



**PENGARUH PEMBERIAN TEH HIJAU TERHADAP KADAR  
TOTAL BILIRUBIN SERUM TIKUS WISTAR  
YANG DIBERI KLORAMFENIKOL**

**ARTIKEL**

**Karya Tulis Ilmiah**

Diajukan Untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan  
dalam Menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :  
**Nur Hadi Pradana**  
**G2A003128**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2007**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH PEMBERIAN TEH HIJAU TERHADAP KADAR  
TOTAL BILIRUBIN SERUM TIKUS WISTAR  
YANG DIBERI KLORAMFENIKOL**

yang disusun oleh :

**Nur Hadi Pradana**  
**G2A003128**

Telah diseminarkan dan diuji dihadapan tim penguji karya tulis ilmiah  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 30 Juli 2007  
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran – saran yang diberikan.

**Tim Penguji**

Ketua Penguji,

dr. Neni Susilaningsih, M.Si  
NIP. 131 832 243

Penguji,

Pembimbing,

dr. Banundari Rachmawati, Sp.Pk  
NIP. 131 803 412

dr. Andrew Johan, M.Si  
NIP. 131 673 427

## **Pengaruh Pemberian Teh Hijau terhadap Kadar Total Bilirubin Serum Tikus Wistar yang Diberi Kloramfenikol**

Nur Hadi Pradana\*, Andrew Johan \*\*

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Zat yang terkandung dalam teh hijau antara lain adalah polifenol (katekin dan flavonoid). Flavonoid dalam teh hijau merupakan antioksidan. Sebuah penelitian di Jepang membuktikan bahwa dengan mengkonsumsi teh hijau sebanyak lebih dari 10 cangkir perhari dapat menurunkan konsentrasi enzim penanda kerusakan hepar. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek hepatoprotektor senyawa yang terkandung dalam teh hijau (*polifenol*) dengan melihat kadar total bilirubin serum sebagai parameter kerusakan hepar.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test only control group design*. Tiga puluh ekor tikus wistar dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif diberikan kloramfenikol 25 mg/kg BB/hari dan kelompok perlakuan diberikan kloramfenikol 25 mg/kg BB/hari dan teh hijau 165 mg/hari. Darah vena diperiksa untuk mendapatkan kadar total bilirubin serum.

**Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada pemberian kloramfenikol dengan dosis 25 mg/kg BB terjadi perbedaan yang bermakna dari kadar total bilirubin serum ( $p < 0,05$ ). Pada pemberian teh hijau sebanyak 165 mg 2x sehari tidak terjadi perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Teh hijau tidak terbukti dapat menghambat kerusakan hepar dilihat dari kadar total bilirubin serum tikus wistar yang diberi kloramfenikol.

**Kata Kunci:** teh hijau, kloramfenikol, kadar total bilirubin.

---

\*Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

\*\*Staf Pengajar bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## ***The Effect of Green Tea on Total Serum Bilirubin of Wistar Rats which were given Chloramphenicol***

*Nur Hadi Pradana\*, Andrew Johan\*\**

### ***ABSTRACT***

***Background:*** One of the content of green tea is polyphenol (catechin and flavonoids). Flavonoids of green tea is an antioxidant. A recent cross-sectional study in Japan revealed that in people consuming more than ten cups of green tea per day there is decrease in concentration of enzyme as liver damage signal. This research has the objective to find out the hepatoprotector effect of substance in the green tea (polyphenol) by measuring the total serum bilirubin as a liver damage marker.

***Methods:*** This research was laboratory experimental study which used the post tesy only control group design. Thirty female wistar rats divided into 3 groups, i.e. the negative control group, possitive control group and treatment group. Possitive control group was given chloramphenicol 25 mg/body weight/day and treatment group was chloramphenicol 25 mg/body weight/day and green tea 165mg/day. Vein blood was checked to get the total serum bilirubin.

***Results:*** The result of this research shows that there is significant difference of total serum bilirubin of wistar rats which was given given chloramphenicol with the dosage of 25 mg/kg BW ( $p < 0,05$ ). The giving of green tea 165 mg twice a day shows that there is no significant difference ( $p > 0,05$ ).

***Conclusion:*** The green tea is not proved to be able to protect liver from the destruction by measuring total serum bilirubin of wistar rats which are given chloramphenicol. .

***Keywords:*** green tea, chloramphenicol, total serum bilirubin.

---

*\*Student of Medical Faculty of Diponegoro University*

*\*\*Lecture staff of Biochemistry Division of Medical Faculty of Diponegoro University*

## PENDAHULUAN

Di masa sekarang, dengan harga obat-obatan yang mahal, anjuran Departemen Kesehatan untuk *back to nature* (kembali ke obat tradisional) adalah tepat. Juga karena bahannya mudah didapat, murah (terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat) dan dapat dibuat oleh semua orang. Teh merupakan bahan minuman yang secara universal dikonsumsi di banyak negara serta di berbagai lapisan masyarakat. Teh hitam diproduksi oleh lebih dari 75% negara di dunia, sedangkan teh hijau diproduksi kurang lebih di 22% negara di dunia. Selain itu di negara-negara Barat, lebih dari setengah asupan *flavonoid* berasal dari teh hitam.<sup>1</sup>

Teh adalah minuman yang sudah umum dikonsumsi oleh masyarakat di seluruh dunia. Teh memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, terutama adalah teh hijau. Teh hijau diperoleh tanpa proses fermentasi. Daun teh pasca panen diperlakukan dengan panas sehingga terjadi inaktivasi enzim.<sup>1</sup>

Kloramfenikol adalah antimikroba yang mempunyai sifat bakterostatik dan berspektrum luas. Penggunaan utama obat ini adalah untuk penanganan demam tifoid.<sup>3</sup> Efek samping utama dari pemakaian kloramfenikol adalah reaksi hematologik. Kloramfenikol dapat menimbulkan supresi reversibel terhadap produksi sel – sel darah merah yang terkait dosis. Anemia aplastik merupakan efek samping kloramfenikol akibat adanya reaksi idiosinkrasi yang tidak ada hubungannya dengan dosis, sekalipun lebih sering timbul seiring dengan perpanjangan penggunaan. Kecenderungannya irreversibel dan dapat menjadi fatal.<sup>3,4</sup> Penelitian yang telah dilakukan oleh Saba A.B, et al. yang telah dilakukan pada tahun 2000 terhadap 16

tikus menunjukkan bahwa terjadi peningkatan signifikan enzim SGOT, SGPT dan bilirubin tikus wistar yang diberi kloramfenikol. Penelitian tersebut membuktikan bahwa kloramfenikol mempunyai efek samping terhadap hati.<sup>5</sup>

Bilirubin merupakan hasil perombakan dari hemoglobin yang ikut aliran empedu melewati hati. Apabila terjadi kerusakan hati, maka sirkulasi dari bilirubin akan terganggu. Kerusakan pada sel – sel hati yang mengakibatkan ekskresi melalui saluran empedu terhambat akan menyebabkan *bilirubin direct* dalam serum meningkat. Namun, apabila yang terjadi adalah kegagalan dalam tahap konjugasi bilirubin di hati, maka *bilirubin indirect* yang akan meningkat<sup>6</sup>.

Hemoglobin terdiri dari empat ikatan globin dan empat ikatan haem yang masing – masing memiliki satu atom Fe. Hemoglobin dibentuk dalam sitoplasma sel sampai dengan stadium retikulosit. Setiap hari sekitar 1% eritrosit baru digantikan oleh eritrosit muda baru. Apabila terjadi gangguan dalam sum-sum tulang, eritropoesis akan terjadi padan jaringan ekstrameduler dan biasanya hasilnya tidak seefektif eritropoesis intrameduler. Hambatan pembentukan haem dapat terjadi setelah pengobatan dengan kloramfenikol.<sup>7</sup>

Teh hijau diduga memiliki efek sebagai hepatoprotektor. Sebuah penelitian oleh K. Imai, et al pada tahun 1995 terhadap 1371 laki – laki berusia di atas 40 tahun membuktikan bahwa mengkonsumsi teh hijau, khususnya lebih dari 10 cangkir per hari, akan menurunkan konsentrasi enzim penanda kerusakan hati, yaitu *aspartat amino transferase, alanin transferase, dan ferritin*.<sup>8</sup>

Penelitian ini sendiri diharapkan dapat membuktikan potensi pemberian teh hijau dalam mengurangi kerusakan hati ditinjau dari parameter kadar total bilirubin serum. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan “*The Post Test Only Control Group Design*” menggunakan 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan. Jumlah sampel yang diambil diperoleh dengan menggunakan rumus *Federer*. Sehingga didapatkan besarnya sampel tiap kelompok 9 ekor, tetapi untuk menghindari terjadinya *drop out* jumlah sampel diperbesar menjadi 10 ekor tiap kelompok.

Sampel penelitian diambil secara acak dari populasi dengan kriteria inklusi sebagai berikut : tikus betina, strain wistar, umur 7 – 9 minggu, berat badan  $\pm$  125 gram, selama observasi 7 hari sebelum perlakuan tidak sakit, tidak ada abnormalitas. Penelitian dilakukan di laboratorium Biokimia FK Universitas Diponegoro selama 22 hari (belum termasuk adaptasi selama 7 hari). Selama perlakuan, tikus wistar mendapat pakan standar dan minum secara *ad libitum*.

Semua kelompok akan diadaptasi selama 7 hari, setelah itu akan mendapatkan perlakuan yang berbeda sesuai dengan kelompoknya masing – masing. Kelompok kontrol negatif diberi aquades peroral menggunakan sonde pada hari ke enam setelah diadaptasi sampai dengan hari ke-21. Kelompok kontrol positif pada hari keenam

setelah diadaptasi diberikan kloramfenikol 25 mg/kg BB/hari peroral sampai hari ke-21.<sup>5</sup> Sedangkan kelompok perlakuan diberikan seduhan teh hijau 165 mg (dibagi menjadi 2x pemberian) sejak hari pertama setelah diadaptasi sampai hari ke-21 dan pada hari keenam sampai hari ke-21 juga diberikan kloramfenikol 25 mg/kg BB/hari peroral.<sup>9</sup> Pemberian aquades, kloramfenikol maupun seduhan teh hijau dilakukan menggunakan sonde. Pada akhir penelitian (hari ke-22), tikus wistar tersebut diambil sampel darahnya melalui vena abdominalis sebanyak 3 cc untuk dilakukan pemeriksaan kadar total bilirubin serumnya. Pemeriksaan kadar total bilirubin serum dilakukan di salah satu laboratorium swasta di Semarang.

Pengolahan data yang didapat dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan program *SPSS 15 For Windows*. Data yang diperoleh diuji normalitasnya dengan uji "*Shapiro – Wilk*". Kemudian dilanjutkan uji nonparametrik "*Kruskal – Wallis*" dan dilanjutkan dengan uji "*Mann – Whitney*".<sup>10</sup>



## HASIL PENELITIAN

Data kadar total bilirubin terlihat pada tabel di bawah ini :

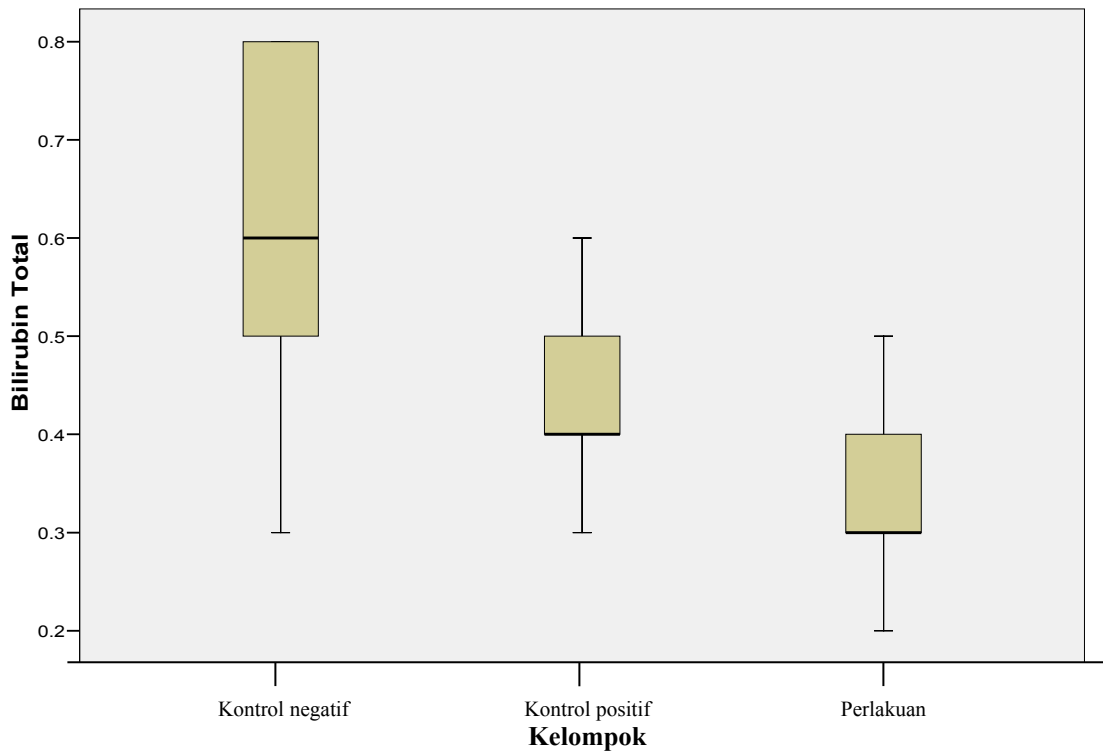
**Tabel 1. Hasil analisis kadar total bilirubin.**

Kelompok	N	Median (mgr%)	Min. (mgr%)	Maks. (mgr%)
Kontrol negatif	10	0,6	0,3	0,8
Kontrol positif	10	0,4	0,3	0,6
Perlakuan	10	0,3	0,2	0,5

Pada tabel di atas terlihat bahwa median kadar total bilirubin pada kelompok kontrol negatif, yaitu sebesar 0,6 mgr%, kelompok kontrol positif sebesar 0,4 mgr%, dan pada kelompok perlakuan sebesar 0,3 mgr%.

Data kadar total bilirubin setelah diuji normalitasnya dengan uji “*Shapiro – Wilk*” menunjukkan bahwa sebaran data kelompok kontrol negatif tidak normal ( $p < 0,05$ ), kelompok kontrol positif sebaran datanya normal ( $p > 0,05$ ), dan kelompok perlakuan sebaran datanya normal ( $p > 0,05$ ). Karena terdapat salah satu kelompok yang distribusi datanya tidak normal, maka uji hipotesis untuk melihat perbedaan pada setiap kelompok menggunakan uji non parametrik “*Kruskal – Wallis*”. Hasil uji tersebut memperlihatkan adanya perbedaan kadar total bilirubin serum yang bermakna dengan  $p = 0,006$  ( $p < 0,05$ ). Untuk melihat besarnya perbedaan yang nyata

antar kelompok percobaan dilanjutkan dengan uji *Mann – Whitney*. Hasil analisis terlihat pada tabel 2.



**Grafik 1. Box – plot kadar total bilirubin**

**Tabel 2. Nilai Perbandingan Hasil uji *Mann – Whitney* antar Kelompok.**

Kelompok	Kontrol negatif	Kontrol positif	Perlakuan
Kontrol negatif	–	0,031	0,005
Kontrol positif	0,031	–	0,082

---

Perlakuan	0,005	0,082	–
-----------	-------	-------	---

---

Dari tabel di atas, perbedaan bermakna terlihat apabila kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dengan  $p=0,031$  ( $p<0,05$ ) dan kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan  $p=0,005$  ( $p<0,05$ ). Sedangkan terlihat perbedaan yang tidak bermakna apabila kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan  $p=0,082$  ( $p>0,05$ ).

## **PEMBAHASAN**

Efek samping utama dari pemakaian kloramfenikol adalah reaksi hematologik. Kloramfenikol dapat menimbulkan supresi reversibel terhadap produksi sel – sel darah merah yang terkait dosis.<sup>3,4</sup> Penelitian yang telah dilakukan oleh Saba A.B, et al. yang telah dilakukan pada tahun 2000 terhadap 16 tikus menunjukkan bahwa terjadi peningkatan signifikan enzim SGOT, SGPT, dan bilirubin tikus wistar yang diberi kloramfenikol. Penelitian tersebut membuktikan bahwa kloramfenikol mempunyai efek samping terhadap hati.<sup>5</sup>

Bilirubin merupakan hasil akhir pemecahan hemoglobin yang penting.<sup>11</sup> Pembentukan bilirubin akibat degradasi hemoglobin dimulai dengan penghancuran eritrosit yang terjadi terutama pada sistem retikuloendotelial. Tempat metabolisme hemoglobin terbesar adalah sumsum tulang, hati, dan limpa.<sup>12</sup> Setelah dipecah, bilirubin disebut bilirubin I (*hemo bilirubin / bilirubin indirect / unconjugated*

*bilirubin*). *Bilirubin indirect* akan berada di dalam plasma, terikat albumin dan sebagian kecil pada *alfa 1-globulin*, sehingga tidak larut di dalam air. *Bilirubin indirect* sebagian besar ditangkap hepatosit dan akan mengalami konjugasi dengan *glucuronic acid* di dalam hati serta dibentuk menjadi suatu *mono* dan *diglucuronide* yang telah dikonjugasi. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim *uridine diphosphate glucuronyl transferase*. Bentuk konjugasi ini larut di dalam air dan disebut bilirubin II (*bilirubin direct / cholebilirubin / conjugated bilirubin*), yang kemudian disekresi ke dalam kanalikuli dan masuk ke dalam saluran empedu.<sup>12</sup>

Dalam penelitian ini, terdapat perbedaan kadar total bilirubin yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif (dan juga antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan). Hal ini tidak membuktikan bahwa kloramfenikol dapat merusak hati.

Hasil pengukuran kadar total bilirubin serum pada kelompok kontrol positif apabila dibandingkan dengan perlakuan menunjukkan tidak terjadi perbedaan yang bermakna. Hal ini belum bisa membuktikan bahwa teh hijau mempunyai efek untuk mengurangi kerusakan hati oleh karena pemberian kloramfenikol.

Banyak keterbatasan yang didapatkan dalam penelitian ini, antara lain pemberian kloramfenikol dan seduhan teh hijau peroral menggunakan sonde akan menyebabkan perlukaan. Selain itu, pemberian peroral seduhan teh hijau tidak semuanya masuk ke lambung karena ada sebagian yang mungkin dimuntahkan sehingga dosis yang diharapkan tidak terpenuhi. Juga karena faktor gastrointestinal tikus yang tidak diperhitungkan, baik seduhan teh hijau maupun kloramfenikol

penyerapannya masih dapat dipertanyakan apakah sudah sesuai dengan dosis yang diharapkan. Kadar bilirubin direk tidak ikut diperiksa, padahal bilirubin direk akan meningkat apabila kerusakan terjadi pada hati yang menyebabkan kegagalan dalam ekskresi bilirubin.

## **KESIMPULAN**

Pemberian teh hijau dengan dosis 165 mg/hari pada tikus wistar betina selama 21 hari tidak memberikan pengaruh terhadap kadar total bilirubin serum. (tidak terjadi perbedaan yang bermakna).

## **SARAN**

Penelitian ini memiliki banyak kelemahan, sehingga peneliti mempunyai saran guna penelitian selanjutnya agar dilakukan penelitian yang sama dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu yang lebih luas. Bilirubin total terdiri atas komponen *bilirubin direct* dan *bilirubin indirect*, sehingga perlu diperiksa semua komponen bilirubin tersebut pada penelitian lebih lanjut.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan puji syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT dan berterimakasih kepada dr. Andrew Johan, M.Si atas bimbingan dan koreksi yang

selama ini diberikan, dr. Neni Susilaningsih, M.Si selaku ketua penguji, dr. Banundari Rachmawati, Sp.PK selaku peguji, staf bagian Biokimia FK UNDIP yang telah membantu di laboratorium, Ayahanda dan Ibunda yang selalu memberikan dukungan dan doa, Ayu yang selalu memberikan semangat setiap hari, keluarga, teman – teman dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tumina S. Teh [*Camellia sinensis* O.K. var. *Assamica* (Mast)] sebagai Salah Satu Sumber Antioksidan. Available from : [http://www.kalbefarma.com/files/cdk/files/144\\_16AntioxidantTea.pdf/144\\_16AntioxidantTea.html](http://www.kalbefarma.com/files/cdk/files/144_16AntioxidantTea.pdf/144_16AntioxidantTea.html). (accessed on January 4<sup>th</sup>, 2007).
2. Portal Iptek. Tanaman Obat Indonesia, Teh. Available from : [http://www.ip-tek.net.id/ind/pd\\_tanobat/view.php?id=159](http://www.ip-tek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?id=159). (accessed on January 4<sup>th</sup>, 2007).
3. Setiabudi R, Kunardi L. Golongan Tetrasiklin dan Kloramfenicol. Dalam: Ganiswara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti, Nafrialdi, Ed. Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-4 (dengan perbaikan). Jakarta: Gaya Baru, 1995: 657 – 60.
4. Chamber HF. Chloramphenicol, Tetracycline, Macrolides, Clindamycin, dan Streptogramin. Dalam : Sjabana D, Rahardjo, Zakaria S, Hamzah, Isbandiati E, Ramadhani, dkk, Ed. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi ke-8. Jakarta : Salemba Medika, 2004: 37 – 41.
5. Saba AB, Ola D, Oyeyemi MO, Ajala O. The Toxic Effect of Prolonged Administration of Chloramphenicol on The Liver and Kidney of Rats. African Journal of Biomedical research 2000;3: 133 – 7.
6. Widmann FK. Test Fungsi Hati. dalam : Kresno SB, Gandasoebarta R, Latu J, Ed. Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi ke-9. Jakarta : EGC, 1995: 319 – 26.

7. Reksodiputro AH, Prayogo N. Eritropoesis. Dalam : Suyono S, Waspadji S, Lesmana L, Alwi I, Setiati S, dkk. Ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid II Edisi ke-3. Jakarta : Balai Penerbit FK UI , 1996: 493 – 96.
8. Imai K, Nakachi K. Cross Sectional Study of Effect of Drinking Green Tea on Cardiovascular and Liver Disease. Available from : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retieve&db=pubmed&list\\_urds=7711535&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retieve&db=pubmed&list_urds=7711535&dopt=abstract)(accessed on December 10<sup>th</sup>, 2006).
9. Laurence, Bacharach. Konversi Perhitungan Dosis untuk Berbagai Jenis Hewan dan Manusia, 1964.
10. Dahlan S. Statistika Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta : PT. Arkans, 2004.
11. Guyton AC, Hall JE. Hati sebagai Suatu Ogan. Dalam : Setiawan I, Tengadi LMAKA, Santoso A, Ed. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-9. Jakarta : EGC, 1997: 1103 – 10.
12. Dorland WAN. Biotransformasi. Dalam : Hartanto H, dkk, Ed. Kamus Kedokteran Dorland. Edisi ke-29. Jakarta : EGC, 2002: 262.