

**PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL INTRAVENA 10mg/kgBB,
25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB TERHADAP EKSPRESI KASPASE 3
HIPOKAMPUS PADA MENCIT BALB/C
DENGAN CEDERA KEPALA**

TESIS

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister

Program Studi Kedokteran Keluarga

Minat Utama: Ilmu Biomedik



Oleh :

Yusriyani

S. 500809110

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2013
commu



**PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL INTRAVENA 10mg/kgBB,
25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB TERHADAP EKSPRESI KASPASE 3
HIPOKAMPUS PADA MENCIT BALB/C
DENGAN CEDERA KEPALA**

Disusun oleh:

Yusriyani

S. 500809110


Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Komisi Pembimbing	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I:	Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, MSc, PhD NIP. 19551021 199412 1 001	2013
Pembimbing II:	Mulyo Hadi Sudjito, dr. SpAn.KNA. NIP. 19510917197903 1 001	2013

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal2013

Ketua Program Studi
Magister Kedokteran Keluarga


Dr. Hari Wujoso, dr. SpF, MM
NIP. 19621022 199503 1001





**PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL INTRAVENA 10mg/kgBB,
25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB TERHADAP EKSPRESI KASPASE 3
HIPOKAMPUS PADA MENCIT BALB/C
DENGAN CEDERA KEPALA**

Disusun oleh:

Yusriyani

S. 500809110

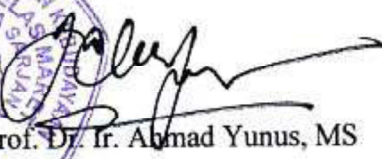
Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Ketua	Dr.Hari Wujoso,dr.SpF,MM NIP. 19621022 199503 1001	 Februari 2013
Sekretaris	Prof. Dr. Harsono Salimo, dr., Sp. A (K) Nip : 194412261973101001	 Februari 2013
Anggota Penguji	Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, PhD NIP. 19551021 199412 1001	 Februari 2013
	Mulyo Hadi Sudjito, dr. SpAn.KNA. NIP. 19510917197903 1 001	 Februari 2013


**Telah dipertahankan di depan penguji
Dinyatakan telah memenuhi syarat
Pada tanggal.....2013**



Direktur PPS UNS


Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS
NIP. 19610717 198601 1 001

Ketua Program Studi MKK


Dr.Hari Wujoso,dr.SpF,MM
NIP. 19621022 199503 1001

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul :**"PENGARUH PEMBERIAN PROPOFOL INTRAVENA 10 mg/kgBB, 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB TERHADAP EKSPRESI KASPASE 3 HIPOKAMPUS MENCIT BALB/C DENGAN CEDERA KEPALA"**ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan (Permendiknas No 17, tahun 2010).
2. Publikasi atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin dan menyertakan tim pembimbing sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester (enam bulan sejak pengesahan Tesis) saya tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan Tesis ini, maka Prodi Kedokteran Keluarga UNS berhak mempublikasikannya pada jurnal ilmiah yang diterbitkan Prodi Kedokteran Keluarga UNS. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta,Februari 2013

METERAI
TEMPIL
280DEABF413094482
6000
Yusriyani
S. 500809110

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbilalamin, puji syukur kepada Allah S.W.T. atas segala kekuatan, kemudahan, dan anugerah hingga terwujudnya karya ini yang berjudul: **“Pengaruh Pemberian Propofol Intravena 10 mg/kgbb, 25 mg/kgbb dan 50 mg/kgbb Terhadap Ekspresi Caspase 3 Mencit Bal b/c Dengan Cedera Kepala.”**

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati ijin penulis untuk mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah banyak membantu dalam proses penyelesaian tesis ini.

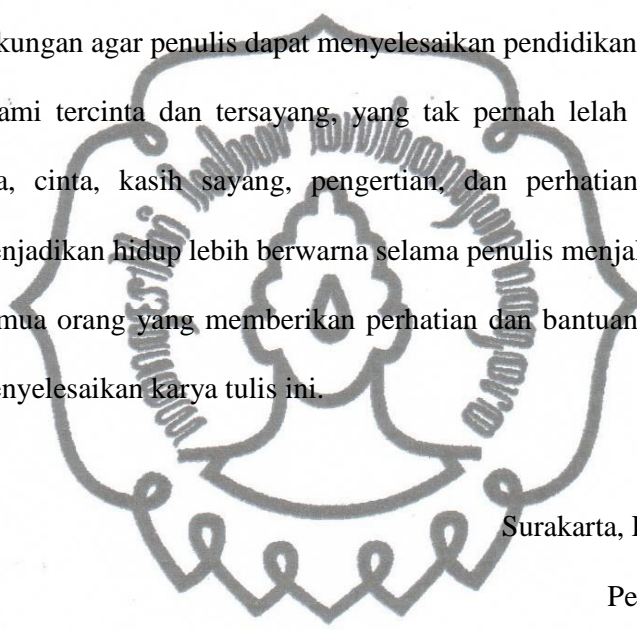
1. Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta, drg. Basoeki Soetardjo, MMR, yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.
2. Rektor Universitas Sebelas Maret Prof. Dr. Ravikarsidi yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.
3. Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Prof. Dr. Ahmad Yunus, Ir., MS, yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.
4. Dekan Fakultas Kedokteran UNS, Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan, Sp.PD-KR FINASIM yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.

commit to user

5. Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Dr. dr. Hari Wujoso, Sp F, MM, yang telah memberi kesempatan pendidikan dan bekerja pada penulis.
6. Kepala Program Studi Anestesiologi dan Intensive care FK UNS, Dr. Sudjito, Sp. An KNA, sekaligus selaku pembimbing II, atas kesediaannya meluangkan waktu serta masukan yang diberikan selama membimbing penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.
7. Dr. Marthunus Judin, Sp. An-K, sekaligus selaku Kepala Bagian SMF Anestesiologi dan Intensive Care FK UNS, atas segala bimbingan, perhatian dan kesediaannya meluangkan waktu serta masukan yang diberikan selama membimbing penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.
8. Prof. dr. Bhisma Murti, MPH, MSc, PhD selaku pembimbing statistik, atas segala bimbingan, perhatian dan kesediaannya meluangkan waktu serta masukan yang diberikan selama membimbing penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.
9. dr. Ardana SpAn.M Kes. selaku pembimbing akademis, atas segala bimbingan, perhatian dan kesediaannya meluangkan waktu serta masukan yang diberikan selama membimbing penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.
10. "Guru-guruku" yang tidak pernah lelah mengajari, dan memberi kesempatan penulis untuk menimba ilmu di IK Anestesiologi dan Intensive Care UNS.

commit to user

11. Bunda tersayang Hj. Sri Rahayu Ngamar, yang sangat penulis hormati dan sayangi yang selalu memberi dukungan, bantuan, perhatian, kasih sayang, dan tidak bosan-bosannya berdoa untuk penulis agar penulis cepat dapat menyelesaikan pendidikan.
12. Kakak-kakakku yang penulis cintai dan sayangi, yang selalu memberi dukungan agar penulis dapat menyelesaikan pendidikan.
13. Suami tercinta dan tersayang, yang tak pernah lelah memberi dukungan, doa, cinta, kasih sayang, pengertian, dan perhatiannya, anak2ku yang menjadikan hidup lebih berwarna selama penulis menjalani pendidikan.
14. Semua orang yang memberikan perhatian dan bantuan pada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.



Surakarta, Februari 2013

Penulis

Yusriyani

ABSTRACT

Yusriyani, S 500809110. 2013. *The Effect of Propofol Intravena 10 mg/kgbb, 25 mg/kgbb dan 50 mg/kgbb to expression of caspase 3 in hipocampus mice Balb/c with brain injury*. Supervisor I: Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M. Sc, PhD, Supervisor II: MH. Sudjto, dr, SpAn KNA, Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Graduate Program, Master of Family Medicine, Sebelas Maret University.

Background : Head injury is a leading cause of disability and death. In a head injury occurs biomolecular and biochemical processes that can lead to pathologic necrosis or apoptosis through the expression of caspase 3. Propofol is an intravenous anesthetic drug has neuroproteksi mechanism by setting the caspase 3.

Purpose : To identify effect of propofol 10 mg/kgbb, 25 mg/kgbb, and 50 mg/kgbb dose toward activation caspase 3 in Balb/c mice hipocampus with brain injury.

Methods : This is a laboratory setting experiment with randomized post test only controlled group design. Thirty two balb/c mice makes head injury with mode weight drop and intravenous propofol. The mice were given the same procedure weight drop and intravenous propofol 10, 25, 50 mg/kgbb 6 hours afterward each for the K2, K3, K4 group respectively. Activation caspase 3 was reserved with immunohistochemistry method 6 hours after intravenous propofol administration. Data was analyzed using Kruskal Wallis Test, cross-tabulation chi square, one way ANOVA and processed by SPSS program.

Result : Mean expression of caspase 3 : K1 = 4,08; K2 = 2,95; K3 = 2,52; K4 = 1,77. The statistic result test among all groups show significant differences ($p=0,000$). The comparison of groups that have significant outcome are : K1-K2 ($p=0,000$), K1-K3 ($p=0,000$), K1-K4 ($p=0,000$), K2-K4 ($p=0,000$), K3-K4 ($p=0,000$). There is no significant difference between K2-K3 ($p=0,232$).

Conclusion : Administered of propofol 10, 25, 50 mg/kgbb intravenous show significant difference to hipocampus activation caspase 3 capacity which is compared to Control, a group of mice which given brain injury. From this research, we can also conclude that administering propofol in 50 mg is the effective dose to lowering expression of caspase 3 to mice, which given brain injury.

Keywords : Propofol, brain injury, expression of caspase 3

ABSTRAK

Yusriyani,S500809110.2013.Pengaruh Pemberian Propofol Intravena 10 mg/kgbb,25 mg/kgbb dan 50 mg/kgbb terhadap ekspresi kaspase 3 pada Mencit Balb/c dengan Cedera Kepala, Pembimbing I: Prof. Bhisma Murti, dr, MPH, M.Sc, PhD. Pembimbing II: Mulyo Hadi Sudjito, dr, SpAn KNA, Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Program Studi Magister Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Latar Belakang: Cedera kepala masih menjadi penyebab utama kecacatan dan kematian. Dalam cedera kepala terjadi proses biomolekuler dan biokimiawi patologik yang dapat menyebabkan nekrosis maupun apoptosis melalui aktivasi kaspase 3. Propofol obat anestesi intravena mempunyai mekanisme neuroproteksi dengan pengaturan pada kaspase 3.

Tujuan: Meneliti keefektifan pemberian propofol 10 mg/kgbb, 25 mg/kgbb dan 50 mg/kgbb terhadap ekspresi kaspase 3 pada mencit balb/c dengan cedera kepala.

Metode: Merupakan Penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *randomized controlled trial* group pada 32 ekor mencit Balb/c yang disuntik propofol intravena . Mencit dibagi menjadi 4 kelompok secara random, yaitu kelompok K1 sebagai kontrol. Semua kelompok diberi perlakuan cedera kepala dengan metode *weight drop* dan kemudian diberi propofol 10 mg; 25 mg; 50 mg/kgBB intravena untuk kelompok K2, K3, K4. Pemeriksaan aktivasi kaspase 3 menggunakan pengecatan khusus immunohistokimia setelah 6 jam pemberian propofol. Hasil dinilai dengan SPSS 19 dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: Rata-rata persentase ekspresi kaspase 3: K1=4,08, K2= 2,95, K3= 2,52, K4=1,77. Perhitungan statistik dari semua kelompok menunjukkan signifikan ($P=0,000$). Perbandingan antar kelompok menunjukkan: K1-K2 ($p=0,000$), K1-K3 ($p=0,000$), K1-K4 ($p=0,000$), K2-K4 ($p=0,000$), K3-K4 ($p=0,000$), sedangkan antara K2-K3 tidak ada perbedaan signifikan ($P=0,232$).

Kesimpulan : Pemberian propofol 10,25,50 mg/kgbb menunjukkan hasil yang signifikan menghambat ekspresi kaspase 3 aktif dibandingkan dengan kontrol pada mencit yang diberi cedera kepala. Dari penelitian ini dapat menarik kesimpulan bahwa pemberian propofol dosis 50 mg/kgbb merupakan dosis yang efektif untuk menurunkan ekspresi kaspase 3 aktif pada mencit dengan cedera kepala.

Kata Kunci : Propofol, cedera kepala, ekspresi kaspase 3.

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Hasil Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Kajian Teori	5
B. Penelitian yang relevan	26
C. Kerangka Pikir	29
D. Kerangka Konsep	30
E. Hipotesis	31

commit to user

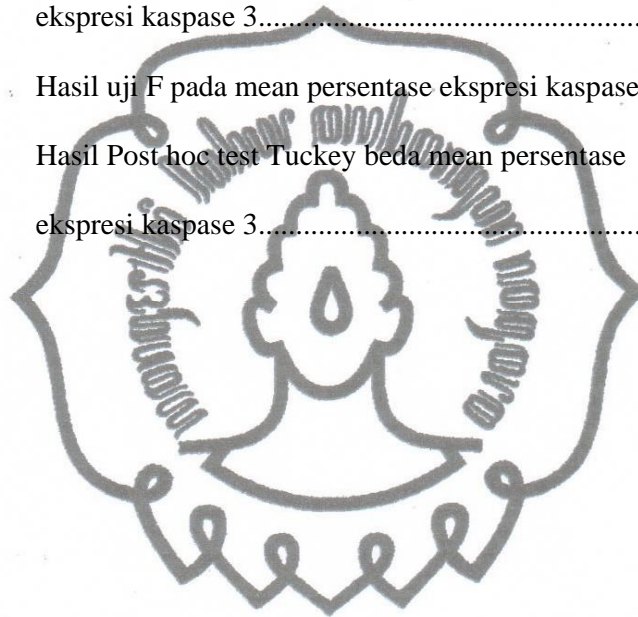
III. METODOLOGI PENELITIAN	32
A. Rancangan Penelitian	32
B. Waktu dan Tempat Penelitian	32
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
D. Besar Sample.....	32
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
F. Randomisasi.....	33
G. Variabel Penelitian.....	34
H. Definisi Operasional.....	34
I. Kerangka Kerja Penelitian	36
J. Bahan dan Alat Penelitian	37
K. Cara Kerja	38
L. Cara Pengumpulan Data	40
M. Analisa Data	40
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Hasil Penelitian	42
B. Pembahasan Penelitian	48
C. Keterbatasan Penelitian.....	53
V. KESIMPULAN DAN SARAN	54
A. Kesimpulan	54
B. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
LAMPIRAN	

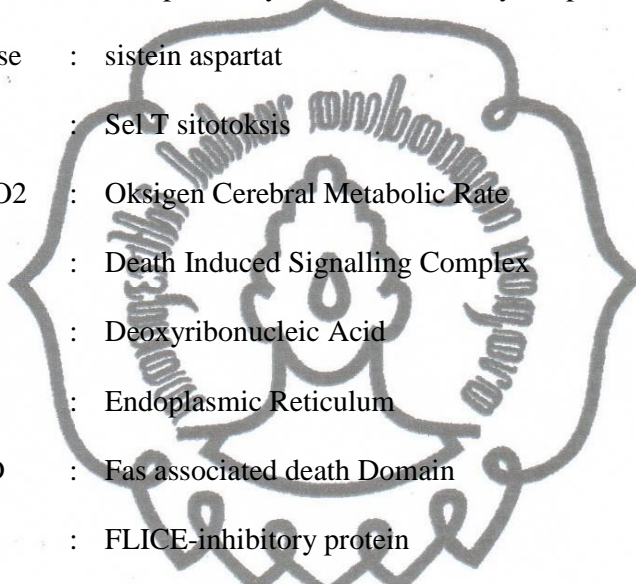
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Tingkat Kerusakan Otak	8
Gambar 2.2. Mekanisme tingkat II	9
Gambar 2.3. Jalur terjadinya nekrosis dan apoptosis	13
Gambar 2.4. Mekanisme Kerusakan sel pada trauma kepala	14
Gambar 2.5. Model skema efek perlindungan propofol pada trauma kepala.....	23
Gambar 2.6. Kerangka Pikir	29
Gambar 2.7. Skema Kerangka Konsep.....	31
Gambar 3.1. Desain Penelitian	36
Gambar 4.1 Grafik Box plot	44
Gambar 4.2 . Kaspase 3 aktif dengan metode ihc.....	47
Gambar 4.3. Perbandingan kaspase 3 masing masing kelompok.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Glascow Came Scale	11
Tabel4.1.	Nilai persentase ekspresi kaspase 3 pada hipokampus mencit....	43
Tabel 4.2	Hasil uji normalitas shapiro wilk persentase ekspresi kaspase 3.....	45
Tabel 4.3	Hasil uji F pada mean persentase ekspresi kaspase 3.....	46
Tabel 4.4	Hasil Post hoc test Tuckey beda mean persentase ekspresi kaspase 3.....	46



DAFTAR SINGKATAN

AIF	: Apotosis Inducing Factor
Bcl	: B-cell lymphoma 2
CARS	: Compensatory Anti Inflammatory Response Sindrome.
Caspase	: sistein aspartat
CD8	: Sel T sitotoksis
CMRO2	: Oksigen Cerebral Metabolic Rate
DISC	: Death Induced Signalling Complex
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
ER	: Endoplasmic Reticulum
FADD	: Fas associated death Domain
FLIP	: FLICE-inhibitory protein
GABA	: Gamma Ammino Butyric Acid
GCS	: Glasgow Came Scale
IAP	: Inhibitory Apoptosis
Mo	: Makrofag
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrit Oxide
ROIs	: Reactive Oxygen Intermediates
TBI	: Traumatic Brain Injury
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>

commit to user

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Penelitian

Lampiran 2. Lembar Kelaikan etik

Lampiran 3. Lembar Uji Motor Scale pada mencit

Lampiran 4. Data tabulasi dan hasil penelitian

Lampiran 5. Hasil Uji Statistik

Lampiran 6. Cara Pemeliharaan dan Dekapitasi Hewan Coba

Lampiran 7. Jadwal Penelitian

