

**PENGARUH DIET TINGGI FRUKTOSA RENDAH MAGNESIUM
TERHADAP HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS GALUR WISTAR**



ERVIANI DELA ROSA

2443010136

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2014

**PENGARUH DIET TINGGI FRUKTOSA RENDAH MAGNESIUM
TERHADAP HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS GALUR WISTAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH:
ERVIAN TI DELA ROSA
2443010136

Telah disetujui pada tanggal 16 Januari 2014 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



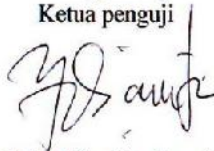
Wahyu Dewi T., M.Si., Apt
NIK. 241.04.0574

Pembimbing II,



Dr. Ratna Megawati W., SKG., MFT
NIK. 241.10.0674

Mengetahui,
Ketua penguji



(Bernadette Dian Novita., dr., Mked)
NIK. 151.10.0658

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Diet Tinggi Fruktosa Rendah Magnesium terhadap Histopatologis Hepar Tikus Galur Wistar** 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, 16 Januari 2014



Ervianti Dela Rosa
2443010136

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, 16 Januari 2014



Ervianti Deña Rosa
2443010136

ABSTRAK

PENGARUH DIET TINGGI FRUKTOSA RENDAH MAGNESIUM TERHADAP HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS GALUR WISTAR

Ervianti Dela Rosa
2443010136

Fruktosa dalam diet dapat menginduksi *de novo lipogenesis* (DNL) membentuk trigliserida dan VLDL, meningkatkan penimbunan lemak di hepar yang menyebabkan resistensi insulin. Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk melihat gambaran histopatologi hepar yang mengalami nekrosis dan apoptosis dengan melihat peningkatan ekspresi p53 dalam pengaruh diet tinggi fruktosa rendah magnesium. Pada penelitian ini digunakan tikus jantan galur *Wistar (Rattus norvegicus)* sebanyak 32 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok P1 (diet tinggi fruktosa), kelompok P2 (diet rendah magnesium), dan kelompok P3 (tinggi fruktosa rendah magnesium). Data yang diperoleh berupa persentase sel nekrosis yang diolah secara statistik dengan uji *One-Way Anova* yang dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase jumlah sel yang mengalami nekrosis pada kelompok P1 sebesar 27,36%, kelompok P2 sebesar 13,73% pada kelompok P3 sebesar 37,48%. Pada pengamatan ekspresi p53 pada sel hepar tidak diperoleh hasil yang positif sehingga jumlah sel yang mengalami apoptosis tidak dapat dihitung. Oleh sebab itu, ditarik suatu kesimpulan bahwa diet tinggi fruktosa rendah magnesium dapat menyebabkan peningkatan jumlah sel yang mengalami nekrosis pada sel hepar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata kunci: Diet tinggi fruktosa rendah magnesium, nekrosis sel hepar, p53.

ABSTRACT

EFFECT OF HIGH FRUCTOSE AND LOW MAGNESIUM DIETARY ON HISTOPATHOLOGIC LIVER CELLS OF WISTAR RATS

Ervianti Dela Rosa
2443010136

Fructose in the diet induces de novo lipogenesis (DNL) to form triglycerides and VLDL, increase fat storage in hepar causing insulin resistance. This research was aimed to evaluate hepatic histopathology by increased number of cells underwent necrosis and apoptosis with the increased expression of p53 caused by high fructose and low magnesium diet. In this study, 32 male *Wistar* rats (*Rattus norvegicus*) were used. The rats were divided into 4 groups: control group, P1 group (high fructose diet), P2 group (low magnesium diet), and P3 group (high fructose and low magnesium diet). Statistical analysis of the data was performed by *One-Way Anova* and Duncan test. The results showed the percentage of necrosis cells were 27,36%; 13,73%; 37,48% in group P1, P2, and P3 respectively. The observation of p53 expression in liver cells did not show positive result therefore the number of cells underwent apoptosis could not be calculated. In conclusion, a low magnesium diet and high in fructose can lead to increase of liver necrotic cells when compared to the control group.

Keywords: High fructose and low magnesium diet, necrosis liver cells, p53.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul **Pengaruh Diet Tinggi Fruktosa Rendah Magnesium terhadap Histopatologis Hepar Tikus Galur Wistar** dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt, selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya;
2. Martha Ervina, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini;
3. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku Ketua Program Studi Strata 1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dan memfasilitasi dalam penyusunan naskah skripsi ini;
4. Wahyu Dewi Tamayanti., M.Si., Apt dan Dr. Ratna Megawati Widharna., SKG., MFT selaku pembimbing I dan pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga untuk membimbing serta membantu dalam penyelesaian naskah skripsi ini;

5. Bernadette Dian Novita., dr., Mked dan Imelda Theodora, dr., Sp.PA selaku tim penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran sehingga naskah skripsi ini dapat selesai;
6. Stephanie Devi Artemisia, M.Si., Apt., selaku penasehat akademik yang telah untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya;
7. Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si., yang telah meluangkan waktunya dan banyak membantu dalam memberikan masukan dan informasi dalam penyelesaian naskah skripsi ini;
8. RSU. Dr sutomo khususnya laboratorium imunohistokimia yang telah membantu proses menjalankan penelitian skripsi ini dalam pembuatan preparat histologi organ;
9. Laboran laboratorium kimia klinik dan laboratorium botani farmasi yang membantu dalam memfasilitasi sehingga penelitian yang dilakukan dapat berjalan dengan baik;
10. Mama saya Herlin Natalie dan papa saya Eddy Lie yang tercinta serta keluarga yang telah mendukung baik dalam doa, materi maupun mental, memotivasi serta memberi semangat agar kami dapat menyelesaikan program studi sarjana ini;
11. Regina carlosono sebagai teman yang telah berjuang bersama-sama dalam menjalankan skripsi ini hingga selesai;
12. Hutri, orshy, aci, iren, renijuftari, putri serta teman – teman yang telah memberikan semangat, motivasi, dukungan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini;
13. Serta semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam menyusun skripsi ini.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, Desember 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB	
1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan masalah.....	8
1.3. Tujuan penelitian.....	8
1.4. Hipotesis.....	8
1.5. Manfaat penelitian.....	9
1.6. Kerangka teoritis	10
2 TINJAUAN PUSTAKA	11
1.1 Fruktosa	11
2.1.1. Absorpsi fruktosa	12
2.1.2. Metabolisme fruktosa.....	13
2.1.3. Pengaruh fruktosa terhadap berbagai organ	18
2.1 Magnesium.....	20
2.2 Hepar	23
2.3.1. Anatomi hepar.....	24
2.3.2. Fisiologi hepar	25

	2.3.3. Histologi hepar.....	26
	2.3.4. Patologi hepar	31
	2.3 p53	36
	2.4 Pewarnaan Hematoksilin-eosin.....	40
	2.5 Kerangka konsep.....	42
3	METODE PENELITIAN	43
	3.1 Jenis penelitian	43
	3.2 Bahan dan alat.....	43
	3.2.1. Bahan	43
	3.2.2. Alat	43
	3.3 Sampel penelitian	44
	3.3.1. Hewan penelitian	44
	3.3.2. Besar sampel.....	45
	3.3.3. Kriteria inklusi	45
	3.3.4. Kriteria eksklusi	46
	3.3.5. Skema kerja perlakuan hewan coba	46
	3.3.6. Pakan tikus	46
	3.3.7. Skema kerja pembuatan larutan fruktosa 60%	46
	3.3.8. Komposisi mineral magnesium (premix).....	47
	3.3.9. Skema kerja pembuatan larutan premix 3,3%	47
	3.4 Tahapan penelitian	48
	3.4.1. Proses pembedahan dan pengambilan organ (hepar)	48
	3.4.2. Skema kerja proses pembedahan dan pengambilan organ (hepar).....	48
	3.4.3. Skema kerja pembuatan preparat histologi dan pewarnaan HE	49
	3.4.4. Skema kerja imunohistokimia (IHK).....	50

3.5	Pengamatan makroskopis hepar	51
3.5	Pengamatan mikroskopis hepar	51
3.6	Pengolahan dan analisis data	52
4	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	54
4.1	Hasil penelitian	54
4.1.1.	Karakteristik Sampel.....	54
4.1.2.	Hasil pengamatan nekrosis sel hepar	55
4.1.3.	Gambaran mikroskopis pengamatan nekrosis sel hepar	60
4.1.4.	Gambaran mikroskopis pengamatan apoptosis sel hepar	61
4.2	Pembahasan	62
5	SIMPULAN DAN SARAN	68
5.1	Simpulan	68
5.2	Saran	68
	DAFTAR PUSTAKA	69
	LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Rekomendasi diet magnesium untuk anak dan dewasa	21
3.1. Komposisi pakan Br1	46
3.2. Komposisi premix.....	47
3.3. Skor perubahan gambaran makroskopis hati	51
3.4. Skor perubahan gambaran histopatologi hati berdasarkan adanya nekrosis.....	52
3.5. Skor perubahan gambaran histopatologi hati berdasarkan adanya apoptosis.....	52
4.1. Hasil uji homogenitas varians berat badan tikus dengan uji Levene	55
4.2. Persentase sel hepar yang mengalami nekrosis.....	56
4.3. Hasil uji distribusi data nekrosis sel hepar dengan uji <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	56
4.4. Hasil uji homogenitas varians persen nekrosis sel hepar dengan uji Levene.....	57
4.5. Hasil uji statistik persentase nekrosis sel hepar dengan Duncan	57
4.6. Odds ratio tinggi fruktosa terhadap kontrol	58
4.7. Odds ratio rendah magnesium terhadap kontrol	59
4.8. Odds ratio tinggi fruktosa rendah magnesium terhadap kontrol	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur fruktosa	11
2.2. Absorpsi glukosa dan fruktosa pada sel epitel intestinal	13
2.3. Jalur metabolisme glukosa dan fruktosa hepatic.....	16
2.4. Mekanisme fruktosa menginduksi resistensi insulin.....	18
2.5. Efek fruktosa terhadap otak, hepar, pembuluh darah, ginjal dan sel adiposit.....	20
2.6. Histologi hati	27
2.7. Portal canal : Gambaran portal canal (triad portal) pada lobus hepar.....	28
2.8. Gambaran struktur hati	31
2.9. Gambaran mikroskopis sel hepar dengan pewarnaan HE.....	33
2.10. Perbedaan proses apoptosis dan nekrosis pada sel.....	35
2.11. Skema mekanisme apoptosis pada jalur intrinsik dan ekstrinsik.....	39
2.12. Gambaran mikroskopis sel hepar dengan pewarnaan IHC	40
2.13. Gambaran mikroskopis sel hepar dengan menggunakan pewarnaan HE pada perbesaran 400x	41
3.1. Skema kerja perlakuan hewan coba.....	46
3.2. Skema kerja pembuatan larutan fruktosa 60%	46
3.3. Skema kerja pembuatan larutan premix 3,3%	47
3.4. Skema proses pembedahan dan pengambilan organ.....	48
3.5. Skema kerja pembuatan preparat histologi dan pewarnaan histologi hepar	49
3.6. Skema kerja imunohistokimia (IHK).....	50
4.1. Diagram batang peningkatan berat badan tikus putih jantan (<i>Rattus</i>	

<i>Norvegicus strain Wistar)</i>	54
4.2. Gambaran mikroskopis sel hepar dengan menggunakan pewarnaan Hematoksilin-eosin pada perbesaran 400x	60
4.2. Gambaran mikroskopis sel hepar pewarnaan IHK dengan menggunakan p53 pada perbesaran 400x	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A KETERANGAN ETHICAL CLEARANCE	76
B SURAT SERTIFIKAT TIKUS PUTIH JANTAN	77
C CARA PERHITUNGAN PERSEN NEKROSIS SEL HEPAR	78
D DATA PERHITUNGAN PENINGKATAN BERAT BADAN TIKUS	79
E HASIL STATISTIK LEVENE HOMOGENITAS VARIANS DATA BERAT BADAN TIKUS	81
F DATA PENELITIAN PERSENTASE NEKROSIS SEL HEPAR.....	82
G PERHITUNGAN RATIO PENINGKATAN PERSEN NEKROSIS	83
H HASIL STATISTIK KOLMOGOROV-SMIRNOV DISTRIBUSI DATA NORMAL NEKROSIS SEL HEPAR	84
I HASIL STATISTIK ANOVA NEKROSIS SEL HEPAR	85
J GAMBARAN MIKROSKOPIS NEKROSIS SEL HEPAR	87
K GAMBARAN MIKROSKOPIS APOPTOSIS SEL HEPAR	91

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: adenosin difosfat
AGEs	: <i>advanced glycation end products</i>
AMP	: adenosin monofosfat
Apaf-1	: <i>apoptosis activating factor-1</i>
APO-1	: apoptosis antigen-1
Asetil-CoA	: asetil-koenzim A
Asil-CoA	: asil-koenzim A
ATM	: <i>ataxia telangiectasia mutated</i>
ATP	: adenosin tri fosfat
ATR	: <i>ataxia telangiectasia related</i>
Bax	: <i>Bcl2 associated x protein</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Ca	: kalsium
CDK	: <i>cyclin Dependent Kinase</i>
Chk	: <i>checkpoint</i>
Cu	: cuprum
DAG	: diasilgliserol
DHAP	: dihidroksiaseton fosfat
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DNL	: <i>de novo lipogenesis</i>
DR	: <i>death receptor</i>
E2F	: <i>E2 factor</i>
FADD	: <i>fas-associative death domain</i>
Fase G	: fase gap
Fase M	: fase mitosis
Fase S	: fase sintesis

Fe	: <i>ferrum</i>
GLUT	: glukosa transporter
HDL	: <i>high density lipoprotein</i>
HE	: hematoksilin-eosin
HFCS	: <i>high fructose corn syrup</i>
IHK	: imunohistokimia
IMP	: inosin monofosfat
IP3	: inositol 1,4,5-trifosfat
kb	: kilobasa
kD	: kilodalton
KHK	: ketoheksokinase
Mdm2	: <i>murine double minute 2</i>
Mg	: magnesium
mRNA	: <i>messenger Ribosine Nucleic Acids</i>
MTP	: <i>microsomal triglyceride transfer protein</i>
Na	: natrium
NAD	: <i>nicotinamide Adenine Dinukleotide</i>
NADH	: nikotinamid adenin dinukleotida
NAFLD	: <i>nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
NO	: nitrik oksida
Pi	: fosfat
PKC	: protein kinase C
pRb	: protein retinoblastoma
p53	: protein 53
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SGLUT	: sodium glukosa transporter
TGRLP	: lipoprotein trigliserida

TNF : *tumor necrotic factor*
VLDL : *very low density lipoprotein*

