

**UJI HEPATOTOKSIK SENYAWA
4-KLOROBENZOILPARASETAMOL TERHADAP TIKUS
(*Rattus norvegicus*)**



**ELAINE CATHERINA MULYONO
2443007010**

**FAKULTAS FARMASI
UNIKA WIDYA MANDALA SURABAYA**

2011

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul : **Uji Hepatotoksik Senyawa 4-Klorobenzoilparasetamol terhadap Tikus (*Rattus norvegicus*)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 21 Juli 2011



Elaine Catherina Mulyono
2443007010

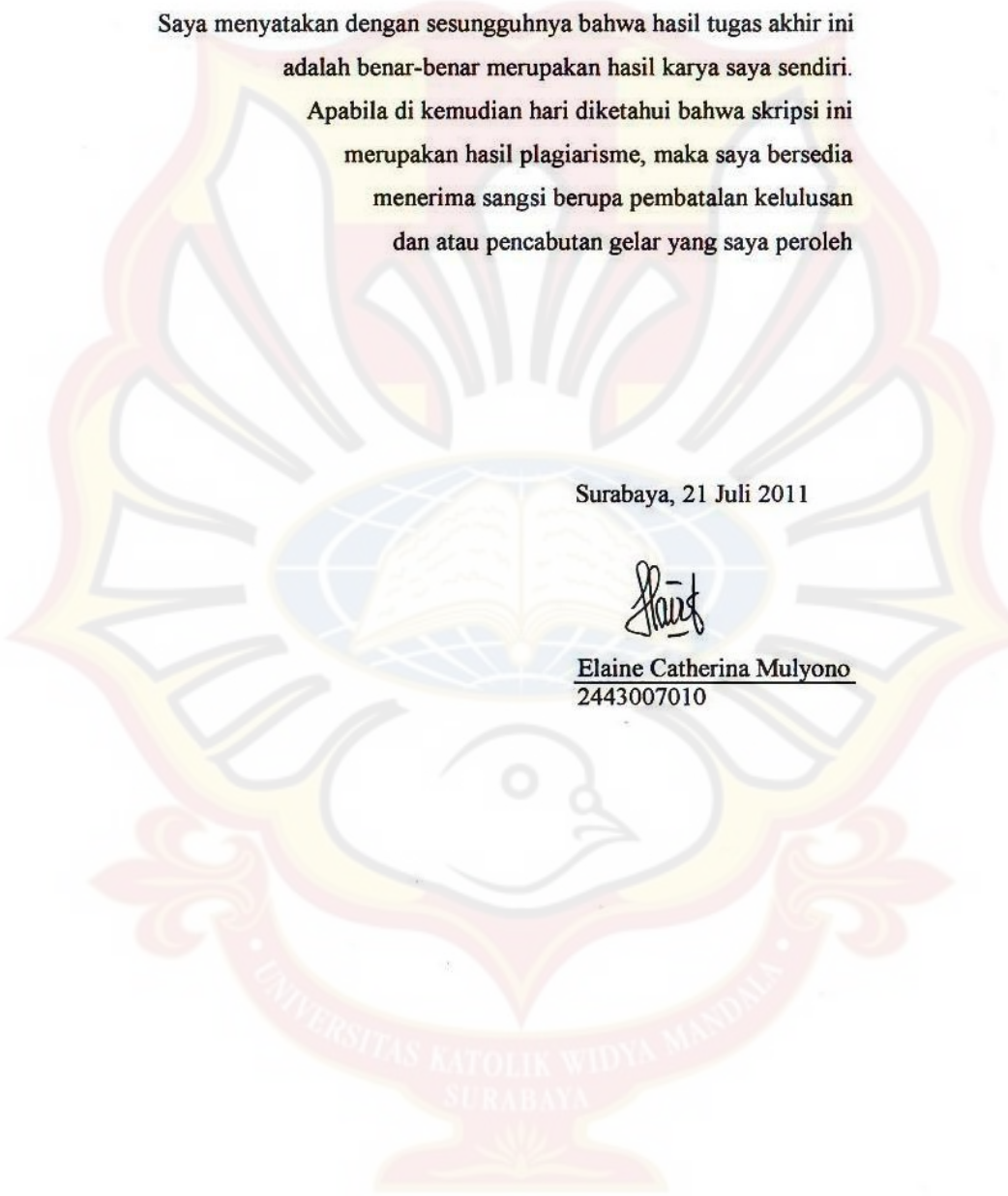
Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 21 Juli 2011



Elaine Catherina Mulyono
2443007010



UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

**UJI HEPATOTOKSIK SENYAWA
4-KLOROBENZOILPARASETAMOL TERHADAP TIKUS
(*Rattus norvegicus*)**

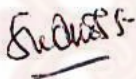
SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH :
ELAINE CATHERINA MULYONO
2443007010

Telah disetujui pada tanggal 14 Juli 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.
NIK. 241.LB.0347

Pembimbing II,



Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt.
NIK.241.00.041

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

UJI HEPATOTOKSIK SENYAWA 4-KLOROBENZOILPARASETAMOL TERHADAP TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)

Elaine Catherina Mulyono
2443007010

Parasetamol adalah obat analgesik-antipiretik turunan para aminofenol yang digunakan untuk menurunkan panas. Penggunaan dalam jangka waktu lama dan dosis tinggi dapat menimbulkan kerusakan hati, oleh karena itu dilakukan modifikasi struktur parasetamol menjadi senyawa 4-klorobenzoilparasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa 4-klorobenzoilparasetamol memiliki efek hepatotoksik yang lebih kecil dibanding parasetamol. Penelitian dengan uji anava satu arah menggunakan 30 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan usia 2-3 bulan, berat badan 150-200 gram yang dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol (CMC-Na 0,5%), kelompok pembanding (parasetamol), dan kelompok uji (4-klorobenzoilparasetamol) dengan dosis $1^{\frac{8}{\text{kg BB}}}$ secara oral selama 3 hari. Pada hari ke-1, ke-2 dan ke-4 tikus diambil darahnya melalui jantung untuk pemeriksaan SGOT dan SGPT. Pada hari ke-4, tikus dibedah dan diambil organ hatinya untuk pengamatan makroskopis dan mikroskopis. Hasil penelitian berdasarkan nilai SGPT menunjukkan ada perbedaan antara kelompok kontrol, pembanding dan uji ($\text{sig} = 0,002 < 0,05$) sedangkan berdasarkan nilai SGOT menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($\text{sig} = 0,409 > 0,05$). Pada pengamatan makroskopis dan mikroskopis menunjukkan ada perbedaan antara kelompok kontrol, pembanding dan uji. Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa senyawa 4-klorobenzoilparasetamol mempunyai efek hepatotoksik yang lebih kecil dari parasetamol.

Kata kunci : 4-klorobenzoilparasetamol, parasetamol, efek hepatotoksik.

ABSTRACT

HEPATOTOXICITY TEST OF 4-CHLOROBENZOYLPARACETAMOL COMPOUND IN RAT (*RATTUS NORVEGICUS*)

Elaine Catherina Mulyono
2443007010

Paracetamol is an aminophenol derivate analgesic-antipyretic drug which is often used by public to reduce heat. In high doses, paracetamol can lead to malfunction of the liver, thus the structural modification of paracetamol into 4-chlorobenzoylparacetamol compound is needed. This research aimed at investigating whether 4-chlorobenzoylparacetamol has smaller hepatotoxic effect than paracetamol. In this experimental study with One Way Anova test, 30 Wistar male rats (*Rattus norvegicus*) in the age of 2-3 months and weight about 150-200 gram that were divided into 3 group, were used. Control group was given CMC-Na 0.5% suspension, the comparison group was given paracetamol suspension and the compound test group was given 4-chlorobenzoylparasetamol suspension with toxic dose ($1\frac{8}{kg}$ BB), orally for 3 days. On day one, two and four, blood rats were taken through the heart for the examination of SGOT and SGPT. On the fourth day, rats were dissected and liver organs were taken for macroscopic and microscopic observations. The result of this study showed that giving paracetamol and 4-chlorobenzoylparacetamol compound at toxic dose could lead to malfunction of the liver. One way anova test based on the value of SGPT showed that there was a significant difference between control, reference compound and compound test group (sig $F < \alpha = 0.05$), while based on the value of SGOT, it was shown that there was no significant difference (sig $F \geq \alpha = 0.05$). On the macroscopic and microscopic observations, it was shown that there was a difference between control, reference compound and compound test group. The conclusion of this study shows that 4-chlorobenzoylparacetamol compound has smaller hepatotoxic effect than paracetamol.

Key words : 4-chlorobenzoylparacetamol, paracetamol, hepatotoxic effects.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Bapa di Surga dan Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan anugerah-Nya yang begitu besar sehingga hanya karena berkat dan rahmat-Nya, skripsi yang berjudul “**Uji Hepatotoksik Senyawa 4-Klorobenzoilparasetamol terhadap Tikus (*Rattus norvegicus*)**” dapat diselesaikan dengan baik.

Adapun tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Saya menyadari bahwa skripsi ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini saya menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt dan Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt, selaku dosen pembimbing I dan pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan sumbangan pikiran untuk membimbing dan mengarahkan dari awal hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, Apt., SU dan Dr. dr. Endang Isbandiati, MS., Sp.FK, selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan yang bermanfaat untuk kesempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi, Apt, selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang diberikan sehingga dapat menimba ilmu dan belajar di Univesitas ini.

4. Martha Ervina, M.Si., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan persetujuan judul skripsi yang telah diajukan.
5. Dra Monica W. Setiawan. M.Sc., Apt selaku wali studi yang telah memberikan dorongan, dukungan dan bantuan selama menimba ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya sehingga dapat menyelesaikan studi dengan baik.
6. Prof. Dr. Irwan Setiabudi, dr., Sp. PK (K) selaku Dr. Spesialis PK yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian.
7. Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran dan Kimia Klinik Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan fasilitas dalam melakukan penelitian.
8. Bapak dan ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas bekal ilmu pengetahuan kefarmasian yang telah diberikan.
9. Mas Rendi, Pak Anang, dan Mas Wawan yang telah membantu dalam pelaksanaan teknis penelitian.
10. Seluruh staf dan karyawan Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah membantu memfasilitasi selama menempuh perkuliahan.
11. Papa Harry dan Mama Elizabeth selaku orang tua yang telah memberikan kepercayaan, semangat, bantuan moral dan spiritual maupun material dalam menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Widya Mandala Surabaya.
12. Saudara-saudara tercinta yaitu ce Ollyvia, Ave, Kak Aji, Mbak Yayuk, Ko Alip, Matthew, dan Gaven yang telah membantu

dengan memberikan semangat dan doa dalam menyelesaikan skripsi ini.

13. Soulmateku Prastyo S.P yang telah banyak mendukung, memberikan bantuan, semangat serta doa dalam menyelesaikan skripsi ini.
14. Sahabat-sahabat yaitu Norvince N, Anthony S, Devy Y, Thomas N, Antonius serta teman-teman angkatan 2007 yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian.

Saya menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu saya mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk lebih menyempurnakan penulisan skripsi ini.

Akhir kata, saya mengharapkan semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kefarmasian.

Surabaya, 14 Juli 2011

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan tentang Analgesik.....	5
2.2 Tinjauan tentang Hati.....	8
2.3 Tinjauan tentang Toksisitas.....	16
2.4 Tinjauan tentang Hepatotoksik.....	19
2.5 Tinjauan tentang SGOT (Serum <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>) dan SGPT (Serum <i>Glutamic Pyruvic Transaminase</i>).....	20
2.6 Tinjauan tentang Parasetamol	22
2.7 Tinjauan tentang Senyawa 4-Klorobenzoil parasetamol	25
2.8 Tinjauan tentang Hewan Coba Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>).....	28
3 METODE PENELITIAN.....	30
3.1 Bahan dan Alat.....	30
3.2 Metode Penelitian.....	31
3.3 Rancangan Penelitian.....	34

3.4	Analisis Data.....	36
3.5	Skema Kerja.....	38
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN..	39
4.1	Hasil dan Bahasan Senyawa Uji 4-Klorobenzoil parasetamol	39
4.2	Hasil dan Bahasan Uji Hepatotoksik Berdasarkan Nilai SGOT dan SGPT.....	43
4.3	Hasil dan Bahasan Penentuan Kerusakan Hati Berdasarkan Pengamatan Secara Makroskopis dan Mikroskopis	55
5	SIMPULAN.....	65
5.1.	Simpulan.....	65
5.2.	Alur Penelitian Selanjutnya.....	65
	DAFTAR PUSTAKA.....	66
	LAMPIRAN.....	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A DATA PENGAMATAN SGOT DAN SGPT KELOMPOK KONTROL, KELOMPOK PEMBANDING, DAN KELOMPOK UJI.....	69
B HASIL UJI <i>HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE</i> (HSD) 5% DARI NILAI SGOT.....	72
C HASIL UJI <i>HONESTLY SIGNIFICANT DIFFERENCE</i> (HSD) 5% DARI NILAI SGPT.....	73
D DATA PENGAMATAN MIKROSKOPIS JUMLAH SEL NEKROSIS DAN SEL NORMAL KELOMPOK KONTROL, KELOMPOK PEMBANDING DAN KELOMPOK UJI.....	74
E SERTIFIKAT HEWAN COBA TIKUS (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>).....	77
F SERTIFIKAT SENYAWA UJI 4-KLOROBENZOIL PARASETAMOL	78
G PEMBUATAN LARUTAN BUFFER FORMALIN 10%....	79

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Harga Rf dari Senyawa Parasetamol dan Senyawa 4-Klorobenzoilparasetamol dari Tiga Fase Gerak	27
4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa Uji 4-Klorobenzoilparasetamol.....	39
4.2 Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Uji 4-Klorobenzoilparasetamol.....	40
4.3 Harga Rf Senyawa Parasetamol dan Senyawa 4-Klorobenzoilparasetamol dari Tiga Fase Gerak.....	41
4.4 Hasil Pengamatan Uji Hepatotoksik dari Nilai SGOT Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%).....	43
4.5 Hasil Pengamatan Uji Hepatotoksik dari Nilai SGOT Kelompok Pembanding (Parasetamol).....	44
4.6 Hasil Pengamatan Uji Hepatotoksik dari Nilai SGOT Kelompok Uji (4-Klorobenzoilparasetamol).....	45
4.7 Penentuan Uji Hepatotoksik Berdasarkan Nilai SGOT	47
4.8 Hasil Pengamatan Uji Hepatotoksik dari Nilai SGPT Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%)	49
4.9 Hasil Pengamatan Uji Hepatotoksik dari Nilai SGPT Kelompok Pembanding (Parasetamol).....	50
4.10 Hasil Pengamatan Uji Hepatotoksik dari Nilai SGPT Kelompok Uji (4-Klorobenzoilparasetamol).....	51
4.11 Penentuan Uji Hepatotoksik Berdasarkan Nilai SGPT	53
4.12 Derajat Kerusakan Hati.....	55
4.13 Pengamatan Kerusakan Hati secara Makroskopis Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%)	56
4.14 Pengamatan Kerusakan Hati secara Makroskopis Kelompok Pembanding (Parasetamol).....	57
4.15 Pengamatan Kerusakan Hati secara Makroskopis Kelompok Uji (4-Klorobenzoilparasetamol).....	58

4.16	Jumlah Sel Nekrosis dan Sel Normal Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%), Kelompok Pembanding (Parasetamol), dan Kelompok Uji (4-Klorobenzoilparasetamol).....	62
------	---	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur senyawa parasetamol, metionin ester parasetamol dan fenetsal.....	2
2.1 Struktur hati manusia.....	8
2.2 Struktur Parasetamol.....	22
2.3 Proses biotransformasi Parasetamol.....	24
2.4 Struktur senyawa 4-Klorobenzoilparasetamol.....	26
2.5 Tikus percobaan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	29
3.1 Bentuk sel yang mengalami nekrosis (kariolisis dan piknotik) dan bentuk sel normal.....	36
4.1 Pengamatan Kromatografi Lapis Tipis noda parasetamol dan 4-klorobenzoilparasetamol dengan penampak noda lampu UV 254 nm.....	41
4.2 Diagram batang nilai rata-rata SGOT kontrol (CMC-Na 0,5%).....	44
4.3 Diagram batang nilai rata-rata SGOT kelompok pembanding (Parasetamol).....	45
4.4 Diagram batang nilai rata-rata SGOT kelompok uji (4-klorobenzoilparasetamol).....	46
4.5 Diagram batang uji hepatotoksik berdasarkan nilai SGOT ...	46
4.6 Diagram batang nilai rata-rata SGPT kelompok kontrol (CMC-Na 0,5%).....	50
4.7 Diagram batang nilai rata-rata SGPT kelompok pembanding (Parasetamol).....	51
4.8 Diagram batang nilai rata-rata SGPT kelompok uji (4-klorobenzoilparasetamol).....	52
4.9 Diagram batang uji hepatotoksik berdasarkan nilai SGPT.....	52

Gambar	Halaman
4.10 Hati yang normal (kelompok kontrol), warna merah kecoklatan, permukaan licin dan konsistensinya kenyal.....	59
4.11 Hati kelompok pembanding, warna merah pucat, permukaan licin dengan bintik putih dan konsistensinya kenyal... ..	59
4.12 Hati kelompok senyawa uji, warna merah pucat, permukaan licin dengan bintik putih dan konsistensinya kenyal.....	59
4.13 Jaringan hati kelompok kontrol (CMC-Na 0,5%) dengan pembesaran 20x10, jaringan hati tampak normal, sel-sel tersusun secara radier.....	62
4.14 Jaringan hati kelompok pembanding (Parasetamol) dengan pembesaran 20x10.....	63
4.15 Jaringan hati kelompok uji (4-klorobenzoilparasetamol) dengan pembesaran 20x10.....	63