

EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
yang diinduksi Paracetamol

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Hogi Ravendi

30101700073

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2021

SKRIPSI

**EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
yang diinduksi Paracetamol**

Telah diajukan oleh:

Hogi Ravendi

30101700073

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal, 17 Maret 2021

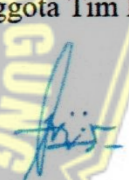
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. H. Iwang Yusuf, M.Si


dr. H. M. Agus Suprijono, M.Kes

Pembimbing II


dr. Suslorini, M.Si., M.Med., Sp.PA


dr. Ika Rosdiana, Sp.KFR

Semarang, 17 Maret 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hogi Ravendi

NIM : 30101700073

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**"EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar
yang diinduksi Paracetamol"**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, Maret 2021



Hogi Ravendi

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberi kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga skripsi yang berjudul, **“EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol”** yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang telah diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH, Sp.KF.selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Iwang Yusuf M.Si dan dr. Susilorini, M.Si., M.Med., Sp.PA selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis sehingga terselesaikannya skripsi ini.

3. dr. H. M. Agus Suprijono, M.Kes dan dr. Ika Rosdiana, Sp. KFR selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Orang tua (Bapak Suwarna dan Ibu Karomah) dan keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan Skripsi ini.
5. Staf Laboratorium Biologi, Laboratorium Kimia, Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam penelitian ini.
6. Semua pihak yang telah ikut membantu terselesainya Karya Tulis Ilmiah ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa, berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, Maret 2021

Hogi Ravendi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I <u>P</u> ENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II <u>T</u> INJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Hati	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Anatomi.....	5
2.1.3. Fisiologi Hepar.....	7
2.1.4. Histologi Hati	9
2.1.5. Patologi Hati	11
2.2. Kurma Ajwa (<i>Phoenix dactylifera ajwa</i>)	13
2.2.1. Taksonomi.....	13
2.2.2. Mofologi.....	14

2.2.3. Fase Kematangan Buah Kurma Secara Umum.....	15
2.2.4. Kandungan Buah Kurma Ajwa	17
2.3. Paracetamol	19
2.4. Tikus Putih Jantan Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	24
2.5. Pengaruh Kurma Ajwa (<i>Phoenix dactylifera L.</i>) terhadap Proteksi Hepar Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Dengan Parasetamol	25
2.6. Kerangka Teori.....	28
2.7. Kerangka Konsep	29
2.8. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN.....	30
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	30
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	30
3.2.1. Variabel Penelitian	30
3.2.2. Definisi Operasional	30
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	32
3.3.1. Populasi Penelitian.....	32
3.3.2. Sampel Penelitian.....	32
3.3.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian	33
3.3.4. Besar Sampel.....	33
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	33
3.4.1. Instrumen	33
3.4.2. Bahan Penelitian	33
3.5. Cara Penelitian.....	34
3.5.1. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	34
3.5.2. Pemeliharaan Hewan Coba	34
3.5.3. Dosis Kurma Ajwa.....	35
3.5.4. Dosis Paracetamol.....	35
3.5.5. Pemberian Perlakuan.....	35
3.5.6. Pembuatan Preparat Histopatologi	37
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian	39

3.6.1. Tempat Penelitian.....	39
3.6.2. Waktu Penelitian	39
3.7. Analisis Hasil.....	40
3.8. Alur Penelitian.....	41
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Hasil Penelitian.....	42
4.1.1. Jumlah Kerusakan Sel Hepar	42
4.1.2. Uji Normalitas dan Homogenitas Serta Uji Non Parametrik <i>Kruskall Wallis</i> Data Kerusakan Sel Hepar Pada Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	47
4.2. Pembahasan Penelitian	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
5.1. Kesimpulan.....	54
5.2. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN.....	61

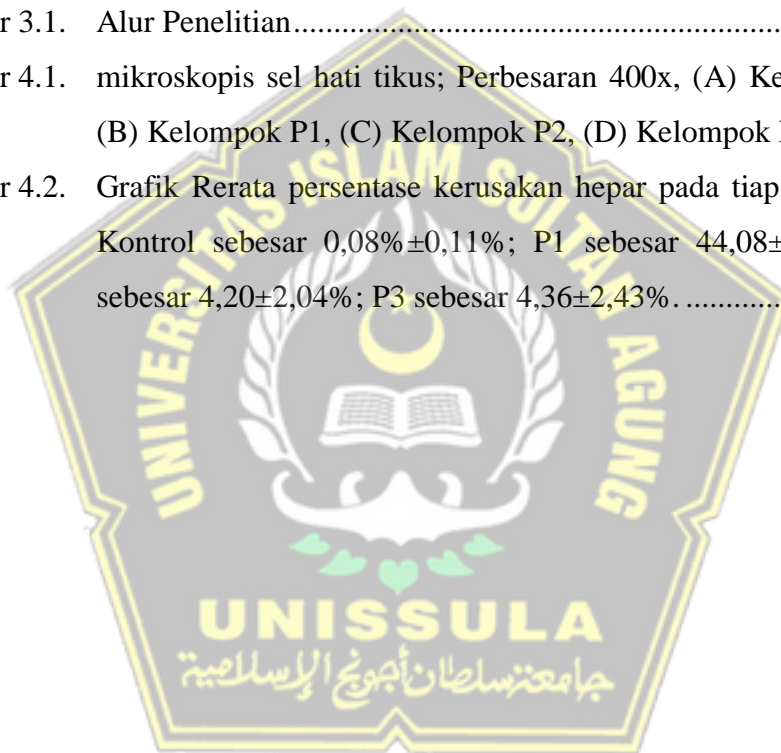


DAFTAR SINGKATAN

AIF	= <i>Apoptosis Inducing Factor</i>
ALP	= <i>Alkaline phosphatase</i>
ALT	= <i>Alanine aminotransferase</i>
AST	= <i>Aspartate aminotransferase</i>
ATP	= <i>Adenosine triphosphate</i>
CAT	= <i>Catalase</i>
CCL4	= <i>Tetraclorometana</i>
COX	= <i>Cyclooxygenase</i>
DEPKES	= <i>Departemen Kesehatan Republik Indonesia</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EndoG	= <i>Endonuclease G</i>
GSH	= <i>Glutathione</i>
GPx	= <i>Glutathion peroxidase</i>
MTT	= <i>3-(4,5-Dimethylthiazol- -yl) -2,5 Diphenyltetrazolium Bromide</i>
NADPH	= <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NAPQI	= <i>N-asetil-p-benzoquinon</i>
NSAID	= <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>
ROS	= <i>Reactive oxygen species</i>
SOD	= <i>Superoxide dismutase</i>

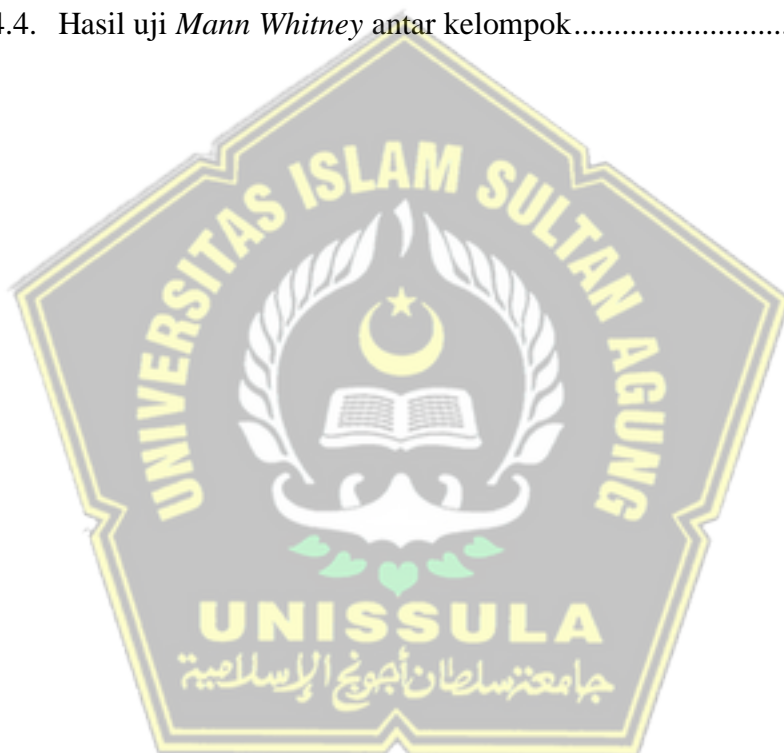
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Anatomi Hepar	6
Gambar 2.2.	Lobulus Hepar	10
Gambar 2.3.	Gambaran Mikroskopik Hepar dengan Perbesaran 30x.....	11
Gambar 2.4.	Kurma Ajwa	14
Gambar 2.5.	Kerangka teori	28
Gambar 2.6.	Kerangka konsep	29
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	41
Gambar 4.1.	mikroskopis sel hati tikus; Perbesaran 400x, (A) Kelompok K, (B) Kelompok P1, (C) Kelompok P2, (D) Kelompok P3.....	43
Gambar 4.2.	Grafik Rerata persentase kerusakan hepar pada tiap kelompok. Kontrol sebesar $0,08\pm 0,11\%$; P1 sebesar $44,08\pm 1,92\%$; P2 sebesar $4,20\pm 2,04\%$; P3 sebesar $4,36\pm 2,43\%$	46



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan	39
Tabel 4.1. Jumlah kerusakan sel hepar, persentase kerusakan dan rerata persentase kerusakan tiap kelompok	45
Tabel 4.2. Hasil uji normalitas dan homogenitas data	47
Tabel 4.3. Hasil <i>Kruskall-Wallis</i> efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (<i>Phoenix dactylifera</i>) terhadap gambaran histopatologi hati	48
Tabel 4.4. Hasil uji <i>Mann Whitney</i> antar kelompok	49



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pembacaan Preparat Histologi Hepar.....	61
Lampiran 2. Hasil Uji Deskriptif	63
Lampiran 3. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas.....	65
Lampiran 4. Uji <i>Krukall-Wallis</i> dan <i>Mann-Whitney</i>	66
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	71
Lampiran 6. <i>Ethical Clearence</i>	72
Lampiran 7. Surat Keterangan Penelitian	73
Lampiran 8. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	75



INTISARI

Konsumsi paracetamol dalam jangka panjang atau *overdosis* menyebabkan hepatotoksisitas. Efek hepatotoksisitas akibat parasetamol telah terbukti mempengaruhi gambaran histopatologi hati. Pengobatan profetik diduga dapat mencegah timbulnya efek hepatotoksisitas dan mengurangi pengaruh gambaran histopatologi hati dengan menggunakan tanaman yang memiliki kandungan antioksidan tinggi salah satunya kurma Ajwa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi paracetamol.

Penelitian ini merupakan penelitian *in vivo* dengan jenis penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini merusak sel hati dengan cara diinduksi paracetamol dan menggunakan 4 kelompok penelitian. Kelompok I (K) tanpa diberikan perlakuan apapun. Kelompok II (P1) paracetamol oral dosis 50 mg. Kelompok III (P2) ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB dan paracetamol oral dosis 50 mg. Kelompok IV (P3) ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB. Perlakuan dilakukan selama 14 hari. Pengambilan jaringan hepar pada hari ke-15 dan dilakukan pengecatan HE. Hasil preparat jaringan hepar dilakukan perhitungan kerusakan sel berdasarkan *Roenigk Classification System* dan dilakukan uji *Kruskall-Wallis*.

Hasil penelitian ini didapatkan rerata persentase kerusakan hepar pada tiap kelompok. Kontrol sebesar $0,08\% \pm 0,11\%$; P1 sebesar $44,08\% \pm 1,92\%$; P2 sebesar $4,20\% \pm 2,04\%$; P3 sebesar $4,36\% \pm 2,43\%$ dengan perbedaan yang signifikan atau bermakna ($p < 0,05$).

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan terdapat efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi paracetamol.

Kata Kunci : Hati, paracetamol, *Phoenix dactylifera L*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hati ialah organ yang berfungsi sebagai detoksifikasi zat toksik yang masuk ke dalam tubuh supaya tidak terjadi kerusakan. Zat toksik tersebut dapat berupa obat-obatan dan alkohol. Kerusakan hati akibat obat-obatan seperti parasetamol, yang dikonsumsi jangka panjang atau overdosis dapat mencederai hati dengan mempengaruhi gambaran mikroskopis berupa nekrosis. Mekanisme kerusakan ini diawali dengan pembentukan radikal bebas berlebih disebut NAPQI yang dimediasi oleh enzim sitokrom P450 kemudian menyerang glutathion hati yang berperan sebagai antioksidan dengan jumlah terbatas sehingga mengakibatkan deplesi glutathion, gangguan mitokondria dan peroksidasi lipid yang ditandai dengan peningkatan enzim hati kemudian berakhir dengan nekrosis (Ikawati, 2010; Yoon et al., 2016).

Kasus hepatotoksitas akibat induksi parasetamol pertama kali dilaporkan pada pertengahan tahun 1980-an dan insidennya terus meningkat hingga menyebabkan 300 orang mengalami kematian di Amerika Serikat (Yoon et al., 2016). Sedangkan di Indonesia, berdasarkan data Perhimpunan Peneliti Hati tahun 2013 terdapat 50% penderita hepatitis akut terjadi karena reaksi obat-obatan di dalam hepar. Salah satu yang tercatat ialah parasetamol. Metabolit aktif dari fenasetin ini secara umum berada pada prosentase konsumsi tertinggi mencapai 38,2% dibandingkan obat lain

karena efek antipiretik dan anti nyeri yang dimiliki dan mudah didapatkan tanpa resep dokter (Goodman dan Gildman, 2012; Tarazi *et al.*, 2016). Hal ini mengindikasikan bahwa pengetahuan masyarakat mengenai bahaya toksisitas obat masih sangat kurang, terutama bila digunakan dalam dosis berlebihan (Manatar *et al.*, 2013). Kerusakan sel hati akibat radikal bebas berupa NAPQI dapat dicegah dengan senyawa antioksidan. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan adalah kurma. (Primurdia and Kusnadi, 2014).

Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera*) merupakan salah satu varietas kurma yang istimewa karena disebutkan dalam *hadits* nabi Muhammad saw sebagai media pengobatan yang dikenal dengan pengobatan profetik (Aljuhani *et al.*, 2019). Zat yang terkandung didalamnya dapat bermanfaat sebagai pelindung organ dengan mekanisme tertentu, contohnya adalah flavonoid sebagai pelindung hati atau hepatoprotektor yang meningkatkan jumlah antioksidan (Maqsood *et al.*, 2020). Jalur yang dilalui kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera*) dalam memberikan efek antioksidan adalah penekanan radikal bebas, sehingga mengurangi proliferasi penyakit. Kandungan lain seperti asam amino dalam kurma ajwa berfungsi untuk mengikat antibody dan memproduksi limfosit T sehingga dapat mendetoksifikasi kerusakan akibat bahan kimia pada sel hati (Khalid *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa ekstrak kurma ajwa menggunakan pelarut air lebih baik daripada pelarut etanol untuk menghambat peroksidasi lipid akibat paparan timbal sebesar 91%. (Saleh,

Tawfik and Abu-Tarboush, 2011). Selain itu ekstrak kurma ajwa dapat mencegah deplesi antioksidan penting seperti glutathione peroksidase, superoksida dismutase serta karnitin asiltransferase pada hepar (Al-Yahya *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian mengenai Efek Hepatoprotektor Ekstrak Kurma Ajwa belum banyak diteliti, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa terhadap gambaran histopatologi hati tikus jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol.

1.2. Rumusan Masalah

Bedasarkan uraian dalam latar belakang tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: “Adakah Efek Hepatoprotektor Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap Gambaran Histopatologi Hati tikus jantan yang diinduksi paracetamol?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap Gambaran Histopatologi Hati tikus yang diinduksi paracetamol.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang hanya diberi pakan standar.

1.3.2.2 Mengetahui kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang diinduksi Paracetamol 50 mg tanpa diberi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*).

1.3.2.3 Mengetahui kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang hanya diberi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus

1.3.2.4 Mengetahui kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang sudah diinduksi Paracetamol 50 mg dan diberi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus.

1.3.2.5 Mengetahui perbedaan gambaran histo – patologi antar kelompok perlakuan

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Sebagai masukan dan informasi pengembangan dalam bidang ilmu kedokteran tentang manfaat Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap pencegahan kerusakan sel hati.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi masyarakat dalam penggunaan Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) dapat memproteksi organ hati terhadap kerusakan akibat konsumsi paracetamol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

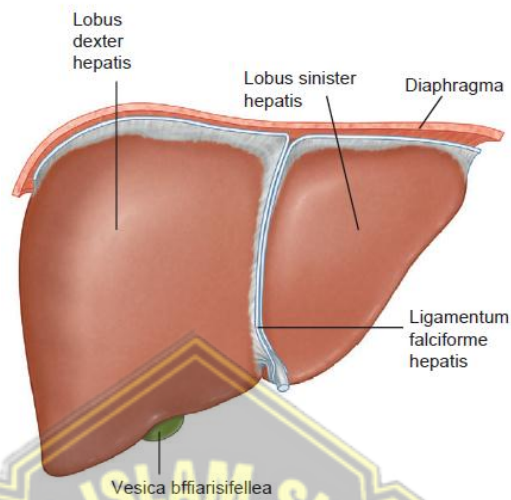
2.1. Hati

2.1.1. Definisi

Hati merupakan organ metabolisme terbesar di dalam tubuh yang menghubungkan antara saluran pencernaan dan beberapa organ lainnya. Hati mengubah nutrisi yang telah diserap oleh saluran pencernaan menjadi makronutrien berupa karbohidrat, lemak, dan mikronutrien berupa vitamin (Kumar Vinay et al, 2013). Selain itu, hati dikenal sebagai pabrik biokimia pada tubuh karena hati menguraikan zat sisa tubuh dan senyawa obat (Sherwood, 2016).

2.1.2. Anatomi

Hati dalam bahasa latin disebut Hepar. Hepar merupakan organ viscera terbesar pada tubuh manusia dan terutama terletak di regio hypochondrium dextra dan epigastrium, meluas ke dalam regio hypochondrium sinistra. Menurut C. Lewis Christina et al, (2012) hepar memiliki bagian-bagian, diantaranya :



Gambar 2.1. Anatomi Hepar

1) **Facies Diafragmatica**

Letaknya berada di facies inferior diafragma, berbentuk kubah, dan permukaannya halus. Facies ini berhubungan dengan recessus subphrenicus yang membagi hepar menjadi pars dextra dan pars sinistra oleh ligamentum falciforme dan recessus hepatorenalis yaitu bagian cavitas peritonealis pada sisi kanan hepar dan ren dextra.

2) **Facies Visceralis**

Pada bagian ini ditutupi oleh peritoneum visceral, kecuali fossa vesica biliaris dan porta hepatis. Porta hepatis berfungsi sebagai pintu masuk bagi arteri hepatica dan vena porta hepatis serta pintu keluar ductus hepaticus. Pada facies visceralis terdapat ligamentum-ligamentum, diantaranya

ligamentum hepatogastricum, ligamentum duodenale dan ligamentum triangular dextra dan sinistra serta ligamentum coronarium anterior dan posterior.

3) Lobus Quadratus

Lobus quadratus memiliki batas pada bagian kiri yaitu fissure ligamenti teretis dan bagian kanan fossa vesica biliaris. Lobus quadratus memiliki fungsi sebagai penghubung lobus sinistra hepatis

4) Lobus Caudatus

Lobus caudatus memiliki batas di bagian kiri yaitu oleh fissure ligament venossi dan batas bagian kanan oleh sulcus vena cava. Sumber aliran darah hepar disuplai oleh arteri hepatica dextra dan arteri hepatica sinistra. Keduanya merupakan cabang dari arteri hepatica propia yang berasal dari truncus coeliacus.

2.1.3. Fisiologi Hepar

Menurut (Guyton *et al.*, 2011), hati mempunyai beberapa fungsi :

1) Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat diantaranya menyimpan glikogen dalam jumlah yang melimpah, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, sintesis glukosa dari senyawa selain karbohidrat, dan membentuk banyak senyawa

kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

2) Metabolisme Lemak

Fungsi hati dalam metabolisme lemak diantaranya oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, pembentukan kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein dan pembentukan lemak dari protein dan karbohidrat.

3) Metabolisme Protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein diantaranya deaminasi asam amino, pembentukan ureum, pembentukan protein plasma, dan membentuk asam amino tertentu dan pembentukan senyawa kimia penting lainnya dari asam amino.

4) Fungsi metabolik hati lainnya

Hati memiliki fungsi sebagai tempat penyimpanan vitamin yaitu vitamin A, D, B₁₂. Hati menyimpan besi dalam bentuk *ferritin* karena didalam hati banyak mengandung protein *apoferritin* yang berikatan dengan besi membentuk *ferritin* dan kemudian disimpan di dalam hati hingga diperlukan oleh tubuh. Hati juga membentuk zat-zat untuk proses koagulasi seperti fibrinogen, prothrombin dan factor-faktor pempbenkuan darah. Selain itu, hati berfungsi dalam detoksifikasi berbagai obat-obatan, eksresi hormone dan zat lainnya.

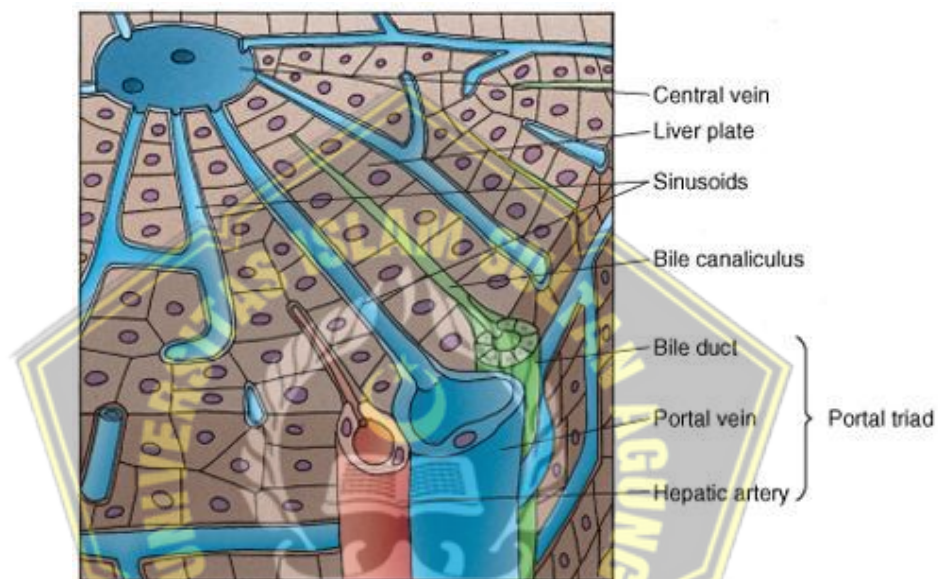
2.1.4. Histologi Hati

Sel-sel yang terdapat di hati antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel ito (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hati dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempong sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hati (Mescher, 2013).

Sinusoid hati adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel kupffer yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel stelat atau sel Ito atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung (Eroschenko, 2012; Mescher, 2013).

Traktus portal terletak di sudut-sudut heksagonal. Pada traktus portal, darah yang berasal dari vena portal dan arteri hepatic dialirkan ke vena sentralis. Traktus portal terdiri dari 3 struktur utama yang disebut trias portal. Struktur yang paling besar adalah

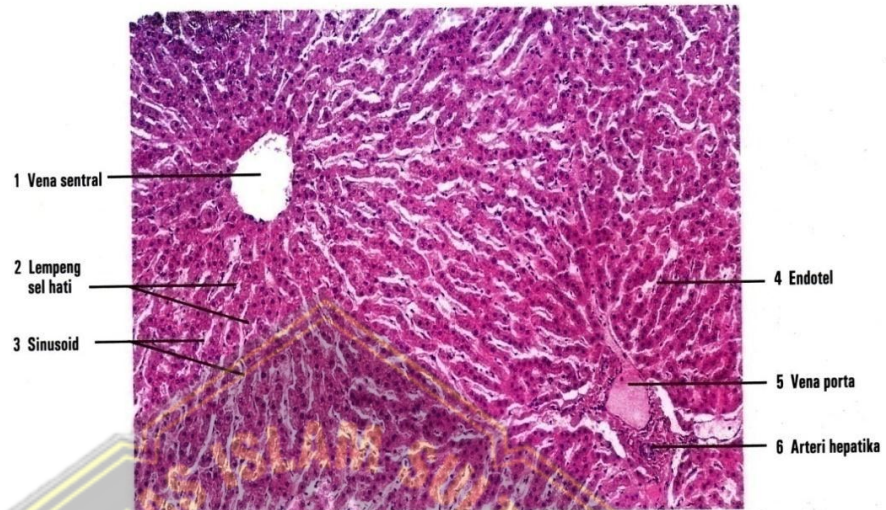
venula portal terminal yang dibatasi oleh sel endotel pipih. Kemudian terdapat arteriola dengan dinding yang tebal yang merupakan cabang terminal dari arteri hepatic. Dan yang ketiga adalah duktus biliaris yang mengalirkan empedu. Selain ketiga struktur itu, ditemukan juga limfatik (Mescher, 2013)



Gambar 2.2. Lobulus Hepar

Aliran darah di hati dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic. Asinus hepatic berbentuk seperti buah berry, terletak di traktus portal. Asinus ini terletak di antara 2 atau lebih venula hepatic terminal, dimana darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid, lalu ke venula tersebut. Asinus ini terbagi menjadi 3 zona, dengan zona 1 terletak paling dekat dengan traktus portal sehingga paling banyak menerima darah kaya oksigen, sedangkan zona 3 terletak paling jauh dan hanya menerima sedikit oksigen. Zona 2

atau zona intermediet berada diantara zona 1 dan 3. Zona 3 ini paling mudah terkena jejas iskemik (Mescher, 2013)



Gambar 2.3. Gambaran Mikroskopik Hepar dengan Perbesaran 30x

2.1.5. Patologi Hati

Mekanisme kerusakan hati yang disebabkan obat-obatan dapat terjadi secara langsung oleh sifat toksik zat tersebut, melalui konversi xenobiotik menjadi toksin aktif sehingga mengakibatkan lesi biokimiawi yang merubah fungsi dan struktur organ hati. Menurut (Kumar Vinay, 2013) perubahan struktur hepar akibat obat yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis antara lain :

1) Radang

Radang merupakan reaksi perlawanan tubuh terhadap berbagai jejas. Terlihat gambaran mikroskopis berupa sekelompok sel polimorfonuklear dan monosit.

2) Fibrosis

Fibrosis merupakan regenerasi sel rusak yang tidak adekuat, ditandai dengan adanya jaringan parut pada jaringan yang mengalami cedera.

3) Degenerasi

a. Degenerasi Perlemakan: tertimbunnya lemak dalam hepar dapat berupa bercak, zonal atau merata. Gambaran mikroskopis terlihat hepatosit bergeser ke tepi sitoplasma karena terdesak vakuol lemak.

b. Degenerasi Hidropik: terdapat akumulasi cairan yang masuk ke dalam sitoplasma karena membrane sel terganggu sehingga sel yang luka tidak dapat mengeliminasi cairan tersebut. Gambaran mikroskopis tampak bengkak berwarna keruh.

4) Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel akibat kerusakan membrane plasma sehingga isi sel keluar kemudian masuk ke dalam rongga ekstrasel. Nekrosis dapat terjadi karena iskemia, zat toksik, trauma dan infeksi. Perubahan inti berupa tiga pola yang menyatu akibat kromatin dan rusaknya DNA. Tiga pola tersebut yaitu kariolisis (warna basophil, kromatin memudar), piknosis (warna basophil meningkat, inti mengecil, DNA padat, melisut) dan karioreksis (inti piknotik terpecah). Sel hepar yang

mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas atau daerah yang kecil. Berdasarkan lokasi dan luas nekrosis dapat dibedakan menjadi berikut:

- a. Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.
- b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal dan perifer.
- c. Nekrosis masif yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.

2.2. Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera ajwa*)

2.2.1. Taksonomi

Taksonomi kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera ajwa*) :

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Viridiplantae</i>
Superdivision	: <i>Embryophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Family	: <i>Arecaceae</i>
Genus	: <i>Phoenix L.</i>
Species	: <i>Phoenix dactylifera ajwa.</i>

2.2.2. Morfologi

Pohon kurma secara umum tinggi berwarna hijau dapat tumbuh tinggi sampai dengan 30 m dan merupakan tumbuhan *palm* tanpa tangkai. Batang kurma dilapisi dari bawah sampai atas oleh bentuk spiral. Daun kurma lebarnya biasanya 4-5 m dan diujungnya terdapat duri (Shashua-Bar *et al.*, 2010).

Kurma merupakan tumbuhan yang memiliki kelamin jantan dan betina bisa disebut *dioceous*. Bunga kurma berada di atas puncak pohonnya. Hanya bunga betina yang dapat menghasilkan buah dan satu bunga betina menghasilkan 3 buah kurma. Bunga jantan tidak bisa menghasilkan buah tetapi hanya menghasilkan serbuk sari dan bisa untuk menyerbukan 40-50 bunga betina (Hammadi *et al.*, 2009). Untuk membedakan struktur kurma ajwa dengan kurma jenis lain, salah satunya hitam gelap, ukurannya lebih kecil (Al-Farsi & Lee, 2008)



Gambar 2.4. Kurma Ajwa

2.2.3. Fase Kematangan Buah Kurma Secara Umum

Kurma memiliki 5 fase pertumbuhan sejak pembuahan hingga menjadi buah yang matang. 5 fase pertumbuhan yaitu fase hababouk, fase khimri, fase khalal, fase rutab, fase tamar (Manickavasagan, Essa and Sukumar, 2012)

1. Fase Hababouk

Tahap hababouk berlangsung selama 4-5 minggu setelah pembentukan buah. Buahnya belum matang dan benar-benar tertutup oleh kelopak yang ditinggalkan hanya satu ujung yang terlihat tajam. Buah pada tahap ini berbentuk seperti kacang polong dan beratnya sekitar satu gram warnanya cream sampai hijau muda. Tahap ini ditandai dengan tingkat pertumbuhan yang lambat. (Manickavasagan, Essa and Sukumar, 2012; Yusran *et al.*, 2017)

2. Fase Khimri

Pada tahap ini merupakan tahap terpanjang dan berlangsung selama sembilan sampai empat belas minggu. Bentuk buahnya memanjang, berwarna hijau, volume dan beratnya bertambah. Pada fase khimri komposisi berat kering 80% dan 50% gula (glukosa dan fruktosa), serta konsentrasi tannin yang tinggi. Akan tetapi, konsentrasi tanin yang tinggi akan berlangsung menurun seiring dengan perkembangan buah.

Biasanya rasanya pahit dan tidak cocok untuk dimakan.
(Manickavasagan, Essa and Sukumar, 2012)

3. Fase Khalal

Fase khalal, disebut juga sebagai bisir yaitu buah dalam keadaan matang secara fisiologis dan warnanya berubah menjadi warna spesifik, biasanya berbagai corak merah dan kuning. Fase khalal berlangsung tiga sampai lima minggu yang ditandai dengan ukuran, berat dan akumulasi gula lebih tinggi dari fase khimri. Beberapa varietas dengan gula tinggi dapat dikonsumsi segar atau direbus. (Manickavasagan, Essa and Sukumar, 2012).

4. Fase Rutab

Tahap ini berlangsung dua sampai empat minggu. Ujung buah sudah mulai matang dan tekstur buah menjadi lunak. Pada tahap ini tekstur buah menjadi kering dan warnanya coklat atau hitam. Karena kehilangan konsentrasi air maka berat jenis buah menjadi berkurang. Hal ini dapat menguntungkan karena konsistensi dalam gula dan padatan total dengan peningkatan laju konversi sukrosa menjadi meningkat sehingga kebanyakan orang mengonsumsi kurma pada fase ini. (Al-Khalifah, Askari and Khan, 2012)

5. Fase Tamar

Ini merupakan tahap akhir pada proses pematangan dengan teksturnya semi kering dan kering, masing-masing

memiliki hampir 50% sukrosa dan mengurangi gula. Pada kebanyakan varietas, kulit menempel pada daging yang lembut dan keriput saat daging dalam menyusut. Warna kulit dan dasar gelap seiring berjalannya waktu (Sakr *et al.*, 2010)

2.2.4. Kandungan Buah Kurma Ajwa

Buah kurma merupakan salah satu tumbuhan tertua yang dibudidayakan hampir lebih dari 600 tahun dan mempunyai banyak peranan penting dalam segi sosial, lingkungan dan ekonomi untuk banyak orang. Buah kurma dikonsumsi hampir di seluruh dunia. Produksi buah kurma meningkat dari 4.6 juta ton pada tahun 1994 menjadi 7.68 juta ton tahun 2010 (Al-Farsi dan Lee, 2008). Peningkatan produksi ini dikarenakan buah kurma yang memiliki manfaat sangat banyak. Kurma disebutkan dalam Al-Qur'an sebanyak 15 kali dalam surat Al an 'am ayat 99 dan 141, Ta ha ayat 71, Al kahf ayat 32, Ar rahman ayat 11 dan 86 dan Asy Syuaraa ayat 48. Kurma mempunyai berbagai varietas, salah satu kurma yang istimewa adalah varietas ajwa. Rasulullah bersabda: "Barang siapa yang mengkonsumsi 7 butir kurma ajwa setiap pagi, maka tidak akan terpengaruh oleh racun atau sihir pada hari ia memakannya." (H.R Al-Bukhari, Juz 17, No.5025).

Kurma ajwa merupakan salah satu buah yang kaya akan nutrisi dan merupakan sumber energi cepat yang bagus dikarenakan kandungan karbohidratnya sebesar 70-80%. Lebih dari itu buah

kurma juga mengandung lemak (0.20%), protein (2.30-5.60%), serat pangan (6.40-11.50%), mineral (0.10-916 mg/100 g *dry weight*), dan vitamin (C, B1, B2, B3 dan A) (Al-Shahib dan Marshall, 2003).

Buah kurma Ajwa memiliki efek antioksidan, kandungan antioksidan seperti Flavonoid. Flavonoid adalah sekelompok besar zat polifenol alami yang tersebar luas di kerajaan tumbuhan yang dapat bertindak sebagai antioksidan dalam sistem biologis. (de David *et al.*, 2011). Kurma memiliki kadar flavonoid sebanyak (0.138-2,787) mg/100 g, Flavonoid diantaranya Rutin (0,65-0,85) mg/100 g dan Quercetin (0.07-1,21) mg/100 g (Hamad *et al.*, 2015). Quercetin dapat menghambat nekrosis sel hati akibat stress oksidatif yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid. (de David *et al.*, 2011).

Aktivitas antioksidan Kurma Ajwa sebagian besar telah dievaluasi dalam ekstrak air dan alkohol. Antioksidan dalam buah Ajwa sebagian besar bersifat hidrofilik dan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dalam sistem membran lipid (Al-Farsi dan Lee, 2008). Saleh *et al.* (2011) menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat dari ekstrak air buah Ajwa dibandingkan dengan ekstrak alkohol. Uji MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) dengan ekstrak etil asetat, metanol, dan air dari kurma Ajwa pada 250 mg / mL menghambat peroksidasi lipid sebesar 88, 70, dan 91% (Zhang *et al.*, 2013). Penelitian (Arshad *et al.*, 2015) menyebutkan bahwa aktivitas pembersihan

radikal yang luar biasa didapatkan dari ekstrak air kurma Ajwa dibandingkan dengan pelarut lain (Khalid *et al.*, 2017).

Kurma ajwa memiliki kandungan asam amino. Analisis asam amino daging Kurma Ajwa menunjukkan persentase asam amino esensial yang tinggi. Asam amino esensial utama yang dilaporkan diantaranya glutathione (205 mg / 100 g), asam aspartat (186 mg / 100 g), prolin (86 mg / 100 g), glisin (83 mg / 100 g), lisin (73 mg / 100 g), leusin (57 mg / 100 g), histidin (26 mg / 100 g),. Kurma Ajwa mengandung banyak asam amino non-proteinogenik seperti (2S, 5R) -5-hydroxypipicolic acid, 1-aminocyclopropane-1- asam karboksilat, asam g-amino-n-butirat, (2S, 4R) -4-hydroxyproline , Asam L-pipicolic dan 2-aminoethanol. Asam amino non-proteinogenik ini mengikat antibodi dan menghasilkan limfosit T, mendetoksifikasi bahan kimia berbahaya di hati dan menghasilkan pengurangan kreatinin dalam tubuh manusia. (Khalid *et al.*, 2017). Buah kurma juga ditemukan memiliki banyak efek terapeutik lain diantaranya: menghambat pencegahan penyakit jantung koroner, anti-inflamasi, dan antikanker. (Al-Alawi *et al.*, 2017).

2.3. Paracetamol

2.3.1. Definisi

Parasetamol (asetaminofen) adalah obat yang biasanya dikonsumsi mayoritas masyarakat luas sebagai obat analgetik-antipiretik yang dikombinasi dengan obat lain dalam sediaan obat

flu. Parasetamol mudah didapatkan di pasaran atau melalui resep dokter. Parasetamol menghambat sintesis prostaglandin terutama di sistem syaraf pusat. (Hapsari, 2016). Parasetamol merupakan metabolit fenasetin yang telah digunakan sejak tahun 1893. Parasetamol salah satu obat yang tidak menyebabkan iritasi pada lambung dan juga tidak memiliki efek anti radang karena parasetamol bekerja pada tempat yang tidak terdapat peroksid, sedangkan saat terjadi inflamasi terdapat leukosit yang melepaskan peroksid sehingga parasetamol tidak dapat mengatasi radang tersebut. (Dewi dan Nugroho, 2016).

Parasetamol merupakan obat lain pengganti aspirin yang efektif sebagai obat analgesik-antipiretik. Karena hampir tidak mengiritasi lambung, parasetamol sering dikombinasikan dengan OAINS untuk efek analgesik. Overdosis parasetamol tidak bisa dianggap hal yang wajar karena dapat menyebabkan kerusakan hepar yang fatal dan obat ini sering dikaitkan dengan keracunan serta bunuh diri dengan parasetamol yang semakin mengkhawatirkan belakangan ini (Sharma dan Mehta, 2016).

2.3.2. Farmakokinetik

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu setengah jam dan waktu paruh dalam plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Pengikatan obat ini pada protein

plasma beragam, hanya 20%-50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik, 90%-100% obat ini ditemukan dalam urin selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukoronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar 35%), atau sistein (sekitar 3%), sejumlah kecil metabolit hasil hidrosilasi dan deasetilasi juga telah terdeteksi (Sharma dan Mehta, 2016). Sebagian kecil parasetamol mengalami proses N-hidrosilasi yang diperantarai sitokrom P450 yang membentuk N-asetil-benzokuinoneimin, yang merupakan suatu senyawa antara yang sangat reaktif. Metabolit ini bereaksi dengan gugus sulfhidril pada glutathion. Namun, setelah ingesti parasetamol dosis besar, metabolit ini terbentuk dalam jumlah yang cukup untuk menghilangkan glutathion hepatic (Graham, 2016).

2.3.3. Farmakodinamik

Parasetamol memiliki efek antipiretik dan analgesik. Berbeda dengan obat antiinflamasi nonsteroid tradisional (NSAIDS) atau penghambat siklooksigenase (COX) yang lebih selektif aksi antiinflamasi parasetamol sangat lemah tidak mempengaruhi fungsi platelet, tidak meningkatkan perdarahan (akibat pembedahan atau iritasi lambung) dan tidak mempengaruhi fungsi ginjal. Kurva respon dosis / analgesik dari parasetamol relatif rendah dalam kisaran dosis efektif 500-1000 mg dan tampaknya dengan 1.000 mg efek terapeutik sudah mencapai batas (Klotz, 2012).

2.3.4. Sediaan

Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500mg atau sirup yang mengandung 120mg/5ml. Selain itu Parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan. Dosis Parasetamol untuk dewasa 300mg-1g per kali, dengan maksimum 4g per hari, untuk anak 6-12 tahun: 150-300 mg/kali, dengan maksimum 1,2g/hari. Untuk anak 1-6 tahun: 60mg/kali, pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari (Kurniati, Ardana and Rusli, 2017)

2.3.5. Efek toksik

Kerusakan sel hepar akibat obat disebut juga dengan gagal hepar akut (*acute liver failure*) sangat jarang sekali diakibatkan oleh obat itu sendiri, biasanya disebabkan oleh metabolit toksik. Obat yang menyebabkan kerusakan hepar seperti parasetamol biasanya akan memiliki efek dalam waktu beberapa hari dan akibat langsung dari sifat hepatotoksik obat tersebut atau metabolitnya. Dosis lebih dari 150-200 mg/KgBB (anak) atau 7 gram total (dewasa) dianggap potensial toksik (Rodrigues *et al.*, 2016).

Hepatotoksisitas akibat parasetamol terjadi melalui pembentukan metabolit NAPQI (N-Acetyl-para-benzo-quinoneimin) menyebabkan peroksidasi lipid. Akibat kadarnya yang tinggi dapat mengurangi kadar glutathione, stres oksidatif dan

disfungsi mitokondria (Yuan and Kaplowitz, 2013; Jaeschke and McGill, 2015). Mitokondria sangat penting untuk respirasi dan metabolisme sel, serta mengatur berkurangnya glutathion yang berfungsi sebagai antioksidan. Apabila mengalami kerusakan pada DNA mitokondria oleh spesies oksigen reaktif maka akan terjadi penghentian sintesis ATP dan berujung pada nekrosis.(Jaeschke, McGill and Ramachandran, 2012; Yuan and Kaplowitz, 2013). Mekanisme nekrosis akibat hepatotoksitas obat ditunjukkan mulai dengan depleksi GSH kemudian bergerak melalui pembentukan protein adduct (bahan kimia yang berikatan dengan molekul biologis), superoksida, pembentukan peroxynitrite dan serapan besi lisosom ke dalam mitokondria. Stres oksidatif yang ditambah dengan serapan besi lisosom dalam mitokondria menyebabkan disfungsi membran mitokondria melalui gangguan transisi permeabilitas membran mitokondria, yang memicu nekrosis sel. Pembengkakan organel menyebabkan nekrosis seluler dan pelepasan kandungan mitokondria, seperti faktor penginduksi apoptosis (AIF) dan (EndoG), akhirnya bermigrasi ke nuclei menyebabkan fragmentasi DNA. Pembengkakan sel, karyolisis, kariorrhexis, vakuolisasi, peradangan dan pelepasan ALT adalah proses kunci dari nekrosis hepatosit dan kematian terkait pada manusia, seperti yang ditunjukkan oleh bukti biokimia dari peningkatan yang parah pada aminotransferase, terutama ALT (Yoon *et al.*, 2016).

2.4. Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan diternakkan untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pangamatan laboratorik. Tikus termasuk hewan mamalia, oleh sebab itu dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya (Smith and Mangkoewidjojo, 1988). Tikus merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan dalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi maupun dalam mempelajari tingkah laku. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) berasal dari Asia Tengah dan penggunaannya telah menyebar luas di seluruh dunia (Malole and Pramono, 1989).

Menurut Kusumawati (2004), taksonomi tikus laboratorium adalah sebagai berikut :

- 1) Kingdom : *Animal*
- 2) Filum : *Chordata*
- 3) Subfilum : *Vertebrata (Craniata)*
- 4) Kelas : *Mamalia*
- 5) Subkelas : *Theria*
- 6) Infrakelas : *Eutharia*
- 7) Ordo : *Rodentia*
- 8) Subordo : *Myomorpha*

- 9) Superfamili : *Muroidea*
- 10) Famili : *Muridae*
- 11) Subfamili : *Murinae*
- 12) Genus : *Rattus*
- 13) Spesies : *Rattus sp.*

Keunggulan tikus putih dibandingkan tikus liar antara lain lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umumnya lebih cepat berkembang biak. Kelebihan lainnya sebagai hewan laboratorium adalah sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan pengamatan (Smith and Mangkoewidjojo, 1988)

2.5. Pengaruh Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap Proteksi Hepar Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Dengan Parasetamol

Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) mempunyai kandungan senyawa antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa penting bagi tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektron kepada senyawa oksidan, sehingga aktivitas oksidan terhambat. Secara umum, antioksidan terbagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis dan antioksidan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis merupakan senyawa antioksidan yang diproduksi di dalam tubuh yaitu superoksida dismutase, glutathion peroksidase, dan enzim katalase. Jumlah antioksidan di dalam

tubuh terbatas, sehingga diperlukan antioksidan dari luar tubuh untuk menyeimbangkan kelebihan jumlah oksidan (Winarsi, 2005).

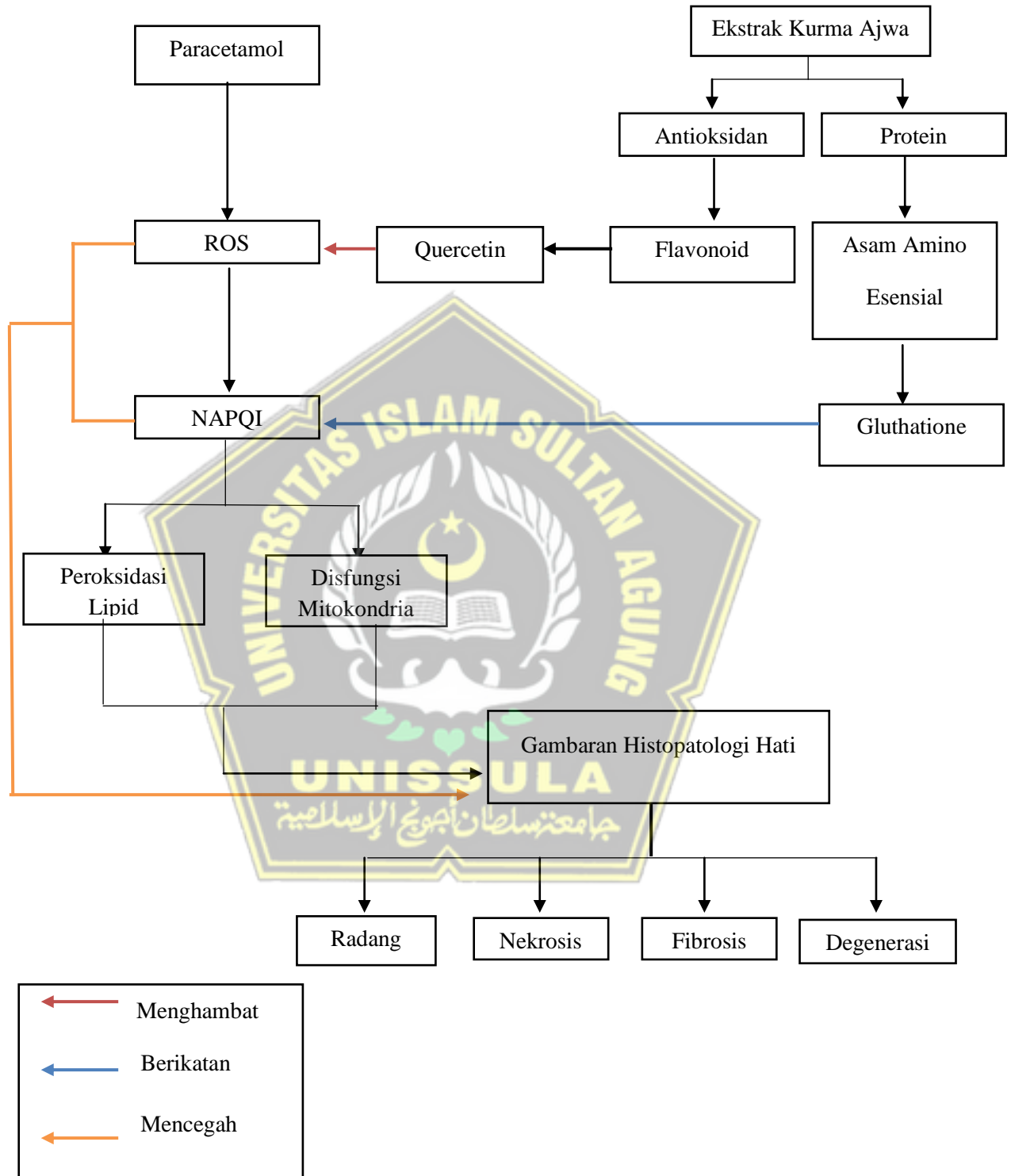
Cara kerja senyawa antioksidan adalah bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas salah satunya adalah senyawa flavonoid. (Hamad *et al.*, 2015). Pencegahan ROS oleh flavonoid dilakukan dengan berbagai cara, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oksidase, serta mengikat logam (Fe^{2+} dan Cu^{2+}) sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat menghasilkan radikal bebas. Selain itu, flavonoid berfungsi sebagai hepatoproteksi dan berkaitan dengan pencegahan timbulnya beberapa penyakit hati. (Nahdiyah, 2018).

Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa kadar pemberian parasetamol sebanyak 2,5g/kgBB pada tikus terjadi kerusakan pada hati berupa nekrosis hepatosit. Mekanisme terbentuknya nekrosis setelah pemberian parasetamol dosis toksik akan menimbulkan stress oksidatif karena terjadi penumpukan *N-acetylbenzoquinon* (NAPQI) (Manatar, Amelia F, 2013), kemudian glutathion sebagai antioksidan alami dalam tubuh mengikat NAPQI untuk didetoksifikasi. Paparan NAPQI berlebih akan mengurangi jumlah glutathion secara signifikan kemudian terjadi penyerapan besi lisosom ke dalam mitokondira dan merusak DNA

mitokondria sehingga terjadi nekrosis sel hepatosit tikus (Yoon *et al.*, 2016). Untuk mencegah nekrosis membutuhkan senyawa sebagai hepatoproteksi yaitu flavonoid (Nahdiyah, 2018)

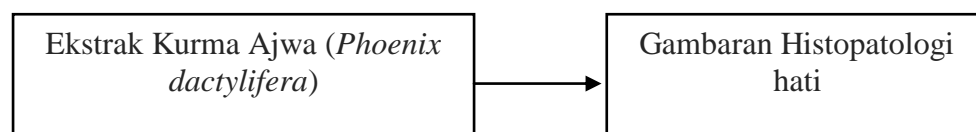


2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.5. Kerangka teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.6. Kerangka konsep

2.8. Hipotesis

Ada pengaruh ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) sebagai hepatoprotektor pada hepar tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi paracetamol.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian Eksperimental di laboratorium dengan rancangan *post test only control group design*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas : ekstrak kurma ajwa

3.2.1.2. Variabel Tergantung : gambaran histopatologi hati

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak kurma ajwa

Ekstrak kurma ajwa adalah hasil dari proses ekstraksi buah kurma ajwa dengan cara mengambil buah kurma yang dipisahkan dari bijinya kemudian diletakkan di dalam suatu wadah yang tertutup setelah itu dilakukan perendaman dengan rasio air dibanding kurma adalah 1: 4 sambil disimpan selama 20 jam di ruangan tertutup dan dalam suhu 25°C setelah itu seluruh rendaman tadi diblender. Kemudian di sentrifugasi pada suhu 4°C dengan kecepatan 4000 rpm dalam waktu 20 menit kemudian supernatan terkumpul. Ekstrak kurma ajwa yang digunakan dengan dosis 3,30

ml/200 gBB tikus diberikan satu kali dalam sehari selama 14 hari. (Saafi *et al.*, 2011; Ragab *et al.*, 2013; Primurdia and Kusnadi, 2014).

Skala : Rasio

3.2.2.2. Gambaran histopatologi hati.

Kerusakan sel hati adalah prosentase hepatosit yang rusak dari 500 sel yang diamati pada 5 lapang pandang dengan mikroskop Olympus CX21 yang terhubung dengan kamera Optilab tipe Advance Plus dengan alat perangkat lunak ImageR. Kemudian dihitung prosentase kerusakan sel hati dengan menghitung reratanya lalu dikali 100%. (Lubis, Marusin and Zakaria, 2014). Kemudian hasil prosentase kerusakan sel dideskripsikan dengan *Roenigk Classification System* yaitu : *Roenigk grade 1* menunjukkan jaringan normal tanpa fibrosis, tidak ada atau inflamasi portal ringan, dan tidak ada atau perubahan lemak ringan dan pleomorfisme nuklear. *Roenigk grade 2* menunjukkan tidak ada fibrosis dan perubahan lemak sedang atau berat, pleomorfisme nukleus, dan peradangan portal. *Roenigk grade 3a* menunjukkan fibrosis ringan, septa fibrotik portal, perluasan ke lobuli, dan pembesaran saluran portal. *Roenigk grade 3b* menunjukkan fibrosis sedang atau berat. *Roenigk*

grade 4 menunjukkan sirosis, regenerasi noduli, dan jembatan dari saluran portal (Berends *et al.*, 2007)

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara di Laboratorium Biologi FK Unissula.

3.3.2. Sampel Penelitian

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

- 1) Tikus putih galur wistar jantan umur tikus 3 bulan
- 2) Berat badan ± 200 gram
- 3) Tikus dalam keadaan sehat dan
- 4) Tidak ada luka atau cacat.

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- 1) Tikus putih jantan galur Wistar yang memiliki kelainan anatomis
- 2) Tikus putih jantan galur Wistar yang sakit.

3.3.2.3 Kriteria *Drop Out*

Tikus mati selama penelitian

3.3.3. Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Pengambilan sampel pada penelitian ini dengan menggunakan cara *randomized sampling*. Tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3).

3.3.4. Besar Sampel

Sampel minimal dihitung dengan menggunakan kriteria WHO sebanyak 5 ekor sampel per kelompok. Pada penelitian ini digunakan 20 ekor tikus putih jantan galur Wistar dengan masing-masing 5 ekor sampel per kelompok.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen

- 1) Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumannya.
- 2) Timbangan tikus
- 3) Timbangan obat
- 4) Sarung tangan
- 5) Scalpel
- 6) Pinset
- 7) Gunting anatomi
- 8) Jarum

3.4.2. Bahan Penelitian

- 1) Akuades

- 2) Paracetamol peroral pada tikus wistar
- 3) Ekstrak Kurma Ajwa
- 4) Zat pewarna hematoksilin Eosin
- 5) Alkohol dengan konsentrasi bertingkat.
- 6) Alkohol absolut
- 7) Xylol (p.a), p.a = pro analysis
- 8) Periodic acid schiff-acian blue
- 9) Metilen blue
- 10) Buffer formalin 10%
- 11) Parafin pellet (titik leleh 56-58°C)
- 12) Albumin Mayer

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan *Ethical Clearance*

Pengajuan *ethical clearance* penelitian ditujukan kepada dewan peninjau institusional dari etika Komite Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Pemeliharaan Hewan Coba

Tikus galur wistar yang sehat ditimbang dan diseleksi. Tikus dengan berat ± 200 g dipilih sebanyak 20 ekor kemudian ditaruh di dalam kandang untuk aklimatisasi selama 7 hari. Selama aklimatisasi tikus diberi pelet dan air sebagai pakan, kemudian 20 ekor tikus dibagi menjadi empat kelompok secara acak. Pelet yang dimaksud

adalah pelet dengan merk dagang Hi-Pro-Vite oleh PT Pokphand dengan kadar air sebanyak 15%, protein 17,5-19,5% , lemak 3%, serat 8%, abu 7%, kalsium 0,9% , fosfor 0,6%.

3.5.3. Dosis Kurma Ajwa

Dosis ekstrak kurma ajwa berlandaskan hadist Bukhari setiap harinya 7 butir kurma ajwa dengan berat 37 g ditambah dengan air destilasi sebanyak 148 ml sebagai ekstraknya dan berat sampel yang digunakan ± 200 gr maka di konversikan ke dosis tikus 185×0.018 menghasilkan dosis 3.30 ml/200 gBB tikus. Diberikan per oral dengan sonde.

3.5.4. Dosis Paracetamol

Efek samping dari Paracetamol mengakibatkan hepatotoksik apabila digunakan dalam dosis tunggal yaitu 10-15 gram (250 mg/kgBB). Untuk itu, dalam penelitian ini berat sampel yang digunakan ± 200 gr maka dosis Paracetamol yang digunakan 250g/kgBB dikonversi menjadi 50 mg. Kemudian diberikan 1 kali per hari dengan sonde lambung. (Sidabutar, Kairupan and Durry, 2016)

3.5.5. Pemberian Perlakuan

Buah kurma ajwa kering dipisahkan dari biji, kemudian buah kurma yang telah diambil bijinya tadi direndam menggunakan air destilasi dengan perbandingan buah kurma dengan air destilasi

sebanyak 1:4 kemudian disimpan selama 20 jam (Galuh Primurdia and Kusnadi, 2014). Setelah itu seluruh rendaman tadi diblender dan dilakukan sentrifugasi pada 4°C dengan kecepatan 4000 rpm selama 20 menit. Supernatan diambil dan disimpan pada 4°C. Cara penelitian secara rinci sebagai berikut :

- 1) Tikus ditempatkan ke dalam kelompok secara random
- 2) Menyiapkan paracetamol dengan dosis 50 mg dan ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus.
 - a. Kelompok Kontrol

5 ekor tikus jantan diberi pakan - minum standar tanpa diberikan perlakuan apapun selama 14 hari.
 - b. Kelompok Perlakuan I

5 ekor tikus jantan diberi pakan – minum standar dan Paracetamol dengan pemberian secara oral dosis 50 mg.
 - c. Kelompok Perlakuan II

5 ekor tikus jantan diberi ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus kemudian diberikan pakan – minum standar dan pemberian secara oral Paracetamol dosis 50 mg. Pemberian paracetamol 30 menit setelah pemberian kurma ajwa. 5 ekor tikus jantan diberi ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus dan diberikan pakan – minum standar.

d. Kelompok Perlakuan III

5 ekor tikus jantan diberi ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus dan diberikan pakan – minum standar. Pada hari ke-15 tikus diterminasi dengan cara dislokasi leher.

3.5.6. Pembuatan Preparat Histopatologi

Setelah tikus dalam seluruh kelompok mendapatkan perlakuan, tikus diterminasi dengan cara dislokasi servikal untuk diambil organ hatinya. Fiksasi organ hati dengan menggunakan buffer formalin 10% kemudian dilakukan pemotongan preparat menggunakan mikrotom dengan tebal 4 - 5 mikrometer, selanjutnya sesuai dengan metode baku histologi dilakukan pengecatan dengan menggunakan perwarnaan Hematoksilin Eosin lalu dianalisis secara mikroskopik. Setiap tikus akan dibuat preparat organ hati sebanyak 1 preparat difoto sebanyak lima lapang pandang dan satu lapang pandang diambil satu titik untuk diukur kemudian dirata-rata. Pembacaan dimikroskop dengan perbesaran 400X untuk melihat sel hati. Satuan yang digunakan adalah mikrometer (μm).

1) Persiapan

Jaringan hati yang telah diambil dicuci dengan *Natrium* Clorida (NaCl) fisiologis

2) Pembuatan

Jaringan hati di fiksasi di dalam buffer formalin 10% selama 24 jam. Kemudian jaringan dicuci dengan air mengalir 3 kali. Setelah itu jaringan dipotong dengan ketebalan 3-5 mm kemudian dimasukkan dalam embedding cassette. Kemudian jaringan didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat absolut sebanyak 3 kali selama 1 jam. Setelah didehidrasi menggunakan alkohol kemudian dilakukan clearing selama 30 menit dengan menggunakan xylol. Masuk proses impregnating yaitu jaringan dimasukkan dalam paraffin cair selama 1 jam. Proses berikutnya adalah proses embending yaitu memblok paraffin hingga jaringan dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4 mikrometer, kemudian jaringan diletakkan di atas kaca objek dan siap untuk diwarnai.

3) Perwarnaan

- a. Xylol 1 selama 15 menit
- b. Xylol 2 selama 5 menit
- c. Alkohol absolut 2 menit
- d. Air mengalir 2 menit
- b. Hematoksilin Eosin 5 menit
- c. Air mengalir 2 menit
- d. Alkohol asam 0,4% 2 - 3 celup
- e. Air mengalir 2 menit

- f. Lithium carbonat jenuh 2 - 3 celup
- g. Air mengalir 2 menit
- h. Eosin 1 menit
- i. Alkohol absolut 2 menit
- j. Xylol 5 menit
- k. Canada Balsam tutup dengan deck glass
- l. Siap diinterpretasikan dimikroskop

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi dan Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung serta Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu Penelitian

Tabel 3.1. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan

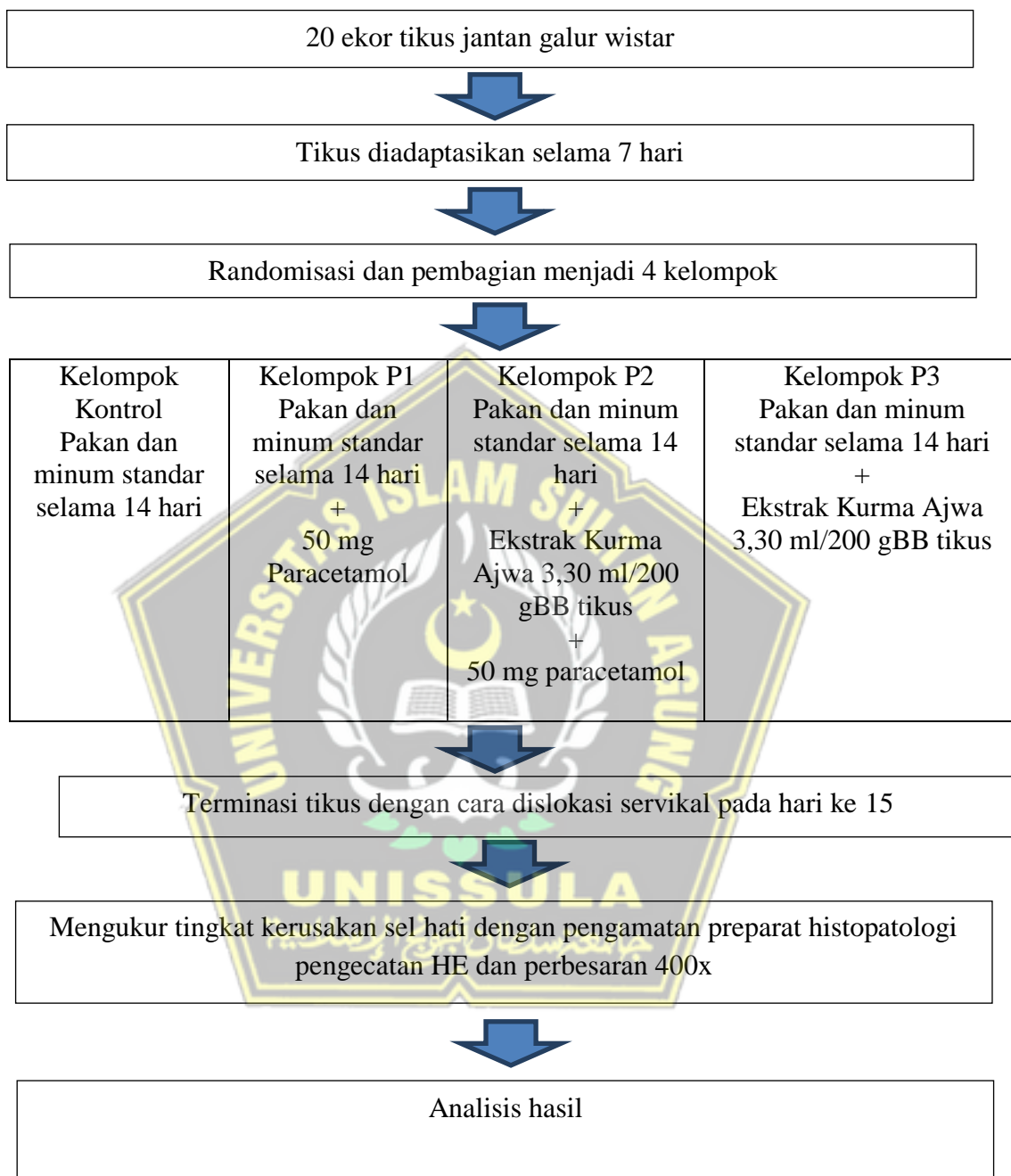
No	Rincian Kegiatan	Oktober 2020	November 2020
1	Persiapan dan seleksi sampel	✓	
2	Aklitimasi	✓	
3	Pemberian perlakuan	✓	
4	Terminasi sampel		✓
5	Pembuatan preparat		✓
6	Pembacaan hasil		✓

3.7. Analisis Hasil

Data yang sudah didapat, diproses, disunting, ditabulasi, dan dibersihkan, kemudian dilakukan deskriptif data menggunakan mean, median, modus. Kemudian dilakukan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk*. Diperoleh data bersifat non parametrik dimana selanjutnya data dilakukan uji beda *Kruskall Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Pengolahan analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 20.0 for Windows.



3.8. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

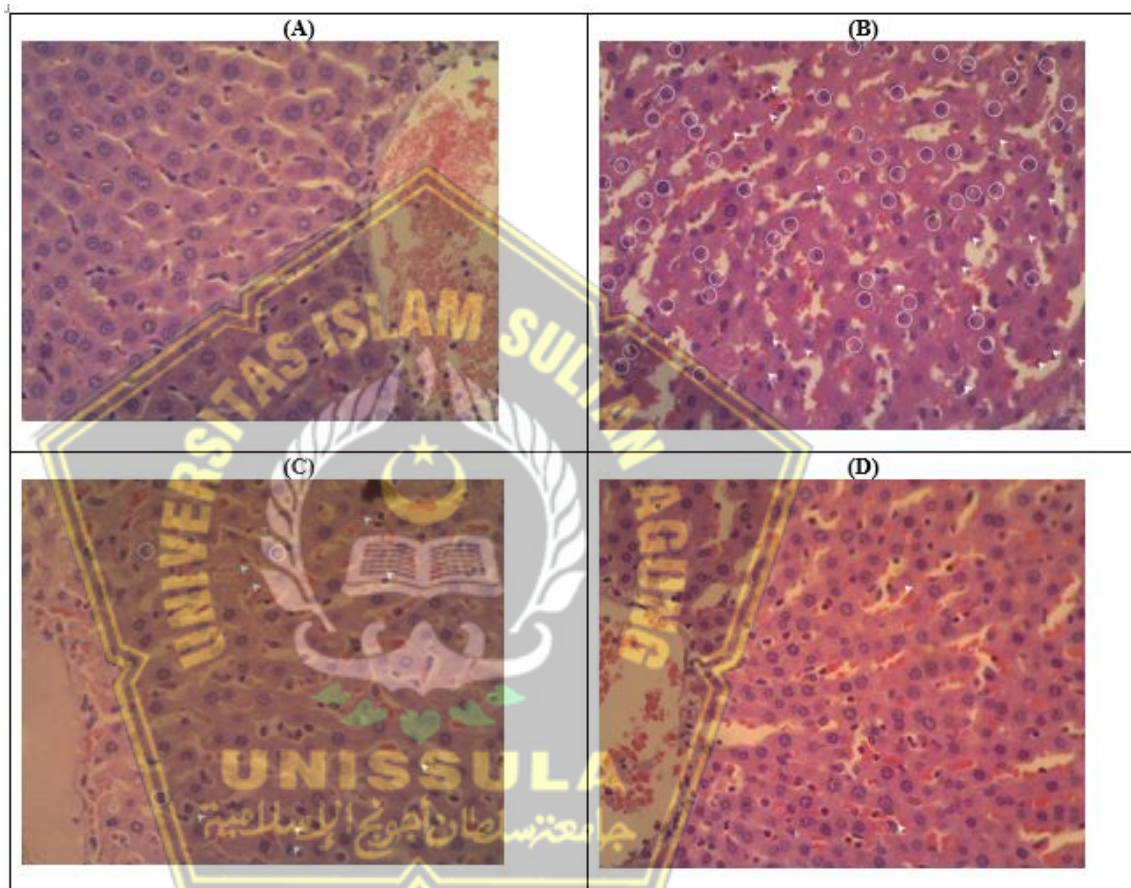
4.1.1. Jumlah Kerusakan Sel Hepar

Telah dilakukan penelitian mengenai efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati yang dilakukan pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi paracetamol. Rancangan penelitian ini menggunakan *Post Test Only Group Design*, yaitu pengukuran variabel dilakukan setelah perlakuan.

Penelitian ini menggunakan 4 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, kelompok I (K) adalah hewan coba diberi pakan - minum standar tanpa diberikan perlakuan apapun selama 14 hari, kelompok II (P1) hewan coba diberi pakan – minum standar dan paracetamol dengan pemberian secara oral dosis 50 mg. Pada kelompok III (P2) hewan coba diberi ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB selanjutnya diberikan pakan – minum standar dan pemberian secara oral paracetamol dosis 50 mg. Pada kelompok IV (P3) hewan coba diberi ekstrak kurma ajwa dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus dan diberikan pakan – minum standar. Penelitian dilakukan selama 14 hari. Terminasi pada hewan coba dilakukan pada hari ke-15 dan selanjutnya dilakukan pembuatan preparat jaringan hepar dengan pengecatan HE. Hasil preparat

jaringan hepar dilakukan perhitungan kerusakan sel berdasarkan *Roenigk Classification System* dan dilakukan analisa statistika.

Hasil gambaran histopatologi hati pada tiap kelompok ditunjukkan pada gambar dibawah ini



Gambar 4.1. mikroskopis sel hati tikus; Perbesaran 400x, (A) Kelompok K, (B) Kelompok P1, (C) Kelompok P2, (D) Kelompok P3

Gambaran diatas menunjukkan hasil gambaran histopatologi pada setiap kelompok yang ditandai dengan degenerasi lemak (bulat) dan nekrosis (anak panah). Pada kelompok Kontrol (K) yang hanya diberikan pakan dan minum standar, menunjukkan gambaran sel hati yang normal dengan rerata presentase kerusakan sebesar 0,08%.

Kelompok P1 hanya diberi perlakuan berupa induksi parasetamol menunjukkan bahwa terdapat efek samping dari obat parasetamol yang ditandai dengan gambaran kerusakan pada sel hati berupa degenerasi lemak dan nekrosis yang parah dengan rerata persentase kerusakan tertinggi sebesar 44,08%. Sedangkan kelompok P2 diberi perlakuan berupa ekstrak kurma Ajwa dengan induksi parasetamol menunjukkan gambaran kerusakan sel hati berupa degenerasi lemak dan nekrosis dengan rerata persentase kerusakan yang rendah sebesar 4,20%. Hal ini menunjukkan terdapat efek perlindungan terhadap toksisitas parasetamol oleh zat flavonoid dan fitokimia pada kurma Ajwa (Pujari *et al.*, 2011). Kelompok P3 hanya diberi perlakuan berupa ekstrak kurma Ajwa menunjukkan gambaran nekrosis dengan rerata presentase diatas kelompok P2 sebesar 4,36%. Hasil ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan gambaran normal dan hal ini diduga terjadi karena stress, baik secara fisik maupun psikologis (Fitriani *et al*, 2019)

Berikut ini adalah jumlah kerusakan sel hepar baik berupa degenerasi maupun nekrosis beserta persentase kerusakan sel dan rerata persentase kerusakan pada tiap kelompok pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) terlihat pada tabel 4.1

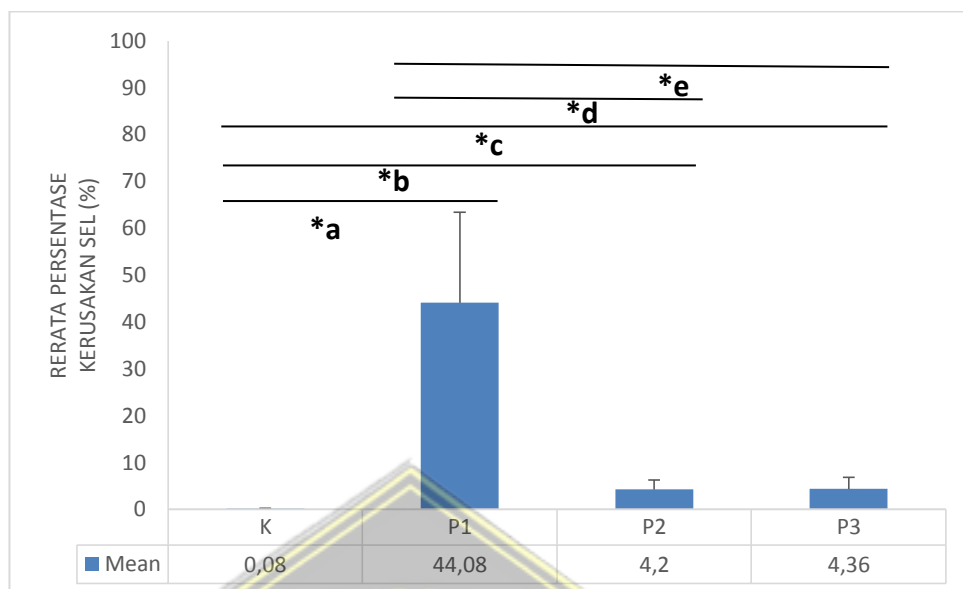
Tabel 4.1. Jumlah kerusakan sel hepar, persentase kerusakan dan rerata persentase kerusakan tiap kelompok

Kelompok	Jumlah Kerusakan sel		Persentase (%)	Rerata Persentase \pm SD	Roenigk Classification System
	Degenerasi	Nekrosis			
K.1	0	0	0		Grade 1
K.2	0	0	0		Grade 1
K.3	0	0	0	0,08% \pm 0,11	Grade 1
K.4	0	1	0,2		Grade 1
K.5	0	1	0,2		Grade 1
P1.1	201	82	56,6		Grade 2
P1.2	101	40	28,2		Grade 2
P1.3	71	21	18,4	44,08% \pm 1,92	Grade 2
P1.4	208	79	57,4		Grade 2
P1.5	225	74	59,8		Grade 2
P2.1	8	11	3,8		Grade 1
P2.2	3	8	2,2		Grade 1
P2.3	14	7	4,2	4,20% \pm 2,04	Grade 1
P2.4	10	6	3,2		Grade 1
P2.5	24	14	7,6		Grade 1
P3.1	4	6	2		Grade 1
P3.2	8	7	3		Grade 1
P3.3	3	18	4,2	4,36% \pm 2,43	Grade 1
P3.4	17	25	8,4		Grade 1
P3.5	6	15	4,2		Grade 1

Keterangan:

- Skor tingkat kerusakan histopatologi hepar dihitung berdasarkan pengamatan pada 5 lapang pandang preparat hepar
- Sel yang diamati merupakan sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis
- Persentase kerusakan sel hepar dihitung dengan menggunakan rumus $\frac{\text{Jumlah sel degenerasi} + \text{jumlah sel nekrosis}}{100 \times 5 \text{ lapang pandang}} \times 100\%$
- Rerata persentase kerusakan sel hepar dihitung menggunakan aplikasi SPSS

Hasil rerata persentase kerusakan pada tiap kelompok pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) ditampilkan dalam bentuk grafik seperti pada gambar 4.2.



Gambar 4.2. Grafik Rerata persentase kerusakan hepar pada tiap kelompok. Kontrol sebesar 0,08%; P1 sebesar 44,08%; P2 sebesar 4,20%; P3 sebesar 4,36%. *Signifikansi $p < 0,05$

Berdasarkan hasil rerata persentase kerusakan sel hepar yang terdapat pada tabel dan gambar di atas dapat diketahui bahwa kelompok yang memiliki rerata persentase kerusakan sel hepar tertinggi pada kelompok P1 kemudian diikuti P3, P2 dan K. Hasil persentase kerusakan sel dideskripsikan berdasarkan *Roening Classification System* diperoleh hasil pada kelompok K, P2, dan P3 yakni diperoleh *grade 1* dimana menunjukkan jaringan normal tanpa fibrosis, tidak ada atau inflamasi portal ringan, dan tidak ada atau perubahan lemak ringan dan pleomorfisme nuklear. Pada kelompok P1 diperoleh *grade 2* yakni menunjukkan tidak ada fibrosis dan perubahan lemak sedang atau berat, pleomorfisme nukleus, dan peradangan portal.

4.1.2. Uji Normalitas dan Homogenitas Serta Uji Non Parametrik *Kruskall Wallis* Data Kerusakan Sel Hepar Pada Tikus Putih Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Uji normalitas merupakan uji data dari sampel yang diambil untuk mengetahui data tersebut memiliki distribusi normal atau tidak normal. Melakukan pengujian ini digunakan uji *Shapiro-Wilk*. Jika data berdistribusi normal, maka pengujian hipotesis menggunakan uji parametrik, sedangkan jika data tidak berdistribusi normal, maka uji hipotesisnya menggunakan uji non parametrik. Kriteria pengujiannya apabila nilai $p\ value \geq 0,05$, maka data berdistribusi normal, apabila nilai $p\ value < 0,05$, maka data tidak berdistribusi normal.

Uji homogenitas data dimaksudkan untuk memperlihatkan bahwa dua atau lebih kelompok data sampel berasal dari populasi yang memiliki variansi yang sama. Uji homogenitas data dengan menggunakan *lavene's test*. Kriteria pengujiannya apabila $p\ value \geq 0,05$, maka variansi data dinyatakan homogen, apabila $p\ value < 0,05$, maka variansi data tidak sama (tidak homogen)

Tabel 4.2. Hasil uji normalitas dan homogenitas data

Kelompok	Sig	Ket	
Uji normalitas	Kontrol	0,006	Data tidak berdistribusi normal
	P1	0,104	Data berdistribusi normal
	P2	0,298	Data berdistribusi normal
	P3	0,257	Data berdistribusi normal
Uji homogenitas	0,000	Data tidak homogen	

Berdasar hasil uji normalitas dan homogenitas didapatkan distribusi data normal pada kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 ($p > 0,05$), sedangkan pada kelompok kontrol data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$). Diperoleh data tidak homogen dengan nilai $p = 0,000$ ($< 0,05$) pada seluruh kelompok, maka dengan ini syarat uji parametrik *One Way Anova* tidak terpenuhi, sehingga akan dilakukan uji alternatifnya yakni uji non parametrik menggunakan uji *Kruskall-Wallis*. Uji statistik *Kruskall-Wallis* digunakan dengan tujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati.

Tabel 4.3. Hasil *Kruskall-Wallis* efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati

Kelompok	Proporsi kerusakan sel hati				
	Rata-rata	Simpangan baku	Nilai minimal	Nilai maksimal	Nilai <i>p value</i>
Kontrol	0,08	0,11	0,00	0,20	
P1	44,08	1,92	18,40	59,80	
P2	4,20	2,04	2,20	7,60	0,001*
P3	4,36	2,43	2,00	8,40	

Keterangan: nilai $p < 0,01$ (signifikan).

Berdasarkan analisis menggunakan uji beda *Kruskall Wallis* menunjukkan nilai $p = 0,001$ yang berarti lebih kecil dari α (0,05) sehingga hipotesis kerja penelitian ini diterima. Nilai p menunjukkan bahwa terdapat efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati. Hasil uji ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifikan) setidaknya pada dua kelompok. Untuk mengetahui kelompok mana

saja yang berbeda, dilanjutkan uji lanjutan dari *Kruskall Wallis* yaitu uji *Mann Whitney* seperti terlihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.4. Hasil uji *Mann Whitney* antar kelompok

Pebandingan kelompok	<i>P value</i>	Keterangan
Kontrol dan P1	0,008	Ada perbedaan
Kontrol dan P2	0,008	Ada perbedaan
Kontrol dan P3	0,008	Ada perbedaan
P1 dan P2	0,009	Ada perbedaan
P1 dan P3	0,009	Ada perbedaan
P2 dan P3	0,916	Tidak ada perbedaan

Dari hasil uji *Mann Whitney* berdasarkan tabel 4.3. dapat disimpulkan bahwa perbedaan antar kelompok berbeda secara bermakna ($p < 0,05$) didapatkan pada semua kelompok kecuali pada kelompok P2 dengan P3 ($p = 0,916$). Dari hasil ini dapat diketahui bahwa terdapat efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati yang dilakukan pada tikus putih jantan galur *Wistar* yang diinduksi paracetamol.

4.2. Pembahasan Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) dengan dosis 3,30 ml/200 gBB memberikan efek hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi paracetamol dosis 50 mg selama 14 hari dengan parameter gambaran histopatologi hati. Penelitian ini menunjukkan bahwa rerata persentase kerusakan sel pada kelompok P2 sebagai kelompok yang menunjukkan efek hepatoprotektor berbeda secara signifikan terhadap kelompok kontrol dan P1 (induksi paracetamol saja). Namun, pada kelompok P2 dibandingkan dengan P3 (pemberian ekstrak kurma ajwa saja) tidak diperoleh hasil yang berbeda secara signifikan.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dania dan Ezerioha (2016) dimana ekstrak air *Phoenix dactylifera* dapat mengurangi efek hepatotoksisitas parasetamol dengan efek perbaikan yang lebih baik daripada perlindungan atau pencegahan. Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Abdelaziz dan Ali (2014) menunjukkan bahwa biji *Phoenix dactylifera* secara signifikan meningkatkan perubahan yang diinduksi CCl₄ pada parameter fungsi hati (AST, ALT, ALP dan albumin). Selain itu, biji *Phoenix dactylifera* memulihkan aktivitas enzim antioksidan hati (superoksida dismutase dan glutathione S-transferase) yang menurun setelah perlakuan CCl₄. Pada Pemeriksaan histopatologi hati menunjukkan bahwa biji *Phoenix dactylifera* menurunkan kejadian lesi hati (termasuk vakuolisasi dan proliferasi fibroblast) yang dipicu oleh induksi CCl₄ (Abdelaziz dan Ali, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Okwuosa *et al.* (2014) menjelaskan bahwa pemberian *Phoenix dactylifera* memiliki efek hepatoprotektif pada nekrosis hati yang diinduksi thioacetamide pada tikus hewan coba. Pada penelitian ini diperoleh hasil dimana kelompok perlakuan menunjukkan perubahan ringan pada stuktur histopatologi bila dibandingkan dengan kelompok thioacetamide yang menunjukkan vakuolasi ekstensif, sel inflamasi dan nekrosis umum.

Ekstrak *Phoenix dactylifera* mampu meningkatkan aktivitas SOD, katalase dan peroksidase dalam kelompok pencegahan, perbaikan dan pelindung, karena efek toksisitas parasetamol menguasai enzim antioksidan alami dalam hepatosit. Efek *Phoenix dactylifera* dalam mencegah kerusakan

hati akibat toksisitas parasetamol disebabkan adanya kandungan flavonoid dan fitokimia lainnya yang meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (Pujari *et al.*, 2011) Ekstrak *Phoenix dactylifera* memiliki kapasitas antioksidan yang kuat dimana sebagian besar dipengaruhi oleh hasil dari fenoliknya (asam caffeic, asam ferulic, asam protocatechuic, katekin, asam galat, asam p-coumaric, resorsinol, asam klorogenat, dan asam syringic) dan kandungan flavonoid (quercetin, luteolin, apigenin, isoquercitrin, dan rutin) (Hamad, 2014).

Mekanisme ekstrak buah kurma menginduksi aktivitas hepatoprotektifnya masih belum pasti. Namun, bisa jadi karena β -sitosterol dimana merupakan komponen terkandung dalam *Phoenix dactylifera* yang mungkin sebagian bertanggung jawab atas aktivitas perlindungan terhadap hepatotoksitas. Selain itu, kandungan flavonoid dalam *Phoenix dactylifera* dapat berkontribusi sebagai faktor kemampuannya untuk hepatoproteksi melalui penghambatan sitokrom P-450 aromatase (Ali *et al.*, 2019). Penelitian menyebutkan bahwa flavonoid memiliki kemampuan dalam menstabilkan membran sel. Efek stabilisasi membran sel karena ekstrak *Phoenix dactylifera* dapat disebabkan oleh adanya flavonoid di dalamnya (Okaiyeto *et al.*, 2018). Aktivitas hepatoprotektif pada ekstrak buah kurma, termasuk dengan cara menurunkan kadar alkali fosfatase. Efek ini telah dikaitkan dengan keberadaan antosianin, asam ferulic, asam caffeic, quercetin dan proanthocyanidins (Alfaro-Viquez *et al.*, 2018). Pada penelitian ini, kelompok yang diinduksi ekstrak kurma ajwa dan

paracetamol (P2) berdasarkan *Roenigk Classification System* termasuk pada grade 1 untuk semua preparat jaringan hewan coba

Pada Kelompok yang hanya diinduksi Ekstrak Kurma Ajwa (P3) berdasarkan *Roenigk Classification System* termasuk pada grade 1 pada semua preparat jaringan hewan coba.. Hasil ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan gambaran normal dan hal ini diduga terjadi karena stress, baik secara fisik maupun psikologis (Fitriani et al, 2019)

Paracetamol banyak digunakan sebagai obat antipiretik dan analgesik dan toksisitasnya mencakup gagal hati dan ginjal pada manusia dan model hewan coba (Aseervatham *et al.*, 2014; El-Agamy *et al.*, 2014). Paracetamol dimetabolisme di hati melalui jalur glukuronidasi dan sulfasi, overdosis memicu kejenuhan jalur ini sehingga terjadi pergeseran ke arah penurunan *glutathione* hati yang dimediasi oleh sitokrom P450. Penurunan *glutathione* hati selanjutnya menimbulkan disfungsi mitokondria, pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan nekrosis jaringan (Jaeschke *et al.*, 2014). Pada penelitian ini, kelompok yang diinduksi paracetamol saja (P1) berdasarkan *Roenigk Classification System* termasuk pada grade 2 untuk semua preparat jaringan hewan coba.

Pada penelitian ini efek hepatoprotektor dilihat berdasarkan parameter histopatologi hepar menggunakan pewarnaan hematoksilin dan eosin dan selanjutnya dilakukan pengamatan menggunakan mikroskop cahaya guna melihat kerusakan jaringan dan dilakukan *Roenigk Classification System*.

Diperlukan pengamatan dengan pewarnaan lain seperti imunohistokimia dengan melihat parameter ekspresi antioksidan internal seperti CAT, SOD, GPx dan GSH dalam menilai parameter kerusakan jaringan hepar dalam menilai pengaruh hepatoprotektor dari kurma ajwa. Hal ini dilakukan mengingat beberapa literatur dalam pembahasan penelitian ini menggunakan pendekatan oksidan-antioksidan dalam menilai kemampuan hepatoprotektor dari kurma ajwa.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat efek hepatoprotektor ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*) terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi paracetamol.
- 5.1.2. Rerata persentase kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang hanya diberi pakan standar (kelompok kontrol) yakni $0,08\pm 0,11\%$.
- 5.1.3. Rerata persentase kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang diinduksi Paracetamol 50 mg tanpa diberi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) atau kelompok P1 yakni $44,08\pm 1,92\%$;
- 5.1.4. Rerata persentase kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang hanya diberi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus atau kelompok P2 yakni sebesar $4,20\pm 2,04\%$.
- 5.1.5. Rerata persentase kerusakan sel hati tikus jantan galur wistar yang sudah diinduksi Paracetamol 50 mg dan diberi Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera*) dengan dosis 3,30 ml/200 gBB tikus atau kelompok P3 yakni sebesar $4,36\pm 2,43\%$.
- 5.1.6. Didapatkan perbedaan persentase kerusakan sel hati antar kelompok yang berbeda secara bermakna ($p < 0,05$) pada semua kelompok kecuali pada kelompok P2 dengan P3 ($p = 0,916$).

5.2. Saran

- 5.2.1. Pada penelitian selanjutnya dilakukan pengamatan dengan pewarnaan lain seperti imunohistokimia dengan melihat parameter ekspresi antioksidan internal seperti CAT, SOD, GPx dan GSH dalam menilai parameter kerusakan jaringan hepar dalam menilai pengaruh hepatoprotektor dari kurma ajwa (*Phoenix dactylifera*)



DAFTAR PUSTAKA

- Abdelaziz, D.H.A. and Ali, S.A., 2014, The protective effect of Phoenix dactylifera L. seeds against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats, *J Ethnopharmacol*, 155, 736–743.
- Al-Alawi, R. A. *et al.*, 2017, Date palm tree (Phoenix dactylifera L.): natural products and therapeutic options, *Frontiers in plant science*. Frontiers, 8, 845.
- Alfaro-Viquez, E. *et al.*, 2018, An extract from date palm fruit (Phoenix dactylifera) acts as a co-agonist ligand for the nuclear receptor FXR and differentially modulates FXR target-gene expression in vitro, *PLoS One*. 13
- Al-Farsi, M. A. and Lee, C. Y., 2008, Nutritional and functional properties of dates: a review, *Critical reviews in food science and nutrition*, Taylor & Francis, 48, 877–887
- Ali, S.A., *et al.*, 2019, Hepatoprotective activity of some medicinal plants in Sudan, *Evid Based Complement Alternat Med*.
- Aljuhani, N. *et al.*, 2019, Protective effects of Ajwa date extract against tissue damage induced by acute diclofenac toxicity, *Journal of Taibah University Medical Sciences*, Elsevier, 14, 553–559
- Al-Khalifah, N. S., Askari, E. and Khan, A. E. S., 2012, Molecular and morphological identification of some elite varieties of datepalms grown in saudi arabia, *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 456–461
- Al-Yahya, M. *et al.*, 2016, Ajwa' dates (Phoenix dactylifera L.) extract ameliorates isoproterenol-induced cardiomyopathy through downregulation of oxidative, inflammatory and apoptotic molecules in rodent model, *Phytomedicine*, Elsevier, 23, 1240–1248
- Arshad, F. K. *et al.*, 2015, A relative in vitro evaluation of antioxidant potential profile of extracts from pits of Phoenix dactylifera L.(Ajwa and Zahedi dates), *Int J Adv Inf Sci Technol*, 35, 28–37
- Aseervatham, G.S. *et al.*, 2014, Antioxidant and hepatoprotective potential of Pouteria campechiana on acetaminophen-induced hepatic toxicity in rats, *J Physiol Biochem*, 70, 1–14
- Berends, M. A. M. *et al.*, 2007, Reliability of the Roenigk classification of liver damage after methotrexate treatment for psoriasis: a clinicopathologic study of 160 liver biopsy specimens, *Archives of Dermatology*, American

Medical Association, 143, 1515–1519

- C. Lewis Christina *et al.*, 2012, *GRAY'S BASIC ANATOMY*, Canada, Elsevier
- Dania, E.O. and Ezerioha, J., 2016, Ability of aqueous extract of Phoenix dactylifera to effectively alleviate paracetamol-induced hepatotoxicity in experimental Wistar albino rats. *Journal of Coastal Life Medicine*, 4, 619-622
- de David, C. *et al.*, 2011, Role of quercetin in preventing thioacetamide-induced liver injury in rats, *Toxicologic pathology*. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA, 39, 949–957
- Dewi, G.P., & Nugroho, T. E., 2016, Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar, *kedokteran Diponegoro*
- El-Agamy, D.S. *et al.*, 2014, Protective effects of BML-111 against acetaminophen-induced acute liver injury in mice, *J Physiol Biochem*, 70, 141–9
- Eroschenko, V. P. 2012, Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional', *Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business*, doi: 10.1176/ps.62.5.pss6205_0551
- Fitriani, U. *et al.*, 2019, Analisis Fungsi Hati Dan Fungsi Ginjal pada Tikus Setelah Pemberian Ramuan Cabe Jawa, Daun Sendok dan Seledri, *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon*. 264-265, doi: 10.13057/psnmbi/m05022
- Galuh Primurdia, E. and Kusnadi, J., 2014, Aktivitas Antioksidan Minuman Probiotik Sari Kurma (Phoenix dactylifera L.) dengan Isolat L. Plantarum dan L. casei, *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2, 98–109
- Goodman & Gilman, 2012, *Dasar Farmakologi Terapi Volume 1*, Jakarta, EGC
- Graham, G. G. scott K. F., 2016, Mechanism Of Action Of Paracetamol, *American Journal of Therapeutics*
- Guyton, Arthur C.; Hall, J. E., 2011, *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran 12th ed.*, Elsevier.
- Hamad, I. *et al.*, 2015, Metabolic analysis of various date palm fruit (Phoenix dactylifera L.) cultivars from Saudi Arabia to assess their nutritional quality, *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 20, 13620–13641
- Hammadi, H. *et al.*, 2009, New approach for the morphological identification of date palm (Phoenix dactylifera L.) cultivars from Tunisia, *Pak. J. Bot*, 41,

2671–2681

- Hapsari L, N. T., 2016, Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Terhadap Kadar Ureum Serum Tikus Wistar
- Ikawati, Z., 2010, *Cerdas mengenali obat*, Kanisius
- Jaeschke, H. and McGill, M. R., 2015, Cytochrome P450-derived versus mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity, *Toxicology letters*. Elsevier, 235, 216–217
- Jaeschke, H. *et al.*, 2014 ‘Acetaminophen-induced liver injury: from animal models to humans, *J Clin Transl Hepatol.* 2, 153–61
- Jaeschke, H., McGill, M. R. and Ramachandran, A., 2012, Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity, *Drug metabolism reviews*. Taylor & Francis, 44, 88–106
- Khalid, S. *et al.*, 2017, A review on chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit, *Trends in food science & technology*, Elsevier, 63, 60–69
- Klotz, U., 2012 Paracetamol (acetaminophen)—a popular and widely used nonopioid analgesic, *Arzneimittelforschung*. © Georg Thieme Verlag KG, 62, 355–359
- Kumar Vinay *et al.*, 2013, *Buku Ajar Patologi Robbins* 9th edn, Canada, Elsevier
- Kurniati, D. E., Ardana, M. and Rusli, R., 2017, Formulasi Sediaan Tablet Parasetamol dengan Pati Buah Sukun (*Artocarpus communis*) Sebagai Pengisi, in *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 88–99
- Kusumawati, D., 2004, Bersahabat dengan hewan coba, *Gajah Mada University press, Yogyakarta*
- Lubis, U. F., Marusin, N. and Zakaria, I. J., 2014, Analisis Histologis Hati Ikan Asang (*Osteochilus hasseltii* CV) di Danau Maninjau dan Danau Singkarak, Sumatera Barat’, *Jurnal Biologi UNAND*, 3
- Malole, M. B. M. and Pramono, C. S. U., 1989, Penggunaan hewan-hewan percobaan di laboratorium, *Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Pusat antara Universitas Bioteknologi, IPB, Bogor*, 57, 104–106
- Manatar, Amelia F *et al.*, 2013, Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol, *Biomedik*, 5.

- Manickavasagan, A., Essa, M. M. and Sukumar, E., 2012, *Dates: production, processing, food, and medicinal values*, CRC Press
- Maqsood, S. *et al.*, 2020, Bioactive compounds from date fruit and seed as potential nutraceutical and functional food ingredients, *Food chemistry*. Elsevier, 308, 125522
- Mescher, A. L. 2013, *Junqueira's Basic Histology TEXT AND ATLAS* 13th ed., McGraw Hill, 329-334
- Nahdiyah, N., 2018, Aktivitas Hepatoprotektif dari ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*) pada sayatan Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) betina yang diinduksi Paracetamol, UIN Sunan Ampel Surabaya
- Okaiyeto, K. *et al.*, 2018, A review on some medicinal plants with hepatoprotective Effects, *Pharmacognosy Reviews*. 12, 186-199
- Okwuosa, C.N. *et al.*, 2014, Hepatoprotective effect of methanolic fruit extracts of phoenix dactylifera (*Arecaceae*) on thioacetamide induced liver damage in rats', *AJPCT*, 2 , 290–300
- Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, 2013, *Hepatitis Imbas Obat (HIO)/Drug Induced Liver Injury (DILI)*, Jakarta, PPHI
- Primurdia, E. G. and Kusnadi, J., 2014, Aktivitas antioksidan minuman probiotik sari kurma (*Phoenix dactylifera* L.) dengan ISOLAT *L. Plantarum* dan *L. casei* [IN PRESS JULI 2014]', *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 2, 98–109
- Pujari, R.R. *et al.* (2011) 'Evaluation of antioxidant and neuroprotective effect of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) against bilateral common carotid artery occlusion in rats', *Indian J Exp Biol*. 49, 627-33.
- Ragab, A. R. *et al.*, 2013, Antioxidant and tissue-protective studies on Ajwa extract: dates from al-Madinah al-Monwarah, Saudia Arabia, *J Environ Anal Toxicol*, 3, 1-8
- Rodrigues, R. M. *et al.*, 2016, Toxicogenomics-based prediction of acetaminophen-induced liver injury using human hepatic cell systems, *Toxicology letters*. Elsevier, 240, 50–59
- Saafi, E. B. *et al.*, 2011, Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver, *Experimental and Toxicologic Pathology*. Elsevier, 63, 433–441
- Sakr, M. M. *et al.*, 2010, Identification of some Date palm (*Phoenix dactylifera*) cultivars by fruit characters) cultivars by fruit characters, *Indian Journal*

of Science and Technology, 3

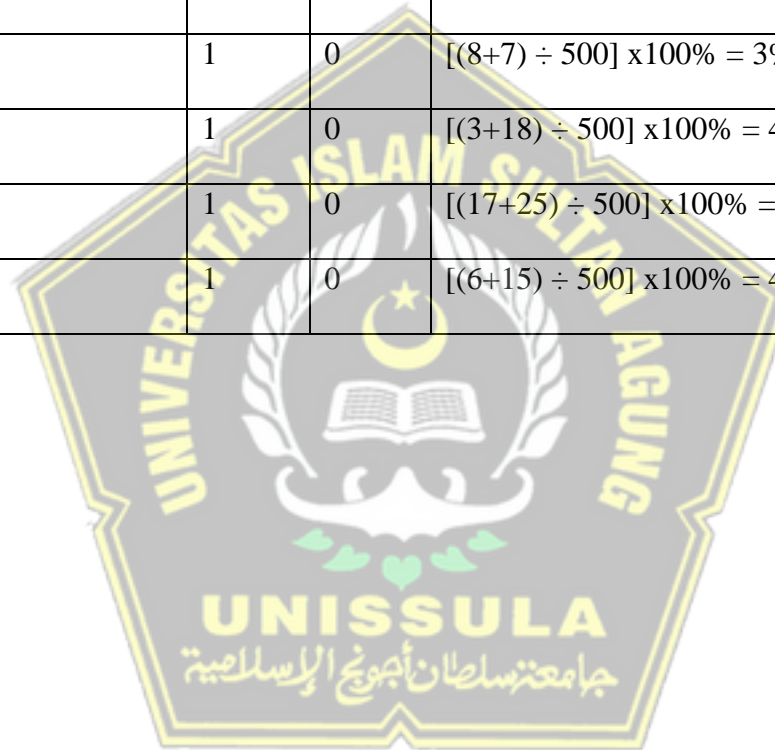
- Saleh, E. A., Tawfik, M. S. and Abu-Tarboush, H. M., 2011, Phenolic contents and antioxidant activity of various date palm (*Phoenix dactylifera* L.) fruits from Saudi Arabia, *Food and Nutrition Sciences*, Scientific Research Publishing
- Sharma, C. V., & Mehta, V., 2016, Paracetamol: Mechanisms And Updates. Continuing Education In Anaesthesia, Critical Care And Pain, doi: 10.1093/Bjaceaccp/Mkt049, 153-158
- Shashua-Bar, L. *et al.*, 2010, Microclimate modelling of street tree species effects within the varied urban morphology in the Mediterranean city of Tel Aviv, Israel, *International Journal of Climatology: A Journal of the Royal Meteorological Society*. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, 30, 44–57, UK
- Sherwood, L., 2016, *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. 8th edn, Jakarta, EGC.
- Sidabutar, D. M., Kairupan, C. F. and Durry, M., 2016, Pengaruh pemberian ekstrak daun cengkeh (*Syzygium aromaticum*) terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diberikan parasetamol dosis toksik, *eBiomedik*, 4.
- Smith, J. B. and Mangkoewidjojo, S., 1988, *Pemeliharaan, pembiakan dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis*, Penerbit Universitas Indonesia
- Tarazi, S. *et al.*, 2016, Prevalence of Self-Medication Practice Among Al-Azhar Medical Laboratory University Students Gaza Strip–Palestine, *PARIPEX-Indian Journal of Research*, 5, 231–234.
- Winarsi, H., 2005, *Antioksidan alami dan radikal*, Kanisius
- Yoon, E. *et al.*, 2016, Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update', *Journal of clinical and translational hepatology*, Xia & He Publishing Inc., 4, 131, USA
- Yuan, L. and Kaplowitz, N., 2013, Mechanisms of drug-induced liver injury, *Clinics in liver disease*. Elsevier, 17, 507–518
- Yusran, Y. *et al.*, 2017, The empirical visibility of land use conflicts: From latent to manifest conflict through law enforcement in a national park in Indonesia, *Land Use Policy*. Elsevier, 62, 302–315
- Zhang, C.-R. *et al.*, 2013, Antioxidant and anti-inflammatory assays confirm bioactive compounds in Ajwa date fruit, *Journal of agricultural and food chemistry*, ACS Publications, 61, 5834–5840

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pembacaan Preparat Histologi Hepar

N o	Kel p	Degenerasi	Nekrosis	Inflam asi	Fibros is	Prosentasi kerusakan sel [(Jumlah degenerasi + jumlah nekrosis) ÷ 500] x 100%		Sko r
1	K.1	0	0	0	0	0%		1
2	K.2	0	0	0	0	0%		1
3	K.3	0	0	0	0	0%		1
4	K.4	0	1	1	0	$[(0+1) \div 500] \times 100\% = 0,2\%$		1
5	K.5	0	1	1	0	$[(0+1) \div 500] \times 100\% = 0,2\%$		1
6	P1. 1	201	82	1	0	$[(201+82) \div 500] \times 100\% = 56,6\%$	Degenerasi lemak	2
7	P1. 2	101	40	1	0	$[(101+40) \div 500] \times 100\% = 28,2\%$	Degenerasi lemak	2
8	P1. 3	71	21	1	0	$[(71+21) \div 500] \times 100\% = 18,4\%$	Degenerasi lemak	2
9	P.1 4	208	79	1	0	$[(208+79) \div 500] \times 100\% = 57,4\%$	Degenerasi lemak	2
10	P1. 5	225	74	1	0	$[(225+74) \div 500] \times 100\% = 59,8\%$	Degenerasi lemak	2
11	P2. 1	8	11	1	0	$[(8+11) \div 500] \times 100\% = 3,8\%$	Degenerasi hidropik dan parenkim	1
12	P2. 2	3	8	1	0	$[(3+8) \div 500] \times 100\% = 2,2\%$	Degerasi parenkim	1
13	P2. 3	14	7	1	0	$[(14+7) \div 500] \times 100\% = 4,2\%$	Degerasi lemak	1

14	P2. 4	10	6	1	0	$[(10+6) \div 500] \times 100\% = 3,2\%$	Degenerasi parenkim	1
15	P2. 5	24	14	1	0	$[(24+14) \div 500] \times 100\% = 7,6\%$	Degenerasi lemak	1
16	P3. 1	4	6	2	0	$[(4+6) \div 500] \times 100\% = 2\%$	Degenerasi lemak dan parenkim	1
17	P3. 2	8	7	1	0	$[(8+7) \div 500] \times 100\% = 3\%$	Degenerasi lemak	1
18	P3. 3	3	18	1	0	$[(3+18) \div 500] \times 100\% = 4,2\%$	Degenerasi lemak	1
19	P3. 4	17	25	1	0	$[(17+25) \div 500] \times 100\% = 8,4\%$	Degenerasi lemak	1
20	P3. 5	6	15	1	0	$[(6+15) \div 500] \times 100\% = 4,2\%$	Degenerasi lemak	1



Lampiran 2. Hasil Uji Deskriptif

Case Processing Summary

Kelompok	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Hasil Kontrol	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
P1	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
P2	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%
P3	5	100.0%	0	.0%	5	100.0%

Descriptives

Kelompok	Statistic	Std. Error
Hasil Kontrol	Mean	.0800
	95% Confidence Interval for Mean	.04899
	Lower Bound	-.0560
	Upper Bound	.2160
	5% Trimmed Mean	.0778
	Median	.0000
	Variance	.012
	Std. Deviation	.10954
	Minimum	.00
	Maximum	.20
	Range	.20
	Interquartile Range	.20
	Skewness	.609
	Kurtosis	.913
P1	Mean	-3.333
	95% Confidence Interval for Mean	2.000
	Lower Bound	44.0800
	Upper Bound	8.56939
	5% Trimmed Mean	20.0876
	Median	67.6724
	Variance	44.4111
	Std. Deviation	55.6000
		367.172
		1.91617E
		1

	Minimum		18.40	
	Maximum		59.80	
	Range		41.40	
	Interquartile Range		35.30	
	Skewness		-.727	.913
	Kurtosis		-2.451	2.000
P2	Mean		4.2000	.91433
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.6614	
		Upper Bound	6.7386	
	5% Trimmed Mean		4.1222	
	Median		3.8000	
	Variance		4.180	
	Std. Deviation		2.04450	
	Minimum		2.20	
	Maximum		7.60	
	Range		5.40	
	Interquartile Range		3.20	
	Skewness		1.474	.913
	Kurtosis		2.778	2.000
P3	Mean		4.3600	1.09069
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.3318	
		Upper Bound	7.3882	
	5% Trimmed Mean		4.2667	
	Median		4.2000	
	Variance		5.948	
	Std. Deviation		2.43885	
	Minimum		2.00	
	Maximum		8.40	
	Range		6.40	
	Interquartile Range		3.80	
	Skewness		1.444	.913
	Kurtosis		2.629	2.000

Lampiran 3. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Tests of Normality

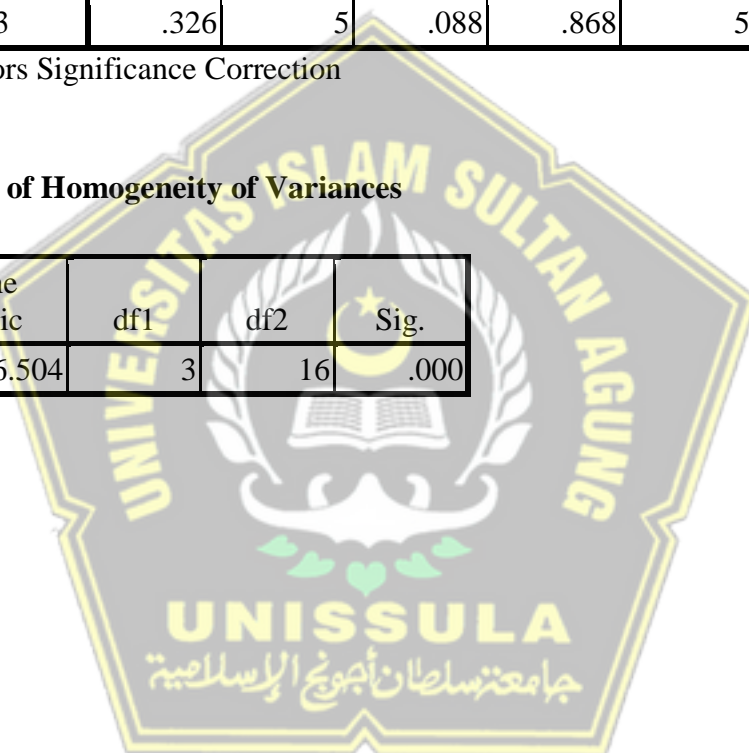
Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil Kontrol	.367	5	.026	.684	5	.006
P1	.330	5	.080	.813	5	.104
P2	.300	5	.161	.878	5	.298
P3	.326	5	.088	.868	5	.257

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
36.504	3	16	.000



Lampiran 4. Uji *Krukall-Wallis* dan *Mann-Whitney*

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank
Hasil Kontrol	5	3.00
P1	5	18.00
P2	5	10.40
P3	5	10.60
Total	20	

Test Statistics^{a,b}

	Hasil
Chi-Square	16.184
df	3
Asymp. Sig.	.001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hasil Kontrol	5	3.00	15.00
P1	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics^b

	Hasil

Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.652
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hasil Kontrol	5	3.00	15.00
P2	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics^b

	Hasil
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.652
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hasil Kontrol	5	3.00	15.00

P3	5	8.00	40.00
Total	10		

Test Statistics^b

	Hasil
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.660
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hasil P1	5	8.00	40.00
P2	5	3.00	15.00
Total	10		

Test Statistics^b

	Hasil
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.611
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

NPar Tests
Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hasil P1	5	8.00	40.00
P3	5	3.00	15.00
Total	10		

Test Statistics^b

	Hasil
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed)	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.008 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

NPar Tests
Mann-Whitney Test

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hasil P2	5	5.40	27.00
P3	5	5.60	28.00
Total	10		

Test Statistics^b

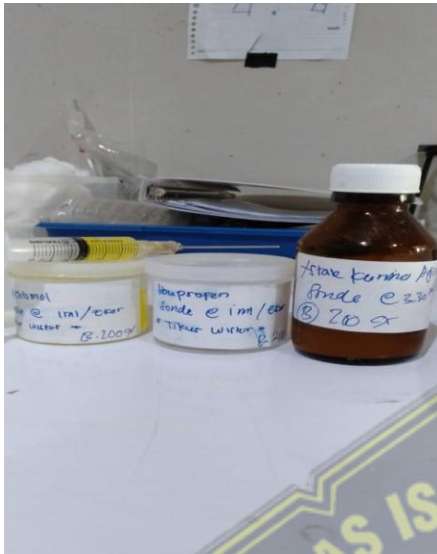
	Hasil
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	27.000
Z	-.106
Asymp. Sig. (2-tailed)	.916
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok



Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian



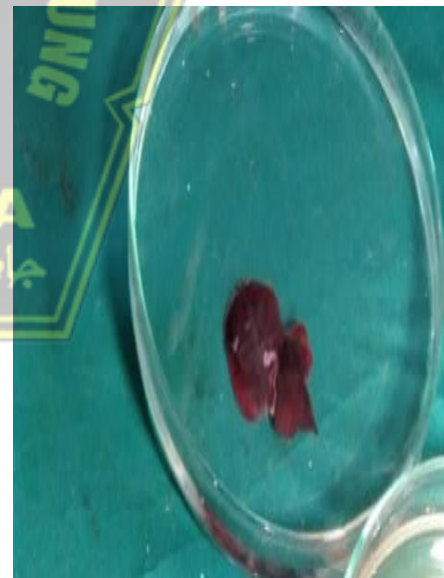
Ekstrak Kurma Ajwa dan Paracetamol yang sudah dilarutkan



Pemberian perlakuan menggunakan sonde



Proses pengambilan Organ Hepar



Organ Hepar

Lampiran 6. Ethical Clearence

**KOMISI BIOETIKA PENELITIAN KEDOKTERAN/KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG**

Sekretariat : Gedung C Lantai I Fakultas Kedokteran Unissula
Jl. Raya Kaligawe Km 4 Semarang, Telp. 024-6583584, Fax 024-6594366

Ethical Clearance

No. 3/I/2021/Komisi Bioetik

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, setelah melakukan pengkajian atas usulan penelitian yang berjudul :

**EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol**

Peneliti Utama : Hogi Ravendi
Pembimbing : dr. Iwang Yusuf M.Si
dr. Susilorini M.Si, Med, Sp.PA
Tempat Penelitian : Laboratori IBL (Integrated Biomedical Laboratory) FK UNISSULA,
Semarang, Indonesia.

dengan ini menyatakan bahwa usulan penelitian diatas telah memenuhi prasyarat etik penelitian. Oleh karena itu Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dapat dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2004.

Semarang, 19 Januari 2021

Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan
Fakultas Kedokteran Unissula

Ketua,



(dr. Sofwan Dahlan, Sp.F(K))

Lampiran 7. Surat Keterangan Penelitian

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PUS-009
		Tgl Berlaku	15 September 2014
	Form Surat Bebas Laboratorium	No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

SURAT KETERANGAN BEBAS PINJAM LABORATORIUM

Nomor: 46 /P-FK/ XII / 2020

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Menerangkan bahwa:

Nama : HOGI RAVENDI
NIM : 30101700073
Progdi : Kedokteran Umum/ ~~Farmasi/ Kebidanan/ S2-Biomedik~~

(*
Keterangan : Wisuda / Sumpah

Tidak memiliki tanggungan peminjaman maupun pembayaran di Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Semarang, 7 Desember 2020

Ka. IBL FK UNISSULA

dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D

*) Coret yang tidak perlu

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PUS-009
		Tgl Berlaku	15 September 2014
	Form Surat Bebas Laboratorium	No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

SURAT KETERANGAN BEBAS PINJAM LABORATORIUM

Nomor: 46 /P-FK/ XII / 2020

Yang bertanda tangan di bawah ini, Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Menerangkan bahwa:

Nama : HOGI RAVENDI
NIM : 30101700073
Progdi : Kedokteran Umum/ ~~Farmasi/ Kebidanan/ S2-Biomedik~~

(*
Keterangan : Wisuda / Sumpah

Tidak memiliki tanggungan peminjaman maupun pembayaran di Laboratorium Biomedik Terintegrasi (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Semarang, 7 Desember 2020

Ka. IBL FK UNISSULA

dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D

*) Coret yang tidak perlu



UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG (UNISSULA)
INTEGRATED BIOMEDICAL LABORATORY
FAKULTAS KEDOKTERAN
 Jl. Raya Kaligawe KM.4, Semarang 50112
 Tel. +62246583584, email: ibl@unissula.ac.id

Laboratorium Biomedik Terintegrasi

SURAT KETERANGAN
No. 165/IBL-FK-SA/XII/2020

Yang Bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D.
 Jabatan : Kepala Laboratorium Biomedik Terintegrasi FK Unissula

Menerangkan bahwa :

Nama Peneliti : Finandi Mulya Pratama (30101700066)
 Anggota : Aliman Fajarisman Gizan (30101700015)
 Hogi Ravendi (30101700073)
 Laslananda Rizkinata (30101700095)
 Fakultas : Kedokteran
 Universitas : Islam Sultan Agung
 Judul : Efek Hepatoprotektor Ekstrak Kurma Ajwa (Phoenix dactylifera)
 Terhadap Kadar SGPT (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Paracetamol)

Telah selesai melakukan penelitian di Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, untuk menunjang penyusunan Tugas Akhir (Skripsi). Adapun penelitian dilakukan pada Oktober 2020 s.d. November 2020.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan seperlunya.

Semarang, 07 Desember 2020
 Mengetahui,
 Kepala Lab. Biomedik Terintegrasi
 Fakultas Kedokteran Unissula

dr. Fikri Taufiq, M.Si.Med., Ph.D
 NIK.210111136

Lampiran 8.Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi

	FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG Jl. Raya Kaligawe Km. 4, Semarang 50112, Jawa Tengah	No. Dokumen	FORM-SA-K-PPSK-01B
		Tgl Berlaku	01 Oktober 2013
	Form Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	No. Revisi	01
		Halaman	1 dari 1

No : 023/Skripsi-UH/FK/XII/2020
 Hal : Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi
 Lamp : 1 lembar

Kepada Yth. 1. dr. Moch. Agus Suprijono M.Kes (Ketua)
 2. dr. Ika Rosdiana Sp.KFR (Anggota)
 3. dr. Iwang Yusuf M.Si (Anggota)
 4. dr. Susilorini Sp.PA.M.Si.Med. (Anggota)

Penguji Skripsi FK UNISSULA
 di
 Semarang

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat,

Bersama ini kami hadapkan mahasiswa sesuai yang tercantum di bawah ini :

Nama : HOGI RAVENDI
 NIM : 30101700073
 Judul Skripsi : EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK KURMA AJWA (Phoenix dactylifera) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI Studi Ekspermental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang diinduksi Paracetamol

Untuk dapat diuji pada waktu yang telah disepakati oleh mahasiswa ybs dengan ketiga/keempat Penguji. Adapun untuk memperlancar pelaksanaan ujian, para penguji dimohon untuk dapat hadir tepat waktu.

Demikian, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 10 Maret 2021
 Ka. Unit Skripsi,



dr. Mohamad Riza, M.Si