

# TESIS

## PENGARUH *RESTRAINT TEST* TERHADAP PENINGKATAN KADAR *CORTISOL* SERUM DAN *IL-1 BETA* SERUM PADA TIKUS JANTAN STRAIN WISTAR

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS  
PENDEKATAN PSIKONEUROIMUNOLOGI



JOKO SUWITO, SKp

PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

2004

ii

**PENGARUH *RESTRAINT TEST* TERHADAP PENINGKATAN  
KADAR *CORTISOL* SERUM DAN *IL-1 BETA* SERUM  
PADA TIKUS JANTAN STRAIN WISTAR**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIS  
PENDEKATAN PSIKONEUROIMUNOLOGI

**T E S I S**

Untuk Memperoleh Gelar Magister  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :  
JOKO SUWITO, SKp  
NIM 090114232 M



**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

Tanggal 25 Agustus 2004

iii

**Lembar Pengesahan**

TESIS INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL AGUSTUS 2004

Oleh :

Pembimbing Ketua



Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS.  
NIP 130 934 628

Pembimbing



Dr. I Ketut Suidiana, Drs., MS.  
NIP 130 877 636

Telah diuji pada  
Tanggal 25 AGUSTUS 2004  
PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Dr. Nancy Margaretha Rehatta, dr., SpAn KIC

Anggota : 1. Dr. Sunarko Setyawan, dr., MS  
2. Dr. Elyana Asnar STP, dr., MS  
3. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., MS  
4. Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirobbil'aalamiin, puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga dapat memperoleh kesempatan dan menyelesaikan studi dan tesis ini.

Pada kesempatan ini pula saya ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu saya dalam menempuh program magister dan menyelesaikan tesis ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Yang terhormat :

1. Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS., selaku Ketua Minat Studi Patobiologi, Guru saya dan sekaligus sebagai Pembimbing Ketua, yang telah banyak memberikan pengarahan dan tambahan wawasan keilmuan dan pemikiran, dengan tekun memberikan saran dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan tesis ini; yang telah dengan baik memfasilitasi kelancaran proses belajar pada program magister.
2. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., MS., selaku Pembimbing dan Guru saya yang telah banyak membimbing dan mengarahkan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan tesis, khususnya dalam pemeriksaan RIA dan ELISA; yang selalu memberikan jawaban atas ketidak tahuan saya sedemikian jelasnya.
3. Pemerintah Republik Indonesia, Departemen Kesehatan RI; yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada saya untuk mengikuti program magister.

4. Rektor Universitas Airlangga, Direktur Program Pascasarjana dan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
5. Direktur Politeknik Kesehatan Surabaya, bersama jajarannya yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada saya mengikuti dan menyelesaikan studi serta pembuatan tesis ini.
6. Ketua Program Studi Keperawatan Soetomo Surabaya, beserta seluruh civitas akademi Prodi Keperawatan Soetomo yang telah dengan penuh pengertian memberikan dukungan dan bantuan kepada penyelesaian studi program magister serta penyelesaian tesis ini.
7. Dr. Elyana Asnar STP, dr., MS. selaku Penguji, yang telah memberikan banyak saran dan pengarahan serta mendorong saya untuk terinspirasi menyelesaikan tesis ini.
8. Dr. Sunarko Setyawan, dr.,MS. selaku Penguji, yang telah banyak memberikan saran dan pengarahan praktis untuk kelancaran pelaksanaan penelitian dan penyusunan tesis ini.
9. Dr. Nancy Margaretha Rehatta, dr., Sp An KIC, Dr Rita; selaku Penguji, yang dengan pengetahuan dan pengalaman Beliau di klinik sehingga telah banyak memberikan pengarahan dan mendorong saya menyelesaikan studi dan tesis ini.
10. Kepala Lab. MAKMAL Endokrinologi RSUD Dr Soetomo Surabaya, yang memperkenankan dan memberikan bantuan kepada saya untuk pemeriksaan RIA Cortisol.

11. Kepala TDC Universitas Airlangga Surabaya, yang memperkenankan dan memberikan bantuan kepada saya untuk pemeriksaan ELISA IL-1 beta.
12. Rekan-rekan Peserta Didik Program Magister Minat Patobiologi angkatan 2001: Aguslina Kirtishanti, SSi., M. Gandul Atik Yuliani, Drh., dan Yudya Sukmana, Dr., atas segala bantaunnya selama menempuh studi dan selama penyusunan tesis ini.
13. Pak Heri, dkk; UPT Hewan Coba Lab Biokimia Universitas Airlangga atas bantuannya dalam menangani hewan coba selama penelitian.
14. Bu Helen di TDC Universitas Airlangga, yang telah banyak membantu dan meluangkan waktunya dalam pemeriksaan ELISA IL- 1 Beta untuk penyelesaian tesis.
15. Pak Abdul Choliq di Jurusan Statistik ITS Surabaya, yang telah membantu analisis statistik hasil penelitian tesis.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga atas rasa cinta, kasih dan sayang saya ucapkan kepada :

1. Orang tua dan mertua, yang telah selalu memberikan do'a dan restunya kepada saya sehingga dapat mengikuti dan menyelesaikan studi pada program megister, atas kasih sayang dan bimbingan dan pengarahannya kepada saya agar menjadi manusia yang taqwa dan selalu ikhlas.
2. Istri saya Adin Mu'afiro, yang senantiasa memberikan kesempatan, dorongan dan bantuan serta do'anya dengan penuh ikhlas dan kesabaran sehingga saya dapat mengikuti studi dan menyelesaikan tesis ini.
3. Anakku Abidin A., atas waktunya yang telah saya ambil untuk menyelesaikan studi, serta pngertiannya kepada saya sehingga dapat menyelesaikan studi.

4. Semua pihak yang tidak mampu saya sebutkan satu persatu atas segala bantuan dan keridhoannya sehingga dapat menyelesaikan tesis ini.

Semoga Allah SWT menerima amal perbuatan dan sekaligus menukarkannya dengan pahala yang lebih baik.

Akhirnya dengan segala kelebihan dan kekurangannya tesis ini saya persembahkan kepada orangtua-mertua dan keluargaku tercinta, dan semoga tesis ini memberikan manfaat bagi yang membutuhkannya.

Surabaya, Agustus 2004

Penulis



## RINGKASAN

**Pengaruh *Restraint Test* Terhadap Peningkatan Kadar *Cortisol* Serum dan *IL-1 BETA* Serum pada Tikus Jantan Strain *Wistar***

Joko Suwito, SKp

Saat terjadi stimulasi nyeri, tubuh memiliki mekanisme homeostasis untuk meredam rasa nyeri tersebut. Namun ketika terpapar stressor psikososial *restraint test* justru rasa nyeri dirasakan lebih tinggi. Tetapi mekanisme efek stressor psikososial *restraint test* terhadap perubahan *cell signaling* nyeri belum terungkap dengan jelas.

Ketika terpapar oleh stressor tubuh akan memberikan respon dengan mengaktifkan *Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis* sehingga terjadi peningkatan sekresi *cortisol* oleh cortex adrenal. Dan *cortisol* ini memiliki fungsi antara lain mensupresi sistem imun khususnya *macrophage* dan *lymphocyte*, yang berakibat produksi *endorphine* menjadi berkurang. Bentuk respon tubuh lain adalah neuron dopaminergik aktif berakibat peningkatan sekresi *dopamine*. Peningkatan *dopamine* akan menghambat jalur descendend dari otak menuju medula spinalis untuk mensekresi *endorphine*. Stressor psikososial juga akan mengaktifkan *microglia* dan *astrocyte* yang mengakibatkan peningkatan sekresi *IL-1 beta*.

Akibat terpapar stressor nyeri maka sel jaringan menjadi rusak dan akan mengeluarkan mediator kimia *IL-1 beta* untuk membangkitkan impuls nyeri menuju medula spinalis. Sehingga pada saat terpapar nyeri dan sekaligus stressor psikososial, maka produksi *IL-1 beta* meningkat.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan membuktikan pengaruh stressor psikososial *restraint test* terhadap peningkatan *cortisol* dan *IL-1 beta* untuk mengungkap mekanisme efek stressor psikososial *restraint test* terhadap perubahan *cell signaling* nyeri melalui pendekatan Psikoneuroimunologi.

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan eksperimental, dengan memberi *restraint test* pada *male Ratus norvegicus strain wistar* dengan berat badan antara 200 – 350 gram selama 30 menit sebagai kelompok perlakuan, dan kemudian segera dilakukan *hot plate test* selama 30 detik bersama-sama dengan kelompok kontrol. Setelah perlakuan berakhir dalam waktu kurang dari 1 (satu) jam segera diambil darahnya untuk dianalisis kadar *cortisol* dan *IL-1 beta* serum. Analisis *cortisol* serum dilakukan dengan *RIA* dan untuk *IL-1 beta* dilakukan dengan *Indirect Sandwich ELISA*.

Hasil Uji *Manova* menunjukkan perbedaan secara bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol (Sig < 0,05; F=44,181). Diperkuat dengan hasil Uji *Anava* menunjukkan masing-masing kadar *cortisol* dan *IL-1 beta* pada kelompok perlakuan berbeda secara nyata dengan kelompok kontrol (Sig. < 0,05; F *cortisol* =24,757, dan F *IL-1 Beta* =91,114). Terjadi peningkatan kadar *cortisol* dan *IL-1 beta* serum yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan. Sehingga stressor *restraint test* berpengaruh terhadap peningkatan kadar *cortisol* dan *IL-1 beta* serum. Hasil Analisis Diskriminan menunjukkan *IL-1 beta* sebagai pembeda antara kedua kelompok (Sig < 0,05; F= 91,114). Penelitian telah membuktikan pengaruh stressor psikososial *restraint test* terhadap *cortisol* dan *IL-1 beta*. Hasil analisis adalah bukti yang menjelaskan bahwa stressor psikososial *restraint test*

tidak saja dapat melakukan perubahan pada *cell signaling* nyeri melalui pengaktifan *HPA Axis*, tetapi langsung melalui peningkatan sekresi *IL-1 beta* oleh *immune cells*.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah stresor psikososial *restraint test* meningkatkan kadar *cortisol* dan *IL-1 beta* serum *male Ratus norvegicus strain wistar*.

## SUMMARY

**THE INFLUENCE OF RESTRAINT TEST ON THE INCREASE OF  
SERUM CORTISOL LEVEL AND IL-1 $\beta$  IN MALE  
WISTAR STRAIN RATS**

**Joko Suwito, SKp**

During pain stimulation, the body activates its homeostatic mechanism to neutralize the pain. However, when the body is exposed to psychosocial stressor, the experienced pain is perceived even more severe.

The body induces response to stressor by activating Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis to produce cortisol, whose function is to suppress immune system, particularly macrophage and lymphocyte, resulting in the decrease of endorphin production. Other response is the activation of dopaminergic neuron to produce dopamine. Elevated dopamine may block the descendent pathway from brain to spinal medulla for secretion of endorphin. Psychosocial stressor may also activate microglia and astrocyte, leading to the increase of IL-1 $\beta$  secretion.

Pain stressor results in the damage of tissue cell and the release of chemical mediator IL-1 $\beta$  to incite pain impulse to spinal medulla. Thereby, during simultaneous exposure of pain and psychosocial stressor, the production of IL-1 $\beta$  is increasing.

This study was aimed to find the influence of psychosocial stressor, presenting as restraint test, on the increase of cortisol and IL-1 $\beta$  to disclose the mechanism of the effect of psychosocial stressor of restraint test on pain signaling cell using psychoneuroimmunological approach.

This study used experimental approach, in which restraint test was subjected to male Wistar strain *Rattus norvegicus* with 200 - 350 grams BW, serving as treatment group, for 30 minutes. Immediately thereafter, hot plate test was carried out to this group together with control group. After the treatment had been accomplished for less than 1 (one) hour, blood was taken for cortisol and serum IL-1 $\beta$  levels. Serum cortisol analysis was undertaken using RIA, and IL-1 $\beta$  using Indirect Sandwich ELISA.

Results of Manova revealed significant difference between treatment and control group (Sig < 0.05; F = 44.181). This was also confirmed by Anava test, showing that the level of cortisol and IL-1 $\beta$  in treatment group were significantly different from those in control group (Sig. < 0.05; F cortisol = 24.757, dan F IL-1 $\beta$  = 91.114). There was a higher increase of serum cortisol and IL-1 $\beta$  level in treatment group, so that it was apparent that restraint test had effect on the increase of serum cortisol and IL-1 $\beta$  level. As shown in discriminant analysis (Sig < 0.05; F = 91.114), IL-1 $\beta$  was the discriminant variable between both groups. The results of analysis proved that psychosocial stressor of restraint test was not only able to induce change in pain signaling cell by activating HPA Axis to produce cortisol, but also able to directly increase IL-1 $\beta$  secretion by immune cells.

In conclusion, the psychosocial stressor of restraint test increases the level of cortisol and IL-1 $\beta$  in the serum of male Wistar strain *Rattus norvegicus*.