

**PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP
AKTIVITAS SPESIFIK ENZIM KATALASE PADA ORGAN
JANTUNG DAN DARAH TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

SKRIPSI



Disusun oleh

HANNA YOLA HADIYAN

405120220

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA**

JAKARTA

2015

**PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP
AKTIVITAS SPESIFIK ENZIM KATALASE PADA ORGAN
JANTUNG DAN DARAH TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

SKRIPSI



**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Fakultas Kedokteran
Universitas Tarumanagara Jakarta**

HANNA YOLA HADIYAN

405120220

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA**

2015

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya, Hanna Yola Hadiyan, NIM: 405120220

Dengan ini menyatakan, menjamin bahwa skripsi yang diserahkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, berjudul Pengaruh Hipoksia Sistemik Kronik Terhadap Aktivitas Spesifik Enzim Katalase Pada Organ Jantung Dan Darah Tikus Sprague Dawley merupakan hasil karya sendiri, semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan tidak melanggar ketentuan plagiarisme dan otoplagiarisme.

Saya menyatakan memahami adanya larangan plagiarisme dan otoplagiarisme dan dapat menerima segala konsekuensi jika melakukan pelanggaran menurut ketentuan peraturan perundang-undang dan peraturan lain yang berlaku di lingkungan Universitas Tarumanagara.

Pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Jakarta, 30 Juni 2015

(Hanna Yola Hadiyan)

NIM: 405120220

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Hanna Yola Hadiyan

NIM : 405120220

Program Studi : Kedokteran

Judul Skripsi : Pengaruh Hipoksia Sistemik Kronik Terhadap Aktivitas Spesifik Enzim Katalase Pada Organ Jantung Dan Darah Tikus Sprague Dawley

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. DR.dr. Frans Ferdinal, M.S ()

Ketua Sidang : DR. dr. Meilani Kumala M,S SpGK ()

Penguji 1 : dr. Siufui Hendrawan, M. Biomed ()

Penguji 2 : Prof. DR. dr. Frans Ferdinal, MS ()

Mengetahui,

Dekan : DR. dr. Meilani Kumala M,S SpGK ()

Ditetapkan di : Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

Tanggal : 30 Juni 2015

KATA PENGANTAR

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Skripsi ini merupakan prasyarat agar dapat dinyatakan lulus sebagai Sarjana Kedokteran. Selama proses pendidikan mulai dari awal hingga akhir, banyak sekali pengalaman yang didapatkan oleh penulis untuk berkarir sebagai dokter di kemudian hari.

Selama proses penyusunan skripsi ini penulis mengalami keterbatasan dalam mengerjakan penelitian. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada beberapa pihak yang telah mendukung keberhasilan penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Dr.dr. Meilani Kumala M,S SpGK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara dan Ketua Tim Unit Penelitian dan Publikasi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.
2. Prof. DR.dr. Frans Ferdinal, M.S sebagai Pembimbing.
3. Ibu Eny selaku Staff Laboratorium Biokimia.
4. Orang tua dan keluarga yang telah memberi dukungan.
5. Teman dan sahabat yang memotivasi.

Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Jakarta, 30 Juni 2015

Hanna Yola Hadiyan

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hanna Yola Hadiyan

NIM : 405120220

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memublikasikan karya ilmiah saya yang berjudul:

Pengaruh Hipoksia Sistemik Kronik Terhadap Aktivitas Spesifik Enzim Katalase Pada Organ Jantung Dan Darah Tikus Sprague Dawley serta mencantumkan nama Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 30 Juni 2015

Yang menyatakan,

(Hanna Yola Hadiyan)

405120220

ABSTRACT

Oxygen is one of the main factors in human life. The beneficial of oxygen in the process of energy formation are essential for human survival. Therefore, the state of reduced oxygen gives a great effect on the body. Lack of oxygen conditions cause oxidative stress to occur and increasing the formation of ROS. However, the body also has a defense system to face oxidative stress with the presence of antioxidant enzymes with its scavenging mechanism. One of the antioxidant enzyme, catalase have a major role to cope with oxidative stress. To assess the specific activity of the enzyme catalase we conducted research in the form of induced systemic hypoxia using hypoxic chamber on Sprague Dawley rats. Mice were divided into 2 groups: control and treatment, and the treatment group divided into 6 groups, where one group get exposure of hypoxic conditions for 1 hour, group 2 for 3 hours, and other groups consecutively for 6 hours, 12 hours, 24 hours, and 72 hours. From the experimental results, we obtained the highest specific activity of catalase enzyme in heart present in the group exposed with hypoxia for 72 hours. While the highest specific activity in blood sample are shown in the group exposed with hypoxia for 24 hours and decreased in exposure to hypoxia for 72 hours. This shows the specific activity of the enzyme catalase to increase along with the length of exposure to hypoxia

Keywords: hypoxia, heart, blood, catalase, oxygen, oxidative stress

ABSTRAK

Oksigen adalah salah satu faktor penting dalam hidup manusia. Kegunaan oksigen dalam proses pembentukan energi membantu manusia dalam keberlangsungan hidupnya. Oleh karena itu keadaan berkurangnya oksigen memberikan efek yang besar terhadap tubuh. Kondisi kekurangan oksigen menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan pembentukan ROS. Namun, tubuh juga memiliki system perhatian dalam menghadapi stress oksidatif dengan adanya enzim-enzim antioksidan yang bekerja melakukan mekanisme *scavenging*. Salah satu dari enzim antioksidan itu adalah katalase yang memiliki peran besar untuk mengatasi stress oksidatif. Untuk menilai aktivitas spesifik dari enzim katalase dilakukan penelitian berupa induksi hipoksia sistemik menggunakan *hypoxic chamber* pada tikus Sprague dawley. Tikus percobaan dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu control dan perlakuan, dan kelompok perlakuan dibagi lagi menjadi 6 kelompok, dimana kelompok 1 mendapatkan pajanan selama 1 jam, kelompok 2 selama 3 jam, dan kelompok lainnya berturut-turut selama 6 jam, 12 jam, 24 jam, dan 72 jam. Dari hasil percobaan didapatkan peningkatan aktivitas spesifik katalase yang bermakna pada jantung dan darah. Aktivitas spesifik enzim katalase tertinggi pada sampel jantung terdapat di kelompok yang dipajankan dengan keadaan hipoksia selama 72 jam. Sedangkan sampel darah menunjukkan aktivitas spesifik katalase tertinggi terdapat pada kelompok yang dipajankan hipoksia selama 24 jam dan aktivitas spesifiknya menurun pada pajanan hipoksia selama 72 jam. Hal ini menunjukkan aktivitas spesifik enzim katalase yang semakin meningkat seiring dengan semakin lamanya terpajan dengan hipoksia

Kata kunci: hipoksia, jantung, darah, katalase, oksigen, stre's oksidatif

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Hipotesis Penelitian	2
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.4.1 Tujuan Umum	3
1.4.2 Tujuan Khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hipoksia	4
2.1.1 Manifestasi Pada Tingkat Seluler	5
2.1.2 Manifestasi Pada Jantung	6
2.2 Antioksidan	8
2.3 Enzim Katalase	9
2.4 Respon Terhadap Hipoksia	10
2.5 Kerangka Teori	11
2.6 Kerangka Konsep	12
3. METODE PENELITIAN	13
3.1 Desain Penelitian	13
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	13
3.3 Sampel Penelitian	13
3.4 Perkiraan Besar Sampel	14
3.5 Cara Kerja Penelitian	14
3.5.1 Perlakuan Hipoksia Sistemik	14
3.5.2 Pengambilan Sampel	15
3.5.3 Analisa Gas Darah dan Hematologi	16
3.5.3 Pembuatan Pelarut	16
3.5.4 Pembuatan Supernatant Darah dan Jantung	16
3.5.5 Optimasi Pengukuran	16
3.5.5.1 Penentuan Absorbansi H ₂ O ₂ yang Optimal	17
3.5.5.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	17

3.5.5.3 Penentuan Waktu Optimal.....	17
3.5.5.4 Penentuan Pengenceran Optimal.....	18
3.5.6 Penentuan Kadar Protein.....	18
3.5.6.1 Penentuan Kurva Standar Protein.....	18
3.5.6.2 Penentuan Konsentrasi Protein Darah dan Jantung.....	18
3.5.7 Penentuan Aktivitas Spesifik Katalase.....	18
3.6 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	18
3.7 Variabel Penelitian.....	19
3.8 Instrumen Penelitian.....	19
3.8.1 Bahan.....	19
3.8.2 Alat.....	20
3.9 Definisi Operasional.....	20
3.10 Pengumpulan Data.....	21
3.11 Analisis Data.....	21
3.12 Alur Penelitian.....	22
3.13 Jadwal Penelitian.....	23
4. HASIL PENELITIAN.....	24
4.1 Hasil Analisa Gas Darah.....	24
4.2 Penentuan Pengukuran Optimal.....	24
4.2.1 Penentuan Waktu Optimal.....	24
4.2.2 Penentuan Pengenceran Optimal.....	25
4.3 Penentuan Kadar Protein.....	26
4.3.1 Penentuan Kurva Standar Protein.....	26
4.3.2 Penentuan Konsentrasi Protein Darah dan Jantung.....	27
4.4 Penentuan Aktivitas Spesifik Katalase Jantung.....	28
4.5 Penentuan Aktivitas Spesifik Katalase Darah.....	31
5. PEMBAHASAN.....	34
5.1 Analisa Gas Darah dan Hematologi.....	34
5.2 Perubahan Aktivitas Spesifik Katalase Pada Jaringan Jantung yang Diinduksi Hipoksia Sistemik.....	34
5.3 Perubahan Aktivitas Spesifik Katalase Pada Darah yang Diinduksi Hipoksia Sistemik.....	35
5.4 Perbandingan Hasil Penelitian Sampel Jantung dan Sampel Darah.....	35
5.5 Keterbatasan Penelitian.....	36
6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	37
7. DAFTAR PUSTAKA.....	38

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Jadwal penelitian.....	23
Tabel 4.1 Hasil analisa gas darah dan hematologi	24
Tabel 4.2 Absorbansi sampel dan kecepatan reaksi persatuan waktu	25
Tabel 4.3 Pengenceran optimal sampel darah dan jantung	26
Tabel 4.4 Absorbansi BSA berbagai konsentrasi.....	27
Tabel 4.5 Hasil pengukuran aktivitas spesifik katalase jantung	30
Tabel 4.6 Hasil pengukuran aktivitas spesifik katalase darah	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme kematian selular pada hipoksia.....	5
Gambar 2.2 Mekanisme ROS dalam mengubah struktur dan fungsi miokard	8
Gambar 4.1 Grafik kecepatan penguraian H ₂ O ₂ persatuan waktu	25
Gambar 4.2 Grafik absorbansi delta (B-S).....	26
Gambar 4.3 Kurva Standar Protein	27
Gambar 4.4 Grafik rata-rata aktivitas spesifik katalase jantung	31
Gambar 4.5 Grafik rata-rata aktivitas spesifik katalase darah	32
Gambar 5.1 Grafik perbandingan rata-rata aktivitas spesifik katalase pada ... jantung dan darah	36

DAFTAR SINGKATAN

AMPK	5' AMP-activated protein kinase
AKT	protein kinase B
AP-1	<i>activator</i> protein-1
ASK-1	apoptosis signal-regulating kinase-1
AT	angiotensin
ATP	adenosine triphosphate
Ca	kalsium
CAD	<i>coronary artery disease</i>
CYP450	sitokrom P450
ERK	<i>extracellular regulated kinase</i>
FADH	flavin adenine dinucleotide
Fox01	forkhead box 01
H	hidrogen
H ₂ O ₂	hidrogen peroksida
JNK	jun N-terminal kinase
K	kalium
K _m	konstanta Michaelis-Menten
KH ₂ PO ₄	Monopotassium phosphate
MAPKs	Mitogen-activated protein kinases
Mg	miligram
ml	milliliter
MMPs	matrix metalloproteinases
Na	natrium
NaCl	natrium clorida
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide fosfat
Na ₂ HPO ₄	disodium fosfat
NF-Kb	nuclear factor kappa B
nm	nanometer
NO	nitric oxides
O ₂	oksigen
PBS	<i>phosphate buffer saline</i>
pO ₂	gas darah arteri
ROS	<i>reactive oxygen spexies</i>
rpm	<i>revolutions per minute</i>
SOD	superoksida dismutase
U/mg	Unit per milligram
XO	xanthine oxides
°C	derajat celcius
µg/mL	microgram/milliliter
µL	microliter
µM	micrometer
βAR	beta adrenergic

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil uji statistik Mann-Whitney.....	43
Lampiran 2 Hasil uji statistik korelasi Pearson.....	49
Lampiran 3 Gambar alat dan cara kerja	52
Lampiran 4 Daftar riwayat hidup.....	56