



**KERUSAKAN HEPAR DAN KADAR ENZIM KATALASE
TIKUS WISTAR TERPAPAR FLUPHENAZINE DECANOATE**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar sarjana
starta-1 kedokteran umum**

GLORIA SERAPHINE RATNA UTARI

22010112130162

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2016

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**KERUSAKAN HEPAR DAN KADAR ENZIM KATALASE TIKUS
WISTAR TERPAPAR FLUPHENAZINE DECANOATE**

Disusun oleh

Gloria Seraphine Ratna Utari

22010112130162

Telah disetujui

Semarang, 22 Juni 2016

Pembimbing I



dr. Astika Widy Utomo, M.Sc

NIP. 198602022010122006

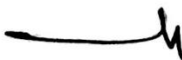
Pembimbing II



dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ

NIP. 196307291992032001

Ketua Penguji



dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D

NIP. 196406301996031001

Penguji



Diah Rahayu Wulandari, S.KM, M.Kes

NIP. 198706292014042001

Mengetahui,

a.n Dekan

Sekretaris Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,



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

NIP. 197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama Mahasiswa : Gloria Seraphine Ratna Utari
NIM : 22010112130162
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Kerusakan Hepar dan Kadar Enzim Katalase
Tikus Wistar Terpapar Fluphenazine Decanoate

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya 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 di 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 pada daftar kepustakaan.

Semarang, 22 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,

Gloria Seraphine Ratna Utari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan tugas karya tulis ilmiah ini. Penulisan karya tulis ilmiah 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 selesainya laporan hasil. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih serta penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. dr. Astika Widy Utomo, M.Sc dan dr. Innawati Jusup, M.Kes, SpKJ selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ini.
3. dr. Liza Suryani, M.Si.Med., Sp.PA selaku konsultan pembacaan preperat yang telah sangat membantu saya dalam penelitian ini.
4. dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D dan Ibu Diah Rahayu Wulandari, S.KM, Mkes selaku penguji yang berkenan memberikan saran-saran berharga untuk karya tulis ilmiah ini.
5. Ketua TIM KTI dan TIM KTI yang telah membantu proses administrasi seminar proposal dan seminar hasil KTI
6. Yuwanto Ph.D dan Sri Sunarti orang tua terkasih, Gloria Sarah dan Gloria Sheila kakak tercinta yang senantiasa memberikan doa dan dukungan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan KTI ini.
7. Miranti Anggun Sari, yang senantiasa berjuang bersama, memberikan saran dan semangat dalam penyusunan laporan ini.

8. Orang terdekat dan sahabat yang memberikan dukungan semangat dan doa dalam penulisan karya tulis ini : Geny Natalio, Ricca Angelina, Arina Pramudita, Ivona Oliviera, Irena Aryani, Indi Swastyastika, Matilda Stella, Josephine Natalie, Monica Nilasari, Angela Ricke, Melysa Sitepu, Raminanda Batubara, Tan Nadia, Belinda Fauzianisa

Semarang, 22 Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN PROPOSAL KTI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xiv
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	4
1.4.1 Manfaat di bidang pendidikan.....	4
1.4.2 Manfaat di bidang penelitian.....	4
1.5 Keaslian penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Fluphenazine decanoate	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Metabolisme obat	7

2.1.3	Biotransformasi obat.....	9
2.1.4	Farmakokinetik.....	9
2.1.5	Farmakodinamik.....	10
2.1.6	Efek fluphenazine decanoate.....	11
2.1.7	Cara penggunaan.....	12
2.2	Stress Oksidatif.....	12
2.2.1	Pengaruh Obat antipsikotik Terhadap Stress Oksidatif.....	14
2.3	Marker Biokimia pada Stress Oksidatif.....	15
2.3.1	Enzim katalase.....	15
2.3.2	Peran Enzim Katalase.....	16
2.4	DILI (<i>Drug Induced Liver Injury</i>).....	17
2.4.1	Hepar.....	19
2.4.2	Kerusakan Hepar Akibat Senyawa Oksidan.....	20
2.4.3	Patologi Kelainan Degenerasi Hepar.....	22
2.4.4	Patologi Nekrosis Hepar.....	22
2.4.5	Pewarnaan Hemaktosilin dan Eosin.....	23
2.5	Kerangka teori.....	25
2.6	Kerangka konsep.....	26
2.7	Hipotesis.....	26
2.7.1	Hipotesis mayor.....	26
2.7.2	Hipotesis minor.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....		28
3.1	Ruang lingkup penelitian.....	28
3.2	Tempat dan waktu penelitian.....	28
3.3	Jenis dan rancangan penelitian.....	28
3.4	Populasi dan sampel.....	28

3.4.1	Populasi target	28
3.4.2	Populasi terjangkau.....	29
3.4.3	Sampel.....	29
3.4.3.1	Kriteria inklusi.....	29
3.4.3.2	Kriteria eksklusi.....	29
3.4.4	Cara sampling.....	29
3.4.5	Besar sampel	30
3.5	Variabel penelitian.....	30
3.5.1	Variabel bebas	30
3.5.2	Variabel terikat	30
3.6	Definisi operasional	31
3.7	Cara pengumpulan data.....	32
3.7.1	Bahan	32
3.7.2	Alat	32
3.7.3	Jenis data.....	33
3.7.4	Cara kerja.....	33
3.7.4.1	Tahap pemeliharaan.....	33
3.7.4.2	Tahap terminasi.....	34
3.7.4.3	Pembuatan ekstrak organ.....	34
3.7.4.4	Pengukuran kadar katalase.....	34
3.7.4.5	Pembuatan preparat histopatologi hepar.....	35
3.7.4.6	Penilaian deajat histologi hepar.....	35
3.8	Alur penelitian	36
3.9	Analisis data	37
3.10	Etika penelitian	37
3.11	Jadwal penelitian	38

BAB IV HASIL PENELITIAN.....	39
4.1 Rerata skor histopatologi hepar.....	39
4.2 Kadar katalase hepar.....	39
4.3 Kadar katalase dan skor histopatologi hepar.....	40
4.4 Gambaran histopatologi hepar.....	42
BAB V PEMBAHASAN.....	46
5.1 Pengaruh fluphenazine decanoate terhadap kadar katalase hepar.....	46
5.2 Pengaruh fluphenazine decanoate terhadap kadar skor histopatologi hepar.....	48
5.3 Rerata skor histopatologi hepar dan kadar katalase.....	50
5.4 Keterbatasan penelitian.....	52
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
6.1 Simpulan.....	54
6.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Keaslian penelitian	5
Tabel 2 Definisi operasional.....	19
Tabel 3 Jadwal penelitian	27
Tabel 4.Rerata skor histopatologi hepar pada semua kelompok.....	39
Tabel 5.Kadar katalase hepar pada semua kelompok.....	39
Tabel 6.Hasil uji Mann Whitney.....	40
Tabel 7 Hasil uji Wilcoxon.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 ROS.....	7
Gambar 2 Disfungsi mitokondria liver akibat radikal oksigen	14
Gambar 3 Kerangka teori	15
Gambar 4 Kerangka konsep	25
Gambar 5 Bagan alur penelitian.....	36
Gambar 6 Gambaran histopatologi kelompok kontrol.....	43
Gambar 7 Gambaran histopatologi kelompok P1.....	43
Gambar 8 Sel dengan degenerasi hidropik.....	44
Gambar 9 Gambaran histopatologi kelompok P2.....	45
Gambar 10 Sel dengan inti piknotik.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skoring histopatologi hepar

Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian

Lampiran 3. *Ethical Clearence*

Lampiran 4. Analisis data

Lampiran 5. Dokumentasi penelitian

Lampiran 6. Biodata Mahasiswa

DAFTAR SINGKATAN

LAI	: <i>long-acting injectable</i>
MAO	: <i>monoamine oxidase</i>
ODGJ	: orang dengan gangguan jiwa
DILI	: <i>Drug Induced Liver Injury</i>
ROS	: <i>reactive oxygen spesies</i>
MDA	: Malondealdehida
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
ARD	: Antagonis Reseptor Dopamin
MOM	: <i>mitokondria outer membran</i>

ABSTRAK

Latar belakang Fluphenazine decanoate merupakan obat anti psikotik golongan tipikal yang dikonsumsi dalam jangka lama. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan stress oksidatif. Enzim katalase merupakan salah satu marker stress oksidatif, kerusakan sel akibat stress oksidatif juga dapat dilihat dari histopatologi sel hepar berupa kerusakan ringan hingga kematian sel. Penelitian ini meneliti tentang kerusakan histopatologi hepar dan kadar enzim katalase setelah diberi fluphenazine decanoate.

Tujuan Mengetahui kerusakan histopatologi hepar dan kadar enzim katalase akibat pemberian fluphenazine decanoate dosis bertingkat

Metode Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post-test only control group design*. 15 ekor tikus jantan wistar dibagi 3 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol (K) diberi diet standar dan injeksi *sesame oil*, kelompok perlakuan I (P1) diberi diet standar dan injeksi fluphenazine decanoate 1 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan PII (P2) diberi diet standar dan injeksi fluphenazine decanoate 2 mg/kgBB selama 28 hari. Hari ke-28 tikus diterminasi dan diambil organ hepar. Sebagian organ hepar dijadikan ekstrak untuk pengukuran kadar katalase dan sebagian dibuat preparat histopatologi

Hasil Kadar katalase tertinggi dengan persentase 62,5% dan kerusakan histopatologi terparah dengan skor histopatologi 2,5 didapatkan pada kelompok dengan pemberian fluphenazine decanoate dosis 2 mg/kgBB. Terdapat perbedaan kadar katalase kelompok kontrol dengan kelompok PI walaupun tidak signifikan, sedangkan kelompok lain menunjukkan hubungan yang bermakna.

Kesimpulan Terdapat kerusakan histopatologi hepar dan peningkatan kadar enzim katalase tikus wistar terparah fluphenazine decanoate dosis 2 mg.

Kata kunci : Fluphenazine decanoate, hepatotoksik, kerusakan histopatologi hepar, enzim katalase

ABSTRACT

Background Fluphenazine decanoate is an anti psychotic group prescribed for typical schizophrenic for the long time usage. It can increased oxidative stress. Catalase is an enzyme that can be used as a marker for oxidative stress, can be seen from histopathology hepar cells ranged from mild damage to cell death. The research seeking damage of histopathology hepar cells and the enzyme catalase after induced by fluphenazine decanoate.

Aims To know the damage of histopathology hepar and enzyme catalase levels of wistar rat induced by fluphenazine decanoate.

Methods This experimental research used post test only control group design. 15 of male wistar rats divided randomly into 3 group, namely the control group (K) which is given with the standard diet and the injection of sesame oil, and the group treatment I (P1) is given with fluphenazine decanoate 1 mg/kgBB, whereas the group treatment II (P2) is given with fluphenazine decanoate 2 mg/kgBB. In the day of 28, rats were terminated and the hepar were taken to be made extracts for the measurement of levels of catalase and to be made histopathological slides.

Results The highest level of catalase with percentage of 62.5 and the worst histopathology damage with histopathology score of 2.5 found in the group with induced by 2 mg/kgBB dose of fluphenazine decanoate. There is a difference of the levels of catalase between control group and P1 group eventhough not significantly, while the other groups showed a significant relationships.

Conclusion There is the damage of histopathology hepar on hepatic cell (as seen on hystopathological slides) and the increased levels of the enzyme catalase on wistar rats induced by 2 mg dose of fluphenazine decanoate.

Keywords: Fluphenazine decanoate, anti-hepatotoxic, damage histopathology hepar, enzyme catalase