

**PENINGKATAN KADAR *NITRIC OXIDE* DAN
OSTEOKALCIN PADA TIKUS SPRAGUE DAWLEY YANG
DIBERI ASAM LEMAK TRANS DOSIS TINGGI**

***INCREASED LEVELS OF NITRIC OXIDE AND
OSTEOCALCIN SPRAGUE DAWLEY RATS WERE GIVEN
HIGH DOSES OF TRANS FATTY ACIDS***



TESIS

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

Magister Ilmu Biomedik

**Edmond Rukmana Wikanta
22010110400012**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2014

TESIS

**PENINGKATAN KADAR *NITRIC OXIDE* DAN
OSTEOKALSIN PADA TIKUS SPRAGUE DAWLEY YANG
DIBERI ASAM LEMAK TRANS DOSIS TINGGI**

Disusun Oleh :

Edmond Rukmana Wikanta
22010110400012

akan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 01 Juli 2014
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Andri R. Winoto, SpOT.
NIP. 194811191978021001

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK.
NIP. 130 529 451

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran UNDIP

Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., MKes.
NIP. 195905271986032001

PERNYATAAN

Saya bertandatangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya 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 yang dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 01 Juli 2014

Edmond Rukmana Wikanta

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Edmond Rukmana Wikanta
NIM Magister Biomedik : 22010110400012
Tempat/Tanggal lahir : Semarang, 05 Juli 1985
Agama : Katholik
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Marsudirini Regina Pacis, Semarang : Lulus tahun 1996
2. SLTP PL Domenico Savio, Semarang : Lulus tahun 1999
3. SMU Kolese Loyola, Semarang : Lulus tahun 2002
4. FK Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto : Lulus tahun 2009
5. PPDS I Bedah FK UNDIP, Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana UNDIP, Semarang

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan pada Tuhan YME atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir dengan judul:

“PENINGKATAN KADAR *NITRIC OXIDE* DAN *OSTEOKALSIN* PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* YANG DIBERI ASAM LEMAK TRANS DOSIS TINGGI”.

Penelitian ini diajukan salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana. Saya berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu bedah dan ilmu biomedik.

Dalam kesempatan baik ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Andri R. Winoto, SpOT., selaku pembimbing I yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK., selaku pembimbing II dan guru yang telah memberikan semua bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, tenaga, dan perhatian sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Prof. Sudharto P, MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
4. Prof. Dr. dr. Anies. MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

6. Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
7. Prof. Dr. dr. Suprihati, MSc, SpTHT-KL(K), Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang.
8. dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV, selaku guru, Ketua Bagian, dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberikan kesempatan, waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan sehinggalah saya dapat menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.
9. Guru-guru, staf pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan pengetahuan, bimbingan, dan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister.
11. Tim penguji dan nara sumber yang telah dengan sabar dan berkenan member masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
12. Semua rekan sejawat residen, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik UNDIP, karyawan dan karyawan Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran UNDIP, serta semua yang telah membantu saya dalam penyusunan karya ilmiah akhir ini.
13. Orang tua saya, Ir. Deddy Kurniawan Wikanta, MM. dan dr. Kusmiyati Tjahyono, MKes., atas kesabarannya dan dukungan material serta moral dalam menyelesaikan tesis ini.
14. Adik saya, Edward Tirtananda, SKed. Atas dukungan moral dalam penyelesaian tesis ini.

Saya menyadari bahwa karya ilmiah akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran saya harapkan demi perbaikannya. Akhir kata saya mohon maaf yang sebesar-

besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang terjadi selama menyelesaikan penelitian ini.

Semarang, Juli 2014

Edmond Rukmana Wikanta

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS	iii
SURAT PERNYATAAN PLAGIARISM	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan masalah	4
I.3. Tujuan penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. Manfaat hasil penelitian	5
I.5. Orisinalitas Penelitian	5

Bab II. TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1. Asam Lemak Trans	8
II.1.1. Perkembangan Asam Lemak Trans	11
II.2. Asam Lemak Trans dan METABOLISME	12
II.2.1. Asam Lemak Trans dan METABOLISME Lipid	14
II.2.2. Asam Lemak Trans dan Proses INFLAMASI	16
II.3. Tulang	17
II.3.1. Struktur Tulang	17
II.3.2. Komposisi Tulang	18
II.3.3. Sel Tulang	19
II.3.3.1. Osteoblas	19
II.3.3.2. Osteoklas	20
II.3.3.3. Osteosit	21
II.3.3.4. Remodeling	22
II.3.4. Manfaat Pemeriksaan Remodeling Tulang	24
II.4. <i>Nitric Oxide</i> (NO)	25
II.4.1. <i>Nitric oxide synthase</i>	25
II.4.2. Peran <i>metabolik</i>	26
II.5. Osteokalsin	27
II.5.1. <i>Struktur</i> Osteokalsin	28
II.5.2. <i>Proses γ carboxylation</i> pada Osteokalsin	29
II.5.3. <i>Sintesis dan Katabolisme</i> Osteokalsin	29

II.5.4. Agen <i>Terapetik</i> yang Berefek pada Kadar Osteokalsin	33
II.6. Hubungan Asam Lemak Trans, Kadar Nitrit Oksida, dan Kadar Osteokalsin	34
BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS	35
III.1. Kerangka Teori	35
III.2. Kerangka Konsep	37
III.3. Hipotesis Penelitian	37
III.3.1. Hipotesis Mayor	37
III.3.2. Hipotesis Minor	37
BAB IV. METODE PENELITIAN	38
IV.1. Desain Penelitian	38
IV.2. Variabel Penelitian	39
IV.3. Populasi dan Besar Sampel	40
IV.3.1. Populasi	40
IV.3.2. Besar Sample	40
IV.4. Kriteria Sampel.....	41
IV.4.1. Kriteria Inklusi	41
IV.4.2. Kriteria Eksklusi	41
IV.5. Alur Penelitian	42
IV.6. Alat dan Bahan	42
IV.6.1. Alat	42
IV.6.2. Bahan.....	43

IV.6.3. Pemeliharaan hewan coba	45
IV.7. Analisis serum hewan coba	45
IV.7.1. Pengujian kadar NO	45
IV.7.2. Pengujian kadar Osteokalsin	46
IV.8. Definisi Operasional	47
IV.9. Pengolahan dan Analisis data	48
IV.9. Tempat Penelitian	48
IV.10. Ethical Clearance	48
BAB V. HASIL.....	49
V.1. Kadar NO	49
V.2. Kadar Osteokalsin	51
V.3. Korelasi Kadar NO serum dengan Kadar Osteokalsin Serum	52
BAB VI. PEMBAHASAN	53
VI.1. Pembahasan	53
VI.2. Simpulan dan Saran	57
VI.2.1. Simpulan	57
VI.2.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Orisinalitas penelitian	5
Tabel 2. Komposisi Pakan Tikus Kelompok Kontrol	43
Tabel 3. Komposisi Pakan Hewan Coba	44
Tabel 4. Definisi Operasional	47
Tabel 5. Rerata kadar NO	50
Tabel 6. Rerata kadar osteokalsin	52

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Kimia Asam Lemak Konfigurasi Cis dan Trans.....	10
Gambar 2. Konfigurasi Molekuler Asam lemak Trans dan Cis.....	11
Gambar 3. Struktur Tulang Normal dengan Sistem Havers.....	18
Gambar 4 . Fungsi Diferensiasi Sel-sel Embrionik dan Generasi Sel-sel Jaringan.....	21
Gambar 5. Sel Tulang.....	21
Gambar 6. Regulasi Fungsi dan Diferensiasi Sel Tulang.....	22
Gambar 7. Proses Remodeling Tulang.....	24
Gambar 8. Marker Biokimia pada Metabolisme Tulang.....	27
Gambar 9.Struktur Osteokalsin.....	28
Gambar 10.Metabolisme Osteokalsin.....	30
Gambar 11.Sirkulasi Osteokalsin.....	31
Gambar 12.Kerangka Teori	36
Gambar 13.Kerangka Konsep	37
Gambar 14.Rancangan Penelitian	38
Gambar 15.Alur Penelitian	42
Gambar 16.Perubahan kadar NO	49
Gambar 17.Perubahan kadar osteokalsin	51

DAFTAR SINGKATAN

eNOS	= <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
FDA	= <i>Food and drug administration</i>
iNOS	= <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IL1B	= <i>Interleukin 1B</i>
IL-1	= <i>Interleukin 1</i>
IL-6	= <i>Interleukin 6</i>
IL-10	= <i>Interleukin 10</i>
NF; kB	= <i>Nuclear factor-kB</i>
NO	= <i>Nitric oxide</i>
nNOS	= <i>neuronal nitric oxide synthase</i>
RANK	= <i>Reseptor activator of nuclear factor kappa beta</i>
RANKL	= <i>Reseptor activator of nuclear factor kappa beta ligand</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>
RNS	= <i>Reactive nitrogen spesies</i>
ROS	= <i>Reactive oxygen spesies</i>
TNF	= <i>Tumor necrosis factor</i>

PENINGKATAN KADAR *NITRIC OXIDE* DAN OSTEOKALSIIN PADA TIKUS SPRAGUE DAWLEY YANG DIBERI ASAM LEMAK TRANS DOSIS TINGGI

ABSTRAK

Latar belakang: Asam lemak trans umumnya terbentuk dari proses hidrogenasi dari makanan produk yang diolah menggunakan minyak yang telah dihidrogenasi. Penelitian ini mengukur kadar *nitric oxide* (NO) yang merupakan mediator penghambat remodeling dan peningkatan resorpsi tulang akibat pemberian tinggi asam lemak trans, yang meningkatkan kadar osteokalsin.

Tujuan penelitian: Penelitian ini untuk membuktikan bahwa pemberian tinggi asam lemak trans meningkatkan kadar NO dan kadar osteokalsin darah tikus Sprague Dawley (SD).

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik, dengan *Randomized Pre & Post –test control group design*. Perlakuan yang digunakan adalah pemberian asam lemak trans 10% pada tikus dengan keluaran perbedaan kadar NO dan osteokalsin.

Hasil: Asam lemak trans secara bermakna meningkatkan kadar NO serum dan kadar osteokalsin serum. Hubungan kadar NO dan osteokalsin digunakan uji *Pearson correlation*, diperoleh nilai $p=0,002$ dan koefisien korelasi yang diperoleh adalah 0,848.

Simpulan: Pemberian pakan tinggi Asam Lemak Trans 10% dari energi total pada tikus SD, meningkatkan kadar NO dan osteokalsin secara bermakna. Ada hubungan positif kuat dan bermakna antara peningkatan NO karena pemberian asam lemak trans dosis tinggi dengan peningkatan osteokalsin.

Kata Kunci: Asam lemak trans, kadar NO serum, kadar osteokalsin serum.

INCREASED LEVELS OF NITRIC OXIDE AND OSTEOCALCIN SPRAGUE DAWLEY RATS WERE GIVEN HIGH DOSES OF TRANS FATTY ACIDS

ABSTRACT

Background: Trans fatty acids are generally formed from the hydrogenation process of food products processed using oils that have been hydrogenated. This study measured the levels of nitric oxide (NO) is a mediator inhibiting remodeling and increased bone resorption due to higher provision of trans fatty acids, which increase levels of osteocalcin.

Aim: The research objective of this study was to demonstrate the increased levels of NO and Sprague Dawley (SD) rat blood osteocalcin after administration of high levels of trans fatty acids.

Methods: This study was a laboratory experimental study, the Randomized Pre & Post-test control group design. The treatment used was the provision of 10% trans fatty acids in rat with varying levels of NO output and osteocalcin.

Results: Trans fatty acids significantly increased NO and osteocalcin level. The correlation of NO and osteocalcin levels used Pearson correlation test, the value $p = 0.002$ and correlation coefficient obtained was 0.848.

Conclusion: High Feeding Trans Fatty Acids 10% of the total energy in SD rats significantly increased the levels of NO and osteocalcin. There is a strong and significant positive relationship between the increase in NO due administration of high doses of trans fatty acids with increased osteocalcin.

Keywords: Trans fatty acids, serum NO levels, serum osteocalcin levels.