



**PENGARUH EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*)
TERHADAP GAMBARAN FIBROSIS HEPAR TIKUS WISTAR
YANG DIINDUKSI DIETILNITROSAMIN**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan sebagai syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran

**NURSA AUDINA FRIZANI
22010114120095**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2017**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH
PENGARUH EKSTRAK DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*) TERHADAP
GAMBARAN FIBROSIS HEPAR TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
DIETILNITROSAMIN**

Disusun oleh

**NURSA AUDINA FRIZANI
22010114120095**

Telah disetujui
Semarang, 25 Oktober 2017

Pembimbing



dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA
196206171990012001

Ketua Penguji



Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp. THT-KL
196710021997021001

Penguji



dr. Akhmad Ismail, M.Si. Med
197108281997021001

**Mengetahui,
a.n Dekan
Ketua Program Studi Kedokteran**



Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si
196301281989022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Nursa Audina Frizani

NIM : 22010114120095

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*)
Terhadap Gambaran Fibrosis Hepar Tikus Wistar yang
Diinduksi Dietilnitrosamin

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 2 Oktober 2017

Yang membuat pernyataan,

Nursa Audina Frizani

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT, karena atas rahmatNya penulis dapat menyelesaikan laporan akhir karya tulis ilmiah yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Gambaran Fibrosis Hepar Tikus Wistar yang Diinduksi Dietilnitrosamin”. Penulisan karya tulis ilmiah ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat pencapaian gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah memberikan bantuan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, yaitu:

- 1) Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan di Universitas Diponegoro.
- 2) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Ketua Program Studi Kedokteran yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga tugas ini dapat diselesaikan dengan baik dan lancar.
- 3) dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes, Sp.PA selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran dan dengan sabar memberikan bimbingan, arahan, dan koreksi serta memberikan motivasi bagi penulis untuk menyelesaikan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 4) Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp. THT-KL selaku ketua penguji yang telah berkenan menguji dan memberi masukan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 5) dr. Akhmad Ismail, M.Si. Med selaku penguji yang telah berkenan menguji dan memberi masukan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 6) Laboran Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis selama masa penelitian.

- 7) Orang tua penulis, Efrizal dan Novida Marni, serta adik penulis, Defanny Elsa Frizani dan Shelina Ayuri Frizani, yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material kepada penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 8) Teman seperjuangan Amalia Permata Bahar, Novi Hasbiyanti, Aliva Nabila Farinisa, dan Patwi Purnamasari yang telah mendukung serta menyumbangkan waktu, tenaga, dan pikiran bersama selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 9) Para sahabat penulis, Shofia, Qonita, Riska, Dhila, Tyas, Adyn, dan Kiki yang selalu memberi dukungan dan membantu dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan karya tulis ilmiah ini.
- 10) Serta pihak lain yang tidak mungkin disebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari karya tulis ilmiah ini masih terdapat kekurangan, maka kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk peningkatan kualitas karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini bermanfaat bagi masyarakat umumnya, dan pembaca pada khususnya.

Semarang, 29 September 2017

Penulis

Nursa Audina Frizani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian.....	3

1.5 Keaslian Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Pengaruh dietilnitrosamin terhadap hepar.....	6
2.2 Gambaran histologi hepar	8
2.3. Kerusakan pada hepar	12
2.4 Aktivitas antioksidan pada daun sukun (<i>Artocarpus altilis</i>)	14
2.5 Kerangka Teori.....	17
2.6 Kerangka Konsep	18
2.7 Hipotesis.....	18
2.7.1 Hipotesis mayor	18
2.7.2 Hipotesis minor	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
3.1 Ruang lingkup penelitian	19
3.2 Tempat dan waktu penelitian	19
3.3 Jenis dan rancangan penelitian.....	19
3.4 Populasi dan sampel penelitian	21
3.4.1 Populasi.....	21
3.4.2 Sampel penelitian	21
3.4.2.1 Kriteria inklusi	21
3.4.2.2 Kriteria eksklusi	21

3.4.3 Cara sampling.....	21
3.4.4 Besar sampel	21
3.5 Variabel penelitian	22
3.5.1 Variabel bebas	22
3.5.2 Variabel terikat.....	22
3.6 Definisi operasional	22
3.7 Cara pengumpulan data.....	23
3.7.1 Bahan	23
3.7.2 Alat.....	23
3.7.3 Jenis data	24
3.7.4 Cara kerja	24
3.7.4.1 Perlakuan.....	24
3.7.4.2 Proses pemeriksaan derajat fibrosis hepar	25
3.8 Alur penelitian.....	26
3.9 Manajemen data dan analisis data.....	27
3.9.1 Manajemen data	27
3.9.2 Analisis data.....	27
3.10 Etika penelitian.....	27
BAB IV HASIL PENELITIAN	28
4.1 Analisis sampel	28

4.2. Analisis deskriptif	28
4.3 Analisis inferensial.....	30
BAB V PEMBAHASAN.....	31
5.1 Tikus wistar sebagai subjek penelitian.....	33
5.2 Dietilnitrosamin sebagai bahan induksi fibrosis hepar	34
5.3 Dosis ekstrak metanol daun sukun (<i>Artocarpus altilis</i>).....	34
5.4 Pengaruh dietilnitrosamin terhadap gambaran fibrosis hepar	35
5.5 Pengaruh ekstrak daun sukun terhadap hepatosit yang diberi dietilnitrosamin	37
5.6 Keterbatasan penelitian	38
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	39
6.1 Simpulan	39
6.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2	Definisi Operasional.....	22
Tabel 3	Skor Fibrosis Hepar.....	29
Tabel 4	Distribusi frekuensi fibrosis hepar tiap kelompok.....	29
Tabel 5	Hasil Analisis Mann-Whitney.....	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Pembentukan,eliminasi, dan peran ROS dalam kerusakan sel.....	7
Gambar 2	Hepatosit (H) dan sinusoid (S).....	8
Gambar 3	Sel Kupffer (K), endotel sinusoid (S), hepatosit (H), Spasium Disse (PS).....	10
Gambar 4	Struktur-struktur yang terdapat di hepar.....	11
Gambar 5	Kerangka Teori.....	17
Gambar 6	Kerangka Konsep.....	18
Gambar 7	Rancangan Penelitian.....	20
Gambar 8	Alur Penelitian.....	26
Gambar 9	<i>Boxplot</i> Skor Fibrosis Hepar.....	30
Gambar 10	Derajat Fibrosis Hepar 4A.....	37
Gambar 11	Derajat Fibrosis Hepar 2.....	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Ethical clearance</i>	45
Lampiran 2	Izin penelitian.....	46
Lampiran 3	<i>Spreadsheet data</i>	47
Lampiran 4	Hasil analisis.....	48
Lampiran 5	Cara kerja.....	52
Lampiran 6	Dokumentasi penelitian.....	53
Lampiran 7	Biodata mahasiswa.....	55

DAFTAR SINGKATAN

α -SMA	: <i>α – smooth actin muscle</i>
3R	: <i>Replacement, Reduction, and Refinement</i>
CCl ₄	: <i>Carbon tetrachloride</i>
DEN	: <i>Dietilnitrosamin</i>
DMRT	: <i>Duncan Multiple Range Test</i>
DPPH	: <i>1.1-diphenyl-2 picrylhydrazyl</i>
GSH	: <i>Glutathione peroxidase</i>
HSC	: <i>Hepatic Stellate Cell</i>
HSP70	: <i>Heat shock protein-70</i>
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

Pengaruh Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) Terhadap Gambaran Fibrosis Hepar Tikus Wistar yang Diinduksi Dietilnitrosamin

Nursa Audina Frizani¹, Ika Pawitra Miranti², Akhmad Ismail³

ABSTRAK

Latar belakang: Fibrosis hepar merupakan salah satu bentuk degenerasi hepar, dan apabila dibiarkan dapat berkembang menjadi sirosis. Salah satu stimulus yang dapat menyebabkan fibrosis adalah dietilnitrosamin, yang dimetabolisme menjadi radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang dapat dicegah dengan kandungan antioksidan. Daun sukun (*Artocarpus altilis*) memiliki kandungan antioksidan yang diharapkan dapat menghambat proses fibrogenesis.

Tujuan: Mengetahui pengaruh ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap gambaran fibrosis hepar tikus wistar setelah diinduksi dietilnitrosamin.

Metode: Penelitian ini menggunakan *post-test only control group design*. Sampel terdiri dari 18 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok K(-) tanpa perlakuan, kelompok K(+) diinjeksi dietilnitrosamin 50mg/kgBB satu kali seminggu, kelompok perlakuan diinjeksi dietilnitrosamin 50mg/kgBB satu kali seminggu dan diberi ekstrak daun sukun 200mg/kgBB setiap hari. Penelitian dilaksanakan selama 8 minggu dan tikus diterminasi serta diambil heparnya untuk dilakukan pemeriksaan secara mikroskopis.

Hasil: Rerata skor fibrosis hepar kelompok K(-) 0,00; kelompok K(+) 1,60; kelompok perlakuan 0,60. Uji Kruskal-Wallis didapatkan $p < 0,05$ yang berarti paling tidak terdapat perbedaan skor fibrosis hepar antar dua kelompok. Uji post-hoc Mann-Whitney kelompok K(-) dan kelompok K(+) didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$); kelompok K(-) dan kelompok perlakuan dengan $p = 0,05$ yang berarti ditemukan perbedaan yang tidak bermakna antar dua kelompok; kelompok K(+) dan kelompok perlakuan dengan $p = 0,059$ yang berarti ditemukan perbedaan yang tidak bermakna antar dua kelompok.

Simpulan: Tikus yang diinduksi dietilnitrosamin akan mengalami fibrosis pada hepar dengan derajat yang bervariasi, dan kelompok yang diberi ekstrak daun sukun memiliki derajat fibrosis hepar yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi dietilnitrosamin.

Kata kunci: fibrosis, dietilnitrosamin, daun sukun

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro 2014

²Bagian Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Bagian Ilm Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

The Effect of Breadfruit Leaves (*Artocarpus altilis*) on Diethylnitrosamine-induced Liver Fibrosis in Wistar Rats

Nursa Audina Frizani¹, Ika Pawitra Miranti², Akhmad Ismail³

ABSTRACT

Background: *Fibrosis is one of the liver degenerations which, if left untreated, could become cirrhosis. Fibrosis could be triggered by diethylnitrosamine, which metabolized into free radicals, e.g. reactive oxygen species, which could be prevented by antioxidant. Breadfruit leaves (*Artocarpus altilis*) contains antioxidant which could be used to prevent fibrogenesis process.*

Aim: *To analyze the effect of breadfruit leaves (*Artocarpus altilis*) in diethylnitrosamine-induced liver fibrosis in Wistar rats.*

Method: *This research design is post-test only control group design. 18 male Wistar rats were divided into 3 groups, K(-) group was given no treatment, K(+) was given weekly diethylnitrosamine injection 50mg/kgBW, treatment group was given weekly diethylnitrosamine injection 50mg/kgBW and breadfruit leaves extract 200mg/kgBW orally everyday for 8 weeks. At the end of experiment, the rats were terminated and the liver was taken for histological examination.*

Result: *Fibrosis score mean of K(-) 0,00; K(+) 1,60; treatment group 0,60. Kruskal-Wallis test showed significant difference with p value <0,05. Mann-Whitney test for K(-) and K(+) showed a significant difference (p<0,05); K(-) and treatment group yielded p value of 0,050 which means there were no significant difference between the groups; K(+) and treatment group yield p value of 0,059 which means there were no significant difference between two groups.*

Conclusion: *Rats induced with diethylnitrosamine would undergo liver fibrosis with different severity, and group that consumed breadfruit leaves extract had a lower fibrosis score than the group that solely induced with diethylnitrosamine.*

Keywords: *fibrosis, diethylnitrosamine, breadfruit leaves*

¹*Student of Faculty of Medicine Diponegoro University 2014*

²*Anatomical Pathology Division of Faculty Medicine Diponegoro University*

³*Histology Division of Faculty of Medicine Diponegoro University*