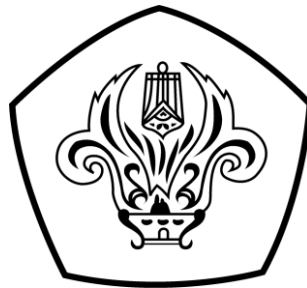


**PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP
KADAR GLUTATION (GSH) PADA HATI DAN DARAH
TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

SKRIPSI



Disusun oleh

YURIKE INDAH PRATIWI

405120174

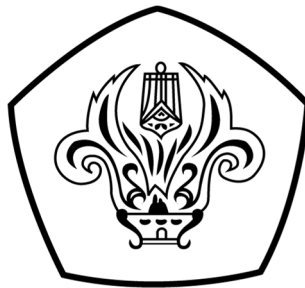
**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA**

JAKARTA

2015

**PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP
KADAR GLUTATION (GSH) PADA HATI DAN DARAH
TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

SKRIPSI



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

YURIKE INDAH PRATIWI

405120174

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA**

2015

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya, Yurike Indah Pratiwi, NIM: 405120174

Dengan ini menyatakan, menjamin bahwa skripsi yang diserahkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, berjudul PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP KADAR GLUTATION (GSH) PADA HATI DAN DARAH TIKUS SPRAGUE DAWLEY

merupakan hasil karya saya sendiri, semua sumber baik yang dikutip maupun 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-undangan dan peraturan lain yang berlaku di lingkungan Universitas Tarumanagara.

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

Jakarta, 1 Juli 2015

**Yurike Indah Pratiwi
405120174**

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Yurike Indah Pratiwi

NIM : 405120174

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Judul Skripsi : PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP
KADAR GLUTATION (GSH) PADA HATI 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, MS ()

Ketua Sidang : dr. Wiyarni Pambudi, SpA, IBCLC ()

Penguji 1 : dr. David Limanan, M. Biomed ()

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

Mengetahui,

Dekan : Dr. dr. Meilani Kumala, MS, SpGK ()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 1 Juli 2015

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa bahwa akhirnya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik dan tepat waktu. Skripsi ini merupakan prasyarat agar dapat dinyatakan lulus sebagai Sarjana Kedokteran. Selama proses pendidikan dimulai dari awal hingga akhir, banyak sekali pengalaman yang didapatkan oleh penulis untuk berkarir sebagai dokter dikemudian 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. Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, MS. selaku pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan penulis dalam menyusun skripsi ini.
2. Ibu Eny Yulianti selaku staf Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.
3. Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler FK Untar yang telah menyediakan fasilitas laboratorium sehingga penelitian ini dapat berlangsung dengan lancar.
4. Teman-teman seperjuangan dalam melakukan penelitian, yang juga merasakan betapa tidak mudahnya menyelesaikan penelitian ini ditengah kesibukan yang ada, terima kasih atas bantuan dan masukan kalian.
5. Para sahabat dan keluarga tercinta yang selalu mendukung dan menyemangati penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

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, 1 Juli 2015

Yurike Indah Pratiwi

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yurike Indah Pratiwi

NIM : 405120174

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Skripsi

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

PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP KADAR
GLUTATION (GSH) PADA HATI DAN DARAH TIKUS SPRAGUE
DAWLEY

serta mencantumkan nama Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 1 Juli 2015

Yang menyatakan,

(Yurike Indah Pratiwi)

405120174

ABSTRACT

THE EFFECT OF CHRONIC SYSTEMIC HYPOXIA ON LEVELS OF GLUTATHIONE (GSH) IN LIVER AND BLOOD OF SPRAGUE DAWLEY

Hypoxia is a condition caused by lack of oxygen in the tissue, which resulting in an imbalance between pro-oxidants i.e. Reactive Oxygen Species (ROS) and antioxidants. If ROS produced exceeds the amount of the antioxidants, it will cause oxidative stress to occurs which resulted in cell injury and even leading to cell death. Glutathione (GSH) is an antioxidant that can bind ROS in order to prevent oxidative stress. The liver is the central of our metabolism, to be able to functionate properly it depends on the availability of oxygen. Severe hypoxia causes a reduction of ATP production in the liver that plays a role in the onset of liver damage. This research aims to determine the effect of hypoxia on levels of GSH in the liver and blood of rat. The rats were divided into 7 groups (n=4/group): the control group (normoxia) and the hypoxia group 1; 3; 6; 12; 24 and 72 hours. Hypoxic condition is obtained by putting the rats into the hypoxia chamber (O₂ 8%). The levels of GSH in the liver and blood is examined by using the Ellman Method. The results of this research showed a significant increase in the levels of GSH in the liver and blood which is in line with the duration of hypoxia (p<0,05) compared with the control group. Statistical analysis showed a strong correlation (Pearson r = 0.9917) between GSH levels in liver and blood. It can be concluded that chronic systemic hypoxia causes an increase of GSH levels in liver and blood of rats.

Keywords: hypoxia, ROS, glutathione, liver, blood.

ABSTRAK

PENGARUH HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK TERHADAP KADAR GLUTATION (GSH) PADA HATI DAN DARAH TIKUS SPRAGUE DAWLEY

Hipoksia merupakan keadaan dimana terjadi kekurangan oksigen ditingkat jaringan sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan antara pro-oksidan yakni *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan antioksidan. Apabila ROS yang diproduksi melebihi jumlah antioksidan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang berujung pada cedera bahkan kematian sel. Glutation (GSH) merupakan antioksidan yang dapat mengikat ROS sehingga menjaga jaringan dari stres oksidatif. Hati merupakan pusat metabolisme tubuh, untuk menjalankan fungsinya sangat bergantung pada ketersediaan oksigen. Hipoksia berat menyebabkan penurunan produksi ATP pada hati sehingga memegang peranan dalam timbulnya kerusakan hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh hipoksia terhadap kadar GSH hati dan darah tikus. Tikus dibagi menjadi 7 kelompok perlakuan (n=4/kelompok): kelompok kontrol (normoksia) dan kelompok hipoksia 1 jam, 3 jam, 6 jam, 12 jam, 24 jam dan 72 jam. Kondisi hipoksia diperoleh dengan cara memasukkan tikus kedalam sungkup hipoksia (O₂ 8%). Kadar GSH hati dan darah diperiksa dengan menggunakan metode Ellman dan diperoleh peningkatan kadar GSH hati maupun darah yang bermakna sejalan dengan durasi hipoksia (p<0,05) dibanding dengan kelompok kontrol. Uji statistik menunjukkan terdapat korelasi kuat (pearson r = 0,9917) antara kadar GSH hati dan darah. Disimpulkan bahwa hipoksia sistemik kronik menyebabkan terjadinya peningkatan kadar GSH hati dan darah.

Kata kunci: hipoksia, ROS, glutacion, hati, darah

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.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.2.1 Pernyataan Masalah.....	2
1.2.2 Pertanyaan 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
2.2 Hati.....	5
2.3 Darah.....	6
2.4 Reactive Oxygen Species (ROS) dan Stres Oksidatif.....	7
2.5 Glutation (GSH)	10
2.6 Kerangka Teori.....	13
2.7 Kerangka Konsep	14
3. METODE PENELITIAN	15
3.1 Desain Penelitian.....	15
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	15
3.2.1 Tempat Penelitian.....	15
3.2.2 Waktu Penelitian.....	15
3.3 Hewan Percobaan	15
3.4 Penetapan Jumlah Hewan Coba.....	15
3.5 Instrumen Penelitian.....	16
3.5.1 Bahan Penelitian.....	16
3.5.2 Alat Penelitian	16
3.6 Cara Kerja Penelitian.....	18
3.6.1 Cara Perlakuan pada Hewan Coba	18
3.6.2 Pembuatan Homogenat Hati.....	19
3.6.3 Pengukuran Kadar GSH Hati	20

3.6.4 Analisis Gas Darah dan Pemeriksaan Hematologi.....	20
3.7 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	21
3.8 Variabel Penelitian	21
3.8.1 Variabel Bebas	21
3.8.2 Variabel Tergantung.....	21
3.9 Definisi Operasional.....	21
3.9.1 Hipoksia	21
3.9.1.1 Definisi.....	21
3.9.1.2 Alat Ukur.....	21
3.9.1.3 Cara Ukur.....	21
3.9.1.4 Hasil Ukur.....	21
3.9.1.5 Skala Ukur.....	21
3.9.2 Glutation.....	21
3.9.2.1 Definisi.....	21
3.9.2.2 Alat Ukur.....	22
3.9.2.3 Cara Ukur.....	22
3.9.2.4 Hasil Ukur.....	22
3.9.2.5 Skala Ukur.....	22
3.10 Pengumpulan Data	22
3.11 Analisis Data	22
3.12 Alur Penelitian.....	23
4. HASIL PENELITIAN	24
4.1 Gas Darah dan Hematologi	24
4.2 Penentuan Kurva Standar GSH.....	29
4.3 Kadar GSH Hati	30
4.4 Kadar GSH Darah	32
5. PEMBAHASAN.....	34
5.1 Pengaruh Hipoksia terhadap Hati dan Darah	34
5.2 Perubahan Kadar GSH Hati dan Darah Akibat Hipoksia	35
6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	37
6.1 Kesimpulan.....	37
6.2 Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA.....	38

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS).....	8
Tabel 4.1 Hasil Analisa Gas Darah dan Hematologi.....	24
Tabel 4.2 Absorban GSH Standart	29
Tabel 4.3 Rerata Kadar GSH Hati	31
Tabel 4.4 Rerata Kadar GSH Darah	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Zona-zona Hati dan Aliran Darah pada Lobulus Hati	6
Gambar 2.2 Reaksi Fenton.....	9
Gambar 2.3 Struktur Glutation	10
Gambar 2.4 Tahapan Sintesis GSH	11
Gambar 2.5 Reaksi Glutation, Katalase, dan Superoksida Dismutase	12
Gambar 2.6 Kerangka Teori	13
Gambar 2.7 Kerangka Konsep.....	14
Gambar 3.1 Sungkup-Hipoksia dan Perlengkapannya	17
Gambar 3.2 <i>Tissue Grinder (homogenizer)</i>	17
Gambar 3.3 Skema Diagram Pemberian Perlakuan pada Hewan Coba	19
Gambar 3.4 Alur Penelitian	23
Gambar 4.1 Pengaruh Hipoksia terhadap pH Darah	25
Gambar 4.2 Pengaruh Hipoksia terhadap PaCO ₂	25
Gambar 4.3 Pengaruh Hipoksia terhadap PaO ₂	26
Gambar 4.4 Pengaruh Hipoksia terhadap HCO ₃	26
Gambar 4.5 Pengaruh Hipoksia terhadap Saturasi O ₂	27
Gambar 4.6 Pengaruh Hipoksia terhadap Jumlah Sel Darah Merah.....	27
Gambar 4.7 Pengaruh Hipoksia terhadap Hematokrit	28
Gambar 4.8 Pengaruh Hipoksia terhadap Hemoglobin	28
Gambar 4.9 Kurva Standart GSH	30
Gambar 4.10 Grafik Kadar GSH Hati	31
Gambar 4.11 Grafik Kadar GSH Darah	33
Gambar 4.12 Perbedaan Kadar GSH Hati dan Darah	33

DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BSO	<i>Buthionine Sulfoximine</i>
DNA	<i>Deoxy Ribonucleic Acid</i>
DTNB	<i>Dithiobisnitrobenzoate</i>
DEM	<i>Diethyl Maleate</i>
Epo	Eritropoietin
GCS	<i>Glutamylcystein Synthetase</i>
GS	<i>Glutation Synthetase</i>
GSH	<i>Glutathione Sulphydryl</i>
GSSG	<i>Glutathione Disulfide</i>
Hb	Hemoglobin
Ht	Hematokrit
HIF	<i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HMP	<i>Hexose Monophosphate</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NO	Nitrit Oksida
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SDM	Sel Darah Merah
SEM	<i>Standart Error of Mean</i>
SOD	Superoksida Dismutase
TCA	<i>Trichloroacetic Acid</i>
TNB	<i>Thionitrobenzoate</i>
UV	Ultra Violet

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	40
Lampiran 2 Tabel Hasil Serapan Serta Kadar GSH Hati	41
Lampiran 3 Tabel Hasil Serapan Serta Kadar GSH Darah	42
Lampiran 4 Uji Statistik-1 Analisa Statistik Gas Darah dan Hematologi	43
Lampiran 5 Uji Statistik-2 Kadar GSH Hati dan Darah.....	46
Lampiran 6 Uji Statistik-3 Korelasi antara Tekanan O ₂ arteri dan Kadar GSH Hati.....	47
Lampiran 7 Uji Statistik-4 Korelasi antara Tekanan O ₂ arteri dan Kadar GSH Darah	49
Lampiran 8 Uji Statistik-5 Korelasi antara Kadar GSH Hati dan Kadar GSH Darah	51
Lampiran 9 Daftar Riwayat Hidup.....	53