

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
RASPBERRY (Rubus idaeus L.) TERHADAP
KADAR GLUTATION HATI DAN DARAH
TIKUS SPAGUE DAWLEY YANG
DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



Disusun Oleh:

ENY MAGFIRONI

405160215

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA**

2020

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
RASPBERRY (Rubus idaeus L.) TERHADAP
KADAR GLUTATIONHATI DAN DARAH
TIKUS SPAGUE DAWLEY YANG
DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



Diajukan sebagai salah satu prasyarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran
(S.Ked) pada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

ENY MAGFIRONI

405160215

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA
2020**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Eny Magfironi

NIM : 405160215

dengan ini menyatakan dan menjamin bahwa skripsi yang saya serahkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanaga berjudul: “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun *Raspberry (Rubus Idaeus L.)* Terhadap Kadar Glutation Hati Tikus Spague Dawley Yang Diinduksi Hipoksia” merupakan hasil karya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan tidak melanggar ketentuan plagiarisma atau otoplagiarisme.

Saya memahami dan akan menerima segala konsekuensi yang berlaku di lingkungan Universitas Tarumanagara apabila terbukti melakukan pelanggaran plagiarisme atau otoplagiarisme.

Penyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Jakarta, 06 Januari 2020

Eny Magfironi

(405160215)

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Eny Magfironi
NIM : 405160215
Program Studi : S1 Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun *Raspberry*
(*Rubus Idaeus L.*) Terhadap Kadar Glutation Hati
Tikus Spague Dawley Yang Diinduksi Hipoksia

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara.

Pembimbing : Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, MS ()

DEWAN PENGUJI

Ketua Sidang : Dr. dr. Siufui Hendrawan, M. Biomed ()

Penguji 1 : dr. David Limanan, M. Biomed ()

Penguji 2 : Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, MS ()

Mengetahui,

Dekan : Dr. dr. Meilani Kumala, MS, Sp.GK(K), ()

Ditetapkan di

Jakarta, 6 Januari 2020

PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Eny Magfironi

NIM : 405160215

Program Studi : S1 Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk mempublikasikan karya ilmiah saya yang berjudul **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN *RASPBERRY* (*RUBUS IDAEUS L.*) TERHADAP KADAR GLUTATION HATI TIKUS SPAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI HIPOKSIA** serta mencantumkan nama Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Demikian Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 6 Januari 2020

Yang menyatakan,

Eny Magfironi

405160215

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Skripsi ini merupakan prasyarat agar dapat dinyatakan lulus sebagai Sarjana Kedokteran. Selama proses pendidikan mulai dari awal hingga akhir, banyak sekali pengalaman yang didapatkan oleh saya untuk berkarir sebagai dokter di kemudian hari.

Selama proses penyusunan skripsi ini penulis mengalami keterbatasan dalam mengerjakan penelitian. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada beberapa pihak yang telah mendukung keberhasilan penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, MS. selaku pembimbing.
2. dr. David Limanan, M. Biomed
3. Ibu Eny Yulianti selaku staf Biologi dan Biokimia Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.
4. dr. Twidy Tarcisia, M.Biomed. selaku pembimbing akademik
5. Dr. dr. Meilani Kumala, MS, Sp.GK(K), selaku dekan
6. Orang tua yang selalu memberikan dukungan
7. Hartati, Tania Vandarina , Justina , Ria Nata sia, Zevani Olivia, Ade Kurnia sebagai sahabat yang selalu menyemangati penulis
8. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu

Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu di bidang kesehatan.

Jakarta, 6 Januari 2020

Penulis

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun *Raspberry* (*Rubus Idaeus L.*) Terhadap Kadar Glutation Hati Dan Darah Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi Hipoksia

ABSTRAK

Stres oksidatif terjadi karena peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Glutation mengikat efek toksik dari ROS dengan menggunakan glutation peroksidase, yaitu enzim yang mereduksi hidrogen peroksida dan peroksida organik termasuk lipid peroksida. Tanaman *raspberry* dapat menjadi sumber antioksidan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun *raspberry* terhadap kadar GSH darah dan hati tikus *Sprague-Dawley*. Pada pemeriksaan *in-vitro*: uji fitokimia (*Harbone*), kapasitas antioksidan (*Blois*), kadar fenolik total (*Singleton dan Rossi*), kadar alkaloid total (*Trivedi*), uji toksisitas menggunakan *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT), pemeriksaan secara *in-vivo* : pemeriksaan kadar GSH (*Ellman*) dan pemeriksaan histopatologi (HE); tikus dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok yang diberi ekstrak daun *raspberry* dengan dosis 40 mg/mL untuk 1 kali cekok dan diberi sebanyak 2 kali sehari selama 2 minggu dan yang tidak diberi ekstrak, setelah diberi perlakuan normoksia, hipoksia 1 hari, 7 hari dan 14 hari. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak daun *raspberry* memiliki kandungan alkaloid, fenolik, antosianin, betasianin, glikosida, kardioglikosida, kumarin, flavonoid, kuinon, steroid, terpenoid, tannin. Kapasitas total antioksidan dengan IC_{50} yaitu 96,28 $\mu\text{g/mL}$, dengan total fenolik 811,23 $\mu\text{g/mL}$, total alkaloid 72,24 $\mu\text{g/mL}$. Kadar LC_{50} ekstrak daun *raspberry* dengan metode BSLT 147,91 $\mu\text{g/mL}$. Kadar GSH mengalami penurunan dari kelompok normoksia hingga hipoksia 14 hari. Kadar GSH pada kelompok yang diberi ekstrak lebih tinggi dari kelompok yang tidak diberi ekstrak daun *raspberry*. Uji korelasi antara kadar GSH darah dengan GSH hati kelompok tikus yang tidak diberi ekstrak menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna ($p=0.1068$), akan tetapi dari grafik menunjukan pola bahwa terjadi penurunan GSH pada darah juga terjadi penurunan GSH pada hati, uji korelasi antara kadar GSH darah dan hati kelompok tikus yang diberi ekstrak menunjukkan adanya korelasi yang sangat kuat ($r=0.9954$). Pemeriksaan histopatologi didapatkan multifokal nekrosis sel epitel pada hati yang diberi perlakuan hipoksia pada kelompok tikus yang tidak diberi ekstrak daun *raspberry*. Sedangkan pada kelompok tikus yang diberi ekstrak daun *raspberry* menunjukkan nekrosis yang lebih minimal. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun *raspberry* dapat berperan sebagai antioksidan dan membantu kerja GSH serta memiliki potensi sebagai anti-kanker.

Kata Kunci : Stres oksidatif, GSH , darah, hati, daun *Raspberry*

***The Effect of Raspberry Leaf Extract ((Rubus Idaeus L.) on the
Glutathione Level of Liver and Blood of Sprague Dawley Rats
Induced by Hypoxia***

ABSTRACT

Oxidative stress occurs due to increased Reactive Oxygen Species (ROS). Glutathione binds the toxic effects of ROS by using glutathione peroxidase, an enzyme that reduces hydrogen peroxide and organic peroxide including lipid peroxide. Raspberry plants can be a source of antioxidants. The purpose of this study was to determine the effect of raspberry leaf extract administration on blood GSH levels and the liver of Sprague-Dawley rats. On in-vitro examination: phytochemical test (Harbone), antioxidant capacity test (Blois), total phenolic test (Singleton and Rossi), total alkaloid test (Trivedi), toxicity test using Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), examination by in-vivo: examination of GSH levels (Ellman) and histopathological examination (HE); rats were divided into 2 groups, namely groups that were given raspberry leaf extract at a dose of 40 mg / mL for 1 times diapers and were given as much as 2 times a day for 2 weeks and who were not given raspberry leaf extract, would be given normoxia treatment, hypoxia 1 day, 7 days and 14 days. The results showed that raspberry leaf extract contained alkaloids, phenolic, anthocyanin, betacyanin, glycosides, cardio glycosides, coumarin, flavonoids, quinones, steroids, terpenoids, tannins. The total antioxidant capacity with IC50 was 96.28 µg / mL, with a total phenolic content of 811.23 µg / mL, a total alkaloid content of 72.24 µg / mL. LC50 levels of raspberry leaf extract with BSLT method 147.91 µg / mL. GSH levels decreased from the normoxia group to hypoxia for 14 days. GSH levels in the group given raspberry leaf extract was higher than the group not given raspberry leaf extract. Correlation test between blood GSH levels with liver GSH group of rats that were not given raspberry leaf extract showed no significant correlation ($p = 0.1068$), but from the graph shows a pattern that decreased GSH in blood also decreased GSH in the liver, correlation test between blood and liver GSH levels the group of rats given raspberry leaf extract showed a very strong correlation ($r = 0.9954$). The histopathological examination found multifocal epithelial cell necrosis in the liver treated with hypoxia in a group of mice that were not given raspberry leaf extract. Whereas the group of rats given raspberry leaf extract showed more minimal necrosis. It can be concluded that raspberry leaf extract can act as an antioxidant and help GSH work and has potential as an anti-cancer.

Keywords: Oxidative stress, GSH, blood, liver, Raspberry leaf

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.2.1. Pernyataan Masalah	3
1.2.2. Pertanyaan Masalah	3
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.4.1. Tujuan umum penelitian	4
1.4.2. Tujuan khusus penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Oksigen	5
2.2 Hipoksia	5
2.3 Hati.....	6
2.4 <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	8
2.5 Glutation (GSH).....	9
2.6 Tanaman <i>Raspberry</i>	11
2.7 Hewan Coba	13
2.8 Kerangka Teori.....	15
2.9 Kerangka Konsep	16
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	17
3.1 Desain Penelitian.....	17
3.2 Tempat dan waktu Penelitian	17
3.2.1 Tempat Penelitian.....	17

3.2.2 Waktu Penelitian	17
3.3 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	17
3.4 Penetapan Jumlah Hewan Coba	17
3.5 Cara Kerja Penelitian	18
3.5.1 Pengambilan Sampel.....	18
3.5.2 Identifikasi Tanaman.....	18
3.5.3 Pembuatan Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	18
3.5.4 Percobaan Fitokimia.....	18
3.5.5 Uji Kapasitas Anti Oksidan Daun <i>Raspberry</i>	20
3.6 Variabel Penelitian	28
3.7 Definisi Operasional.....	28
3.8 Instrumen Penelitian.....	29
3.9 Pengumpulan Data	29
3.10 Analisis Data	29
3.11 Alur Penelitian.....	30
BAB 4 HASIL PENELITIAN	31
4.1 Hasil Uji Fitokimia Daun <i>Raspberry</i>	31
4.2 Hasil Uji Kapasitas Antioksidan	32
4.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Absorbansi Maksimum	32
4.2.2 Kapasitas Antoksidan Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	32
4.2.3 Kapasitas Antoksidan Vitamin C	33
4.3 Hasil Uji Kadar Fenolik Total Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	34
4.4 Hasil Uji Kadar Alkaloid Total Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	36
4.5 Hasil Uji Toksisitas	36
4.6 Hasil Uji GSH Pada Hewan Coba.....	38
4.6.1 Kurva Standar GSH.....	38
4.6.2 Kadar GSH Darah Kontrol.....	38
4.6.3 Kadar GSH Darah Uji	39
4.6.4 Perbandingan Kadar GSH Darah Kontrol dan Uji.....	40
4.6.5 Kadar GSH Hati Kontrol.....	41
4.6.6 Kadar GSH Hati Uji.....	42
4.6.7 Perbandingan Kadar GSH Hati Kontrol dan Uji.....	43
4.6.8 Korelasi Darah dan Hati Kontrol	44
4.6.9 Korelasi Darah dan Hati Uji.....	45
4.7 Hasil Pemeriksaan Pada Patologi Anatomi pada Hati Tikus	46
BAB 5 PEMBAHASAN	48
5.1 Skrining Fitokimia	48
5.2 Kapasitas Antioksidan Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	48
5.3 Kadar Fenolik Total dan Kadar Alkaloid Total Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	49
5.4 Toksisitas Ekstrak Daun <i>Raspberry</i> dengan Menggunakan Metode BSLT....	49

5.5 Kadar GSH Darah dan Hati.....	50
5.6 Patologi Anatomi Hati Tikus	51
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	52
6.1 Kesimpulan	52
6.2 Saran.....	52
DAFTAR PUSTAKA.....	54
LAMPIRAN.....	58
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Tanaman Rasberi	13
Gambar 2.2	Kerangka Teori	15
Gambar 2.3	Kerangka Konsep	16
Gambar 3.1	Alur Penelitian.....	20
Gambar 4.1	Kurva Hasil Uji Kapasitas Antioksidan	33
Gambar 4.2	Kurva Persentase Inhibisi Asam Askorbat	34
Gambar 4.3	Kurva Standar Fenolik.....	34
Gambar 4.4	Kurva Standar <i>Berberine Chloride</i>	35
Gambar 4.5	Kurva Uji Toksisitas	37
Gambar 4.6	Kurva Standar GSH.....	38
Gambar 4.7	Grafik Kadar GSH Darah Kontrol.....	39
Gambar 4.8	Grafik Kadar GSH Darah Uji	39
Gambar 4.9	Grafik Perbandingan Kadar GSH Darah Kontrol dan Uji.....	40
Gambar 4.10	Grafik Kadar GSH Hati Kontrol.....	41
Gambar 4.11	Grafik Kadar GSH Hati Uji.....	42
Gambar 4.12	Grafik Perbandingan Kadar GSH Hati Kontrol dan Uji.....	43
Gambar 4.13	Kurva Regresi Linear Korelasi Kadar GSH Darah dan Hati Kontrol.....	43
Gambar 4.14	Kurva Regresi Linear Korelasi Kadar GSH Darah dan Hati Uji	44
Gambar 4.15.	Histopatologi Hati Tikus Normoksia dan Tidak Diberi Ekstrak Daun Rasberi	45
Gambar 4.16	Histopatologi Hati Tikus Hipoksia 14 Hari dan Tidak Diberi Ekstrak Daun Rasberi.	46

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	31
Tabel 4.2	Hasil Hitung Persentase Inhibisi (%) dan IC ₅₀	32
Tabel 4.3	Konsentrasi, Absorbansi, dan Persen Inhibisi vitamin C.....	33
Tabel 4.4	Kadar Fenolik Ekstrak Daun <i>Raspberry</i>	35
Tabel 4.5	Hasil Absorbansi, Rata-rata Absorbansi, dan Kadar Alkaloid Total Ekstrak Daun Rasberi	36
Tabel 4.6	Angka Mortalitas (%) dan LC ₅₀ Berdasarkan Konsentrasi Ekstrak Daun Rasberi.....	37

DAFTAR SINGKATAN

AlCl ₃	: <i>Aluminium chloride</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BSLT	: <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>
DFX	: <i>Desferroxamine</i>
DMSO	: <i>Dimethyl sulfoxide</i>
DPPH	: <i>1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl</i>
DTNB	: <i>5,5'- Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetraacetyl Acid</i>
FeCl ₃	: <i>Iron chloride</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GLUT 1	: <i>Glucose Transporter Protein Type 1</i>
H ₂ SO ₄	: <i>Sulfuric acid</i>
HCL	: <i>Hydrogen chloride</i>
KH ₂ PO ₄	: <i>Potassium dihydrogen phosphate</i>
LC50	: <i>Lethal Concentration 50</i>
LDHA	: <i>Lactate dehydrogenase A</i>
LIPI	: <i>Lembaga Ilmu Penelitian Indonesia</i>
NaCl	: <i>Sodium chloride</i>
Na ₂ CO ₃	: <i>Sodium Carbonate</i>
Na ₂ HPO ₄	: <i>Disodium hydrogen phosphate</i>
NaNO ₂	: <i>Sodium nitrite</i>
NaOH	: <i>Sodium hidroksida</i>
NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
O ₂	: <i>Oksigen</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDK-1	: <i>Pyruvate Dehydrogenase Kinase</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TAC	: <i>Triocholeuroacetic Acid</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar Persetujuan Etik	58
Lampiran 2	Identifikasi LIPI Daun <i>Raspberry</i>	59
Lampiran 3	Pembuatan Ekstrak Daun Rasberi	60
Lampiran 4	Fitokimia.....	62
Lampiran 5	Regresi Linear Larutan Uji DPPH.....	69
Lampiran 6	Regresi Linear Larutan Pembanding (Vitamin C).....	70
Lampiran 7	Konsentrasi dan Absorbansi Larutan Standar Tanin	71
Lampiran 8	Konsentrasi dan Absorbansi Larutan <i>Standar Berberine Chloride</i>	72
Lampiran 9	Regresi Linear Uji Toksisitas Ekstrak Daun Rasberi	73
Lampiran 10	Uji Statistik.....	74