

**PENGARUH EKSTRAK *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. TERHADAP
KADAR ALT, AST, ALP, DAN BILIRUBIN PADA TIKUS WISTAR
JANTAN YANG DIINDUKSI OBAT ANTI TUBERKULOSIS
(Ekstraksi dilakukan dengan pelarut ethanol 70%)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Ketut Ayu Miladewi

115070501111009

**PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2015**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. TERHADAP
KADAR ALT, AST, ALP DAN BILIRUBIN PADA TIKUS WISTAR
JANTAN YANG DIINDUKSI OBAT ANTI TUBERKULOSIS
(Ekstraksi dilakukan dengan pelarut ethanol 70%)**

Oleh:

Ketut Ayu Miladewi

NIM: 115070501111009

Telah diuji pada:

Hari: Rabu

Tanggal : 5 Agustus 2015

dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2012058602282001

Pembimbing I

Pembimbing II

Dra. Siti Jazimah Iswarin, M.Si., Apt.

NIP. 195107281984032001

Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2013048601082001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi

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

NIP. 195408231981032001

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan bagi Ida Sang Hyang Widhi Wasa yang telah memberi petunjuk dan anugrah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. Terhadap Kadar ALT, AST, ALP, dan Bilirubin pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Obat Anti Tuberkulosis (Ekstraksi Dilakukan dengan Pelarut Ethanol 70%)”. Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada :

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dra. Siti Jazimah Iswarin, M.Si., Apt sebagai pembimbing pertama yang telah dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik dan senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt sebagai pembimbing dua yang dengan sabar telah membimbing penulisan dan analisis data, serta senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
4. Ika Putri Nurhayati, S.Farm., Apt yang selalu memberikan dukungan dan pengarahan selama proses penelitian dan pengerjaan Tugas Akhir.
5. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan dukungan materi dalam proses penelitian untuk Tugas Akhir ini.
6. Ema Pristi Yunita, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt sebagai penguji Tugas Akhir.

7. Ketua Tim dan segenap anggota Pengelola Tugas Akhir FKUB.
8. Para analis di laboratorium farmasi FKUB, biokimia FKUB, biosains UB, dan patologi klinik RSSA yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Yang tercinta ayahanda I Made Lodera Wardhita, BA dan ibunda Ni Wayan Sukenatri, Amd.Kep atas segala semangat, perhatian dan kasih sayangnya.
10. Yang terkasih kakak Putu Lidia Armayani, SE; kakak Made Iwan Wiradharma, ST; kakak Nyoman Sukma Sariyani, S.Kep; kakak I Made Juarsa, ST; dan kakak Nyoman Agus Sumardita, ST atas segala semangat dan perhatiannya.
11. Yang saya sayangi keponakan I Gede Dandy Pradhipta dan Kadek Athalia Jaleswari Pramodywardani yang selalu menghibur disaat saya berada pada titik jenuh.
12. Teman-teman Farmasi 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, khususnya Nony Satya Anugrah, Ratna Kusmawati, Himmah Aliyah Fiddien, Jingga Recinta Nirwanarezi, dan Fauza Taqiyya serta Crew Cikampek yang telah memberi dukungan dan semangatnya.
13. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna oleh karena itu, penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 5 Agustus 2015

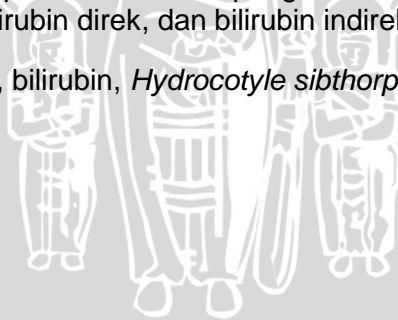
Penulis

ABSTRAK

Miladewi, Ketut Ayu. 2015. Pengaruh Ekstrak *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. terhadap Kadar ALT, AST, ALP, dan Bilirubin pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Obat Anti Tuberkulosis (Ekstraksi Dilakukan dengan Pelarut Ethanol 70%). Tugas Akhir, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dra. Siti Jazimah Iswarin, M.Si., Apt. (2) Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.

Isoniazid, rifampin dan pirazinamid tergolong obat penginduksi *Drug Induced Liver Injury* (DILI) karena dapat menyebabkan efek samping hepatotoksik dengan tanda-tanda seperti peningkatan ALT, AST, ALP, dan bilirubin. Asiatikosida dalam semanggi gunung (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam) dapat berperan sebagai hepatoprotektor karena bersifat antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak semanggi gunung yang mengandung asiatikosida dosis 5, 10, dan 20 mg/kgBB/hari terhadap kadar AST, ALT, ALP, dan bilirubin. Studi eksperimental ini menggunakan *post test only control group design* terhadap 25 tikus wistar jantan. Sampel dipilih dengan cara *simple random sampling* untuk dibagi lima kelompok, yaitu: grup I = plasebo, grup II = kontrol negatif, grup III = dosis 5 mg/kgBB/hari, grup IV = dosis 10 mg/kgBB/hari, dan grup V = dosis 20 mg/kgBB/hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna antara pemberian ekstrak dosis 5, 10, dan 20 mg/kgBB dengan penurunan kadar ALT, AST, bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek ($p > 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah asiatikosida dosis 5, 10, dan 20 mg/kgBB pada ekstrak semanggi gunung tidak dapat memberikan pengaruh berupa penurunan kadar ALT, AST, bilirubin total, bilirubin direk, dan bilirubin indirek.

Kata kunci: ALP, ALT, AST, bilirubin, *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.

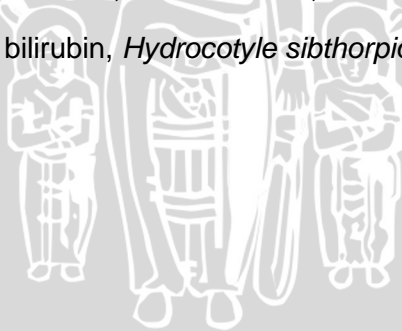


ABSTRACT

Miladewi, Ketut Ayu. 2015. Influence of *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam. Extract to ALT, AST, ALP, and Bilirubin Level in Male Wistar Rats which Induced Antituberculosis Drugs (Extraction Using 70% Ethanol). Final Assignment, Pharmacy Department of Medical Faculty, University of Brawijaya. Supervisor: (1) Dra. Siti Jazimah Iswarin, M.Si., Apt. (2) Adeltrudis Adelsa D., S.Farm., M.Farm.Klin., Apt.

Isoniazid, rifampin and pirazinamid are included in drugs that cause *Drug Induced Liver Injury* (DILI) because they can result hepatotoxic with signs like increasing the level of ALT, AST, ALP, and bilirubin. Asiaticoside in mountain clover (*Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.) could act as hepatoprotector because of its property as antioxidant. The aim of this study is to understand the effects of giving mountain clover extract which contain asiaticoside in dosage of 5, 10, and 20 mg/kgBW/day to the level of AST, ALT, ALP, and bilirubin. This experimental study uses post test only control group design to 25 male Wistar rats. Sample is chosen using simple random sampling to be divided into five groups, which are: group I = placebo, group II = control negative, group III = dosage of 5mg/kgBW/day, group IV = dosage of 10mg/kgBW/day, and group V = dosage of 20mg/kgBW/day. The results of this study showed that there is no significant influence of given extract with dosage of 5, 10, and 20 mg/kgBW/day to the decreasing of ALT, AST, total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin level ($p > 0.05$). The conclusion of this study is asiaticoside in dosage of 5, 10, and 20 mg/kgBW/day in *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam extract could not give influence to decrease ALT, AST, total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin level.

Keywords: ALP, ALT, AST, bilirubin, *Hydrocotyle sibthorpioides* Lam.



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Sampul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
Daftar Rumus	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Hepar.....	6
2.1.1 Anatomi Hepar	6
2.1.2 Histologi Hepar.....	7
2.1.3 Biokimia Hepar.....	8
2.1.3.1 <i>Aspartat Aminotransferase (AST)</i>	8
2.1.3.2 <i>Alanin Aminotransferase (ALT)</i>	10
2.1.3.3 <i>Alkaline Phosphatase (ALP)</i>	11
2.1.3.4 Bilirubin	12
2.2 <i>Drug Induced Liver Injury (DILI)</i>	15
2.2.1 Definisi DILI.....	15



2.2.2 Prevalensi DILI.....	15
2.2.3 Etiologi DILI.....	16
2.2.4 Patogenesis DILI.....	18
2.2.5 Mekanisme Kerusakan Hepar pada DILI.....	19
2.2.5.1 Isoniazid.....	19
2.2.5.2 Rifampin.....	19
2.2.5.3 Pirazinamid.....	20
2.2.6 Manifestasi Klinik DILI.....	20
2.2.7 Pengobatan DILI.....	22
2.3 Semanggi Gunung (<i>Hydrocotyle sibthorpioides</i> Lam.).....	23
2.3.1 Morfologi dan Taksonomi Semanggi Gunung.....	23
2.3.2 Kandungan Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi Semanggi Gunung.....	24
2.4 Tikus Wistar.....	26
 BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	29
3.2 Hipotesis Penelitian.....	30
 BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian.....	31
4.1.1 Rancangan Sampel Acak Sederhana (<i>Simple Random Sampling</i>).....	31
4.1.2 Subjek Penelitian.....	31
4.1.2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
4.2 Variabel Penelitian.....	33
4.2.1 Variabel Bebas.....	33
4.2.2 Variabel Terikat.....	33
4.3 Definisi Operasional.....	33
4.4 Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
4.4.1 Tempat Penelitian.....	35
4.4.2 Waktu Penelitian.....	35
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	35
4.5.1 Alat Penelitian.....	35

4.5.2 Bahan Penelitian.....	35
4.6 Prosedur Skrining Fitokimia Kualitatif Ekstrak.....	36
4.6.1 Tanin.....	36
4.6.2 Saponin.....	37
4.6.3 Glikosida Jantung	37
4.6.4 Terpenoid.....	38
4.6.5 Steroid	38
4.6.6 Glikosida	39
4.6.7 Flavonoid	39
4.6.8 Alkaloid	40
4.7 Prosedur Pembuatan Suspensi OAT	41
4.8 Prosedur Pembuatan Suspensi Ekstrak Semanggi Gunung	42
4.9 Prosedur Isolasi Serum.....	43
4.10 Prosedur Pemeriksaan AST, ALT, ALP dan Bilirubin	44
4.10.1 Pemeriksaan <i>Aspartat Aminotransferase</i> (AST)	44
4.10.2 Pemeriksaan <i>Alanin Aminotransferase</i> (ALT)	44
4.10.3 Pemeriksaan <i>Alkaline Phosphatase</i> (ALP)	45
4.10.4 Pemeriksaan Bilirubin Total.....	45
4.10.5 Pemeriksaan Bilirubin Direk	46
4.11 Alur Penelitian.....	46
4.11.1 Alur Identifikasi Asiatikosida pada Ekstrak Semanggi Gunung	46
4.11.2 Alur Perlakuan Tikus Wistar Jantan	47
4.12 Analisis Data.....	48

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Skrining Fitokimia	50
5.2 Hasil Pemeriksaan Biokimia Hepar	51
5.2.1 Hasil Pemeriksaan ALT/SGPT	51
5.2.2 Hasil Pemeriksaan AST/SGOT	51
5.2.3 Hasil Pemeriksaan ALP	52
5.2.4 Hasil Pemeriksaan Bilirubin Total.....	52
5.2.5 Hasil Pemeriksaan Bilirubin Direk	52
5.2.6 Hasil Pemeriksaan Bilirubin Indirek	53



5.3 Analisis Data Biokimia Hepar	53
5.3.1 Analisis Data ALT/SGPT	53
5.3.2 Analisis Data AST/SGOT	54
5.3.3 Analisis Data Bilirubin Total.....	56
5.3.4 Analisis Data Bilirubin Direk	58

BAB VI PEMBAHASAN

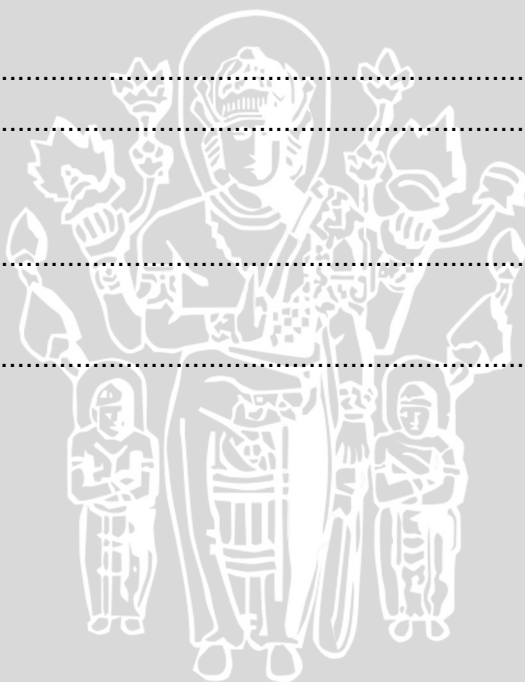
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian	60
6.2 Implikasi Terhadap Bidang Farmasi.....	67
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	68

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan	69
7.2 Saran	69

DAFTAR PUSTAKA.....	70
----------------------------	-----------

Lampiran	75
-----------------------	-----------



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Nilai Normal AST	10
Tabel 2.2 Nilai Normal ALT	11
Tabel 2.3 Nilai Normal ALP	12
Tabel 2.4 Nilai Normal Bilirubin	14
Tabel 2.5 Kriteria <i>Drug Induced Liver Injury</i> (DILI)	21
Tabel 2.6 Kadar Biokimia Hepar Tikus	28
Tabel 4.1 Tempat Penelitian	35
Tabel 5.1 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Semanggi Gunung	50
Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan ALT/SGPT	51
Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan AST/SGOT	51
Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan ALP	52
Tabel 5.5 Hasil Pemeriksaan Bilirubin Total	52
Tabel 5.6 Hasil Pemeriksaan Bilirubin Direk	52
Tabel 5.7 Hasil Pemeriksaan Bilirubin Indirek	53
Tabel 5.8 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> Data ALT	53
Tabel 5.9 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> Data AST	55
Tabel 5.10 Hasil Uji <i>Kruskal Wallis</i> Data Bilirubin Total	57
Tabel 5.11 Hasil Uji <i>Mann Whitney</i> Data Bilirubin Total	57
Tabel 5.12 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> Data Bilirubin Direk	59



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Hepar.....	6
Gambar 2.2 Mikroanatomi Hepar.....	7
Gambar 2.3 Proses Pembentukan Bilirubin	14
Gambar 2.4 Tanaman Semanggi Gunung	23
Gambar 2.5 Struktur Asiatikosida	25
Gambar 2.6 Anatomi Tikus Wistar	26
Gambar 2.7 Hepar Tikus Wistar.....	27
Gambar 3.1 Kerangka Konsep.....	29
Gambar 4.1 Prosedur Skrining Fitokimia Tanin.....	36
Gambar 4.2 Prosedur Skrining Fitokimia Saponin.....	37
Gambar 4.3 Prosedur Skrining Fitokimia Glikosida Jantung	37
Gambar 4.4 Prosedur Skrining Fitokimia Terpenoid.....	38
Gambar 4.5 Prosedur Skrining Fitokimia Steroid	38
Gambar 4.6 Prosedur Skrining Fitokimia Glikosida.....	39
Gambar 4.7 Prosedur Skrining Fitokimia Flavonoid	39
Gambar 4.8 Prosedur Skrining Fitokimia Alkaloid	40
Gambar 4.9 Prosedur Pembuatan Suspensi OAT.....	41
Gambar 4.10 Prosedur Pembuatan Suspensi Ekstrak Semanggi Gunung.....	42
Gambar 4.11 Prosedur Isolasi Serum	43
Gambar 4.12 Prosedur Pemeriksaan AST.....	44
Gambar 4.13 Prosedur Pemeriksaan ALT	44
Gambar 4.14 Prosedur Pemeriksaan ALP	45
Gambar 4.15 Prosedur Pemeriksaan Bilirubin Total	45
Gambar 4.16 Prosedur Pemeriksaan Bilirubin Direk	46
Gambar 4.17 Alur Identifikasi Asiatikosida pada Ekstrak Semanggi Gunung	46
Gambar 4.18 Alur Perlakuan Tikus Wistar Jantan.....	47
Gambar 5.1 Grafik Aktivitas Enzim ALT	54
Gambar 5.2 Grafik Aktivitas Enzim AST	55
Gambar 5.3 Grafik Aktivitas Bilirubin Total.....	58
Gambar 5.4 Grafik Aktivitas Bilirubin Direk	59

DAFTAR LAMPIRAN

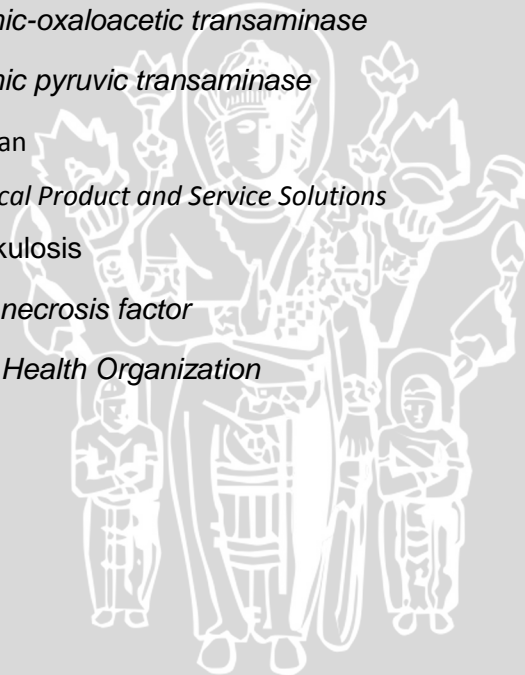
	Halaman
Lampiran 1. Pernyataan Keaslian Tulisan.....	75
Lampiran 2. Jadwal Pelaksanaan Kegiatan	76
Lampiran 3. Data Berat Badan Tikus Wistar Jantan.....	77
Lampiran 4. Perhitungan Dosis OAT.....	80
Lampiran 5. Perhitungan Dosis Ekstrak Semanggi Gunung.....	81
Lampiran 6. Data Dosis Induksi OAT	83
Lampiran 7. Data Dosis Induksi Ekstrak Semanggi Gunung	85
Lampiran 8. Surat Keterangan Etik	86
Lampiran 9. Surat Keterangan Pemeriksaan Kesehatan Hewan.....	87
Lampiran 10. Surat Keterangan Analisa Isoniazid.....	99
Lampiran 11. Surat Keterangan Analisa Rifampin.....	89
Lampiran 12. Surat Keterangan Analisa Pirazinamid	90
Lampiran 13. Dokumentasi Penelitian.....	91
Lampiran 14. Hasil Analisis Statistika Data Biokimia Hepar	95



DAFTAR SINGKATAN

μl	: mikroliter
μmol/L	: mikromol/liter
ALP	: <i>alkaline phosphatase</i>
ALT	: <i>alanin aminotransferase</i>
AST	: <i>aspartat aminotransferase</i>
BB	: berat badan
CMC Na	: <i>Carboxy Methyl Cellulosum Natrium</i>
CYP2E1	: Cytochrome P 450 2E1
Df	: degree of freedom
DILI	: <i>Drug Induced Liver Injury</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
F	: fisher
gr	: gram
HbeAg	: <i>hepatitis Be antigen</i>
HbsAg	: <i>hepatitis B surface antigen</i>
HBV	: <i>hepatitis B virus</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
IFN-γ	: <i>interferon-γ</i>
IL	: <i>interleukin</i>
INH	: isoniazid
IU	: <i>international unit</i>
IU/L	: internasional unit/liter
kg	: kilogram
LDH	: <i>laktate dehidrogenase</i>
MAH	: <i>mono-acetyl hydrazine</i>
MDH	: <i>malate dehidrogenase</i>
mg	: miligram
mg/dL	: miligram/desiliter

mm	: milimeter
mmol/L	: milimol/liter
NADH	: <i>nikotinamide adenin dinukleotide hidrogen</i>
nm	: nanometer
OAT	: Obat antituberkulosis
PZA	: pirazinamid
RIF	: rifampin
rpm	: <i>rotation per minute</i>
s.b	: simpangan baku
s/d	: sampai dengan
SGOT	: <i>glutamic-oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	: <i>glutamic pyruvic transaminase</i>
Sig	: signifikan
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
TB	: Tuberkulosis
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR RUMUS

4.1 Rumus Federer.....	31
4.2 Rumus Koreksi	32

