkan data kadar MDA dianalisis menggunakan uji one way ANOVA. Data dianggap signifikan jika nilai $p \leq 0,05$.

Hasil: Terdapat peningkatan signifikan kadar NO antara kelompok K2 dengan K4, dengan nilai $p=0,016$ ($p<0,05$). Terdapat peningkatan kadar MDA namun tidak signifikan dengan nilai $p=0,342$ ($p>0,05$).

Kesimpulan: Pemberian Glutation sebagai terapi adjuvant tidak efektif menurunkan kadar NO dan MDA pada tikus Wistar model peritonitis

Kata Kunci: Glutation, Peritonitis, NO, MDA

Effect Glutathione Administration As Adjuvant Therapy To Level Of NO And MDA In Peritonitis Wistar Rat Model

Abstract

Background: Excessive amounts of free radicals exceeding antioxidant levels in the body will cause a condition called oxidative stress. Nitric oxide and MDA are products that are produced under conditions of oxidative stress. Glutathione (GSH) is the most endogenous antioxidant synthesized in humans. Therefore this study aims to prove whether the administration of Glutathione as an adjuvant therapy can reduce levels of NO and MDA in peritonitis Wistar rat model.

Methods: This research is an experimental study with a post-test only control group design. Twenty-four Wistar rat were randomly divided into 4 groups, each consisting of 6 rat. The first group (K1) is a negative control group that is not induced by peritonitis and not given treatment, the second group (K2) is a positive control group induced by peritonitis but not given Ceftriaxon or Glutathione, the third group (K3) is a group induced by peritonitis and only given Ceftriaxon injection as therapy, and the fourth group (K4) are peritonitis-induced groups, given Ceftriaxon injection as therapy, and given Glutathione as adjuvant therapy. After 24 hours, blood samples are taken for examination of NO and MDA levels. NO level data were analyzed using the one way Anova test followed by the Post-Hoc Bonferroni test, while the MDA level data were analyzed using one way ANOVA test. Data is considered significant if the p value is ≤ 0.05 .

Result: There was a significant increase in NO levels between the K2 and K4 groups ($p=0,016$, $p<0,05$). There was an increase in MDA levels but not significant ($p=342$, $p>0,05$).

Conclusion: Glutathione as adjuvant therapy is not effective to reduce NO and MDA levels in Wistar peritonitis model rat

Keywords: Glutathione, Peritonitis, NO, MDA