

**EFEK PROTEKTIF JAHE MERAH (*Zingiber officinale var. rubrum*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR
Sprague dawley YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

(Skripsi)

Oleh:
KOMANG YUDITYA YUDA



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**EFEK PROTEKTIF JAHE MERAH (*Zingiber officinale var. rubrum*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR
TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR
Sprague dawley YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

**Oleh:
KOMANG YUDITYA YUDA**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

PROTECTIVE EFFECT OF RED GINGER (*ZINGIBER OFFICINALE* VAR *RUBRUM*) ON HISTOPATHOLOGICAL IMAGE OF WHITE RAT'S LIVER (*RATTUS NORVEGICUS*) STRAIN SPRAGUE DAWLEY INDUCED BY PARACETAMOL

By

KOMANG YUDITYA YUDA

Background: Most liver disease is caused by virus but drug-induced liver disease can not be ruled out. One of the drug with hepatotoxic effects is paracetamol. Paracetamol's toxic effects associated with oxidative stress and inflammation. Red ginger (*Zingiber officinale var rubrum*) has a hepatoprotective effect through mechanisms as an antioxidant and anti-inflammatory.

Objective: To know the effect of red ginger protective on histopathology image of white rat's liver induced by paracetamol and to know the effect of increasing dose on red ginger protective effect.

Method: This study used 25 male white rats of Sprague dawley strains divided into 5 groups and treated for 14 days. K1 (only given distilled water), K2 (paracetamol alone given 750 mg / kgBB single dose orally on day 14) and P1, P2, and P3 (given red ginger respectively 50,100, and 200 mg / kgBW orally over 14 days and at day 14 given paracetamol 750 mg / kgBB single dose per oral).

Results: The mean percentage of hepatic damage are K1: 0%, K2: 70,8%, P1: 57,28%, P2: 47,8%, and P3: 29,52%. In groups P1, P2, and P3 the mean percentage of hepatic damage are decreased when compared to K2.

Conclusion: There is a protective effect of red ginger and there is a dose-enhancing effect on the red ginger protective effect on paracetamol-induced histopathologic image of white rats's liver.

Keywords: hepar, paracetamol, red ginger

ABSTRAK

EFEK PROTEKTIF JAHE MERAH (*Zingiber officinale var. rubrum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

KOMANG YUDITYA YUDA

Latar Belakang: Penyakit pada hepar paling banyak disebabkan oleh virus namun penyakit hepar akibat toksik obat tidak dapat dikesampingkan. Salah satu obat-obatan yang memiliki efek hepatotoksik adalah parasetamol. Efek toksik parasetamol terkait dengan stress oksidatif dan inflamasi. Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) memiliki efek hepatoprotektif melalui mekanisme sebagai antioksidan dan anti-inflamasi.

Tujuan: Untuk mengetahui adanya efek protektif jahe merah terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi parasetamol dan untuk mengetahui adanya pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah.

Metode: Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok dan diberi perlakuan selama 14 hari. K1 (hanya diberikan akuades), K2 (hanya diberikan parasetamol 750 mg/kgBB dosis tunggal per oral pada hari ke-14) serta P1, P2, dan P3 (diberikan Jahe merah masing-masing 50, 100, dan 200 mg/kgBB per oral selama 14 hari dan pada hari ke-14 diberikan parasetamol 750 mg/kgBB dosis tunggal per oral).

Hasil: Hasil rerata persentase luas area kerusakan hepar adalah K1: 0%, K2: 70,8%, P1: 57,28%, P2: 47,8%, dan P3: 29,52%. Pada kelompok P1, P2, dan P3 mengalami penurunan jika dibandingkan dengan K2.

Simpulan: Terdapat efek protektif jahe merah dan terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah terhadap gambaran histopatologi hepar yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci: hepar, parasetamol, jahe merah

Judul Skripsi : **EFEK PROTEKTIF JAHE MERAH (*Zingiber officinale var. rubrum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa : Komang Yuditya Yuda

No. Pokok Mahasiswa : 1418011114

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



dr. Susianti, S.Ked., M.Sc
NIP 19780805 200501 2 003

dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes
NIP 19760903 200501 2 001

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran

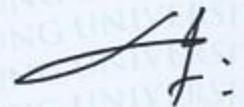


Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Susianti, S.Ked., M.Sc**

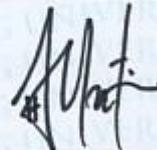


Sekretaris : **dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes**



Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Hanna Mutiara, S.Ked., M.Kes**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **26 Januari 2018**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “EFEK PROTEKTIF JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas Pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 31 Januari 2018

Pembuat Pernyataan



Komang Yuditya Yuda

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Simpang Pematang, 25 September 1996, merupakan anak ke-3 dari 4 bersaudara, dari Ayahanda Nyoman Jumatra dan Ibunda Nengah Karti.

Pendidikan Taman Kanak-kanak diselesaikan di TK Darma Wanita Simpang Pematang pada tahun 2002, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN 1 Simpang Pematang pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Xaverius 4 Bandar Lampung pada tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Fransiskus 1 Bandar Lampung pada tahun 2014. Tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa penulis pernah aktif pada organisasai LUNAR sebagai anggota divisi ilmiah pada tahun 2016.

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan s.

Skripsi ini berjudul “EFEK PROTEKTIF JAHE MERAH (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan bimbingannya;
3. Dr. dr. Susianti, S.Ked.,M.Sc., selaku Pembimbing Satu yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;

4. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked, M.Kes., selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Hanna Mutiara, S.ked., M.Kes., selaku Pembahas skripsi yang bersedia meluangkan waktu dan kesediannya untuk memberikan kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. Ayah dan Ibu tercinta, Bapak Nyoman Jumatra dan Ibu Nengah Karti, terima kasih atas segala doa, cinta, dan dukungan baik fisik maupun psikis yang telah diberikan kepadaku hingga saat ini.
7. Saudara kandung saya, Kadek Reanita Avilia dan Ketut Tangkas Anggra Wisesa, yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang.
8. Seluruh keluarga besar yang turut memberikan dukungan kepadaku untuk menyelesaikan pendidikan.
9. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala ilmu dan bimbingan yang kelak akan digunakan sebagai bekal dalam menjalankan tugas sebagai dokter;
10. Teman yang selalu membantu baik dalam kehidupan sehari-hari maupun penelitian; Luh Dina, Dirga, Zulfikar MS, Cakra, Yuwandita, Ayu Lingga, Dzulfiqar;
11. Teman yang selalu mendukung saya, Nadiya Kusnadi, Zafira Uswatun dan Aria Rizky Utami, serta Eva, Lala, Gusti, dan Sekar.
12. Teman-teman yang membantu di *Pet House* selama penelitian; Ninis, Kholifah, William, Keith, Harry;

13. Teman yang telah membantu saya menyelesaikan dan memberikan dukungan diakhir penulisan Devi Aprilani Suhandi;
14. Teman yang telah membantu menyelesaikan penulisan Entan Teram;
15. Teman-teman Angkatan 2014 (CRAN14L) yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan.

Akan tetapi, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna untuk pembaca.

Bandar Lampung, 31 Januari 2018

Penulis

Komang Yuditya Yuda

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan.....	5
1.4.2. Bagi Institusi	5
1.4.3. Bagi Peneliti Lain	5
1.4.4. Bagi Peneliti.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Gambaran Umum Hepar.....	6
2.2. Histopatologi Hepar.....	14
2.3. Parasetamol Penyebab Hepatotoksik.....	16
2.4. Jahe Merah (<i>Zingiber officinale var. rubrum</i>).....	19
2.5. Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur <i>Sprague dawley</i>	23
2.6. Kerangka Teori.....	25
2.7. Kerangka Konsep	28
2.8. Hipotesis	28
BAB 3 METODE PENELITIAN	29
3.1. Desain Penelitian	29
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	29

3.3. Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1. Populasi Penelitian.....	30
3.3.2. Sampel Penelitian	30
3.3.3. Kelompok Perlakuan.....	31
3.3.4. Kriteria Inklusi	32
3.3.5. Kriteria Eksklusi	33
3.4. Bahan dan Alat Penelitian	33
3.4.1. Bahan Penelitian	33
3.4.2. Bahan Kimia	34
3.4.3. Perangkat Penelitian	34
3.5. Prosedur Penelitian.....	35
3.6. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel	39
3.6.1. Identifikasi Variabel	39
3.6.2. Definisi Operasional Variabel	39
3.7. Analisis Data	40
3.8. <i>Ethical Clearance</i>	40
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1. Hasil Penelitian.....	42
4.1.1. Gambaran Histopatologi Hepar	42
4.1.2. Analisis Mikroskopis Kerusakan Hepar Tikus Putih	45
4.2. Pembahasan	48
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN	54
5.1. Simpulan.....	54
5.2. Saran	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Karakteristik Tiga Jenis Utama Jahe.....	20
2. Komponen Volatil dan Nonvolatil Rimpang Jahe.	22
3. Data Biologi Tikus Putih Galur <i>Sprague Dawley</i>	25
4. Definisi Operasional Variabel.....	39
5. Rerata Persentase Luas Area Jaringan Hepar Yang Mengalami Kerusakan.	46
6. Hasil Perhitungan Dari Uji <i>Post Hoc Tamhane</i>	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Permukaan Anterior dan Posterior Hepar.	7
2. Trias Porta Hepatika.....	9
3. Lobulus Hepar.....	10
4. Parasetamol Penyebab Hepatotoksik	19
5. Rimpang Jahe Merah	20
6. Tikus Putih Galur <i>Sprague Dawley</i>	24
7. Kerangka Teori Efek Protektif Jahe Merah (<i>Zingiber Officinale</i> Var. <i>Rubrum</i>) Terhadap Histopatologi Hepar yang Diinduksi Parasetamol.....	27
8. Kerangka Konsep.....	28
9. Diagram Alur Penelitian.	38
10. Gambaran Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Hepar. A: K1, B: K2, C: P1, D: P2, dan E: P3.....	45
11. Grafik Perbandingan Rerata Persentase Luas Area Kerusakan Hepar.	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Surat Kaji Etik

Lampiran 2: Surat Izin Peminjaman *Pet House*

Lampiran 3: Surat Peminjaman Laboratorium

Lampiran 4: Surat Peminjaman Alat

Lampiran 5: Dokumentasi Penelitian

Lampiran 6: Uji Statistik Data Penelitian

Lampiran 7: Prosedur Pembutan Preparat

Lampiran 8: Hasil Pemeriksaan Mikroskopis Hepar

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit pada hepar sangat beragam dapat berupa hepatitis, sirosis hepar, kanker hepar, perlemakan hepar, kolestasis, *jaundice*, *hemochromatosis*, dan abses hepar. Penyebab penyakit hepar sangat bervariasi, antara lain dapat disebabkan oleh virus, efek toksik obat, alkohol, racun, jamur, dan lain-lain. Penyakit hepar dapat menular terutama jika disebabkan oleh virus yaitu melalui fekal-oral, parenteral, seksual, perinatal, dan lain-lain (Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2007).

Penyakit pada hepar paling banyak disebabkan oleh virus namun penyakit hepar akibat efek toksik obat tidak dapat dikesampingkan. Penyakit hepar akibat efek toksik obat sangat sulit untuk mendeteksinya, hal inilah yang mengakibatkan sulitnya mendapatkan angka prevalensinya. Diperkirakan tingkat kejadian tahunan dari *drug-induced liver injury* (DILI) di seluruh dunia adalah 13,9-24,0 per 100.000 penduduk (Suk and Kim, 2012) dan di Eropa dilaporkan 1664 kasus dilaporkan pada tahun 1995-2005. Pada penelitian terbaru di Perancis menunjukkan adanya 14 kasus per 100.000 orang per tahun (Blachier, Leleu, Peck *et al.*, 2013).

Banyak obat yang memiliki efek toksik terhadap hepar salah satunya adalah *acetaminophen* atau parasetamol. Obat ini di Indonesia sering digunakan sebagai obat anti-piretik atau analgesik dan sebagai bahan campuran. Obat ini tersedia dalam bentuk sediaan tablet, sirup, supositoria, dan intravena (Yoon, Babar, Choundhary *et al.*, 2016).

Parasetamol merupakan obat yang sering digunakan oleh masyarakat dan dijual bebas di Indonesia sebagai obat demam dan nyeri. Walaupun demikian, laporan kerusakan hepar yang fatal akibat penggunaan obat ini perlu diperhatikan. Penelitian yang dilakukan Jalil (2010) kepada pasien rawat inap penyakit hepar di salah satu rumah sakit di kota Bandung menunjukkan bahwa tingkat penggunaan obat penginduksi penyakit hati masih tergolong tinggi yaitu 80,4%. Obat penginduksi kerusakan hati yang paling banyak digunakan yaitu parasetamol (22%), ranitidin (21,6%), dan pantoprazole (17,4%).

Dosis terapeutik parasetamol yang aman digunakan adalah 4 gram (g)/hari untuk orang dewasa, untuk anak 6-12 tahun 150-300 miligram (mg)/kali dengan maksimum 1,2 g/hari, untuk anak 1-6 tahun 60-120 mg/kali dan bayi di bawah 1 tahun 60 mg/kali. Obat ini diabsorpsi cepat dan sempurna di saluran cerna, dimetabolisme oleh enzim mikrosom hepar dan diekskresikan melalui ginjal (Gunawan, 2012).

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa parasetamol memiliki efek hepatotoksik yang bergantung pada dosis yang diberikan. Sebagian kecil dari parasetamol dikonversi menjadi toksin yang reaktif yaitu *N-asetil-p-benzokuinon imina* (NAPQI) oleh beberapa sitokrom P450. NAPQI akan dihilangkan oleh konjugasi dengan *glutathione* (GSH). Setelah penggunaan parasetamol dalam dosis besar maka NAPQI akan semakin banyak dan akan menghabiskan GSH di hepar sehingga akan terjadi akumulasi NAPQI, lalu akan terjadi nekrosis yang dapat menyebabkan kerusakan hepar (Ben-Shachar, Chen, Luo *et al.*, 2012). Kerusakan hepar dapat dicegah dengan cara mengonsumsi obat-obat tradisional. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai obat untuk mencegah kerusakan hepar adalah jahe merah (Bachri, 2011).

Jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) merupakan tanaman rumpun berbatang semu yang tumbuh tegak setinggi 30-75 cm. Jahe banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari sebagai bahan makanan, sabun, jamu, dan obat herbal (Abdulaziz, Halabi, Abdullah *et al.*, 2013). Secara umum jahe digunakan untuk mengobati penyakit rematik, asma, stroke, sakit gigi, diabetes, sakit otot, mual dan muntah, demam, dan infeksi (Winarti, 2008).

Jahe merah mengandung lebih banyak zat yang berguna seperti *zingerone*, 6-shogaol, 6-gingerol, *pardols*, β -bisabolene, *zingiberenol* dan α -farmesene, yang dapat digunakan sebagai anti-inflamasi, anti-kanker, anti-oksidan, dan sebagai hepatoprotektif dibandingkan dengan jahe putih (Winarti, 2008;

Ghasemzadeh, Jaafar, Rahmat, 2016; Hasan, El-Desouky, Abd-Elaziz *et al.*, 2016). Oleh karena itu, penulis ingin melakukan penelitian tentang efek hepatoprotektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol?
2. Apakah terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui adanya efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Mengetahui adanya pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.4.2. Bagi Institusi

Meningkatkan penelitian di bidang *agromedicine* sehingga dapat menunjang pencapaian visi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagai Fakultas Kedokteran sepuluh terbaik di Indonesia pada tahun 2025 dengan kekhususan *agromedicine*.

1.4.3. Bagi Peneliti Lain

Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap organ lainnya selain hepar.

1.4.4. Bagi Peneliti

Penelitian ini akan memperluas wawasan keilmuan peneliti serta menjadi pengalaman yang bermanfaat dalam pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari selama perkuliahan.

BAB 2

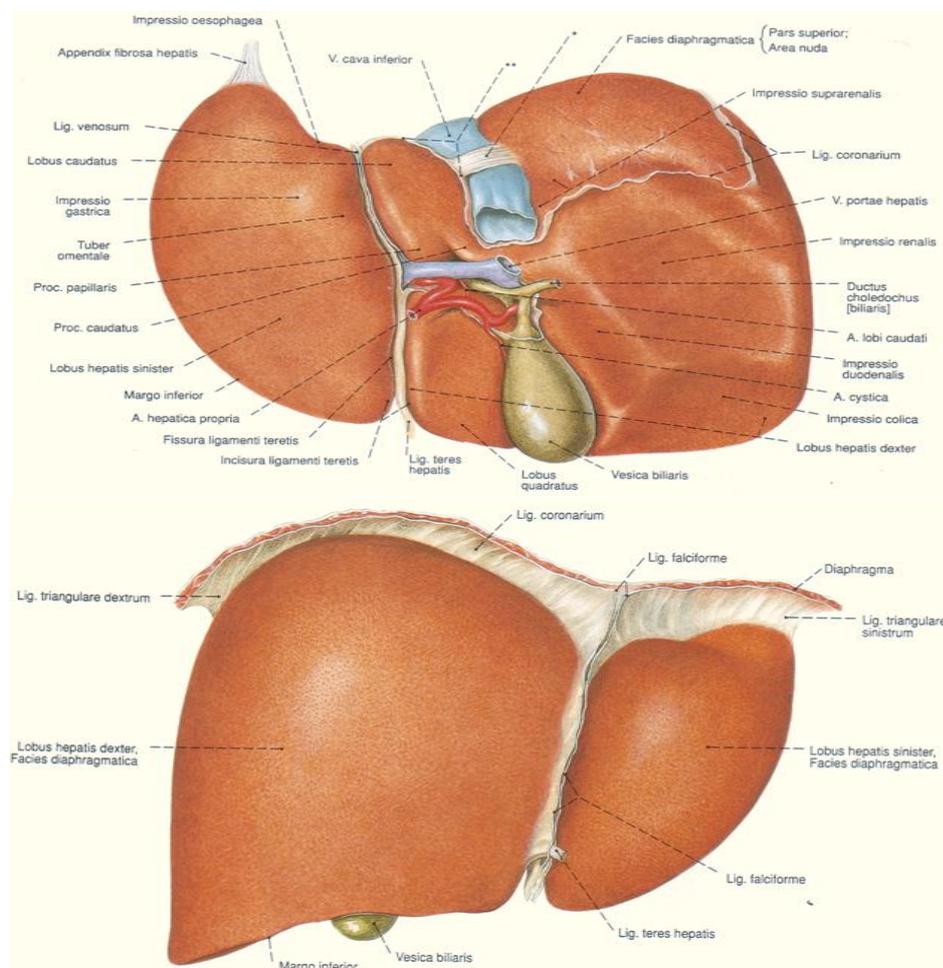
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gambaran Umum Hepar

Hepar adalah kelenjar paling besar dalam tubuh, berat hepar orang dewasa kurang lebih 1500 g dan mencakup 2,5% berat tubuh orang dewasa. Pada saat bayi, hepar berfungsi sebagai organ hematopoetik dan memiliki ukuran dua kali lebih besar atau 5% dari berat tubuh. Masa kanak-kanak sampai seterusnya hepar mengisi hampir semua hipokondrium kanan dan epigastrium. Hepar memanjang ke dalam hipokondrium kiri, di sebelah inferior diafragma, yang memisahkan dari pleura, paru, perikardium, dan jantung (Daniel and Widjaya, 2007).

Hepar memiliki suatu permukaan diafragmatik konveks dan permukaan viseral yang relatif rata atau bahkan konkaf. Permukaan diafragmatik dilapisi peritonium viseralis, kecuali di posterior pada area nuda (*bare area*, bebas peritoneum) hepar, pada lokasi ini hepar kontak langsung dengan diafragma. Area nuda dibatasi oleh refleksi peritoneum dari diafragma sampai hepar pada lapisan anterior dan posterior ligamentum *coronarium*. Permukaan viseral hepar dilapisi peritoneum kecuali pada vesika biliaris (*fellea*) dan porta hepatis (Moore and Dalley, 2013).

Permukaan viseral memiliki banyak fissura dan impresi akibat kontak dengan organ-organ lain. Hepar memiliki empat lobus yaitu lobus dekstra, lobus sinistra, lobus quadratus, dan lobus caudatus. Setiap lobus ini dipisahkan oleh fissura sagitalis sinistra dan *ligamentum falciforme* pada permukaan diafragmatik membatasi lobus dekstra dan sinistra. Fissura sagitalis dekstra dan sinistra serta porta hepatis yang menghubungkannya membentuk seperti huruf H pada permukaan viseral yang membatasi lobus quadratus dan caudatus, seperti terlihat pada gambar 1 (Moore and Dalley, 2013).



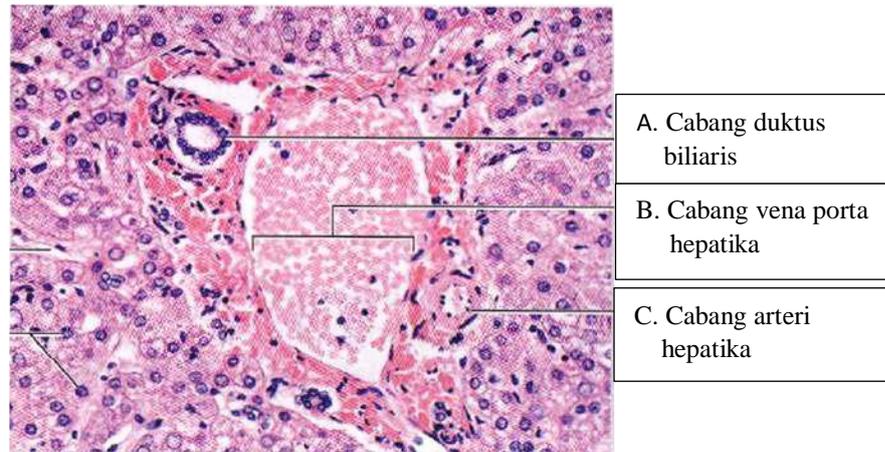
Gambar 1. Permukaan Anterior dan Posterior Hepar (Moore and Dalley, 2013).

Hepar memiliki suplai darah ganda, satu sumber vena dominan dan satu arteri yang lebih sedikit. Vena porta membawa 75-80% darah ke hepar. Darah porta mengandung 40% oksigen lebih banyak daripada darah kembali ke jantung dari sirkuit sistemik yang mempertahankan parenkim hepar. Vena porta membawa hampir semua zat gizi yang diabsorpsi oleh saluran pencernaan (kecuali lipid) ke sinusoid hepar. Darah arterial dari arteria hepatica hanya membawa 20-25% darah yang diterima oleh hepar, pada awalnya didistribusikan ke struktur-struktur non-parenkimal terutama duktus biliaris intrahepatik (Daniel and Widjaya, 2007).

Hepar dibungkus oleh suatu simpai tipis jaringan ikat yang menebal di hilus, tempat vena porta dan arteri hepatica memasuki organ. Pembuluh-pembuluh dan duktus ini dikelilingi jaringan ikat di sepanjang perjalanannya ke bagian ujung (atau bagian basal) di dalam celah porta di antara lobulus hepar. Di tempat ini, jalinan serat retikuler halus mengelilingi dan menopang sel hepar dan sel endotel sinusoid di lobulus hepar (Moore and Dalley, 2013).

Hepatosit tersusun berupa ribuan lobulus hepar kecil (0,7 x 2 mm) polihedral yang merupakan unit fungsional dan struktural hepar yang klasik. Hepar manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus setiap lobulus memiliki tiga sampai enam area portal di bagian periferinya dan suatu vena yang disebut vena sentral di bagian pusatnya. Zona portal terdiri atas jaringan ikat dengan suatu cabang vena portal, cabang arteri hepatica, dan cabang sistem

duktus biliaris, ketiga struktur ini disebut trias porta, seperti terlihat pada gambar 2 (Mescher, 2012; Moore and Dalley, 2013).



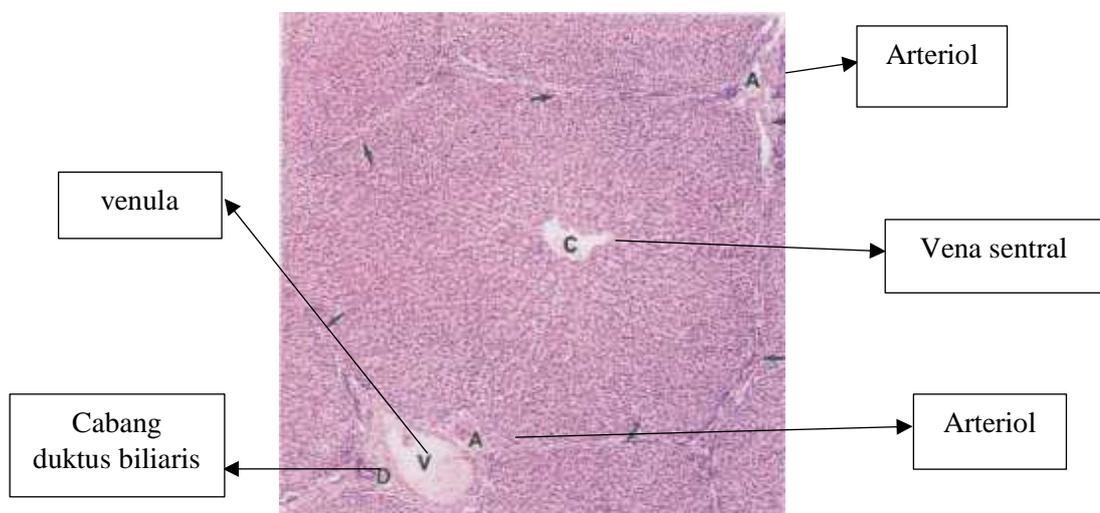
Gambar 2. Trias Porta Hepatika (Mescher, 2012).

Hepatosit membentuk suatu lempeng yang tersusun radial di sekeliling vena sentral dari bagian perifer lobulus ke pusatnya lempeng hepatosit bercabang dan beranastomosis secara bebas membentuk struktur seperti spons. Celah di antara lempeng ini mengandung komponen mikrovaskular yang penting yaitu sinusoid hepar. Sel sel endotel terpisah dari hepatosit di bawahnya oleh suatu lamina basal tipis yang tidak kontinyu dan suatu celah perisinusoid yang sangat sempit (Mescher, 2012).

Sinusoid dikelilingi dan ditunjang selubung serat retikuler halus. Selain sel endotel, terdapat dua sel penting yaitu, pertama adalah sejumlah besar makrofag stelata (sel Kupffer) yang ditemukan diantara sel endotel sinusoid dan permukaan luminal di dalam sinusoid, terutama dekat area portalnya.

Fungsi utamanya adalah menghancurkan eritrosit tua, menggunakan ulang heme, menghancurkan bakteri atau debris yang dapat memasuki areal portal dari usus, dan bekerja sebagai penyaji antigen pada imunitas adaptif. Kedua adalah sel penimbun lemak (sel ito) dengan droplet lipid kecil yang mengandung vitamin A. Sel-sel tersebut membentuk sekitar 8% sel di hepar tetapi sulit ditemukan pada sediaan rutin, menyimpan banyak vitamin A tubuh, menghasilkan komponen matriks ekstrasel, dan ikut berperan mengatur imunitas setempat (Mescher, 2012).

Hepar merupakan organ yang memiliki banyak fungsi dan saling berhubungan satu sama lainnya. Unit fungsional dasar hepar adalah lobulus hepar yang berbentuk silindris dengan ukuran panjang beberapa milimeter (mm) dan berdiameter 0,8-2 mm, seperti terlihat pada gambar 3 (Mescher, 2012).



Gambar 3. Lobulus Hepar (Mescher, 2012).

Lobulus hepar terbentuk mengelilingi vena sentralis yang mengalir ke vena hepatica kemudian ke vena cava. Lobulus sendiri tersusun atas lempeng sel hepar yang menyebar dari vena sentralis seperti jeruji roda. Diantara sel-sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang mengalir ke duktus biliaris di dalam septum fibrosa dan memisahkan lobulus hepar yang berdekatan (Hall and Guyton, 2011).

Venula porta kecil berada di dalam septum yang berfungsi menerima darah terutama dari vena saluran pencernaan melalui vena porta. Darah mengalir dari venula ke sinusoid hepar lalu ke vena sentralis. Dengan demikian, sel hepar terus-menerus terpapar dengan darah vena porta (Hall and Guyton, 2011). Sinusoid vena dilapisi oleh dua tipe sel lain yaitu sel endotel khusus dan sel Kupffer besar (sel retikuloendotelial) yang merupakan makrofag residen yang melapisi sinusoid dan mampu memfagositosis bakteri dan benda asing dalam darah sinus hepaticus (Mescher, 2012).

Hepar memiliki fungsi sebagai organ metabolik, pada sistem pencernaan untuk sekresi garam empedu yang membantu pencernaan dan penyerapan lemak, serta memiliki berbagai fungsi yang tidak berkaitan dengan pencernaan, yaitu sebagai berikut:

1. Memproses metabolik kategori utama nutrien (karbohidrat, protein, dan lemak) setelah zat-zat ini diserap dari saluran cerna.
2. Mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain. Medium kimia yang aktif dalam hepar memiliki

kemampuan untuk melakukan detoksifikasi atau ekskresi berbagai obat-obatan ke dalam empedu. Dengan cara yang sama, beberapa yang disekresikan oleh kelenjar endokrin, diekskresi atau dihambat secara kimia oleh hepar, meliputi tiroksin dan terutama semua hormon steroid seperti estrogen, sinusoid kortisol, dan aldosteron. Kerusakan hepar dapat mengakibatkan penimbunan yang berlebihan dari satu atau lebih hormon ini di dalam cairan tubuh dan menyebabkan aktivitas berlebihan dari sistem hormon.

3. Membentuk protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah yang mengangkat hormon steroid dan tiroid serta kolesterol dalam darah, dan angiotensinogen yang penting dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) yang mengonservasi garam. Zat-zat yang dibentuk di hepar yang digunakan pada proses koagulasi meliputi fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan beberapa faktor koagulasi penting lain. Vitamin K dibutuhkan oleh proses metabolisme hepar untuk membentuk protrombin dan faktor VII, IX, dan X. Bila tidak terdapat vitamin K, maka konsentrasi zat-zat ini akan turun secara bermakna dan keadaan ini mencegah koagulasi darah.
4. Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin. Sebagian besar besi di dalam tubuh biasanya disimpan di hepar dalam bentuk feritin. Vitamin yang paling banyak disimpan dalam hepar adalah vitamin A, tetapi sejumlah besar vitamin D dan vitamin B12 juga disimpan secara normal. Jumlah vitamin A yang cukup dapat disimpan selama 10 bulan, sedangkan

vitamin D selama 3 sampai 4 bulan, dan vitamin B12 paling sedikit selama 1 tahun.

5. Mengaktifkan vitamin D yang dilakukan hepar bersama ginjal.
6. Mengeluarkan bakteri dan sel darah merah tua, berkat adanya makrofag residen.
7. Mensekresi hormon trombopoietin (merangsang produksi trombosit), hepsidin (menghambat penyerapan besi dari usus), faktor pertumbuhan mirip insulin-1 (merangsang pertumbuhan).
8. Memproduksi protein fase akut yang penting dalam inflamasi.
9. Mengekskresi kolesterol dan bilirubin. Bilirubin adalah produk penguraian yang berasal dari destruksi sel darah merah tua (Hall and Guyton, 2011).

Hepar memiliki kemampuan untuk regenerasi setelah kehilangan jaringan akibat hepatektomi parsial atau jejas hepar akut, selama jejas itu tidak diperparah oleh infeksi virus atau peradangan. Hepatektomi parsial yang mengambil 70% jaringan hepar menyebabkan lobulus akan membesar dan mengembalikan hepar ke ukuran semula. Regenerasi ini berlangsung dalam waktu 5 sampai 7 hari pada tikus. Selama proses regenerasi, hepatosit diperkirakan mengalami replikasi sebanyak satu atau dua kali, dan setelah tercapai ukuran semula, hepatosit akan kembali kepada keadaannya semula (Hall and Guyton, 2011).

2.2. Histopatologi Hepar

Hepar merupakan jembatan penghubung antara saluran cerna dengan organ-organ lain pada tubuh, karena hepar merupakan organ yang memelihara homeostasis metabolisme. Tidak heran jika hepar rentan terkena jejas oleh sampah metabolit, zat toksik, mikroba, dan jejas karena gangguan sirkulasi (Robbins, Kumar, Ramzi, 2013).

Hepar memiliki cadangan fungsional yang banyak karena memiliki kemampuan regenerasi sel yang bagus. Hal inilah yang dapat menutupi gejala atau sindrom klinis pada kerusakan hepar yang masih awal. Penyakit hepar yang progresif dapat berupa kerusakan jaringan hepar yang luas, gangguan aliran empedu, dan gangguan sirkulasi darah yang akan menyebabkan gangguan fungsi hepar berat dan membahayakan. Sindrom klinis yang sering ditemukan adalah gagal hepar, hipertensi portal, dan kolestasis. Gagal hepar merupakan fase akhir dari kerusakan hepar progresif (Robbins, Kumar, Ramzi, 2013).

Pola kerusakan hepar yang dapat menyebabkan gagal fungsi hepar, dibedakan atas tiga kategori:

1. Gagal hepar akut dengan nekrosis hepar masif.

Penyebab tersering adalah obat atau infeksi virus hepatitis. Gambaran klinis gagal hepar akut ditandai dengan insufisiensi hepar yang kemudian diikuti dengan ensefalopati hepar dalam waktu 2-3 minggu, namun apabila perjalanan penyakit berlangsung selama 3 bulan disebut gagal hepar subakut. Gambaran histologi gagal hepar akut berupa nekrosis hepar masif.

2. Penyakit hepar kronik.

Penyakit ini merupakan penyebab tersering gagal hepar dan merupakan akhir dari perjalanan panjang kerusakan hepar kronik. Seluruh komponen struktural jaringan hepar dapat terlibat stadium akhir penyakit ini, pemicu terjadinya kerusakan hepar kronik dapat di klasifikasikan sebagai kerusakan pada sel hepar atau hepatosit, kerusakan pada sistem bilier dan kerusakan pada sistem vaskular.

3. Disfungsi hepar tanpa disertai nekrosis parenkim.

Pada kondisi ini hepatosit masih hidup namun tidak mampu melaksanakan fungsinya secara normal (Robbins, Kumar, Ramzi, 2013).

Sebagai organ yang bertugas untuk melakukan metabolisme dan detoksifikasi sebagian besar obat dan bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh, maka hepar menjadi rentan terhadap jejas berbagai obat-obatan serta bahan kimia dari lingkungan. Mekanisme kerusakan atau jejas dapat terjadi secara langsung oleh sifat toksik zat tersebut melalui konversi xenobiotik menjadi toksin yang aktif atau melalui mekanisme reaksi imun, seperti aktivitas obat atau metabolit obat akan berperan sebagai haptens yang akan mengubah protein dalam sel menjadi immunogen (Robbins, Kumar, Ramzi, 2013).

Kerusakan hepar dapat diakibatkan oleh efek toksik dari obat, salah satu obat yang memiliki efek toksik terhadap hepar adalah parasetamol. Berdasarkan penelitian yang dilaporkan pemeriksaan histopatologi hepar yang diinduksi parasetamol 750 mg/kgBB dosis tunggal secara per oral menunjukkan adanya

kerusakan hepar yang ditandai oleh peradangan akut pada hepatosit, berupa dilatasi sinusoid, infiltrasi sel Kupffer, degenerasi bengkak keruh, degenerasi hidropik, degenerasi lemak sampai nekrosis hepatosit (Almajwal and Elsadek, 2015; Victoria, 2017).

2.3. Parasetamol Penyebab Hepatotoksik

Parasetamol adalah obat yang sering digunakan sebagai analgesik dan anti-piretik. Parasetamol berguna pada nyeri ringan sampai sedang seperti nyeri kepala, mialgia, dan lain-lain. Parasetamol adalah metabolit aktif fenasetin dan berperan menghasilkan efek analgesik. Obat ini adalah inhibitor lemak *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) di jaringan perifer dan tidak memiliki efek anti-inflamasi (Gunawan, 2012).

Penyerapan parasetamol berkaitan dengan laju pengosongan lambung dan konsentrasi derajat puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Parasetamol hanya sedikit terikat ke protein plasma dan mengalami metabolisme parsial oleh enzim-enzim mikrosom hepar, kemudian diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida yang secara farmakologis inaktif. Kurang dari 5% dimetabolisme secara hidrosilasi melalui konjugat GSH yang bergantung pada sitokrom P450 menjadi suatu metabolit minor yang sangat reaktif yaitu NAPQI yang berperan penting dalam dosis besar karena bersifat toksik bagi hepar dan ginjal. Waktu paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal (Katzung, Masters, Trevor, 2014).

Tahapan terbentuknya NAPQI:

- a. Terjadi ikatan dengan P450
- b. Oksidasi kompleks P450
- c. Terbentuknya oksigen reaktif yang telah teroksidasi

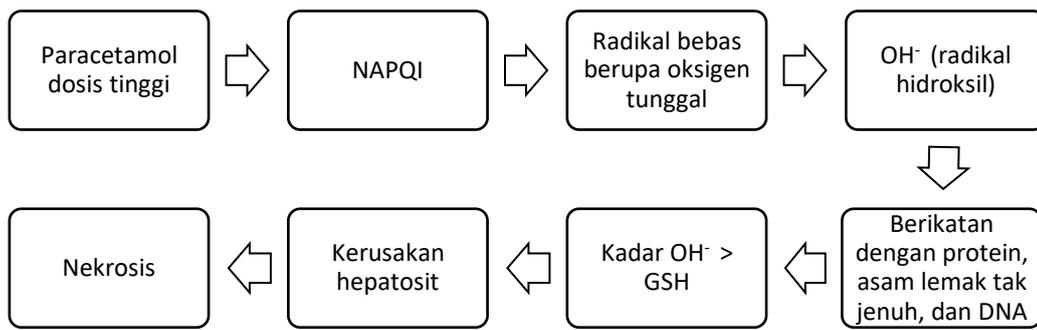
NAPQI ini akan mengalami dua macam jalur reaksi. Pertama, detoksifikasi oleh GSH menghasilkan asam merkapturat yang non toksik. Kedua, pada kadar parasetamol yang tinggi, dapat terjadi kejenuhan pada jalur glukoronidasi karena GSH tidak cukup (Katzung, Masters, Trevor, 2014).

Dosis terapeutik kadang menimbulkan peningkatan ringan enzim hepar tanpa ikterus, hal ini akan kembali normal saat pemberian obat dihentikan. Ingesti 15 gram parasetamol dapat menyebabkan kematian, akibat hepatotoksisitas berat disertai nekrosis sentrilobulus kadang disertai nekrosis tubulus akut. Data saat ini menunjukkan bahwa 4-6 gram parasetamol menyebabkan peningkatan kelainan tes fungsi hepar (Katzung, Masters, Trevor, 2014).

Kerusakan hepar oleh parasetamol tergantung dari dosis yang dikonsumsi, parasetamol akan dimetabolisme oleh konjugasi dengan sulfat dan *glucoronidate* yang diekskresikan melalui urin. Sebagian kecil dari parasetamol akan diubah menjadi suatu NAPQI oleh beberapa sitokrom P450. NAPQI akan secara efektif dihilangkan melalui konjugasi dengan *glutathione* (GSH). Pada saat dosis parasetamol terlalu besar, reaksi sulfonasi menjadi jenuh dan membangun NAPQI semakin banyak sehingga jumlah GSH tidak sebanding dengan jumlah NAPQI maka GSH di dalam hepar akan habis dan

NAPQI akan terakumulasi lebih banyak lagi di hepar. NAPQI yang tidak terkonjugasi akan mengikat protein dan struktur subselular dan menginduksi kematian sel yang cepat dan nekrosis yang dapat menyebabkan gagal hepar (Ben-Shachar, Chen, Luo *et al.*, 2012).

Kerusakan hepar diakibatkan oleh akumulasi NAPQI yang menghasilkan radikal bebas yang berasal dari metabolisme parasetamol di hepar berupa oksigen tunggal yang merupakan oksigen bagi sel. Oksigen tunggal ini melalui reaksi Fenton dan Haber Weiss membentuk OH^\cdot (radikal hidroksil). OH^\cdot ini yang akan berdampak buruk pada hepatosit apabila berikatan dengan protein, asam lemak tak jenuh, dan DNA hingga akhirnya terjadi kerusakan hepatosit. Untuk meredam reaksi radikal hidroksil tersebut, secara normal diatasi oleh hepar melalui konjugasi dengan GSH. Tetapi jika telah melewati ambang batas kemampuan hepar untuk membentuk GSH maka OH^\cdot akan tetap dihasilkan dan bereaksi dengan protein dan berakibat kematian sel atau nekrosis sentrolobuler (Katzung, Masters, Trevor, 2014). Penjelasan singkat dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Parasetamol Penyebab Hepatotoksik (Katzung, Masters, Trevor, 2014).

2.4. Jahe Merah (*Zingiber officinale var. rubrum*)

Terdapat 3 jenis jahe yang ada di Indonesia yaitu jahe gajah, jahe emprit/jahe putih, dan jahe merah, ketiga jenis jahe ini memiliki karakteristik yang berbeda satu dengan yang lainnya seperti dapat dilihat pada tabel 3.

Diantara ketiga jenis jahe, jahe merah lebih banyak digunakan sebagai obat karena kandungan minyak atsiri dan oleoresinnya paling tinggi sehingga lebih ampuh menyembuhkan berbagai macam jenis penyakit. Kandungan minyak atsiri jahe merah berkisar antara 2.58-3.72% (bobot kering), sedangkan jahe gajah 0.82-1.68% dan jahe emprit 1.5-3.3%. Selain itu, kandungan oleoresin jahe merah juga lebih tinggi dibandingkan jahe lainnya, yaitu 3% dari bobot kering (Fathona, 2011).

Tabel 1. Karakteristik Tiga Jenis Utama Jahe.

	Jahe gajah	Jahe emprit	Jahe merah
Struktur rimpang	Besar berbuku	Kecil berlapis	Kecil berlapis
Warna irisan	Putih kekuningan	Putih kekuningan	Jingga muda sampai merah
Berat per rimpang (kg)	0.18-2.08	0.10-1.58	0.20-1.40
Diameter rimpang (cm)	8.47-8.50	3.27-4.05	4.20-4.26
Kadar minyak atsiri (%)	0.82-1.66	1.50-3.50	2.58-3.90
Kadar pati (%)	55.10	54.70	44.99
Kadar serat (%)	6.89	6.59	-
Kadar abu (%)	6.60-7.57	7.39-8.90	7.46

Sumber : (Fathona, 2011).

Jahe merah adalah tanaman berbatang semu yang dapat tumbuh setinggi 0,3-0,75 m dan berat antara 0,5-0,7 kg/rumpun. Batang jahe berbentuk bulat dan berwarna hijau, daun jahe berbentuk sempit dengan panjang 15-23 cm dan lebar 0,-2,5 cm seperti dapat dilihat pada gambar 5, bagian rimpang jahe merah berukuran kecil, berlapis-lapis dan daging rimpangnya berwarna merah jingga sampai merah (Bermawie and Purwiyanti, 2012).

**Gambar 5.** Rimpang Jahe Merah (Hapsoh and Julianti, 2008)

Tanaman jahe merah di dunia tanaman memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Sub-divisi : Angiospermae
Kelas : Monocotyledoneae
Ordo : Zingiberales
Famili : Zingiberaceae
Genus : Zingiber
Spesies : *Zingiber officinale var. rubrum* (Hapsoh and Julianti, 2008).

Bagian utama pada jahe yang dimanfaatkan adalah rimpangnya. Rimpang jahe memiliki beberapa efek farmakologi yang sudah diuji baik pada hewan coba maupun secara in vitro adalah anti-oksidan, anti-emetik, anti-kanker, anti-inflamasi akut maupun kronik, anti-piretik, dan analgesik (Winarti, 2008; Ghosh, Banerjee, Mullick *et al.*, 2011).

Kandungan kimia rimpang jahe terdiri dari 2 komponen, yaitu:

1. Komponen volatile (minyak astiri), sebagian besar terdiri dari derivat seskiterpen (>50%) dan monoterpen. Komponen inilah yang bertanggungjawab dalam aroma jahe, dengan konsentrasi yang cenderung konstan yakni 1-3%.
2. Komponen nonvolatil terdiri dari oleoresin (4,0-7,5%). Ketika rimpang jahe diekstraksi dengan pelarut, maka akan didapatkan elemen pedas,

elemen non- pedas, serta minyak esensial lainnya. Elemen-elemen tersebut bertanggungjawab dalam memberi rasa pedas jahe (Ratna, 2009).

Tabel 2. Komponen Volatil dan Nonvolatil Rimpang Jahe.

Fraksi	Komponen
Nonvolatil	Gingerol, shogaol, gingediol, gingediasetat, Gingerdion, Gingerenon.
Volatil	(-)-zingiberene, (+)-ar-curcumene, (-)- β -sesquiphelandrene, β -bisabolene, α -pinene, bornyl acetate, borneol, camphene, ρ -cymene, cineol, citral, cumene, β -elemene, farnesene, β phelandrene, geraniol, limonene, linalol, myrcene, β pinene, sabinene.

Sumber : (Ratna, 2009).

Jahe dapat digunakan untuk mencegah produksi radikal bebas, menetralkan radikal bebas yang di dalam tubuh, dan pada penelitian sebelumnya jahe juga dapat melindungi hepar dari kerusakan. Gingerol dan shogaol adalah bioaktif *flavonoid* yang terbanyak pada jahe. Bahan tersebut akan menekan akumulasi oksigen reaktif dan/atau nitrogen spesies di dalam sel. Bahkan jahe dapat meningkatkan aktivitas enzim anti-oksidan seperti *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxidase* yang meningkatkan level GSH (Abdel-Azeem, Hegazy, Ibrahim *et al.*, 2013).

Pada penelitian sebelumnya, overdosis parasetamol dilaporkan dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti *interleukin-6* (IL6) dan beberapa faktor pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor α* (TNF- α), dan *interferon-*

gamma (IFN- γ). Terapi 6-gingerol meregulasi ekspresi berlebihan dari TNF- α dan IL6. Gingerol dan shogaol menghambat produksi dari mediator inflamasi seperti nitrit dan *prostaglandine E* (PGE) secara signifikan dalam dosis tunggal. Jahe diketahui untuk menghambat induksi dari beberapa gen yang terlibat dalam respon inflamasi, beberapa gen ini mengkode sitokin, kemokin, dan COX-2. Jahe juga menekan biosintesis leukotrin dengan menghambat 5-*lipoxygenase* (Abdel-Azeem, Hegazy, Ibrahim *et al.*, 2013).

Constitutive androstane receptor (CAR), *xenobiotic receptor*, adalah kunci regulator dari metabolisme parasetamol dan hepatotoksisitas. Jahe dapat mengurangi ambilan parasetamol oleh sel, mungkin karena perubahan sterik dari CAR, meningkatkan katabolisme parasetamol dengan menginduksi enzim metabolisme obat. Pemberian 6-gingerol sebelum terapi dapat melindungi dari amyloid yang menginduksi sitotoksik dan apoptosis sel (Abdel-Azeem, Hegazy, Ibrahim *et al.*, 2013).

2.5. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*.

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan untuk penelitian, dikarenakan tikus adalah hewan yang dapat mewakili hewan mamalia lainnya. Sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimiannya, sistem reproduksinya, pernafasan, peredaran darah, dan ekskresi menyerupai manusia. Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah galur *Sprague Dawley* berjenis kelamin jantan (Pramono, 2005).



Gambar 6. Tikus Putih Galur *Sprague Dawley* (Akbar, 2010).

Terdapat beberapa galur atau varietas tikus putih yang memiliki kekhususan tersendiri, salah satunya adalah galur *Sprague Dawley* yang berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekor yang lebih panjang dari badannya, pertumbuhan cepat, tempramen baik, kemampuan laktasinya tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Rata-rata ukuran berat tubuh tikus *Sprague Dawley* adalah 10,5 g. Berat tubuh saat dewasa adalah 250-300 g bagi betina dan 450-520 g untuk jantan. Lama hidup tikus ini dapat mencapai 2,5-3,5 tahun, seperti terlihat pada gambar 5 (Pramono, 2005; Bredo, 2011).

Tabel 3. Data Biologi Tikus Putih Galur *Sprague Dawley*.

DATA BIOLOGI	KETERANGAN
Lama hidup	2,5-3,5 tahun
Berat Badan	
Baru lahir	5-6 g
Pubertas	150-200 g
Dewasa jantan	300-800 g
Dewasa betina	200-400 g
Fisiologi	
Suhu tubuh	35,9-37,5 °C
Denyut jantung	250-600 kali/menit
Laju nafas	66-144 kali/menit
Tekanan darah diastolik	60-90 mmHg
Tekanan darah sistolik	75-120 mmHg
Feses	Padat, berwarna coklat tua, bentuk memanjang dengan ujung membulat
Urin	Jernih dan berwarna kuning
Konsumsi Makan dan Air	
Konsumsi makan	15-30 g/hari atau 5-6 g/100Gbb
Konsumsi air	24-60 ml/hari atau 10-12 ml/100Gbb

Sumber : (Pramono, 2005).

2.6. Kerangka Teori

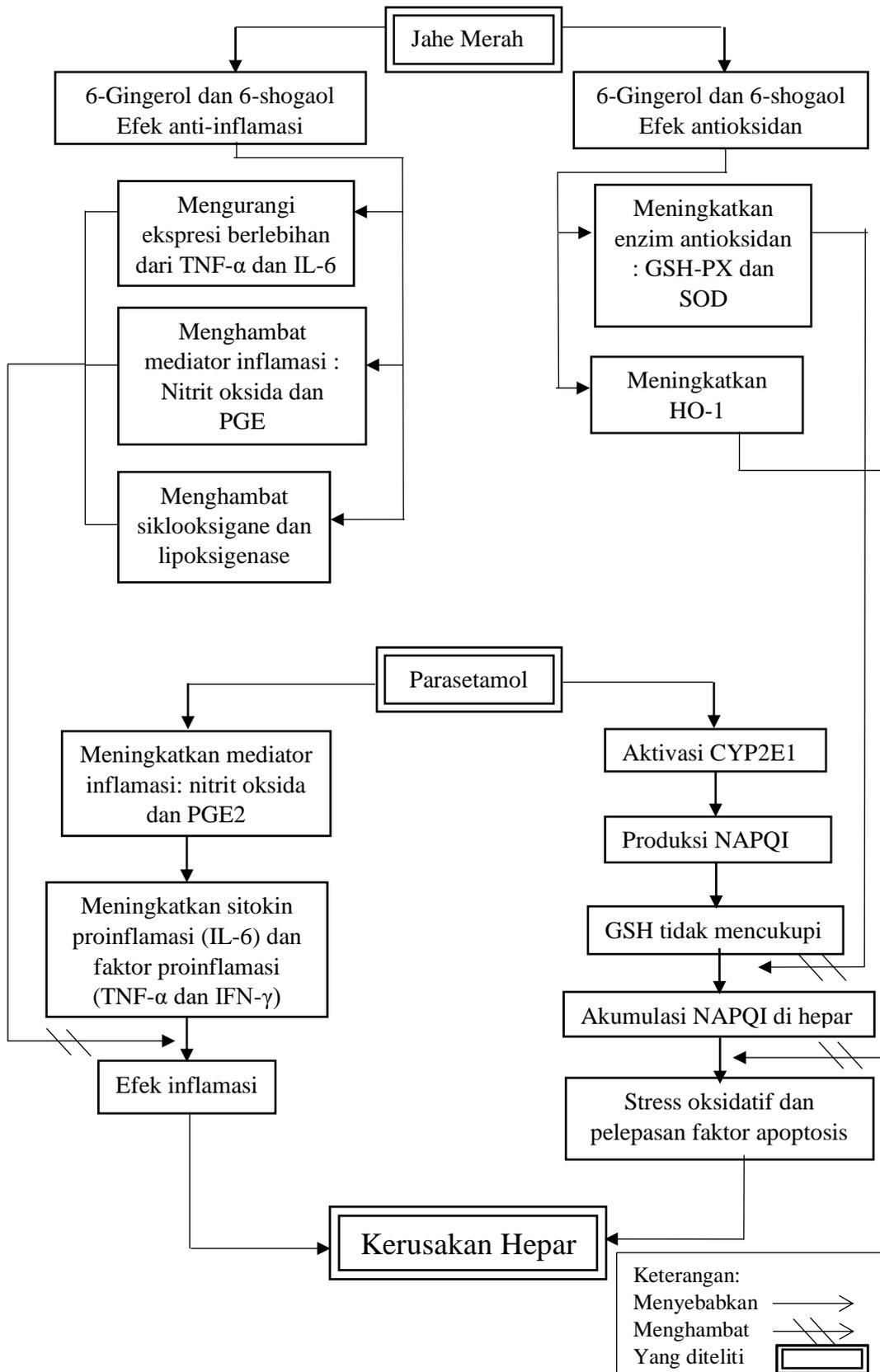
Pada dosis standar NAPQI akan secara efektif dihilangkan oleh GSH, namun pada saat terjadi overdosis kadar NAPQI akan semakin tinggi dan GSH tidak mampu lagi menghilangkan NAPQI, dan akan terjadi akumulasi NAPQI di hepar yang akan menyebabkan stres oksidatif pada mitokondria, pembentukan *proxynitrit*, pelepasan faktor apoptosis, dan *endonuklease G* yang menyebabkan nekrosis sel hepatosit. Radikal bebas dari produksi NAPQI dan CYP2E1 akan menyebabkan peroksidasi lemak.

Peningkatan peroksidasi lemak merupakan penyebab dari stres oksidatif terkait kerusakan jaringan, kematian sel, dan perjalanan penyakit akut dan kronis.

Tubuh memiliki anti-oksidan alami seperti *heme oxygenase-1* (HO-1) yang dapat melindungi pada beberapa penyakit hepar dengan cara meningkatkan kapasitas anti-oksidan total. Ekspresi gen HO-1 dapat diperkuat oleh induksi 6-shogaol.

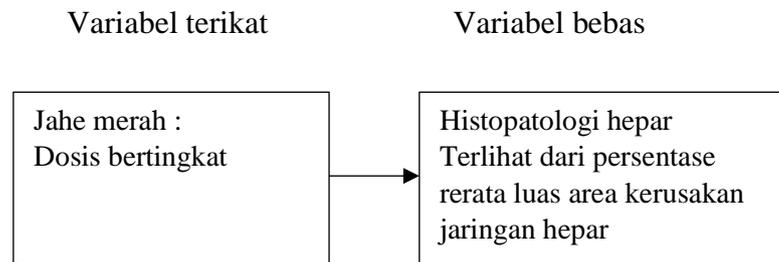
Jahe merah juga dapat meningkatkan aktivitas enzim anti-oksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GSH-PX), serta meningkatkan level GSH. Terapi gingerol meningkatkan regulasi mRNA dan ekspresi protein dari enzim anti-oksidan seperti *γ-glutamyl-cystein ligase* yang mengatur kadar batas enzim pada biosintesis GSH.

Overdosis parasetamol dapat meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6) dan beberapa faktor pro-inflamasi meliputi TNF- α dan IFN- γ . Terapi 6-gingerol meregulasi ekspresi berlebihan dari TNF- α dan IL6 pada tikus. Gingerol dan shogaol keduanya menghambat produksi dari mediator inflamasi seperti nitrit oksida dan PGE. Jahe diketahui dapat menghambat induksi dari beberapa gen yang terlibat dalam respon inflamasi dan beberapa gen ini mengkode sitokin, kemokin, dan COX-2. Itu juga menekan biosintesis leukotrin dengan menghambat *5-lipoxygenase*. Penjelasan secara singkat dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 7. Kerangka Teori Efek Protektif Jahe Merah (*Zingiber Officinale Var. Rubrum*) Terhadap Histopatologi Hepar yang Diinduksi Parasetamol.

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep.

2.8. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Terdapat efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di *Animal House* Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk proses pemeliharaan dan perlakuan, pembuatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian ini dilaksanakan selama 3 bulan yang terhitung mulai bulan Oktober sampai Desember 2017.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 10 sampai 16 minggu yang diperoleh dari Balai Penelitian Veteriner (Balivet) Bogor.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian sebanyak 25 ekor tikus yang dipilih secara acak yang dibagi dalam lima kelompok. Digunakan lima kelompok untuk mengetahui bagaimana keadaan normal hepar dan kerusakan hepar yang hanya diinduksi parasetamol serta pengaruh jahe merah terhadap kerusakan tersebut. Pembagian lima kelompok akan dijelaskan pada sub-bab selanjutnya. Banyaknya jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan rumus Federer (Federer, 1991).

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

Keterangan :

n = besar sampel tiap kelompok

t = banyak kelompok

Besar sampel yang dibutuhkan untuk tiap kelompok:

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

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

$$4n - 1 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 = 5$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, dalam percobaan ini digunakan sampel sebanyak lima ekor tikus putih tiap kelompok, sehingga jumlah total sampel yang digunakan adalah 25 ekor tikus putih. Untuk mengantisipasi adanya kriteria eksklusi maka dilakukan koreksi dengan menambahkan 10% dari jumlah anggota tiap kelompok.

$10\% \times 5 = 0,5$ perkelompok perlakuan

Jadi, sampel yang dibutuhkan untuk cadangan sebanyak satu ekor tikus putih perkelompok perlakuan. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang dibagi menjadi lima kelompok.

3.3.3. Kelompok Perlakuan

1. Kelompok kontrol normal (K1)

Kelompok tikus yang hanya diberi akuades, namun tidak diinduksi parasetamol dan tidak diberikan jahe merah.

2. Kelompok kontrol negatif (K2)

Kelompok tikus yang diinduksi dengan parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14.

3. Kelompok perlakuan 1 (P1)

Kelompok tikus yang diinduksi jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14.

4. Kelompok perlakuan 2 (P2)

Kelompok tikus yang diinduksi jahe merah dengan dosis 100 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14.

5. Kelompok perlakuan 3 (P3)

Kelompok tikus yang diinduksi jahe merah dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 14 hari dan diikuti dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada hari ke-14.

Jahe merah yang digunakan dalam bentuk serbuk, sehingga harus dilarutkan terlebih dahulu dalam akuades.

3.3.4. Kriteria Inklusi

1. Sehat (tidak tampak penampakan rambut kusam, rontok, atau botak, dan bergerak aktif)
2. Memiliki berat badan 200-300 gram
3. Berjenis kelamin jantan
4. Berusia 10-16 minggu

3.3.5. Kriteria Eksklusi

1. Sakit (penampakan rambut kusam, rontok, atau botak, dan aktivitas kurang atau tidak aktif, keluarnya eksudat yang tidak normal dari mata, mulut, anus, serta genital)
2. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium
3. Mati selama masa perlakuan

3.4. Bahan dan Alat Penelitian

3.4.1. Bahan Penelitian

Bahan penelitian terdiri dari jahe merah bubuk yang didapat dari Balai Penelitian Tanaman Obat dan Rempah (Balitro) Bogor dan parasetamol yang didapat dari apotik. Bahan penelitian jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari serta parasetamol dengan dosis 750 mg/kgBB/hari dosis tunggal diberikan secara per oral. Bahan tambahan berupa akuades dan pakan hewan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Abdel-Azeem, Hegazy, Ibrahim *et al.* (2013), melaporkan dosis jahe merah 100 mg/kg per oral terbukti mempunyai mekanisme proteksi hepatoprotektif melalui efek anti-oksidan dan anti-inflamasi. Pemilihan dua dosis lainnya didapatkan dari setengah dosis dan dua kali dosis 100 mg/kg, dikarenakan untuk mengetahui apakah dosis jahe merah tersebut tetap memiliki efek.

Berdasarkan penelitian Almajwal dan Elsadek (2015) melaporkan bahwa dosis parasetamol 750 mg/kg per oral dosis tunggal dapat menyebabkan kerusakan hepar akut.

3.4.2. Bahan Kimia

Bahan yang digunakan untuk pembuatan preparat histopatologi dengan metode parafin meliputi larutan formalin 10% untuk fiksasi, alkohol teknis, xilol, akuades, pewarna hematoksilin dan eosin, parafin, dan kanada balsam.

3.4.3. Perangkat Penelitian

1. Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan dalam penelitian adalah:

- a. Neraca analitik untuk menimbang berat badan tikus
- b. Sduit oral 1 cc dan 3 cc
- c. Minor set
- d. Kapas dan alkohol
- e. Alat pemeriksa mikroskopis: mikroskop, gelas objek, cairan emersi.

2. Alat Pembuatan Preparat Histopatologi

Alat pembuatan preparat histopatologi yang digunakan adalah *object glass, deck glass, ebedding cassatte, rotarymicrotome, oven, water*

bath, platening table, autochincom processor, staning jar, staning rak, kertas saring, histoplast, dan parafin dispenser.

3.5. Prosedur Penelitian

1. Adaptasi Tikus

Tikus sebanyak 25 ekor dibagi dalam lima kelompok selama satu minggu di *Animal House* Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan dilakukan penimbangan dan penandaan untuk menentukan perlakuan kelompok.

2. Prosedur Pemberian Jahe Merah

Jahe merah serbuk didapatkan dari Balittro. Dosis jahe merah yang digunakan dalam penelitian ini adalah 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Hal ini berarti sebagai berikut:

a. Dosis untuk kelompok perlakuan 1

Pada tikus berat rata-rata 200 g maka dosis per ekor tikus sebesar: 200 g = 0,2 kg, maka $50 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 10 \text{ mg}$ (per ekor tikus).

b. Dosis untuk kelompok perlakuan 2

Pada tikus berat rata-rata 200 g maka dosis per ekor tikus sebesar: 200 g = 0,2 kg, maka $100 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 20 \text{ mg}$ (per ekor tikus)

c. Dosis untuk kelompok perlakuan 3

Pada tikus berat rata-rata 200 g maka dosis per ekor tikus sebesar: 200 g = 0,2 kg, maka $200 \text{ mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 40 \text{ mg}$ (per ekor tikus).

3. Prosedur Pemberian Parasetamol

Dosis parasetamol yang digunakan adalah 750 mg/kg per oral dosis tunggal. Berat tikus putih yang digunakan dalam penelitian adalah 200 g sampai 300 g, dibawah ini contoh perhitungan dosis parasetamol jika berat tikus 200 g atau 0,2 kg:

$$750 \text{ mg/kg} \times 0,2 \text{ kg} = 150 \text{ mg (per ekor tikus)}$$

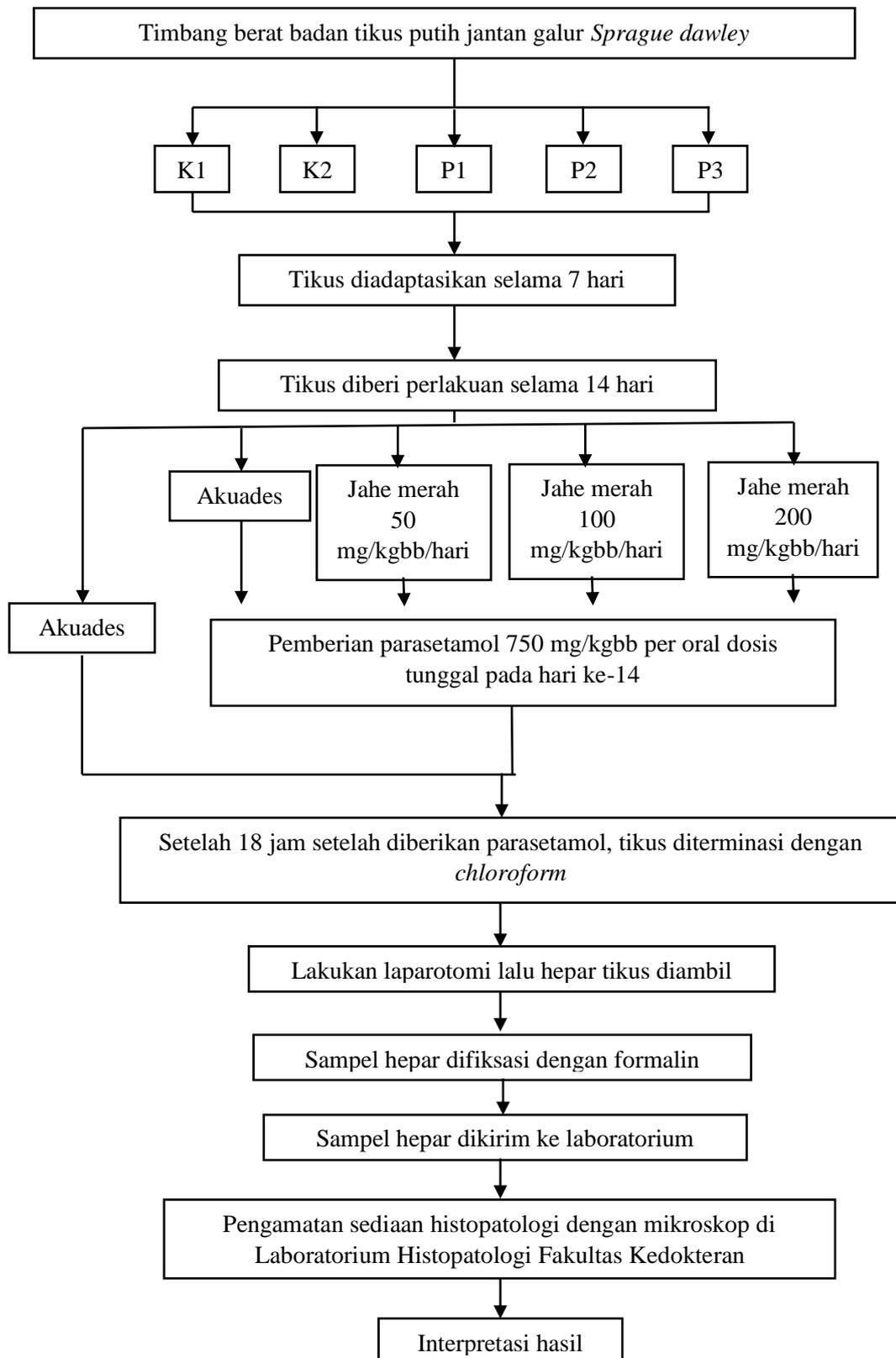
Dosis parasetamol yang dipilih adalah parasetamol 750 mg/kg per oral, kemudian pemberian akan diberikan sesuai dengan berat badan tikus.

4. Prosedur Penelitian

- a. Tikus sebanyak 25 ekor, dikelompokkan dalam 5 kelompok. K1 sebagai kontrol normal, hanya diberi akuades. K2 sebagai kelompok kontrol negatif, P1, P2, dan P3 diberikan parasetamol 750 mg/kgBB per oral dosis tunggal pada perlakuan terakhir pada hari ke 14 untuk menginduksi kerusakan hepar akut. P1 diberikan jahe merah dengan dosis 50 mg/kgBB/hari, P2 diberikan jahe merah dengan dosis 100 mg/kgBB/hari dan P3 diberikan jahe merah dengan dosis 200 mg/kgBB/hari selama 14 hari perlakuan.
- b. Dilakukan laparotomi pada tikus yang telah dinarkosis dengan *chloroform* setelah 18 jam pemberian parasetamol, jeda waktu 18 jam ini digunakan agar parasetamol sudah terekresikan melalui ginjal dan telah menyebabkan kerusakan pada jaringan hepar. Lalu hepar diambil untuk

dibuat sediaan mikroskopis dengan metode parafin dan pewarnaan hematoksilin dan eosin.

- c. Sampel hepar difiksasi dengan formalin 10% dan dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk pembuatan sediaan mikroskopis jaringan hepar.
- d. Pembuatan sediaan dikerjakan oleh staf ahli Laboratorium Patologi Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembacaan histopatologi untuk menilai tingkat kerusakan pada jaringan hepar dalam satu lapang pandang dengan membagi satu preparat menjadi 5 lapang pandangan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali. Cara perhitungan rerata persentase luas area kerusakan jaringan hepar menggunakan metode yang dilakukan oleh Irgantara (2015) yang telah dimodifikasi dengan cara mengamati satu lapang pandang dibagi menjadi 48 area, jika pada 1 area terdapat kerusakan hepatosit berupa degenerasi ataupun nekrosis maka akan diberi nilai 1 dan jika kerusakan terdapat pada 10 area maka akan di beri nilai 10. Selanjutnya, setelah di dapatkan nilai kerusakan di beberapa area maka kita hitung persentasenya contohnya, jika terdapat kerusakan pada 10 area maka untuk menghitung persentase kerusakan hepatosit dengan cara 10 area dibagi dengan 48 area keseluruhan dikalikan dengan 100% maka akan di dapatkan hasil 20,48%. Sehingga persentase luas area kerusakan jaringan hepar pada lapang pandang itu adalah 20,48% (Irgantara, 2015; Mordue, Monroy, Fernando *et al.*, 2017).



Gambar 9. Diagram Alur Penelitian.

3.6. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.6.1. Identifikasi Variabel

- a. Variabel bebas:
1. Perlakuan coba: pemberian jahe merah
 2. Perlakuan kontrol negatif: pemberian parasetamol tanpa pemberian jahe merah
 3. Perlakuan kontrol normal: pemberian akuades.
- b. Variabel terikat adalah gambaran histopatologis hepar tikus.

3.6.2. Definisi Operasional Variabel

Tabel 4. Definisi Operasional Variabel.

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Jahe merah	Pemberian jahe merah serbuk dibeli dari Balitro.	Neraca elektrik	Dosis jahe merah (50 mg/kgbb/hari, 100 mg/kgbb/hari dan 200 mg/kgbb/hari)	Ordinal
Histopatologi hepar	Gambaran histopatologi hepar dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang. Pada setiap 5 lapang pandang dihitung persentase luas area kerusakan jaringan hepar yang ditandai dengan degenerasi dan nekrosis, lalu di cari rata-ratanya.	Mikroskop cahaya	Hasil pengamatan rata-rata persentase luas area kerusakan jaringan hepar pada 5 lapang pandang 0-100% (Irgantara, 2015)	Numerik

3.7. Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan histopatologi di bawah mikroskop diuji menggunakan program analisis statistik. Hasil penelitian dianalisis secara statistic dengan menggunakan uji normalitas data *Shapiro-Wilk*. Setelah dilakukan uji normalitas didapatkan data terdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$, maka digunakan uji parametrik *One Way ANOVA* yang kemudian dilakukan uji *Post Hoc Tamhane*.

3.8. Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 4461/UN26.8/DL/2017 untuk melakukan penelitian menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

Tiga prinsip dasar etik pelaksanaan penelitian menggunakan hewan coba:

1. Tiga pilar prinsip etik penelitian

a. *Respect for animals*

Setiap peneliti yang menggunakan hewan coba harus menghormati hewan coba tersebut

b. *Beneficience*

Bermanfaat bagi manusia dan makhluk hidup lain

c. *Justice*

Bersikap adil dalam memanfaatkan hewan coba.

2. Prinsip etik penggunaan hewan coba

a. *Reduction*

Penggunaan hewan dalam jumlah sekecil mungkin tetapi memberikan hasil penelitian yang sah.

b. *Replacement*

- Relatif: mengganti hewan percobaan dengan memakai organ dan jaringan hewan dari rumah potong, atau dari ordo yang lebih rendah.
- Absolut: mengganti hewan percobaan dengan memakai kultur sel jaringan atau program komputer.

c. *Refinement*

Mengurangi rasa distress dengan memakai obat analgetik sedativa, anastesi, atau dengan melakukan prosedur secara benar oleh tenaga ahli yang terlatih.

3. Prinsip etik pemeliharaan/ perlakuan terhadap hewan coba

a. *Freedom for hunger and thirst*

b. *Freedom from pain, injury, and diseases*

c. *Freedom from discomfort*

d. *Freedom from fear and distress*

e. *Express natural behavior* (Ardana, 2015).

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

1. Terdapat efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Terdapat pengaruh peningkatan dosis pada efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

5.2. Saran

1. Peneliti lain disarankan untuk menguji efek protektif jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) terhadap organ lainnya.
2. Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut terkait dosis minimal dan maksimal jahe merah (*Zingiber officinale var. rubrum*) yang dapat memberikan efek protektif
3. Peneliti lain disarankan untuk mempersiapkan bahan lebih baik dengan membuat bubuk jahe yang lebih halus lagi

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Azeem, A. S., Hegazy, A. M., Ibrahim, K. S., Farrag, A.-R. H. and El-Sayed, E. M. 2013. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J Diet Suppl.* 10(3), pp. 195–209.
- Abdulaziz B. D., Halabi, M. F., Abdullah, N. A., Rouhollahi, E., Hajrezaie, M. and Abdulla, M. A. 2013. In vivo evaluation of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizomes for its protective effect against liver cirrhosis. *BioMed Res Int.*
- Akbar, B. 2010. Tumbuhan dengan Kandungan Senyawa Aktif yang Berpotensi Sebagai Antifertilisasi. Jakarta: Adabia Press.
- Almajwal, A. M. and Elsadek, M. F. 2015. 'Lipid-Lowering and hepatoprotective effects of vitis vinifera dried seeds on Paracetamol-Induced hepatotoxicity in rats', *Nutr Res Pract.* 9(1), pp. 37–42.
- Ardana, I. B. K. 2015 Etika Menggunakan Hewan Percobaan Dalam Penelitian Kesehatan. Bali: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Bachri, M. S. 2011. Efek hepatoprotektif ekstrak metanol jahe merah (*zingiber officinale roscoe*) pada mencit jantan yang diinduksi ccl 4. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian.* 1(2), pp. 35–41.
- Ben-Shachar, R., Chen, Y., Luo, S., Hartman, C., Reed, M. and Nijhout, H. F. 2012. The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theor Biol Med Model.* 9, p. 55.
- Bermawie, N. and Purwiyanti, S. 2012. Botani, Sistematika dan Keragaman Kultivar Jahe. *Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik.* (3), pp. 1–19.
- Blachier, M., Leleu, H., Peck-Radosavljevic, M., Valla, D.-C. and Roudot-Thoraval, F. 2013. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J. Hepatol.* 58(3), pp. 593–608
- Bredo, R. 2011. Anatomy of the Liver In Wistar Rat (*Rattus norvegicus*). *J. Morphol.* p. 77.

- Daniel S, W. and Widjaya, P. 2007. *Anatomi Tubuh Manusia*. Bandung: Graha Ilmu.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan dan Departemen Kesehatan RI. 2007. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hati*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- El-Sharaky, A. S., Newairy, A. A., Kamel, M. A., Eweda, S. M. 2009. Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats, *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 47(7), pp. 1584–90
- Fathona, D. 2011. *Kandungan Gingerol Dan Shogaol, Intensitas Kepedasan Dan Penerimaan Panelis Terhadap Oleoresin Jahe Gajah (Zingiber Officinale Var. Roscoe), Jahe Emprit (Zingiber Officinale Var. Amarum), dan Jahe Merah (Zingiber Officinale Var. Rubrum).*[SKRIPSI]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Federer, W. 1991. *Statistic and society: Data collection and interpretation*. New York: Marcel Dekker.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E. and Rahmat, A. 2016. Variation of the phytochemical constituents and antioxidant activities of *Zingiber officinale* var. *rubrum* Theilade associated with different drying methods and polyphenol oxidase activity. *Molecules*. 21(6).
- Ghosh, A. K., Banerjee, S., Mullick, H. I. and Banerjee, J. 2011. *Zingiber officinale: A natural gold*. *Int. J. Pharma Bio Sci*, 2(1), pp. 283–94.
- Gunawan, S. G. 2012. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Hall, J. E. and Guyton, A. C. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 12th edn. Jakarta: Elsevier.
- Hapsoh, H. and Julianti, E. 2008. *Budidaya dan Teknologi Pascapanen Jahe*. Medan: USU Press.
- Hasan, I. H., El-Desouky, M. A., Abd-Elaziz, G. M. and Hozayen, W. G. 2016. Protective effects of *Zingiber officinale* against carbon tetrachloride induced liver fibrosis. *Int. J. Pharm Pharm Sci*. 8(3), pp. 377–81.
- Iqbal, M. J. Dewan, Fauzia Z., Chowdhury, SAR., Mamun, MIR., Moshuazzaman, M., and Begum, Monowara. 2008. Pre-treatment by n-hexane extract of *Phyllanthus niruri* can alleviate paracetamol-induced damage of the rat liver, *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 2(1), pp. 43–8.

- Irgantara, V. P. 2015. Gambaran Histopatologi Limpa Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinfeksi *Toxoplasma Gondii* Secara Intravagina.[SKRIPSI]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Jalil, T. R. 2010. Penggunaan Kelompok Obat Penginduksi Penyakit Hati pada Pasien Rawat Inap Penderita Penyakit Hati di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung. Bandung: Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. and Trevor, A. J. 2014. Farmakologi Dasar & Klinik. 12th edn. Jakarta: EGC.
- Mescher, A. L. 2012. Histologi Dasar Junqueira. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Moore, K. L. and Dalley, A. F. 2013. Anatomi Berorientasi Klinis. Edisi 5. Jakarta: Erlangga.
- Mordue, D. G. Monroy, Fernando., Regina, Marie La., Dinarello, Charles A., and Sibley, L David. 2017. Acute Toxoplasmosis Leads to Lethal Overproduction of Th1 Cytokines, *J Immunol*, 167, pp. 4574–84
- Murray, R. K., Bender, David A., Botham, Kathleen M., Kennelly, Peter J., Rodwell, Victor W., and Weil, P. Anthony. 2014. Biokimia Harper. 29th edn. Jakarta: EGC.
- Pramono, C. S. U. 2005. Penggunaan Hewan-hewan Uji Coba di Laboratorium. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Ratna, W. (2009) Analisis Kandungan Jahe. [SRIPSI]. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Robbins, S. L., Kumar, V. and Ramzi S. Cotran. 2013. Buku Ajar Patologi Robbins, Patologi. Jakarta: EGC.
- Suk, K. T. and Kim, D. J. 2012. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*. 18(3), pp. 249–57.
- Victoria, H. (2017) ‘Efek Protektif Thymoquinone Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Rifampisin.[Skripsi]. Lampung: Universitas Lampung.
- Winarti, C. 2008. Status Teknologi Hasil Penelitian Jahe. Balai Besar Penelitian dan pengembangan Pascapanen pertanian. (status teknologi hasil penelitian jahe), pp. 125–42.
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M. and Pysopoulos, N. 2016. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J. Clin Transl Hepatol*. 4(2), pp. 131–42.