

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tiara Dimas Hapsari

NIM : 135070500111019

Program Studi : Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

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

Malang,

Yang membuat pernyataan,

(Tiara Dimas Hapsari)

NIM. 135070500111019

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan ridho dan karunia Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul “Efek Pemberian Mikrosfer Kitosan Minyak Kelapa Sawit terhadap Jumlah sel Tubulus Proksimal Ginjal Mencit dengan Nekrosis Tubular Akut”. Tugas Akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Selama penyusunan Tugas Akhir ini, tidak sedikit rintangan yang menghadang. Namun dengan adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, hal tersebut dapat penulis hadapi. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Efta Triastuti, S. Farm., M. Farm Klin., Apt, selaku pembimbing pertama yang selalu menyediakan waktu untuk konsultasi dan memberikan saran-saran untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. dr. Mudjiwijoyo Handaru Eko, MS, Sp.PA selaku pembimbing kedua yang selalu menyediakan waktu untuk berkonsultasi dengan sabar dan memberikan saran-saran untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Rudy Salam, S. Farm., M. Biomed., Apt selaku Ketua Tim Pengujian Ujian Tugas Akhir yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
4. Dr. Dra. Sri Winarsih, Apt., M.Si selaku ketua Program Studi Farmasi FKUB yang selalu memberikan dukungan dan fasilitas untuk menyelesaikan Tugas Akhir ini.



5. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, selaku Dekan FKUB yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
6. Segenap dosen dan karyawan Program Studi Farmasi FKUB yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
7. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB yang telah membantu dalam kelancaran urusan administrasi sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan lancar
8. Yang tercinta ibunda Munayachah dan almarhum ayahanda Moh. Yahya serta kakak Myrna dan adik Wimba atas segala dukungan dan kasih sayangnya
9. Teman seperjuangan yaitu Maria C.N dan Ahadiya Rosalina yang selalu ada dalam suka duka dalam menjalankan penelitian ini.
10. Rumahku di Malang yaitu Ni Made Verista, Ratna T.S., Zakinza K.A.P., Ahadiya R., dan Anindya W yang selalu memberikan dukungan, semangat, pengertian dan hiburan di kala suka dan duka.
11. Serta semua pihak yang telah berkontribusi dalam pelaksaan tugas akhir ini khususnya ketika masa penelitian (Mas Memet, Mas Madin, Pak Slamet, Mas Anton, Mas Mizan).

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih banyak kekurangan dan keterbatasan, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, Januari 2017

Penulis

ABSTRAK

Hapsari, Tiara Dimas. 2017. *Efek Pemberian Mikrosfer Kitosan Minyak Kelapa Sawit terhadap Jumlah Sel Tubulus Proksimal Ginjal Mencit dengan Nekrosis Tubular Akut*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Efta Triastuti, S. Si., M. Farm. Klin., Apt (2) dr. Mudjiwijono Handaru Eko, M.S., Sp.PA

Nekrosis Tubular Akut (NTA) merupakan penyebab utama Gagal Ginjal Akut (GGA), yang ditandai dengan adanya kerusakan dan kematian sel epitel tubulus. Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan dalam terapi ini adalah minyak kelapa sawit. Kandungan senyawa *tocols* dalam minyak kelapa sawit memiliki aktivitas antioksidan yang potensial. Formulasi minyak kelapa sawit dengan kitosan berat molekul rendah dalam bentuk mikrosfer dapat meningkatkan distribusi zat aktif di ginjal sehingga dapat memberikan efek terapi yang lebih baik dengan efek samping yang minimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit terhadap jumlah kerusakan sel tubulus proksimal ginjal mencit dengan NTA. Studi eksperimental menggunakan *experimental post test control group design* pada 24 *Mus musculus*. Sampel dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kontrol positif (KP), kontrol negatif (KN), bobot mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit 0,14 mg/gBB (dosis minyak kelapa sawit 0,0715 mg/gBB) (P1), bobot mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit 0,21 mg/gBB (dosis minyak kelapa sawit 0,107 mg/gBB) (P2), minyak kelapa sawit dosis 0,14 mg/gBB (P3), dan minyak kelapa sawit dosis 0,21 mg/gBB (P4). Variabel yang diukur adalah jumlah kerusakan sel epitel tubulus proksimal dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) yang diamati dengan mikroskop cahaya. Hasil menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan ($p<0,001$) terhadap jumlah kerusakan sel tubulus proksimal ginjal pada kelompok yang mendapatkan terapi (P1, P2, P3, dan P4), dengan bobot optimal mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit adalah 0,21 mg/gBB (kelompok P2) dan dosis optimal minyak kelapa sawit adalah 0,14 mg/gBB (kelompok P3). Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit memiliki efek terhadap jumlah sel tubulus proksimal ginjal mencit dengan NTA.

Kata Kunci: GGA, NTA, Mikrosfer, Minyak Kelapa Sawit, Sel Tubulus Proksimal



ABSTRACT

Hapsari, Tiara Dimas. 2017. *Effects of Supplementation With Crude Palm Oil Chitosan Microspheres on Proximal Tubule Cells of Mice Induced Acute Tubular Necrosis.* Final Assignment, Pharmacy Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Efta Triastuti, S. Si., M. Farm. Klin., Apt (2) dr. Mudjiwijono Handaru Eko, M.S., Sp.PA

Acute Tubular Necrosis (ATN) is the main cause of Acute Renal Failure (ARF), which is marked by the presence of tubules epithel cell death and damage. Crude Palm Oil (CPO) is one of natural substances which could be used in the treatment. Tocols compound in CPO has a potential antioxidant activity. Formulation of CPO with Low Molecular Weight Chitosan (LMWC) in the form of microspheres increase the distribution of CPO in kidney with the result that better therapeutic effect and minimum side effect reached. This research aimed to analyze the effect of crude palm oil chitosan microspheres on proximal tubule cells of mice induced Acute Tubular Necrosis. Experimental study using post test control group design was conducted on 24 *Mus musculus*. The samples divided into six groups, that is Positive Control (KP), Negative Control (KN), P1 group received 0,14 mg/gBB weight crude palm oil chitosan microspheres (CPO dose 0,0715 mg/gBB), P2 group received 0,21 mg/gBB weight crude palm oil chitosan microspheres (CPO dose 0,107 mg/gBB), P3 group received CPO dose 0,14 mg/gBB and P4 group received CPO dose 0,21 mg/gBB. The variable measured was the amount of proximal tubules epithel cells damage with Hematoxylin-Eosin stain that is observed by light microscope. Result of this research indicated that there is significant differences ($p<0,001$) on the number of proximal tubules cells damage on treatment-received groups (P1, P2, P3, P4) compared to KP group, with 0,21 mg/gBB as the optimal weight of crude palm oil chitosan microspheres and 0,14 mg/gBB as the optimal dose of crude palm oil. This study has shown that supplementation with crude palm oil chitosan microspheres has effect on proximal tubules cells damage of mice induced ATN.

Keywords: ARF, ATN, Microspheres, Crude Palm Oil, Proximal Tubules Cells



DAFTAR ISI

Halaman

Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	x
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Lampiran.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Nekrosis Tubular Akut pada Gagal Ginjal Akut	5
2.2. Kerusakan Sel	7
2.2.1. Kerusakan Sel pada Nekrosis Tubular Akut.....	7
2.2.2. Morfologi Nekrosis	8
2.3. Gentamisin sebagai Agen Nefrotoksik	9
2.4. Minyak Kelapa Sawit.....	11
2.5. Kitosan sebagai Pembawa Obat.....	13
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1. Kerangka Konsep Penelitian.....	16
3.2. Hipotesis Penelitian	17
BAB 4. METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian.....	18
4.2. Populasi dan Sampel.....	18
4.3. Variabel Penelitian	20
4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
4.5. Bahan dan Alat Penelitian.....	21
4.6. Definisi Operasional.....	22
4.7. Prosedur Penelitian	23
4.7.1. Pembuatan Kitosan Berat Molekul Rendah.....	23
4.7.2. Pengukuran Berat Molekul Kitosan	23
4.7.3. Uji Separasi Senyawa dalam Minyak Kelapa Sawit.....	25
4.7.4. Formulasi Mikrosfer Minyak Kelapa Sawit-Kitosan.....	25
4.7.5. Evaluasi Bentuk Mikrosfer.....	26



4.7.6. Pemantauan Toksisitas Formaldehida	26
4.7.7. Pemantauan Toksisitas Aseton	27
4.7.8. Uji Efektivitas Mikrosfer Kitosan Minyak Kelapa Sawit	28
4.7.8.1. Perlakuan pada Hewan Coba	28
4.7.8.2. Induksi Nekrosis Tubular Akut	29
4.7.8.3. Pemberian Terapi	29
4.7.8.4. Pembedahan Hewan Coba	29
4.7.8.5. Pengujian Histopatologi	30
4.8. Analisis Data	31
4.9. Alur Penelitian	32
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1. Hasil uji Separasi Senyawa dalam Minyak Kelapa Sawit	33
5.2. Hasil pengukuran Berat Molekul Kitosan	33
5.3. Hasil Evaluasi Bentuk Mikrosfer	34
5.4. Hasil Pemantauan Toksisitas Formaldehida	35
5.5. Hasil Pemantauan Toksisitas Aseton	36
5.6. Evaluasi Keberhasilan Induksi NTA	36
5.7. Evaluasi Pemberian Terapi	37
5.7.1. Hasil Uji Histopatologi	38
5.8. Analisis Data	39
5.8.1. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	39
5.8.2. Hasil Uji One Way ANOVA	39
5.8.3. Hasil Uji Post-hoc LSD	39
BAB 6. PEMBAHASAN	
6.1. Analisa Hasil	41
6.1.1. Uji separasi Senyawa dalam Minyak Kelapa Sawit	41
6.1.2. Uji Berat Molekul Kitosan	42
6.1.3. Evaluasi Bentuk Mikrosfer	44
6.1.4. Pemantauan Toksisitas Formaldehida	45
6.1.5. Pemantauan Toksisitas Aseton	46
6.1.6. Evaluasi Keberhasilan Induksi NTA	47
6.1.7. Evaluasi Pengaruh Pemberian Terapi	48
6.2. Implikasi terhadap Bidang Farmasi	52
6.3. Keterbatasan Penelitian	52
BAB 7. PENUTUP	
7.1. Kesimpulan	54
7.2. Saran	54
Daftar Pustaka	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Gambaran Sel Normal dan Nekrosis	9
Gambar 2.2. Struktur Kimia Tokoferol dan Tokotrienol	12
Gambar 2.3. Struktur Kimia Kitin, Kitosan dan Selulosa.....	14
Gambar 5.1. Morfologi Mikrosfer.....	34
Gambar 5.2. Histologi Ginjal Setelah Induksi	37
Gambar 5.4. Histologi Ginjal Kelompok Perlakuan.....	38



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Desain Eksperimen dan Hewan Coba.....	19
Tabel 4.2. Alat dan Bahan Penelitian.....	21
Tabel 4.3. Nilai Rf Senyawa dalam CPO	25
Tabel 8.1 Hasil Uji Separasi Senyawa dengan KLT	59
Tabel 8.2 Hasil Uji Normalitas Nilai Rf	59
Tabel 8.3 Hasil Uji Berat Molekul Kitosan	61
Tabel 8.4 Hasil Uji Normalitas Massa Kitosan BMR	61
Tabel 8.5 Hasil Uji Berat Molekul Kitosan Batch 1	62
Tabel 8.6 Hasil Uji Berat Molekul Kitosan Batch 2	63
Tabel 8.7 Hasil Uji Berat Molekul Kitosan Batch 3	64
Tabel 8.8 Hasil Uji Normalitas Berat Molekul Kitosan	65
Tabel 8.9 Massa Mikrosfer.....	67
Tabel 8.10 Hasil Uji Normalitas Massa Mikrosfer.....	67
Tabel 8.11 Diameter mikrosfer.....	68
Tabel 8.12 Hasil Uji Normalitas Diameter Mikrosfer	69
Tabel 8.13 Hasil Uji Normalitas Jumlah Sel Nekrosis.....	71
Tabel 8.14 Hasil Uji Homogenitas Jumlah Sel Nekrosis.....	71
Tabel 8.15 Hasil Uji One-Way ANOVA Jumlah Sel Nekrosis	71
Tabel 8.16 Hasil Uji Post-hoc LSD.....	72



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Uji separasi Senyawa Minyak Kelapa Sawit	59
Lampiran 2. Uji Berat Molekul Kitosan	61
Lampiran 3. Evaluasi Mikrosfer	67
Lampiran 4. Evaluasi Pemberian Terapi	71
Lampiran 5. Surat Sehat Hewan Coba.....	73
Lampiran 6. Dokumen Etik.....	74



DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosine Tri Phosphat
ADP	: Adenosine Di Phosphat
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CAT	: Catalase
CPO	: Crude Palm Oil
DNA	: Deoxyribonuleic Acid
GGA	: Gagal Ginjal Akut
GPx	: Glutathion Peroxidase
HE	: Hematoxylin-Eosin
HMG-CoA	: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzime A
LMWC	: Low Molecular Weight Chitosan
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B
NTA	: Nekrosis Tubular Akut
OPL	: Oil Palm Leaves
ROS	: Reactive Oxygen Species
SOD	: Superoxide Dismutase