



**PENGARUH MELATONIN TERHADAP KADAR ASAM
LAKTAT PADA TIKUS WISTAR MODEL SEPSIS**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
Mahasiswa program strata-1 Kedokteran Umum**

**DIANA KUMALASARI
22010112140041**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2016

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH MELATONIN TERHADAP KADAR ASAM LAKTAT PADA
TIKUS WISTAR MODEL SEPSIS

Disusun oleh:

DIANA KUMALASARI

22010112140041

Telah disetujui:

Semarang, 9 Juni 2016

Pembimbing,



dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp. An

197912282014041001

Ketua Penguji,



dr. Widya Istanto Nurcahyo, Sp. An,

KAKV, KAR

196604231997031001

Penguji,



dr. Endang Sri Lestari, Ph.D

196610161997022001

Mengetahui,

a.n. Dekan

Sekretaris Ketua Program Studi Pendidikan

Dokter



dr. Farah Hendara Ningrum, Sp. Rad(K)

197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Diana Kumalasari

NIM : 22010112140041

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Pengaruh Melatonin terhadap Kadar Asam Laktat pada Tikus
Wistar Model Sepsis

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri dan tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun perguruan tinggi lain.
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum dalam daftar kepustakaan.

Semarang, 9 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,



Diana Kumalasari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penulisan karya ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan tulisan ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Undip yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Widya Istanto Nurcahyo, Sp.An, KAKV, KAR selaku ketua penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Endang Sri Lestari, Ph.D selaku penguji yang telah memberikan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Ibu Dewi Yuniarti selaku orang tua penulis beserta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
7. Ibu Kartika, selaku laboran di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang, beserta staf lainnya yang telah membantu saya dalam penelitian.
8. Rizqi Indah Riani, Dini Ayu, Alice Valeria, rekan satu kelompok penelitian yang menjadi sumber dukungan dan inspirasi dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 9.

9. Ciwi Yoshiko, Intan Pratama, Widoasti Putri, Arinta Retno dan Novita Ikbar, sahabat yang selalu memberi dukungan, inspirasi dan tempat berkeluh kesah dalam menyelesaikan karya ini.
10. Teman-teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro 2012 yang selalu memberi dukungan dan inspirasi dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
11. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu per satu atas bantuannya secara langsung maupun tidak sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 9 Juni 2016



Diana Kumalasari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Ilmu Pengetahuan.....	3
1.4.2 Kesehatan	4
1.4.3 Penelitian Selanjutnya.....	4
1.5. Keaslian Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Sepsis.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Insidensi	8
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Patofisiologi	9
2.1.5 Tahap Perkembangan Sepsis.....	11
2.1.6 Komplikasi	12
2.1.6.1 <i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	12

2.1.6.2 <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> (DIC).....	12
2.1.6.3 Gagal Hepar	12
2.1.6.4 Gangguan Neuromuskular	13
2.2. Asam Laktat	13
2.2.1 Definisi	13
2.2.2 Mekanisme Produksi dan Eliminasi Asam Laktat	13
2.2.3 Nilai Normal Asam Laktat Darah	15
2.2.4 Hiperlaktatemia	16
2.2.5 <i>Sepsis Associated Hyperlactatemia</i> (SAHL)	17
2.3. Melatonin	19
2.3.1 Definisi.....	19
2.3.2 Jenis Melatonin	21
2.3.2.1 Melatonin Endogen	21
2.3.2.2 Melatonin Eksogen.....	21
2.4. Kerangka Teori.....	22
2.5. Kerangka Konsep	24
2.6. Hipotesis.....	24
BAB III. METODE PENELITIAN.....	25
3.1. Ruang Lingkup Penelitian.....	25
3.2. Tempat dan Waktu	25
3.3. Jenis dan Rancangan Penelitian	25
3.4. Sampel.....	26
3.4.1 Kriteria Inklusi	26
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	26
3.4.3 Cara Sampling	27
3.4.4 Besar Sampel.....	27
3.5. Kriteria <i>Drop Out</i>	27
3.6. Cara Randomisasi.....	27
3.7. Variabel Penelitian	27
3.7.1. Variabel Bebas	27
3.7.2. Variabel Terikat	27

3.8. Definisi Operasional.....	28
3.9. Alat, Bahan, dan Cara Kerja	28
3.9.1 Alat.....	28
3.9.2 Bahan.....	28
3.9.3 Jenis Data	29
3.9.4 Cara Kerja	29
3.10. Alur Penelitian	31
3.11. Analisis Data	32
3.12. Etika Penelitian	32
3.13. Jadwal Penelitian.....	33
BAB IV. HASIL PENELITIAN	34
4.1. Analisis Sampel.....	34
4.2. Analisis Deskriptif dan Uji Hipotesis	35
BAB V. PEMBAHASAN	41
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	45
6.1. Simpulan	45
6.2. Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Nilai Normal Asam Laktat Darah	15
Tabel 3. Definisi Operasional	28
Tabel 4. Konversi Dosis Manusia dan Antar Jenis Hewan.....	30
Tabel 5. Jadwal Penelitian.....	33
Tabel 6. Uji Normalitas Data dengan Uji Saphiro-Wilk.....	37
Tabel 7. Kadar Asam Laktat pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Sepsis	10
Gambar 2. Struktur Molekul Melatonin.....	20
Gambar 3. Sintesis Melatonin.....	20
Gambar 4. Kerangka Teori.....	23
Gambar 5. Kerangka Konsep	24
Gambar 6. Rancangan Penelitian	25
Gambar 7. Alur Kerja Penelitian.....	31
Gambar 8. Grafik <i>boxplot</i> Kadar Asam Laktat setelah LPS	35
Gambar 9. Grafik <i>boxplot</i> Kadar Asam Laktat Melatonin 1.....	35
Gambar 10. Grafik <i>boxplot</i> Kadar Asam Laktat Melatonin 2.....	36
Gambar 11. Grafik <i>boxplot</i> Selisih Kadar Asam Laktat pre – post 1	36
Gambar 12. Grafik <i>boxplot</i> Selisih Kadar Asam Laktat pre – post 2	36
Gambar 13. Grafik Selisih Kadar Asam Laktat pre dan post.....	39

DAFTAR SINGKATAN

SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
MPO	: <i>Myeloper Oxidase</i>
mtNO	: <i>Mitochondria Nitric Oxide</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
LPB	: <i>Lipopolysaccharide Binding Protein</i>
TLR 4	: <i>Toll-like receptor 4</i>
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
CD 14	: <i>Cluster Differentiation 14</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
NADH	: <i>Nicotinic Acid Dehydrogenase</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
PDH	: <i>Pyruvate Dehydrogenase</i>
SAHL	: <i>Sepsis Associated Hyperlactatemia</i>
PCr	: <i>Phosphocreatine</i>
LCS	: <i>Liquor Cerebro Spinalis</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
GRD	: <i>Glutathione Reductase</i>
iNOS	: <i>induction Nitrite Oxide Synthase</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>

ABSTRAK

Latar Belakang Melatonin merupakan radikal bebas yang sering digunakan sebagai antioksidan. Melatonin merupakan salah satu obat yang sedang dikembangkan sebagai terapi sepsis. Toksisitas serius akibat pemberian melatonin tidak muncul pada pemakaian dosis tinggi. Sepsis menyebabkan peningkatan kadar asam laktat melalui glikolisis anaerob yang terjadi akibat hipoksia jaringan. Melatonin sangat efektif digunakan pada keadaan tersebut, dimana melatonin dapat menurunkan kadar asam laktat sehingga mencegah terjadinya kematian.

Tujuan Mengetahui pengaruh melatonin terhadap kadar asam laktat pada tikus wistar model sepsis dan memperoleh informasi tentang melatonin dalam menurunkan kadar asam laktat.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomized Control Group Pre-Post Test*. Sampel adalah 12 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok. Kelompok I sebagai kelompok kontrol diberi injeksi Lipopolisakarida (LPS) intraperitoneal dan tidak diberi melatonin. Kelompok II sebagai kelompok perlakuan diberi injeksi LPS intraperitoneal dan melatonin via sonde oral. Setelah tikus diadaptasi selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus diinjeksi LPS pada kedua kelompok dan melatonin via sonde oral hanya pada kelompok perlakuan. Kemudian tiap tikus diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita dan diukur kadar asam laktatnya. Uji statistik menggunakan uji *Paired t-Test*, *Independent t-Test* dan *Mann-Whitney Rank Test*.

Hasil Pada uji *Independent t-Test* didapatkan nilai rerata kadar asam laktat pada kelompok kontrol lebih tinggi dibanding dengan kelompok perlakuan. Pada uji *Paired t-Test* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan $p > 0,05$ pada kelompok kontrol maupun perlakuan kecuali pada post1-post 2 dan pre-post 2 yang memiliki perbedaan yang signifikan pada kelompok kontrol. Pada uji *Mann-Whitney Rank Test* juga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada selisih pre – post 1 dan selisih pre – post 2.

Kesimpulan Pemberian melatonin tidak menyebabkan penurunan kadar asam laktat yang signifikan.

Kata kunci: Sepsis, Kadar Asam Laktat, Melatonin, Lipopolisakarida.

ABSTRACT

Background Melatonin was a free radical used frequently as an antioxidant. Melatonin was one of medicine developed as a sepsis therapy. There was no severe toxicity even though high dose was given. Sepsis caused increased levels of lactic acid through anaerobic glycolysis that caused by tissue hypoxia. Melatonin was effectively used to lower lactic acid levels so as to prevent the occurrence of death.

Objective to find out melatonin's influence to the level of lactate acid toward wistar rat in sepsis model and to obtain the information of melatonin in decreasing the level of lactate acid.

Method This research was an experimental research with a randomized control group using pre and post test design. The samples were 12 male wistar rats with certain criteria divided into 2 groups. The first group was given an intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS) and was not given melatonin as control group. The second group was given an intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS) and was given melatonin via oral sonde as experimental group. After a week, in the eighth day, the blood of each rat was taken from the retro-orbital blood vessel. The statistical test used were paired t-test, independent t-test, and Mann Whitney test.

Results In the independent test, the average score of the level of lactate acid from control group was higher than the experimental group. In the paired t-test, there was no significant difference between control and experimental group except in the post 1 – post 2 and pre-post 2 which had significant difference in control group. In the Mann Whitney test, there was also no significant difference in pre-post 1 and pre-post 2.

Conclusions Melatonin treatment did not cause significant decrease of the level of lactate acid.

Keywords: Sepsis, The level of lactate acid, Melatonin, Lipopolysaccharide.