



**PERBEDAAN KADAR SERUM ALKALIN FOSFATASE PADA TIKUS  
WISTAR (*Rattus norvegicus*) JANTAN SETELAH TERPAPAR  
STRESOR RASA SAKIT RENJATAN LISTRIK**

**SKRIPSI**

Oleh

**Farizan Zata Hadyan  
NIM 081610101030**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**



**PERBEDAAN SERUM ALKALIN FOSFATASE PADA TIKUS WISTAR  
(*Rattus norvegicus*) JANTAN SETELAH TERPAPAR STRESOR  
RASA SAKIT RENJATAN LISTRIK**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran Gigi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh

**FARIZAN ZATA HADYAN  
NIM 081610101030**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2012**

## **PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayah Akmad Buzairi, SE, M. Si, Ibu drg. Ita Rianti dan Adik Varina Zata Nabila yang tercinta;
2. Guru-guruku dan teman-temanku sejak taman kanak-kanak sampai perguruan tinggi;
3. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

## MOTTO

If you can't explain it simply, you don't understand it well enough.

(Albert Einstein) \*)

Bersimpatilah dengan gagasan-gagasan dan keinginan-keinginan orang lain. \*\*)

---

\*) Anonim. 2012

\*\*) Dr. Carnegie, Dale. 1979. *How to Win Friends and Influence people*. Jakarta: Penerbit Gunung Jati.

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

nama : Farizan Zata Hadyan

NIM : 081610101030

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: "Perbedaan Kadar Serum Alkalin Fosfatase pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Setelah Terpapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 31 Januari 2012  
Yang menyatakan,

Farizan Zata Hadyan  
NIM 081610101030

## **SKRIPSI**

### **PERBEDAAN SERUM ALKALIN FOSFATASE PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) JANTAN SETELAH TERPAPAR STRESOR RASA SAKIT RENJATAN LISTRIK**

Oleh

Farizan Zata Hadyan  
NIM 081610101030

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : drg. Roedy Budirahardjo, M. Kes, Sp. KGA

Dosen Pembimbing Anggota : drg. Agustin Wulan Suci D, MD. Sc

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Perbedaan Kadar Serum Alkalin Fosfatase pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Setelah Terpapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Selasa, 31 Januari 2012

tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua,

drg. Roedy Budirahardjo, M. Kes, Sp. KGA.  
NIP 196407132000121001

Anggota I,

Anggota II,

drg. Agustin Wulan Suci D, MD. Sc.  
NIP 197908142008122003

drg. Erna Sulistiyani, M. Kes  
NIP 196711081996012001

Mengesahkan

Dekan,

drg. Hj. Herniyati, M.Kes.  
NIP 195909061985032001

## RINGKASAN

**Perbedaan Kadar Serum Alkalin Fosfatase pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Setelah Terpapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik;** Farizan Zata Hadyan, 081610101030; 2012: 27 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Stres merupakan kompensasi tubuh untuk mempertahankan homeostasis akan tetapi dapat menyebabkan gangguan kesehatan. Hal ini disebabkan perubahan hormonal. Peningkatan hormon kortisol merupakan salah satu bentuk adaptasi stres. Hormon kortisol dapat mempengaruhi kadar hormon estrogen atau androgen. Hormon estrogen atau androgen berperan penting dalam proses metabolisme tulang. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya perubahan metabolisme tulang akibat paparan stresor yang dilihat dari kadar alkalin fosfatase.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratoris yang dilakukan di Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Jember dan Laboratorium Klinik Jember Medical Center dengan rancangan penelitian *the post test only control group design*. Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi perlakuan berupa stresor rasa sakit renjatan listrik dengan mengalirkan arus listrik 5-30mA, tegangan 25V dan frekuensi 60Hz selama 14 hari.

Hasil pengukuran rata-rata kadar serum alkalin fosfatase pada kelompok kontrol sebesar 220.71 U/L dan pada kelompok perlakuan sebesar 73.86 U/L. Hasil uji Mann Whitney U menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan ( $p < 0.05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa stresor rasa sakit renjatan listrik dapat menurunkan kadar alkalin fosfatase. Stresor rasa sakit renjatan listrik meningkatkan sekresi hormon kortisol dan menyebabkan penurunan sekresi hormon estrogen atau androgen. Hormon estrogen atau androgen berperan sebagai aktivator pembentukan tulang yang ditandai peningkatan alkalin fosfatase. Stres mengakibatkan penurunan kadar serum alkalin fosfatase.

## PRAKATA

Puji Syukur kehadirat ALLAH SWT atas segala anugerah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Perbedaan Kadar Serum Alkalin Fosfatase pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Setelah Terpapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. drg. Hj. Herniyati, M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
2. drg. R. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp.Prost., selaku Pembantu Dekan I Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
3. drg. Agus Sumono, M.Kes., selaku Pembantu Dekan II Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
4. drg. Happy Harmono, M.Kes., selaku Pembantu Dekan III Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
5. drg. Roedy Budirahardjo, M. Kes, Sp. KGA., selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan bimbingan, saran dan motivasi dengan penuh kesabaran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan;
6. drg. Agustin Wulan Suci Dharmayanti, MD. Sc., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah memberikan bimbingan, saran dan motivasi dengan penuh kesabaran sehingga skripsi ini dapat terselesaikan;
7. drg. Erna Sulistiyani, M. Kes, selaku Sekretaris Penguji yang telah memberikan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
8. drg. Melok Aris, Sp. Perio., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberi motivasi dan nasehat-nasehat selama ini;

9. Seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
10. Teknisi Laboratorium Zoologi Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Jember dan analis Laboratorium Jember Medical Center yang telah membantu dalam penelitian skripsi ini;
11. Ayah, ibu, dan adik tercinta, serta seluruh keluarga besar, terimakasih atas cinta dan kasih sayang yang selalu tercurah, doa yang selalu tulus terucap untuk kelancaran studiku, dukungan dan nasihat yang tak henti diberikan;
12. Rekan-rekanku seperjuangan dalam penelitian ini : Mbak Desiana, Amel, Wiwik, Adel dan Chandra, Paulina, Uje, Mbak Humaira terima kasih atas kerja sama, bantuan, dan dukungan yang diberikan;
13. Seluruh keluarga kontrakan : Chandra, Kojal, Topik yang sangat membantuku selama ini, terima kasih atas dukungan kalian;
14. Seluruh anggota LISMA, LISMA JAYA!;
15. Rekan-rekan angkatan 2008 yang kubanggakan, terima kasih atas kerja samanya dan semoga kita sukses selalu;
16. Guru-guruku terhormat mulai TK, SD, SMP, SMA hingga Perguruan Tinggi yang telah memberikan ilmu dan bimbingannya;
17. Peserta seminarku dan semua pihak yang turut membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis telah berupaya sekuat tenaga dan pikiran dalam pembuatan dan penyempurnaan skripsi ini. Mudah-mudahan dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Jember, 31 Januari 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>JUDUL</b> .....	i
<b>PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>MOTTO</b> .....	iii
<b>PERYATAAN</b> .....	iv
<b>PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>I. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	2
<b>1.3 Tujuan dan Manfaat</b> .....	2
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	3
<b>2.1 Stres</b> .....	3
2.1.1 Definisi Stres .....	3
2.1.2 Mekanisme Stres .....	4
2.1.3 Respon Tubuh terhadap Stres .....	4
2.1.4 Stres dan Pelepasan Kortisol .....	5
2.1.5 Kortisol dan Hormon Estrogen atau Hormon Androgen .....	6
<b>2.2 Stresor Rasa Sakit</b> .....	7
<b>2.3 Metabolisme Tulang</b> .....	7
<b>2.3 Alkalin Fosfatase</b> .....	9
<b>2.4 Kerangka Konseptual Penelitian</b> .....	10
2.4.1 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian .....	11
<b>2.5 Hipotesa</b> .....	11

<b>III. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Jenis, Tempat, dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>12</b>
3.1.1 Jenis Penelitian .....	12
3.1.2 Tempat Penelitian .....	12
3.1.3 Waktu Penelitian .....	12
<b>3.2 Variabel Penelitian .....</b>	<b>12</b>
3.2.1 Variabel Bebas .....	12
3.2.2 Variabel Terikat .....	12
3.2.3 Variabel Terkendali .....	12
<b>3.3 Definisi Operasional Penelitian .....</b>	<b>13</b>
3.3.1 Stres .....	13
3.3.2 Stresor Renjatan Listrik .....	13
3.3.3 Kadar Alkalin Fosfatase .....	13
<b>3.4 Populasi dan Sampel penelitian .....</b>	<b>13</b>
3.4.1 Populasi .....	13
3.4.2 Sampel .....	14
3.4.3 Besar Sampel .....	14
<b>3.5 Alat dan Bahan Penelitian .....</b>	<b>14</b>
3.5.1 Alat-alat Penelitian .....	14
3.5.2 Bahan Penelitian .....	15
<b>3.6 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>15</b>
3.6.1 Tahap Pembuatan <i>Ethical Clearance</i> .....	15
3.6.2 Tahap Persiapan Hewan Coba .....	15
3.6.3 Tahap Perlakuan Hewan Coba .....	16
3.6.4 Tahap Pengambilan Sampel Darah .....	17
3.6.5 Penghitungan .....	17
<b>3.7 Analisa Data .....</b>	<b>17</b>
<b>3.8 Skema Penelitian .....</b>	<b>18</b>

<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 Hasil.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2 Pembahasan.....</b>	<b>20</b>
<b>V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>24</b>
<b>5.1 Kesimpulan .....</b>	<b>24</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>24</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>25</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>28</b>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran A. <i>Ethical Clearance</i> .....	28
Lampiran B. Penghitungan Sampel .....	29
Lampiran C. Hasil Pemeriksaan Darah Tikus .....	30
Lampiran D. Analisa Data .....	32
Lampiran E. Foto-foto Penelitian .....	34

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Dewasa ini permasalahan di masyarakat semakin kompleks dan memicu timbulnya stres (Maramis, 2009). Hampir 80 % penduduk di negara berkembang seperti di Indonesia lebih mudah mengalami stres. Hal ini diperkuat fakta bahwa kurang lebih 70-80% pasien yang datang ke dokter menderita penyakit yang dipicu oleh stres (Prayitno, 2010). Stres merupakan respon tubuh terhadap stresor. Stres merupakan kompensasi tubuh untuk mempertahankan keseimbangan tubuh (Sherwood, 2001). Pengaruh stres terhadap timbulnya gangguan kesehatan sudah banyak diteliti, namun perubahan pada metabolisme tulang dalam keadaan stres belum banyak diteliti.

Stresor akan mengakibatkan gangguan sistem neurohormonal (Speroff dkk,1999). Gangguan pada sistem neurohormonal akan mempengaruhi proses pembentukan tulang. Serum alkalin fosfatase (ALP) adalah indikator yang paling umum digunakan untuk mengetahui proses pembentukan tulang (Nawawi dkk, 2001). Alkalin fosfatase sangat berperan dalam pembentukan tulang. Alkalin fosfatase mempunyai hubungan dengan aktivitas osteoblas dalam tulang. Perubahan kadar alkalin fosfatase sangat berkaitan dengan patogenesis osteoporosis dan penyakit metabolisme tulang lainnya. Namun demikian, penelitian mengenai hubungan stres dengan timbulnya penyakit diakui masih sangat sulit, karena stres pada manusia bersifat subyektif sehingga sulit diukur (Suryadhana, 1997).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka penulis akan melakukan penelitian menggunakan konsep pendekatan MA (*Medicophysiological Approach*). Pendekatan MA menyatakan bahwa stres merupakan efek fisiologis terhadap stimulus yang mengancam dan respon tubuh terhadap berbagai macam stresor tersebut adalah sama (Sulistiyani, 2007). Semua jenis stresor dapat mempengaruhi perubahan dalam tubuh

manusia, terutama perubahan hormonal. Hormon glukokortikoid (kortisol) akan meningkat dalam keadaan stres. Hormon kortisol akan mempengaruhi pengaturan sekresi hormon estrogen atau androgen. Hal ini sebagai mekanisme adaptasi terhadap stres. Peningkatan hormon kortisol akan mempengaruhi metabolisme tulang, terutama perubahan kadar alkalin fosfatase. (Sherwood, 2001).

Dalam penelitian ini peneliti akan menggunakan stresor rasa sakit yang dihasilkan oleh alat “*electrical foot shock*”. Hewan coba yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar dengan metode eksperimental laboratoris (Triwahyudi, 2010).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu apakah ada perbedaan kadar serum alkalin fosfatase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan setelah terpapar stresor rasa sakit renjatan listrik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar serum alkalin fosfatase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan setelah terpapar stresor rasa sakit renjatan listrik.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efek stres terhadap kadar serum alkalin fosfatase.
2. Memberikan informasi tentang pentingnya menghindari stres.
3. Dapat menyadarkan masyarakat akan pentingnya pemeriksaan darah rutin.
4. Dapat digunakan sebagai acuan penelitian selanjutnya.

## **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Stres**

#### **2.1.1 Definisi Stres**

Stres merupakan merupakan suatu istilah yang digunakan untuk menandai reaksi tubuh dari variasi emosional atau rangsangan fisik yang mengancam homeostasis (Dewanti dan Eliyana, 2003). Setiap perubahan yang memerlukan penyesuaian disebut stres (Lubis, 2000). Hartanto (2002) menyatakan bahwa stres adalah ketegangan fisiologis dan psikologis yang disebabkan oleh rangsangan fisik, mental atau emosi, internal atau eksternal. Hal ini cenderung mengganggu fungsi organisme dan keinginan alamiah organisme tersebut untuk menghindari rangsangan yang menimbulkan reaksi stres.

Stres disebabkan oleh bermacam-macam stresor. Stresor adalah kejadian, situasi, seseorang atau suatu obyek yang dilihat sebagai unsur pencetus stres dan menyebabkan reaksi stres sebagai hasilnya. Stresor sangat bervariasi bentuk dan macamnya, mulai dari sumber-sumber psikososial dan perilaku seperti frustrasi, cemas dan kelebihan sumber-sumber bioekologi dan fisik seperti bising, polusi, temperatur dan gizi. (Michal, 1990)

Pada dasarnya, stress merupakan reaksi jiwa dan raga terhadap perubahan yang terjadi dalam kehidupan. Kejadian atau keadaan yang merupakan rangsangan yang menimbulkan rasa stres atau ansietas disebut stresor. Stresor ini tidak hanya bersifat fisik, tapi juga psikis (Priandini dan Subita, 2002). Sherwood (2001) menyatakan bahwa jenis-jenis rangsang pengganggu berikut ini menggambarkan beberapa faktor yang dapat menimbulkan stres yaitu fisik (trauma, pembedahan, panas, atau dingin hebat), kimia (penurunan pasokan O<sub>2</sub>, ketidakseimbangan asam basa), fisiologis (olahraga berat, syok perdarahan, nyeri), psikologis atau emosi (rasa cemas, ketakutan, kesedihan), dan sosial (konflik pribadi, perubahan gaya hidup).

### 2.1.2 Mekanisme Stres

Respon tubuh menghadapi stimulus apapun yang mengakibatkan stres terjadi dalam tiga tahap yang diberi nama *General Adaptation Syndrome* (GAS) (Niven, 2002).

Tahap 1 yaitu **Reaksi peringatan**. Yang termasuk disini adalah efek aktivasi sistem saraf autonom dan mempunyai karakteristik adanya penurunan resistensi tubuh terhadap stres. Medulla adrenal sebaliknya mensekresi adrenal dan noradrenalin. Hormon ACTH dihasilkan oleh glandula hipofisis, yang menstimulasi korteks adrenal untuk melepas glukokortikoid. Jika stres awal terlalu berat, organisme akan mati pada tahap ini.

Tahap 2 yaitu **Tahap resistensi**. Hipofisis terus mengeluarkan ACTH, yang kemudian merangsang korteks adrenal untuk mensekresi glukokortikoid, yang penting untuk resistensi terhadap stres. Selama tahap ini, resistensi yang khusus terhadap stres meningkat dan kemudian respon yang sifatnya sama akan hilang. Banyak penyakit yang timbul dalam tahap ini. Beberapa mungkin berhubungan dengan efek dari hormon glukokortikoid yang menghambat pembentukan antibodi, dan menurunkan pembentukan sel darah putih. Bagian lain dari tahap resistensi GAS adalah penekanan dari banyak fungsi tubuh yang berhubungan dengan perilaku seksual dan reproduksi. Pada pria, produksi sperma menurun, karena penurunan sekresi hormon seksual pria, pada wanita, siklus menstruasi terganggu atau tertekan.

Tahap 3 yaitu **Tahap kelelahan**. Jika stres yang khusus tersebut terus berlanjut, kemampuan tubuh untuk menahannya dan untuk menghindari stres yang lain pada akhirnya akan gagal (Niven, 2002).

### 2.1.3 Respon Tubuh terhadap Stres

Stres fisik atau emosional mengaktivasi amygdala yang merupakan bagian dari sistem limbik yang berhubungan dengan komponen emosional dari otak. Respon emosional yang timbul ditahan oleh input dari pusat yang lebih tinggi di forebrain. Respon neurologis dari amygdala ditransmisikan dan menstimulasi respon hormonal

dari hipotalamus. Hipotalamus akan melepaskan hormon CRF (*corticotropin-releasing factor*) yang menstimulasi hipofisis untuk melepaskan hormon lain yaitu ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) ke dalam darah. ACTH sebagai gantinya menstimulasi kelenjar adrenal, suatu kelenjar kecil yang berada di atas ginjal (Lubis DB, 1993).

Kelenjar adrenal berisi dua daerah yang berbeda, bagian dalam atau medulla yang mensekresi adrenalin (epinefrin) dan noradrenalin (norepinefrin) dan lapisan luar atau korteks yang mensekresi kortikosteroid mineral (aldosteron) dan kortisol. Secara simultan, hipotalamus bekerja secara langsung pada sistem otonom untuk merangsang respon yang segera terhadap stres. Sistem otonom diperlukan dalam menjaga keseimbangan tubuh. Sistem otonom terbagi dua yaitu sistem simpatis dan parasimpatis. Sistem simpatis bertanggung jawab terhadap adanya stimulasi atau stres. Reaksi yang timbul berupa peningkatan denyut jantung, napas yang cepat, penurunan aktivitas gastrointestinal. Sementara sistem parasimpatis membuat tubuh kembali ke keadaan istirahat melalui penurunan denyut jantung, perlambatan pernapasan, meningkatkan aktivitas gastrointestinal. Perangsangan yang berkelanjutan terhadap sistem simpatis menimbulkan respon stres yang berulang-ulang dan menempatkan sistem otonom pada ketidakseimbangan. Keseimbangan antara kedua sistem ini sangat penting bagi kesehatan tubuh (Suyono B, 2002).

Dengan demikian tubuh dipersiapkan untuk melawan atau reaksi menghindar melalui satu mekanisme rangkap: satu respon saraf, jangka pendek, dan satu respon hormonal yang bersifat lebih lama (Lubis DB, 1993).

#### 2.1.4 Stres dan Pelepasan Kortisol

Sekresi kortisol oleh korteks adrenal diatur oleh sistem umpan-balik negatif lengkung panjang yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior. Hormon ACTH dari hipofisis anterior merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol. Faktor utama lain yang independen terhadap, dan pada kenyataannya dapat mengalahkan kontrol umpan-balik negatif adalah stres (Sherwood, 2001).

Pada keadaan stres terjadi aktivasi pada amygdala pada sistem limbik. Sistem ini akan menstimulasi pelepasan hormon dari hipotalamus yaitu CRH. Hormon ini secara langsung akan menghambat sekresi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) hipotalamus dari tempat produksinya di nukleus arkuata. Sedangkan ACTH dirangsang oleh CRH secara bergelombang dengan ritme diurnal. Peningkatan kadar ACTH akan menyebabkan peningkatan pada kadar kortisol darah. Hormon-hormon tersebut secara langsung dan tidak langsung menyebabkan penurunan kadar GnRH (Speroff dkk.,1999). Kurangnya estrogen atau androgen dapat menyebabkan meningkatnya aktivitas osteoklastik pada tulang, berkurangnya matriks tulang, berkurangnya deposit kalsium dan fosfat tulang (Guyton dan Hall, 2007).

Kekurangan estrogen atau androgen menyebabkan peningkatan IL-6 yang mungkin menstimulasi prekursor osteoklas di trabekula tulang dan peningkatan resorpsi tulang (Emerk, 2004). Secara histologi, absorpsi tulang terjadi bersebelahan dengan osteoklas. Mekanisme absorpsi ini diyakini sebagai berikut: osteoklas mengeluarkan tonjol yang menyerupai vili ke arah tulang, yang membentuk suatu permukaan bergelombang yang berdekatan dengan tulang. Vili tersebut menyekresikan dua macam zat: (1) enzim proteolitik, yang dilepaskan dari lisosomosteoklas dan (2) beberapa asam, yang meliputi asam laktat dan asam sitrat, yang dilepaskan dari mitokondria dan vesikel sekretoris. Enzim tersebut akan mencerna atau melarutkan matriks organik tulang, dan asam menimbulkan terlarutnya garam tulang. Sel osteoklas juga menginhibisi tulang dengan memfagositosis partikel kecil dari matriks dan kristal tulang (Guyton dan Hall, 2007).

#### 2.1.5 Kortisol dan Hormon Estrogen atau Hormon Androgen

Hormon kortisol akan meningkat dalam keadaan stres. Hormon ini secara langsung akan menghambat sekresi GnRH. Hormon GnRH akan mempengaruhi pengaturan sekresi hormon estrogen atau androgen. Hal ini sebagai mekanisme adaptasi terhadap stres. Peningkatan hormon glukokortikoid akan mempengaruhi metabolisme tulang, terutama perubahan kadar alkalin fosfatase. (Sherwood, 2001).

## 2.2 Stresor Rasa Sakit (Renjatan Listrik)

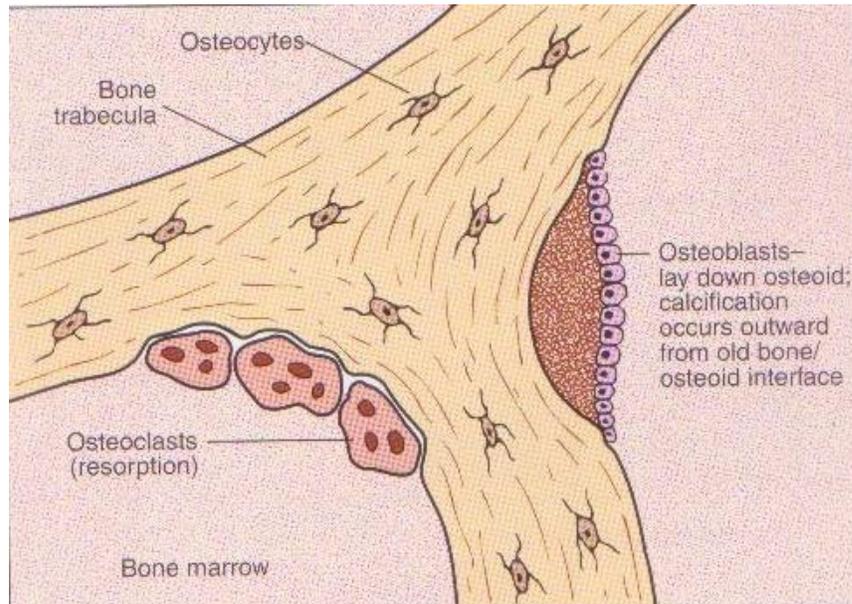
Stresor renjatan listrik adalah suatu nyeri pada syaraf sensorik yang dialirkan listrik yang mengalir secara tiba-tiba melalui tubuh. Bahaya renjatan listrik sangat besar, tubuh akan mengalami *ventricular fibrillation*, kemudian diikuti dengan kematian oleh karena itu perlu diketahui bahwa perubahan-perubahan yang timbul akibat renjatan listrik sebagai metode pengamatan sehingga stres dapat dihindari (Gabriel, 1996).

Renjatan listrik dapat menimbulkan stres pada individu (Asnar, 2001). Hampir semua jenis stres, apakah bersifat fisik atau neurogenik, menyebabkan peningkatan sekresi ACTH dengan segera dan bermakna oleh kelenjar hipofisis anterior yang diikuti dengan peningkatan sekresi hormon adrenokortikal berupa kortisol dalam waktu beberapa menit (Guyton dan Hall, 2007).

## 2.3 Metabolisme Tulang

Tulang merupakan suatu jaringan yang dinamis yang tersusun dari tiga jenis sel, yaitu osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Osteoblas berasal dari sumsum tulang dan bertanggung jawab terhadap deposisi matriks eksternal dan mineralisasi tulang (Lesson dkk., 1996). Osteosit adalah osteoblas yang terperangkap dalam osteoid dan menjadi inaktif. Osteoklas merupakan sel fagositik besar berinti banyak, dan suatu turunan monosit atau sel mirip monosit yang berasal dari sumsum tulang (Guyton dan Hall, 2007).

Dengan berjalannya waktu, tulang secara kontinu dibentuk oleh osteoblas dan secara kontinu diresorpsi oleh osteoklas selama proses remodeling. Saling ketergantungan osteoblas dan osteoklas dikenal dengan istilah *coupling* (Caranza, 2002). Pada keadaan normal, kecuali di jaringan tulang sedang tumbuh, kecepatan pembentukan dan resorpsi tulang sama satu dengan yang lain, sehingga total massa tulang dipertahankan konstan.



Gambar 2.1 Proses remodeling tulang (Gaw dkk, 2008)

Osteoblas melepaskan IL-1 dan IL-6 yang menstimulasi monosit bermigrasi ke daerah permukaan tulang. Selain itu, osteoblas mensekresikan *Leukemia Inhibiting Factor* (LIF) yang bergabung dengan monosit membentuk osteoklas. Osteoklas meresorpsi tulang, melepaskan ion kalsium dari *Kristal hidroksiapatit* ke dalam darah sehingga kadar kalsium dalam darah stabil. Dalam waktu yang sama, osteoklas meresorpsi matriks organik tulang. Osteoklas biasanya terdapat dalam jumlah kecil namun terkonsentrasi, dan begitu sebuah massa osteoklas mulai terbentuk, osteoklas biasanya akan memakan tulang selama kira-kira 3 minggu, yang akan menciptakan terowongan dengan kisaran diameter 0,2 sampai 1 milimeter dan panjang beberapa milimeter. Pada akhir tahap ini, osteoklas menghilang dan terowongan akan ditempati osteoblas. Sebagai gantinya, hal ini menstimulasi diferensiasi osteoblas yang akan membentuk tulang (Caranza, 2002). Osteoblas-osteoblas yang berdekatan dengan serat kolagen (jaringan osteoid) dan matriks mineral akan melepaskan alkalin fosfatase, yang mempunyai peranan penting dalam mengendapkan kalsium dan fosfat ke dalam matriks tulang. Pembentukan tulang kemudian berlanjut selama beberapa bulan. Tulang yang baru berada dalam lingkaran konsentris yang berlapis

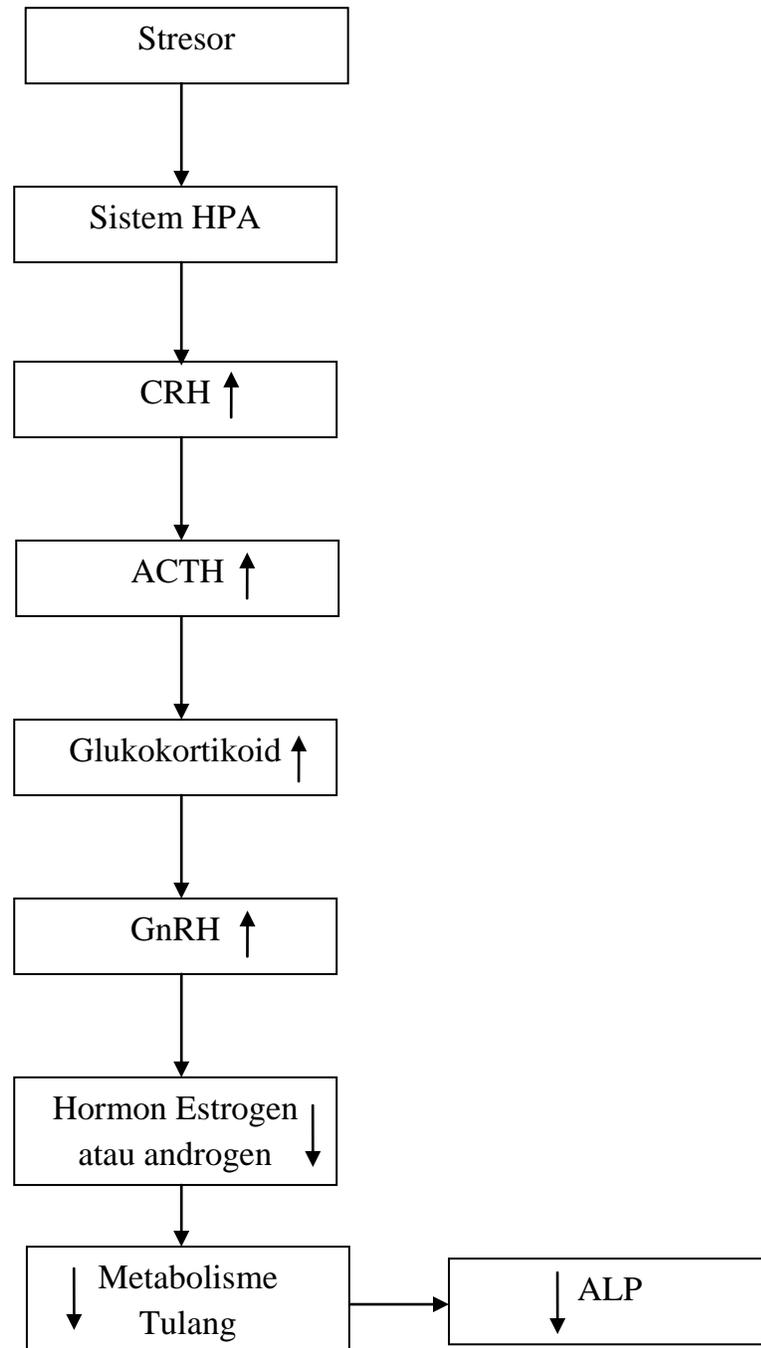
(*lamela*) pada permukaan dalam rongga sampai terowongan dipenuhi. Pembentukan tulang berhenti apabila tulang mulai mencapai pembuluh darah yang memasok daerah tersebut (Guyton dan Hall, 2006).

#### **2.4 Alkalin Fosfatase**

Murray dkk. (2003), menyebutkan bahwa alkalin fosfatase tergolong isoenzim, isoenzim yang dimaksud adalah bentuk-bentuk enzim yang berbeda secara fisik dan dapat dipisahkan, yang terdapat dalam berbagai tipe sel atau kompartemen subseluler manusia dan jaringan vertebrata, insekta, tumbuhan, dan organisme uniseluler tetapi mempunyai aktifitas katalisis yang sama. Serum alkalin fosfatase (ALP) terdiri dari beberapa isoenzim yang terdapat pada banyak organ seperti hati, tulang, ginjal, usus dan placenta. ALP hati dan tulang kadarnya tinggi dalam serum sehingga banyak dipakai untuk menilai proses metabolisme tulang khususnya menilai dan memantau aktivitas osteoblas dan untuk menilai kelainan pada hepatobilier (Blake dkk., 1998 dalam Priyana, 2007). Nilai normal alkalin fosfatase pada anak-anak usia 1-12 tahun <727 U/L, usia 13-17 tahun <448 U/L pada perempuan dan <935 U/L pada laki-laki, dan pada usia dewasa <258 U/L (Fischbach dkk, 1992).

Terdapat hubungan antara aktivitas osteoblas dengan konsentrasi alkalin fosfatase di dalam plasma. Aktivitas enzim ini bertanggung jawab terhadap proses kalsifikasi fibril kolagen sebagai bahan dasar dari tulang. Peran alkalin fosfatase dalam proses mineralisasi tulang adalah menyiapkan suasana alkalis (basa) pada jaringan osteoid yang terbentuk, supaya kalsium dapat mudah terdeposit pada jaringan tersebut. Selain itu dalam tulang enzim ini menyebabkan meningkatnya konsentrasi fosfat, sehingga terbentuk ikatan kalsium-fosfat dalam bentuk kristal hidroksiapatit dan berdasarkan hukum massa (*law of mass action*) kristal tersebut pada akhirnya akan mengendap di dalam tulang (Novi, 2010).

## 2.5 Kerangka Konseptual Penelitian



### 2.5.1 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian

Stres fisik atau emosional diterima oleh saraf sensorik yang kemudian mengaktifasi sistem HPA dan sistem saraf otonom. Stresor mengaktifasi amygdala yang merupakan bagian dari sistem limbik yang berhubungan dengan komponen emosional dari otak. Respon neurologis dari amygdala ditransmisikan dan menstimulasi respon hormonal dari hipotalamus. Hipotalamus akan melepaskan hormon CRH (*corticotropin- releasing hormone*) yang menstimulasi hipofisis untuk melepaskan hormon lain yaitu ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) ke dalam darah. ACTH sebagai gantinya menstimulasi kelenjar adrenal, suatu kelenjar kecil yang berada di atas ginjal.

Kelenjar adrenal berisi dua daerah yang berbeda, bagian Medula Adrenal yang berada di pusat, berkaitan dengan sistem saraf simpatis, bertugas untuk mensekresi hormon epinefrin dan norepinefrin. Sedangkan bagian korteks mensekresi hormon glukokortikoid. Dalam keadaan stres hormon glukokortikoid akan meningkat, dan menyebabkan penekanan sekresi GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) sehingga sekresi hormon estrogen atau androgen akan menurun. Hormon estrogen atau androgen berfungsi sebagai pengaktifasi sel-sel osteoblas. Penurunan kadar hormon estrogen atau androgen menyebabkan gangguan pada metabolisme tulang. Alkalin fosfatase diproduksi oleh sel osteoblas sebagai enzim yang diperlukan dalam pengendapan mineral-mineral dalam matriks tulang. Gangguan pada metabolisme tulang, terutama gangguan pada aktifitas sel-sel osteoblas akan mengakibatkan penurunan kadar alkalin fosfatase dalam darah.

## 2.6 Hipotesa

Terdapat perbedaan kadar serum alkalin fosfatase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan setelah terpapar stresor rasa sakit renjatan listrik.

## **BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Jenis, Tempat dan Waktu Penelitian**

#### 3.1.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan menggunakan rancangan penelitian *posttest only control group design* (Notoatmotjo, 2002).

#### 3.1.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Zoologi, Fakultas MIPA, Jurusan Biologi, Universitas Jember.

#### 3.1.3 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni - Juli 2011.

### **3.2 Variabel Penelitian**

#### 3.2.1 Variabel Bebas

*“Electrical foot shock”*.

#### 3.2.2 Variabel Terikat

Kadar serum alkalin fosfatase.

#### 3.2.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah

- a. Minuman dan makanan tikus
- b. Tehnik pemeriksaan
- c. Cara pemeliharaan

- d. Voltage pemberian “ *electrical foot shock*”
- e. Kriteria sampel
- f. Waktu pemaparan

### **3.3 Definisi Operasional Penelitian**

#### **3.3.1 Stres**

Stres merupakan respon adaptasi dari tubuh terhadap paparan stresor.

#### **3.3.2 Stresor Renjatan Listrik**

Stresor yang diberikan dengan menggunakan alat yang diadaptasi dari “*electrical foot shock*”. Perlakuan stresor pada tikus dengan cara mengalirkan arus listrik melalui lempeng yang terbuat dari tembaga di dasar kandang perlakuan. Kandang perlakuan terbuat dari bak plastik, bagian atas tertutup kaca mika, pada alas kandang lempeng yang terbuat dari kuningan untuk mengalirkan alur listrik. Kandang perlakuan berukuran 41x32x11 cm. Arus listrik dialirkan dengan tegangan 25 V dan frekuensi 60 Hz (Asnar,2001).

#### **3.3.3 Kadar Alkalin Fosfatase**

Kadar alkalin fosfatase adalah banyaknya alkalin fosfatase dalam serum darah untuk menentukan adanya proses pembentukan tulang. Kadar alkalin fosfatase ditentukan dengan metode *kinetic photometric test* (U/L).

### **3.4 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.4.1 Populasi**

Populasi penelitian ini adalah tikus wistar galur murni dengan jenis kelamin jantan.

### 3.4.2 Sampel

Sampel diambil secara random dari populasi tikus Wistar dengan kriteria :

- a. Tikus wistar jantan
- b. Berat 200-250 gr
- c. Berusia 3-4 bulan
- d. Tikus dalam keadaan sehat

### 3.4.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah berdasarkan rumus sebagai berikut :

$$n = \frac{Z^2 \times \sigma^2}{d^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel

Z = nilai standar normal

$\alpha = 0,05$  maka

Z= 1,67

$\sigma$  = standar deviasi penelitian sebelumnya = 3,07 (Triwahyudi dan Yosef, 2010)

d = standar eror penelitian sebelumnya = 2,1 (Kruk, dkk, 2004)

Perhitungan besar sampel terdapat pada lampiran B. Berdasarkan perhitungan rumus besar sampel diatas, diperoleh besar sampel 7 (Daniel, 1991).

## 3.5 Alat dan Bahan Penelitian

### 3.5.1 Alat-Alat Penelitian

- a. Kandang pemeliharaan
- b. “*Electric foot shock*” (Sumintarti, 1997 dalam Asnar, 2001)
- c. *Blade scalpel*
- d. Timbangan untuk menimbang tikus (*Neraca Ohaus*, Germany)

- e. Gunting bedah
- f. Stopwatch (*Diamond, Cina*)
- g. *Disposable syringe (Terumo, Japan)*
- h. Masker
- i. Sarung tangan (*Latex*)
- j. Pipet kapiler

### 3.5.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

- a. Tikus wistar jantan
- b. Minuman dan makanan tikus wistar yang beredar di pasaran yaitu jenis konsentrat produksi Feedmill Malindo, Gresik.
- c. Eter
- d. Alkohol 70%

## 3.6 Prosedur Penelitian

### 3.6.1 Tahap Pembuatan *Ethical Clearance*

Pembuatan *ethical clearance* dilakukan sebelum penelitian. Pembuatan *ethical clearance* dilakukan di Universitas Gadjah Mada (Lampiran A).

### 3.6.2 Tahap Persiapan Hewan Coba

Hewan coba diadaptasikan terhadap lingkungan kandang di Bagian Biomedik Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember selama 1 minggu, diberi makan standar dan air minum setiap hari secara *adlibitum* (sesukanya), dan ditimbang kemudian dikelompokkan secara acak.

### 3.6.3 Tahap Perlakuan Hewan Coba

Jumlah tikus sebanyak 14 ekor dibagi secara acak menjadi 2 kelompok masing-masing 7 ekor, yaitu:

- a. Kelompok (K) adalah kelompok kontrol, dimana tikus tidak diberi perlakuan berupa stresor “*Electric foot shock*” .
- b. Kelompok (P) adalah kelompok perlakuan dimana tikus diberi perlakuan berupa stresor “*Electric foot shock*” selama 2 minggu

Jumlah renjatan listrik berpedoman pada penelitian Triwahyudi dan Purwoko (2010) dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1. Jumlah Pemberian Stresor Renjatan Listrik

Hari ke-	Jumlah Renjatan	Jumlah Sesi
1	4	2
2	8	2
3	10	3
4	12	3
5	14	4
6	16	4
7	18	5
8	20	5
9	22	6
10	24	6
11	26	7
12	28	7
13	30	8
14	32	8

lama 1x renjatan = 1 kejut, diberikan interval 4 menit 1 sesi

(Sumber: Triwahyudi, 2010)

### 3.6.3 Tahap Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan serum dilakukan melalui jantung (intra kardial) dengan alat suntik sebanyak  $\pm 2$  ml. Darah yang telah diambil dimasukkan dalam tabung venoject yang bersih dan kering, kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Serum yang terpisah diambil dan dimasukkan dalam tabung lainnya yang bersih dan kering dan ditutup. Jika serum tidak langsung diperiksa, maka harus disimpan pada lemari es suhu  $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$  selama maksimal 4 hari, karena jika lebih dari 4 hari akan mengalami degradasi aktivitas sebesar 10% (Rafika dkk., 2005).

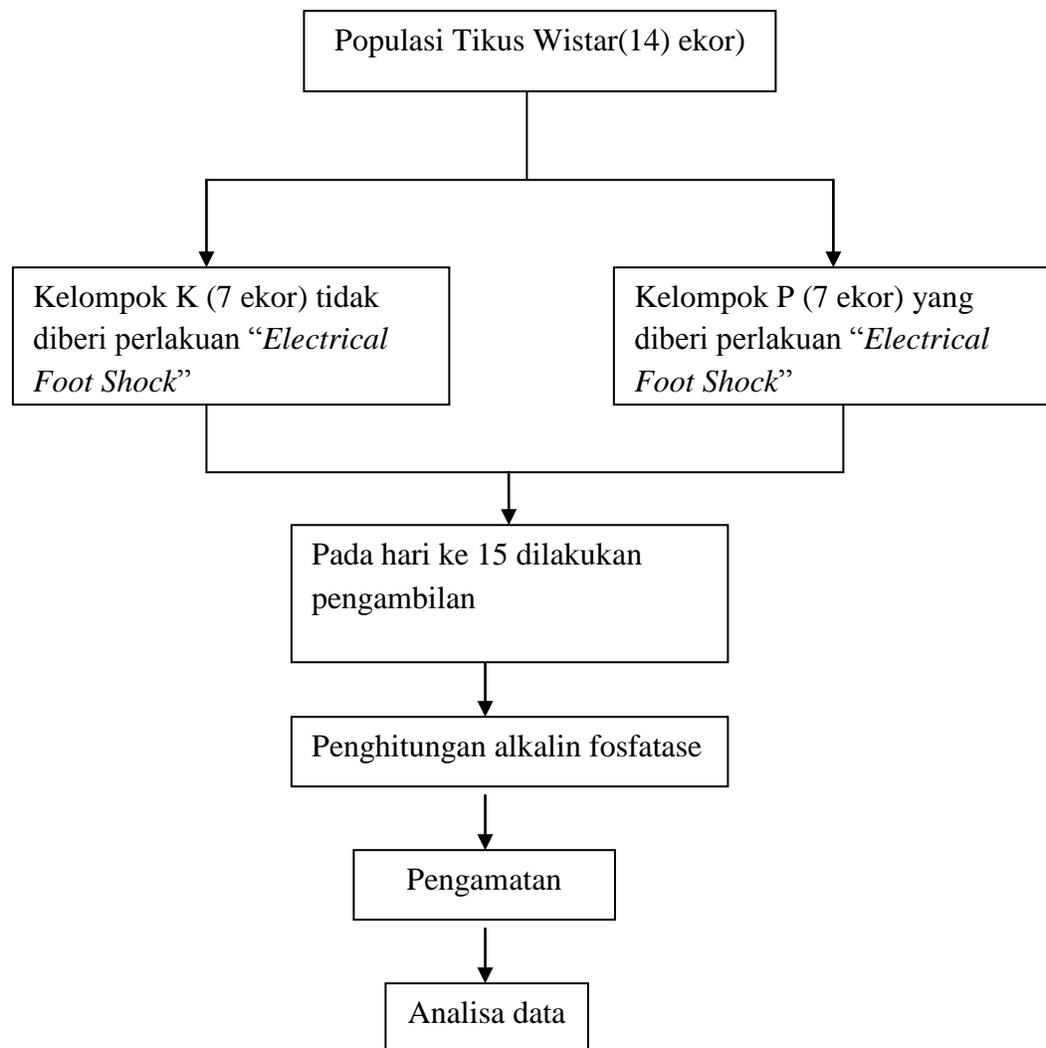
### 3.6.4 Penghitungan

Pengujian kadar alkalin fosfatase dilakukan di Laboratorium Klinik Jember Medical Center dengan menggunakan *kinetic photometric test*. Aktivitas alkalin fosfatase ditetapkan dengan metode standar yang dioptimalisasikan sesuai rekomendasi. Prinsip kerjanya adalah *p-nitrophenylphospate* bersama dengan air akan diubah oleh enzim alkalin fosfatase menjadi fosfat dan *p-nitrophenol*.

## 3.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dilakukan uji homogenitas dan uji normalitas kemudian dianalisa dengan menggunakan analisa nonparametrik *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan kadar alkalin fosfatase antara kelompok kontrol K dan kelompok yang dipapar P untuk mengetahui pengaruh stresor "*Electrical Foot Shock*" terhadap perubahan kadar alkalin fosfatase, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$  ( $\alpha = 95\%$ ).

### 3.8 Skema Penelitian



## BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

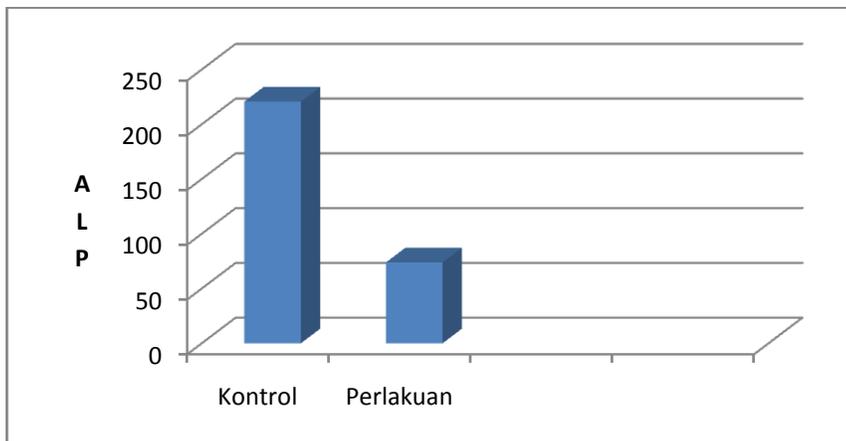
### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian tentang “Perbedaan Kadar Serum Alkalin Fosfatase Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan Setelah Dipapar Stresor Rasa Sakit” ini dilaksanakan pada bulan Juni–Juli 2011 di Laboratorium Zoologi, Jurusan Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Jember. Hasil penelitian ditunjukkan pada tabel 4.1 dan gambar 4.1.

Tabel 4.1 Hasil pengukuran kadar serum alkalin fosfatase (dalam U/L)

	N	Mean	Standar Deviasi
Kelompok Kontrol	7	220.71	88.53
Kelompok Perlakuan	7	73.86	21.64

Mean : nilai rata-rata  
Standar Deviasi : ukuran penyebaran  
N : jumlah sampel



Gambar 4.1 Histogram rata-rata kadar serum alkalin fosfatase kelompok perlakuan dan kontrol

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa rata-rata kadar serum alkalin fosfatase pada kelompok perlakuan lebih kecil daripada kelompok kontrol. Hasil penelitian dilakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas dengan uji *Levene*. Hasil uji normalitas dan menunjukkan bahwa data terdistribusi normal, tetapi tidak homogen (lampiran C). Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas, hasil penelitian dilanjutkan dengan uji non parametrik *Mann Whitney U* dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ . Hasil uji *Mann Whitney U* menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara rata-rata kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ) (lampiran C).

#### 4.2 Pembahasan

Rata-rata kadar serum alkalin fosfatase kedua kelompok setelah diuji normalitas *Kolmogorov Smirnov* dan homogenitas *Levene test* diketahui bahwa data terdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$  namun tidak homogen karena nilai  $p < 0,05$ . Berdasarkan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan homogenitas *Levene test*, maka data tidak dapat dianalisis menggunakan uji parametrik *Independent T-test* karena syarat uji parametrik data harus terdistribusi normal dan homogen. Maka dari itu, data dianalisis menggunakan uji non parametrik *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan rata-rata antar kelompok penelitian. Data tidak homogen kemungkinan karena hewan coba pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dicampur, sehingga efek stresnya mempengaruhi hewan coba yang lain. Selain itu, respon stres pada hewan coba kemungkinan berbeda-beda.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar serum alkalin fosfatase pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Hal ini disebabkan pada kelompok perlakuan, sampel penelitian yaitu tikus wistar mendapatkan paparan stresor berupa “*electrical foot shock*” sehingga menyebabkan stres. Durasi dan intensitas pemaparan stresor pada hewan coba diberikan secara berkelanjutan sehingga menyebabkan hewan coba berada dalam ambang stres dan tidak ada proses adaptasi.

Dalam keadaan stres akan terjadi perubahan fisiologis, sistem hormonal dan neurotransmitter merupakan dua mekanisme tubuh yang berpengaruh ketika terjadi stres. Secara hormonal, stresor akan merangsang tiga sistem yaitu sistem sumbu untuk HPA, saraf simpatis dan adrenomedular. Sistem ini berfungsi untuk menjaga homeostatis tubuh dalam kondisi stres. Sumbu HPA dan sistem saraf pusat simpatis langsung berhubungan dengan modulasi respon stres (Devaki dkk., 2009).

Stresor tersebut memicu hipotalamus untuk mensekresikan CRH yang akan merangsang hipofisis anterior mengeluarkan ACTH, dimana ACTH akan memicu kortek adrenal untuk mensekresi hormon kortisol (Guyton dan Hall, 2007). Hormon-hormon tersebut secara langsung dan tidak langsung menyebabkan penurunan kadar GnRH (Speroff dkk.,1999 ). Penurunan kadar GnRH akan mengakibatkan defisiensi hormon estrogen atau androgen. Hormon estrogen dan androgen akan mempengaruhi metabolisme tulang.

Tulang terdiri atas materi organik yaitu 90% serat kolagen dan protein non kolagen seperti osteocalcin, osteonektin, dan proteoglikan dan materi anorganik yaitu mineral kalsium dan fosfat yang nantinya akan menjadi produk akhir *kristal hidroksiapatit*. Tahap awal produksi tulang adalah sekresi molekul kolagen (monomer kolagen) dan substansi dasar (terutama proteoglikan) oleh osteoblas. Monomer kolagen berpolimerisasi dengan cepat membentuk serat kolagen yang disebut jaringan osteoid. Suatu materi mirip kartilago yang berbeda dari kartilago karena garam kalsium mudah mengalami presipitasi di dalamnya (Guyton dan Hall, 2007). Tepat sebelum mineralisasi, osteoblas memproduksi enzim yaitu alkalin fosfatase yang membantu pembentukan *kristal hidroksiapatit* (Caranza, 2002). Dalam waktu beberapa hari setelah osteoid dibentuk, garam kalsium mulai mengalami presipitasi pada permukaan serat kolagen. Presipitat mula-mula terjadi pada interval di sepanjang serat kolagen, yang membentuk nidus-nidus kecil yang dengan cepat bermultiplikasi dan tumbuh selama sehari-hari dan berminggu-minggu untuk menjadi produk akhir yaitu, *kristal hidroksiapatit* (Guyton dan Hall, 2007). Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi proses remodeling tulang. Salah satu

faktor yang dapat mempengaruhi proses remodeling tulang adalah hormon estrogen dan androgen.

Hofbauer dan Khosla (1999) menyatakan bahwa, estrogen dan androgen sangat mempengaruhi proses remodeling tulang, menurunkan densitas tulang, penurunan kadar indikator biokimia pembentukan tulang, menghambat pembentukan tulang periosteal dan endosteal. Estrogen atau androgen mempunyai efek menghambat resorpsi tulang. Sel osteoblas mempunyai reseptor untuk hormon estrogen dan androgen (Nawawi dkk., 2001). Estrogen atau androgen berfungsi mengaktifasi osteoblas. Ketika sedang aktif osteoblas menghasilkan jaringan osteoid. Sewaktu osteoid dibentuk, sejumlah osteoblas terperangkap dalam osteoid dan menjadi inaktif yang biasanya disebut dengan osteosit. Selain itu, osteoblas ketika sedang aktif mensekresikan sejumlah besar alkaline fosfatase, yang berperan penting dalam mengendapkan kalsium dan fosfat ke dalam matriks tulang (Lesson dkk., 1996). Peningkatan kadar serum alkaline fosfatase mengindikasikan adanya peningkatan aktifitas osteoblas (Gaw dkk., 2008).

Emerk (2004) menyatakan bahwa defisiensi estrogen dan androgen dapat meningkatkan aktifitas osteoklas. Hal ini dapat ditunjukkan pada wanita menopause yang mengalami osteoporosis karena terjadi defisiensi hormon estrogen. Kejadian ini juga terjadi pada laki-laki, pada laki-laki defisiensi androgen yang berhubungan dengan kehilangan fungsi gonad. Kekurangan estrogen atau androgen menyebabkan peningkatan IL-6. IL-6 menstimulasi prekursor osteoklas di trabekula tulang dan peningkatan resorpsi tulang.

Stres juga dapat mempengaruhi hormon kortikosteroid. Stresor memicu hipotalamus untuk mensekresikan CRH yang akan merangsang hipofisis anterior mengeluarkan ACTH ke dalam darah. ACTH akan menstimulasi kelenjar adrenal. Kelenjar adrenal berisi dua daerah yang berbeda, medulla yang mensekresi adrenalin (epinefrin) dan noradrenalin (norepinefrin) dan korteks yang mensekresi kortikosteroid dan kortisol. Secara simultan hipotalamus, bekerja secara langsung pada sistem otonom untuk merangsang respon yang segera terhadap stres (Michal,

1991). Emerk (2004) menyatakan bahwa kortikosteroid dapat meningkatkan aktivitas osteoklas dan menghambat aktivitas osteoblas, yang mengakibatkan resorpsi tulang. Hal ini menyebabkan kadar serum alkalin fosfatase menurun.

Pada penelitian ini kita dapat mengetahui bahwa terdapat hubungan antara stresor rasa sakit renjatan listrik dengan kadar serum alkalin fosfatase pada tikus wistar jantan. Penelitian ini menunjukkan adanya perubahan kadar serum alkalin fosfatase pada tikus wistar jantan setelah dipapar stresor rasa sakit renjatan listrik.

## **BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Terdapat penurunan kadar serum alkalin fosfatase pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang diberi stresor renjatan listrik karena terjadi gangguan dalam proses pembentukan tulang.

### **5.2 Saran**

1. Perlu pemeriksaan darah secara infra orbita pada waktu sebelum perlakuan, hari ke-3 perlakuan, dan hari terakhir perlakuan, untuk mengetahui kadar serum alkalin fosfatase normal, pada saat stres akut, dan stres kronis.
2. Perlu pengelompokan kandang yang berbeda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.
3. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut tentang perawatan atau perlakuan yang dapat diberikan untuk mengatasi penurunan kadar serum alkalin fosfatase pada kondisi stres.

## DAFTAR BACAAN

- Asnar, E.T.P. 2011. "Peran Perubahan Limfosit Penghasil Sitokin dan Peptida Motilitas Usus Terhadap Modulasi Respon Imun Mukosal Tikus yang Stres Akibat Stresor Renjatan Listrik Suatu Pendekatan Psikoneurologi". Tidak Diterbitkan. Disertasi Program Doktor, Program Pasca Sarjana. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Atkinson, L.R. dan Atkinson, C.R. 1999. *Pengantar Psikologi*. Edisi 8. Alih bahasa: Nurdjannah taufik. Judul asli: "Introduction to Psychology" Jakarta: Erlangga.
- Blake G.M. dan Fogelman I. 1998. *Application of Bone Densitometry for Osteoporosis*. Clin North Am: Endocrineol Metab.
- Daniel, W. Wayne. 1991. *Biostatistics A Foundation for Analysis in the Health Science 5<sup>th</sup> edition*. Canada: John Wiley and Sons, Inc.
- Dewanti, R.I.D.A. dan Eliyana, I. 2003. Kelelahan Menurunkan Sel Radang pada Luka Traumatik di Rongga Mulut. *Majalah Ilmiah Kedokteran Gigi*. Surabaya: FKG UNAIR.
- Devaki, M. *et al.* 2010. Repeated Acute Stress Alters Activity of Serum Aminotransferase and Lactate Dehidrogenase in Rate. *JPBS*, 23(2): 1- 4.
- Djojosoebagio, S. 1990. *Fisiologi Kelenjar Endokrin*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi. Pusat Antar Universitas Ilmu Hayati IPB Bogor.
- Emerk, K. 2004. *Bone Markers And Osteoporosis*. Istanbul, Turkey: Marmara University School of Medicine, Department of Biochemistry.
- Fischbach F. dan Zawta B. 1992. *Age-Dependent Reference Limits of Several Enzymes in Plasma at Different Measuring Temperatures*. Klin Lab.
- Gabriel, J.F. 1996. *Fisika Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Gaw, Murphy, Michael, Cowan, Robert, O'Reily, Denis, Stewart, Michael, Sheperd. 2008. *Clinical Biochemistry*. Churchill Livingstone: Elsevier.

- Guyton, Arthur C. and Jhon E. Hall 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 11. Alih bahasa: LMA. Ken Ariata Tengadi. Judul asli: "Textbook of Medical Physiology" Jakarta: EGC.
- Hofbauer, L.C. and Khosla S. 1999. *Androgen Effects on Bone Metabolism: Recent Progress and Controversies*. USA: Division of Endocrinology and Metabolism, Mayo Clinic.
- Kruk, R. Menno, Halasz, Jozse, Mellis, Wont, Haller, Jozsef. 2004. Fast Positive Feedback between the Adrenocortical Stress Response and a Brain Mechanism Involved in Aggressive Behaviour. *Behavioral Neuroscience* Vol. 118 No 5.
- Lubis DB. 1993. *Pengantar Psikiatri Klinik*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Lubis, W.H. 2000. Kebisingan, Pengaruhnya Terhadap Kesehatan. *Dentika Majalah Kedokteran Gigi Vol.5*. Sumatera Utara : FKG USU.
- Maramis, W.F. 2009. *Ilmu Kedokteran Jiwa*. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Michal M. 1991. *Stress*. Editiones Roche.
- Murray, R. K., D. K. Ganner., P. A. Mayes and V. W. Rodwell. 2003. *Biokimia Harper*. Cetakan I. Jakarta: EGC.
- Nawawi, Yazid TN, Ismail, Mohamad, Nirwana S and Khalid. 2001. *Serum Bone Specific Alkaline Phosphatase and Urinary Deoxypyridinoline in Postmenopausal Osteoporosis*. Universiti Kebangsaan Malaysia: Departments of Pathology, Obstetrics and Gynaecology, Orthopaedics, Pharmacology and Medicine, Faculty of Medicine.
- Niven, N. 2002. *Psikologi Kesehatan Pengantar untuk Perawat dan Profesional Kesehatan*. Edisi 2. Alih bahasa Agung Waluyo. Judul asli: Pshycology : An Introduction For Nurses and Other Health Care Professional. Jakarta: EGC.
- Notoatmojo, S. 2002. *Metodologi Penelitian*. Edisi Revisi. Jakarta: Penerbit Rineka Pustaka.
- Novi RS. 2010. *Kadar Alkalin Fosfatase Darah Kelinci Sebelum dan Sesudah Rekonstruksi Tulang Mandibula dengan Tehnik Blok Autograft Dekortikasi dan Non Dekortikasi*. Surabaya: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.
- Numerof, R.E. 1983. *Managing Stress*. Aspen Systems Corporation.

- Priyandini, D, dan G.P Subita. 2002. Pengaruh Faktor Psikogenik Sebagai Penyebab Sindroma Mulut Terbakar. *Majalah Kedokteran Gigi Khusus FORIL VI* Vol. 2. Jakarta: FKG USAKTI.
- Prayitno, A. 2010. *Stresor, Sakit dan Sehat*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Priyana, A. 2007. *Peran Pertanda Tulang Dalam Serum Pada Tatalaksana Osteoporosis*. Jakarta: Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
- Rafika, et al. 2005. *Pengaruh Ekstrak Etanol dan Ekstrak Air Kulit Batang Artocarpus champeden Spreng Terhadap Kadar Enzim SGPT dan SGOT Mencit*. Bagian Ilmu Bahan Alam Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Triwahyudi, Zecky Eko dan Purwoko, Yosef. 2010. *Artikel Media Medika Muda*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Sherwood, L. 2001. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Edisi 2. Alih bahasa: Brahm. Judul asli: "Human Physiology: from Cells to Systems" Jakarta: EGC.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. 1999. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sulistiyani, Barid, dan Kurniatul. 2007. Pengaruh Stresor Rasa Nyeri pada Waktu Perdarahan Tikus Wistar Jantan. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. FK UHT (1) 2: 81-84
- Sumintarti. 1997. "Pengaruh Asap Rokok dan Stres Terhadap Respon Imun Mencit". Tidak Diterbitkan. Disertasi Program Doktor, Program Pasca Sarjana. Surabaya: UNAIR.
- Suyono B. 2002. *Stress sebagai Salah Satu Sebab Gangguan Menstruasi*. Dalam: Seminar kelainan menstruasi. Semarang: Bag/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi.

## Lampiran A. *Ethical Clearance*



### KETERANGAN KELAIKAN ETIK PENELITIAN ("ETHICAL CLEARANCE")

No. 199/KKEP/FGK-UGM/EC/ 2011

Setelah Tim Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan:

Judul	: "Perubahan Kadar Alkaline Fosfatase pada Tikus Wistar Jantan Setelah Terpapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik"
Peneliti Utama	: Farizan Zata Hadyan
Penanggung jawab medis	: drg. Rudi Budi R, Sp.KGA drg. Agustin Wulan Suci, MD.Sc.
Unit/Lembaga	: FKG Universitas Jember
Tempat Penelitian	: Lab. Zoologi Fak. MIPA UNEJ Lab. Jember Medical Center UNEJ
Waktu Penelitian	: Oktober – Desember 2011

Maka dengan ini menyatakan bahwa penelitian tersebut telah memenuhi syarat atau laik etik.

Yogyakarta, 31 Oktober 2011

Ketua Komisi Etik Penelitian FKG UGM

drg. Suryono, S.H., Ph.D.

### Lampiran B. Penghitungan Sampel

$$n = \frac{Z^2 \times \sigma^2}{d^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel

Z = nilai standar normal

$\alpha = 0,05$  maka

Z= 1,67

$\sigma$  = standar deviasi penelitian sebelumnya = 3,07 (Triwahyudi dan Yosef, 2010)

d = standar eror penelitian sebelumnya = 2,1 (Kruk, dkk, 2004)

Maka hasil perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut :

$$n = \frac{(1,67)^2 \times (3,07)^2}{(2,1)^2}$$

$$n = \frac{2,78 \times 9,42}{4,41}$$

n = 5,93 dibulatkan menjadi 7

Jadi besar sampel berdasarkan rumus diatas adalah sebesar 7 sampel untuk masing-masing kelompok (Daniel, 1991).

## Lampiran C. Hasil Pemeriksaan Darah Tikus



**PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER**  
**DINAS KESEHATAN**  
**UPT JEMBER MEDICAL CENTER**  
 Jl. Gajah Mada No. 206 Telp/ Fax. (0331) 483725 Kaliwates Jember 68131

**HASIL PEMERIKSAAN DARAH TIKUS**  
 a/n PAULINA FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
 UNIVERSITAS JEMBER

NO	URAIAN	HASIL ALP
1	TIKUS I KANDANG 2	97 U/L
2	TIKUS I KANDANG 3	56 U/L
3	TIKUS I KANDANG 4	86 U/L
4	TIKUS I KANDANG 5	54 U/L
5	TIKUS II KANDANG 2	77 U/L
6	TIKUS II KANDANG 5	47 U/L
7	TIKUS III KANDANG 5	100 U/L
8	TIKUS I KANDANG 1	105 U/L
9	TIKUS II KANDANG 4	143 U/L
10	TIKUS II KANDANG 6	141 U/L



Naping Sulistyoesih  
 NIP. 19780425 201001 2 009



**PEMERINTAH KABUPATEN JEMBER**  
**DINAS KESEHATAN**  
**LABORATORIUM KLINIK**  
**UPT JEMBER MEDICAL CENTER**  
 Jl. Gajah Mada No. 206 Telp/ Fax. (0331) 483725 Kaliwates Jember 68131

**HASIL PEMERIKSAAN DARAH TIKUS**  
 a/n PAULINA FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
 UNIVERSITAS JEMBER  
 16 Agustus 2011

NO	URAIAN	HASIL ALP
1	TIKUS 2 KANDANG 3	251 U/L
2	TIKUS 3 KANDANG 2	305 U/L
3	TIKUS 3 KANDANG 3	282 U/L
4	TIKUS 4 KANDANG 5	318 U/L

Pemeriksa,  
  
 Nana Sulistyoesih

NIP. 19780425 201001 2 009

### Lampiran C. Analisa Data

Hasil Uji Pemeriksaan Kadar alkalin fosfatase dalam Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan

#### Group Statistic

Kelompok	N	Mean	Std. Deviasi	Std. Error Mean
ALP Kontrol	7	220.7143	88.53006	8.18078
Perlakuan	7	73.8571	21.64431	33.46122

Hasil Uji Normalitas

#### One-Sample Kolmogorov –Smirnov Test

		ALP
N		14
Normal Parameters	Mean	147.2857
	Std. Deviation	98.18384
Mean Extreme Differences	Absolute	.238
	Positive	.238
	Negative	-.154
Kolmogorov-Smirnov Z		.891
Asymp. Sig. (2-tailed)		.406

- a. Test distribution is Normal.
- b. Calculated from data.

## Hasil Uji Homogenitas

### Test of Homogeneity of Variances

ALP		s	
Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
30.937	1	12	.000

## Hasil uji Mann-Whitney

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

	x2	N	Mean Rank	Sum of Ranks
ALP	1.00	7	11.00	77.00
	2.00	7	4.00	28.00
	Total	14		

#### Test Statistics<sup>c</sup>

			ALP
Mann-Whitney U			.000
Wilcoxon W			28.000
Z			-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)			.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]			.001 <sup>a</sup>
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		.001 <sup>b</sup>
	95% Confidence Interval	Lower Bound	.000
		Upper Bound	.001
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		.000 <sup>b</sup>
	95% Confidence Interval	Lower Bound	.000
		Upper Bound	.001

a. Not corrected for ties.

b. Based on 10000 sampled tables with starting seed 299883525.

c. Grouping Variable: x2

### Lampiran D. Foto-foto Penelitian



Gambar 1. Foto Alat dan Bahan Penelitian



Keterangan:

- |   |  |   |                                |
|---|--|---|--------------------------------|
| A | : Sarung tangan dan masker                   | F | : <i>Disposable syringe</i>    |
| B | : Kapas dan <i>tissue</i>                    | G | : Eter                         |
| C | : Label nama untuk <i>disposable syringe</i> | H | : Toples untuk anastesi        |
| D | : Gunting bedah                              | I | : <i>Electrical Foot Shock</i> |
| E | : Papan paraffin                             | J | : <i>Centrifuge</i>            |



Gambar 2. Kandang pemeliharaan tikus wistar jantan



Gambar 3. Persiapan dan penimbangan hewan coba



Gambar 4. Perlakuan hewan coba



Gambar 5. Pengambilan darah secara intrakardial