

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JELANTAH TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN
GALUR *Sprague dawley***

(Skripsi)

Oleh
M AGUNG YUDISTIRA PERMANA



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

ABSTRACT

EFFECT OF REUSED COOKING OIL AGAINST LIVER HISTOPATHOLOGY OF MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley STRAIN

By

M. AGUNG YUDISTIRA PERMANA

Background: Consumption of reused cooking oil in Indonesia is a common thing, every year the amount of consumption is increasing. reused cooking oil contains free radicals that are harmful to the body as a result of heating and reuse repeatedly. Accumulation of free radicals in the body can cause damage to organs in the human body. This study aims to determine the effect of oral administration of cooking oil to the liver histopathology appearance in male white rats (*Rattus norvegicus*).

Method: Experimental laboratory research with post test only control group design. Using 25 rats were divided into 5 groups. K as control group, P1 given the 1x used cooking oil, P2 given 4x used cooking oil, P3 given 8x used cooking oil, P4 given 12x used cooking oil.

Result: Average of the damage in histopathology appearance in K grup : 0%, P2 : 11-33%, P3 : 34-66%, P4 : >70%. P result in *Kruskal-Wallis* test is 0,00 (<0,05).

Conclusion: The results showed there is an effect of reused cooking oil to the male white rats (*Rattus norvegicus*) liver histopathology appearance and there is the effect of increasing frequency used cooking oil on the staging of liver damage in male white rats (*Rattus norvegicus*).

Keywords: Liver histopathology, reused cooking oil, free radicals.

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JELANTAH TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley*.

Oleh

M. AGUNG YUDISTIRA PERMANA

Latar belakang: Konsumsi minyak jelantah di Indonesia adalah hal yang lazim dan setiap tahun jumlah konsumsinya semakin meningkat. Minyak jelantah mengandung radikal bebas yang berbahaya bagi tubuh akibat dari pemanasan dan penggunaan yang berulang-ulang. Akumulasi radikal bebas dalam tubuh dapat berakibat kerusakan pada organ-organ pada tubuh manusia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh dari pemberian minyak jelantah secara peroral terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *post test only control group design*. Jumlah sampel 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. K diberikan aquades, P1 diberikan minyak bekas 1x penggorengan, P2 diberikan minyak bekas 4x penggorengan, P3 diberikan minyak bekas 8x penggorengan, P4 diberikan minyak bekas 12x penggorengan.

Hasil: Rerata kerusakan histopatologi hepar tikus pada K : 0%, P1 : <10%, P2 : 11-33%, P3 : 34-66%, P4 : >70%. Dengan hasil P pada analisis *Kruskal-Wallis* adalah 0,00 (<0,05).

Simpulan: Adanya pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dan terdapat pengaruh frekuensi penggorengan terhadap derajat kerusakan hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

Kata kunci: Histopatologi hepar, minyak jelantah, radikal bebas.

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JELANTAH TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN
GALUR *Sprague dawley***

Oleh
M AGUNG YUDISTIRA PERMANA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada
Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2017**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JELANTAH TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley***

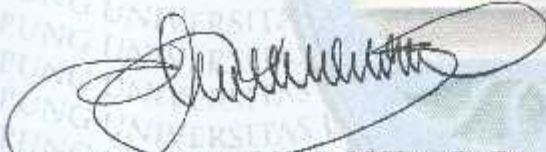
Nama Mahasiswa : **M Agung Yudistira Permana**

No. Pokok Mahasiswa : 1318011096

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI
Komisi Pembimbing



Dr. dr. Mubartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001



dr. M. Ricky Ramadhian, S.Ked., M.Sc
NIP 19830615 200812 1 001

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran

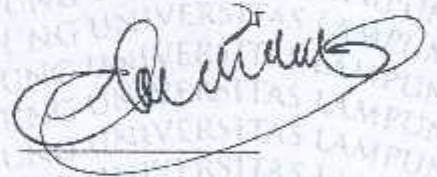


Dr. dr. Mubartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**

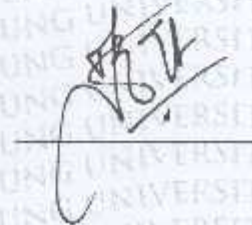


Sekretaris : **dr. M. Ricky Ramadhian, S.Ked., M.Sc**



Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP. 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **13 Januari 2017**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JELANTAH TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sparague dawley*" adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, Januari 2017

Pembuat pernyataan,



M Agung Yudistira Permana

NPM 1318011096

*Sebuah persembahan sederhana
untuk Bapak, Ibu,
Kakak, dan Adik tercinta*

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kota Metro, pada tanggal 19 Agustus 1995, sebagai anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak I Made Mawan dan Ibu Ni Ketut Parmini. Saat ini penulis tinggal di desa kecil bernama Sumber Baru di kecamatan Seputih Banyak, Lampung Tengah.

Penulis mulai menempuh pendidikan Taman Kanak-kanak di TK Pertiwi Seputih Banyak pada tahun 1999, setelah dua tahun menempuh pendidikan Taman Kanak-kanak, penulis memasuki jenjang pendidikan dasar di SDN 2 Tanjung Harapan selama 6 tahun. Pada tahun 2007 penulis melanjutkan pendidikan di SMP N 1 Kota Metro dan lulus pada tahun 2010, kemudian melanjutkan ke SMA N 1 Kota Metro dan lulus pada tahun 2013.

Pada tahun 2013, penulis diterima sebagai mahasiswa di Program Studi Pendidikan Dokter FK Unila melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa kedokteran, penulis aktif dalam kegiatan BEM FK Unila dan PMPATD Pakis Rescue Team sejak tahun 2013-2015 dan diberikan kesempatan sebagai Kepala Divisi pada tahun 2015/2016. Pada tahun ajaran 2015/2016 penulis juga dipercaya menjadi Asisten Dosen Patologi Anatomi FK Unila.

SANWACANA

Segala puji dan syukur penulis haturkan atas Asung Kerta Wara Nugraha Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayang, yang telah melimpahkan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi dengan judul “*Pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar pada tikus putih (Rattus norvegicus) jantan galur Sprague dawley*” ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis berikan kepada :

- Bapak (I Made Mawan) dan Ibu (Ni Ketut Parmini) atas semua pengorbanan yang telah dilakukan, kasih sayang serta perhatian yang dicurahkan, dan semua doa yang dipanjatkan. Terimakasih telah menjadi contoh dan motivasi terbesarku.
- Kakak (Putu Aditya Wisnu Permana) atas semua saran, pelajaran dan motivasi yang diberikan secara khusus.
- Adik (Komang Allan Wahyu Permana) atas semua doa dan motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini.
- Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin selaku Rektor Universitas Lampung.

- Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA selaku Dekan fakultas kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Utama atas kesediannya untuk memberikan bantuan, bimbingan, arahan, saran dan kritik dalam penyusunan skripsi ini.
- dr. M. Ricky Ramadhian, S.Ked., Msc selaku Pembimbing Kedua atas kesediaannya untuk memberikan bantuan, bimbingan, arahan, saran dan kritik dalam proses penyusunan skripsi ini.
- dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA selaku Pembahas atas waktu, ilmu, saran dan pelajaran penting yang telah diberikan selama ini.
- dr. Ratna Dewi, S.Ked., Sp.OG selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasehat yang telah diberikan selama ini.
- Seluruh Staff Dosen dan Karyawan FK Unila atas ilmu dan kerjasama yang telah diberikan selama ini.
- Seluruh keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas motivasi dan doa untuk menyelesaikan studi ini.
- Danang F, Ikhwan W, Iqbal Reza Pahlavi, Wayan Ferli, S.Ked., Dani Kartika atas perjuangan bersama dan pelajaran berharga selama ini. Tanpa bantuan kalian sejak dulu, skripsi ini bahkan tidak akan pernah dibuat.
- Sabahat dan Keluarga “Denjaka” (Iqbal Reza, Tito Tri, Fuad , Dayat Gendut, Satya, Igoy, Bisart Clinkz Benedicto, Made Susane, Agus Fethal Mean, Fidelis, Firza, Marco, Rafian, Fadel) yang selalu ada walaupun hanya untuk makan roti bakar Jamil, hingga terdampar di Kawah Putih. Terimakasih atas semua canda, tawa, kerusuhan dan kebersamaan selama ini.

- Keluarga Asisten Dosen Patologi Anatomi, dr. Indri, dr. Riko, dr. Mukhlisin, Mas Bayu, Irfan, Tika, Meti, Wulan, Nidya, dan Nismar atas semua ilmu dan pengalaman yang sangat langka.
- Rekan-rekan satu tim penelitian (Vita, Nidya, Wulan, Dara, Marco) atas suka duka yang dilewati bersama-sama.
- Teman-teman KKN Distrik Bina Bumi, Tulang Bawang (Tya, Laily, Kak Atma, Kak Wanto) atas semua canda tawa dan keakraban hingga sekarang.
- Teman-teman UKM-H Unila atas kebersamaannya selama ini.
- Teman-teman lain di perkuliahan (Sai Krisna, Mentario, Nisa, Sasmita, Maldini, Anam, Asep, Andre, dll)
- Teman-teman seperjuangan, FK Unila angkatan 2013 “Cerebellums” yang tidak bisa disebutkan satu persatu atas kebersamaan dan kekompakan dalam hal apapun.

Akhir kata, semoga semua doa dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis dapat balasan dari Tuhan Yang Maha Esa. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, namun besar harapan penulis skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pembaca.

Bandar Lampung, Januari 2017

Penulis

M Agung Yudistira Permana

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anatomi Hepar	7
2.2. Fisiologi Hepar	10
2.3. Histologi Hepar.....	13
2.4. Minyak Goreng	15
2.5. Minyak Jelantah	17
2.6. Radikal Bebas	19
2.7. Jejas Sel	20
2.8. Tikus Putih	22
2.9. Kerangka Teori	25

2.10. Kerangka Konsep	28
2.11. Hipotesis	29

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian	30
3.2. Tempat dan Waktu	30
3.3. Populasi dan Sampel	30
3.4. Bahan dan Alat Penelitian	33
3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional	34
3.6. Prosedur Penelitian	35
3.7. Analisis Data	41
3.8. Ethical Clearence	41

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian	42
4.2. Pembahasan	52

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan	57
5.2. Saran	57

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Data biologis tikus	22
2. Definisi operasional variabel	35
3. Skor Degenerasi Bengkak Keruh	48
4. Hasil Uji Normalitas Data	50
5. Hasil Transformasi Data	50
6. Hasil Uji <i>Mann Whitney</i>	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Hepar	8
2. Vaskularisasi Hepar	10
3. Histologi Hepar	15
4. Kerangka Teori Penelitian	27
5. Kerangka Konsep Penelitian	28
6. Diagram Alur Penelitian	40
7. Gambaran Histopatologi K	43
8. Gambaran Histopatologi P1	44
9. Gambaran Histopatologi P2	45
10. Gambaran Histopatologi P3	46
11. Gambaran Histopatologi P4	47
12. Grafik Perbandingan Rerata Skoring	49

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Makanan yang diolah dengan cara digoreng merupakan makanan yang cukup populer dan sangat diminati setiap kalangan di Indonesia. Salah satu komponen penting dalam menggoreng makanan adalah minyak goreng. Minyak goreng adalah minyak yang dimasak bersama bahan pangan atau dijadikan sebagai medium penghantar panas dalam memasak bahan pangan. Masyarakat Indonesia pada umumnya menggunakan minyak goreng yang berasal dari kelapa sawit karena mengandung vitamin A, D, E dan lemak yang dibutuhkan oleh tubuh (Ketaren, 2008).

Berdasarkan data Susenas 2012, terjadi peningkatan rata-rata konsumsi minyak goreng pada tahun 2012. Untuk tahun 2011, rata-rata konsumsi minyak goreng di Indonesia adalah 8,24 liter perkapita, sedangkan pada tahun 2012 mencapai angka 9,33 liter perkapita (BPS, 2014).

Peningkatan kebutuhan dan tingginya harga minyak goreng menyebabkan banyak rumah tangga, pedagang makanan gorengan hingga industri menggunakan minyak goreng bekas yang digoreng berulang dalam kurun waktu yang lama (Winarni, 2010). Hasil survei terhadap ibu rumah tangga di Cianjur menyatakan 62,8% sampel masih menggunakan minyak jelantah untuk keperluan memasak setiap

harinya (Sutejo dan Dewi, 2012). Banyak masyarakat menengah kebawah memakai minyak goreng secara berulang-ulang, dengan lama pemanasan yang berbeda-beda untuk membuat aneka makanan, padahal pemanasan yang lama ataupun berulang-ulang itu akan mempercepat destruksi minyak akibat meningkatnya kadar peroksida (Oktaviani, 2009).

Penggunaan minyak goreng secara berulang-ulang ini menyebabkan oksidasi asam lemak tidak jenuh yang kemudian membentuk gugus peroksida dan monomer siklik, gugus peroksida itu dikenal juga dengan istilah radikal bebas. Proses pemanasan juga akan menyebabkan lepasnya asam lemak dari trigliserida sehingga asam lemak bebas mudah sekali teroksidasi menjadi aldehid, keton, asam-asam dan alkohol yang menyebabkan bau tengik dan warna kecoklatan pada minyak (Ketaren, 2008). Konsumsi minyak jelantah dalam kurun waktu tertentu akan menyebabkan deposisi sel lemak di berbagai organ tubuh, hal ini akan mengakibatkan kerusakan pada berbagai organ tubuh seperti hati, jantung, ginjal dan arteri (Rukmini, 2007).

Minyak goreng yang berasal dari kelapa sawit mengandung vitamin dan lemak yang baik untuk tubuh namun mempunyai kadar asam lemak jenuh yang tinggi yaitu sebesar 60% (Silalahi dan Nurbaya, 2011). Penelitian Sartika (2008) menjelaskan bahwa masyarakat Indonesia yang hidup di daerah perkotaan, rata-rata mengonsumsi asam lemak jenuh sebesar 15,54% dari kebutuhan energi total, kontribusi tertinggi berasal dari makanan yang digoreng yaitu sebesar 70%. Tetapi kondisi ini harus diwaspadai karena rekomendasi *American Heart Association*

(AHA) konsumsi asam lemak jenuh normal yaitu sekitar <10% dari kebutuhan energi total. Konsumsi asam lemak yang kurang baik ini dapat berhubungan dengan gangguan-gangguan kesehatan yang serius seperti penyakit jantung, diabetes tipe II dan kanker (Al-Shaibi, 2005).

Penelitian menunjukkan radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan pada membran sel, retikulum endoplasma, mengacaukan proses oksidasi, dan menyebabkan pembengkakan hati. Dalam jangka panjang dapat mengakibatkan terjadinya degenerasi lemak, bahkan nekrosis pada sel hepar (Panjaitan *et al.*, 2007).

Radikal bebas yang diproduksi dari dalam tubuh manusia secara fisiologis dapat membuat kerusakan pada sel-sel hepar ketika jumlahnya melebihi normal. Radikal bebas pada hepar yang berasal dari luar tubuh akibat dari pola makan yang buruk akan menyebabkan kadar radikal bebas dihepar menjadi berlebihan, sehingga dapat memicu kerusakan sel-sel hepatosit. Peradangan adalah resiko akut dari akumulasi radikal bebas di hepar, sedangkan hasil dari paparan radikal bebas secara kronis adalah fibrosis atau sirosis hepatis (Muriel, 2009; El-Hosseiny *et al.*, 2016).

Prevalensi penyakit hepatitis akibat dari radikal bebas di Korea termasuk cukup tinggi, 2.400 orang masuk ke Rumah Sakit akibat dari penyakit ini setiap tahunnya atau sekitar 30%-40% dari total penyakit hati yang dicatat negara tersebut. Hal ini karena kebiasaan masyarakat Korea yang gemar mengkonsumsi makanan berminyak dan obat-obat herbal (Kim, 2009).

Hasil penelitian pada tikus yang diberikan minyak jelantah per-oral selama 14 hari menunjukkan bahwa terjadinya kerusakan hepar berupa bercak hitam-merah yang ditemukan pada permukaan hati tikus percobaan, pengamatan histologis menunjukkan nekrosis dan perdarahan di dalam sel hepar. Hasil uji serum glutamik oksaloasetik transaminase dan serum glutamik piruvic transaminasi (SGPT dan SGPT) pada tikus mengalami peningkatan yang signifikan, hal ini menunjukkan adanya sel hepar yang mengalami kerusakan (Totani dan Ojiri, 2007).

Penelitian di Mesir juga menjelaskan bahwa pemberian minyak goreng yang digunakan berulang-ulang selama 15 hari kepada tikus dapat menyebabkan kerusakan berupa atrofi dan nekrosis pada sel hepar tikus (Farang *et al.*, 2010).

Berdasarkan uraian teori diatas, peneliti tertarik untuk meneliti secara langsung tentang pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley*.

1.2. Rumusan Masalah

- A. Apakah ada pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*?
- B. Apakah ada pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap derajat kerusakan histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*?

1.3. Tujuan Penelitian

- A. Untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- B. Untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap derajat kerusakan histopatologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat memperkaya ilmu pengetahuan khususnya dibidang ilmu kedokteran patologi anatomi.

1.4.2. Manfaat Praktis

- a. Bagi penullis

Penelitian ini dapat menjadi pengalaman yang berguna dalam menerapkan ilmu pengetahuan yang didapat selama masa perkuliahan.

- b. Bagi penulis lain

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian yang lebih lanjut

c. Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran kepada masyarakat tentang bahaya dari penggunaan minyak jelantah sebagai bahan untuk memasak makanan.

d. Bagi pemerintah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang bahaya dari penggunaan minyak jelantah sebagai bahan untuk memasak makanan, sehingga perlu diinisiasikan adanya program untuk menekan penggunaan minyak jelantah sebagai bahan untuk memasak makanan.

BAB II

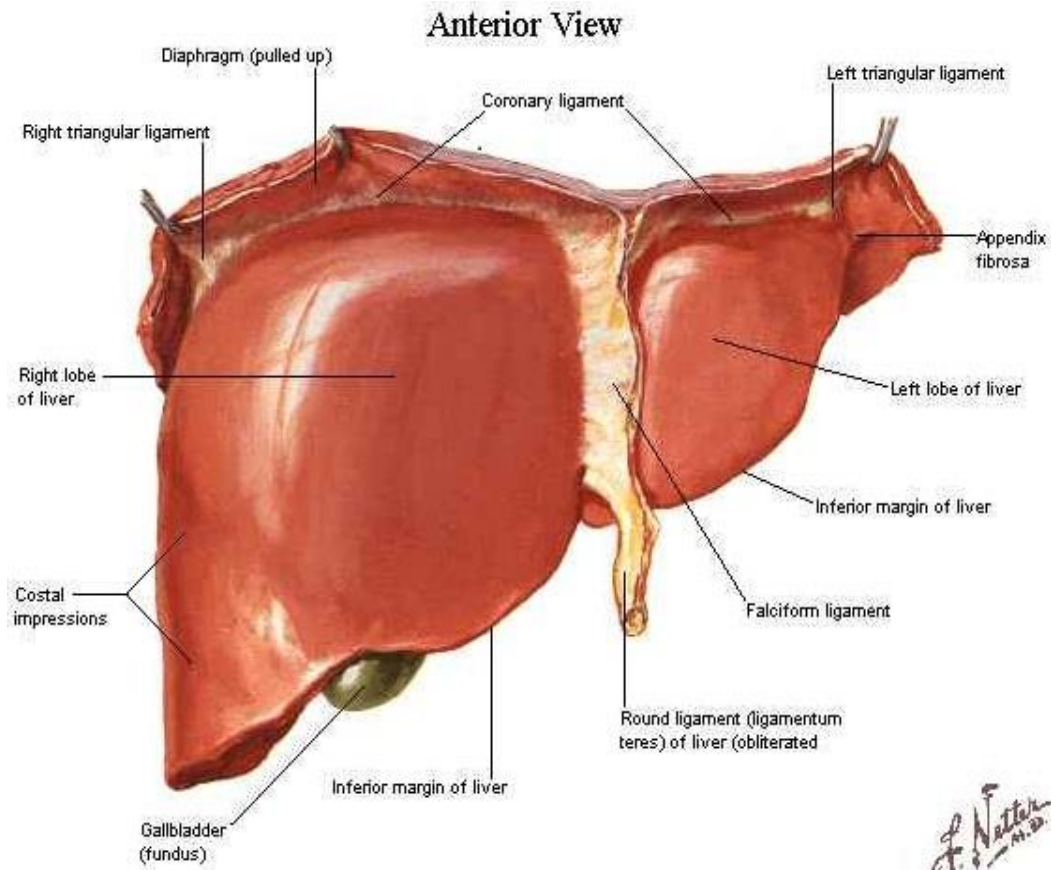
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Hepar

Hati adalah kelenjar yang paling besar dalam tubuh, dimana beratnya sekitar 1.500 gr atau senilai 2% dari berat badan orang dewasa normal. Dari strukturnya hati merupakan organ yang lunak, lentur dan tercetak oleh struktur sekitarnya (Sylvia dan Lorraine, 2005). Hepar adalah organ terbesar kedua pada tubuh mamalia (Moore *et al.*, 2013). Bagian terluas hepar terletak di profunda pada arkus kostalis dextra dan hemidiaphragma dextra memisahkan hepar dari pleura, pulmo, perikardium, dan jantung. Hepar membentang kebagian sinistra hingga hemidiaphragma sinistra (Snell, 2006). Hepar terletak pada sisi kanan dan menyilang melalui garis tengah tubuh sampai ke arah puting kiri, sehingga hepar mengisi hampir semua hipokondrium dekstra, epigastrium, dan memanjang ke dalam hipokondrium sinistra (Moore *et al.*, 2013).

Hati memiliki dua lobus utama, yaitu lobus dekstra dan lobus sinistra. Lobus dekstra dibagi menjadi dua segmen, segmen anterior dan segmen posterior dipisahkan oleh fisura segmentalis dekstra yang tidak terlihat jika dilihat dari luar hepar. Sedangkan lobus sinistra dibagi menjadi segmen medial dan segmen lateral yang dipisahkan oleh ligamentum falsiformis, ligamentum yang dapat dilihat dengan jelas dari permukaan hepar. Ligamentum ini membentang dari hepar ke diafragma dan berujung di dinding abdomen (Sylvia dan Lorraine,

2005). Meskipun tidak dibatasi secara jelas dibagian dalam, pada parenkim tampak kontinu, lobus dekstra dan lobus sinistra hepar independen secara fungsional, walaupun hepar lobus dekstra lebih besar dibandingkan dengan hepar sinistra (Moore *et al.*, 2013).



Gambar 1. Anatomi hepar

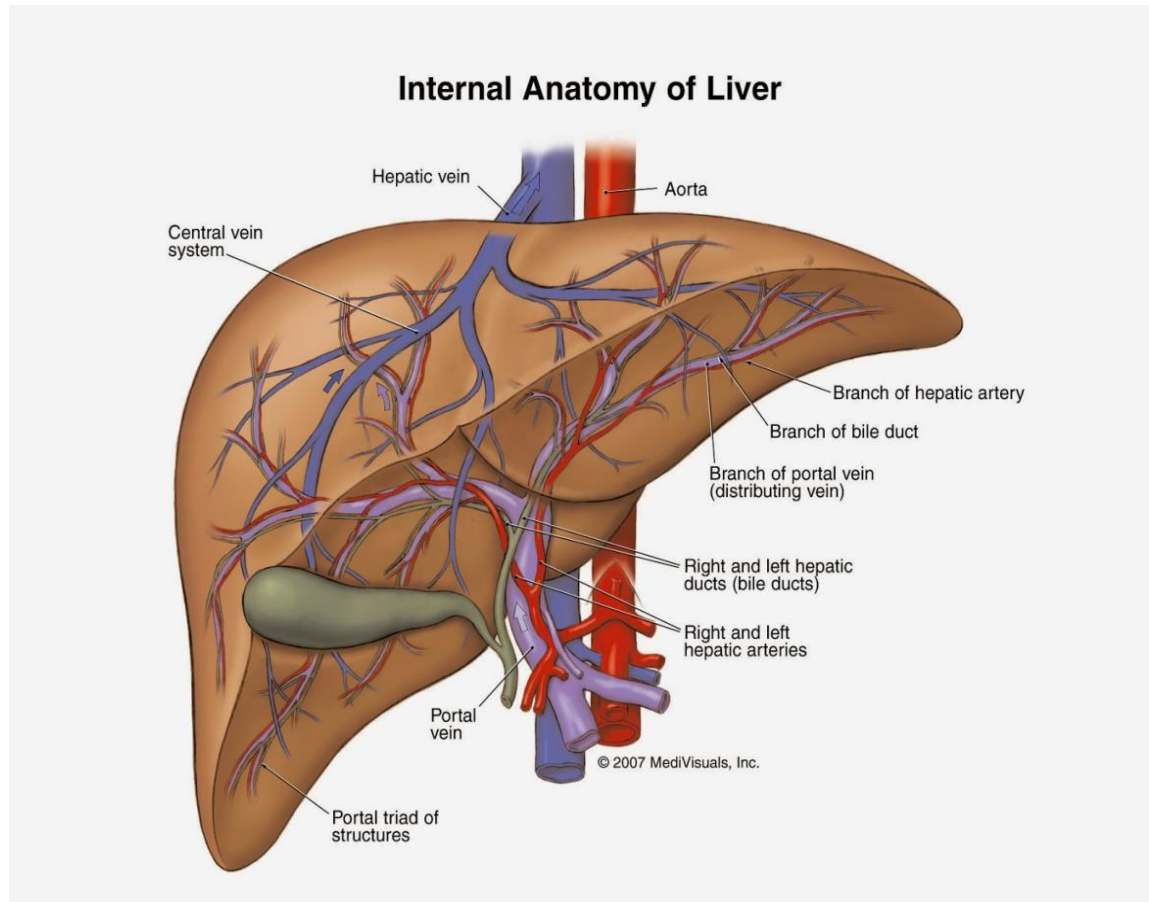
(Sumber: Putz dan Pabst, 2006)

Seluruh permukaan hepar dilapisi oleh kapsul glisson, jaringan ikat iregular yang melekat longgar pada seluruh permukaan hepar, kecuali area vena porta hepatica. Porta hepatica yang terletak pada permukaan inferior hepar merupakan saluran tempat masuknya pembuluh-pembuluh darah yang

mendarahi hepar, disamping tempat keluar duktus hepatikus dekstra dan sinistra yang menyalurkan empedu ke kandung empedu (Putz dan Pabst, 2006)

Hepar vena porta membawa 75-80% darah ke hepar, darah yang dialirkan oleh vena porta mengandung sekitar 40% oksigen lebih banyak daripada darah yang kembali ke jantung dari sirkuit sistemik, ini juga berguna untuk mempertahankan hepatosit. Vena porta membawa hampir semua zat gizi yang diabsorpsi oleh saluran cerna ke sinusoid hepar. Arteri hepatica yang membawa 20-25% darah ke hepar, arteri ini menjalar melalui struktur-struktur non-parenkimal terutama duktus biliaris intrahepatik (Moore *et al.*, 2013). Darah meninggalkan hepar melalui permukaan posteriornya melalui vena hepatica, yang menyalurkan darah ke vena cava inferior (Putz dan Pabst, 2006).

Vena porta, suatu vena pendek dan lebar, terbentuk oleh vena lienalis dan mesetrika superior di sebelah posterior *collum pancreatis* dan naik di sebelah anterior vena cava inferior sebagai bagian dari trias porta hepatica. Sedangkan arteri hepatica, suatu cabang trunkus coeliacus dapat menjadi arteri hepatica komunis dan arteri hepatica propria (Moore *et al.*, 2013).



Gambar 2. Vaskularisasi hepar

(Sumber: Putz dan Pabst, 2006)

Saraf pada hepar berasal dari pleksus hepatikus, derivatif terbesar pada pleksus coeliacus. Pleksus hepatikus menyertai cabang-cabang arteri hepatica dan vena porta ke hepar. Pleksus hepatikus sendiri terdiri dari serat simpatis dari pleksus coeliacus dan serat parasimpatis dari trunkus vagalis anterior dan posterior. Serabut saraf menyertai pembuluh dan duktus biliaris trias porta hepatica, fungsi utamanya adalah vasokonstriksi pembuluh darah (Moore *et al.*, 2013).

2.2. Fisiologi Hepar

Selain merupakan organ parenkim yang paling besar, hepar juga menduduki

urutan pertama dalam hal jumlah, kerumitan dan keragaman fungsi. Hepar sangat penting fungsinya untuk metabolik tubuh, hampir setiap fungsi metabolik menjadi tanggung jawab hepar (Sylvia dan Lorraine, 2005).

Secara fisiologis, jaringan hepar terbagi menjadi beberapa unit fungsional berbentuk segitiga yang dikenal sebagai asinus hepar. Setiap asinus terdiri dari 3 traktus portalis, masing masing terdapat sebuah vena sentralis di pusatnya (Gartner dan Hiatt, 2001).

Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat (Guyton dan Hall, 2008).

Fungsi hepar yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat (Guyton dan Hall, 2008). Hepar berfungsi juga sebagai transporter lipid dari saluran cerna ke hepar dan jaringan, serta impor kolesterol dari jaringan ke hepar. Berbagai lipoprotein yang berperan dalam transport lemak adalah kilomikron *very low-density lipoprotein* (VLDL), *low-density lipoprotein* (LDL), serta *high-density lipoprotein* (HDL) (Murray *et al.*, 2009). Hasil metabolisme dari karbohidrat, lemak, dan protein ini disimpan dalam hepar, karena salah satu fungsi hepar adalah untuk menyimpan

hasil-hasil metabolisme. Selain menyimpan hasil metabolisme, penyimpanan vitamin, dan detoksifikasi juga dilakukan oleh hepar (Sylvia dan Lorraine, 2005).

Hepar juga berperan dalam pembentukan dan sekresi empedu, memetabolisme garam empedu, dan memetabolisme pigmen empedu (Sylvia dan Lorraine, 2005). Sekresi empedu merupakan fungsi eksokrin dari hepar. Asam empedu berfungsi penting dalam emulsifikasi lemak pada saluran pencernaan sehingga mempermudah proses pencernaan oleh lipase dan absorpsi bahan-bahan yang dibutuhkan (Junqueira, 2007).

Selain fungsi metabolik hepar juga mempunyai peran penting untuk mensintesis dan sekresi protein yang menyusun konstituen plasma darah, termasuk albumin, faktor pembekuan, protein pengikat hormon dan obat, dan beberapa hormon maupun prekursornya. Albumin berfungsi untuk mempertahankan tekanan onkotik plasma, membantu proses pembekuan darah melalui sintesis dan modifikasi protein-protein pembekuan darah, membantu pengaturan tekanan darah dengan memproduksi angiotensinogen, dan berperan penting dalam proses hormonal, dengan memproduksi *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1), metabolisme hormon melalui pembentukan *steroid hormone-binding globulin* (SHBG) dan *thyroid-binding globulin* (TBG) (Sheerwood, 2011).

Hepar memiliki fungsi penting untuk inaktivasi dan detoksifikasi komponen dan metabolit xenobiotik. Xenobiotik adalah komponen yang tidak memiliki

nilai gizi dan memiliki potensi toksik (Dorland, 2012). Obat merupakan contoh komponen xenobiotik, komponen ini di metabolisme untuk menjadi komponen hidrofilik di hepar agar dapat dieksresi melalui ginjal. Proses konversi ini dapat dibagi menjadi dua tahap, yang pertama komponen asal di transformasikan menjadi komponen yang lebih polar. Fase pertama ini melibatkan proses oksidasi dengan enzim-enzim yang terlibat terletak pada komponen retikulum endoplasma halus, enzim yang terlibat pada fase ini disebut sebagai sitokrom P450. Pada fase kedua produk dari fase pertama akan mengalami konjugasi dengan beberapa komponen katalisator untuk menjadikan produk tersebut menjadi hidrofilik, setelah komponen tersebut bersifat hidrofilik, maka eksresinya akan baik melalui ginjal (Murray *et al.*, 2009).

2.3. Histologi Hepar

Komponen struktural utama hepar adalah sel-sel hepar, atau hepatosit, sel ito, dan sel kupffer. Hepatosit memiliki sel-sel epitel berkelompok membentuk lempeng-lempeng yang saling berhubungan.

Jaringan hati terbagi menjadi beberapa lobulus, yang berbentuk heksagonal, dimana pusatnya adalah vena sentralis. Hepatosit berada di sekitar vena sentralis disebut juga hepatosit sentrilobuler, sedangkan yang berada dekat traktus portalis disebut sebagai hepatosit periportal (Gartner dan Hiatt, 2001).

Hepatosit pada hepar tersusun radier, tersusun secara bebas seperti labirin. Celah diantara susunan hepatosit ini disebut sinusoid, yang berisi kapiler-kapiler yang membawa nutrisi untuk disalurkan sel hepar. Hepatosit berbentuk

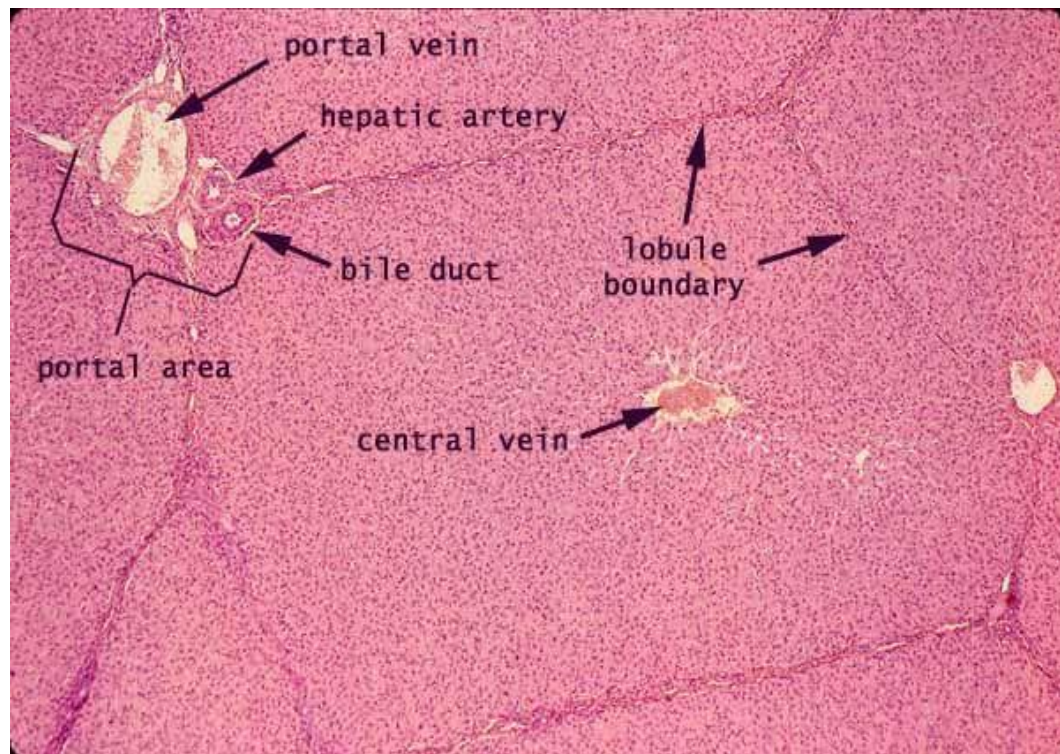
polihedral, dengan enam atau lebih permukaan sudut. Sitoplasmanya bersifat eosinofilik, dikarenakan banyaknya mitokondria dan sedikitnya retikulum endoplasma (Jonqueira, 2007). Kurang lebih 80% populasi hepar adalah hepatosit, hepatosit mengandung lipid yang jumlahnya sedikit, namun sangat mungkin bertambah ketika terjadi kelainan. Diantara hepatosit terdapat kanalikuli empedu, yang dibentuk oleh membran plasma dari hepatosit yang saling berhadapan. Setiap dinding hepatosit bersinggungan langsung dengan sinusoid. Sinusoid adalah celah antara hepatosit yang berisi kapiler darah (Bloom dan Fawcett, 2002).

Sinusoid hepar lebih lebar dari kapiler dan dindingnya sesuai dengan permukaan hepatosit dikedua sisi, namun dipisahkan celah sempit (Fawcett, 2002). Sinusoid dilapisi oleh sel-sel endotelial yang berpori, yang membatasi celah ekstrasinuoidal (Gartner dan Hiatt, 2001).

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 yang merupakan penghuni 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 (Eroschenko, 2010).

Sinusoid berisi pembuluh darah kapiler yang melewati celah-celah sempit untuk memberikan nutrisi kepada hepar, selain berisi sel-sel endotel, sinusoid juga

mengandung makrofag yang dikenal dengan sel Kupffer. Sel-sel makrofag ini ditemukan pada permukaan luminal sel-sel endotel dimana fungsi utamanya adalah memetabolisme eritrosit tua, mencerna hemoglobin, dan menyekresikan protein-protein yang berhubungan dengan imunitas (Junqueira, 2007).



Gambar 3. Histologi hepar dengan pewarnaan HE perbesaran 40x

(Sumber: Eroschenko, 2010)

2.4. Minyak Goreng

Minyak goreng adalah suatu bahan yang digunakan untuk menghantarkan panas, menambah rasa pada masakan, menambah nilai gizi dan kalori pada masakan yang tersusun dari asam lemak dan trigliserida. Minyak merupakan suatu bahan yang berasal dari lemak, baik hewan atau tumbuhan (Ketaren, 2008). Komposisi utama dari minyak adalah asam lemak dan gliserida, asam

lemak dengan rantai C-nya yang panjang. Asam lemak merupakan asam karboksilat yang diperoleh dari hidrolisis suatu lemak atau minyak. Sedangkan gliserida merupakan ester dari gliserol (Feliska, 2005).

Asam lemak yang umum ditemukan dalam minyak adalah asam lemak stearat, palmitat, oleat, linoleat, dan linolenat. Senyawa-senyawa seperti fosfolipida, fosfatida, karoten, tokoferol, belerang juga terkandung dalam minyak walaupun jumlahnya sedikit (Feliska, 2005).

Berdasarkan ikatan molekulnya, minyak dapat dibagi menjadi dua bentuk, pertama minyak dengan asam lemak jenuh atau *saturated fatty acids* (SFA), yang bersifat stabil dan tidak mudah berubah menjadi asam lemak jenis lain ketika dipanaskan, misalnya minyak kelapa (Ketaren, 2008). Asam lemak jenuh tidak peka terhadap oksidasi dan pembentukan radikal bebas seperti halnya asam lemak tidak jenuh, sehingga lebih menguntungkan dibandingkan minyak-minyak yang memiliki ikatan rangkap yang mudah berubah ikatannya (Sartika, 2008). Kedua, minyak dengan asam lemak tak jenuh. Asam lemak tak jenuh dibagi menjadi 2 jenis berdasarkan ikatan rangkapnya, yaitu asam lemak tak jenuh tunggal atau MUFA (*Mono Unsaturated Fatty Acid*), MUFA merupakan jenis asam lemak yang mempunyai satu ikatan rangkap pada rantai atom karbon yang kebanyakan ditemukan dalam minyak zaitun, minyak kedelai, minyak kacang tanah, minyak biji kapas. Sedangkan asam lemak tak jenuh jamak atau PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*) adalah asam lemak yang mengandung dua atau lebih ikatan rangkap, bersifat cair pada suhu kamar

bahkan tetap cair pada suhu dingin, karena titik lelehnya lebih rendah dibandingkan dengan MUFA atau SFA. Asam lemak ini banyak ditemukan pada minyak ikan dan nabati seperti safflower, jagung dan biji matahari (Sartika, 2008). Dimana PUFA adalah asam lemak yang mudah terurai menjadi bentuk lain karena banyaknya ikatan rangkapnya (Ketaren, 2008).

2.5. Minyak Jelantah

Minyak jelantah adalah limbah dari minyak goreng yang telah digunakan lebih dari dua kali atau lebih (Dising, 2006). Minyak jelantah mengalami kerusakan pada struktur kimiawinya yang diakibatkan pemanasan berulang kali (Rukmini, 2007).

Proses oksidasi dalam pemanasan minyak goreng akan menyebabkan pembentukan senyawa peroksida dan hidroperoksida yang merupakan radikal bebas. Proses pemanasan juga akan menyebabkan lepasnya asam lemak dari trigliserida sehingga asam lemak bebas mudah sekali teroksidasi menjadi aldehid, keton, asam–asam dan alkohol yang menyebabkan bau tengik. (Ketaren, 2008).

Proses kerusakan struktur minyak dipengaruhi beberapa faktor, yaitu suhu yang digunakan untuk menggoreng minyak tersebut. Semakin lama pemanasan dan semakin tinggi penggunaan suhu dalam pengolahan minyak akan menghasilkan radikal bebas yang dapat memicu timbulnya penyakit (Oktaviani, 2009). Selain suhu, oksigen juga berpengaruh terhadap proses oksidasi yang

terjadi pada minyak, paparan oksigen akan mempercepat oksidasi dari minyak yang telah dipanaskan secara berlebihan. Proses pemanasan juga akan menyebabkan terbentuknya asam lemak *trans*-. Asam lemak *trans*- dapat meningkatkan LDL dan menurunkan HDL. Proses ini yang akan mengakibatkan terjadinya timbunan atau endapan lemak pada pembuluh darah (Ketaren, 2008)

Karena banyaknya kandungan minyak tak jenuh menyebabkan minyak mudah rusak dengan pemanasan yang terlalu tinggi pada saat menggoreng dan dilakukan berulang kali, minyak tak jenuh ini dapat dengan mudah berubah ikatannya dan membentuk ikatan baru. Paparan dengan oksigen ketika menggoreng juga dapat menyebabkan proses oksidasi menjadi lebih cepat (Ketaren, 2008).

Umumnya kerusakan oksidasi terjadi pada asam lemak tak jenuh, tetapi bila minyak dipanaskan suhu 100 derajat celcius atau lebih, asam lemak jenuh pun dapat teroksidasi. Oksidasi pada penggorengan suhu 200 derajat celcius menimbulkan kerusakan lebih mudah pada minyak dengan derajat ketidakjenuhan tinggi (Sartika, 2009).

Akan terjadi proses degradasi, oksidasi dari struktur minyak goreng. Proses tersebut dapat membentuk radikal bebas dan senyawa toksik yang bersifat racun bagi tubuh manusia (Rukmini, 2007). Lipid peroksidasi merupakan salah satu rangkaian reaksi yang dapat mengakibatkan terbentuknya radikal bebas dalam

sel dan jaringan. Radikal bebas bersifat sangat reaktif, dapat menimbulkan perubahan kimiawi dan merusak berbagai komponen sel hidup seperti protein, gugus nonprotein, lipid, karbohidrat dan nukleotida (Oktaviani, 2009).

2.6. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan, dalam keadaan normal elektron ada secara berpasangan, sehingga radikal bebas memiliki tendensi untuk mencari pasangan elektronnya. Karena itulah radikal bebas bersifat sangat reaktif dan dapat merusak sel (Li *et al.*, 2015).

Radikal bebas yang terdapat pada tubuh berasal dari endogen dan eksogen. Radikal bebas endogen dihasilkan dari proses metabolisme normal dalam tubuh, yang nilainya rendah dan bersifat normal berada dalam tubuh, pada keadaan iskemia nilainya melonjak tinggi dan ini bersifat abnormal. Sedangkan radikal bebas eksogen yaitu radikal bebas yang berasal dari luar tubuh manusia (Robbins *et al.*, 2011).

Radikal bebas yang diproduksi karena hasil metabolisme oksigen disebut dengan *reactive oxygen species* (ROS), yang sangat berbahaya jika kadarnya abnormal karena dapat bereaksi dengan jaringan-jaringan di tubuh manusia, sedangkan *reactive nitrogen species* (RNS) adalah radikal bebas yang diproduksi karena metabolisme fisiologis tubuh manusia (Pham-Huy, 2008). Radikal bebas dalam jumlah yang normal tidak berbahaya untuk tubuh manusia,

karena memiliki fungsi yang menguntungkan, seperti destruksi sel-sel kanker dan mikroorganisme. Namun radikal bebas yang berlebihan akan menyebabkan gangguan hingga kerusakan pada jaringan yang diakibatkan oleh gangguan oksidatif, yang didasari oleh radikal bebas asam lemak, atau peroksidasi lipid (Li *et al.*, 2015). Sudah diketahui bahwa jumlah ROS yang berlebihan sangat bahaya untuk tubuh manusia, besarnya jumlah ROS akan meningkatkan jumlah sel yang mengalami kerusakan. Hepar adalah organ yang terserang ROS paling parah (Sánchez-Valle, 2012). Sel parenkim pada hepar adalah sel yang paling parah menerima kerusakan akibat ROS yang diproduksi oleh mitokondria pada hepatosit. Selain itu, sel kupffer dan sel endotel juga berpotensi terekspos atau lebih sensitif terhadap radikal bebas. Sel kupffer dan sel endotel dapat memproduksi TNF (*Tumor Necrosis Factor*) yang diinduksi oleh stres oksidatif. TNF adalah faktor inflamasi yang dapat meningkatkan peradangan dan degenerasi hepatosit (Li *et al.*, 2015).

2.7. Jejas Sel

Jejas pada organ dapat berupa jejas reversibel dan jejas irreversibel. jejas reversibel adalah jejas yang dapat kembali kekeadaan seperti semula ketika faktor pencetusnya sudah dapat diatasi, sedangkan jejas irreversibel adalah jejas yang permanen dan tidak dapat kembali kekeadaan yang normal (Robbins *et al.*, 2011).

A. Jejas Reversibel

1. Pembengkakan

Pembengkakan adalah bentuk yang terdapat hampir pada semua bentuk jejas sel, sebagai akibat adanya pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel.

2. Perlemakan hati

Perlemakan hati terjadi ketika akumulasi trigliserida pada sel-sel hepar sudah terlalu banyak, akumulasi ini timbul karena beberapa faktor. Faktor yang pertama adalah konsumsi lemak yang berlebihan, karena salah satu fungsi hepar adalah menyimpan cadangan lemak. Faktor yang kedua adalah terjadinya kerusakan ada tempat penyimpanan lemak. Lemak pada hepar disimpan pada sel-sel hepar, ketika terjadinya kerusakan sel hepar maka fungsi penyimpanan tidak akan bisa maksimal (Chandrasoma dan Taylor, 2005).

B. Jejas Irreversibel

1. Nekrosis

Nekrosis adalah jenis kematian sel yang berkaitan dengan hilangnya kemampuan membran sel, dan kebocoran isi sel yang akhirnya menyebabkan sel lisis. Lisisnya sel akan menghasilkan suatu rangsangan yang akan diterima oleh mediator inflamasi yang bertanggung jawab untuk memperbaiki sel-sel yang rusak.

2. Fibrosis

Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera sel. Pada tahap awal, fibrosis hanya terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta didalam sinusoid. Fibrosis merupakan reaksi penyembuhan terhadap cedera yang dialami oleh sel. Cedera pada hepatosit

akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor inflamasi lainnya oleh sel kupffer serta sel tipe lainnya pada hepar. Faktor-faktor ini akan mengaktivasi sel stelat yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler.

3. Sirosis

Fibrosis yang berlangsung kronik akan menyebabkan hepar dipenuhi oleh jaringan parut yang berfungsi untuk memperbaiki jejas, dimana jaringan parut inilah yang menjadi masalah pada hepar. Hepatosis yang telah diperbaiki dan dikelilingi jaringan parut inilah yang disebut dengan sirosis (Robbins *et al.*, 2011).

2.8. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan coba adalah hewan yang dikembangbiakan sebagai sarana penelitian. Tikus adalah hewan yang paling sering digunakan sebagai hewan coba, khususnya dibidang penelitian medis selama bertahun-tahun. Karena tikus adalah hewan yang mudah ditemukan dan mudah untuk dikembangbiakan. Perkembangbiakan tikus sangat luar biasa. Sekali beranak tikus dapat menghasilkan sampai 15 ekor, namun rata-rata 9 ekor tikus juga memiliki karakteristik genetik yang unik sehingga cocok digunakan untuk hewan coba (Akbar, 2010; Adiyati, 2011).

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia

Phylum : Chordata

Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Odontoceti
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Ditemukan 3 galur tikus putih yang biasa digunakan untuk hewan coba, salah satunya adalah galur *Sprague dawley*. Tikus ini adalah tikus yang pertama kali ditemukan oleh seorang ahli kimia, Dawley (Akbar, 2010).

Tikus putih yang dikenal dengan nama *Norway rat* termasuk hewan mamalia yang memiliki ekor panjang, bertubuh panjang dengan kepala lebih kecil. Ukuran tubuh yang lebih besar daripada mencit, warna rambut putih dengan telinga pendek dan tebal, mata tikus berwarna merah menunjukkan jenis tikus albino. Berat badan tikus jantan pada umur dewasa mencapai 240 gram, sedangkan tikus betina mencapai 200 gram. Masa hidup tikus putih sekitar 4 sampai 5 tahun tergantung dengan asupan dan lingkungan hidupnya (Sirosis, 2005).

Tabel 1. Data biologis tikus putih.

Data biologi	Keterangan
Lama hidup	3 sampai 4 tahun
Lama bunting	20 sampai 22 hari
Umur dewasa	40 sampai 60 hari
Siklus kehamilan	Poliestrus
Siklus estrus	4 sampai 5 hari
Lama estrus	9 sampai 20 jam
Berat dewasa	200 sampai 400 gram jantan; 200 sampai 300 gram betina
Berat lahir	5 sampai 6 gram
Jumlah anak	9 sampai 20 ekor
Aktivitas	Nokturnal
Kecepatan tumbuh	5g/hari
Pernafasan	65 sampai 115 / menit
Denyut jantung	330 sampai 480 / menit
Tekanan darah	90 sampai 180 sistol; 60 sampai 145 diastol

Sumber : Akbar, 2010

Tikus termasuk hewan yang mudah dalam beradaptasi, tikus adalah hewan pemakan segala makanan (omnivora), namun tikus lebih memilih makan biji-bijian yang mengandung banyak air. Air sebagai sumber minuman diambil dari makanan yang mengandung banyak air atau langsung dari sumber air. Tikus lebih suka membuat sarang dekat sumber air, karena kebutuhan air bagi tikus sangat penting. Kebutuhan air tikus bergantung pada suhu, aktivitas, umur dan jenis makanan yang dimakan.

Tikus akan makan dan minum pada jam yang sama setiap hari, tikus akan bermigrasi ketika makanan dan minuman pada sarangnya telah habis atau terjadi serangan pada sarang awal mereka (Priyambodo, 2005).

2.9. Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus

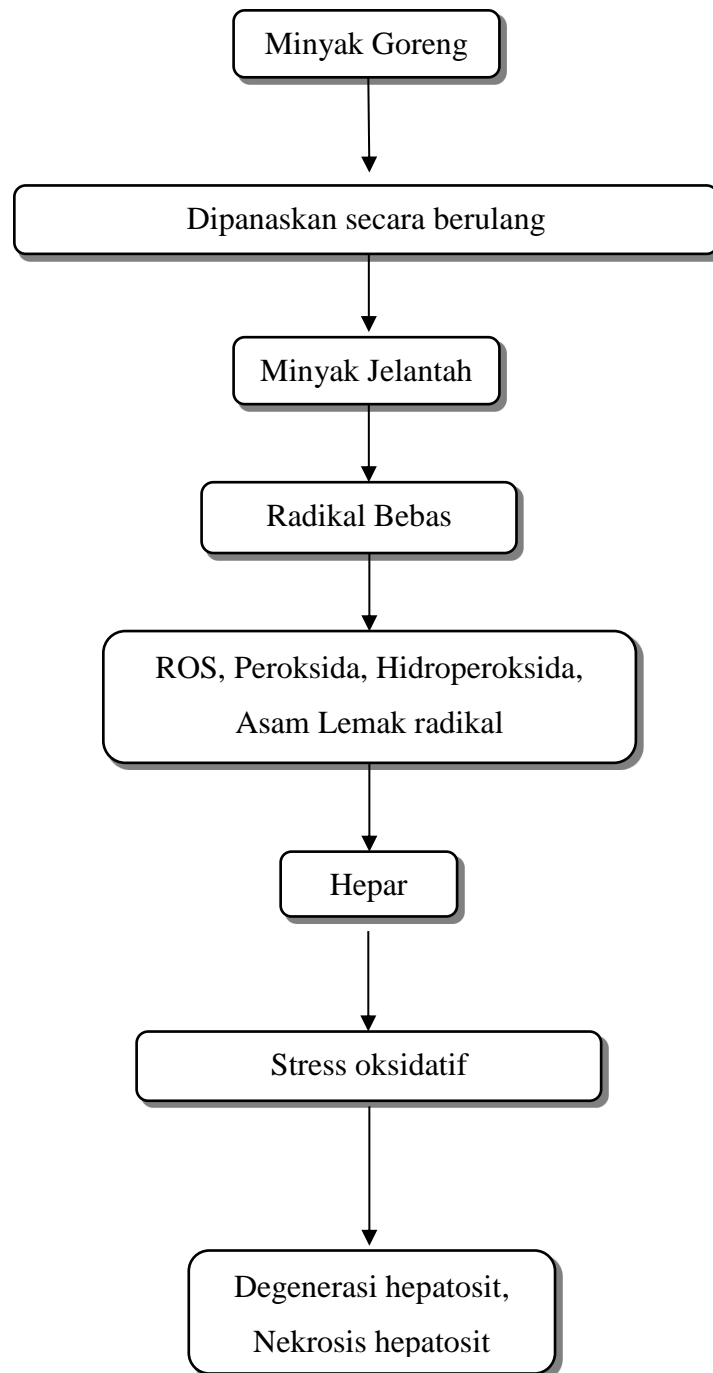
Minyak jelantah adalah minyak yang telah digunakan untuk menggoreng lebih dari 2 kali, pemanasan yang berlebihan dan terus menerus ini membuat struktur kimiawi minyak berubah, minyak mengalami oksidasi dan membentuk senyawa peroksida dan hidroperoksida yang merupakan radikal bebas (Ketaren, 2008).

Radikal bebas adalah molekul yang mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sehingga dapat bereaksi dengan molekul lain. Radikal bebas ini sangat reaktif dan dapat merusak membran sel, DNA dan susunan protein (Li *et al.*, 2015).

Radikal bebas dapat muncul dalam tubuh manusia dari dua sumber berbeda. Yang pertama adalah radikal bebas yang bersumber dari dalam tubuh. Tubuh manusia secara alami menghasilkan radikal bebas dari hasil metabolisme fisiologis. Kemudian sumber kedua adalah radikal bebas yang berasal dari luar tubuh manusia, misalnya asap kendaraan bermotor, rokok, radiasi, dan zat-zat berbahaya lain (Pham-Huy, 2008).

Stress oksidatif adalah suatu keadaan dimana radikal bebas ditubuh berlebihan jumlahnya dan antioksidan yang jumlahnya sedikit, sehingga tidak ada yang dapat meredakan efek buruk yang ditimbulkan oleh radikal bebas. Radikal bebas ini akan merusak membran sel, DNA dan susunan protein pada sel, sehingga fungsi dari suatu sel tidak akan sebaik sebelumnya (Pham-Huy, 2008).

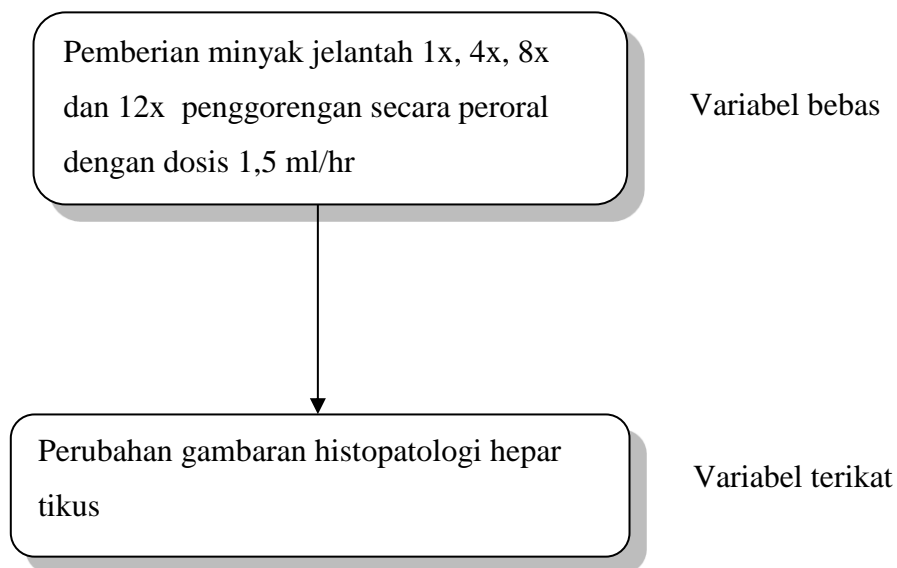
Organ yang paling parah terkena efek radikal bebas adalah hepar, karena sel-sel hepar itu sendiri memproduksi radikal bebas (Sánchez-Valle, 2012). Kerusakan sel-sel hepar ini akan membuat terjadinya proses kematian sel-sel hepar (Li *et al.*, 2015).



Gambar 4. Kerangka Teori Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih.

2.10. Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus

Berikut ini adalah kerangka konsep dari penelitian yang berjudul Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley*.



Gambar 5. Kerangka Konsep Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih.

2.11. Hipotesis

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah :

- a. Terdapat pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
- b. Terdapat pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap derajat kerusakan histopatologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik, yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test-only control group design*. Dilakukan untuk mempelajari tentang korelasi sebab-akibat, dengan cara memberikan suatu perlakuan pada hewan coba sebagai subjek penelitian, kemudian melihat apa efek dari perlakuan tersebut (Notoadmodjo, 2012). Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dewasa sebanyak 30 ekor yang dipilih secara acak kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Pemberian perlakuan penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pembuatan preparat dilakukan di Balai Veteriner Lampung dan pembacaan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama bulan October sampai November 2016.

3.3. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur

Sprague dawley dewasa berumur 8-10 minggu yang dikembang biakan di Palembang Tikus Center, Palembang.

Penentuan jumlah sampel ini berdasarkan rumus Federer untuk uji eksperimental.

$$(t-1) (n-1) \geq 15$$

t adalah jumlah kelompok percobaan dan n adalah jumlah pengulangan atau jumlah sampel pada setiap kelompok (Arkeman dan David, 2006).

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan. Jadi, perhitungan sampelnya menjadi :

$$(5-1) (n-1) \geq 15$$

$$4 (n-1) \geq 15$$

$$n-1 \geq 15/4$$

$$n-1 \geq 3,75$$

$$n \geq 4,75$$

Jadi dapat disimpulkan bahwa penelitian ini menggunakan sampel 5 ekor tikus putih jantan untuk setiap perlakuan. Untuk menghindari *drop out* ditambahkan tikus dengan rumus sebagai berikut :

$$N = \frac{n}{2 - f}$$

Keterangan :

N = Besar sampel koreksi

n = Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f = Perkiraan proporsi drop out sebesar 10% (Sastroasmoro dan Ismael, 2010).

$$N = \frac{5}{1 - f}$$

$$N = \frac{5}{1 - 10\%}$$

$$N = 5 + 0,9$$

$$N = 5,67$$

$$N = 6$$

Berdasarkan perhitungan sampel diatas, akan diberikan penambahan 1 ekor tikus per-kelompok untuk menghindari *drop out*. Sehingga jumlah sampel yang digunakan adalah sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur *Sprague dawley*. Sampel akan dipilih menggunakan metode *simple random sampling*.

3.3.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus putih galur *Sprague dawley*
- b. Jenis kelamin jantan
- c. Berumur 8-10 minggu
- d. Berat badan 200-250 gram

3.3.2. Kriteria Eksklusi

- a. Kelainan anatomis
- b. Tikus kurang sehat, penampakan rambut rontok, kurang aktif, keluar eksudat dari hidung, ruam pada kulit.
- c. Penurunan berat badan saat masa adaptasi.
- d. Mati selama masa penelitian

3.4. Bahan dan Alat Penelitian

3.4.1. Bahan Penelitian

- a. Hewan percobaan
- b. Pelet sebagai makanan hewan percobaan
- c. Air
- d. Minyak goreng
- e. Minyak jelantah yang telah digoreng 4x, 8x, dan 12x

3.4.2. Bahan Kimia

- a. Klorofom
- b. Formalin
- c. Alkohol 96%
- d. Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin

3.4.3. Alat Penelitian

- a. Neraca analitik *Metler Toleda* dengan tingkat ketelitian 0,01 g
- b. Sonde lambung

- c. Minor set
- d. Kapas alkohol
- e. Sduit 3cc
- f. Mikroskop
- g. Kandang hewan

3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.5.1. Variabel Penelitian

- a. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian minyak jelantah per-oral.

- b. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah perubahan gambaran histopatologi hepar.

3.5.2. Definisi Operasional Variabel

Tabel 2. Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala
Minyak jelantah	K : Diberikan aquades P1: Bekas 1x goreng P2: Bekas 4x goreng P3: Bekas 8x goreng P4: Bekas 12x goreng Dengan waktu penggorengan 10 menit setiap siklus	Sprit 3cc dan sonde lambung	Minyak bekas 1x,4x,8x,12x penggorengan	Ordinal
Gambaran Hepatosit hepar	0= Tidak ada degenerasi bengkak keruh 1= <10% Mengalami degenerasi bengkak keruh 2= 10-33% Mengalami degenerasi bengkak keruh 3= 34-66% Mengalami degenerasi bengkak keruh 4= 67-100% Mengalami degenerasi bengkak keruh (Fakhmiyogi <i>et al.</i> , 2014).	Mikroskop cahaya	Penilaian dengan skoring	Ordinal

3.6. Prosedur Penelitian

3.6.1. Adaptasi Hewan Percobaan

Tikus yang telah diambil dari populasi di Universitas Sriwijaya kemudian dimasukan ke kandang yang telah dipersiapkan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Kemudian tikus diadaptasikan pada lingkungan barunya selama satu minggu. Selama satu minggu sekali, kandang akan dibersihkan dari kotoran. Pemberian makan dan minum dilakukan secara *ad libitum* (tidak terbatas).

3.6.2. Pemilihan Sampel Minyak Jelantah

Berdasarkan penelitian Sartika (2009), minyak goreng yang telah digunakan selama 4x dapat mengubah susunan asam lemak pada minyak dan menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak membran sel. Menurut Shastry *et al.* (2011), pemberian minyak goreng yang telah digunakan lebih dari 6x selama 8 minggu kepada tikus percobaan akan menyebabkan kerusakan pada organ hepar tikus.

Pemberian minyak goreng yang digoreng selama 30 menit untuk menggoreng kentang kepada tikus menyebabkan kerusakan pada usus. Kerusakan ini diakibatkan oleh racun yang terdapat pada minyak bekas (Zhou *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian tersebut, peneliti menggunakan sampel minyak goreng bekas 4x, 8x, dan 12x penggorengan, yang telah digoreng selama 10 menit persiklus.

3.6.3. Penentuan Dosis

Berdasarkan penelitian Zhou *et al.* (2016), pemberian minyak jelantah dengan dosis 1,5ml/hari per oral selama 6 minggu dapat menyebabkan kerusakan pada organ tikus.

Pemberian 10 μ l/gBB/hr minyak jelantah per oral selama 3 bulan akan menyebabkan perubahan struktur histologi hepar mencit (Thadeus, 2005).

Berdasarkan penelitian diatas, peneliti memberikan dosis 1,5ml/hari per oral selama 4 minggu.

3.6.4. Prosedur Pemberian Minyak Jelantah

- a. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol. Kelompok ini hanya diberikan aquades selama masa penelitian.
- b. Kelompok 2 merupakan kelompok kontrol. Kelompok ini diberikan minyak 1x penggorengan selama masa penelitian.
- c. Kelompok 3 merupakan kelompok tikus yang diberikan minyak jelantah 4x penggorengan dengan dosis 1,5ml/hari per oral selama 4 minggu.
- d. Kelompok 4 merupakan kelompok tikus yang diberikan minyak jelantah 8x penggorengan dengan dosis 1,5ml/hari per oral selama 4 minggu.
- e. Kelompok 5 merupakan kelompok tikus yang diberikan minyak jelantah 12x penggorengan dengan dosis 1,5ml/hari per oral selama 4 minggu.

3.6.5. Pengambilan Sampel Organ

Setelah pemberian perlakuan selama 4 minggu selesai, kemudian hewan coba diterminasi dan diambil heparnya untuk dijadikan prepatat

histopatologi dan diperiksa. Preparat dibuat dengan pewarnaan H.E kemudian diamati dengan mikroskop cahaya.

Proses pembuatan preparat histopatologi :

a. Fiksasi

Potongan organ yang telah dipotong secara representatif kemudian difiksasi dengan formalin 10% selama 3 jam, kemudian cuci dengan air mengalir sebanyak 3 sampai 5 kali.

b. *Trimming*

Organ dicecilkan hingga berukuran kurang lebih 3mm, potongan tersebut dimasukan ke *tissue cassette*

c. Dehidrasi

Keringkan *tissue cassette* dengan diletakan pada tisu pengering, dehidrasi dengan :

1. Alkohol 70% selama 30 menit
2. Alkohol 96% selama 30 menit
3. Alkohol 96% selama 30 menit
4. Alkohol 96% selama 30 menit
5. Alkohol absolut selama 1 jam
6. Alkohol absolut selama 1 jam
7. Alkohol absolut selama 1 jam
8. Alkohol xylol 1:1 selama 30 menit

d. *Clearing*

Sisa alkohol dibersihkan dengan xylol I dan xylol II masing masing selama 1 jam

e. *Impregnasi*

Dilakukan dengan menggunakan parafin selama 1 jam, didalam oven dengan suhu 65°C

f. *Embedding*

g. *Cutting*

Dilakukan pemotongan halus dengan ketebalan 4 sampai 5 mikron

h. *Straining*

Pewarnaan ini menggunakan prosedur pulasan *Hematoksilin-Eosin*.

i. *Mounting*

j. Pembacaan preparat (Windarti *et al.*, 2014).

3.6.6. Evaluasi

Dilakukan evaluasi histopatologis terhadap sediaan organ hepar dengan menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 40x10. Pada sediaan akan dilihat apakah ada degenerasi bengkak keruh diperbesaran 400x. Degenerasi bengkak keruh dapat dihitung dengan skoring sebagai berikut:

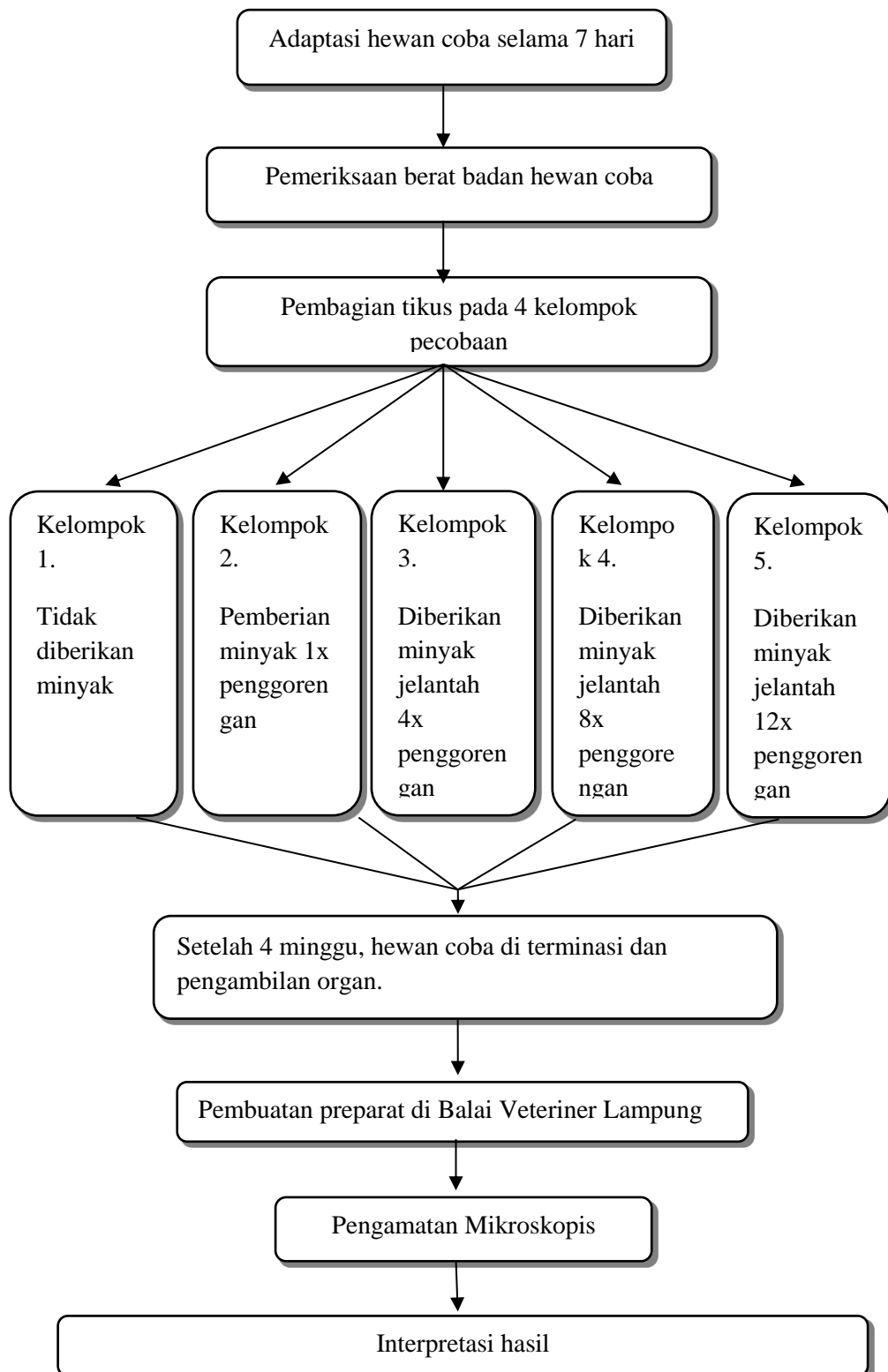
0= Tidak ada degenerasi bengkak keruh

1= <10% Mengalami degenerasi bengkak keruh

2= 10-33% Mengalami degenerasi bengkak keruh

3= 34-66% Mengalami degenerasi bengkak keruh

4= 67-100% Mengalami degenerasi bengkak keruh (Fakhmiyogi *et al.*, 2014).



Gambar 6. Diagram alur penelitian

3.7. Analisis Data

Setelah mendapatkan data dari penelitian, data tersebut dianalisis dengan program SPSS versi 22.0 untuk menilai apakah distribusi datanya normal atau tidak secara statistik. pengujian bisa menggunakan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov atau menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Karena sampel yang digunakan dalam penelitian kurang dari 50, maka uji yang digunakan adalah uji *Shapiro-Wilk*. Setelah menguji normalitas data, dilakukan uji untuk mengetahui apakah dua atau lebih kelompok data memiliki varians yang sama atau tidak dengan uji Levene. Jika didapatkan data yang berdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji parametrik *one way* ANOVA. Namun bila tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji parametrik, pengujian akan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, hipotesis dapat dikatakan diterima ketika nilai $p < 0,05$.

3.8. Ethical Clearance

Penelitian ini telah melewati kaji etik yang dilakukan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 056/UN26.8/DL/2017.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley*.
2. Terdapat pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap derajat kerusakan histopatologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

5.2. Saran

1. Sebaiknya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan minyak bekas penggorengan selain tahu.
2. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai nilai SGPT/SGOT untuk memastikan kerusakan fisiologis hepar.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiyati P. 2011. Ragam Jenis Ektoparasit pada Hewan Coba Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley. Skripsi. FKH Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Akbar B. 2010. Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi sebagai Bahan Antifertilitas. Jakarta: Adabia Press.
- Akerman H, David. 2006. Efek Vitamin C dan E Terhadap Sel Goblet Saluran Nafas pada Tikus Akibat Paparan Asap Rokok. *Universa Medicina* 25(2): 61-66.
- Al-Shaibi H. 2005. Effect of Different Dietary Oils on Liver Function in Rats. Thesis. Faculty of Science King Abdulaziz University. Jeddah.
- Arifuddin, Asri A, Elmatris. 2016. Efek Pemberian Vitamin C Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Terpapar Timbal Asetat. *Kesehatan Andalas*. 5(1): 215-220.
- Bloom W, Fawcett W. 2002. Buku Ajar Histology. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.
- BPS. 2014. Distribusi Perdagangan Komoditi Minyak Goreng Indonesia 2014. Jakarta: Badan Pusat Statistik.
- Chandrasoma P, Taylor C. 2005. Ringkasan Patologi Anatomi. Jakarta: EGC.
- Dorland WA. 2012. Kamus Kedokteran Dorland. Edisi ke-28. Jakarta: EGC.

- Dising J. 2006. Optimasi proses pembuatan biodiesel dari minyak jelantah. *Adiwidia*. 2(2):46-53.
- Eroschenko VP. 2010. Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional. Edisi ke-11. Jakarta: EGC.
- Fakhmiyogi, Murhatono, Fiana DN. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 40% Kulit Manggis terhadap Gambaran Histopatologi Hepar dan Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Sprague dawley yang diinduksi Isoniazid. *JuKe Unila*. 3(2): 64-73.
- Farag RS, Mohamed S, Abdel-Latif M, Basuny M, Hakeem BS. 2010. Effect of Non-fried and Fried Oils of Varied Fatty Acid Composition on Rat Organs. *Agriculture and Biology Journal of North America*. 1(4):501-509.
- Feliska A. 2005. Sintesis dan Analisis Metil Ester Terozonasi dari Minyak Sawit Bersih dan Jelantah untuk Bahan Bakar Mesin Diesel. Skripsi. Fakultas Teknik Universitas Indonesia. Depok.
- Gartner L, Hiatt J. 2001. *Color Textbook of Histology*. 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders Company.
- Guyton AC, Hall J. 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-11. Jakarta: EGC.
- Juhryyah S. 2008. Gambaran Histopatologi Organ Hati dan Ginjal Tikus pada Intoksikasi Akut Insektisida (Metofluthrin, D-Phenohtrin, D-Allethrin) dengan dosis bertingkat. Skripsi. FKH Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Junquiera LC. 2007. *Histology Dasar: Teks dan Atlas*. Edisi ke-10. Jakarta: EGC.

- Ketaren S. 2008. Minyak dan Lemak Pangan. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia.
- Kim KA. 2009. Current Status of Liver Diseases in Korea: Toxic and Alcoholic Liver Diseases.
- Li S, Tan H, Ningwang, Zhang Z, Lao L, Feng Y. 2015. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Disease. *International Journal of Molecular Science*. 16: 26087-26124.
- Moore LK, Dalley AF. 2013. Anatomi Berbasis Klinis. Edisi ke-5. Jakarta: Erlangga.
- Muriel P. 2009. Role of Free Radicals in Liver Disease. *Hepato Int*. 3: 526-536.
- El-Hosseiny L, Alqurashy NN, Sheweita SA. 2016. Oxidative Stress Alleviation by Sage Essential Oil in Co-amoxiclav induced Hepatotoxicity in Rats. *Int J Biomed Sci*. 12(2): 71-78.
- Murray RK, Granner DK, Rodwell V. 2009. Biokimia Harper. Edisi ke-27. Jakarta: EGC.
- Notoadmodjo S. 2012. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Oktaviani ND. 2009. Hubungan Lamanya Pemanasan dengan Kerusakan Minyak Goreng Curah Ditinjau dari Bilangan Peroksida. *Jurnal Biomedika*. 1(1): 31-35.
- Panjaitan R, Handharyan E, Chairul, Masriani, Zakiah Z, Manalu W. 2007. Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida Terhadap Fungsi Hati dan Ginjal Tikus. *Jurnal Makara Kesehatan*. 11(1): 11-16.
- Pham-huy L, He H, Pham-Huy C. 2008. Free Radicals, Antioxidants, in Disease

and Health. *International Journal of Biomedical Science*. 4(2): 89-96.

Prince S, Lorraine M. 2006. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC.

Priyambodo S. 2005. *Pengendalian Hama Tikus Terpadu*. Jakarta: Penebar Swadaya.

Putz R, Pabst R. 2006. *Atlas Anatomi Manusia Sobotta*. Edisi ke-22. Jakarta: EGC

Rukmini A. 2007. Regenerasi Minyak Goreng Bekas dengan Arang Sekam Menekan Kerusakan Organ Tubuh. *Seminar Nasional Teknologi*. 24 November. Yogyakarta. Hlm. 1-9.

Robbins SL, Kumar V, Cotrans RS. 2011. *Buku Ajar Patologi*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC.

Sartika R. 2008. Pengaruh Asam Lemak Jenuh, Tidak Jenuh dan Asam Lemak Trans terhadap Kesehatan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2(4): 155-160.

Sartika RA. 2009. Pengaruh Suhu dan Lama Proses Menggoreng (Deep Frying) Terhadap Pembentukan Asam Lemak Trans. *Jurnal Makara Sains*. 13(1): 23-28.

Sastroasmoro S, Ismael S. 2010. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: Sagung Seto.

Shanchez-Valle V, Chavez-Tapira C, Uribe M, Mendez-Sanchez N. 2012. Role of Oxidative Stress and Molecular Changes in Liver Fibrosis: A Review. *Current Medicinal Chemistry*. 19: 4850-4860.

- Shastry CS, Ambalal PN, Himanshu J. 2011. Evaluation Effect of Reused Edible Oils on Vital Organs of Wista Rats. NUJHS. 1(4): 10-15.
- Sherwood L. 2012. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Snell RS. 2006. Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.
- Silalahi J, Nurbaya S. 2011. Komposisi, Distribusi dan Sifat Aterogenik Asam Lemak dalam Minyak Kelapa dan Kelapa Sawit. Jurnal Indonesian Medical Association. 61(11): 453-457.
- Sirosis M. 2005. Laboratory Animal Medicine: Principles and Procedures. United States of America: Mosby, Inc.
- Sutejo I, Dewi R. 2012. Kerusakan Se Hati dan Peningkatan Serum Mencit Akibat Pemberian Minyak Goreng Bekas Pakai. Jurnal IKESMA. 8(1): 9-16.
- Thadeus MS. 2005. Pengaruh Vitamin C dan Vitamin E Terhadap Perubahan Histologik Hati, Jantung dan Aorta Musmusculus L Galur Swiss Derived Akibat Pemberian Minyak Jelantah. Tesis.Universitas Indonesia.
- Totani N, Ojiri Y. 2007. Mild Ingestion of Used Frying Oil Damages Hepatic and Renal Cells in Wistar Rats. Journal of Oleo Science. 56(5):261-267.
- Utomo Y, Hidayat A, Dafip P, Sasi FA. 2012. Studi Histopatologi Hati Mencit (Mus musculus L.) yang Diinduksi Pemanis Buatan. Jurnal MIPA. 35(2): 122-129.
- Windarti I, Muhartono, Widayana G. 2015. Pengaruh Pemberian Herbisida

Paraquat Diklorida Per-Oral Terhadap Derajat Kerusakan Esofagus Tikus Putih Jantan Galur Sprague dawley. *JuKe Unila*. 5(9): 9-12.

Winarni, Sunarto T, Mantini S. 2010. Penetralan dan Adsorpsi Minyak Goreng Bekas menjadi Minyak Goreng Layak Konsumsi. *Jurnal Jurusan Kimia FMIPA UNNES*. 8(1): 46-56.

Zhou Z, Wang Y, Jiang Y, Diao Y, Strappe P, Prenzler P. 2016. Deep-Fried Oil Consumption in Rats Impairs Glycerolipid Metabolism, Gut Histology and Microbiota Structure. *Lipid in Health and Disease*. 15(86): 1-11