

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH
TERHADAP KADAR ALT DAN TNF- α SERUM TIKUS
SPRAGUE DAWLEY YANG MENGALAMI
KERUSAKAN HEPAR KARENA INDUKSI CCl₄**

*THE EFFECTS OF RED FRUIT OIL ON ALT AND TNF- α SERUM
LEVELS OF INJURED LIVER SPRAGUE DAWLEY RAT
INDUCED BY CCl₄*



Tesis

untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Patologi Klinik

Danis Pertiwi

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI KLINIK
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK BUAH MERAH TERHADAP KADAR ALT DAN TNF- α SERUM TIKUS SPRAGUE DAWLEY YANG MENGALAMI KERUSAKAN HEPAR KARENA INDUKSI CCl₄

disusun oleh :

Danis Pertiwi

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 19 Maret 2008
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama,

Pembimbing Kedua,

Prof.dr. Lisyani B Suromo, SpPK(K)
NIP. 130 354 869

dr. Herniah Asti Wulanjani, SpPK
NIP. 140 225 827

Mengetahui:

Ketua
Program Studi PPDS I
Patologi Klinik
Universitas Diponegoro

Ketua
Program Studi Magister Ilmu
Biomedik Program Pasca Sarjana
Universitas Diponegoro

Dr. Purwanto AP, SpPK(K)
NIP. 131 252 963

Prof.dr.H. Soebowo, SpPA(K)
NIP. 130 352 249

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2008

Penulis

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Danis Pertiwi
NIM Magister Biomedik : G4A003034
NIM PPDS I Patologi Klinik : G3R003091
Tempat / Tanggal Lahir : Magelang, 15 Pebruari 1969
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. Lulus SDN Sudirman I Magelang Tahun 1981
2. Lulus SMP Tarakanita Magelang Tahun 1984
3. Lulus SMAN 3 Padmanaba Yogyakarta Tahun 1987
4. Lulus Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Tahun 1994
5. PPDS I Patologi Klinik Universitas Diponegoro Semarang
6. Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro Semarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT Puskesmas Banguntapan II Kabupaten Bantul (1995-1998)
2. Staf pengajar FK Unissula (1999 – sekarang)

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua : Ayah : H. Mudadi Widodo, BA
Ibu : Hj. Sri Rahayu
2. Nama Suami : Ir. Agung Hari Prabowo, MT
3. Nama Anak :
 1. Brahmandaru Pinandhito
 2. Haryojati Wikantyoso
 3. Aryopandhu Jatinugroho

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah swt atas anugerah dan kemurahanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul " Pengaruh pemberian minyak buah merah terhadap kadar ALT dan TNF- α serum tikus Sprague dawley yang mengalami kerusakan hepar karena induksi CCl₄ ". Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana S2 dan PPDS I Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kejadian cedera hepar karena obat mungkin jarang terjadi, tetapi akibat yang ditimbulkannya dapat fatal. Karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan zat hepatotoksik yang banyak digunakan sebagai bahan baku berbagai produk industri, yang bekerja melalui metabolit reaktifnya yaitu radikal triklorometil (\bullet CCl₃). Minyak buah merah telah dipublikasikan sebagai suplemen antioksidan yang dapat mencegah atau menghambat stres oksidatif dan menetralkan radikal bebas dalam tubuh yang penggunaannya masih mengundang pro dan kontra di kalangan kesehatan. Penelitian tentang khasiat buah merah saat ini belum banyak dilakukan, oleh karena itu mendorong peneliti untuk meneliti efeknya pada kerusakan hepar.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan

penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Prof. dr. Lisyani Suromo, SpPK(K)** selaku pembimbing utama dan juga selaku Ketua Bagian Patologi Klinik, serta **dr.Herniah Asti Wulanjani, SpPK** selaku pembimbing kedua atas segala doa, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan penelitian ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih dengan tulus atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS.Med, Sp.And**, Rektor Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
2. **Prof. drs. Y. Warella, M.PA, PhD**, Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik
3. **Prof. dr. H. Soebowo, SpPA (K)**, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
4. **dr. Soejoto, PAK, SpKK (K)**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
5. **dr. Budi Riyanto, Msc, SpPD, KPTI**, Direktur RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS I Patologi Klinik.
6. **dr. Purwanto AP, SpPK (K)**, Ketua Program Studi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
7. Seluruh staf pengajar PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP, para guru kami : **dr. MI. Tjahjati, SpPK; dr. Imam Budiwiyono, SpPK (K); dr. Banundari RH,**

SpPK (K); dr. Indranila KS, SpPK; dr. Ria Triwardhani, SpPK; dr. Nyoman Suci, MKes, SpPK yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.

8. Seluruh tim penguji, **dr.Purwanto AP, SpPK (K); dr. Neni Susilaningsih, M.Si; dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD; Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA (K) FIAC; drg. Henry Setyawan, MSc; dr. Kisdjamiatun RMD, MSc**, yang telah berkenan memberikan masukan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
9. **Prof. Sismindari, Apt., SU, PhD**, Kepala Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu UGM Yogyakarta beserta staf yang telah memberikan ijin dan fasilitas serta pendampingan saat kami menjalankan penelitian sampai selesai.
10. **Dra. Mulyati S, M.Si**, Kepala Bidang Layanan Penelitian Pra-Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LP3HP) UGM Yogyakarta beserta staf yang telah memberikan fasilitas dan pendampingan dalam pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dengan baik hingga penelitian selesai.
11. **Ayah dan ibunda** tercinta yang dengan tulus dan tiada henti memanjatkan doa dan restu serta dukungannya untuk keberhasilan kami.
12. **Suami dan anak-anak** tercinta atas pengertian dan pengorbanan, dukungan serta doa tulusnya hingga kami mampu bertahan dan menyelesaikan studi ini.
13. Rekan-rekan **Staf pengajar FK Unissula** yang telah memberikan masukan ilmu yang sangat berguna, dukungan dan semangat selama menjalani pendidikan ini.
14. Teman sejawat **Residen Patologi Klinik : dr. Prima ; dr. Juwairiyah ; dr. Yekti ; dr. Tjhi Megawati ; dr. Agus ; dr. Rachmania ; dr. Ima ; dr. Andreas ; dr. Birhasani ; dr. Widiastuti ; dr. Emmy ; dr. Kristiawan ; dr. Muji ; dr. Benny ; dr. Ina, dr. Rini, dr. Dian, dr. Meita, dr. Emma, dr.Laily** yang selalu memberi bantuan, dukungan dan semangat selama pendidikan ini.
15. Para Sejawat **Alumni Patologi Klinik FK UNDIP : dr. Suryani Trismiasih, SpPK ; dr. Anna Martiana, SpPK ; dr. Erma Lestari, SpPK ; dr. Harun Nurrachmat, SpPK ; dr. Junaedi Wibawa, SpPK ; dr. Wahyu Siswandari,**

SpPK; dr. Indrayani Padmosoedarso, SpPK; dr. Edy Purwanto, SpPK serta dr. Lily Vincencia, SpPK yang banyak mendukung dan mendoakan selama pendidikan ini.

16. Seluruh **staf laboratorium** RS Dr. Kariadi dan **khususnya sub divisi Patologi Klinik** RS Dr. Kariadi yang telah banyak membantu, membimbing dan bekerja sama selama kami menempuh program pendidikan ini.

17. **Semua pihak** yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu, yang turut membantu dan mendukung selama kami menempuh pendidikan hingga selesai.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu. Tak lupa kami memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Allah swt melimpahkan berkat dan kemurahanNya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Maret 2008

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi

DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Orisinalitas penelitian	4
1.3. Perumusan masalah	6
1.4. Tujuan penelitian	7
1.5. Manfaat penelitian	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Buah Merah	9
2.1.1 Taksonomi	10
2.1.2 Morfologi	10
2.1.3 Kandungan kimia buah merah	12
2.1.4 Efek antioksidan buah merah	14
2.2. Karbon Tetraklorida (CCl ₄)	18
2.2.1 Gambaran fisis dan hubungannya dengan kesehatan	18
2.2.2 Metabolisme	20
2.2.3 Pengaruh terhadap hepar dan mekanisme toksisitas	22
2.2.4 Patofisiologi kerusakan hepar oleh CCl ₄	24
2.3. Alanin aminotransferase (ALT) serum	27
2.4. Tumor necrosis factor α (TNF α) serum	28
2.4.1 Hubungan antara TNF- α dengan kerusakan hepatosit	29
2.5. Kerangka teori	31
2.6. Kerangka konsep	32
2.7. Hipotesis	32
2.8. Keterbatasan penelitian	33

BAB 3	METODE PENELITIAN	34
3.1.	Ruang lingkup penelitian	34
3.2.	Tempat dan waktu penelitian	34
3.3.	Jenis dan rancangan penelitian	34
3.4.	Populasi	36
3.5.	Sampel	37
3.5.1	Besar sampel	37
3.6.	Variabel penelitian	37
3.7	Definisi operasional	38
3.8.	Alat dan bahan penelitian	39
3.8.1	Alat/Instrumen penelitian	39
3.8.2	Bahan dan reagen penelitian	39
3.9.	Cara Kerja	40
3.10.	Alur penelitian	42
3.11.	Prosedur pemeriksaan	43
3.11.1.	Prosedur preparasi serum	43
3.11.2.	Prosedur pemeriksaan alanin aminotransferase serum	43
3.11.3.	Prosedur pemeriksaan tumor necrosis factor α serum	44
3.12.	Pengumpulan dan analisis data	47
BAB 4	HASIL PENELITIAN	48
4.1	Gambaran umum tikus percobaan	48
4.2	Kadar Alanin aminotransferase (ALT) dan Tumor necrosis faktor- α (TNF- α) serum	51
BAB 5	PEMBAHASAN	56
BAB 6	SIMPULAN DAN SARAN	60
6.1	Simpulan	60
6.2	Saran	60
	DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR GAMBAR

	Halaman	
GAMBAR 1.	Contoh bentuk buah merah	11
GAMBAR 2.	Kulit buah dan biji buah merah.	12
GAMBAR 3.	Minyak buah merah.	13
GAMBAR 4.	Vitamin E sebagai <i>scavenger</i> radikal bebas	18
GAMBAR 5.	Jalur metabolisme Karbon tetraklorida	21
GAMBAR 6.	Bagan patofisiologi kerusakan hepar oleh karbon tetraklorida	26
GAMBAR 7.	<i>Boxplot</i> rerata berat badan tikus	49
GAMBAR 8.	<i>Box plot</i> kadar ALT hari pertama	50
GAMBAR 9.	<i>Box plot</i> δ kadar ALT hari ke-1 dan 8	52
GAMBAR 10.	<i>Box plot</i> δ kadar TNF- α serum hari ke-1 dan 8	52
GAMBAR 11.	<i>Box plot</i> δ kadar ALT pasca induksi CCl ₄	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
TABEL 1. Kandungan senyawa aktif dalam minyak buah merah	13
TABEL 2. Deskripsi rerata berat badan tikus	49
TABEL 3. Nilai mean kadar ALT hari pertama	50
TABEL 4. Nilai mean \pm SD dan median selisih (δ) kadar ALT dan TNF- α serum (hari ke-1 dan 8) menurut kelompok perlakuan	51
TABEL 5. Ringkasan hasil uji hipotesis pengaruh kelompok perlakuan terhadap δ kadar ALT dan δ kadar TNF- α serum (hari ke-1 dan 8)	53
TABEL 6. Ringkasan hasil uji hipotesis pengaruh antar kelompok perlakuan terhadap δ kadar ALT	53
TABEL 7. Nilai mean \pm SD dan median selisih (δ) kadar ALT pasca induksi CCl ₄	54
TABEL 8. Ringkasan hasil uji hipotesis pengaruh induksi CCl ₄ antar kelompok perlakuan terhadap δ kadar ALT	55

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Ethical Clearance
- Lampiran 2. Surat keterangan ijin melakukan penelitian
- Lampiran 3. Surat keterangan selesai melakukan penelitian
- Lampiran 4. SPSS Hasil Penelitian
- Lampiran 5. Kurva standar pemeriksaan TNF- α

ABSTRAK

Latar Belakang : Minyak buah merah (MBM) kaya β -karoten dan α -tokoferol yang merupakan antioksidan pemutus rantai. Sampai saat ini penelitian tentang pengaruh MBM terhadap tubuh masih sedikit, termasuk pemakaiannya untuk mengobati penyakit hepar masih mengundang pro dan kontra di kalangan kesehatan.

Tujuan Penelitian : Membuktikan adanya pengaruh pemberian MBM terhadap kadar ALT dan TNF- α serum tikus Sprague Dawley yang mengalami kerusakan hepar karena induksi CCl₄.

Desain dan Metoda : Penelitian eksperimental laboratorik menggunakan *randomized pretest posttest control group design*. Tikus Sprague Dawley jantan 24 ekor dibagi menjadi 4 kelompok yaitu KN (kontrol negatif), KP (kontrol positif), kelompok P1 diinduksi CCl₄ kemudian diberi MBM, kelompok P2 diberi MBM selanjutnya diinduksi CCl₄. Diperiksa kadar ALT dan TNF- α serum. Uji beda menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*.

Hasil : δ kadar ALT \pm SD (IU/l) KN:-0,53 \pm 7,19, KP:-18,7 \pm 8,33, P1:-19,72 \pm 11,45, P2:104,67 \pm 74,26. Uji *Kruskal Wallis* mendapatkan $p < 0,001$. Uji *Mann Whitney* antar kelompok mendapatkan $p < 0,05$ kecuali antara KP dengan P1.

δ kadar TNF- α serum (pg/ml) KN:-12,02 \pm 22,64, KP:8,50 \pm 28,23, P1:6,72 \pm 15,91, P2: 14,53 \pm 11,12. Uji *Kruskal Wallis* mendapatkan $p > 0,05$.

Simpulan: MBM tidak menurunkan kadar ALT dan TNF- α serum pada kerusakan hepar karena induksi CCl₄ namun menghambat peningkatan kadar ALT apabila diberikan sebelum induksi CCl₄.

Saran : Penelitian lanjut pengaruh pemberian MBM pada pemakaian jangka panjang

Kata Kunci : ALT, TNF- α serum, Minyak buah merah, CCl₄

ABSTRACT

Background: Red fruit oil (MBM) is known to contain β carotene and α tocoferol that has been suggested as breaking chain antioxidant. There has been few studies investigating the effects of MBM on human organs and its usage for treating injured liver is a subject of controversy among medical practitioners.

Aims: To prove the effect of MBM administration on ALT and TNF- α serum levels of injured liver Sprague Dawley rat induced by CCl₄.

Design and Method: An experimental study using randomized pretest post test control group. Twenty four male Sprague Dawley rats were divided into four groups including negative control (KN), positive control (KP), group treated CCl₄ prior to the red fruit administration(P1) and group treated with red fruit oil prior to CCl₄ administration(P2).The serum levels of ALT and TNF- α were assessed. Non parametric test of Kruskal Wallis and Mann Whitney was applied.

Results : δ of serum levels of ALT for the four groups were 0.53 ± 7.19 ; 18.7 ± 8.33 ; 19.72 ± 11.45 ; 104.67 ± 74.26 respectively. Kruskal Wallis test resulted in $p < 0, 001$. Mann Whitney test resulted in $p < 0, 05$ except between KP and P1.

δ of serum levels of TNF- α for the four groups were 12.02 ± 22.64 ; 8.50 ± 8.23 ; 6.72 ± 15.91 ; 14.53 ± 11.12 respectively. Kruskal Wallis test resulted in $p > 0, 05$.

Conclusion: MBM administration does not lower the serum level of ALT and TNF- α in the CCl₄-induced hepatotoxicity, but inhibits the increase of the levels of ALT when it is given before CCl₄ induction.

Suggestion: More studies are needed to find out the effects of long term usage of MBM.

Key words: ALT, TNF α serum, Red fruit oil, CCl₄

LAMPIRAN 1

ETHICAL CLEARANCE

LAMPIRAN 2

SURAT KETERANGAN IJIN MELAKUKAN PENELITIAN

LAMPIRAN 3

SURAT KETERANGAN SELESAI MELAKUKAN PENELITIAN

LAMPIRAN 4

SPSS HASIL PENELITIAN

LAMPIRAN 5

KURVA STANDAR TNF- α SERUM