

**PENGARUH KUERSETIN TERHADAP AKTIVITAS
SGOT-SGPT DAN GAMBARAN MAKROSKOPIS
ORGAN HATI MENCIT YANG DIINDUKSI KARBON
TETRAKLORIDA**

SKRIPSI SARJANA FARMASI

Oleh:

YOLA PERMATA SARI
NO. BP 0811012020



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2012**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *Subhanahu Wa Ta'ala* yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah serta nikmat-Nya yang tak terhingga, shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad *Salallahu Alaihi Wasallam* beserta keluarga dan sahabatnya, serta umatnya hingga akhir zaman. Alhamdulillah, pada akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH KUERSETIN TERHADAP AKTIVITAS SGOT-SGPT DAN GAMBARAN MAKROSKOPIS ORGAN HATI MENCIT PUTIH YANG DIINDUKSI CCL₄”**. Penulisan skripsi ini adalah salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dra. Hj. Roslinda Rasyid, M.Si, Apt dan Ibu Dra. Suhatri MS, Apt sebagai dosen pembimbing yang telah mencurahkan waktu dan pikiran untuk membimbing serta memberikan pengarahan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orangtua dan keluarga yang telah memberikan dorongan, semangat dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.
3. Pimpinan Fakultas dan segenap Civitas Akademika Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang telah mendidik dan membekali ilmu pengetahuan selama penulis belajar di bangku kuliah.

4. Rekan mahasiswa Fakultas Farmasi Angkatan 2008 yang telah banyak memberikan inspirasi, masukan, serta semangat bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Seluruh rekan-rekan serta analis di Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Penelitian, Fakultas Farmasi Universitas Andalas

Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dan masyarakat pada umumnya.

Aamiin ya Robbalalamin

Padang, Agustus 2012

Penulis

ABSTRAK

Penelitian ini dirancang untuk menguji aktivitas hepatoprotektif kuersetin terhadap hepatotoksisitas mencit yang diinduksi karbon tetraklorida. Karbon tetraklorida diberikan 2,8mL/kgBB secara peroral dosis tunggal. Kuersetin diberikan secara peroral dengan dosis 250mg/kgBB, 500mg/kgBB, dan 1000mg/kgBB selama 1 hari dan 5 hari. Aktivitas SGPT-SGOT serta gambaran makroskopis organ hati merupakan parameter yang dapat ditentukan. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pemberian kuersetin dosis 250mg/kgBB, 500mg/kgBB, dan 1000mg/kgBB dapat menurunkan aktivitas SGPT-SGOT dan rasio berat organ hati relatif, serta memperbaiki warna dan penampilan organ hati mencit yang diinduksi CCl₄. Efek meningkat dengan peningkatan dosis kuersetin dari 250mg/kgBB sampai 1000mg/kgBB dan durasi dari 1 hari sampai 5 hari. Tiap perlakuan menunjukkan pengaruh yang nyata ($p < 0,05$), kecuali rasio berat organ hati relatif tidak dipengaruhi secara signifikan oleh faktor lama pemberian kuersetin. Efek optimal diperlihatkan oleh dosis 1000mg/kgBB dan oleh lama pemberian 5 hari.

Kata kunci : kuersetin, hepatoprotektor, antioksidan, aktivitas SGOT-SGPT, gambaran makroskopis hati

ABSTRACT

The study was designed to assess the hepatoprotective activity of quercetin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. Carbon tetrachloride was administered a single dose peroral (2,8mL/kgBW). Quercetin was administered peroral 250mg/kgBW, 500mg/kgBW, dan 1000mg/kgBW for 1 day and 5 days. Activity of serum alanine aminotransferases, aspartate aminotransferase, and liver makroskopik performance were parameters which can be determined. The result demonstrate that pretreatment with quercetin 250mg/kgBW, 500mg/kgBW, dan 1000mg/kgBW decreased activity of serum alanine aminotransferases, aspartate aminotransferase, relative liver weight ratio and repair appearance of liver. The effect was increased by the dose range of 250 to 1000 mg/kgBW and by duration range of 1 to 5 days. Its effect was showed significantly ($p < 0,05$), except relative liver weight ratio was not influenced obviously by duration factor. Optimal effect was showed by biggest dose and longest duration.

Keyword : quercetin, hepatoprotector, antioxidants, SGOT, SGPT activity, the macroscopic picture of the heart

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kuersetin	5
2.2 Karbon Tetraklorida	9
2.3 Radikal Bebas dan Antioksidan	11
2.4 Hati	13
2.5 Enzim <i>Glutamic Pyruvic Transaminase</i>	26
2.6 Enzim <i>Glutamat Oxaloacetat Transaminase</i>	29
2.7 Warna dan Penampilan Organ Hati	31
III. PELAKSANAAN PENELITIAN	32
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	32
3.2 Alat dan Bahan	32
3.3 Cara Kerja	33
3.4 Analisis Data	39
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1 Hasil	40
4.2 Pembahasan	44

V. KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1 Kesimpulan	59
5.2 Saran	60
RUJUKAN	61
LAMPIRAN	64

LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Struktur Kuersetin dan Hubungan Struktur Kuersetin dengan Aktivitas Antioksidan	64
2. Foto Etiket Kuersetin	65
3. Tabel Perlakuan Hewan Coba	66
4. Skema Perlakuan Hewan Coba	67
5. Skema Kerja Pengukuran Aktivitas SGOT-SGPT	68
6. Reaksi Penentuan Aktivitas SGPT-SGOT	69
7. Isi Reagen Analisis SGOT-SGPT	70
8. Pembuatan Sediaan Kuersetin	71
9. Perhitungan Volume Administratif Obat Sediaan Kuersetin	72
10. Pembuatan Sediaan CCl ₄ dan Perhitungan Volume Administratif CCl ₄	73
11. Hasil Penelitian Pengaruh Kuersetin terhadap Aktivitas SGPT Mencit yang Diinduksi CCl ₄	74
12. Hasil Penelitian Pengaruh Kuersetin terhadap Aktivitas SGOT Mencit yang Diinduksi CCl ₄	75
13. Hasil Penelitian Pengaruh Kuersetin terhadap Rasio Berat Organ Hati Relatif Mencit yang Diinduksi CCl ₄	76
14. Diagram Batang dan Diagram Garis hasil Penelitian Pengaruh Kuersetin terhadap Aktivitas SGPT Mencit yang Diinduksi CCl ₄	77
15. Diagram Batang dan Diagram Garis hasil Penelitian Pengaruh Kuersetin terhadap Aktivitas SGOT Mencit yang Diinduksi CCl ₄	78
16. Diagram Batang dan Garis hasil Penelitian Pengaruh Kuersetin terhadap Rasio Berat Organ Hati Relatif Mencit yang Diinduksi CCl ₄	79
17. Hasil Perhitungan Statistik Aktivitas SGPT-SGOT dan Rasio Berat Organ Hati Relatif Mencit dengan Metoda ANOVA Dua Arah	80
18. Hasil Uji Duncan Aktivitas SGPT-SGOT dan Rasio Berat	

Organ Hati Relatif Mencit yang Diinduksi CCl ₄	83
19. Foto Organ Hati Mencit Hari Kedua	86
20. Foto Organ Hati Mencit Hari Keenam	88

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
I. Perlakuan Hewan Coba	66
II. Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Aktivitas SGPT Mencit yang Diinduksi CCl ₄	74
III. Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Aktivitas SGOT Mencit yang Diinduksi CCl ₄	75
IV. Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin Terhadap Rasio Berat Organ Hati Relatif Mencit yang Diinduksi CCl ₄	76
V. Hasil Perhitungan Statistik Aktivitas SGPT Mencit dengan Metoda ANOVA Dua Arah	80
VI. Hasil Perhitungan Statistik Aktivitas SGOT Mencit dengan Metoda ANOVA Dua Arah	81
VII. Hasil Perhitungan Statistik Rasio Berat Organ Hati Relatif dengan metoda ANOVA Dua Arah	82
VIII. Hasil Uji Duncan Aktivitas SGPT Mencit pada Faktor Dosis	83
IX. Hasil Uji Duncan Aktivitas SGOT Mencit pada Faktor Dosis	84
X. Hasil Uji Duncan Rasio Berat Organ Hati Relatif pada Faktor Dosis	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Kuersetin	5
2. Biosintesis Kuersetin	6
3. Prinsip Reaksi Transaminasi SGPT	27
4. Reaksi Penentuan Aktivitas SGPT	28
5. Prinsip Reaksi Transaminasi SGOT	29
6. Reaksi Penentuan Aktivitas SGOT	31
7. Struktur Kuersetin dengan Aktivitas Antioksidan	64
8. Etiket Kuersetin	65
9. Skema Perlakuan Hewan Coba	67
10. Skema Kerja Pengukuran Aktivitas SGOT-SGPT	68
11. Persamaan Reaksi dalam Penentuan Aktivitas SGPT	69
12. Persamaan Reaksi dalam Penentuan Aktivitas SGOT	69
13. Diagram Batang Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Aktivitas SGPT Mencit yang Diinduksi CCl_4	77
14. Diagram Garis Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Aktivitas SGPT Mencit yang Diinduksi CCl_4	77
15. Diagram Batang Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Aktivitas SGOT Mencit yang Diinduksi CCl_4	78
16. Diagram Garis Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Aktivitas SGOT Mencit yang Diinduksi CCl_4	78

17. Diagram Batang Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Rasio Berat Organ Hati Relatif Mencit yang Diinduksi CCl ₄	79
18. Diagram Garis Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Kuersetin terhadap Rasio Berat Organ Hati Relatif Mencit yang Diinduksi CCl ₄	79
19. Organ Hati Mencit Kelompok Kontrol Negatif Hari ke-2	86
20. Organ Hati Mencit Kelompok Kontrol Positif Hari ke-2	86
21. Organ Hati Mencit Kelompok Dosis 250mg/kgBB Hari ke-2	87
22. Organ Hati Mencit Kelompok Dosis 500mg/kgBB ke-2	87
23. Organ Hati Mencit Kelompok Dosis 1000mg/kgBB ke-2	87
24. Organ Hati Mencit Kelompok Kontrol Negatif Hari ke-6	88
25. Organ Hati Mencit Kelompok Kontrol Positif Hari ke-6	88
26. Organ Hati Mencit Kelompok Dosis 250mg/kgBB Hari ke-6	89
27. Organ Hati Mencit Kelompok Dosis 500mg/kgBB Hari ke-6	89
28. Organ Hati Mencit Kelompok Dosis 1000mg/kgBB Hari ke-6	89

I. PENDAHULUAN

Lipid merupakan molekul yang paling rentan terhadap kerusakan akibat radikal bebas. Radikal bebas dapat menyebabkan peroksidasi lipid yang merupakan proses penting dalam patogenesis cedera dan disfungsi hati (Leelaprakash, *et al.*, 2011). Keberadaan alternatif hepatoprotektor saat ini masih terbatas. Hal ini mendorong dilakukannya penelitian ini. Antioksidan merupakan substansi yang dapat mengatasi masalah kesehatan yang berkaitan dengan radikal bebas. Kekhawatiran terhadap efek samping senyawa sintetis menjadikan senyawa alami menjadi pilihan. Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang dihasilkan tumbuhan. Flavonoid adalah fenolik alam yang memiliki aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif. Salah satu flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat adalah kuersetin (Qureshi, *et al.*, 2007).

Kuersetin merupakan flavonoid kelompok flavonol. Kuersetin terdistribusi secara luas pada tumbuhan tingkat tinggi terutama pada bagian daun, kelopak bunga, kulit buah dan kulit kayu. Kuersetin banyak terdapat dalam berbagai bahan makanan seperti teh, apel, asparagus, sayuran hijau, peer, bawang, dan lain-lain. Telah banyak penelitian yang mengkaji tentang aktivitas yang dimiliki kuersetin. Kuersetin telah diteliti memiliki aktivitas hepatoprotektif pada tikus yang diinduksi *acrylonitrile* (Salem, *et al.*, 2011). Kuersetin dapat mencegah bahaya oksidasi sel, lipid, dan DNA oleh radikal bebas. Kuersetin mampu melindungi sel β pankreas dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Lapidot, *et al.*, 2002). Kuersetin dapat mencegah arterosklerosis

dengan menghambat oksidasi LDL (Low Density Lipoprotein) dan platelet pada darah. Kuersetin dapat menghambat MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein) yang merupakan molekul penting yang berperan pada tahap awal pembentukan plak atherosclerosis (Park, *et al.*, 2006). Kuersetin juga diketahui dapat menghambat xantin atau xantin oksidase sehingga dapat digunakan dalam pengobatan asam urat (Park, *et al.*, 2006). Aktivitas antioksidan kuersetin berkaitan erat dengan struktur kimianya. Kuersetin mempunyai gugus O-dihidroksi pada cincin B, gugus 4-oxo dalam konjugasi dengan alkena 2,3, dan gugus 3-, 5- hidroksi. Radikal bebas akan mengambil elektron kuersetin. Kuersetin menjadi kekurangan elektron sehingga terbentuk kuersetin radikal. Namun dengan banyaknya ikatan rangkap dan gugus hidroksi yang dimiliki kuersetin, akan meningkatkan jumlah resonansi dari struktur cincin kuersetin yaitu dengan adanya pendonoran elektron kepada cincin senyawa kuersetin. Hal ini akan menurunkan kereaktifan kuersetin radikal (Flora, 2009).

Selain memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, kuersetin juga memiliki kemampuan menghambat enzim sitokrom P-450, meningkatkan *level glutathion* (Flora, 2009), dan memiliki efek antiinflamasi (Park, *et al.*, 2006). Struktur ikatan rangkap pada C-2 dan C-3 serta gugus hidroksi pada C-3 dinyatakan sebagai gugus yang potensial untuk antiinflamasi (Park, *et al.*, 2006). Kuersetin juga diketahui memiliki potensi anti-kanker dan efek sitotoksik dalam berbagai jenis sel kanker seperti kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker rahim (Gates, *et al.*, 2007).

Ketika sel hati pecah, organel-organel sel akan keluar dari dalam sel hati ke sinusoid dan beberapa enzim yang terkandung di dalam sitoplasma dan organel-organel

tersebut akan larut di dalam sinusoid yang dialiri oleh darah. Bersama darah, enzim-enzim terlarut tersebut kemudian dibawa keluar dari hati melalui vena hepatica, dan diteruskan ke vena kava dan jantung untuk kemudian dipompakan ke seluruh tubuh. Oleh karena itu, jika sel hati mengalami nekrosis dapat segera dideteksi melalui peningkatan aktivitas enzim (Zimmerman, 1982). Enzim yang mengalami peningkatan seiring dengan kerusakan sel hati adalah *Glutamic Pyruvic Transaminase* (GPT) dan *Glutamic Oksaloacetic Transaminase* (GOT). Enzim GPT adalah enzim yang spesifik terdapat di dalam sitosol hepatosit (Corwin, 2000).

Karbon tetraklorida lazim digunakan sebagai penginduksi hepatotoksik. Karbon tetraklorida dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450 akan menghasilkan radikal CCl_3^* dan Cl^* yang reaktif. Radikal CCl_3^* akan mengikat makromolekul dan menginduksi peroksidasi lipid membrane sel. Hal ini menyebabkan pembentukan lipid peroksida yang menghasilkan senyawa aldehid beracun yang dapat menyebabkan kerusakan sel hati. Selain itu, radikal CCl_3^* dan Cl^* juga dapat menyebabkan terganggunya proses penting sel seperti metabolisme lipid. Radikal CCl_3^* dapat bereaksi dengan oksigen membentuk spesies oksigen reaktif CCl_3O_2^* yang kereaktifannya jauh lebih besar. Radikal CCl_3O_2^* memulai reaksi berantai peroksidasi lipid yang menyerang dan menghancurkan asam lemak tidak jenuh khususnya yang terkait dengan fosfolipid. Hal ini mempengaruhi permeabilitas membran mitokondria, RE, dan membran plasma yang mengakibatkan hilangnya Ca^{2+} sel sehingga homeostatisnya terganggu dan akan berkontribusi pada kerusakan sel selanjutnya (Baron, 1990).

Dalam penelitian ini, dilakukan pengujian kuersetin sebagai hepatoprotektor. Karbon tetraklorida digunakan sebagai penginduksi kerusakan hati. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih betina. Kadar enzim SGPT-SGOT digunakan sebagai parameter yang dapat ditentukan. Gambaran makroskopis organ hati meliputi penentuan rasio berat organ hati relatif serta warna dan penampilan organ hati juga merupakan parameter yang dapat ditentukan.

Tujuan dan manfaat penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kuersetin dapat menurunkan aktivitas SGOT-SGPT pada mencit yang diinduksi CCl_4 dan mengetahui pengaruh kuersetin terhadap gambaran makroskopis organ hati mencit yang diinduksi CCl_4 , mengetahui apakah pemberian dosis dan lama pemberian yang lebih besar dapat memberikan efek yang lebih baik, serta memperoleh alternatif hepatoprotektor.