

**UJI HEPATOTOKSISITAS  
SENYAWA O-(4-NITROBENZOIL)PARASETAMOL  
PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)**



**DONNA KHARISMA NOVITA**

**2443007030**

**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 Hepatotoksisitas Senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol pada Tikus (*Rattus norvegicus*)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Katolik Widya Mandala untuk kepentingan akademik sesuai dengan Undang – Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya

Surabaya, 7 Juli 2011



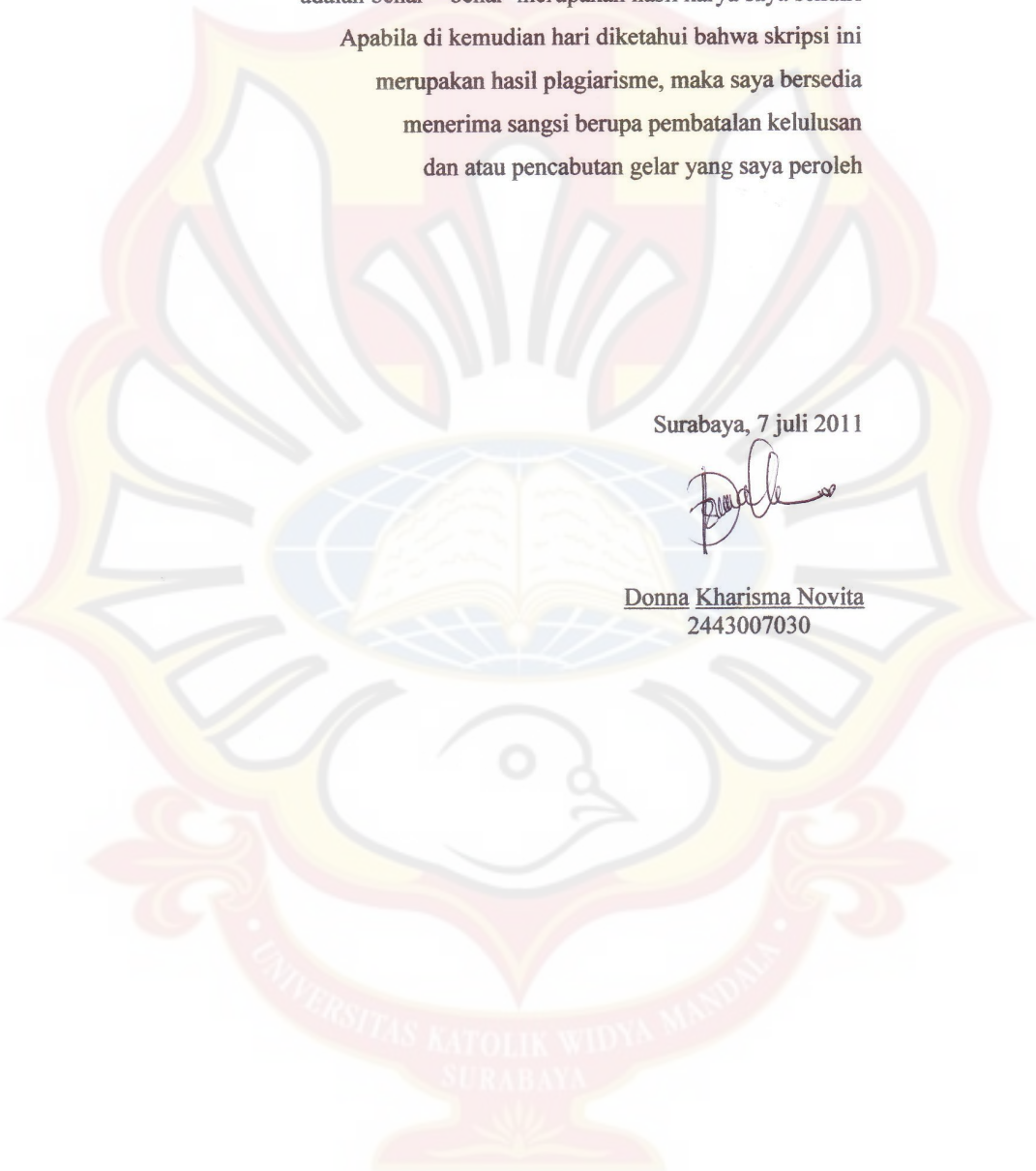
Donna Kharisma Novita  
2443007030

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, 7 juli 2011



Donna Kharisma Novita  
2443007030



**UJI HEPATOTOKSISITAS  
SENYAWA O(4-NITROBENZOIL)PARASETAMOL  
PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)**

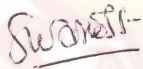
**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
Memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
Di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

**OLEH:  
DONNA KHARISMA NOVITA  
2443007030**

Telah disetujui pada tanggal 7 Juli 2011 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt.

NIK. 241.LB.0347

Pembimbing II,



Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt.

NIK. 241.00.0441

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA  
SURABAYA

## ABSTRAK

### UJI HEPATOTOKSISITAS SENYAWA O-(4-NITROBENZOIL)PARASETAMOL PADA TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*)

Donna Kharisma Novita

2443007030

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui efek hepatotoksisitas senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 30 ekor dan dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok perlakuan diberi suspensi O-(4-nitrobenzoil)parasetamol dengan dosis 1 g/kg BB. Kelompok pembanding diberi suspensi parasetamol dengan dosis 1 g/kg BB. Kelompok kontrol negatif diberi suspensi CMC Na 0,5%. Pemeriksaan SGOT dan SGPT dilakukan pada hari ke-0, 1, 3. Pada akhir percobaan organ hati tikus diambil dan dilakukan pemeriksaan histopatologi. Analisis data SGOT/SGPT dengan menggunakan Anava Satu Arah dan HSD 5% menunjukkan bahwa senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol tidak meningkatkan pelepasan enzim SGOT dan SGPT secara signifikan dibandingkan parasetamol. Analisis data histopatologi dilakukan dengan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Z 5% yang menunjukkan sel hati yang masih normal dan kecilnya kerusakan hati yang ditimbulkan. Dari hasil penelitian penentuan SGOT/SGPT dan uji histopatologi hati disimpulkan bahwa efek hepatotoksik senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol lebih kecil dibandingkan parasetamol.

**Kata – kata kunci:** Uji Hepatotoksisitas, O(4-nitrobenzoil)parasetamol, parasetamol, SGOT/SGPT, histopatologi

## **ABSTRACT**

### **HEPATOTOXICITY TEST OF O-(4-NITROBENZOYL)PARACETAMOL IN RATS (*RATTUS NORVEGICUS*)**

Donna Kharisma Novita

2443007030

The hepatotoxicity effect of O(4- nitrobenzoyl)paracetamol has been investigated in this study. Animals used were 30 male rats of Wistar strains and divided into 3 groups. The treatment group received a suspension of O-(4-nitrobenzoyl)paracetamol at the dose of 1 g/kg BW. The reference group was given a suspension of paracetamol with the dose of 1 g/kg BW, and negative control group was given CMC Na 0.5% suspension. Examinations on SGOT and SGPT were performed on day 0, 1, 3. At the end of the experiment, liver was taken for histopathology examination. The analysis of SGOT and SGPT using One Way Anova and HSD 5% indicated that O-(4-nitrobenzoyl)paracetamol did not increase the release of SGOT and SGPT enzymes significantly compared to paracetamol. Histopathology data analysis was performed by Kruskal-Wallis test and were followed by Z test 5%. The result showed that liver cell was still normal and little damage was observed. Overall, the measurement of SGOT/SGPT enzymes and histopathology examination in this study showed that the hepatotoxicity effect of O-(4-nitrobenzoyl)paracetamol was smaller compared with paracetamol.

**Keywords:** Hepatotoxicity test, O-(4-nitrobenzoyl)paracetamol, paracetamol, SGOT/SGPT, histopathology

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala kasih dan karuniaNya, skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Uji Hepatotoksisitas Senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol pada Tikus (*Rattus norvegicus*)” ini diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkan bantuan dan kerjasama dari banyak pihak baik dari dalam maupun luar universitas, Oleh karena itu, ucapan terima kasih disampaikan kepada pihak – pihak yang telah membantu :

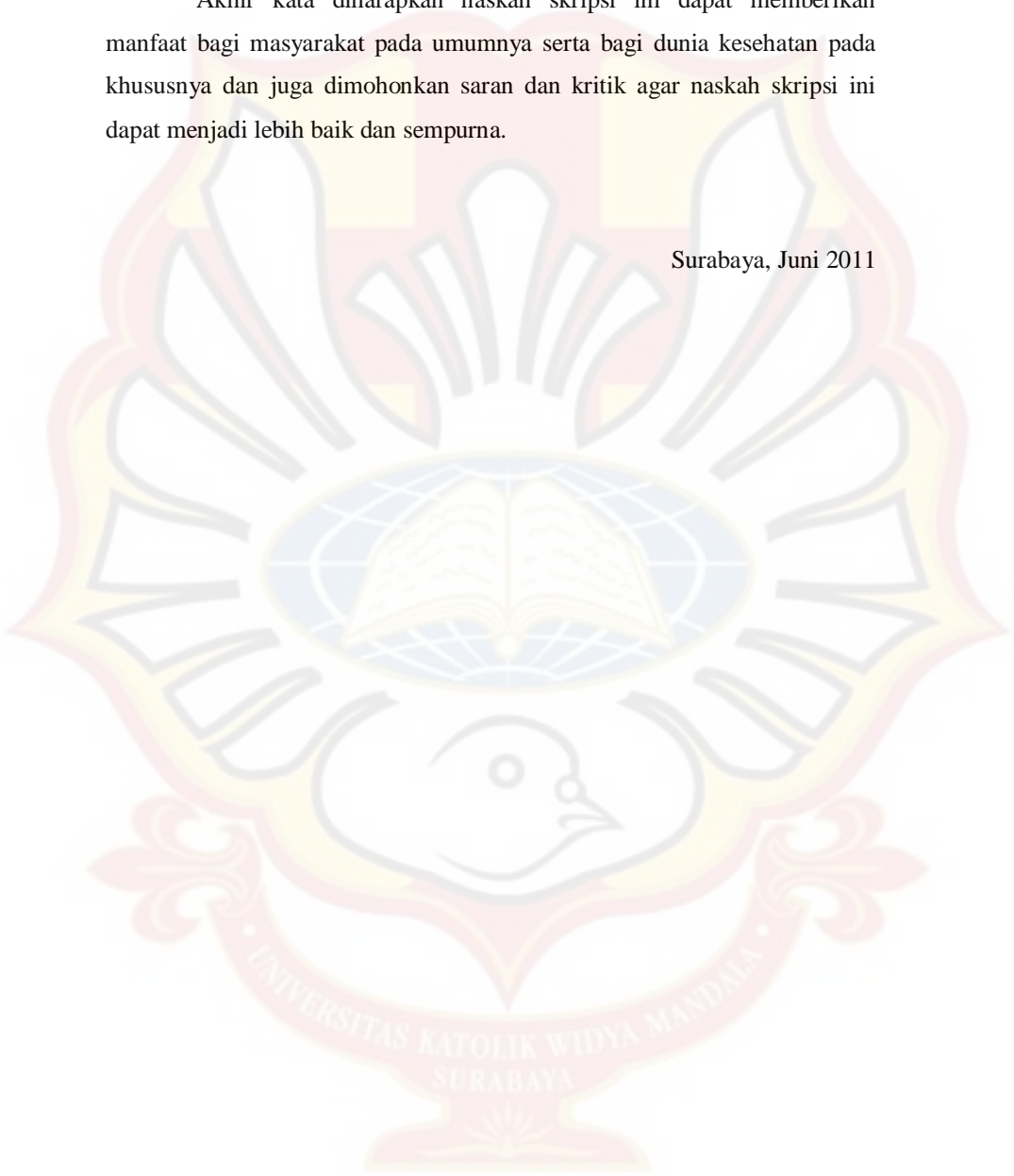
1. Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt. selaku pembimbing I yang telah memberikan dukungan, bantuan, semangat, dan saran – saran mulai dari penyusunan proposal hingga diselesaikannya naskah skripsi ini.
2. Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt. selaku pembimbing II yang telah sabar dalam memberikan dukungan, bantuan, dan meluangkan banyak waktu dalam penyusunan proposal hingga diselesaikannya naskah skripsi ini.
3. Prof. Dr. dr. Paulus Liben, M.S., dan Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, Apt., S.U. selaku dosen penguji yang telah banyak member masukan selama proses penyelesaian naskah skripsi ini.
4. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi, selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

6. Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt. selaku Sekretaris Dekan Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala yang telah memberikan bantuan serta dukungan hingga diselesaikannya naskah skripsi ini.
7. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku wali studi yang telah memberikan semangat serta pengarahan selama perkuliahan hingga diselesaikannya skripsi ini.
8. Kepala laboratorium Kimia Klinik dan laboratorium Farmasi Kedokteran Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt., dan kepala laboratorium Botani Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt yang telah memberikan sarana dan fasilitas dalam melakukan penelitian ini.
9. Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala bantuan dan ilmu yang telah diberikan dalam mendukung penyelesaian naskah skripsi ini.
10. Seluruh staf tata usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala yang telah banyak membantu dan bekerja sama dalam proses penelitian ini.
11. Laboran – laboran, Pak Rendy, Pak Samsul, Pak Wawan, Pak Tri, dan Bu Tyas yang telah membantu dalam penelitian.
12. Papa, Mama, Dinni dan Danna yang telah mendukung baik secara moral maupun materi selama menempuh pendidikan hingga diselesaikannya skripsi ini.
13. Ko David, yang telah mendukung, memberi semangat, serta banyak membantu dalam pelaksanaan dan penyelesaian skripsi ini.
14. Dian Therik yang telah mendukung dan memberi support serta teman – teman seangkatan dan seperjuangan yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dan memberikan semangat selama masa perkuliahan hingga selesainya skripsi ini.



Akhir kata diharapkan naskah skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat pada umumnya serta bagi dunia kesehatan pada khususnya dan juga dimohonkan saran dan kritik agar naskah skripsi ini dapat menjadi lebih baik dan sempurna.

Surabaya, Juni 2011



## DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang Parasetamol.....	7
2.2. Tinjauan tentang Senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol.....	12
2.3. Tinjauan tentang Toksisitas.....	13
2.4. Tinjauan tentang Hati.....	33
2.5. Tinjauan tentang Enzim.....	51
2.6. Tinjauan tentang Hewan Coba.....	57
3 METODE PENELITIAN.....	65
3.1. Bahan.....	65
3.2. Alat – alat Penelitian.....	66
3.3. Metode Penelitian.....	67
3.4. Penentuan Dosis.....	68
3.5. Pembuatan Sediaan Uji.....	69
3.6. Prinsip Percobaan.....	70
3.7. Analisis Data.....	74
3.8. Alur Penelitian.....	80

4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	81
4.1.	Pemeriksaan Senyawa O-(4-nitrobenzoi)parasetamol....	81
4.2.	Pemeriksaan Kimia Klinik Hewan Coba.....	84
4.3.	Penimbangan Organ Hati Tikus.....	97
4.4.	Pemeriksaan Histopatologi Organ Hati Tikus.....	100
4.5.	Bahasan.....	107
5	SIMPULAN.....	116
5.1.	Simpulan.....	116
5.2.	Alur Penelitian Selanjutnya.....	116
	DAFTAR PUSTAKA.....	117
	LAMPIRAN.....	123



## DAFTAR LAMPIRAN

A	HARGA NORMAL PARAMETER PATOLOGI KLINIK PADA HEWAN COBA TIKUS.....	123
B	VOLUME MAKSIMUM OBAT YANG DIBERIKAN PADA BINATANG PERCOBAAN.....	124
C	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA SGPT HARI KE-0.....	125
D	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA SGOT HARI KE-0.....	127
E	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA SGPT HARI KE-1.....	129
F	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA SGOT HARI KE-1.....	131
G	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA SGPT HARI KE-3.....	133
H	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA SGOT HARI KE-3.....	135
I	ANALISIS ONE WAY ANOVA DATA PERSEN BERAT HATI TERHADAP BERAT BADAN TIKUS.....	137
J	ANALISIS KRUSKAL-WALLIS DATA HISTOPATOLOGI HATI.....	139
K	UJI Z 5% TERHADAP DATA HISTOPATOLOGI HATI.....	140
L	DATA SGOT DAN SGPT TIKUS PERCOBAAN.....	141
M	REAGEN YANG DIGUNAKAN UNTUK PEMERIKSAAN SGPT DALAM SERUM DARAH TIKUS PERCOBAAN.....	142
N	REAGEN YANG DIGUNAKAN UNTUK PEMERIKSAAN SGOT DALAM SERUM DARAH TIKUS PERCOBAAN.....	144
O	TABEL Z.....	146
P	PEMBUATAN PREPARAT HISTOPATOLOGI.....	147
Q	PEMBUATAN BUFFER FORMALIN FOSFAT 10%.....	152
R	SURAT ANALISIS PARASETAMOL.....	153
S	SURAT KETERANGAN SENYAWA O-(4-NITROBENZOIL) PARASETAMOL.....	154

T	SURAT KETERANGAN HEWAN COBA.....	155
U	FOTO –FOTO SELAMA PENELITIAN BERLANGSUNG.....	156



## DAFTAR TABEL

2.1.	Tanda – tanda Toksisitas terhadap Organ atau Sistem.....	15
2.2.	Klasifikasi Zat Kimia Sesuai dengan Toksisitasnya.....	18
2.3.	Pengamatan Umum, Uji Laboratorium Klinik, dan Pemeriksaan Patologi yang Digunakan dalam Penelitian Toksisitas Subkronik.....	25
2.4.	Efek Toksikan pada Organel Subsel dalam Sel Hati.....	42
2.5.	Data Biologik Tikus ( <i>Rattus novergicus</i> ).....	58
3.1.	Skoring Derajat Histopatologi Hati.....	74
3.2.	Rangkuman Rumus <i>One way Anova</i> .....	76
4.1.	Pemeriksaan Organoleptis Senyawa O-(4-nitrobenzoi) parasetamol.....	81
4.2.	Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa O-(4-nitrobenzoi) parasetamol.....	81
4.3.	Harga Rf Senyawa O-(4-nitrobenzoi)parasetamol dan Parasetamol .....	83
4.4.	Hasil Pemeriksaan SGPT Hari ke-0 pada Serum Darah Tikus Coba.....	84
4.5.	Hasil Analisis SGPT Hari ke-0 dengan <i>One Way ANOVA</i> .....	85
4.6.	Hasil Pemeriksaan SGOT Hari ke-0 pada Serum Darah Tikus Coba.....	86
4.7.	Hasil Analisis SGOT Hari ke-0 dengan <i>One Way ANOVA</i> .....	87
4.8.	Hasil Pemeriksaan SGPT Hari ke-1 pada Serum Darah Tikus Coba.....	88
4.9.	Hasil Analisis SGPT Hari ke-1 dengan <i>One Way ANOVA</i> .....	89
4.10.	Hasil Pemeriksaan SGOT Hari ke-1 pada Serum Darah Tikus Coba.....	90

4.11.	Hasil Analisis SGOT Hari ke-1 dengan <i>One Way</i> ANOVA.....	91
4.12.	Hasil Pemeriksaan SGPT Hari ke-3 pada Serum Darah Tikus Coba.....	93
4.13.	Hasil Analisis SGPT Hari ke-3 dengan <i>One Way</i> ANOVA.....	94
4.14.	Hasil Pemeriksaan SGOT Hari ke-3 pada Serum Darah Tikus Coba.....	95
4.15.	Hasil Analisis SGOT Hari ke-3 dengan <i>One Way</i> ANOVA.....	96
4.16.	Nilai Signifikansi Parameter Kimia Klinik dengan Analisis <i>One-Way</i> ANOVA.....	97
4.17.	Prosentase Berat Organ Hati Tikus Terhadap Berat Badan Tikus.....	98
4.18.	Hasil Analisis Prosentase Berat Hati terhadap Berat Badan Tikus Coba dengan Menggunakan Uji <i>One Way</i> ANOVA.....	100
4.19.	Nilai Skor Perubahan Gambaran Histopatologi Tikus Coba pada Kelompok Kontrol (CMC Na 0,5%) yang Mengalami Nekrosis.....	103
4.20.	Nilai Skor Perubahan Gambaran Histopatologi Tikus Coba pada Kelompok Pembanding (Parasetamol 1 g/kg BB) yang Mengalami Nekrosis.....	103
4.21.	Nilai Skor Perubahan Gambaran Histopatologi Tikus Coba pada Kelompok Zat Uji O-(4-nitrobenzoil)parasetamol 1 g/kg BB yang Mengalami Nekrosis.....	104
4.22.	Hasil Uji <i>Kruskall Wallis</i> Nekrosis Hati.....	104
4.23.	Hasil Perhitungan Uji Z 5%.....	105
4.24.	Perbedaan Selisih Rank dari Setiap Kelompok Uji yang Mengalami Nekrosis dengan Uji Z 5%.....	106

## DAFTAR GAMBAR

1.1.	Struktur Fenetsal.....	3
1.2.	Struktur Metionin Ester Parasetamol.....	3
1.3.	Struktur O-(4-nitrobenzoil)parasetamol sebagai Turunan Parasetamol.....	4
2.1.	Struktur Parasetamol.....	7
2.2.	Konjugasi Asetaminofen.....	8
2.3.	Metabolit Reaktif Asetaminofen yang Dapat Menyebabkan Nekrosis.....	9
2.4.	Metabolisme Parasetamol.....	10
2.5.	Pengaruh Parasetamol dengan Deplesi GSH.....	11
2.6.	Struktur O-(4-nitrobenzoil)parasetamol.....	12
2.7.	Lobulus Hati yang Merupakan Unit Fungsional Hati.....	34
3.1.	Lobulus Hati.....	73
4.1.	Pengamatan KLT Noda Parasetamol dan Senyawa O-(4-nitrobenzoil)parasetamol Dilihat dengan Bantuan Lampu UV 254 nm.....	82
4.2.	Diagram Batang Rata – rata Kadar SGPT Tikus Hari ke-0 pada Setiap Kelompok Perlakuan.....	85
4.3.	Diagram Batang Rata – rata Kadar SGOT Tikus Hari ke-0 pada Setiap Kelompok Perlakuan.....	87
4.4.	Diagram Batang Rata – rata Kadar SGPT Tikus Hari ke-1 pada Setiap Kelompok Perlakuan.....	89
4.5.	Diagram Batang Rata – rata Kadar SGOT Tikus Hari ke-1 pada Setiap Kelompok Perlakuan.....	91
4.6.	Diagram Batang Rata – rata Kadar SGPT Tikus Hari ke-3 pada Setiap Kelompok Perlakuan.....	94
4.7.	Diagram Batang Rata – rata Kadar SGOT Tikus Hari ke-3 pada Setiap Kelompok Perlakuan.....	96



4.8.	Diagram Batang Rata – rata Prosentase Berat Organ Hati terhadap Berat Badan Tikus.....	99
4.9.	Gambaran Histopatologi Hati Tikus Coba pada Kelompok Kontrol (CMC Na 0,5%) dengan Kondisi Normal (perbesaran 200x).....	101
4.10.	Gambaran Histopatologi Hati Tikus Coba pada Kelompok Pembanding (Parasetamol 1 g/kg BB) dengan Kondisi Nekrosis (perbesaran 200x).....	101
4.11.	Gambaran Histopatologi Hati Tikus Coba pada Kelompok Zat Uji (O-(4-nitrobenzoi)parasetamol 1 g/kg BB) dengan Kondisi Normal (perbesaran 200x).....	102

