



**PENGARUH PEMBERIAN MELATONIN TERHADAP
JUMLAH LEUKOSIT PADA TIKUS WISTAR MODEL SEPSIS**

**JURNAL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 kedokteran umum**

**RIZQI INDAH RIANI
22010112110040**

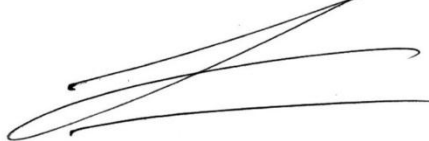
**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2016**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH MELATONIN TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT PADA
TIKUS WISTAR MODEL SEPSIS

Disusun oleh:
RIZQI INDAH RIANI
22010112110040

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 : Rizqi Indah Riani

NIM : 22010112110040

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

Judul KTI : Pengaruh Melatonin terhadap Jumlah Leukosit 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,

Rizqi Indah Riani

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. Orang tua beserta keluarga saya 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. Diana Kumalasari, Dini Ayu, Alice Valeria rekan satu kelompok penelitian yang menjadi sumber dukungan dan inspirasi disaat jatuh bangun dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

9. Intan Pratama, Widoasti Putri, Arinta Retno, Ciwi Yoshiko, Novita Ikbar dan para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan karya ini.
10. Teman-teman RADIUS yang selalu memberi dukungan, inspirasi dan tempat berkeluh kesah dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
11. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu per satu atas bantuannya secara langsung maupun tidak.

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

Rizqi Indah Riani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
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 Manfaat untuk bidang pengetahuan	3
1.4.2 Manfaat untuk bidang pelayanan	4
1.4.3 Manfaat untuk bidang penelitian.....	4
1.5 Keaslian penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sepsis.....	7
2.1.1 Definisi sepsis	7
2.1.2 Insidensi sepsis.....	8
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Tahap perkembangan sepsis.....	10
2.1.5 Patofisiologi sepsis.....	11
2.1.6 Komplikasi	13
2.1.7 Diagnosis sepsis	14
2.2 Leukosit.....	15

2.2.1 Pengertian leukosit.....	15
2.2.2 Fungsi.....	16
2.2.3 Pembentukan leukosit	16
2.2.3 Jenis Leukosit.....	17
2.2.3.1 Granulosit	17
2.2.3.2 Agranulosit	18
2.2.5 Pengaruh leukosit pada sepsis.....	19
2.3 Melatonin	20
2.3.1 Pengertian melatonin.....	20
2.3.2 Jenis- jenis melatonin.....	21
2.3.2.1 Melatonin endogen.....	21
2.3.2.2 Melatonin eksogen	22
2.4 Kerangka teori.....	23
2.5 Kerangka konsep.....	25
2.6 Hipotesis.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Ruang lingkup penelitian	26
3.2 Tempat dan waktu penelitian.....	26
3.3 Jenis dan rancangan penelitian.....	26
3.4 Sampel.....	27
3.4.1 Kriteria inklusi	27
3.4.2 Kriteria eksklusi	28
3.4.3 Cara sampling.....	28
3.4.4 Besar sampel	28
3.5 Kriteria <i>drop out</i>	28
3.5 Cara Randomisasi.....	28
3.6 Variabel penelitian.....	28
3.6.1 Variabel bebas	28
3.6.2 Variabel terikat	28
3.7 Definisi operasional	29
3.8 Cara pengumpulan data.....	29

3.8.1 Alat.....	29
3.8.2 Bahan.....	29
3.8.3 Jenis data	30
3.8.4 Cara kerja	30
3.9 Alur penelitian.....	32
3.10 Analisis data	33
3.11 Etika penelitian.....	33
3.12 Jadwal penelitian.....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN	35
4.1 Analisis Sampel.....	35
4.2 Analisis Diskriptif dan Uji Hipotesis	36
BAB V PEMBAHASAN	43
BAB VI KESIMPULAN dan SARAN	46
6.1 Kesimpulan	48
6.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	57

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Definisi Operasional	29
Tabel 3. Konversi Dosis Manusia dan Antar Jenis Hewan	31
Tabel 4. Jadwal Penelitian.....	34
Tabel 5. Uji Normalitas Data dengan Uji Saphiro Wilk	39
Tabel 6. Jumlah Leukosit pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi sepsis	11
Gambar 2. Pembentukan sel darah putih	16
Gambar 3. Biosintesis triptofan.....	20
Gambar 4. Struktur Molekul Melatonin.....	21
Gambar 5. Kerangka konsep	24
Gambar 6. Kerangka teori	25
Gambar 7. Rancangan Penelitian	26
Gambar 7. Alur penelitian	32
Gambar 8. Grafik <i>boxplot</i> jumlah leukosit setelah LPS.....	36
Gambar 9. Grafik <i>boxplot</i> jumlah leukosit melatonin 1.....	37
Gambar 10. Grafik <i>boxplot</i> jumlah leukosit melatonin 2.....	37
Gambar 11. Grafik <i>boxplot</i> selisih jumlah leukosit setelah LPS - Melatonin 1.....	38
Gambar 12. Grafik <i>boxplot</i> selisih jumlah leukosit setelah LPS - Melatonin 2.....	38
Gambar 13. Grafik Selisih Jumlah leukosit pre dan post.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	57
Lampiran 2. Surat Keterangan Penelitian	58
Lampiran 3. Hasil Analisis	59
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian.....	69
Lampiran 5. Biodata Mahasiswa.....	70

DAFTAR SINGKATAN

ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
MNO	: <i>Mitokondria Nitric Oxide</i>
V-CAM	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
ELAM-1	: <i>E Selectin/endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule 1</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
iNOS	: <i>Oksida Nitrite Synthase</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
PAF	: <i>Platelet Agregating Factor</i>
G-CSF	: <i>Granulosite Colony Stimulating Factor</i>
CRP	: <i>C-Reakif Protein</i>
CD14	: <i>Cluster Differentiation</i>
TLR	: <i>Toll Like Reseceptor</i>
LCS	: <i>Liquor Cerebro Spinalis</i>
GRD	: <i>Glutathione Reductase</i>
LBP	: <i>Lipopolysaccharide Binding Protein</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
SVR	: <i>Systemic Vascular Resistance</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin</i>

ABSTRAK

Latar Belakang

Melatonin merupakan radikal bebas yang sering digunakan sebagai antioksidan. Melatonin berperan dalam meningkatkan respon imun, dan membantu proses sitoprotektif. Dalam beberapa model hewan, melatonin telah diidentifikasi untuk membantu melawan infeksi yang disebabkan bakteri, virus, dan parasit dengan melalui berbagai mekanisme, seperti immunomodulasi atau aktivitas antioksidan. Melatonin dapat mengurangi kadar sitokin inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi mitokondria. Melatonin merupakan salah satu obat yang dikembangkan sebagai terapi sepsis.

Tujuan Mengetahui pengaruh melatonin terhadap jumlah leukosit pada model sepsis tikus wistar dan memperoleh informasi melatonin dapat menurunkan jumlah leukosit

Metode Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized control grup pre post test*. Sampel adalah 12 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok. Kelompok I diberi injeksi intraperitoneal lipopolisakarida (LPS) dan tidak diberi melatonin sebagai kelompok kontrol, sedangkan kelompok II diberi injeksi intraperitoneal lipopolisakarida (LPS) sebagai kelompok perlakuan dan diberi melatonin via sonde oral sebagai kelompok perlakuan. Setelah adaptasi tikus selama seminggu, pada hari ke 8 tikus diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita. Uji statistik menggunakan uji *paired t-test*, *independent t-test* dan *Mann Whitney Test*.

Hasil Pada uji *independent test* didapatkan nilai rerata jumlah leukosit pada kelompok kontrol lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan. Pada uji *paired t-test* kelompok kontrol mengalami perubahan yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Pada uji *Mann Whitney Test* didapatkan hasil kelompok kontrol selisih pre- post1 dan post 2 mengalami peningkatan yang signifikan. Sedangkan pada kelompok perlakuan selisih pre LPS - post1 dan post2 ($p < 0,05$) mengalami penurunan yang signifikan.

Kesimpulan Pemberian melatonin tidak menyebabkan penurunan jumlah leukosit yang signifikan.

Kata kunci: Sepsis, Jumlah leukosit, Melatonin, Lipopolisakarida.

ABSTRACT

Background Melatonin was a free radical frequently used as an antioxidant. Melatonin played a role in increasing immune response, and supporting cytoprotective process. On some animal models, melatonin has been identified to be able to resist bacteria infections, viruses, and parasites through some mechanisms such as immunomodulation or antioxidant activities. Melatonin could decrease the level of inflammation cytokine, oxidative stress, and mitochondria dysfunction. Melatonin was one of medicine developed as a sepsis therapy.

Objective this research was to find out the melatonin influence on the amount of white blood cells of a wistar rat sepsis model and to obtain the information that melatonin could decrease the number of white blood cells.

Methods this research was an experimental research with a randomized control group using pre and post test. 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 by oral sonde as treatment 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 paired t-test, independent t-test, and Mann Whitney test.

Results In the independent test, the average score of the amount of white blood cells from control group was higher than the experimental group. In the paired t-test, the control group underwent a significant change ($p < 0,05$) compared to experimental group which showed a meaningless result. In the Mann Whitney test, the result of pre-post 1 and post 2 from the control group got a significant increase while the result of pre LPS – post 1 and post 2 from the experimental group got a significant decrease ($p < 0,05$).

Conclusion The melatonin treatment did not cause a significant decrease of the amount of white blood cells.

Keywords Sepsis, The amount of white blood cells, Melatonin, Lipopolysaccharide.