

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
STROBERI (*FRAGARIA VESCA* L) TERHADAP
KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DARAH
DAN OTAK TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* YANG
DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



disusun oleh:

**ELIZABETH NOVIA
405160087**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA
2019**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
STROBERI (*FRAGARIA VESCA* L) TERHADAP
KADAR MALONDIALDEHID (MDA) DARAH
DAN OTAK TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* YANG
DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



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

**ELIZABETH NOVIA
405160087**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA
2019**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Elizabeth Novia

NIM : 405160087

Dengan ini menyatakan, menjamin bahwa skripsi yang diserahkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, berjudul :

“Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Stroberi (*Fragaria vesca* L) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Darah dan Otak Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi Hipoksia”

merupakan hasil karya sendiri, semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan tidak melanggar ketentuan plagiarisme dan otoplagiarisme.

Saya menyatakan dan memahami adanya larangan plagiarisme dan otoplagiarisme dan dapat menerima segala konsekuensi jika melakukan pelanggaran menurut ketentuan peraturan perundang-undangan dan peraturan lain yang berlaku di lingkungan Universitas Tarumanagara.

Pernyataan ini dibuat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Jakarta, 27 Juni 2019

Materai

Elizabeth Novia

405160087

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Elizabeth Novia

NIM : 405160087

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Stroberi (*Fragaria vesca* L) terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Darah dan Otak Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi Hipoksia

dinyatakan telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian prasyarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Sarjana Kedokteran (S.ked) Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

Pembimbing : dr. Shirley Gunawan, Sp. FK ()

DEWAN PENGUJI

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

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

Penguji 2 : dr. Shirley Gunawan, Sp. FK ()

Mengetahui, :

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

Ditetapkan di

Jakarta, 27 Juni 2019

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 penulis 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. Dr. dr. Meilani Kumala, M.S., Sp. GK(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara
2. dr. Shirley Gunawan, Sp.FK selaku pembimbing.
3. Prof. Dr. dr. Frans Ferdinal, MS selaku kepala Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Universitas Tarumanagara.
4. dr. David Limanan M.Biomed selaku staf Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Universitas Tarumanagara.
5. Ibu Eny Yulianti SE selaku staf Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Universitas Tarumanagara.
6. Orang tua dan keluarga yang selalu memberi dukungan.
7. Olivia Margaretha, Joshua, Citra, Atarit, Farizky dan seluruh teman-teman yang ikut mengambil peran dalam penelitian ini.
8. Gisela Winata, Angelica Gunadi, Vanessa Irene, teman-teman dan sahabat yang telah memberi dukungan.
9. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu.

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

Jakarta, 27 Juli 2019

Penulis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Elizabeth Novia

NIM : 405150087

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk mempublikasikan karya ilmiah saya yang berjudul:

“Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Stroberi (*Fragaria vesca* L) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Darah dan Otak Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi Hipoksia”

dengan mencantumkan nama Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Jakarta, 27 Juli 2019

Penulis

Elizabeth Novia

405160087

ABSTRACT

The brain is one of organs that susceptible of oxidative stress because of its high oxygen demand. Uncontrolled oxidative stress can lead to lipid peroxidation that produces malondialdehyde (MDA) as the end product. Peroxidation lipid is inhibited by antioxidant that contain in strawberry leaves (Fragaria vesca L). The purpose of this experiment is to identify the impact of strawberry leaves against stress oxidative in the brain's MDA levels of Sprague Dawley mice after induced by hypoxia. This research was consisting of in-vitro as well as in-vivo. In vitro studies are qualitative and quantitative such as DPPH (Blois), phenolic (Singleton and Rossi), alkaloid (Trivedi et al), BSLT (Meyer). In-vitro studies using 32 mice and classified into four groups, normoxia and hypoxia (10% O₂, 90% N₂) in 1, 7 and 14 days. Each group was divided into 2 subgroups which one group was given the strawberry leaves extract (400 mg/kgBB/14 days) and the other was not. Evaluation of these studies was done by measuring the level of MDA (Wills E.D) and histopathology (HE, 100x) changes in neuron of mice. Qualitative study show positive result in anthocyanin, betacyanin, cardio glycosides, coumarin, flavonoid, glicosides, phenol, quinones, steroids and terpenoids. Quantitative study of Fragaria vesca L leaves in DPPH has IC₅₀ 128.193 µg/mL, phenolic 508.493 µg/L, alkaloid 29.679 µg/L and LC₅₀ 21.605 µg/mL .There is significant increase (Mann Whitney, p<0.05) of brain and blood MDA level of hypoxia when compared to normoxia group. MDA level in tested group (given the extract) are lower than controlled group (was not given the extract). There is an increase in MDA's brain and followed by MDA level of blood in controlled and tested group. Brain histopathology of hypoxia 14 days group in controlled group showed anoxia neuron and tested group showed oedema. From this experiment, extract Fragaria vesca L potentially acts as an antioxidant and anti-carcinogenic substances.

Keyword : Fragaria vesca L, Malondialdehyde (MDA), oxidative stress, Brain

ABSTRAK

Otak adalah salah satu organ yang sangat rentan terhadap stres oksidatif karena tingginya kebutuhan oksigen. Salah satu pencetus stres oksidatif yaitu keadaan hipoksia. Stres oksidatif dapat menyebabkan peroksidasi lipid dengan produk akhirnya berupa malondialdehida (MDA). Untuk menghambat peroksidasi lipid, diperlukan antioksidan yang dapat berasal dari daun stroberi (*Fragaria vesca* L). Tujuan dari penelitian ini mengetahui pengaruh ekstrak daun stroberi terhadap kadar MDA setelah diinduksi hipoksia pada otak tikus *Sprague Dawley*. Penelitian ini dilakukan secara *in-vitro* maupun *in-vivo*. Uji *in-vitro*: uji fitokimia, pemeriksaan DPPH (Blois), fenolik (Singleton dan Rossi), alkaloid (Trivedi et al), BSLT (Meyer). Uji *in-vivo* dilakukan pada 32 ekor tikus yang dibagi 4 kelompok perlakuan yaitu normoksia, hipoksia (10% O₂, 90% N₂) dengan durasi 1, 7 dan 14 hari. Tiap kelompok dibagi menjadi 2 sub kelompok, yang diberi ekstrak (400 mg/kgBB/hari, 14 hari) dan tidak diberi ekstrak. Evaluasi dilakukan pemeriksaan kadar MDA (Wills E.D) dan histopatologi otak tikus (HE, 100x). Hasil uji fitokimia didapatkan hasil positif antosianin, betasianin, kardio glikosida, komarin, flavonoid, glikosida, fenol, kuinon, steroid dan terpenoid. Uji DPPH nilai IC₅₀ 128.193 µg/mL, kadar fenolik 508.493 µg/L, alkaloid 29.679 µg/L dan uji toksisitas nilai LC₅₀ 21.605 µg/mL. Terdapat peningkatan bermakna kadar MDA (Mann Whitney, $p < 0.05$) pada darah dan otak pada kelompok hipoksia dibandingkan dengan normoksia. Kadar MDA kelompok yang diberi ekstrak lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi. Terdapat pola peningkatan kadar MDA otak yang diikuti dengan peningkatan kadar MDA darah pada kelompok yang diberi maupun tidak. Pemeriksaan histopatologi otak tikus pada kelompok yang tidak diberi ekstrak menunjukkan gambaran anoksia neuron sedangkan kelompok yang diberi ekstrak tampak edema neuron. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun stroberi berpotensi sebagai antioksidan dan antikanker.

Kata kunci : *Fragaria vesca* L, Malondialdehid (MDA), stres oksidatif, Otak

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ..	v
ABSTRACT	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Hipotesis penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat penelitian	5
2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit neurodegeneratif	6
2.2 Oksigen	6
2.3 Hipoksia	7
2.4 <i>Reactive Oxygen Species</i> dan Stres oksidatif	8
2.5 Peroksidasi Lipid dan Malondialdehid.....	11
2.6 Antioksidan	13
2.7 Daun Stroberi	14
2.8 Metabolit sekunder.....	16
2.9 Metode Ekstraksi	17
2.10 Studi <i>in vivo</i> pada hewan.....	18
2.11 Kerangka teori	21
2.12 Kerangka konsep	22
3. METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Disain penelitian.....	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.4 Perkiraan Besar Sampel	23
3.5 Cara Kerja Penelitian	24
3.5.1 Pengumpulan Bahan Sampel Daun Stroberi	24
3.5.2 Identifikasi Sampel Tumbuhan	24

3.5.3	Pengolahan dan Ekstraksi Sampel	24
3.5.4	Uji Fitokimia	25
3.5.5	Uji Kapasitas Total Antioksidan (DPPH)	27
3.5.6	Uji Kapasitas Total DPPH terhadap Vitamin C	28
3.5.7	Uji <i>Total Phenolic Content</i> (TPC)	28
3.5.8	Uji <i>Total Alkaloid Content</i> (TAC)	29
3.5.9	Uji Toksisitas BSLT Daun Stroberi	30
3.5.10	Pembuatan Bahan Cekok Dari Ekstrak Daun Stroberi	31
3.5.11	Perlakuan Hipoksia Pada Hewan Coba	31
3.5.12	Pencekakan Hewan Coba	31
3.5.13	Pembedahan Hewan coba	32
3.5.14	Homogenat dan Lisat Darah.....	32
3.5.15	Pengukuran Kadar MDA dengan Metode Wills E.D.....	33
3.5.16	Pemeriksaan Patologi Anatomi Otak	34
3.6	Keterangan Lolos Kaji Etik.....	35
3.7	Variabel Penelitian	36
3.7.1	Variabel Bebas	36
3.7.2	Variabel Tergantung.....	36
3.7.3	Variabel Antara	36
3.8	Definisi Operasional	36
3.8.1	Malondialdehida.....	36
3.8.2	Hipoksia	36
3.10	Instrumen Penelitian.....	37
3.10.1	Alat Penelitian	37
3.10.2	Bahan Penelitian	37
3.11	Analisa data.....	37
3.12	Alur Penelitian	38
4.	HASIL PENELITIAN	39
4.1	Hasil Uji Fitokimia	39
4.2	Hasil Uji Kapasitas Total Antioksidan (DPPH).....	39
4.3	Hasil Uji <i>Total Phenolic Content</i> (TPC).....	41
4.4	Hasil Uji <i>Total Alkaloid Content</i> (TAC)	42
4.5	Hasil Uji Toksisitas BSLT Daun Stroberi.....	43
4.6	Hasil Uji pada Hewan Coba	44
4.6.1	Standar MDA	44
4.6.2	Kadar MDA Darah Kelompok Kontrol.....	45
4.6.3	Kadar MDA Darah Kelomok Uji.....	45
4.6.4	Perbandingan Kadar MDA Darah Kontrol dan Uji	46
4.6.5	Kadar MDA Otak Kelompok Kontrol	47
4.6.6	Kadar MDA Otak Kelompok Uji.....	47
4.6.7	Perbandingan Kadar MDA Otak Komtrol dan Uji	48
4.6.8	Hasil Korelasi MDA Otak dan Hewan Coba	49

4.7 Hasil Pemeriksaan Patologi Anatomi Otak Hewan Coba	50
5. PEMBAHASAN.....	51
5.1 Pembahasan Hasil Uji Fitokomia.....	51
5.2 Pembahasan Hasil Uji Kapasitas Total Antioksidan (DPPH).....	51
5.3 Pembahasan Hasil Uji Fenolik dan Alkaloid	52
5.4 Pembahasan Hasil Uji Toksisitas BSLT Daun Stroberi.....	52
5.5 Pembahasan Hasil Uji MDA pada Hewan Coba.....	53
5.6 Pembahasan Hasil Patologi Anatomi pada Hewan Coba.....	54
5.7 Keterbatasan Penulis	55
KESIMPULAN DAN SARAN	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Tipe dari mekanisme kerja antioksidan	14
Tabel 2.2	Komponen bioaktif <i>Fragaria vesca</i> L serta manfaatnya	16
Tabel 4.1	Hasil Analisa Fitokimia	39
Tabel 4.2	Nilai Konsentrasi,Absorbansi,% Inhibisi, IC ₅₀ Vitamin C	40
Tabel 4.3	Nilai Konsentrasi,Absorbansi,% inhibisi, IC ₅₀ Uji DPPH	40
Tabel 4.4	Konsentrasi dan Absorbansi Larutan Standar Tanin.....	41
Tabel 4.5	Nilai Absorbansi, Rata-rata Absorbansi dan Kadar Fenolik.....	42
Tabel 4.6	Nilai Absorbansi Standar Berberin sesuai Konsentrasi	42
Tabel 4.7	Nilai Absorbansi, Rata-rata Absorbansi dan Kadar Alkaloid	43
Tabel 4.8	Hasil Uji Toksisitas BSLT Daun Stroberi.....	43
Tabel 4.9	Hasil Absorbansi Standar MDA.....	44
Tabel 4.10	Kadar MDA Darah Kelompok Kontrol.....	45
Tabel 4.11	Kadar MDA Darah Kelompok Uji	45
Tabel 4.12	Perbandingan Kadar MDA Darah Kelompok Uji dan Kontrol.....	46
Tabel 4.13	Hasil Kadar MDA Otak Kelompok Kontrol	46
Tabel 4.14	Hasil Kadar MDA Otak Kelompok Uji	47
Tabel 4.15	Perbandingan Kadar MDA Otak Kelompok Uji dan Kontrol.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema pembentukan MDA dari biosintesis PUFA.....	12
Gambar 2.2	Pohon stroberi	15
Gambar 2.3	Kerangka Teori.....	21
Gambar 2.4	Kerangka Konsep	22
Gambar 3.1	Alur Penelitian	39
Gambar 4.1	Kurva Kapasitas Total Antioksidan Asam Askorbat	40
Gambar 4.2	Kurva Kapasitas Total Antioksidan DPPH	41
Gambar 4.3	Kurva Standar Tanin	41
Gambar 4.4	Kurva Standar Berberin.....	42
Gambar 4.5	Kurva Toksisitas Ekstrak Daun Stroberi	44
Gambar 4.6	Kurva Standar MDA	44
Gambar 4.7	Kadar MDA Darah Kelompok Kontrol.....	45
Gambar 4.8	Kadar MDA Darah Kelompok Uji	46
Gambar 4.9	Perbandingan Kadar MDA Darah Kontrol dan Uji.....	46
Gambar 4.10	Kadar MDA Otak Kelompok Kontrol.....	47
Gambar 4.11	Kadar MDA Otak Kelompok Uji	47
Gambar 4.12	Perbandingan Kadar MDA Otak Kontrol dan Uji.....	48
Gambar 4.13	Korelasi Kadar MDA Darah dan Otak Kelompok Kontrol	49
Gambar 4.14	Korelasi Kadar MDA Darah dan Otak Kelompok Uji.....	49
Gambar 4.15	Sediaan PA otak tikus kontrol.....	50
Gambar 4.16	Sediaan PA otak tikus uji hipoksia 14 hari	50

DAFTAR SINGKATAN

AGEs	=	<i>Advanced glycation end products</i>
ATP	=	<i>Adenosine Triphosphate</i>
BSLT	=	<i>Brine Shrimp Lethality Test</i>
Cu ²⁺	=	Tembaga (II)
DPPH	=	<i>1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl</i>
EDTA	=	<i>Asam etilenadiaminatetraasetat</i>
Fe ²⁺	=	Ferro
Fe ³⁺	=	Ferri
FeCl ³⁺	=	Besi(III) klorida
H ₂ O ₂	=	Hidrogen Peroksida
HIF-1 α	=	<i>Hypoxia Inducible Factor - 1α</i>
HE	=	<i>Hematoxylin eosin</i>
IC ₅₀	=	<i>Inhibitory Concentration</i>
LC ₅₀	=	<i>Lethal Concentration</i>
LDL	=	<i>Low density Lipoprotein</i>
MDA	=	Malondialdehid
NADPH	=	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NaOH	=	Natrium hidroksida
Na ₂ CO ₃	=	Natrium karbonat
NO	=	Nitrit oksida
O ₂	=	Oksigen
ORAC	=	<i>Oxygen Radical Absorbance Capacity</i>
PA	=	Patologi Anatomi
PBS	=	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
pH	=	<i>Power of Hydrogen</i>
PUFA	=	<i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
ROS	=	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	=	<i>Superoxide Dismutase</i>
TAC	=	<i>Total Alkaloid Content</i>
TBA	=	<i>Thiobarbituric Acid</i>
TCA	=	<i>Trichloroacetic Acid</i>
TEP	=	<i>1,1,3,3-tetraethoxypropane</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Identifikasi Spesies Daun Stroberi Dari LIPI	63
Lampiran 2	Persetujuan Etik Penelitian	62
Lampiran 3	Pembuatan Ekstrak Daun Stroberi (<i>Fragaria vesca</i> L).....	65
Lampiran 4	Uji Fitokimia Ekstrak Daun Stroberi (<i>Fragaria vesca</i> L).....	66
Lampiran 5	Uji DPPH, <i>Total Phenolic Content</i> (TPC), BSLT	66
Lampiran 6	Dokumentasi di Laboratorium & Alat yang digunakan	68
Lampiran 7	Hasil Regresi linier Vitamin C dan DPPH serta Absorbansi.....	69
Lampiran 8	Tabel Konsentrasi dan Absorbansi Larutan Standar Tanin dan Tabel Regresi Linier Standar Tanin	71
Lampiran 9	Tabel Konsentrasi dan Absorbansi Larutan Standar Berberin dan Regresi Linier Standar Berberin	72
Lampiran 10	Tabel Pengaruh Ekstrak Daun Stroberi terhadap Larva <i>A. Salina</i> dan Tabel Regresi Linear Uji BSLT Daun Stroberi	73
Lampiran 11	Tabel Kadar dan Rerata Absorbansi Standar MDA dan Tabel Regresi Linier Standar MDA.....	74
Lampiran 12	Tabel Hasil Absorbansi dan Rerata Absorbansi MDA Otak	75
Lampiran 13	Tabel Hasil Absorbansi dan Kadar MDA Darah.....	77
Lampiran 14	Uji Statistik Kadar MDA Otak dan Darah.....	79
Lampiran 15	Uji Korelasi <i>Pearson</i> Kadar MDA Otak dan Darah Kontrol	80
Lampiran 16	Uji Korelasi <i>Pearson</i> Kadar MDA Otak dan Darah Uji.....	81