

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
RASBERI TERHADAP KADAR MDA PARU
TIKUS *SPRAGUE-DAWLEY* YANG
DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



Disusun Oleh

**YOVITA ALDILA NURMAULIDA
405160106**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA
2019**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN
RASBERI TERHADAP KADAR MDA PARU
TIKUS SPRAGUE-DAWLEY YANG
DIINDUKSI HIPOKSIA**

SKRIPSI



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

YOVITA ALDILA NURMAULIDA
405160106

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TARUMANAGARA
JAKARTA
2019

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya, Yovita Aldila Nurmaulida, NIM : 405160106

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

“Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Rasberi Terhadap Kadar MDA Paru 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 otoplagliarisme.

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

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

Jakarta, 17 Juni 2019

Yovita Aldila Nurmaulida
405160106

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Yovita Aldila Nurmaulida

NIM : 405160106

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Rasberi Terhadap Kadar

MDA Paru Tikus *Sprague-Dawley* yang Diinduksi Hipoksia

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Dra. Helmi, MSc ()

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

Pengaji 1 : dr. Kumala Dewi Darmawati, M.M ()

Pengaji 2 : Dr. Dra. Helmi, MSc ()

Mengetahui,

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

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 9 Juli 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 maupun dalam penulisan skripsi. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih kepada beberapa pihak yang telah mendukung keberhasilan penyusunan skripsi ini.

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada :

1. Dr. Dra. Helmi, MSc selaku pembimbing
2. Prof. Dr. dr Frans Ferdinal, MS selaku kepala bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Universitas Tarumanagara
3. Ibu Eny Yulianti SE selaku staff Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Universitas Tarumanagara
4. Orang tua dan keluarga yang telah memberi dukungan dan selalu memotivasi dalam penggerjaan skripsi
5. Dimas Rizky Aprianto dan keluarga yang selalu memberi dukungan dan menemani dalam proses penulisan skripsi dengan sebaik-baiknya
6. Trisha Samara, Nia Sarah Salsabila, Nada Soraya, Indri, Velda Claresta, dan Nadira paramita selaku sahabat yang selalu memotivasi untuk menyelesaikan skripsi dengan sebaik-baiknya

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

Jakarta, 17 Juni 2019
Penulis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Yovita Aldila Nurmaulida
NIM : 405160106
Program Studi : S1 Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

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

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Rasberi Terhadap Kadar MDA Paru Tikus *Sprague-Dawley* yang Diinduksi Hipoksia serta mencantumkan nama Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 17 Juni 2019

Yang menyatakan,

Yovita Aldila N
405160106

ABSTRACT

Oxygen plays an important role in maintaining survival. Hypoxia is a condition not meeting the needs of insufficient oxygen in the body due to deficiency of oxygen. In the condition of hypoxia, there is increasing of ROS (Reactive oxygen species) by mitochondria resulting in lipid peroxidation process that produces malondialdehyde (MDA). Oxidative stress in lungs organ can cause bronchial asthma, COPD, and lung cancer. ROS can be neutralized with antioxidants, one of which is Rubus idaeus L. This research has been conducted in vitro test include phytochemical tests, phenolic and alkaloid levels test, antioxidant capacity test, and toxicity test. In vivo test 32 rat samples were determined by Federer's formula and divided into 2 groups given extract of raspberry leaves and not given the extract of raspberry leaves. Each group had 4 sub-groups with different treatment types, ie normoxia, 1-day hypoxia, 7-days hypoxia and 14-days hypoxia. Examination of blood and lung MDA levels by Wills E.D. method and lung histopathology with 40 and 100 times magnification objective have also been conducted. The result of phytochemical test gains positive, phenolic 1137,39 µg/mL, alkaloid 723,03 µg/mL, IC₅₀ 96,28 µg/mL, and LC₅₀ 147,910 µg/mL. There is a meaningful increase ($p<0,05$) MDA level on blood and lungs of Sprague-Dawley rat induced hypoxia 1, 7 and 14 days compared with normoxia in all groups. Those not given extract of raspberry leaves have higher MDA level. There is a meaningful correlation between the damage of lungs and blood of the rat given and not given extract raspberry leaves. Histopathology of lungs induced hypoxia for 14 days and not given extract of raspberry leaves shows lungs with pneumonia and peribronchitis whereas the ones given the extract shows minimal detriment. In conclusion, raspberry leaves have antioxidant to neutralize oxidative stress that occurs due to hypoxia induction.

Key words : Hypoxia, Oxidative Stress, Lung, Malondialdehyde (MDA), Raspberry leaf.

ABSTRAK

Oksigen diperlukan untuk mempertahankan kelangsungan hidup. Hipoksia adalah kondisi dimana tidak tercukupinya kebutuhan oksigen di dalam tubuh. Pada kondisi hipoksia, terdapat peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) di mitokondria yang mengakibatkan proses peroksidasi lipid yang menghasilkan malondialdehid (MDA). Stres oksidatif pada organ paru dapat menyebabkan asma bronkial, PPOK, dan kanker paru-paru. ROS dapat dinetralalkan dengan antioksidan, salah satunya adalah *Rubus idaeus* L. Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* meliputi uji fitokimia, uji kadar fenolik total dan alkaloid total, uji kapasitas antioksidan, dan uji toksisitas. Uji *in vivo* dengan tikus *Sprague-Dawley* sejumlah 32 tikus yang ditentukan dengan rumus Federer dan tikus dibagi menjadi kelompok yang diberi ekstrak daun rasberi dan tidak diberi ekstrak daun rasberi. Setiap kelompok memiliki 4 sub-kelompok dengan jenis perawatan yang berbeda, yaitu normoksia, hipoksia 1 hari, hipoksia 7 hari dan hipoksia 14 hari. Dilakukan pemeriksaan kadar MDA darah dan paru dengan metode Wills E.D dan pemeriksaan histopatologi paru dengan pembesaran objektif 40 dan 100 kali. Pada uji fitokimia ekstrak daun rasberi didapatkan hasil yang positif dimana kadar fenolik 1137,39 µg/mL, alkaloid 723,03 µg/mL, IC₅₀ 96,28 µg/mL, LC₅₀ 147,910 µg/mL. Terdapat peningkatan kadar MDA yang signifikan ($p<0,05$) pada darah dan paru tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi hipoksia 1, 7 dan 14 hari dibandingkan dengan yang normoksia pada semua kelompok. Kelompok yang tidak diberi ekstrak daun rasberi memiliki kadar MDA yang lebih tinggi. Terdapat korelasi bermakna antara kerusakan darah dan paru tikus yang diberi maupun tidak diberi ekstrak daun rasberi. Histopatologi paru yang diinduksi hipoksia dan tidak diberi ekstrak daun rasberi menunjukkan paru mengalami pneumonia dan peribronkiolitis sedangkan yang diberi ekstrak kerusakannya minimal. Dapat disimpulkan bahwa daun rasberi memiliki efek antioksidan yang dapat menetralkan stres oksidatif yang terjadi akibat induksi hipoksia.

Kata kunci: *Hipoksia, Stres Oksidatif, Paru-paru, Malondialdehyde (MDA), daun Rasberi.*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
HALAMAN PERTANYAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA	
ILMIAH	v
ABSTRACT.....	vi
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Penelusuran Literatur	6
2.2 Hipoksia	6
2.3 Radikal Bebas dan Stres Oksidatif	7
2.4 Rasberi.....	9
2.5 Ekstraksi.....	10
2.6 Pelarut	12
2.7 Fitokimia	13
2.8 Antioksidan	14
2.9 Toksisitas.....	15
2.10 Paru-paru	15
2.11 Hewan Coba.....	16
2.12 Malondialdehid (MDA)	17
2.13 Kerangka Teori.....	19
2.14 Kerangka Konsep	20
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN.....	21
3.1 Desain Penelitian.....	21
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	21
3.3 Perkiraan Besar Sampel	22

3.4 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	22
3.5 Cara Kerja Penelitian	22
3.5.1 Pengambilan sampel.....	22
3.5.2 Identifikasi Sampel Daun Rasberi.....	22
3.5.3 Pembuatan Ekstrak Daun Rasberi.....	22
3.5.4 Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Rasberi	23
3.5.5 Pengukuran Kapasitas Antioksidan.....	25
3.5.6 Pengukuran Kadar Total Alkaloid Konten.....	27
3.5.7 Standard Fenolik Tannin.....	27
3.5.8 Uji Toksisitas	28
3.5.9 Persiapan <i>Chamber</i> dan Tikus	29
3.5.10 Proses Hipoksia.....	29
3.5.11 Pencekikan	29
3.5.12 Pengambilan Sampel Paru dan Darah.....	30
3.5.13 Pembuatan Homogenat	30
3.5.14 Pembuatan Lisat Darah	31
3.5.15 Pengukuran Kadar MDA.....	31
3.5.16 Pembuatan Sediaan PA	32
3.6 Variabel Penelitian.....	33
3.6.1 Variabel Bebas	33
3.6.2 Variabel Antara	34
3.6.2 Variabel Tergantung.	34
3.7 Definisi Operasional.....	34
3.7.1 Hipoksia	34
3.7.2 Malondialdehid	34
3.8 Instrumen Penelitian.....	34
3.8.1 Alat.....	34
3.8.2 Bahan.....	35
3.9 Analisis Data	35
3.10 Alur Penelitian	36
3.13 Jadwal Penelitian.....	35
4. HASIL PENELITIAN	37
4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Daun Rasberi.....	37
4.2 Hasil Kapasitas Antioksidan	37
4.3 Hasil Pengukuran Fenolik Total.....	40
4.4 Hasil Pengukuran Kadar Alkaloid Total	41
4.5 Hasil Uji Toksisitas	42
4.6 Hasil Pengukuran MDA Hewan Coba	43
4.7 Pemeriksaan Histopatologi Organ Paru	51
5. PEMBAHASAN	53
5.1 Uji Fitokimia.....	53
5.2 Hasil Kapasitas Antioksidan.....	53

5.3 Uji Toksisitas.....	54
5.4 Kadar MDA Paru dan Darah.....	54
5.5 Pemeriksaan Patologi Anatomi Organ Paru.....	55
5.6 Keterbatasan Penulis.....	55
6. KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
6.1 Kesimpulan	57
6.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia.....	37
Tabel 4.2 Konsentrasi, Absorbansi, Persen Inhibisi, dan IC ₅₀ pada ekstrak daun rasberi.....	38
Tabel 4.3 Konsentrasi, Absorbansi, Persen inhibisi, dan IC ₅₀ pada Vitamin C	39
Tabel 4.4 Kadar Fenolik Total Ekstrak Daun Rasberi	41
Tabel 4.5 Hasil Absorbansi dan Kadar Alkaloid Total.....	42
Tabel 4.6 Pengaruh Konsenstrasi Ekstrak Rasberi terhadap Larva <i>A. salina</i> ..	42
Tabel 4.7 LC ₅₀ dan Angka Mortalitas Konsentrasi Ekstrak Rasberi	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Rasberi.....	9
Gambar 2.2 Klasifikasi Fitokimia	13
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	19
Gambar 2.4 Kerangka Konsep	20
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	36
Gambar 4.1 Kurva Persentase Inhibisi Ekstrak Daun Rasberi.....	38
Gambar 4.2 Kurva Persentase Inhibisi Asam Askorbat.....	39
Gambar 4.3 Kurva Standar Tanin	40
Gambar 4.4 Kurva Standar <i>Berberine Chloride</i>	41
Gambar 4.5 Angka Mortalitas Terhadap Konsentrasi Sampel.....	43
Gambar 4.6 Kurva Standar MDA	44
Gambar 4.7 Kadar MDA Darah Hewan Coba yang Tidak Diberi Cekokan	44
Gambar 4.8 Kadar MDA Hewan Coba yang Diberi Cekokan.....	45
Gambar 4.9 Perbandingan Kadar MDA Darah Hewan Coba yang Tidak Diberi Cekokan dan Diberi Cekokan	46
Gambar 4.10 Kadar MDA Paru Hewan Coba Kelompok yang Tidak Diberi Cekokan.....	47
Gambar 4.11 Kadar MDA Paru Hewan Coba yang Diberi Cekokan	48
Gambar 4.12 Perbandingan Kadar MDA Paru Hewan Coba yang Tidak Diberi Cekokan dan Diberi Cekokan	49
Gambar 4.13 Kurva Korelasi Kadar MDA Darah dan Kadar MDA Paru Kelompok Tikus yang Tidak Diberi Cekokan	50
Gambar 4.14 Kurva Korelasi Kadar MDA Darah dan Kadar MDA Paru Kelompok Tikus yang Diberi Cekokan.....	50
Gambar 4.15 Pemeriksaan Histopatologi Paru Tikus Kontrol Hipoksia 14 Hari	51
Gambar 4.16 Pemeriksaan Histopatologi Paru Tikus Uji Hipoksia 14 Hari.....	52

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 – Lembar Persetujuan Etik untuk	
Hewan.....	
63	
LAMPIRAN 2 – Identifikasi Tanaman	
64	
LAMPIRAN 3 – Tanaman Rasberi.....	
65	
LAMPIRAN 4 – Hasil Uji In Vitro	
.....	
66	
LAMPIRAN 5 – Pembuatan Ekstrak Daun	
Rasberi.....	
70	
LAMPIRAN 6 – Proses Hipoksia dan Pembedahan Tikus <i>Sprague-Dawley</i>	
72	
LAMPIRAN 7 – Tabel Regresi Linear Kapasitas Antioksidan Larutan Vitamin C	
73	
LAMPIRAN 8 – Tabel Regresi Linear Kapasitas Antioksidan Ekstrak Daun	
Rasberi.....	
74	
LAMPIRAN 9 – Tabel Regresi Linear Kadar Fenolik	
Total.....	
75	
LAMPIRAN 10 – Hasil Pengukuran Fenolik	
Total.....	
76	
LAMPIRAN 11 – Tabel Regresi Linear Pengukuran Total Alkaloid Konten	
77	
LAMPIRAN 12 – Hasil Pengukuran Total Alkaloid	
Konten	
78	

LAMPIRAN 13 – Tabel	Regresi	Linear
Toksisitas.....		
79		
LAMPIRAN 14 – Tabel	Regresi	Linear
MDA.....		Standar
80		
LAMPIRAN 15 – Absorbansi		Standar
MDA.....		
81		
LAMPIRAN 16 – Tabel	Absorbansi	dan Kadar MDA Darah
Kontrol.....		
82		
LAMPIRAN 17 – Tabel	Absorbansi	dan Kadar MDA Darah
Uji.....		
83		
LAMPIRAN 18 – Tabel	Absorbansi	dan Kadar MDA Paru
Uji.....		
84		
LAMPIRAN 19 – Tabel	Absorbansi	dan Kadar MDA Paru
Kontrol.....		
85		
LAMPIRAN 20 – Perbandingan Kadar MDA Darah Kontrol Normoksia –		
1		
Hari		
86		
LAMPIRAN 21 – Perbandingan Kadar MDA Darah Kontrol Normoksia –		
7		
Hari		
87		
LAMPIRAN 22 – Perbandingan Kadar MDA Darah Kontrol Normoksia –		
14		
Hari		
88		
LAMPIRAN 23 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji Normoksia – 1		
Hari		
89		
LAMPIRAN 24 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji Normoksia – 7		
Hari		
90		
LAMPIRAN 25 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji Normoksia – 14		
Hari		
91		

LAMPIRAN 26 – Perbandingan Kadar MDA Paru Kontrol Normoksia – 1 Hari	92
LAMPIRAN 27 – Perbandingan Kadar MDA Paru Kontrol Normoksia – 7 Hari	93
LAMPIRAN 28 – Perbandingan Kadar MDA Paru Kontrol Normoksia – 14 Hari	94
LAMPIRAN 29 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji Normoksia – 1 Hari	95
LAMPIRAN 30 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji Normoksia – 7 Hari	96
LAMPIRAN 31 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji Normoksia – 14 Hari	97
LAMPIRAN 32 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji dan Kontrol Normoksia	98
LAMPIRAN 33 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji dan Kontrol Hipoksia Hari	99
LAMPIRAN 34 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji dan Kontrol Hipoksia Hari	100
LAMPIRAN 35 – Perbandingan Kadar MDA Darah Uji dan Kontrol Hipoksia Hari	101
LAMPIRAN 36 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji dan Kontrol Normoksia	102
LAMPIRAN 37 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji dan Kontrol Hipoksia Hari	103

103	
LAMPIRAN 38 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji dan Kontrol Hipoksia	7 Hari
104	
LAMPIRAN 39 – Perbandingan Kadar MDA Paru Uji dan Kontrol Hipoksia	14 Hari
105	
LAMPIRAN 40 – Korelasi Kadar MDA Darah dan Paru Kontrol	
106	
LAMPIRAN 41 – Korelasi Kadar MDA Darah dan Paru Uji	
107	
DAFTAR	RIWAYAT
HIDUP	
108	

DAFTAR SINGKATAN

4HNE	<i>4-hydroxynonenal</i>
AlCl ₃	Aluminium klorida
ATP	Adenosin Trifosfat
BSLT	<i>Brine Shrimp Lethality Test</i>
CO ₂	Karbondioksida
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPPH	<i>2,2-difenil-1-pikrilhidrazil</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
GSH	Glutation
H	Hidrogen
H ₂ O ₂	Hidrogen Peroksidase
H ₂ SO ₄	Asam Sulfat
HCO ₃	Bikarbonat
HCl	<i>Asam hidroklorida</i>
HE	Helium
HE	<i>Hematoxylin-Eosin</i>
HOCl	Asam Hipoklorit
IC ₅₀	<i>Inhibitory Concentration</i>
Kr	Kripton
LC ₅₀	<i>Lethal Concentration</i>
LOOH	<i>Lipid Hydroperoksidase</i>
MDA	Malondialdehid
Mn	Mangan
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic acid</i>
N ₂	Nitrogen
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NaNO ₃	Sodium Nitrat
NaOH	Sodium Hidroksida
Ne	Neon
O ₂	Oksigen
O ₃	Ozone
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PUFA	<i>Polyunsaturated fatty acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Spesies</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SOD	Superoksida Dismutase
TBA	<i>Thiobarbituric Acid</i>
TCA	<i>Thiochboroacetic acid</i>
TEP	<i>1,1,3,3-tetraethoxypropane</i>
Xe	Xenon
Zn	Zinc