

**EFEK KOMBINASI *Curcuma xanthorriza* dan *Nigella sativa*
TERHADAP KADAR BILIRUBIN DAN ALBUMIN PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI CCL₄**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Dian Indrawati Santoso

NIM: 125070507111004

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2016**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

EFEK KOMBINASI *Curcuma xanthorriza* dan *Nigella sativa*
TERHADAP KADAR BILIRUBIN DAN ALBUMIN PADA TIKUS YANG
DIINDUKSI CCL₄

Oleh :

Dian Indrawati Santoso

NIM: 125070507111004

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 10 Maret 2016

dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji – I

dr. Hidayat Sujuti, Sp.M., Ph.D.

NIP. 196701231996011001

Pembimbing I

Pembimbing II

Dra.Diana Lyrawati, Apt.,MS.,Ph.D.

NIP. 196811011993032004

dr.Bogi Pratomo W.,Sp.PD-KGEH

NIP. 197001271998031008

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi

Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si.

NIP. 195408231981032001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Dian Indrawati Santoso

NIM : 125070507111004

Program Studi : Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Malang, 7 Maret 2016

Yang membuat pernyataan,

Dian Indrawati Santoso

125070507111004

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya naikan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan kekuatan dan hikmat-Nya kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini yang berjudul “**Efek Kombinasi *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* Terhadap Kadar Blirubin dan Albumin Pada Tikus Yang Diinduksi CCl_4** ” ini.

Skripsi yang disusun guna memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Farmasi ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih bagi ilmu pengetahuan di bidang Farmasi. Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dra. Diana Lyrawati, Apt., M.S., Ph.D sebagai dosen pembimbing pertama yang telah memberikan bantuan pemahaman mengenai konsep parameter, pembahasan, dan analisis data, dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberikan semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. dr. Bogi Pratomo Wibowo, Sp.PD-KGEH sebagai dosen pembimbing kedua yang telah memberikan bantuan pemahaman mengenai penyakit fibrosis, anatomi fisiologi hepar, dan analisis data serta senantiasa memberikan semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4. Dra. Sri Winarsih Apt, M.Si selaku Ketua Program studi S1 Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang membantu kelancaran tugas akhir ini.
5. Dra. S.J. Iswarin, Apt., M.Si selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing saya selama saya berkuliah di Program Studi Farmasi Universitas Brawijaya.
6. Bapak, Ibu, Mbak Ayus dan Bramas serta keluarga lainnya yang telah memberikan dukungan moral maupun doa yang tiada hentinya sehingga memotivasi saya agar menyelesaikan tugas akhir ini.
7. El Zefanya Roberth terkasih yang tiada hentinya selalu memberikan doa, dorongan dan semangat agar saya segera menyelesaikan skripsi ini.
8. Oktavia Rahayu, Karina Larasati, Dewi Laksmi, Lina Zahrotus, Amalia Ghassani, Rosida Dewi, dan Erlin Lindawati sebagai anggota skripsi ini yang sudah membantu penulis ketika mengalami kesulitan dan saling memberikan semangat satu sama lain..

Dengan segala kerendahan hati dan keterbatasan saya sebagai manusia dalam penyusunan tugas akhir yang jauh dari sempurna ini, maka saya membutuhkan kritik dan saran yang membangun agar tugas akhir ini menjadi lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat berguna bagi semua pembacanya.

Malang, Maret 2016

Penyusun



ABSTRAK

Santoso, Dian Indrawati. 2016. *Efek Kombinasi Curcuma xanthorrhiza dan Nigella sativa Terhadap Kadar Bilirubin dan Albumin pada Tikus yang Diinduksi CCl₄*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing : (1) Dra. Diana Lyrawati, Apt., MSc., Ph.D. (2) dr.Bogi Pratomo Wibowo, Sp.Pd-KGEH.

Diantara beberapa jalur patogenesis kerusakan hepar, salah satu mekanismenya adalah paparan zat hepatotoksik. Karbon tetraklorida (CCl₄) umum dipakai sebagai penginduksi kerusakan hati sehingga sering digunakan dalam pengujian aktivitas hepatoprotektor suatu zat. .Kerusakan hepar yang parah ditandai dengan peningkatan bilirubin total dan penurunan albumin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek Kombinasi *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* terhadap kadar bilirubin total dan albumin pada tikus yang diinduksi CCl₄. Penelitian ini menggunakan desain *Post Test only*, dimana 25 ekor tikus galur Wistar jantan yang dibagi dalam 5 kelompok dan diberi perlakuan CCl₄ selama 8 minggu Kelompok 1-5 secara berurutan merupakan kelompok tanpa induksi CCl₄, kelompok induksi CCl₄ dosis 0,4 mg/kgBB tikus secara intraperitoneal, Silimarin dosis 37,8 mg/kgBB/hari, L-ornitin l-aspartat dosis 810 mg/kgBB/hari, dan Jamu Kombinasi *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* dosis 0,315 mg/kgBB/hari Pada hasil bilirubin, nilai bilirubin total jamu kombinasi lebih rendah dibandingkan kelompok induksi CCl₄. Jamu kombinasi (p=1,00) dan LOLA (p=0,989) menurunkan bilirubin total namun belum bermakna .Pada parameter albumin, silimarin (p=0,999) dan Jamu Kombinasi *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* (p=0,163) mampu menaikkan kadar albumin tetapi tidak bermakna (p>0,05). Sebaliknya, L-ornitin l-aspartat menurunkan kadar albumin tetapi tidak bermakna (p=0,693). Dapat disimpulkan bahwa, jamu kombinasi *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* dapat menormalkan kadar albumin dan bilirubin total. Dalam penelitian ini juga diperoleh, LOLA tidak memperbaiki kadar albumin bahkan jauh menurunkan kadar albumin.

Kata kunci : Karbon tetraklorida, Jamu Kombinasi *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa*, bilirubin, albumin

ABSTRACT

Santoso, Dian Indrawati. 2016. *The Effect of Combination Curcuma xanthorrhiza and Nigella sativa to Level of Bilirubin and Albumin in CCl₄ Induction Rats*. Final Assignment, Pharmacy, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors : (1) Dra. Diana Lyrawati, Apt., MSc., Ph.D. (2) dr.Bogi Pratomo Wibowo, Sp.Pd-KGEH.

One of liver damage pathogenesis is due to exposure agent of hepatotoxic. Carbon tetrachloride (CCl₄) that induces liver damage is widely used in hepatoprotector experiments. Severe liver damage was characterized with increased total bilirubin and decreased albumin. This study aimed to determine the effect Herbal extract Combination of *Curcuma xanthorrhiza* and *Nigella sativa* to level of bilirubin and albumin in CCl₄-induced rats. This design of this study was *Post Test Only*, which 25 male rats wistar strain were assigned into 5 groups and treated for 8 weeks. Group 1-5 were no CCl₄-induced (Control Group), CCl₄-induced (Fibrotic Group) dose 0,4 mg/kg body weight intraperitoneally, Silymarin dose 37,8 mg/kgBB/day, *L-ornithine l-aspartate* dose 810 mg/kgBB/day, and Combination of *Curcuma xanthorrhiza* and *Nigella sativa* groups dose 0,315 mg/kgBB/day, respectively. The total bilirubin of Herbal Extract Combination was lower than CCl₄ induction group. Herbal Extract Combination ($p=1,00$) and LOLA ($p=0,989$) able to decrease bilirubin total but not significantly. Compared with Fibrotic Group, silymarin ($p=0,999$) and Combination *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* ($p=0,163$) increased albumin but not significant ($p>0,05$). On the contrary, *L-ornithine l-aspartate* decreased albumin but not significant ($p=0,693$). In conclusion Herbal Extract Combination of *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* can normalize total bilirubin and albumin. Statically, it was not significant, but the level of albumin in Combination *Curcuma xanthorrhiza* dan *Nigella sativa* was higher than control and fibrotic groups. In this research, *L-ornithine l-aspartate* did not improve the level of albumin even caused higher decreased of albumin.

Keywords : Carbon tetrachloride, Combination of *Curcuma xanthorrhiza* and *Nigella sativa*, bilirubin, albumin

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan.....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan umum	7
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat akademik	8
1.4.2 Manfaat praktis	8



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi hati	9
2.1.1 Anatomi Hati	9
2.1.2 Fisiologi Hati	9
2.2 Fibrosis Hati	11
2.2.1 Sel-sel sinusoidal	12
2.2.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi fibrosis hati	14
2.2.3 Patogenesis fibrosis hati	15
2.2.4 Aktivasi sel HSC	17
2.2.5 Perubahan Matriks Ekstraseluler	20
2.2.6 Kematian Sel Hati	21
2.3 Albumin	22
2.3.1 Fungsi Albumin	23
2.3.2 Farmakologi Albumin	25
2.3.2.1 Sintesis Albumin	25
2.3.2.2 Distribusi Albumin	25
2.3.2.3 Degradasi Albumin	26
2.3.2.4 Ekskresi Albumin	26
2.4 Bilirubin dan Metabolisme Bilirubin	27
2.5 Temulawak (<i>Curcuma xanthorriza</i>)	29
2.6 Jintan Hitam (<i>Nigella sativa</i>)	31
2.7 Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	32
2.7.1 Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat (CCl ₄)	34
2.8 Obat Perbandingan	37
2.8.1 Silimarín	37



2.8.2 L-ornitin L-aspartat (LOLA)	38
---	----

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep	41
3.2 Deskripsi Kerangka Konsep	42
3.3 Hipotesis Penelitian	43

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan, Lokasi, dan Waktu Penelitian	44
4.2 Subjek dan Sampel Penelitian	44
4.2.1 Kriteria dan Teknik Pengambilan Sampel	44
4.2.2 Besaran sampel	45
4.2.3 Kelompok Penelitian	46
4.2.4 Dosis CCl ₄ dan terapi	46
4.2.4.1 Dosis CCl ₄	46
4.2.4.2 Dosis Jamu Kombinasi <i>Curcuma xanthorriza</i> dan <i>Nigella sativa</i>	47
4.2.4.3 Dosis Silimarin	49
4.2.4.4 Dosis L-ornithin L-aspartate	49
4.3 Variabel Penelitian	50
4.4 Definisi operasional	51
4.5 Prosedur penelitian	53
4.5.1 Preparasi Jamu Kombinasi <i>Curcuma xanthorriza</i> dan <i>Nigella sativa</i> , Silimarin dan Lola	53
4.5.2 Uji Fitokimia Kualitatif	53
4.5.2.1 Pemeriksaan Alkaloid.....	53



4.5.2.2 Pemeriksaan triterpenoid	54
4.5.2.3 Pemeriksaan Saponin	54
4.5.2.4 Pemeriksaan flavonoid.....	54
4.5.2.5 Pemeriksaan Tanin dan Polifenol.....	54
4.5.2.6 Pemeriksaan Minyak Atsiri.....	55
4.5.3 Perlakuan pada Hewan Coba	55
4.5.4 Induksi Fibrosis Hati dengan CCl ₄ dan Pemberian Terapi.....	56
4.5.5 Pembedahan Hewan Coba	56
4.5.6 Pengukuran Variabel Tergantung	57
4.5.6.1 Pengukuran Bilirubin direct	57
4.5.6.2 Pengukuran Bilirubin Total	59
4.5.6.3 Pengukuran Bilirubin Indirect	60
4.5.6.4 Pengukuran Albumin.....	60
4.6 Kadar Normal Bilirubin Total dan Albumin Tikus	62
4.7 Analisis Data	64
4.8 Alur Penelitian	64

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil penelitian	66
5.1.1 Kadar Bilirubin Total, Direk, dan Indirek	66
5.1.1 Kadar Albumin	71
5.2 Analisis Data	74
5.2.1 Uji Normalitas <i>Spahiro-Wilk Test</i>	74
5.2.2 Uji <i>One-Way Anova</i>	75
5.2.3 Uji <i>Post Hoc Tukey's</i>	75



5.3 Hasil dan Analisa Uji Fitokimia	75
---	----

BAB VI PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	77
6.1.1 Karakteristik Tikus Galur Wistar	77
6.1.2 Pengaruh Silimarín, LOLA, dan Jamu Kombinasi <i>C. xanthorrhiza</i> dan <i>N. sativa</i> terhadap Kadar Bilirubin Total	77
6.1.3 Pengaruh Silimarín, LOLA, dan Jamu Kombinasi <i>C. xanthorrhiza</i> dan <i>N. sativa</i> terhadap Kadar Albumin	80
6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kefarmasian	81
6.3 Keterbatasan Penelitian	83

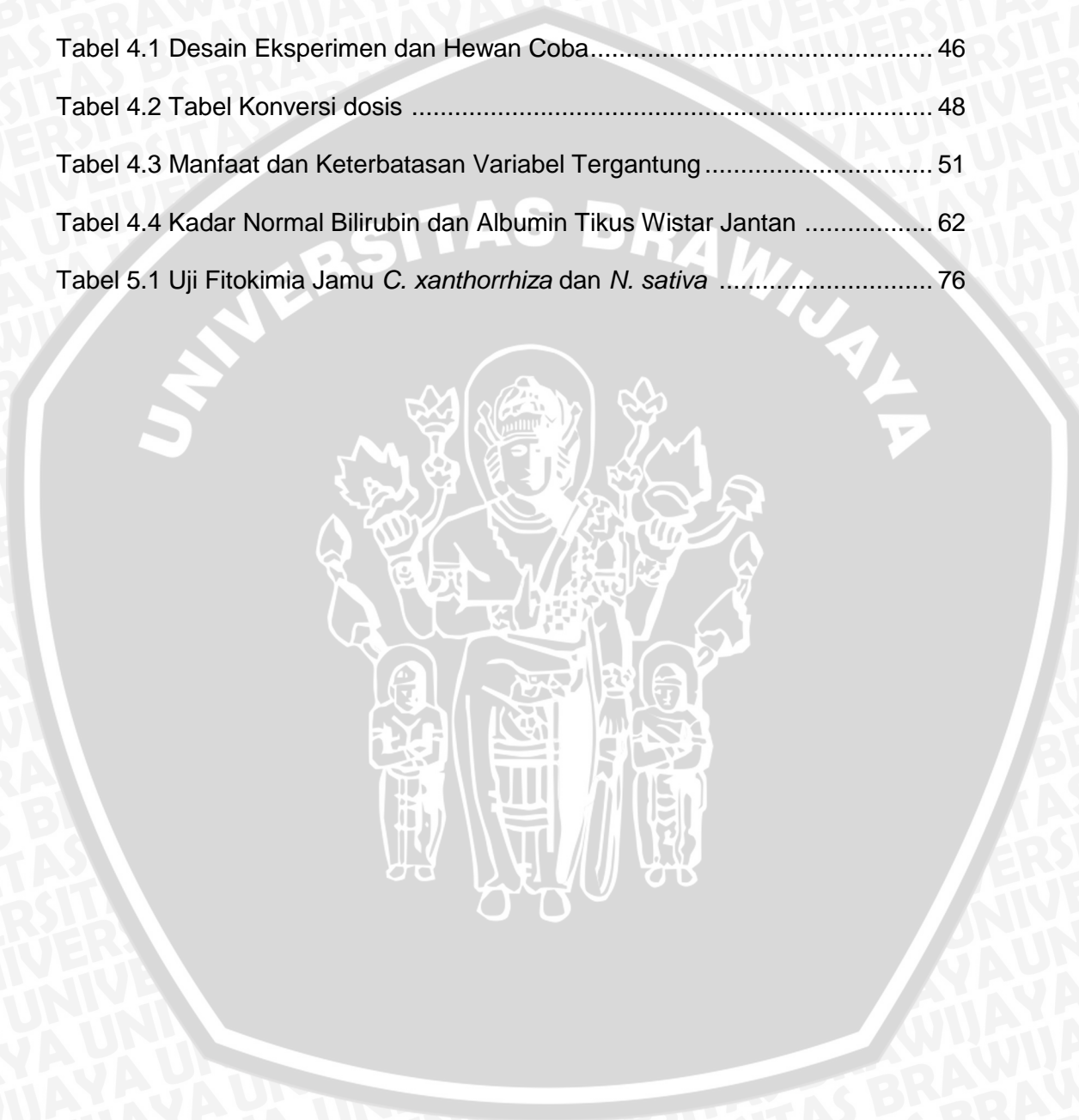
BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan	84
7.2 Saran	84
Daftar Pustaka	85



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Desain Eksperimen dan Hewan Coba.....	46
Tabel 4.2 Tabel Konversi dosis	48
Tabel 4.3 Manfaat dan Keterbatasan Variabel Tergantung	51
Tabel 4.4 Kadar Normal Bilirubin dan Albumin Tikus Wistar Jantan	62
Tabel 5.1 Uji Fitokimia Jamu <i>C. xanthorrhiza</i> dan <i>N. sativa</i>	76



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Gambaran makroskopik hati manusia dari anterior	11
Gambar 2.2 Perubahan dari arsitektur hati	13
Gambar 2.3 Patogenesis fibrosis hati	16
Gambar 2.4 Aktivasi sel HSC	19
Gambar 2.5 Sel sinusoidal dan lokasi sel HSC	21
Gambar 2.6 Metabolisme Billirubin dalam Tubuh	29
Gambar 2.7 Mekanisme kerusakan hepar oleh CCl ₄	36
Gambar 2.8 Jalur Amonia yang diinduksi LOLA	40
Gambar 4.1 Alur Penelitian	64
Gambar 5.1 Grafik Batang Kadar Bilirubin Total	67
Gambar 5.2 Grafik Persebaran Data Kadar Bilirubin Total	68
Gambar 5.3 Grafik Batang Kadar Bilirubin Direk	69
Gambar 5.4 Grafik Batang Kadar Bilirubin Indirek	70
Gambar 5.5 Grafik Perbandingan Kadar Bilirubin Total, Direk, Indirek	71
Gambar 5.6 Grafik Batang Kadar Albumin.....	72
Gambar 5.7 Grafik Persebaran Data Kadar Albumin	73



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Rekaplan Berat Badan Tikus	97
Lampiran 2. Rekaplan Asupan Pakan	98
Lampiran 3. Hasil Uji Statistik Bilirubin Total	105
Lampiran 4. Hasil Uji Statistik Bilirubin Direk dan Indirek	109
Lampiran 5. Hasil Uji Statistik Albumin.....	114
Lampiran 6. Kelayakan Etik Penelitian.....	118
Lampiran 7. Analisa Kematian Tikus.....	119
Lampiran 8. Pernyataan Keaslian Tulisan.....	120
Lampiran 9. Dokumentasi.....	121



DAFTAR SINGKATAN

AAT	: Aspartate Aminotrasferase
ALT	: Alanine Aminotransferase
ALP	: Alkaline Phospatase
AST	: Aspartate Amonitranferase
BB	: Berat Badan
BCG	: Reagen Bromkesol Hijau
Cl ⁻	: Klorida
CCl ₃	: Karbon Triklorida
CCl ₄	: Karbon Tetraklorida
CCl ₃ O ₂	: Karbon Triklorid Oksida
CO ₂	: Gas Karbon Dioksida
COP	: <i>Colloid Oncotic Pressure</i> (Tekanan Onkotik Koloid)
CYP2E1	: Sitokrom P450 2E1
CXCR4	: CXC Reseptor Kemokin-4
DNA	: Asam Deoksiribonukleat
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
gr	: gram
g/kgBB	: gram per kilogram berat badan
GGT	: <i>Gamma-glutamil transferase</i>
GS	: Glutamin Sintase
GST	: Gluthation S-transferase
HCl	: Larutan Asam Klorida
HE	: <i>Hepatic encephalopathy</i>
HEDTA	: Hidrogen Etilen Diamin Tetra Asam Asetat

HSC : *Hepatic Stellate Cells* (Sel Stellata Hati)

IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor*

IL-1 : Interleukin-1

IL-4 : Interleukin-4

IL-5 : Interleukin-5

IL-6 : Interleukin-6

IL-13 : Interleukin-13

IM : Intramuskular

kDa : Kilo Dalton

LDH : Laktat dehidrogenase

Limfosit TH2 : Limfosit Sel T-helper 2

LOLA : L-ornitin L-aspartat

mg/kgBB : miligram per kilogram berat badan

mcg/g : mikrogram per gram

MCP-1 : Protein Kemotaktik Monosit

MMP : Matriks Metalloproteinase

MMP-2 : Matriks Metalloproteinase-2

MMP-9 : Matriks Metalloproteinase-9

MES : Matriks ekstraseluler

mg/kgbb : milligram per kilogram berat badan

ml/kgBB : mililiter per kilogram berat badan

NaCl : Natrium Klorida

NO : Nitric Oxide

OAT : Ornithin Aminotransferase

PAG : *Phosphate-activated Glutaminase*

PDGF : *Platelet-derived Growth Factor*

PO	: Per oral
RAK	: Rancangan Acak Kelompok
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i> (Radikal Bebas)
Serbuk Mg	: Serbuk Magnesium
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor Metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Faktor – α</i>
TNF- γ	: <i>Tumor Necrosis Faktor – γ</i>
UDPG-T	: Uridine Difosfat Glukoronil Transferase
WHO	: <i>World Health Organization</i>
3,5-DPD	: 3,5-Diklorofenil Diazonium

