

**STUDI TERAPI VITAMIN E PADA HEWAN MODEL
TIKUS (*Rattus norvegicus*) FIBROSIS GINJAL HASIL
INDUKSI STREPTOKINASE BERDASARKAN
EKSPRESI *Transforming Growth Factor- β*
(TGF- β) DAN HISTOPATOLOGI
TUBULUS GINJAL**

SKRIPSI

Oleh :
DEYSI RATNA PURI
150130101111061



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
PROGRAM KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2015**

LEMBAR PENGESAHAN

**Studi Terapi Vitamin E Pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*)
Fibrosis Ginjal Hasil Induksi Streptokinase Berdasarkan Ekspresi
Transforming Growth Factor- β (TGF- β) dan
Histopatologi Tubulus Ginjal**

**Oleh:
DEYSI RATNA PURI
105130101111061**

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 24 Juli 2015
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh
Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
NIP. 19600903 198802 2 001

Dr. drh. Djoko Winarso, MS
NIP. 19530605 198403 1 001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Program
Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya

Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
NIP. 19600903 198802 2 001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : DEYSI RATNA PURI

NIM : 105130101111061

Program Studi : Kedokteran Hewan

Penulis Skripsi berjudul :

STUDI TERAPI VITAMIN E PADA HEWAN
MODEL TIKUS (*Rattus norvegicus*) FIBROSIS
GINJAL HASIL INDUKSI STREPTOKINASE
BERDASARKAN EKSPRESI *TRANSFORMING
GROWTH FACTOR* (TGF-B) DAN
HISTOPATOLOGI TUBULUS GINJAL

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 20 Agustus 2015

Yang menyatakan,

DEYSI RATNA PURI.

NIM. 105130101111061

Fibrosis Ginjal Hasil Induksi Streptokinase Berdasarkan Ekspresi *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) dan Histopatologi Tubulus Ginjal

ABSTRAK

Fibrosis ginjal merupakan bentuk kerusakan ginjal yang disebabkan adanya inflamasi, sehingga terjadi akumulasi fibroblas. Induksi streptokinase dapat menyebabkan fibrosis ginjal sehingga akan meningkatkan ROS dan TGF- β (*Transforming Growth Factor-Beta*). Sitokin TGF- β berperan dalam pembentukan fibroblas pada proses inflamasi. Penelitian ini menggunakan vitamin E sebagai terapi pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) fibrosis ginjal. Model fibrosis ginjal dibuat dengan injeksi streptokinase 6000 IU intravena sebanyak 3 kali. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi vitamin E terhadap penurunan ekspresi TGF- β dan histopatologi tubulus ginjal. Penelitian ini menggunakan lima kelompok hewan coba tikus, yaitu kelompok kontrol (sehat), kelompok fibrosis ginjal, kelompok terapi vitamin E dengan dosis 200mg/kgBB, 300 mg/kg BB dan 400mg/kg BB. Pengamatan ekspresi TGF- β menggunakan metode Imunohistokimia yang dianalisa dengan ANOVA. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi vitamin E dengan dosis 400 mg/kg BB secara signifikan ($p < 0,05$) menurunkan ekspresi TGF- β sebesar 73,82% dan memperbaiki histopatologi tubulus ginjal pada fibrosis ginjal. Dosis 400 mg/kg BB adalah dosis efektif. Kesimpulan penelitian ini adalah vitamin E dapat digunakan sebagai alternatif terapi fibrosis ginjal.

Kata kunci : Fibrosis ginjal, vitamin E, streptokinase, *Transforming Growth Factor-Beta*, dan tubulus ginjal.

Study of Vitamin E Therapy in Streptokinase Induced Renal Fibrosis Model Rat (*RattusNorvegicus*) Based on *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) Expression and Histopathology of Renal Tubules

ABSTRACT

Renal fibrosis is kidney damage due to inflammation that is caused by accumulation of fibroblast. Induction of streptokinase can cause renal fibrosis thereby increasing Reactive Oxygen Species (ROS) and Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β). The TGF- β plays a role in the formation of fibroblasts in the inflammatory process. This study used vitamin E as a treatment in renal fibrosis rats (*Rattusnorvegicus*). Renal fibrosis was caused by 3 times induction of 6000 IU dose of streptokinase intravenously. This research aimed to explain potency of vitamin E to decrease Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) expression and renal tubule histopathology of rats (*Rattus norvegicus*). Five groups used in this research were control group, renal fibrosis group, 200 mg/kg BW, 300 mg/kg BW, and 400 mg/kg BW dose of vitamin E therapy group. The data of TGF- β expression were determined by Immunohistochemistry technique and analyzed by ANOVA. The results showed that 400 mg/kg dose of vitamin E therapy could decrease TGF- β expression significantly ($p < 0,05$) until 73,82% and repair tubular cell histopathology in renal fibrosis. 400 mg/kg BW dose of vitamin E therapy is an effective dose. The conclusion of this research was vitamin E can be used as therapy of renal fibrosis.

Keywords :Renal fibrosis, vitamin E, streptokinase, *Transforming Growth Factor-Beta* and renal tubules.

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang melimpahkan segala rahmat dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan proposal skripsi yang berjudul **“Studi Terapi Vitamin E Pada Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Fibrosis Ginjal Hasil Induksi Streptokinase Berdasarkan Ekspresi *Transforming Growth Factor* (TGF- β) dan Histopatologi Tubulus Ginjal”**. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Hewan pada Program Kedokteran Hewan, Program Studi Pendidikan Dokter Hewan, Universitas Brawijaya.

Dengan penuh rasa hormat dan ketulusan hati, penulis mengucapkan terimakasih kepada segenap pihak secara langsung maupun tidak langsung yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih terutama kepada :

1. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES selaku Pembimbing I atas segala bantuan, bimbingan, kesabaran, nasehat, waktu, dan arahan yang diberikan tiada hentinya kepada penulis.
2. Dr.drh.Djoko Winarso, MS sebagai Pembimbing II atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis.
3. Dyah Kinasih Wuragil, S.Si, MP., M.Sc dan drh. Tiara Widyaputri selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu serta memberikan masukan dan saran yang membangun.
4. Dr. Agung Pramana Warih Marhendra, M.Si selaku Ketua Program Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya atas kepemimpinan dan fasilitas yang telah diberikan.
5. Keluarga tercinta Ibunda Ani Sunarmi, S.Pd, Ayahanda Suharto, S.H, adik tercinta untuk doa, kasih sayang, semangat serta dukungan yang tak terhingga kepada penulis selama belajar di Program Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya Malang.
6. Seluruh staf serta asisten Laboratorium Biokimia dan Biologi Seluler Fakultas MIPA Universitas Brawijaya khususnya asisten pendamping, M.

Noer Dliya' Ulhaq (Kebo), Vivi Sovia, Anita Herawati, Pak Mar dan Pak Har yang telah membantu dalam pemeliharaan hewan coba.

7. Tim Penelitian “Fibrosis Terapi Vitamin E” atas kerjasama, semangat, dukungan selama penelitian.
8. Sahabat kontrakan LS528, sahabat kelas C (2010) dan angkatan 2010 PKH, serta sahabat lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala perhatian, dorongan, dukungan dan doa yang telah diberikan.
9. Sahabat tersayang Cindra Rizky Pratama Putra yang telah memberi dukungan, semangat dan waktunya dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penulisan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT membalas segala kebaikan serta ketulusan yang telah diberikan. Semoga Tugas Akhir ini dapat memberikan manfaat dan menambah ilmu pengetahuan bukan hanya untuk penulis namun untuk pembaca yang lain.

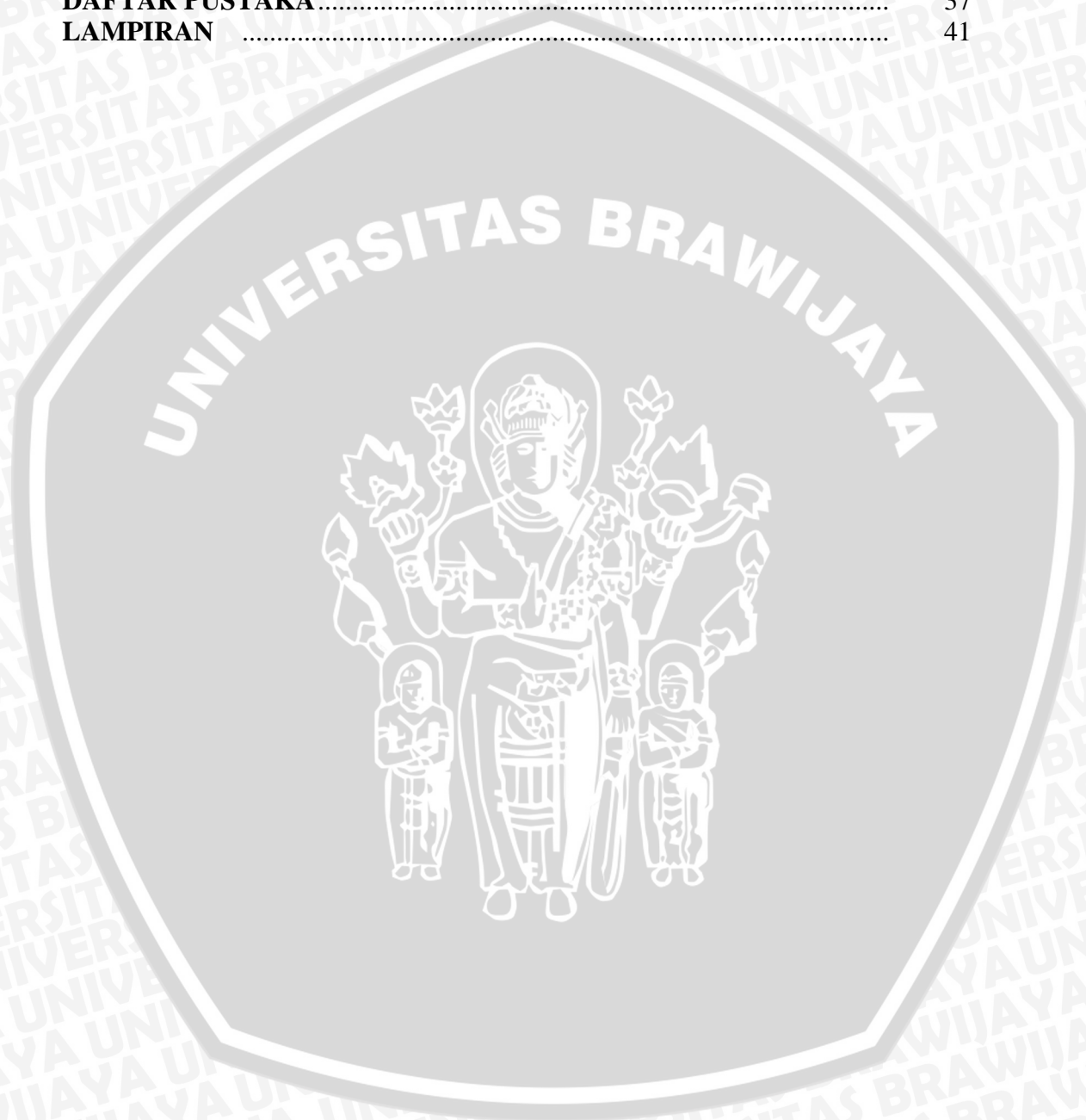
Malang, 20 Agustus 2015

Penulis

DAFTAR ISI

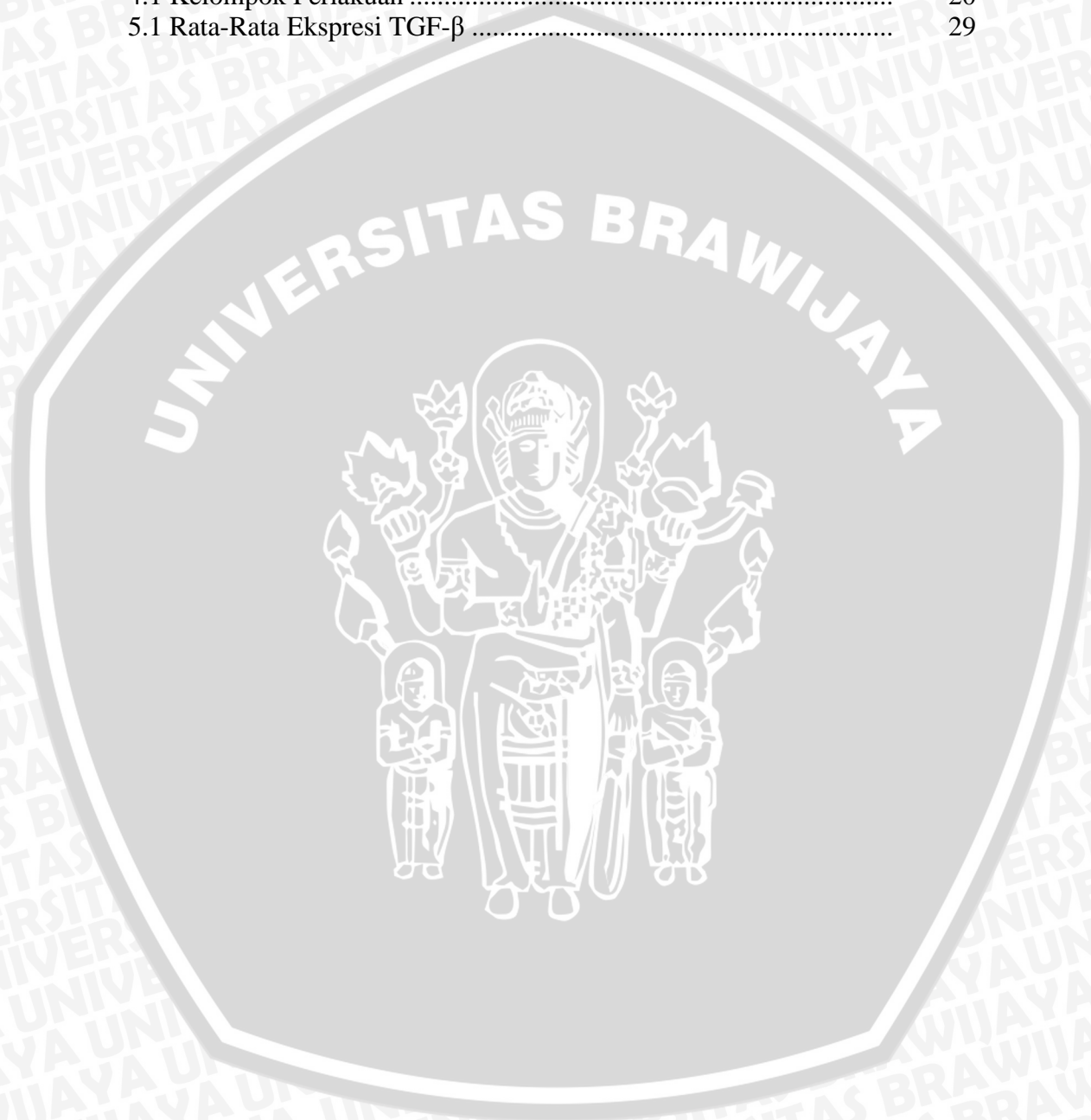
	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGSAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATAPENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah	3
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Fibrosis Ginjal	5
2.2 <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	7
2.2 <i>Transforming Growth Factor</i> (TGF- β)	8
2.3 Vitamin E (α -tokoferol)	10
2.4 Hewan Coba Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>)	12
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	16
3.1 Kerangka Konsep	16
3.2 Hipotesis Penelitian	18
BAB 4 METODE PENELITIAN	19
4.1 Waktu dan Tempat Penelitian	19
4.2 Sampel Penelitian	20
4.3 Rancangan Penelitian	20
4.4 Variabel Penelitian	20
4.5 Materi Penelitian	21
4.6 Metode Penelitian	22
4.6.1 Persiapan Hewan Coba	22
4.6.2 Preparasi Streptokinase	22
4.6.3 Persiapan Vitamin E	23
4.6.4 Induksi Streptokinase dan Terapi Vitamin E	23
4.6.5 Pengambilan Organ Ginjal	23
4.6.6 Pembuatan Preparat Histopatologi Tubulus Ginjal	24
4.6.7 Menentukan ekspresi TGF- β dengan imunohistokimia	25
4.7 Analisis Data	26
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN	27

5.1 Ekpresi TGF- β Pada Tikus Fibrosis Ginjal Terapi Vitamin E	27
5.2 Gambaran Histopatologi Tubulus Ginjal Tikus Fibrosis Ginjal Terapi Vitamin E	32
BAB 6 PENUTUP	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	41



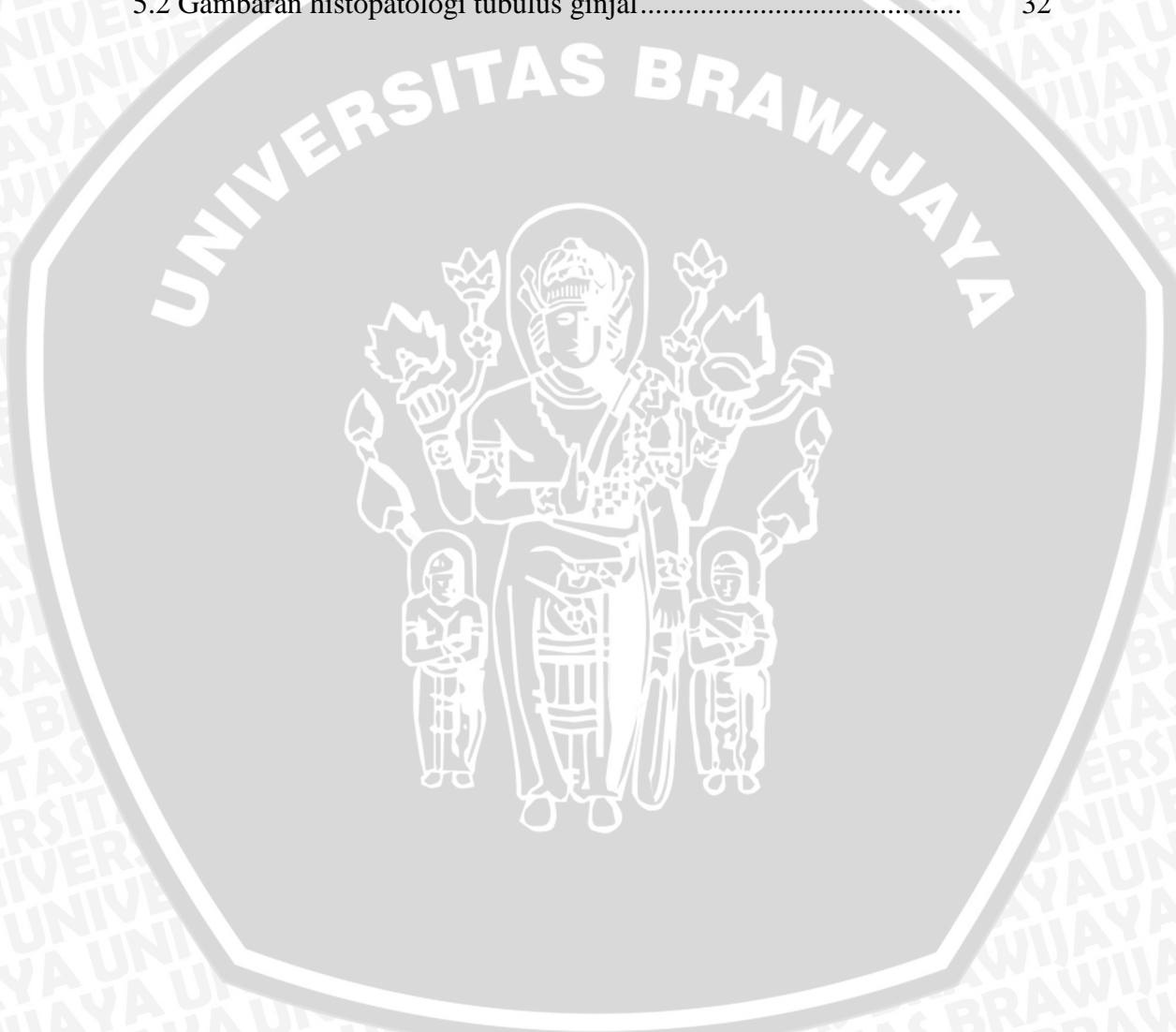
DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Kelompok Perlakuan	20
5.1 Rata-Rata Ekspresi TGF- β	29



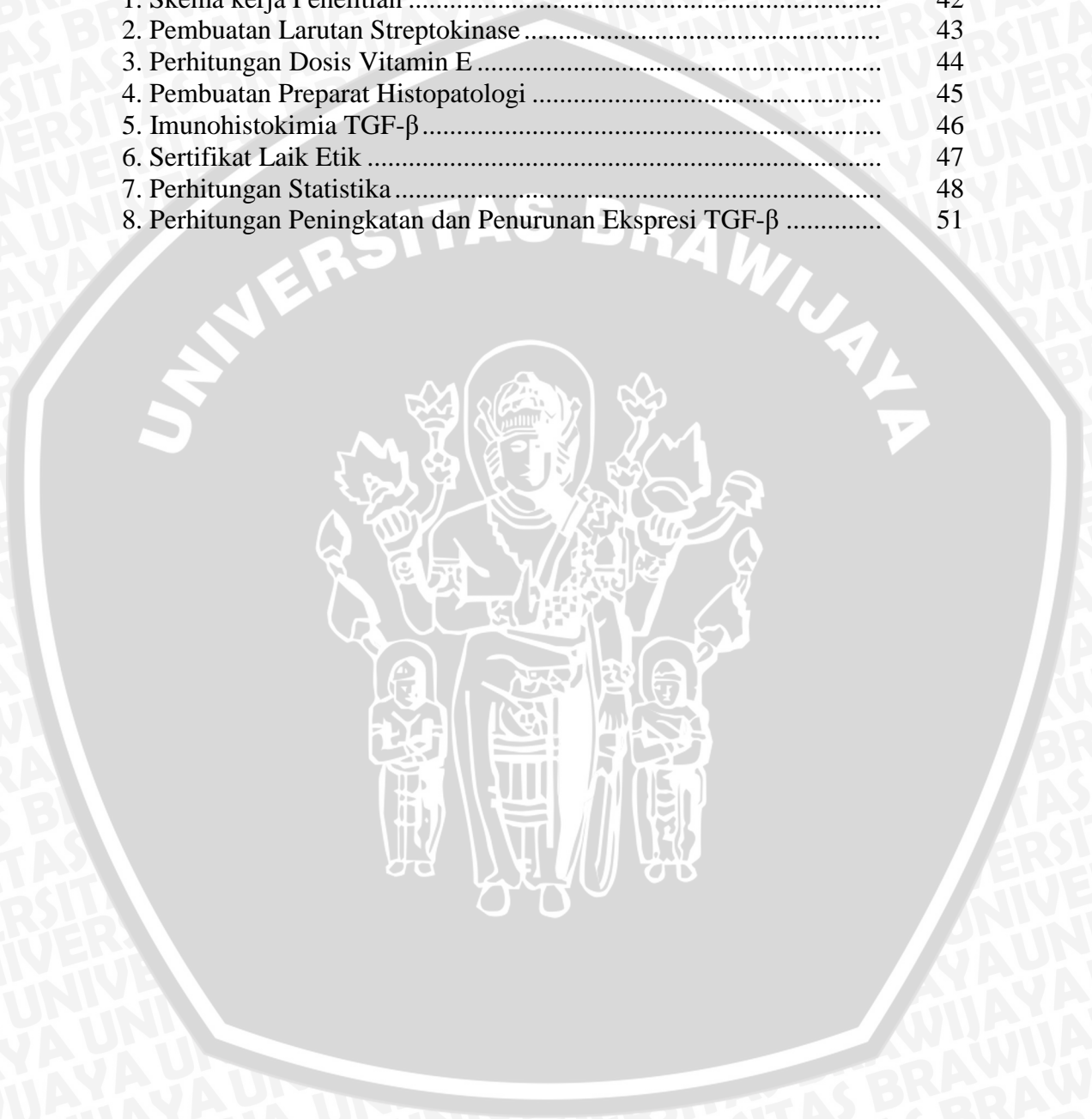
DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 a) Gambaran histopatologi tubulus ginjal normal	6
b) Gambaran histopatologi fibrosis ginjal	6
2.2 Struktur kimia α -tokoferol	11
3.1 Kerangka Konsep	16
5.1 Ekspresi TGF- β pada tubulus ginjal	27
5.2 Gambaran histopatologi tubulus ginjal.....	32



DAFTAR LAMPIRAN

Gambar	Halaman
1. Skema kerja Penelitian	42
2. Pembuatan Larutan Streptokinase	43
3. Perhitungan Dosis Vitamin E	44
4. Pembuatan Preparat Histopatologi	45
5. Imunohistokimia TGF- β	46
6. Sertifikat Laik Etik	47
7. Perhitungan Statistika	48
8. Perhitungan Peningkatan dan Penurunan Ekspresi TGF- β	51



DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
AOAC	Association Of Analytical Communities
BB	<i>Berat badan</i>
BNJ	Beda Nyata Jujur
ECM	Ekstra Celluler Matriks
EMT	<i>Epithel Mesenchymal transition</i>
HCl	Asam klorida
HE	<i>Hematoxylen-Eosin</i>
IHK	<i>Imunohistokimia</i>
kg	kilogram
mg	miligram
MMPs	Matrix Metalloproteinase
NaCl	Natrium klorida
PBS	<i>Phospate Buffer Saline</i>
PFA	Paraformaldehide
RAL	Rancangan Acak Lengkap
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SA-HRP	<i>Strepta Avidin-Horseradish Peroxidase</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor</i>
PUFA	<i>Poly Unsaturated Fatty Acid</i>