

**EFEK EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP EKSPRESI
MYELOPEROXIDASE PADA TIKUS PUTIH MODEL RINOSINUSITIS
AKUT YANG DIINDUKSI *ESCHERICIA COLI***

TESIS

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Spesialis I
Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala dan Leher**



Oleh:

Andhika Septarini

NIM : S921702001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU KESEHATAN THT-KL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET/
RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA**

©2020 to user

LEMBAR PENGESAHAN
EFEK EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP EKSPRESI
MYELOPEROXIDASE PADA TIKUS PUTIH MODEL RINOSINUSITIS
AKUT YANG DIINDUKSI *ESCHERICHIA COLI*

TESIS

Oleh :

Andhika Septarini

NIM : S921702001

Komisi Pembimbing

Nama

Tanda Tangan Tanggal

Pembimbing I : Dr. dr. S. Hendradewi, Sp.T.H.T.K.L.(K),MSI,Med,FICS

NIP. 19651421 201001 2 001

Pembimbing II: Dr. dr. Hadi Sudrajat, Sp.T.H.T.K.L.(K),MSI,Med

NIP. 19660422 200012 1 002

Telah disetujui memenuhi syarat
pada tanggal Oktober 2020

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L.

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



Dr. dr. Madi Setiawan, Sp.T.H.T.K.L.(K),FICS

NIP. 19550272 198312 1 002

**EFEK EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP EKSPRESI
MYELOPEROXIDASE PADA TIKUS PUTIH MODEL RINOSINUSITIS
AKUT YANG DIINDUKSI *ESCHERICIA COLI***

TESIS

Oleh :

Andhika Septarini / NIM : S921702001

Telah dipertahankan di depan penguji dan dinyatakan telah memenuhi syarat
pada tanggal.....

Dewan Penguji

Tanda Tangan

Dr. dr. Made Setiawan, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS

NIP. 1955507271983121002

dr. Vicky Eko N H, MSc, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS

NIP. 197709142005011001

dr. Putu Wijaya Kandik, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS

NIP. 197806202011011004

dr. Novi Primadewi, Sp.T.H.T.K.L.(K), MKes

NIP. 197511292009122002

dr. Dewi Pratiwi, Sp.T.H.T.K.L.(K), MKes, FICS

NIP. 196511212010012001



Mengetahui,

Kenan Program Studi

Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L.

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta



Dr. dr. Made Setiawan, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS

NIP. 195502721983121002

PERNYATAAN

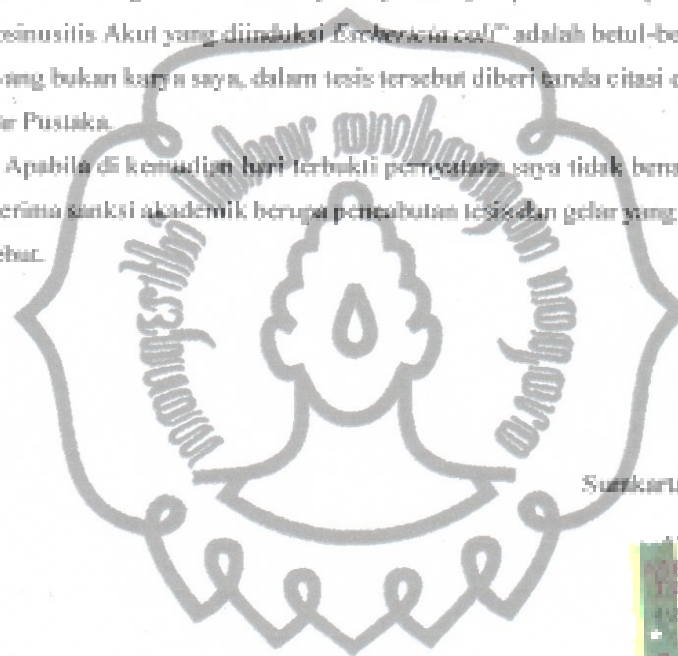
Yang bertanda tangan di bawah ini, peneliti :

Nama : Andhika Septarini

NIM : 5921702001

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis yang berjudul "Efek Ekstrak Etanol Propolis Gunung Lawu Terhadap Ekspresi *Myceloperoxidase* pada Tikus Putih Model Rino sinusitis Akut yang diinduksi *Escherichia coli*" adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya, dalam tesis tersebut diberi tanda citasi dan ditunjukkan dalam daftar Pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.



Sukakarta, 07 Oktober 2020



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : Andhika Septarini
NIM : S921702001
Tempat/Tanggal lahir : Jepara/30-09-1988
Agama : Islam
Jenis kelamin : Perempuan

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SDN 01 Mayonglor : Tahun 1994 - 2000
2. SMPN 01 Mayong : Tahun 2000 - 2003
3. SMAN 2 Kudus : Tahun 2003 - 2006
4. FK Universitas Sultan Agung Semarang : Tahun 2006 - 2012
5. PPDS IK T.H.T.K.L FK UNS Surakarta : Tahun 2017- sekarang

C. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Orang tua : Ayah : Subur Waluyo.
Ibu : Sutarni
2. Saudara Kandung : Bima Satria Aji
3. Nama Suami : Ahmad Zainudin, ST
4. Nama Anak : Mazaya Dhia Syarafana

D. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter Internship RSUD dr. Soetijono Blora (2012)
2. Dokter Internship Puskesmas Kota Blora (2012)
3. Dokter Umum Klinik Kimia Farma Cilegon (2014-2016)
4. Dokter Umum Klinik Ikhlas Medika Cilegon (2014-2016)
5. Dokter Umum RSIA Permata Medika Serdang Serang (2015-2016)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan tesis ini, sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar di Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Dengan segala kerendahan hati penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan semua guru tercinta selaku staf pendidik serta semua pihak yang turut membantu, maka karya ilmiah ini tidak akan bisa terselesaikan. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang sedalam-dalamnya kepada yang terhormat :

1. Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
4. dr. S. Hendradewi, Sp.T.H.T.K.L(K), Msi.Med, FICS selaku Kepala KSM Ilmu Kesehatan THT-K.L Universitas Sebelas Maret Surakarta dan juga sebagai pembimbing I. Penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya atas waktu, kesempatan, bimbingan, doa serta dukungan dalam proses penyelesaian tesis ini dan selama penulis menempuh pendidikan spesialisasi Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L di FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
5. Dr. dr. Made Setiamika, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS selaku Ketua Program Studi PPDS IK T.H.T.K.L FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta
6. Dr.dr. Hadi Sudrajad, Sp.T.H.T.K.L(K), MSi.Med, sebagai pembimbing II, terimakasih yang sebesar-besarnya atas waktu dan kesempatan, bimbingan serta dukungan dalam proses penyelesaian tesis ini.
7. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L FK UNS Surakarta : dr. Vicky Eko N H, MSc, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS; dr. Putu Wijaya K, Sp.T.H.T.K.L(K), FICS; dr. Novi Primadewi, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes; dr. Dewi Pratiwi, Sp.T.H.T.K.L(K), M.Kes; dr. Niken Dyah A, Sp.T.H.T.K.L, M.Kes; dr. Bayu Aristanto Kurniawan, Sp.T.H.T.K.L ; dr. Aziza Viquisa B.P., Sp.T.H.T.K.L dan dr. Ahmad Nurdiansyah, Sp.T.H.T.K.L.

8. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L di RS jejaring : dr. Anton Christanto, Sp.T.H.T.K.L, Mkes dr. Eko Tavip R, dr. Sunaryo, Sp.T.H.T.K.L Sp.T.H.T.K.L; dr. Lenny Yusanti, MSc, Sp.T.H.T.K.L.; dr. Lenny Aprilia, Sp. T.H.T.K.L, MKes.
9. Prof. dr. Ari Natalia Probandari, Ph.D, MPH. selaku penguji dan Ketua Minat Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
10. Seluruh Rekan Sejawat Residen T.H.T.K.L FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta, paramedis RSUD Dr. Moewardi Surakarta, serta semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung. Terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuan, kerjasama dan dukungannya.
11. Terimakasih kepada suamiku tercinta, partner terbaikku Ahmad Zainudin yang selalu mendukungku dengan cinta dan kasih sayang serta menguatkan ku disaat ingin menyerah. Dan juga untuk anak hebatku Mazaya Dhia Syarafana. Terima kasih atas segala doa, keikhlasan, kesabaran, pengertian, dorongan, semangat, cinta, kasih dan sayang yang tulus sehingga penelitian ini dapat saya selesaikan.
12. Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada orang tua tercinta, Bapak dan Ibu. Teladan kehidupanku, yang selalu mendoakan dan memberikan semangat serta dukungan baik moril maupun material kepada penulis. yang selalu menyirami dengan kasih sayang tanpa batas kepada penulis.
13. Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada Bapak dan Ibu mertua, yang menghadirkan suamiku, yang tak pernah lupa menyelipkan namaku dalam setiap doa-doanya dan memberikan semangat serta dukungan.
14. Terimakasih kepada adikku tersayang Bima Satria Aji yang selalu siap membantu dan memberikan semangat untuk selalu maju dan berjuang.
15. Pada kesempatan ini pula Penulis menyampaikan mohon maaf yang sedalam-dalamnya kepada semua guru, teman sejawat, paramedis dan karyawan di lingkungan KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas semua kesalahan dan khilaf yang pernah penulis lakukan selama menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Penulis menyadari karya ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu saran dan kritik yang membangun sangat diharapkan agar di kemudian hari penulis dapat menghasilkan karya yang lebih baik lagi.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kita rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua, Amiin.

Surakarta, 30 September 2020



Penulis

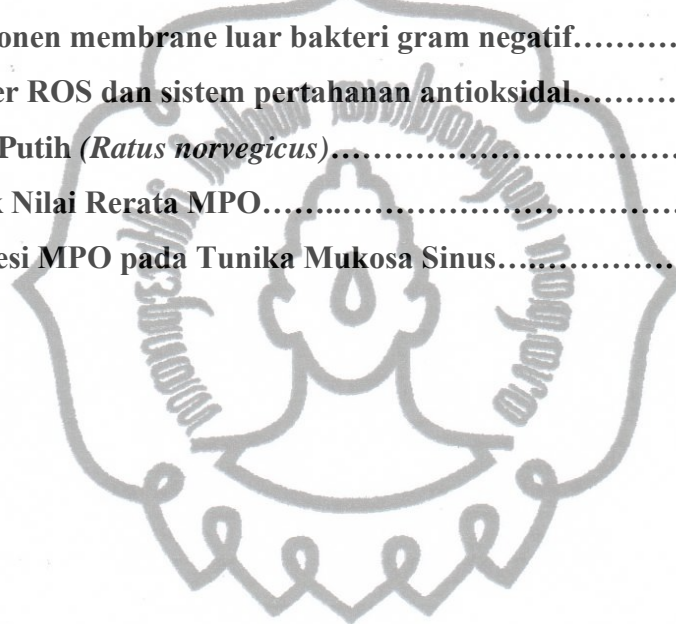
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR KERANGKA	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Orisinalitas Penelitian.....	5
C. Rumusan Masalah.....	8
D. Tujuan Penelitian.....	8
E. Manfaat Penelitian.....	8
BAB II LANDASAN TEORI	10
A. Tinjauan Pustaka.....	10
1. Anatomi Sinus Paranasal	10
2. Histologi Sinus Paranasal.....	12
3. Rinosinusitis Akut.....	14
a. Definisi.....	14
b. Epidemiologi.....	14
c. Etiologi.....	14
d. Patofisiologi	15
e. Gejala Klinis	17
f. Diagnosis.....	18

g. Penatalaksanaan	19
h. Komplikasi	20
4. <i>Eschericia coli</i>	22
5. Rinosinusitis Akut yang disebabkan <i>Eschericia coli</i>	23
6. Peran Stres Oksidatif pada Rinosinusitis Akut	25
7. Peran <i>Myeloperoxidase</i> (MPO) pada Rinosinusitis Akut	28
8. Propolis Lebah	30
9. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Spague-Dawley	32
B. Kerangka Teori	35
C. Kerangka Konsep	37
D. Hipotesis	37
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	38
A. Tempat dan Waktu Penelitian	38
B. Jenis Penelitian	38
C. Subyek Penelitian dan Sampel	38
D. Variabel Penelitian	40
E. Definisi Operasional	40
F. Cara Kerja Penelitian	41
G. Rancangan Penelitian	46
H. Analisis Data	47
I. Etika Penelitian	47
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	

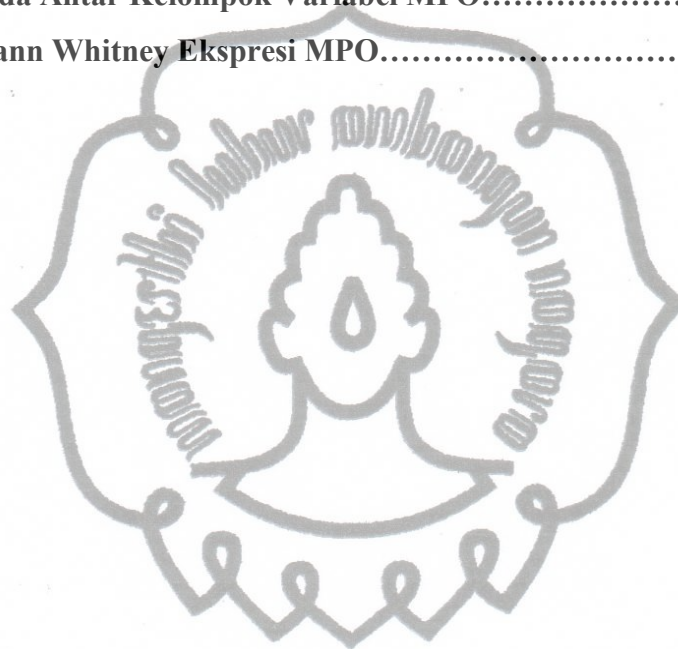
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Hidung.....	11
Gambar 2.2 Anatomi Sinus Paranasal.....	12
Gambar 2.3 Histologi Sinus Paranasal.....	13
Gambar 2.4 Morfologi <i>Eschericia coli</i>.....	23
Gambar 2.5 <i>Eschericia coli</i> dengan pili dan flagella.....	23
Gambar 2.6 Komponen membrane luar bakteri gram negatif.....	25
Gambar 2.7 Sumber ROS dan sistem pertahanan antioksidal.....	27
Gambar 2.8 Tikus Putih (<i>Ratus norvegicus</i>).....	34
Gambar 4.1 Grafik Nilai Rerata MPO.....	51
Gambar 4.2 Ekspresi MPO pada Tunika Mukosa Sinus.....	52



DAFTAR TABEL

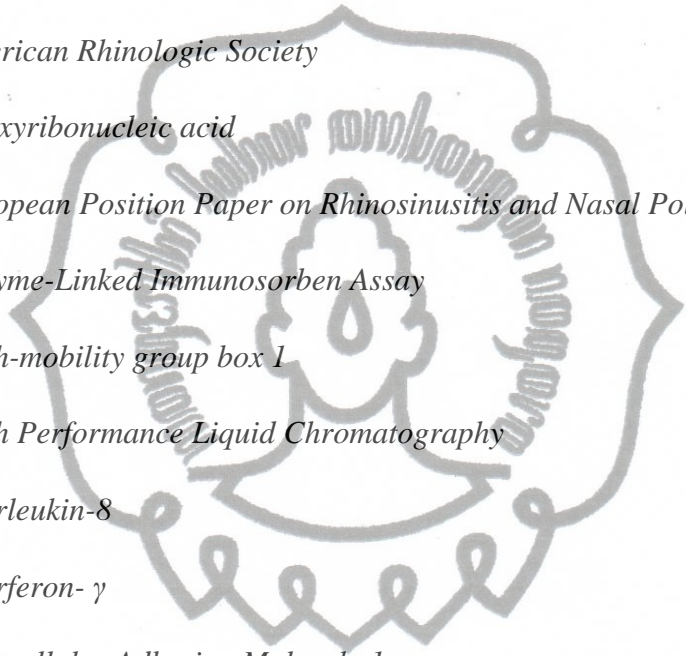
TABEL 1.1. Penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian.....	5
TABEL 4.1. Hasil Data Ekspresi MPO.....	49
TABEL 4.2. Uji Kappa Data Ekspresi MPO Pembaca 1 dan 2.....	49
TABEL 4.3. Uji Beda Antar Kelompok Variabel MPO.....	50
TABEL 4.4. Uji Mann Whitney Ekspresi MPO.....	51



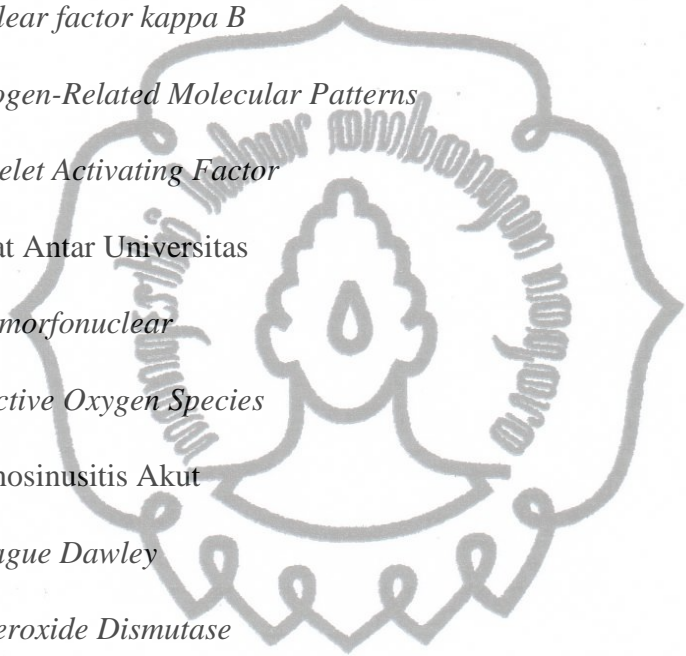
DAFTAR KERANGKA

Kerangka Teori.....	35
Kerangka Konsep.....	37
Rancangan Penelitian.....	46



DAFTAR SINGKATAN

AAOA	: <i>American Academy of Otolaryngic Allergy</i>
AAOHNS	: <i>American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i>
AP-1	: <i>Activating Protein-1</i>
AVRS	: <i>Acute Viral Rhinosinusitis</i>
ABRS	: <i>Acute Bacterial Rhinosinusitis</i>
ARS	: <i>American Rhinologic Society</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EPOS	: <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HMGB1	: <i>High-mobility group box 1</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
I κ B	: <i>Inhibitor kappa Beta</i>
IKK β	: <i>IκB Kinase β</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MMPs	: <i>Matrix metalloproteinase</i>



MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinases</i>
MPO	: <i>Myeloperoksidase</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
PAMPs	: <i>Patogen-Related Molecular Patterns</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PAU	: <i>Pusat Antar Universitas</i>
PMN	: <i>Polimorfonuclear</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSA	: <i>Rhinosinusitis Akut</i>
SD	: <i>Sprague Dawley</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TBA	: <i>Thiobarbituracid acid</i>
TBARs	: <i>Thiobarbituracic acid reacting substances</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TLR	: <i>Toll- Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alfa</i>
VCAM-1	: <i>Vascular cell adhesion protein 1</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK**EFEK EKSTRAK ETANOL PROPOLIS GUNUNG LAWU TERHADAP EKSPRESI
MYELOPEROXIDASE PADA TIKUS PUTIH MODEL RINOSINUSITIS
AKUT YANG DIINDUKSI *ESCHERICIA COLI*****Andhika Septarini, Sarwastuti Hendradewi, Hadi Sudrajad**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD dr. Moewardi Surakarta

Latar Belakang : Rinosinusitis akut adalah proses inflamasi mukosa hidung dan sinus paranasal yang mempunyai prevalensi tinggi serta dapat berpengaruh pada kualitas hidup penderitanya. Rinosinusitis dapat disebabkan akibat infeksi virus dan bakteri baik gram positif maupun negative. Sampai saat ini antibiotik masih menjadi terapi utama rinosinusitis, tetapi efektivitas nya masih menjadi kontroversi dan berisiko terjadinya resistensi bakteri. Oleh karena itu diperlukan terapi alternatif lain yang relatif aman untuk tatalaksana rinosinusitis.

Tujuan : Mengetahui efek ekstrak etanol isolate propolis Gunung Lawu terhadap ekspresi *Myeloperoxidase* pada tikus putih model rinosinusitis akut yang diinduksi *Escherichia coli*.

Metode : Penelitian ini memakai rancangan eksperimental *post-test only control group design* dengan sampel 40 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* dibagi menjadi lima kelompok perlakuan yaitu kelompok P1 (kontrol), P2 (model tikus rinosinusitis akut), P3 (model tikus rinosinusitis akut+amoksisilin 200mg), P4 (model tikus rinosinusitis+propolis 100mg/kgBB), P5 (model tikus rinosinusitis+propolis 200mg/kgBB). Sampel diadaptasikan 7 hari di laboratorium dan diberi pakan standar. Hari ke 8 diinduksi dengan *E.coli* intranasal kanan dan kiri serta intraperitoneal masing-masing 0,1 ml dengan konsentrasi 3×10^9 colony forming unit/ml selama 28 hari. Hari ke 29-42 kelompok P3, P4, P5 diberikan amoksisilin dan propolis. Hari ke 43 tikus dimatikan dan periksa gambaran histopatologi mengukur ekspresi *Myeloperoxidase*.

Hasil : Pada penelitian ini didapatkan hasil kelompok perlakuan dengan mean tertinggi terhadap ekspresi *Myeloperoxidase* adalah kelompok kontrol infeksi (P2). Kelompok perlakuan dengan ekstrak etanol propolis 200mg/kgBB mempunyai mean terendah. Ekstrak etanol isolate propolis Gunung Lawu 200 mg/kgBB terbukti dapat menurunkan ekspresi *Myeloperoxidase* secara signifikan dengan nilai $p=0,002 < 0,05$.

Kesimpulan : Propolis dapat menurunkan secara signifikan ekspresi *Myeloperoxidase* pada mukosa hidung dan sinus paranasal tikus model rinosinusitis akut

Kata Kunci : Rinosinusitis akut, propolis, *myeloperoxidase*

ABSTRACT**EFFECT OF ETHANOL PROPOLIC EXTRACT OF MOUNT LAWU ON
MYELOPEROXIDASE EXPRESSION IN RHINOSINUSITIS MODEL WHITE RATS
ACUTE INDUCED ESCHERICIA COLI**

Andhika Septarini, Sarwastuti Hendradewi, Hadi Sudrajad

*Department of Ear Nose Throat Head and Neck Surgery
Faculty of Medicine Sebelas University / dr. Moewardi Hospital
Surakarta*

Background : *Acute rhinosinusitis is an inflammatory process of the nasal mucosa and paranasal sinuses which has a high prevalence and can affect the quality of life of the sufferer. Rhinosinusitis can be caused by both gram-positive and negative viral and bacterial infections. Until now, antibiotics are still the main therapy for rhinosinusitis, but they have controversial rights and a risk of bacterial resistance. Therefore, alternative therapies that are relatively safe are needed for the management of rhinosinusitis.*

Objective : *To determine the effect of the ethanol extract of Mount Lawu propolis isolate on the expression of Myeloperoxidase in white rats model of acute rhinosinusitis induced by Eschericia coli.*

Methods : *This study used an experimental post-test only control group design with a sample of 40 male white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain divided into five treatment groups, namely groups P1 (control), P2 (acute rhinosinusitis mouse model), P3 (model rat acute rhinosinusitis + amoxicillin 200 mg), P4 (mouse model rhinosinusitis + propolis 100 mg / kg BW), P5 (mouse model rhinosinusitis + propolis 200 mg / kg BW). Samples were adapted for 7 days in the laboratory and given standard feed. Day 8 was induced with right and left intranasal *E. coli* and 0.1 ml intraperitoneal each with a concentration of 3×10^9 colony forming units / ml for 28 days. Day 29-42 groups P3, P4, P5 were given amoxicillin and propolis. On day 43 the mice were turned off and check the histopathological image measuring the expression of Myeloperoxidase.*

Result : *In this study, the results of the treatment group with the highest mean of Myeloperoxidase expression were the infection control group (P2). The treatment group with 200mg / kgBW propolis ethanol extract had the lowest mean. The ethanol extract of Gunung Lawu propolis isolate 200 mg / kgBW was proven to significantly reduce the expression of Myeloperoxidase with p value = 0.002 <0.05.*

Conclusion : *Propolis can significantly reduce MPO expression in nasal mucosa and paranasal sinus in acute rhinosinusitis rats model*

Keywords: *Acute rhinosinusitis, propolis, myeloperoxidase*