



PENGARUH PEMBERIAN BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (*2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENOL*) PER ORAL DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS *WISTAR*

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai
gelar sarjana kedokteran**

WINDI NOVITA SARI

22010114140155

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

PENGARUH PEMBERIAN BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENOL) PER ORAL DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS *WISTAR*

Disusun oleh

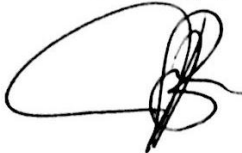
WINDI NOVITA SARI

22010114140155

Telah disetujui

Semarang, 23 Oktober 2017

Pembimbing I,



Saebani, S.KM., M.Kes

NIP. 197506131999031003

Pembimbing II,



dr. Tuntas Dhanardhono, Msi, Med

NIP. 198104252008121002

Ketua Penguji



Dr. dr. Hadi, Msi, Med

NIP. 19710607199021001

Penguji



dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes

NIP. 196311141990032001

Mengetahui,

a.n Dekan

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si, Med

196301281989022001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Windi Novita Sari
NIM : 22010114140155
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Butylated Hydroxytoluene (*2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol*) Per Oral Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus *Wistar*

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 dipublikasikan 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, 10 Oktober April 2017

Yang membuat pernyataan,

Windi Novita Sari

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan laporan akhir penelitian Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Butylated Hydroxytoluene (*2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol*) Per Oral Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus *Wistar*”. Karya Tulis Ilmiah ini disusun dalam rangka memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar sarjana strata-1 Kedokteran Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini penulis banyak mendapat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal hingga terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Untuk itu pada kesempatan kali ini, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

- 1) Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
- 2) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 3) Bapak Saebani, S.KM., M.Kes, selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan membantu penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 4) dr. Tuntas Dhanardhono, Msi.Med selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan membantu penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 5) Dr. dr. Hadi, M.Si.Med selaku ketua penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 6) dr. Ratna Damma P, M.Kes selaku dosen penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 7) Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

- 8) Laboratorium Hewan Coba *Animal Care* Universitas Negeri Semarang.
- 9) Orang tua saya Asroni Guntoro, Raden Sapari dan Mutiariyanti serta keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
- 10) Okta Hardianti Putri, Zahira rikiandraswida, Vivin Aprillia, Aghnilla fasza, Bianca maghdalena selaku sahabat saya yang senantiasa mendukung dan memberi support saya dalam mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 11) M. Dean Jeri Pratama selaku teman dekat saya yang senantiasa mendukung dan memberi support saya dalam mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 12) Vivin Aprillia dan Aldy Ridho Pangestu selaku teman seperjuangan dalam mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 13) Para sahabat D'Soho (Eko Prasetyo, Juvitasari, Winda Lestari, Rekha Alfionika, Sherin Pramuselli, Zurfitrianty, Rocky Syawali, Faqih Faruquh Apriandika, Rian Pratama Putra, Yolando Saputra, Memo Frifoursa, Reza Ferdian Dinata dan Suaida) yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 14) Berbagai pihak yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu atas bantuan secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata, penulis berharap supaya Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat pada kita semua.

Semarang, 23 Oktober 2017

Windi Novita Sari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
ABSTRAK.	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan permasalahan	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.5 Orisinalitas.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 <i>Butylated Hydroxytoluene (2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol; BHT)</i>	8
2.1.1 Definisi <i>Butylated Hydroxytoluene (2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol ; BHT)</i>	8
2.1.2 Fungsi dan Tujuan BHT	9
2.1.3 Dosis Penggunaan BHT	10
2.1.4 Sistesis BHT dalam Tubuh Manusia	12
2.1.4.1 Farmakodinamik BHT	12
2.1.4.2 Farmakokinetik BHT	13
2.1.5 Toksikologi BHT	16
2.2 Hepar.....	17
2.2.1 Anatomi Hepar.....	19

2.2.2	Fisiologi Hepar.....	21
2.2.3	Histologi Hepar.....	24
2.2.3	Patologi Hepar	29
2.2.3.1	Degenerasi dan Nekrosis.....	29
2.2.3.2	Nekrosis Hepar.....	30
2.2.3.3	Fibrosis.....	31
2.2.4	Faktor yang Berpengaruh pada Kerusakan Hepar	34
2.2.4.1	Obat dan Dosis.....	34
2.2.4.2	Nutrisi	35
2.2.4.3	Penyakit Sebelumnya.....	35
2.2.4.4	Alkohol dan Zat Toksik.....	35
2.3	Kerangka Teori.....	36
2.4	Kerangka Konsep.....	36
2.5	Hipotesis	37
2.5.1	Hipotesis Major.....	37
2.5.2	Hipotesis Minor	37
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		38
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	38
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	38
3.4	Populasi dan Sampel	39
3.4.1	Populasi Target.....	39
3.4.2	Populasi Terjangkau	39
3.4.3	Sampel.....	39
3.4.4	Cara Sampling.....	40
3.4.5	Besar Sampel	40
3.5	Variabel Penelitian	40
3.5.1	Variabel Bebas	40
3.5.2	Variabel Terikat	40
3.6	Defenisi Operasional.....	41
3.7	Cara Pengumpulan Data	42
3.7.1	Alat dan Bahan.....	42
3.7.2	Jenis Data	43
3.7.3	Cara Kerja.....	43

3.8	Alur Penelitian	45
3.9	Analisis Data	46
3.10	Etika Penelitian	46
3.11	Jadwal Penelitian	47
	BAB 4 HASIL PENELITIAN.	48
4.1	Analisis Sampel.....	48
4.2	Pemeriksaan Preparat Histopatologi.....	48
4.3	Analisis Deskriptif.	52
4.4	Analisis Analitik.	53
	BAB 5 PEMBAHASAN.....	55
	BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN.....	60
6.1	Simpulan.	60
6.2	Saran	60
	DAFTAR PUSTAKA	62
	LAMPIRAN.....	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian.....	5
Tabel 2. Dosis Penggunaan BHT	10
Tabel 3. Fungsi Utama Hati.....	23
Tabel 4. Definisi Operasional.....	41
Tabel 5. Kriteria Penilaian Terhadap Sel yang berdegenerasi	44
Tabel 6. Jadwal Penelitian	47
Tabel 7. Analisis Deskriptif.....	52
Tabel 8. Uji <i>Kruskal-Wallis</i>	54
Tabel 9. Hasil Uji Mann-Whitney.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur <i>Butylated Hydroxytoluene</i>	8
Gambar 2. Algoritma reaksi aktivitas antioksidan dan prooksidan BHT.....	14
Gambar 3. Degradasi BHT	15
Gambar 4. Lokasi Hepar di Tubuh Manusia	17
Gambar 5. Anatomi Hepar Berdasarkan garis khayal	17
Gambar 6. Vaskularisasi Hepar	18
Gambar 7. Anatomi Hepar.....	20
Gambar 8. Histolgi Hepar.....	22
Gambar 9. Sinusoid Hepar.....	24
Gambar 10. Tipe-tipe Fibrosis.....	31
Gambar 11. Kontrol negatif.....	46
Gambar 12. Perlakuan 1.	46
Gambar 13. Perlakuan 2.	47
Gambar 14. Perlakuan 3.	47
Gambar 15. Grafik rerata perubahan gambaran histologis hepar tikus wistar .	49

DAFTAR SINGKATAN

BHT	: <i>Butylated Hydroxytoluene</i>
BTP	: Bahan Tambahan Pangan
BHA	: <i>Butylated Hidroxyanisole</i>
ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
EFSA	: <i>European food safety authority</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
GGT	: <i>Gamma Glutamyl Tranferase</i>
ALT	: <i>Alanin aminotransferase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Butylated Hydroxytoluene (2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol/BHT)* adalah antioksidan umum dan aman dalam makanan, obat-obatan, dll. BHT memiliki potensi sebagai salah satu alternatif antioksidan. Penggunaan BHT yang berlebihan dapat menyebabkan keracunan hepar. Hepar memiliki fungsi dan peran kompleks dan dapat rusak oleh senyawa kimia hepatotoksik. Konsumsi jangka panjang antioksidan BHT menjadi salah satu penyebab kerusakan hati manusia.

Tujuan: mengetahui pengaruh pemberian *Butylated Hydroxytoluene* per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus *Wistar*.

Metode: Penelitian ini merupakan *post test only control group design* yang menggunakan tikus *Wistar* jantan, dibagi 1 kelompok kontrol & 3 kelompok perlakuan dengan randomisasi sederhana. Sampel 20 ekor tikus wistar jantan, diadaptasi 1 minggu, lalu kelompok tikus mendapat perlakuan berbeda selama 14 hari. Semua kelompok perlakuan diberi BHT secara sonde selama 14 hari oleh tenaga ahli setiap pagi dengan dosis 300 mg untuk kelompok 1, 600 mg untuk kelompok perlakuan 2, dan 1200 mg untuk kelompok perlakuan 3. Setelah diberi perlakuan, tikus dalam 14 hari dimatikan. Selanjutnya heparnya diambil, setiap tikus dibuat 5 preparat hepar dan 5 lapangan pandang dengan perbesaran 100x dan 400x. Setiap preparat dihitung nilai rerata degenerasi.

Hasil: Rerata degenerasi sel hepar tertinggi pada kelompok perlakuan 3. Pada degenerasi terdapat perbedaan gambaran histopatologi yang bermakna secara statistik ($<0,05$) antara p1 terhadap p2 ($p=0,008$), p1 terhadap p3 ($p=0,008$), p1 terhadap K ($p=0,008$), P2 terhadap P3 ($p=0,008$), P2 terhadap K ($p=0,008$), dan P3 terhadap K ($p=0,007$).

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian *Butylated Hydroxytoluene* per oral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus *Wistar*.

Kata Kunci: BHT, hati, hepar, degenerasi, hepatotoksik

Abstract

Background: Butylated Hydroxytoluene (2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol/BHT) is a common and generally safe antioxidants in food, medications, etc. BHT has great potential as one of the alternatives for an antioxidant. Excessive use of BHT may lead to hepatic intoxication. The hepar has a complex role and function which can be damaged by hepatotoxic chemicals. Long term consumption of BHT is one of the causes of liver breakdown.

Objective: To know what kind of effect Butylated Hydroxytoluene oral administration has on Wistars' liver histopathology.

Method: This study used post test only control group design by using male wistars, divided into 1 control group and 3 treatment groups with simple randomization. Samples of 20 male wistars were put to adapt for 1 week, then the mice group received different treatment for 14 days. All treatment groups were given BHT through nasogastric tube for 14 days by the experts in the morning with dosages of 300mg for group 1, 600mg for treatment group 2, and 1200mg for treatment group 3. After given the treatment, those wistars were put down. Furthermore, every hepar was extracted, from each wistar 5 hepatic preparations were set, and 5 fields of view with magnifications of 100x and 400x were also made. Every preparation's degeneration rate was subsequently calculated afterwards.

Result: Highest rate of hepatic cell degeneration occurred in treatment group 3. There were statistically substantial differences in histopathology in the degeneration (<0.05) between p1 and p2 ($p=0.008$), p1 and p3 ($p=0.008$), p1 and K ($p=0.008$), p2 and p3 (0.008), p2 and K ($p=0.008$), and P3 and K ($p=0.007$).

Conclusion: There were effects of Butylated Hydroxytoluene oral administration on Wistars' liver histopathology.

Keywords: BHT, liver, hepar, degeneration, hepatotoxic.