

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP
AKTIFITAS FAGOSITOSIS MAKROFAG DAN
KADAR VITAMIN C DALAM CAIRAN
INTRAPERITONEAL MENCIT BALB/C DENGAN
SEPSIS**

*THE EFFECTS OF VITAMIN C ON MACROPHAGE'S
PHAGOCYTOSIS ACTIVITY AND ITS INTRAPERITONEALLY
LEVEL IN SEPTIC BALB/C MICE*



TESIS

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
Sarjana S2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah**

Hendra Widjaja

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2011**

Tesis

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP AKTIFITAS
FAGOSITOSIS MAKROFAG DAN KADAR VITAMIN C DALAM CAIRAN
INTRAPERITONEAL MENCIT BALB/C DENGAN SEPSIS**

**THE EFFECTS OF VITAMIN C ON MACROPHAGE'S PHAGOCYTOSIS
ACTIVITY AND ITS INTRAPERITONEALLY LEVEL IN SEPTIC BALB/C
MICE**

Akan dipertahankan didepan Tim Penguji dan dinyatakan
telah memenuhi syarat untuk diterima

Disusun oleh
HENDRA WIDJAJA
G4A005048

Menyetujui:
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof.Dr.dr.Ign Riwanto, SpB-KBD
NIP. 19500110 197603 1 001

Prof.dr.Edi Dharmana.MSc,PhD,SpParK
NIP. 19470312 197603 1 001

Mengetahui:

Ketua
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana
Universitas Diponegoro

Ketua
Program Studi PPDS I Bedah
Universitas Diponegoro

DR.dr.Winarto, SpMK, SpM (K) DMM
NIP. 19490617 197802 100 1

Dr. Sidharta Darsojono, Sp.B,Sp.U
NIP. 19450528 198801 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis 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. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, November 2011

Hendra Widjaja

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. Hendra Widjaja
NIM Magister Biomedik : G4A005048
NIM PPDS I Bedah : G3A006004
Tempat/ Tgl Lahir : Kudus/ 8 Desember 1979
Agama : Katholik
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Cahaya Nur Kudus, Jawa Tengah : Lulus tahun 1992
2. SMP Kanisius Kudus, Jawa Tengah : Lulus tahun 1995
3. SMA Sedes Sapientiae Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1998
4. FK UK. Maranatha Bandung, Jawa Barat : Lulus tahun 2006
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang, Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan yang telah memberikan rahmat dan berkat-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP AKTIFITAS FAGOSITOSIS MAKROFAG DAN KADAR VITAMIN C DALAM CAIRAN INTRAPERITONEAL MENCIT BALB/C DENGAN SEPSIS “**.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pascasarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian/ SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Dengan tesis ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan tentang pengaruh pemberian vitamin C terhadap sepsis. Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof.Dr.dr.Ign Riwanto, SpB-KBD** selaku guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini atas segala waktu, tenaga, perhatian dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai.
2. **Prof.dr.Edi Dharmana,MSc,PhD,SpParK** guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu , tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat selesai.

3. **Prof. Drs. Sudharto P. Hadi, MS, Ph.D** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
4. **dr. Endang Ambarwati, SpRM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. **dr. Djoko Handojo, Sp.B,SpB.Onk** selaku Kepala Bagian/ SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan semua petunjuk serta kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik.
6. **dr. Sidharta Darsojono, Sp.B,Sp.U** selaku Ketua Program Studi Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan pada kami untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah dan Program Magister Ilmu Biomedik.
7. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro .
8. **Prof. Dr. dr. Anies, M.Kes, PKK.** selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
9. **DR. dr. Winarto,SpMK, SpM** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro.
10. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

11. Semua rekan sejawat Residen Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan dan karyawan Bagian Bedah, karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian sehingga penyusunan tesis, kami mengucapkan terima kasih.
12. Karyawan dan karyawan Laboratorium Biokimia, Laboratorium CEBIOR Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Laboratorium pangan dan gizi UNIKA Soegijapranata yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula dengan penuh kerendahan hati dan rasa cinta yang dalam, kami menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orangtua dan keluarga yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang senantiasa memberikan semangat dan dorongan sehingga kami dapat menyelesaikan tesis ini.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, November 2011

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP SINGKAT.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.5. Originalitas Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Lipopolisakarida.....	6
2.1.1. Hubungan LPS dengan Produksi Sitokin	7

2.2. Makrofag	9
2.2.1. Fagositosis	11
2.2.2. Peran Makrofag Dalam Sepsis	13
2.2.3. Hubungan Produksi Makrofag Dengan LPS	13
2.3. Vitamin C.....	14
2.3.1. Fisiologi, absorpsi dan ekskresi Vitamin C	16
2.3.2. Efek Samping Vitamin C	17
2.3.3. Efek Vitamin C pada Sepsis.....	17
2.3.4. Hubungan antara vitamin C dengan aktifitas fagositosis makrofag.....	19
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	21
3.1. Kerangka Teori	21
3.2. Kerangka Konsep	22
3.3. Hipotesis	22
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	23
4.1. Rancangan Penelitian	23
4.2. Sampel Penelitian.....	24
4.3. Waktu dan lokasi penelitian.....	25
4.4. Variabel penelitian.....	25
4.4.1. Variabel bebas.....	25
4.4.2. Variabel tergantung.....	26
4.4.3. Definisi Operasional.....	26
4.5. Bahan dan alat penelitian.....	27
4.5.1. Bahan untuk perlakuan.....	26

4.5.2. Bahan untuk penyuntikan LPS intraperitoneal.....	26
4.5.3. Bahan untuk pemeriksaan Fagositosis Makrofag.....	27
4.5.4. Alat/instrumen penelitian.....	28
4.6. Pelaksanaan penelitian.....	29
4.7. Alur kerja.....	31
4.8. Prosedur pemeriksaan.....	32
4.8.1. Prosedur penyuntikan LPS.....	32
4.8.2. Prosedur penyuntikan vitamin C.....	32
4.8.3. Prosedur pengambilan sampel makrofag intraperitoneal dari hewan coba.....	32
4.8.4. Prosedur pemeriksaan fagositosis makrofag dengan latex beads	34
4.9. Cara Pengumpulan Data.....	35
4.10. Analisis Data.....	35
4.11. Pengkajian Etik.....	35
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	36
BAB VI. PEMBAHASAN.....	43
BAB VII. SIMPULAN DAN SARAN.....	46
7.1. Simpulan.....	46
7.2. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Komponen membran luar gram negatif.....	6
Gambar 2. Respons terhadap paparan LPS sistemik.....	8
Gambar 3. Mekanisme terjadinya sepsis oleh karena LPS.....	8
Gambar 4. Mekanisme LPS mengaktifkan NFkB.....	14
Gambar 5. Kerangka Teori.....	21
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	22
Gambar 7. Skema Rancangan Penelitian.....	24
Gambar 8. Alur Kerja.....	31
Gambar 9. <i>Consolidated Report</i> Penelitian.....	37
Gambar 10. Box plot Aktifitas Fagositosis Makrofag.....	38
Gambar 11. Box plot Kadar Vitamin C Intraperitoneal Mencit Sepsis.....	40
Gambar 12. Scatter plot korelasi antara fagositosis makrofag dan kadar vitamin C intraperitoneal.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis	52
2. Alat HPLC dan Hasil Pengukuran Kadar Vitamin C Intraperitoneal.....	55
3. Analisis Data Statistik.....	55
4. Ethical Clearance	

ABSTRAK

Latar Belakang: Penelitian bertujuan mengetahui pengaruh dosis bertingkat vitamin C yang dibutuhkan untuk mencapai aktifitas fagositosis optimal makrofag mencit sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan uji laboratoris mencit Balb/C dengan pendekatan *the post test only control group design*, 20 ekor mencit sepsis dibagi 4 kelompok: Kelompok kontrol(K); Kelompok perlakuan mendapat vitamin C 0.52 mg/hari(P1); vitamin C 1.04 mg/hari(P2); vitamin C 2.6 mg /hari(P3). Perlakuan selama 3 hari, kemudian diperiksa kemampuan fagositosis makrofag dan pengukuran kadar vitamin C intraperitoneal. Analisis statistik tingkat aktifitas fagositosis makrofag dan kadar vitamin C intraperitoneal dengan menggunakan ANOVA dilanjutkan dengan Bonferroni test. Uji korelasi antara kadar vitamin C intraperitoneal dan tingkat aktifitas fagositosis makrofag dengan menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil: Uji dalam kelompok menunjukkan perbedaan bermakna pada kemampuan fagositosis makrofag ($p < 0,05$). Uji antar kelompok menunjukkan: K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), K-P3 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p < 0,001$), P1-P3 ($p < 0,001$). Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara P2-P3 ($p = 0,48$). Pengukuran kadar vitamin C intraperitoneal terdapat perbedaan bermakna antara K-P2 ($p < 0,001$), K-P3 ($p < 0,001$), P1-P2 ($p = 0,003$), P1-P3 ($p < 0,001$), P2-P3 ($p < 0,001$), tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada kelompok K-P1 ($p = 0,131$). Uji korelasi menunjukkan ada korelasi positif antara kadar vitamin C intraperitoneal dengan fagositosis makrofag dengan koefisien korelasi sebesar 0,58 ($p < 0,001$).

Simpulan: Terdapat peningkatan signifikan pada fagositosis makrofag mencit Balb/C dengan sepsis yang diberi vitamin C, dosis ideal adalah 1,04 mg/hari dan peningkatan yang signifikan tingkat kadar vitamin C intraperitoneal sesuai dengan dosis yang diberikan. Kadar vitamin C intraperitoneal memiliki korelasi positif dengan aktifitas fagositosis makrofag.

Kata Kunci : Sepsis, vitamin C, fagositosis makrofag, vitamin C intraperitoneal.

ABSTRACT

Background: This study is aimed to determine the effect of stratified doses of vitamin C needed to achieve optimal phagocytic activity of macrophages from septic mice .

Methods: This study is an animal experimental with randomized post test only control group design. The samples were 20 septic Balb/C mice divided into 4 treatment groups: control(K); administered with 0,52 mg intravenous vitamin C/day(P1), 1,04 mg vitamin C(P2), 2,6 mg vitamin C(P3). All groups were treated for 3 days, phagocytosis ability of macrophages and the level of intraperitoneal vitamin C were measured, and analyze their relationship. ANOVA with Bonferroni Test was used to analysis. Spearman's Correlation test was performed to analyze the correlation.

Results: Within group test showed significant difference in macrophage phagocytosis ability ($p < 0.001$). Between group test showed: K-P1 ($p < 0,001$), K-P2 ($p < 0,001$), K-P3 ($p < 0,001$), P1- P2 ($p < 0,001$), P1-P3 ($p < 0,01$). There were no significant difference between the P2-P3 ($p = 0.48$). Intraperitoneal vitamin C levels were significantly different between K-P2($p < 0,001$), K-P3($p < 0,001$), P1-P2($p = 0,003$), P1-P3($p < 0,001$), P2-P3($p < 0,001$), but there were no significant different between the K-P1($p = 0,131$). Correlation test showed positive correlation between levels of intraperitoneal vitamin C and macrophage phagocytosis with correlation coefficient 0,58 ($p < 0,001$).

Conclusion: There is significant increase macrophages phagocytosis Balb/C mice with septic were given vitamin C, ideal doses vitamin C injection for septic condition is 1,04 mg/days and intraperitoneal vitamin C level was increased significantly according dose given. Levels of intraperitoneal vitamin C has positive correlation with macrophage phagocytosis activity.

Keywords: Sepsis, vitamin C, macrophage phagocytosis, intraperitoneal vitamin C