

**UJI HEPATOTOKSIK SENYAWA
O-(2,4-DIKLOROBENZOIL)PARASETAMOL PADA
TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)**



**NORVINCE NEONUFA
2443007052**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2011

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Uji Hepatotoksik Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol pada Tikus (*Rattus norvegicus*)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 07 juli 2011



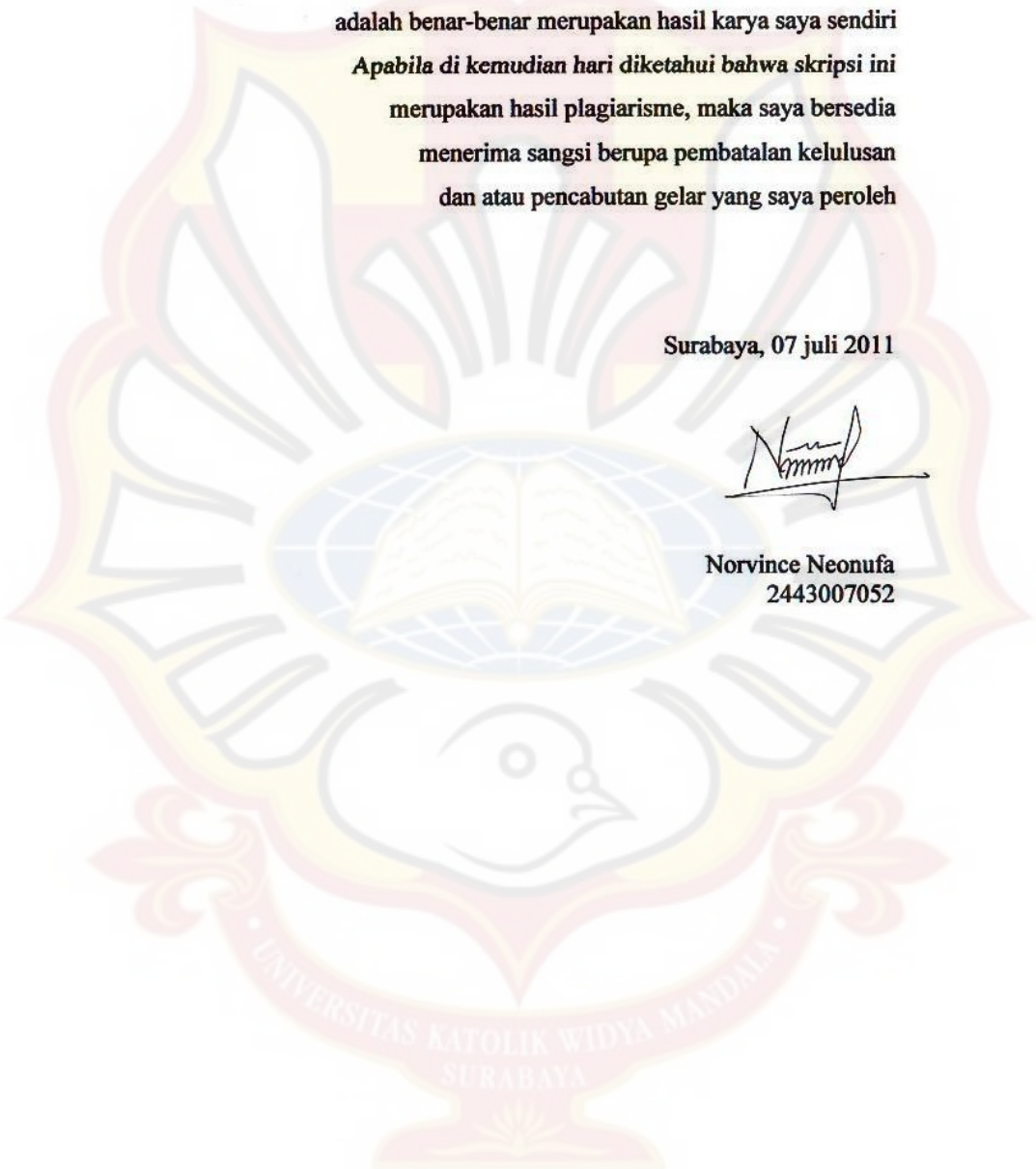
Norvince Neonufa
2443007052

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, 07 juli 2011



Norvince Neonufa
2443007052



**UJI HEPATOTOKSIK SENYAWA
O-(2,4-DIKLOROBENZOIL)PARASETAMOL PADA
TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)**

SKRIPSI

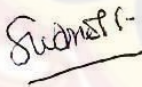
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

**OLEH :
NORVINCE NEONUFA
2443007052**

Telah disetujui pada tanggal 07 Juli 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

Pembimbing II,



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



Angelica Kresnamurti.S.Si., Apt.
NIK. 241. 00.041

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA

ABSTRAK

UJI HEPATOTOKSIK SENYAWA O-(2,4-DIKLOROBENZOIL)PARASETAMOL PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)

Norvince Neonufa
2443007052

Telah dilakukan penelitian tentang efek hepatotoksik dari senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol pada tikus putih galur Wistar. Parasetamol merupakan obat analgesik antipiretik yang jika digunakan dalam jangka waktu lama dan dosis besar dapat menyebabkan hepatotoksik. Maka diharapkan O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol dapat memberi efek hepatotoksik yang lebih rendah dari parasetamol. Pada penelitian ini, uji hepatotoksik dilakukan dengan cara akut dan subakut menggunakan metode *paracetamol induced hepatotoxicity*. Perlakuan selama 3 hari dengan dosis 1 g/kg BB yang diberi peroral 1 kali setiap hari. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus. kelompok uji diberi suspensi O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol, kelompok pembanding diberi suspensi parasetamol dan kelompok kontrol diberi suspensi CMC-Na 0,5% dengan volume pemberian sesuai berat badan dari setiap tikus. Kemudian dilakukan pemeriksaan SGPT dan SGOT sebanyak 3 kali yaitu awal sebelum perlakuan, hari ke-2 dan hari ke-4. Pada hari ke-4 tikus dikorbankan dan diambil hatinya. Hasil yang diperoleh dianalisis menggunakan *one way ANOVA* dan HSD 5%. Pada SGOT didapatkan harga $P = 0,265 > \alpha = 0,05$, sedangkan pada SGPT didapatkan harga $P = 0,001 < \alpha = 0,05$. Berdasarkan uji statistik ada perbedaan bermakna antara kelompok senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol dengan kelompok parasetamol. Dari pengamatan makroskopis dan mikroskopis, kerusakan hati yang terjadi pada kelompok O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol tidak terlalu parah dibanding yang terjadi pada kelompok parasetamol. Maka dapat disimpulkan bahwa efek hepatotoksik O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol lebih rendah dari parasetamol.

Kata kunci : O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol, parasetamol, hepatotoksik, metode *paracetamol induced hepatotoxicity*, SGOT, SGPT, makroskopis dan mikroskopis.

ABSTRACT

HEPATOTOXICITY TEST OF O-(2,4-DICHLOROBENZOYL)PARACETAMOL IN RAT (RATTUS NORVEGICUS)

Norvince Neonufa
2443007052

A research on the hepatotoxic effect of O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol in Wistar albino male rats has been conducted. Paracetamol is analgesic antipyretic drug, which long period and large dose usage could be hepatotoxic. It is expected that O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol had an hepatotoxic effect lower than paracetamol. In this research, the hepatotoxic effect was tested using paracetamol induced-hepatotoxicity method with acute and subacute treatment. Treatment was given for 3 days by single dose of 1 g/kg BW daily. The animals used were 30 albino rats which were divided into 3 groups. There were 10 rats in each group. The treatment group was given suspension of O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol, the comparative group was given suspension of paracetamol and control group was given suspension of CMC-Na 0.5% with volume adjusted to the weight of each rat. Then the examination of SGOT and SGPT was conducted 3 times, before the beginning of treatment, day-2 and day-4. On day-4, rat were sacrificed and liver was taken. The data result was analyzed by one way ANOVA and HSD 5%. The value of SGOT $P = 0.265 > \alpha = 0.05$, while the value of SGPT $P = 0.001 < \alpha = 0.05$. Statistics test showed there was a significant difference between O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol group with paracetamol group. From the macroscopic and microscopic observation, liver damage occurred in O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol group was not too severe than those which occurred in paracetamol group. It was concluded that the hepatotoxic effect of O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol is lower than paracetamol.

Key words: O-(2,4-dichlorobenzoyl)paracetamol, paracetamol, hepatotoxic, paracetamol induced hepatotoxicity method, SGOT, SGPT, macroscopic and microscopic.

KATA PENGANTAR

Puji syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah senantiasa menyertai, melindungi, membimbing serta memberkati segala daya upaya, usaha dan karya yang telah dilakukan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini dibuat sebagai syarat kelulusan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari bahwa selama pengerjaan dan penyusunan skripsi ini banyak pihak yang telah mendukung dan memberi bantuan, baik dari dalam maupun dari luar universitas, sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, saya sampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt selaku Pembimbing I dan Angelica Kresnamurti S.Si., Apt selaku Pembimbing II atas ketersediaannya meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, petunjuk dan saran-saran yang membangun untuk terselesaikannya skripsi ini.
2. Prof. Dr. dr. Paulus Liben, MS dan Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, S.U., Apt sebagai Tim Penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi sebagai Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk menuntut ilmu dan belajar di Universitas tercinta ini.
4. Martha Ervina S.Si. M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah

memberikan segala fasilitas, bimbingan dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.

5. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt selaku wali studi yang dengan penuh kesabaran dan kasih sayang meluangkan waktunya dalam membimbing, mengarahkan dan mendengar keluh kesah saya selama proses skripsi ini.
6. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi selama ini.
7. Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran dan Kepala Laboratorium Kimia Klinik Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt. serta Kepala Laboratorium Kimia Dasar Dr. Phil. Nat. E. Catherine. W. S.Si. M.Si., yang telah memberikan sarana dan fasilitas dalam melakukan penelitian.
8. Laboran-laboran, Mas Rendy, Pak Anang, dan Mas Wawan yang telah banyak membantu kelancaran proses penelitian.
9. Kedua orang tua (Julius Neonufa dan Juliana Neonufa-Koa), serta adik (Samrid, Oni, Debi, Inkor, Atri) yang selalu memberikan cinta, harapan, dukungan, dorongan, motivasi, semangat dan juga segala bantuan baik materiil, moril dan spiritual sejak awal sampai akhir pembuatan skripsi ini.
10. Leky Rolando Nenoliu yang dengan sabar senantiasa memotivasi dan memberikan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu.
11. Santi Sapay, S.Farm., Apt yang merupakan kakak terbaik, dengan sabar mendengar keluh kesah serta senantiasa memotivasi, memberi dukungan dan semangat sehingga skripsi ini dapat selesai dengan baik dan tepat waktu.

12. Sahabat senasib seperjuangan Elaine, Donna, Anthony, Thomas, Wenni, Uli, Paskal, Anitha, Amel, Thie dan Eka serta seluruh teman-teman angkatan 2007 yang telah banyak memberikan saran, pelajaran dan pengalaman yang berharga, banyak kenangan yang akan selalu menjadi semangat dan inspirasi.
13. Sahabat-sahabat tercinta : Wenni, Endang, Yusri, Vince dan Uli yang selalu dan tidak bosan-bosan mendengar keluh kesah saya selama proses pembuatan skripsi ini, serta dukungan, motivasi, semangat dan doa buat skripsi ini.
14. Teman-teman kos Doho no.21 atas pengertian, dukungan dan doa selama penelitian skripsi ini.

Akhir kata, mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka disadari masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan agar naskah skripsi ini dapat menjadi lebih baik. Semoga skripsi ini dapat memberikan kontribusi yang berguna dan bermanfaat bagi dunia kefarmasian pada khususnya dan masyarakat pada umumnya. Terima kasih.

Surabaya, 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	6
2.1. Tinjauan tentang Organ Hati.....	6
2.2. Tinjauan tentang Toksisitas	8
2.3. Tinjauan tentang Hepatotoksik	10
2.4. Tinjauan tentang Analgesik	15
2.5. Tinjauan tentang Antipiretik.....	17
2.6. Tinjauan tentang Parasetamol (Asetaminofen)	18
2.7. Tinjauan tentang Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol	20
2.8. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol	23
2.9. Tinjauan tentang Hewan Coba	25
3 METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Bahan dan Alat.....	27
3.2. Metode Penelitian.....	28
3.3. Rancangan Penelitian	31
3.4. Analisis Data.....	32

BAB		Halaman
	3.5. Skema Pengujian Hepatotoksik.....	34
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN	35
	4.1. Hasil dan Bahasan Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol	35
	4.2. Hasil dan Bahasan Uji Hepatotoksik berdasarkan Nilai SGOT dan SGPT	39
	4.3. Hasil dan Bahasan Kerusakan Hati berdasarkan Pengamatan Makroskopis dan Mikroskopis.....	52
5	SIMPULAN	64
	5.1. Simpulan.....	64
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya	64
	DAFTAR PUSTAKA.....	65
	LAMPIRAN.....	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A NILAI SGOT (<i>SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE</i>) DAN SGPT (<i>SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSAMINASE</i>) PADA KELOMPOK KONTROL, KELOMPOK PEMBANDING DAN KELOMPOK UJI.....	68
B HASIL UJI HSD NILAI SGPT (<i>SERUM GLUTAMIC PIRUVIC TRANSAMINASE</i>) ANTARA KELOMPOK SENYAWA UJI, KELOMPOK PEMBANDING DAN KELOMPOK KONTROL	70
C SERTIFIKAT HEWAN COBA TIKUS (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>).....	71
D SERTIFIKAT ANALISIS SENYAWA O-(2,4-DIKLOROBENZOIL)PARASETAMOL.....	72
E PROSEDUR PEMBUATAN LARUTAN DAPAR FORMALIN 10%.....	73

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Nilai Rf Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol dan Senyawa Parasetamol dalam Berbagai Macam Fase Gerak	22
4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol.....	35
4.2 Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol.....	36
4.3 Harga Rf Senyawa Parasetamol dan Senyawa O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol dalam Tiga Fase Gerak	37
4.4 Data SGOT (<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>) Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%)	39
4.5 Data SGOT (<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>) Kelompok Pembanding (Parasetamol).....	40
4.6 Data SGOT (<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>) Kelompok Uji (O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol)	41
4.7 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> SGOT Senyawa Uji (O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol), Senyawa Pembanding (Parasetamol) dan Senyawa Kontrol (CMC-Na 0,5%)	43
4.8 Data SGPT (<i>Serum Glutamic Piruvic Transaminase</i>) Kelompok Kontrol (CMC-Na 0,5%).....	45
4.9 Data SGPT (<i>Serum Glutamic Piruvic Transaminase</i>) Kelompok Pembanding (Parasetamol)	46
4.10 Data SGPT (<i>Serum Glutamic Piruvic Transaminase</i>) Kelompok Senyawa Uji (O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol)	47
4.11 Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> SGPT Senyawa Uji O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol, Senyawa Pembanding (Parasetamol) dan Senyawa Kontrol (CMC-Na 0,5%)	49
4.12 Hasil Analisis Uji HSD Senyawa Uji (O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol, Senyawa Pembanding (Parasetamol) dan Kontrol (CMC-Na 0,5%).....	49

Tabel	Halaman
4.13 Morfologi Hati Tikus Kelompok Kontrol CMC-Na 0,5%..	53
4.14 Morfologi Hati Tikus Kelompok Pembanding Parasetamol	54
4.15 Morfologi Hati Tikus Kelompok Uji O-(2,4-Diklorobenzoil)Parasetamol	55
4.16 Hasil Pengamatan Mikroskopis Hati (Jumlah Sel) Kelompok Kontrol, Kelompok Pembanding dan Kelompok Uji	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur senyawa fenetsal.....	4
1.2 Struktur senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol dan senyawa parasetamol	4
2.1 Struktur molekul parasetamol	18
2.2 Biotransformasi parasetamol.....	20
2.3 Struktur molekul O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol.....	22
4.1 Pengamatan noda Kromatografi Lapis Tipis (KLT) parasetamol dan senyawa O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol dengan lampu UV 254 nm.....	37
4.2 Diagram batang rata-rata SGOT kelompok kontrol CMC-Na 0,5%	40
4.3 Diagram batang rata-rata SGOT kelompok pembanding parasetamol	41
4.4 Diagram batang rata-rata SGOT kelompok uji O-(2,4diklorobenzoil)parasetamol	42
4.5 Grafik data SGOT kelompok kontrol CMC-Na 0,5%, pembanding parasetamol dan senyawa uji O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol	42
4.6 Diagram batang rata-rata SGPT kelompok kontrol CMC-Na 0,5%.....	46
4.7 Diagram batang rata-rata SGPT kelompok pembanding parasetamol	47
4.8 Diagram batang rata-rata SGPT kelompok uji O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol	48
4.9 Grafik data SGPT kelompok kontrol CMC-Na 0,5%, kelompok pembanding parasetamol dan kelompok uji O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol	48

Gambar	Halaman
4.10 Gambaran hati yang normal (kelompok kontrol), warna merah kecoklatan, permukaan licin dan konsistensi kenyal	56
4.11 Gambaran hati kelompok senyawa uji, warna merah kecoklatan, permukaan licin, berbintik putih dan konsistensi kenyal.....	56
4.12 Gambaran hati kelompok pembanding, warna perah pucat, permukaan licin, berbintik putih dan konsistensi kenyal ..	57
4.13 Gambaran mikroskopis hati kelompok kontrol CMC-Na 0,5% dengan pembesaran 20 x 10.....	60
4.14 Gambaran mikroskopis hati kelompok uji O-(2,4-diklorobenzoil)parasetamol dengan pembesaran 20 x 10 ..	61
4.15..... Gambaran mikroskopis hati kelompok pembanding parasetamol dengan pembesaran 20 x 10	61