

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS
(*FOENICULUM VULGARE*) TERHADAP MDA HEPAR TIKUS
(*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR *SPRAGUE DAWLEY*
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

Oleh

ANNISA



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS
(*FOENICULUM VULGARE*) TERHADAP MDA HEPAR TIKUS
(*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR *SPRAGUE DAWLEY*
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh:
ANNISA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2019**

Judul Skripsi

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK
ETANOL BUAH ADAS (*FOENICULUM
VULGARE*) TERHADAP MDA HEPAR TIKUS
(*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR SPRAGUE
DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa

Annisa

No. Pokok Mahasiswa

1618011179

Program Studi

Pendidikan Dokter

Fakultas

Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Dr. dr. Asep Sukohar, M. Kes
NIP. 19690515 200112 1 004

Prof. Dr. dr. Efrida Wn, M. Kes., Sp. MK
NIP. 19501223 197710 2 001

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wulan S.R.W., SKM., M. Kes
NIP. 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tes Penguji

Ketua

Dr. dr. Asep Sukohar, M. Kes

Sekretaris

Prof. Dr. dr. Efrida Wn, M. Kes., Sp.MK

Penguji

Bukan Pembimbing

dr. Novita Carolia, M.Sc

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. Dyah Wilan SRW., SKM., M.Kes

NIP 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 23 Desember 2019

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS (*FOENICULUM VULGARE*) TERHADAP MDA HEPAR TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR *SPRAGUE DAWLEY* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat atau yang disebut dengan plagiarisme .
2. Hak intelektual 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, Desember 2019
buat Pernyataan,



Annisa
NPM 1618011179

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di kota Muara Teweh pada tanggal 16 Januari 2000, sebagai anak kedua dari tiga bersaudara dari Bapak Syurja Amin dan Ibu Mainar Yetri

Pendidikan Taman kanan-kanan (TK) diselesaikan pada TK Kartika, Muara Teweh pada tahun 2007, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan pada SDN 8 Lanjas, Muara Teweh pada tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP S Al-Azhar Medan pada tahun 2014 dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA S Plus Al-Azhar Medan pada tahun 2016.

Pada tahun 2016, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur SBMPTN. Selama menjadi mahasiswa penulis mengikuti organisasi PMPATD PAKIS RESCUE TEAM sebagai anggota tahun 2018-2019.

SANWACANA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan berkat serta karunianya dan mencurahkan segala kasih sayangNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.

Skripsi ini berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Buah Adas (*Foeniculum Vulgare*) Terhadap MDA Hepar Tikus (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* Yang Diinduksi Parasetamol” ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang selalu memberikan nikmat-Nya sehingga penulis memiliki kemampuan dan kesehatan dalam menjalani segala hal. Allah SWT selalu memberikan kekuatan kepada penulis untuk bertahan. Terima kasih atas nikmat iman, nikmat islam yang Engkau berikan kepada hamba sehingga hamba dapat menjalani segala kegiatan setiap hari.
2. Prof. Dr. Karomani, M.Si., selaku rektor Universitas Lampung;
3. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. Dr. dr. Asep Sukohar, M.Kes selaku., Pembimbing Pertama dari skripsi yang penulis kerjakan di Fakultas Kedokteran Universitas

Lampung ini, yang telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya, menuntun dan mengajari penulis dalam banyak hal yang penulis belum mengerti. Terima kasih atas kesabaran dokter selama ini yang disegala kesibukannya beliau masih bersedia menyempatkan diri untuk membimbing penulis menyelesaikan penulisan skripsi ini.

5. Prof. Dr. dr. Efrida Wn, M. Kes., Sp. M.K ., selaku Pembimbing Kedua dari skripsi yang penulis kerjakan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terima kasih banyak atas waktu yang selalu beliau sempatkan dalam menuntun dan memberikan masukan berharga sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
6. dr. Novita Carolia, M.Sc., selaku Penguji Utama dan Pembahas dalam skripsi ini. Terima kasih telah mengajarkan banyak hal yang tidak penulis ketahui, terima kasih atas semua masukan-masukan yang telah diberikan oleh dokter atas skripsi ini sehingga skripsi ini bisa terselesaikan dengan baik;
7. dr. Merry Indah Sari, M. Med. Ed., selaku pembimbing akademik penulis selama di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Terima kasih penulis ucapkan atas kesediaan dokter untuk selalu menyempatkan waktu untuk membimbing penulis dalam perkuliahan ini dan memberikan saran-saran dalam perkuliahan yang penulis jalani ini.
8. Kepada Ayah dan Bunda, selaku orang tua yang telah membesarkan penulis dengan penuh kasih sayang dan kesabaran. Terima kasih atas segala dukungan dan semangat yang selalu diberikan kepada penulis

dalam segala kegiatan yang penulis jalani selama ini. Terima kasih atas semua doa-doa yang selalu membantu lancarnya semua kegiatan penulis. Terima kasih atas semua langkah dan kerja keras yang ayah dan bunda lakukan, sehingga semua kebutuhan dan kasih sayang penulis dan saudara-saudara penulis selalu terpenuhi.

9. Kepada Abang Iqbal dan Adik Fauzan yang selalu mendukung dan menyempatkan waktunya untuk memberikan semangat kepada Penulis. Terima kasih karena telah mendampingi penulis.
10. Kepada keluarga besar Muktasarudin dan Sarijudah, terima kasih atas semua segala dukungan dan rasa percaya yang telah diberikan kepada penulis. Terima kasih atas segala doa-doa yang telah diberikan. Semoga kedepannya penulis dapat menjadi anggota keluarga yang membanggakan bagi keluarga besar ini.
11. Bu Nuriah dan Mas Bayu, selaku dosen lab Biomol dan lab Patologi Anatomi yang telah banyak membantu selama proses terminasi subjek penelitian, terima kasih atas kesediaan beliau membantu penulis dan teman teman selama penelitian kami;
12. Seluruh dosen FK Unila yang telah memberikan ilmu pengetahuan, dukungan serta nasihat selama penulis menempuh pendidikan dokter. Terima kasih atas semua waktu yang telah dokter-dokter berikan sehingga peneliti dapat menerima banyak ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ini.
13. Seluruh staf TU, administrasi dan akademik FK Unila yang telah banyak membantu dalam proses penelitian dan perkuliahan ini.

14. Kepada ciwi-ciwi,yaitu Inda, Tyas, Salsa, Eca, Mia, Nabila, Vani, Reva, Ayu, Nadila, Jihan yang telah banyak menemani dan membantu perkuliahan penulis setiap hari. Terima kasih untuk semangat, waktu, dan saran yang selalu kalian berikan sehingga semua kegiatan yang penulis jalankan di Fakultas Kedokteran ini terasa lebih ringan dan menyenangkan.
15. Kepada teman-teman satu bimbingan, Jihan, Made, Ian, Sisil, dan Ricky. Terima kasih karena sudah sering menunggu kehadiran dokter bersama, saling menyemangati untuk menyelesaikan skripsi kita.
16. Terima kasih untuk Mira dan Nabila yang sudah menjadi rekan satu tim yang sangat membantu dalam penelitian ini;
17. Seluruh rekan sejawat Fakultas KedokteranUnila angkatan 2016 Trigemini yang tidak bisa disebutkan satu persatu, atas semua doa, semangat dan kerja sama nya selama ini.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi semoga skripsi yang sederhana ini berguna dan bermanfaat bagi setiap orang yang membacanya.

Bandar Lampung, Desember 2019

Penulis,

Annisa

ABSTRACT

EFFECT OF *FOENICULUM VULGARE* ETHANOL EXTRACT ON LIVER MDA (MALONDIALDEHYD) OF RATS *SPRAGUE DAWLEY* INDUCED BY PARACETAMOL

By

ANNISA

Background. Paracetamol is one of the most used antipyretic drug in a world. Using of toxic dose or more than 4 grams per day can cause hepatotoxicity. Malondialdehyd (MDA) is a biomarker of oxidative stress and lipid peroxidation than can referred to the damaged of liver cells. *Foeniculum vulgare* is a plant that has flavonoid as antioxidant with hepatoprotective effect on liver cell damage. The purpose of this research is to determine the effect of *Foeniculum vulgare* ethanol extract on liver MDA of Rats *Sprague dawley* induced by paracetamol

Methods. This study was a experimental study with a posttest only control group design, This experimental use 25 *Sprague dawley* white rats divided into 5 groups, 2 control gorups and 3 treatment group. These groups treated for 10 days with *Foeniculum vulgare* ethanol extract every 24 hours and toxic dose paracetamol every 72 hours

Result. The ethanol extract of *Foeniculum vulgare* doses of 200 mg/Kg, 400 mg/Kg, and 800 mg/Kg have hepatoprotector effect with mean score of 4,105 nmol/mL, 3,895 nmol/mL, and 3,503 nmol/mL.

Conclusion. There was an effect of giving *foeniculum vulgare* ethanol extract to liver MDA of rats *Sprague dawley* induced by paracetamol ($p=0,003$). Doses of 800 mg/Kg could lead to the lowest MDA levels.

Keywords: *Foeniculum vulgare*, MDA, paracetamol

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BUAH ADAS (*FOENICULUM VULGARE*) TERHADAP MDA HEPAR TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) GALUR *SPRAGUE DAWLEY* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

ANNISA

Latar Belakang. Parasetamol merupakan salah satu antipiretik yang sering digunakan di seluruh dunia. Penggunaan parasetamol dalam dosis berlebihan atau lebih dari 4g/hari dapat menyebabkan hepatotoksitas. Malondialdehid (MDA) merupakan suatu biomarker dari stres oksidatif dan peroksidasi lipid yang dapat dijadikan acuan kerusakan sel-sel hepar. Buah adas (*Foeniculum vulgare*) merupakan tanaman yang memiliki kandungan flavonoid sebagai senyawa antioksidan yang bersifat hepatoprotektif terhadap kerusakan sel hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas terhadap kadar MDA hepar tikus yang diinduksi parasetamol

Metode Penelitian. Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain *posttest only control group design*, dengan menggunakan 25 ekor tikus galur *Sprague dawley* yang terbagi menjadi 5 kelompok, 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok-kelompok tersebut diberi perlakuan selama 10 hari pemberian ekstrak etanol buah adas berbeda dosis, dan pemberian parasetamol dosis toksik setiap 3 harinya.

Hasil Penelitian. Ekstrak etanol buah adas dengan dosis 200mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB dapat diduga dapat memberikan efek hepatoprotektor dengan hasil rerata MDA hepar tikus adalah 4,105 nmol/mL, 3,895 nmol/mL, dan 3,503 nmol/mL.

Simpulan. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas terhadap MDA hepar tikus yang diinduksi parasetamol ($p=0,003$). Tingkatan dosis paling besar, yaitu 800 mg/kgBB dapat menyebabkan peningkatan MDA hepar tikus terendah

Kata Kunci : Tanaman Adas, MDA, Parasetamol

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Bagi Masyarakat.....	6
1.4.2 Bagi Instansi	6
1.4.3 Bagi Peneliti	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	7
2.1.1 Deskripsi Tumbuhan.....	7
2.1.2 Taksonomi	8
2.1.3 Kegunaan Tumbuhan.....	8
2.2 Parasetamol	11
2.2.1 Definisi.....	11
2.2.2 Farmakodinamik	11
2.2.3 Farmakokinetik	13
2.2.4 Toksisitas	15
2.3 Hepar.....	15
2.3.1 Anatomi Hepar.....	15
2.3.2 Fisiologi Hepar	18
2.4. Stres Oksidatif dan <i>Malondialdehid</i> (MDA).....	19
2.4.1 Stres Oksidatif.....	19
2.4.2 <i>Malondialdehid</i> (MDA)	21
2.5 Hewan Coba	22
2.6 Uji Pendahuluan	22
2.7 Kerangka Penelitian	23

2.7.1 Kerangka Teori	23
2.7.2 Kerangka Konsep	25
2.8 Hipotesis	25
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	26
3.1 Desain Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.3 Populasi dan Sampel	26
3.3.1 Populasi	26
3.3.2 Kriteria Inklusi Populasi	27
3.3.3 Kriteria Eksklusi Populasi	27
3.3.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	27
3.3.4 Besar Sampel	27
3.4 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional	29
3.4.1 Variabel penelitian	29
3.4.2 Definisi Operasional	30
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	30
3.5.1 Alat Penelitian	30
3.5.2 Bahan Penelitian	31
3.6 Prosedur Penelitian	31
3.6.1 Aklimatisasi dan Pemeliharaan Hewan Coba	31
3.6.2 Pemberian Ekstrak Buah Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	32
3.6.3 Induksi Kerusakan Hepar dengan Parasetamol	33
3.6.4 Terminasi Hewan Coba	33
3.6.5 Penyimpanan Organ	33
3.6.6 Pembuatan Homogenat Jaringan Hepar	34
3.6.7 Pemeriksaan Kadar MDA	34
3.7 Diagram Alur	35
3.8 Pengolahan Data dan Analisis Data	37
3.8 Etika Penelitian	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Hasil Penelitian	39
4.1.1. Hasil Penelitian Pendahuluan	39
4.1.2 Analisis Hasil Pemeriksaan MDA Hepar Tikus	41
4.2 Pembahasan	43
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	49
5.1 Simpulan	49
5.2 Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional.....	30
2 Kadar MDA Hepar Tikus Uji Pendahuluan (nmol/mL)	40
3 Kadar MDA Hepar Tikus Uji Lanjutan (nmol/mL)	41
4 Uji normalitas.....	42
5 Analisis <i>Post Hoc LSD</i> Kadar MDA Hepar Tikus.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	8
2. Struktur kimia Parasetamol (C ₈ H ₉ NO ₂)	11
3. Sintesis Prostaglandin H	13
4. Metabolisme parasetamol	14
5. Anatomi Anterior Hepar	17
6. Anatomi Posterior Hepar	17
7. Kerangka Teori.....	24
8. Kerangka Konsep	25

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada umumnya, seseorang yang mengalami rasa sakit akan cenderung mencari pengobatan. Akan tetapi, tidak semua yang mengalami keluhan-keluhan suatu penyakit memilih menemui dokter agar mendapatkan pengobatan. Cukup banyak masyarakat yang memilih untuk menyembuhkan dirinya sendiri tanpa peran dokter. Penderita akan membeli obat yang dia rasa tepat untuk keluhannya sendiri berbekal informasi mengenai obat-obatan yang didapatkan dari iklan. Namun, pengetahuan mengenai obat-obatan, seperti indikasi pengobatan, cara pemakaian, lama pemakaian dan efek samping dari penggunaan suatu obat yang mereka konsumsi menjadi sangat diperlukan (Yusrizal, 2015). Berdasarkan data Badan Pusat Statistik pada tahun 2012, diperoleh data masyarakat yang melakukan pengobatan sendiri di Provinsi Lampung 70,89% (Yusrizal, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di desa Way Huwi Lampung Selatan pada tahun 2014, didapatkan persentasi pola pemilihan obat terbanyak berdasarkan penggolongannya adalah obat analgesik–antipiretik dan anti-inflamasi nonsteroid sebesar 28,9% (Yusrizal, 2015).

Analgesik merupakan golongan obat yang digunakan dalam menghilangkan atau mengurangi rasa sakit atau nyeri tanpa menyebabkan kehilangan

kesadaran. Sedangkan, antipiretik adalah golongan obat yang digunakan dalam menurunkan demam (Mita dan Husni, 2017). Salah satu obat yang sering digunakan dari golongan ini adalah parasetamol. Parasetamol atau yang disebut juga dengan asetaminofen ini dilaporkan menjadi salah satu analgesik–antipiretik yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, hal ini dapat dikarenakan karena kemudahan akses untuk mendapatkan obat ini (Bunchorntavakul dan Reddy, 2013; Yoon *et al.*, 2016). Keluhan – keluhan seperti demam, nyeri sering diatasi dengan mengonsumsi obat ini. Tanpa kita sadari, seringkali kita mengonsumsi parasetamol dalam mengatasi keluhan–keluhan kita. Namun, parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat menyebabkan efek hepatotoksik jika dikonsumsi secara tidak tepat (Bunchorntavakul dan Reddy, 2013).

Parasetamol adalah obat yang dimetabolisme di hepar dan sebagian kecil parasetamol akan di oksidasi oleh sitokrom P-450 menjadi radikal bebas *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Pada pemberian dosis toksik parasetamol, metabolismenya di hepar akan membentuk NAPQI yang berlebihan. Hepatosit akan berikatan dengan NAPQI yang berlebihan dan menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis hepatoseluler (Bunchorntavakul dan Reddy, 2013). Stres oksidatif didalam tubuh dapat dideteksi dengan biomarker malondialdehid (MDA. Radikal bebas yang berikatan dengan membran sel akan memetabolisme asam arakidonat dan terjadi proses oksidasi. Proses oksidasi pada asam arakhidonat akan menghasilkan metabolit yaitu MDA (Singh *et al.*, 2014).

Stres oksidatif adalah keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas didalam tubuh. Secara normal, radikal bebas akan berikatan dengan antioksidan sehingga tidak berikatan dengan senyawa lain dan menyebabkan kerusakan. Namun, jika antioksidan yang dimiliki oleh tubuh tidak cukup untuk berikatan dengan radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif. Hal ini dapat dikarenakan antioksidan yang sedikit atau produksi radikal bebas didalam tubuh yang meningkat (Sayuti dan Yenrina, 2015).

Antioksidan merupakan zat yang bertugas untuk menetralkan dan mendegradasi radikal bebas agar tidak merusak sel-sel tubuh. Secara alami tubuh menghasilkan antioksidan sendiri yang disebut antioksidan endogen atau intrasel, seperti superoksida dismutase (SOD) glutathion peroksidase (GPx), dan katalase (Cat). Ketika terdapat peningkatan radikal bebas didalam tubuh, antioksidan endogen saja tidak cukup dalam mengatasi radikal bebas. Oleh karena itu, asupan antioksidan eksogen diperlukan dalam mengatasi radikal bebas. Antioksidan eksogen merupakan antioksidan yang didapatkan dari luar tubuh, dapat berupa alami ataupun sintetik (Suarsana *et al.*, 2013). Antioksidan alami banyak terkandung didalam bahan pangan, seperti rempah-rempah, teh, biji-bijian, sereal, buah-buahan, sayur-sayuran dan tumbuhan alga laut (Sayuti and Yenrina, 2015). Salah satu bahan pangan yang dapat dijadikan antioksidan alami adalah tanaman adas (*Foeniculum vulgare*) (Rather *et al.*, 2016).

Tanaman adas atau *Foeniculum vulgare* merupakan tanaman yang sering digunakan sebagai bahan masakan di Indonesia, terutama bagian buahnya. Secara empiris buah adas juga dikonsumsi sebagai tanaman obat untuk mengatasi sakit perut, mual, muntah, diare, dan lain-lain (Lambara, 2018). Tanaman adas memiliki kandungan flavonoid dan minyak atsiri. Dibandingkan dengan spesies dari famili Apiaceae lain, spesies *Foeniculum vulgare* memiliki kandungan flavonoid lebih tinggi (Christova-Bagdassarian *et al.*, 2013).

Flavonoid memiliki efek sebagai antioksidan, antialergi, antibakteri, antifungi, antivirus, dan sebagai agen antikarsinogenik (Fitriana, 2013). Pada penelitian Neveen (2011), diduga Tanaman Adas memiliki efek antioksidan terhadap kerusakan di ginjal. Pada penelitian lainnya didapatkan bahwa *Foeniculum vulgare* diduga memiliki efek hepatoprotektor terhadap azatioprin pada dosis 200 mg/kg (Mannaa *et al.*, 2015). Pada penelitian sebelumnya juga didapatkan bahwa pada dosis 100 mg/Kg dan 200 mg/Kg Tanaman Adas (*Foeniculum vulgare*) diduga memiliki efek hepatoprotektor (El-Baz *et al.*, 2014).

Dengan mempertimbangkan hal-hal seperti efek hepatotoksik yang dapat disebabkan oleh parasetamol dan efek antioksidan alami dari tanaman adas (*Foeniculum vulgare*) maka peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar MDA hepar tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang dapat diambil adalah:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol dosis toksik?
2. Pada dosis berapakah ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) dapat mengakibatkan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol lebih rendah ?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah :

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar MDA hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pada dosis berapakah ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) menyebabkan peningkatan kadar malondialdehid (MDA) hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol lebih rendah.

1.4 Manfaat Penelitian

Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1.4.1 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar MDA hepar tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol. Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah mengenai perbandingan efek hepatotoksik antara parasetamol yang diberikan ekstrak buah adas (*Foeniculum vulgare*) dengan parasetamol saja terhadap kadar MDA hepar tikus (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Hal ini dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam penggunaan buah adas sebagai obat tradisional.

1.4.2 Bagi Instansi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu arsip ilmiah instansi dan menjadi referensi atau acuan bagi para peneliti lain dalam penelitian selanjutnya.

1.4.3 Bagi Peneliti

Penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari oleh peneliti sehingga dapat memperluas wawasan keilmuan peneliti.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Adas (*Foeniculum vulgare*)

2.1.1 Deskripsi Tumbuhan

Tumbuhan Adas (*Foeniculum vulgare*) atau yang sering disebut Fennel merupakan tumbuhan yang tergabung dalam famili *Apiaceae* dan tersebar paling luas. Adas berasal dari Mediterania, Eropa Selatan dan dibudidayakan secara luas di seluruh dunia (Bermawie *et al.*, 2017). Bagian-bagian tanaman seperti daun, batang, dan bijinya (buah) dapat dimakan. Buah adas berbentuk elipsoide, silinder atau sedikit melengkung dan berwarna kehijauan atau cokelat kekuningan. Daun adas berbentuk seperti jarum dan memiliki warna hijau muda atau hijau gelap. Setiap buah memiliki berat sekitar 6-7 mg dengan panjang 8-10 mm dan lebar 3-4 mm. Adas memiliki kelopak, mahkota, putik, dan benang sari sehingga termasuk struktur bunga lengkap. Tumbuhan ini tumbuh hampir di seluruh dunia dan memiliki toleransi terhadap berbagai hama serangga dan penyakit (Khan dan Musharaf, 2015).



Gambar 1. Adas (*Foeniculum vulgare*) (Abdoli, 2014)

2.1.2 Taksonomi

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Kelas	: Magnoliopsida
Subkelas	: Rosidae
Ordo	: Apiales
Famili	: Apiaceae
Genus	: <i>Foeniculum</i> P.Mill
Spesies	: <i>Foeniculum vulgare</i> P.Mill

(Khan dan Musharaf, 2015)

2.1.3 Kegunaan Tumbuhan

Tumbuhan ini dikenal sebagai rempah-rempah dan ramuan medis untuk mengatasi batuk, pilek, sakit perut, dan rasa mual. Biji tumbuhan ini dapat digunakan sebagai penyedap rasa pada masakan daging, ikan, dan lainnya. Kandungan minyak atsiri seperti limonina memberikan kesan mengharumkan dan dapat membunuh mikroba (Suhendra dan Arnata,

2009). Dalam kepentingan medis tumbuhan adas memiliki efek antifungal, antibakterial, antioksidan, antitrombotik dan aktivitas hepatoproteksif (Rather *et al.*, 2016).

2.1.3.1 Antioksidan

Aktivitas antioksidan Adas bekerja dengan merusak reaksi rantai lipid, menghambat *chemiluminescence reaction*, dan menangkap radikal bebas (Bukhari *et al.*, 2007). Sebagai antioksidan, tumbuhan adas memiliki kandungan flavonoid sebesar 8,58% sampai 15,06%. Metabolisme parasetamol dapat menghasilkan radikal bebas berupa senyawa NAPQI (Rahmawati *et al.*, 2018). Flavonoid berkerja terhadap radikal bebas dengan memberi atom hidrogen secara cepat atau mengubahnya ke bentuk stabil, sehingga tidak dapat bereaksi dengan molekul lain untuk membentuk radikal baru dan mengganggu molekul stabil lainnya (Simanjuntak, 2012).

Flavonoid juga memiliki beberapa efek lain seperti antifungi, antivirus, antialergi, antikarsinogenik, dan antibakteri. Selain itu, flavonoid juga memiliki efek larvasida yang menghambat sistem pernafasan dan bersifat toksik pada serangga.(Fitriana, 2013; Sukohar *et al.*, 2015). Flavonoid yang terkandung dalam tumbuhan Adas seperti *quercetin-3-glucuronide*, *isoquercitrin*, *quercetin-3-arabioside*, *kaempferol-3-glucuronide* dan *kaempferol-3-arabioside*, dan *isorhamnetin glucoside* (Badgujar *et al.*, 2014). Menurut sebuah penelitian didapatkan

tumbuhan Adas memiliki aktivitas hepatoprotektif terhadap hepatotoksisitas yang disebabkan oleh tetrakloride karbon (Rather *et al.*, 2016)

2.1.3.2 Antifungal

Menurut sebuah penelitian tumbuhan Adas memiliki aktivitas *antimicrobial* dan *anticandidal*. Aktivitas antifungal ini didapatkan terhadap *Candida albicans*, mengurangi pertumbuhan miselium *Sclerotinia sclerotiorum*, inhibisi *Aspergillum flavus*, *Fusarium graminearum* dan *Fusarium moniliforme*, dan dapat digunakan sebagai alternatif fungisida sintetis terhadap fungi fitopatogen (Rather *et al.*, 2016).

2.1.3.3 Antibakterial

Aktivitas antibakterial Adas berupa penghambatan metabolisme energi, sintesis asam nukleat dan fungsi membran sel. Komponen Adas berupa flavonoid akan menghambat penggunaan oksigen oleh bakteri sehingga metabolisme energi bakteri terhambat. Dalam menghambat sintesis asam nukleat, flavonoid akan menghambat pembentukan DNA dan RNA dengan menumpuk basa asam nukleat. Flavonoid juga dapat merusak fungsi integritas sel membran sitoplasma bakteri sehingga senyawa intraseluler keluar (Hafsari *et al.*, 2015; Suteja *et al.*, 2016)

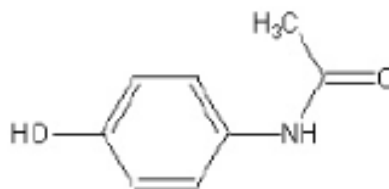
2.1.3.4. Antitrombotik

Komponen Adas yaitu anetol memiliki aktivitas antitrombotik berupa aktivitas antiplatelet, efek destabilisasi gumpalan darah, dan vasorelaksan. Anetol menghambat asam arakhidonat dan collagen-ADP yang menginduksi agregasi. Selain itu, anetol menghambat trombin agar tidak terjadi induksi *clot reaction*. Dalam suatu penelitian terhadap tikus belanda (*guinea pig*) didapatkan bahwa anetol dalam Adas memiliki aktivitas antitrombotik yang aman (Badgujar *et al.*, 2014).

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definisi

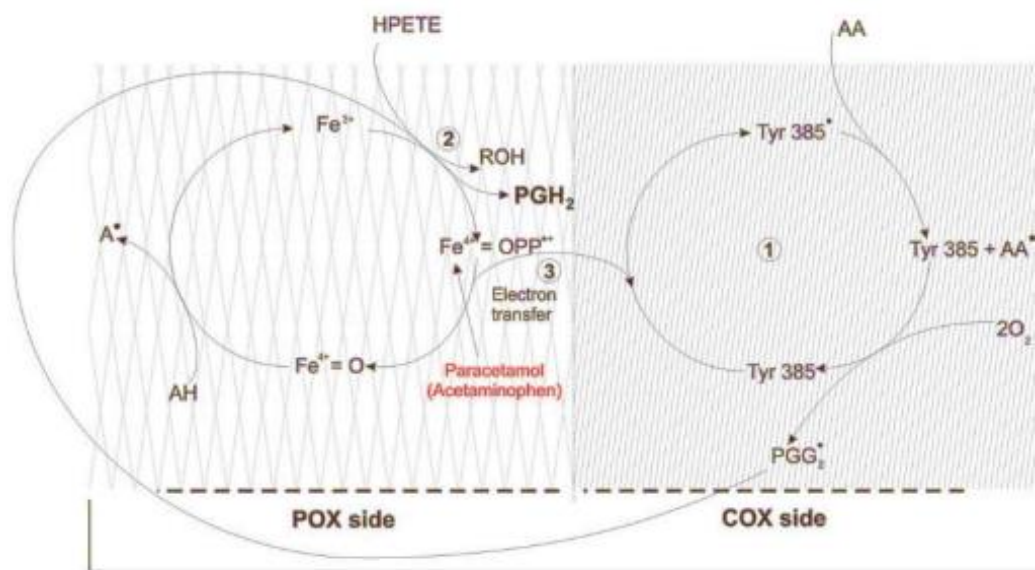
Parasetamol merupakan salah satu obat analgesik non-opioid yang sudah digunakan sejak tahun 1950, dan bisa digunakan sebagai obat antipiretik. Parasetamol atau disebut juga dengan asetaminofen sering digunakan untuk mengatasi keluhan – keluhan berupa demam dan nyeri. Obat ini banyak menjadi salah satu komponen dari obat nyeri kepala, demam, dan flu. Obat ini dijual secara bebas di banyak negara, termasuk Indonesia (Anonim, 2013).



Gambar 2.Struktur kimia Parasetamol (C₈H₉NO₂) (Moffat *et al.*, 2005)

2.2.2 Farmakodinamik

Sampai saat ini mekanisme analgesik parasetamol masih diperdebatkan. Hipotesis yang berlaku adalah bahwa parasetamol bertindak sebagai agen pereduksi yang menghambat tahap peroksidase sekunder yang terlibat dalam sintesis prostanoid oleh enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Enzim ini mengandung dua domain katalitik terpisah untuk mengubah asam arakidonat menjadi PGH₂, yaitu domain siklooksigenase (COX) yang menghasilkan peroksida intermediat yang tidak stabil (PGG₂) dan domain peroksidase (POX) yang mengubah PGG₂ menjadi Prostaglandin H₂ (PGH₂). Parasetamol bertindak sebagai inhibitor poten prostaglandin dengan mereduksi kation di radikal *ferryl protoporphyrin IX*. Hal ini berperan dalam mengurangi jumlah Tyr-385* (*: radikal) , sehingga oksidasi asam arakidonat menjadi PGG₂ berkurang. Efek parasetamol tidak terjadi di jaringan yang memiliki tingkat hidroperoksida lemak yang tinggi yang dapat mengoksidasi heme ke keadaan aktifnya kembali. Namun, parasetamol efektif menghambat sintesis prostanoid pada sel endotel vaskular dan neuron yang memiliki tingkat hidroperoksida lemak yang lemah, sehingga memberikan efek antipiretik dan analgesik (Handoko dan Kurniawan, 2018) .



Gambar 3. Sintesis Prostaglandin H (Nowak dan Jozwiak-bebenista, 2013)

2.2.3 Farmakokinetik

Parasetamol merupakan obat yang dapat diberikan salah satunya secara peroral. Absorpsi atau penyerapan dari obat ini bergantung dari laju pengosongan lambung, dan konsentrasi puncak di darahnya biasanya dalam 30 – 60 menit. Di dalam darah, parasetamol akan berikatan ke protein plasma. Di hati parasetamol akan mengalami metabolisme parsial oleh enzim – enzim mikrosom hati menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida, yang secara farmakologis inaktif. Metabolit minor *N*-asetil-*p*-benzokuinon sangat reaktif dan dalam dosis besar dapat bersifat toksis terhadap hepar dan renal. Kurang dari 5% parasetamol akan diekskresikan tanpa berubah. Waktu paruh asetaminofen adalah 2 – 3 jam dan relatif tidak dipengaruhi oleh fungsi ginjal (Katzung *et al.*, 2013).

2.2.4 Toksisitas

Dosis berlebihan dari parasetamol dapat menyebabkan kerusakan pada hati, ginjal dan otak. Dosis toksik parasetamol pada orang dewasa adalah 6 – 7 gram (Olson, 2004). Toksisitas parasetamol merupakan salah satu dari penyebab gagal hati akut. Menurut Febrinasari (2010), didapatkan bahwa parasetamol merupakan salah satu obat bebas terbanyak yang memiliki efek hepatotoksik. Penyakit gagal hati yang terjadi di Amerika utamanya disebabkan oleh parasetamol (Zulizar, 2013). Hepatoksisitas dapat terjadi pada dosis terapeutik. Hal ini dapat disebabkan karena defisiensi glutathione, dikarenakan nutrisi inadekuat, induksi enzim P450 oleh konsumsi alkohol berlebihan, atau penggunaan obat lain yang berlebihan (Sharma dan Mehta, 2014).

Parasetamol juga dapat menyebabkan efek terhadap fungsi renal, walaupun sedikit. Efek ini termasuk gagal ginjal akut, nekrosis tubular akut, tetapi hal ini biasanya diobservasi setelah penggunaan dosis berlebihan. Terdapat data yang menyatakan penggunaan sedang atau lama dapat meningkatkan resiko penyakit gagal ginjal. Mekanisme kerusakannya juga berhubungan dengan deplesi glutathione (Sharma dan Mehta, 2014).

2.3 Hepar

2.3.1 Anatomi Hepar

Hepar merupakan kelenjar yang memiliki ukuran terbesar dalam tubuh.

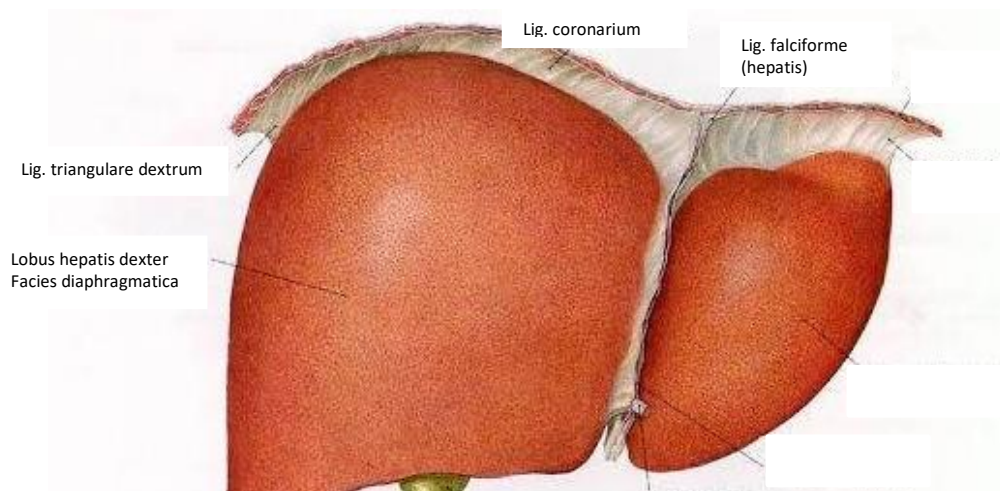
Hepar memiliki berat kira-kira 1500 g dan mencakup hampir 2,5% berat tubuh orang dewasa. Hepar terletak di hipokondrium kanan dan

epigastrium. Pada bayi hepar memiliki fungsi sebagai hematopoietik dan selain itu, hepar memiliki aktivitas metabolik. Hepar menyimpan glikogen dan menyekresikan empedu. Empedu akan berjalan awalnya dari *ductus hepaticus dexter dan sinister* yang bergabung membentuk *ductus hepaticus communis* dan menyatu dengan *ductus cysticus* membentuk *ductus biliaris*. Empedu memiliki tempat penyimpanan didalam vesica biliaris. Selain menjadi tempat penyimpanan, vesica biliaris akan memekatkan empedu dengan menagabsorbsi air dan garam (Moore *et al.*, 2013).

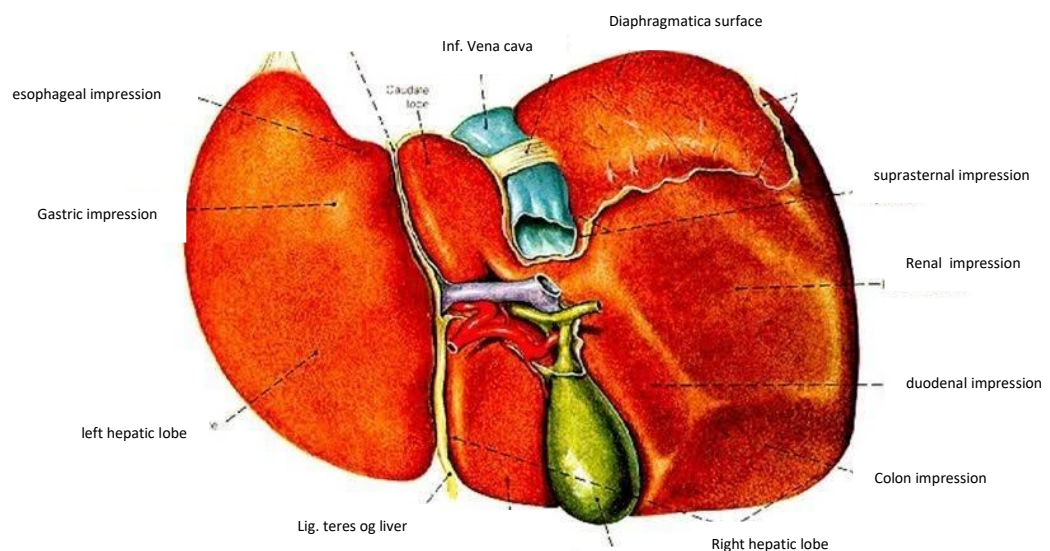
Hepar dibagi menjadi dua lobus, yaitu lobus dekstra dan lobus sinistra. Terdapat dua lobus yang sering disebut lobus tambahan, yaitu lobus kuadratus di anterior dan inferior serta lobus kaudatus di posterior dan superior. Lobus kaudatus sering menjadi “ekor” dalam bentuk prosessus papillaris yang memanjang. Prosessus kaudatus memanjang ke kanan, diantara inferior vena kava dan porta hepatis, yang menghubungkan lobus kaudatus dan lobus dekster (Moore *et al.*, 2013).

Hepar memiliki suplai darah ganda, yaitu satu arteri dan sumber vena dominan. *Arteria hepatica* yang bercabang dari *truncus coeliacus* dibagi menjadi arteri *hepatica communis* dan *arteri hepatica propia*. *Arteri hepatica* hanya membawa 20–25% darah ke hepar. Sedangkan, sisanya yaitu 75- 80% darah dibawa oleh vena porta. Vena porta membawa hampir semua zat gizi yang diabsorbsi oleh saluran pencernaan ke sinusoid hepar. Cabang – cabang dari *arteri hepatica* dan

vena porta akan memperdarahi bagian – bagian hepar. Setelah itu, *vena hepatica* yang dibentuk oleh penyatuan dari vena – vena yang sebaliknya mendrainase *vena centralis* di parenkim hepatic akan bermuara kedalam inferior vena kava tepat disebelah inferior diafragma (Moore *et al.*, 2013).



Gambar 5. Anatomi Anterior Hepar (Paulsen dan Waschke, 2013)



Gambar 6. Anatomi Posterior Hepar (Paulsen dan Waschke, 2013)

2.3.2 Fisiologi Hepar

Hepar adalah organ metabolik terbesar di dalam tubuh. Hepar dianggap sebagai pabrik biokimia utama didalam tubuh. Hepar melakukan berbagai macam fungsi, seperti melakukan proses metabolik, menyimpan glikogen dan besi, memproduksi protein fase akut yang penting dalam inflamasi, dan mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lainnya, dan juga fungsi-fungsi lainnya (Sherwood, 2014).

Senyawa asing yang masuk kedalam tubuh, seperti obat dapat memicu terjadinya respon biologik. Respon biologik ini tergantung dari konversi bahan yang diserap menjadi suatu metabolit aktif. Proses ini banyak terjadi di hati disebut sebagai metabolisme. Perubahan obat ini terjadi pada suatu tahap antara penyerapan obat ke dalam sirkulasi dan eliminasinya di ginjal. Reaksi-reaksi yang terjadi di hati ini digolongkan menjadi dua fase reaksi, yaitu reaksi fase I dan fase II(Katzung *et al.*, 2013).

Pada reaksi fase I obat induk akan diubah menjadi metabolit yang lebih polar dengan memunculkan suatu gugus fungsional. Hasil metabolit ini biasanya inaktif. Jika sudah cukup polar, metabolit fase I akan mudah diekskresikan. Namun, banyak hasil dari reaksi fase I tidak dieliminasi dengan cepat sehingga mengalami reaksi berikutnya dengan suatu substrat untuk membentuk konjugat yang sangat polar. Reaksi konjugasi ini merupakan reaksi fase II (Katzung *et al.*, 2013).

Metabolisme obat tidak selalu merupakan proses yang aman. Beberapa senyawa terbukti mengalami transformasi metabolik menjadi zat antara reaktif yang toksik untuk beberapa organ. Reaksi toksik ini dapat tidak terlihat ketika mekanisme detoksifikasi masih sanggup mengatasinya serta adanya ketersediaan ko-substrat detoksifikasi endogen. Namun, jika sumber-sumber ini terkuras, jalur toksik akan mendominasi dan menimbulkan toksisitas organ atau karsinogenesis. Salah satu contohnya adalah hepatotoksitas yang dikarenakan parasetamol (Katzung *et al.*, 2013).

2.4. Stres Oksidatif dan *Malondialdehid* (MDA)

2.4.1 Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas didalam tubuh. Stres oksidatif dapat disebabkan oleh kondisi berupa kurangnya antioksidan atau meningkatnya produksi radikal (Suarsana *et al.*, 2013). Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbital. Radikal bebas dibagi menjadi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) (Sinaga, 2016). *Reactive oxygen species* (ROS) adalah radikal bebas penyebab kerusakan biologis tersering. *Reactive oxygen species* (ROS) dibentuk oleh sel – sel organisme aerobik dan dapat menginisiasi reaksi autokatalitik. Molekul – molekul stabil didekat ROS akan diserang dan diambil elektronnya sehingga akan diubah menjadi radikal bebas.

Hal ini akan memulai suatu reaksi berantai dan menyebabkan kerusakan yang lebih luas. *Reactive oxygen species* (ROS) diproduksi secara alamiah didalam tubuh dan diseimbangkan dengan antioksidan jaringan. *Reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan didalam tubuh akan menyebabkan antioksidan tidak mampu dan memicu oksidasi yang berkontribusi terhadap kerusakan fungsional seluler. Kejadian inilah yang disebut dengan stres oksidatif (Zalukhu *et al.*, 2016)

Antioksidan adalah suatu senyawa kimia yang dalam kadar tertentu mampu menghambat atau memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi sehingga melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Radikal bebas sangat reaktif dan jika tidak diinaktifkan dapat merusak makromolekul pembentuk sel, yaitu protein, karbohidrat, lemak, dan asam nukelat. Antioksidan akan memberikan elektron (elektron donor) pada radikal bebas, sehingga mengurangi potensi radikal bebas dalam tubuh. Tubuh memiliki antioksidan endogen yang dapat melindungi tubuh dari radikal bebas. Namun, jika terjadi peningkatan radikal bebas akan dibutuhkan asupan antioksidan yaitu antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen dapat berupa alami ataupun sintetik. Namun, dikarenakan kemungkinan efek samping yang mungkin dari antioksidan sintetik, maka antioksidan alami dapat digunakan. (Sayuti dan Yenrina, 2015)

Flavonoid adalah senyawa yang termasuk senyawa fenolik yang dapat ditemukan dalam bahan-bahan alami. Senyawa fenolik mempunyai efek antioksidan sebagai pereduksi, penangkakan radikal bebas (*radical scavenger*), peredam terbentuknya oksigen singlet dan mendonor elektron (Karadeniz *et al.*, 2005)

2.4.2 Malondialdehid (MDA)

Pada membran sel terdapat asam arakhidonat yang merupakan asam lemak omega-6 tak jenuh ganda yang banyak mengandung ikatan metilen ganda yang dapat menjadi sumber atom hidrogen untuk radikal bebas. Proses oksidasi pada asam arakhidonat akan menghasilkan metabolit yaitu MDA (Singh *et al.*, 2014). Nilai normal MDA dengan menggunakan metode TBAR kolometri, yaitu 4 umol/L. Penggunaan metode spektrofotometri memiliki nilai normal MDA $1,04 \pm 0,43$ umol/L (Siswonoto, 2008)

Malondialdehid adalah substansi yang sudah banyak dikenal dan digunakan sebagai *biomarker* peroksidasi lipid dan stres oksidatif. Radikal bebas yang berlebihan akan cenderung berikatan dengan komponen sel berupa asam lemak tidak jenuh membran sel dan terjadi peroksidasi lipid yang menghasilkan MDA (Rahmawati *et al.*, 2018)

Malondialdehid (MDA) dijadikan sebagai tolak ukur lipid peroksidasi. Proses peroksidasi ini memiliki kontribusi terhadap kerusakan oksidatif DNA. Kerusakan pada DNA ini akan menyebabkan sel mengalami kerusakan. Tingkat peroksidasi lipid yang disebabkan oleh

radikal bebas dapat dilihat dari MDA yang menggambarkan kerusakan fosfolipid membran sel (Wahjuni, 2012).

2.5 Hewan Coba

Adapaun taksonomi hewan coba yang ingin digunakan adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Sub-filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Sub-kelas	: Placentalia
Orde	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur	: <i>Sprague dawley</i>

Suhu tubuh normal tikus berkisar 37,5 °C dan memiliki laju respirasi normal berkisar 210 tiap menit. Tikus relatif tidak begitu rentan terhadap infeksi dan sangat cerdas. Tikus pada umumnya tenang dan mudah ditangani. Tikus tidak begitu bersifat fotofobik seperti halnya mencit, dan kecenderungan untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Tikus ini dipilih karena memiliki metabolisme yang mirip dengan manusia (Suckow *et al.*, 2006)

2.6 Uji Pendahuluan

Uji pendahuluan adalah uji yang dilakukan sebelum uji lanjutan dengan tujuan mencari dosis awal yang sesuai untuk digunakan pada uji lanjutan.. Pada uji pendahuluan kelompok-kelompok hewan diberi dosis bertingkat yang diharapkan dapat memberikan efek toksik, jika dilakukan pada uji

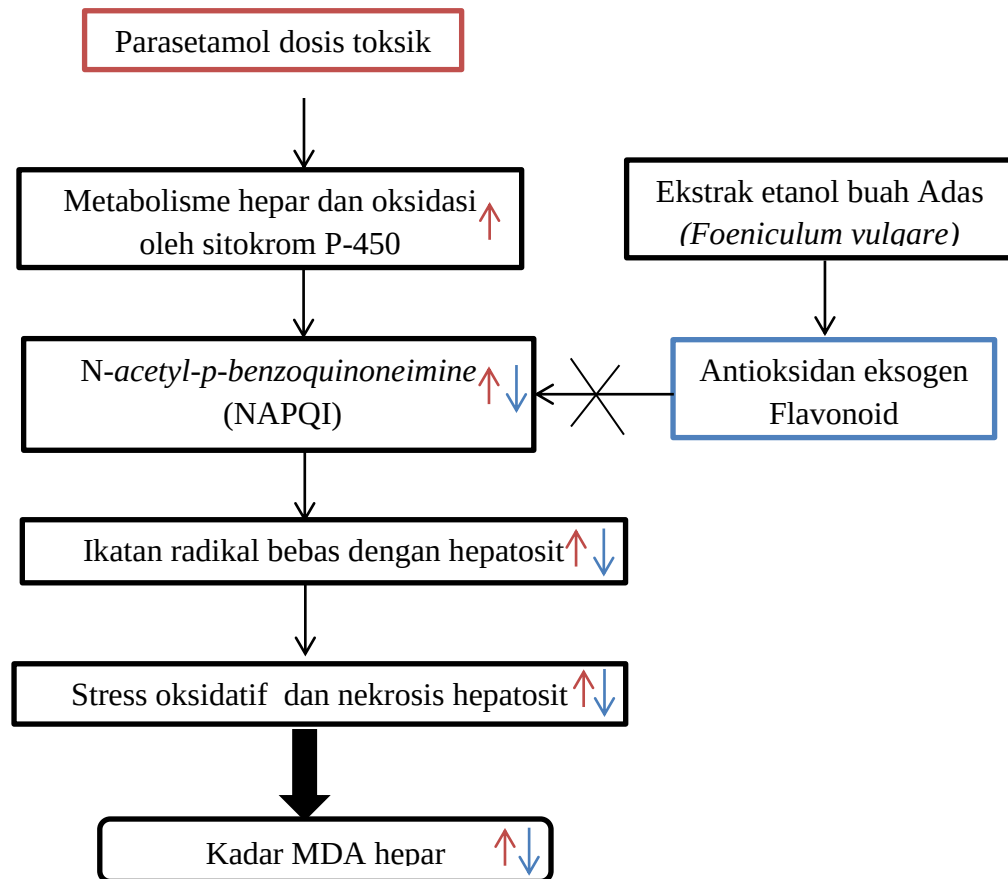
toksik. Setiap individu pada tiap-tiap kelompok tingkatan dosis diperhatikan (OECD, 2001). Dari tingkatan dosis-dosis yang digunakan, dosis yang menyebabkan perubahan tertinggi digunakan sebagai dosis acuan pada uji lanjutan. Dosis acuan akan diberikan dengan kelipatan $\frac{1}{2}$ -1-2 pada uji lanjutan (Arome dan Chinedu, 2014).

2.7 Kerangka Penelitian

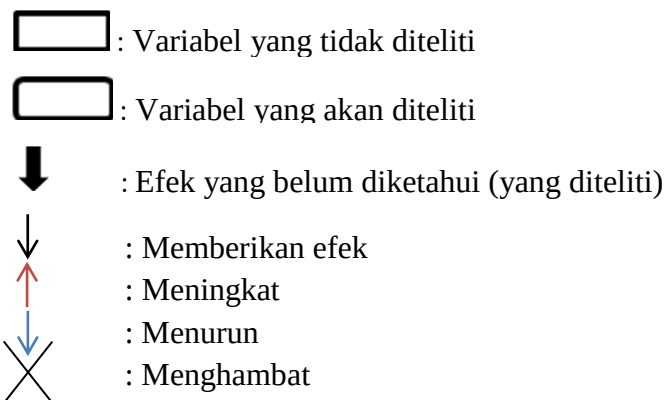
2.7.1 Kerangka Teori

Analgesik-antipiretik merupakan salah satu obat yang sering digunakan untuk pengobatan mandiri tanpa resep dari dokter (Yusrizal, 2014). Parasetamol adalah obat yang dimetabolisme di hepar dan sebagian kecil parasetamol akan di oksidasi oleh sitokrom P-450 menjadi radikal bebas NAPQI *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Metabolisme parasetamol di hepar akan membentuk NAPQI yang berlebihan. *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* yang berlebihan akan berikatan dengan hepatosit dan menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis hepatoseluler. Hal inilah yang menjadi dasar efek hepatotoksik parasetamol (Bunchorntavakul dan Reddy, 2013). Stres oksidatif yang terjadi didalam tubuh dapat dideteksi dengan biomarker malondialdehid (MDA) (Singh *et al.*, 2014). Antioksidan dapat menghambat atau memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi sehingga melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Namun, antioksidan endogen tidak dapat menghambat radikal bebas yang berlebih sehingga dibutuhkan antioksidan eksogen (Sayuti dan Yenrina, 2015). Tumbuhan Adas (*Foeniculum vulgare*) memiliki

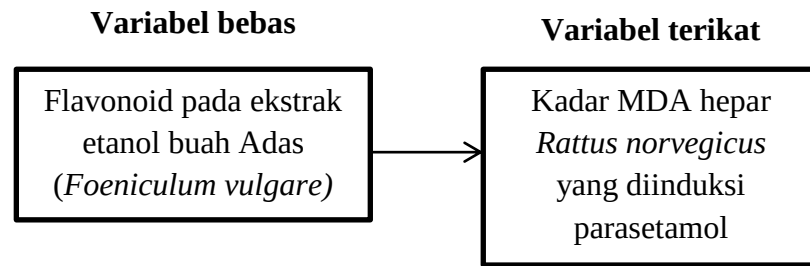
kandungan flavonoid yang mampu bertindak sebagai antioksidan terhadap radikal bebas yang dibentuk oleh parasetamol dosis toksik (Rather *et al.*, 2016). Kerangka teori terdapat pada bagan 1



Gambar 7. Kerangka Teori



2.7.2 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Pada tingkatan dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) tertinggi menyebabkan peningkatan MDA hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol lebih rendah.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Pengambilan data dilakukan di akhir penelitian setelah diberikan perlakuan lalu dibandingkan hasil pada kelompok yang diberi perlakuan dengan kelompok yang tidak diberi perlakuan.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 3 bulan, yakni terhitung dari bulan Oktober sampai Desember 2019.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* berusia 2-3 bulan dengan berat antara 200-300 gr. Dengan sampel berupa jaringan hati (hepar) tikus populasi yang telah diberikan parasetamol dosis toksik.

3.3.2 Kriteria Inklusi Populasi

- a. Tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague dawley*.
- b. Sehat (gerak aktif, rambut tidak kusam, rontok, atau botak).
- c. Memiliki berat badan 150-300 gr.
- d. Berusia sekitar 2-3 bulan.

3.3.3 Kriteria Eksklusi Populasi

Tikus mati sebelum mendapat perlakuan.

3.3.3 Kriteria Drop Out

- a. Tikus mati setelah mendapat perlakuan.
- b. Tikus tampak sakit setelah mendapat perlakuan.

3.3.4 Besar Sampel

Pada uji eksperimental rancangan acak lengkap, besar sampel penelitian yang digunakan ditentukan dengan menggunakan rumus Federer (Ratya, 2014).

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

dengan (t) adalah jumlah kelompok perlakuan dan (n) adalah jumlah ulangan pada masing-masing kelompok.

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

Pada uji eksperimental ini jumlah tikus yang dibutuhkan adalah 5 tikus untuk satu kelompok penelitian. Jumlah kelompok pada penelitian adalah 5 kelompok. Untuk mengatasi *drop out* maka dilakukan penambahan sampel dengan rumus :

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

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

n : Jumlah sampel berdasarkan estimasi

f : Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

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

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,55$$

$$N = 6$$

Jadi, keseluruhan sampel yang digunakan pada penelitian kali ini adalah 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang terbagi dalam 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor, yaitu:

- a. Kelompok kontrol negatif (K-): tikus diberi aquades dan pakan tanpa diinduksi parasetamol dan ekstrak buah adas selama 10 hari.

- b. Kelompok kontrol positif (K+): tikus diberi parasetamol 750 mg/kgBB peroral setiap 3 hari selama 10 hari menggunakan sonde lambung.
- c. Kelompok perlakuan 1 (P1): tikus diberi ekstrak buah ads dengan dosis 100 mg/kgBB/hari sebanyak satu kali sehari dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB peroral setiap 3 hari selama 10 hari secara peroral menggunakan sonde lambung.
- d. Kelompok perlakuan 2 (P2): tikus diberi ekstrak buah ads dengan dosis 200 mg/kgBB/hari sebanyak satu kali sehari dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB peroral setiap 3 hari selama 10 hari secara peroral menggunakan sonde lambung.
- e. Kelompok perlakuan 3 (P3): tikus diberi ekstrak buah ads dengan dosis 400 mg/kgBB/hari sebanyak satu kali sehari dengan induksi parasetamol 750 mg/kgBB peroral setiap 3 hari selama 10 hari secara peroral menggunakan sonde lambung.

3.4 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

3.4.1 Variabel penelitian

- a. Variabel terikat : Kadar MDA jaringan hepar tikus
- b. Variabel bebas : Flavonoid pada ekstrak etanol buah Adas
(*Foeniculum vulgare*)

3.4.2 Definisi Operasional

Untuk memudahkan pelaksanaan kegiatan penelitian dan penelitian tidak menjadi terlalu luas maka dibuat definisi operasional (tabel 1) sebagai berikut.

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Hasil Ukur	Skala
Dosis ekstrak etanol 96% buah adas (<i>Foeniculum vulgare</i>)	Dosis ekstrak etanol 96% buah adas yang diharapkan menimbulkan suatu efek antioksidan pada jaringan hepar tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan galur <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi parasetamol. Pengukuran dosis dengan menimbang ekstrak dan menghitung pengenceran. Dengan tingkatan dosis 0,5-1-2. Dosis yang digunakan adalah sebagai berikut : a. Kelompok P1: ½ kali Dosis efektif b. Kelompok P2: 1 kali Dosis efektif c. Kelompok P3: 2 kali Dosis efektif	½ kali dosis efektif, 1 kali dosis efektif, 2 kali dosis efektif	Kategorik
Kadar MDA	Jumlah biomarker stress oksidatif malondialdehid (MDA) jaringan hepar tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan galur <i>Sprague dawley</i> . Kadar MDA tiap kelompok diukur dan dibandingkan satu sama lain dengan kadar kelompok kontrol negatif sebagai patokan.	nmol/mL	Numerik

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan adalah mortar, pestle, Beaker glass, pot, neraca, sonde lambung, alat bedah minor, alat sentrifugasi, blender, kertas saring, *rotatory evaporator*, microtube ukuran 2 ml, vorteks, *micropestle*, micropipet, microtip biru, spektrofotometer, *freezer*,

waterbath, aluminium foil, spuit, gelas ukur, kandang, sekam, tempat minum dan makanan tikus.

3.5.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* jantan, akuades, Ekstrak etanol 96% buah adas (*Foeniculum vulgare*), parasetamol, ether, larutan asam trikloroasetat (TCA) 20%, larutan asam tiobarbiturat (TBA) 0,67%, larutan standar tetraetoksipropan (TEP) 1:80.000, larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) 0,1 M.

3.6 Prosedur Penelitian

Penelitian diawali dengan uji pendahuluan yang bertujuan untuk mengukur apakah dosis maksimum yang digunakan memberikan efek antioksidan yang bermakna dan dapat digunakan sebagai dosis acuan pada uji lanjutan. Ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) diberikan dengan menggunakan 0,5-1-2 kali dosis selama 10 hari, yakni 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB. Hasil yang diharapkan adalah adanya hasil yang bermakna dari variasi dosis tersebut yang dapat dijadikan sebagai acuan dosis untuk penelitian selanjutnya.

3.6.1 Aklimitasi dan Pemeliharaan Hewan Coba

Aklimatisasi hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang berusia 2-3 bulan dengan berat antara 200-300 gr selama 7 hari untuk beradaptasi di tempat pemeliharaan yang baru dengan menyeragamkan cara hidup dan makanannya sebelum dilakukan percobaan. Tikus ditempatkan dalam kandang

plastik dengan tutup terbuat dari kawat ram dan dialasi sekam, makanan tikus berupa pelet. Pemberian makanan dan minuman diberikan *ad libitum*. Lingkungan kandang dibuat agar tidak lembab, suhu kandang dijaga sekitar 25⁰C, dan ada pertukaran gelap dan terang setiap 12 jam. Masing-masing kelompok tikus diletakkan dalam kandang tersendiri dan dijaga sedemikian rupa sehingga tidak saling berinteraksi. Kesehatan tikus dipantau setiap hari (Ratya , 2014).

3.6.2 Pemberian Ekstrak Buah Adas (*Foeniculum vulgare*)

Ekstrak buah adas dibuat di Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Lampung. Mulanya, 500 gr buah adas dicuci bersih dan dijemur dibawah panas matahari hingga kering. Setelah itu, haluskan buah adas sampai menjadi serbuk menggunakan blender. Selanjutnya serbuk dimaserasi dengan 2L etanol, disarung, lalu diambil filtratnya. Hasil dari penyaringan dimasukan kedalam *rotatory evaporator* dengan suhu 40⁰C untuk menguapkan bahan pelarut ekstrak, sehingga didapatkan larutan aktif yang pekat, coklat, dengan bau khas aromatik. Larutan ini kemudian diencerkan dengan akuades untuk mendapatkan konsentrasi yang diinginkan 96%.

Penentuan dosis ekstrak etanol buah adas berdasarkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan aktivitas hepatoprotektif oleh adas pada dosis 200 mg/KgBB (El-Baz *et al.*, 2014). Dengan

menggunakan ketentuan tingkatan dosis $\frac{1}{2}$ dosis, 1 kali dosis, dan 2 kali dosis, maka didapatkan dosis adas yaitu 100 mg/kgBB, 200 mg/KgBB, dan 400 mg/kgBB.

3.6.3 Induksi Kerusakan Hepar dengan Parasetamol

Setelah 7 hari aklimatisasi hewan coba, *Rattus norvegicus* diberikan parasetamol dengan dosis berdasarkan penelitian Ahmed Khan (2015) dosis parasetamol 750 mg/kg selama 10 hari menyebabkan hepatotoksitas. Dosis parasetamol yang akan digunakan dalam penelitian ini, yaitu 750 mg/kgbb peroral setiap tiga hari selama 10 hari.

3.6.4 Terminasi Hewan Coba

Terminasi dilakukan setelah perlakuan hewan coba selama 17 hari. Tikus dianestesi menggunakan ketamine:xylazine dosis 75-100mg/kg : 5-10 mg/kg secara intraperitoneal. Setelah dianestesi, hewan coba diterminasi dengan metode *cervical dislocation*. *Cervical dislocation* dapat diterapkan untuk terminasi hewan coba dengan berat < 200 g (Leary *et al.*, 2013).

3.6.5 Penyimpanan Organ

Hepar hewan coba diambil setelah dilakukan terminasi. Pembuatan homogenat hepar dilakukan segera setelah terminasi untuk mengurangi kemungkinan bias kadar MDA yang akan diteliti.

3.6.6 Pembuatan Homogenat Jaringan Hepar

Hepar hewan coba diambil sebanyak 100 mg dan ditempatkan dalam tabung. Tambahkan ke dalamnya sebanyak 0,5 ml *phosphate buffer saline* (PBS) 0,1 M pH 7,4. Campuran kemudian divorteks dan dilumatkan hingga homogen. Tambahkan lagi sebanyak 0,5 ml PBS 0,1 M pH 7,4 hingga volume campuran mencapai 1 ml. Selanjutnya, campuran disentrifugasi dengan kecepatan 5000 rpm selama 10 menit. Ambil supernatan dan masukkan ke dalam tabung biru. Supernatan dapat disimpan pada suhu -200 celcius.

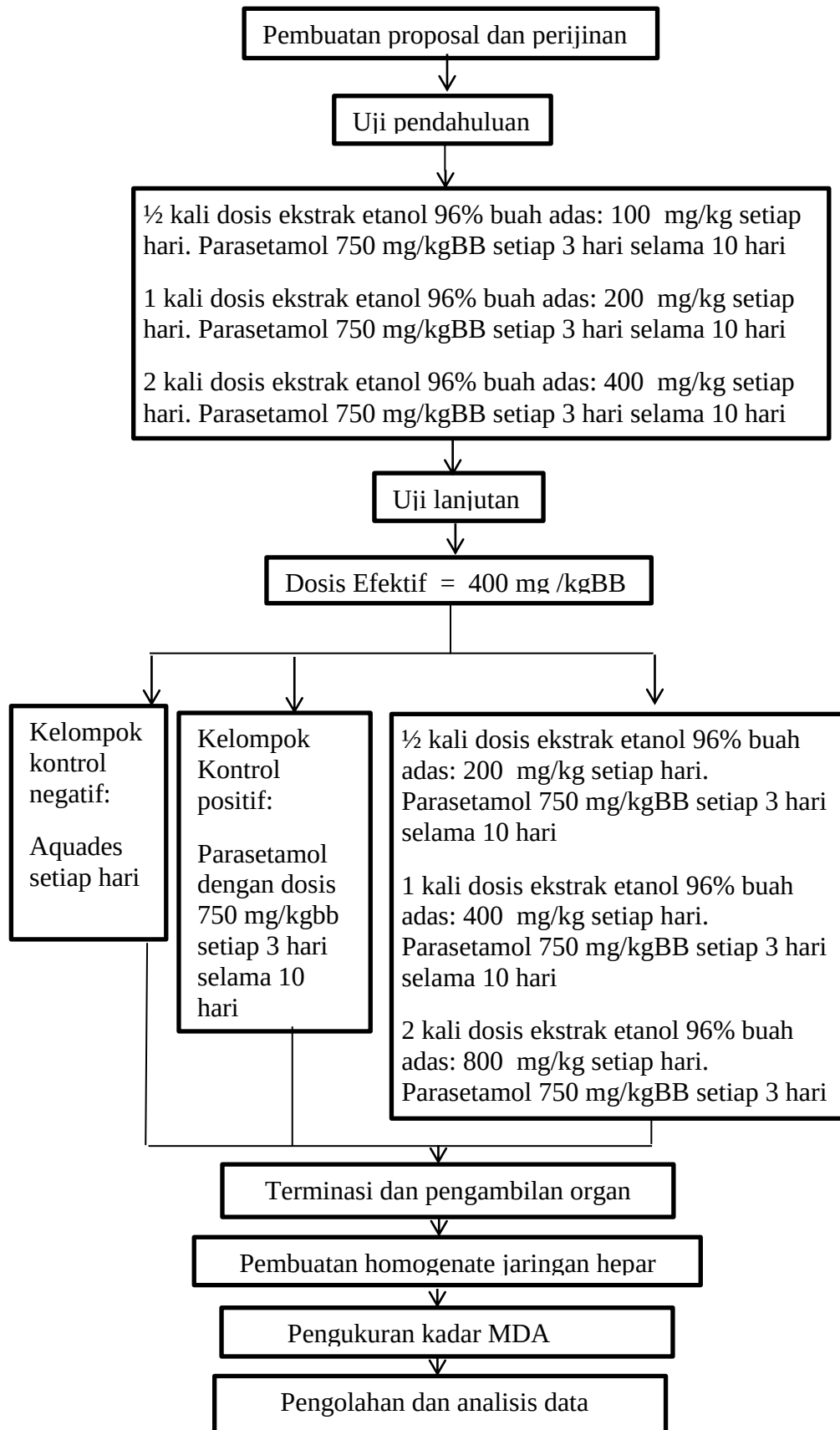
3.6.7 Pemeriksaan Kadar MDA

Pengukuran kadar MDA akan dilakukan sesuai dengan metode Wills. Langkah pertama adalah pembuatan larutan standar yang akan dibaca pada elektrofotometer untuk mengetahui kurva standar. Larutan standar dibuat melalui pengenceran tetraetoksipropan (TEP) 1:80.000 dengan akuades sebanyak 400 µl lalu ditambahkan larutan trikloroasetat (TCA) 20% sebanyak 200 µl. Campuran ini divortex hingga homogen dan disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit. Supernatan kemudian diambil dan dipindahkan ke dalam tabung lain. Tambahkan larutan asam tiobarbiturat (TBA) 0,67% sebanyak 400 µl. Selanjutnya, inkubasi pada penangas air 95°C selama 10 menit lalu dinginkan selama 5 menit. Baca larutan tersebut pada panjang gelombang 530 nm.

Setelah membaca larutan standar, barulah dilakukan pengukuran MDA kelompok-kelompok penelitian. Ambil ke dalam tabung sebanyak 200µl supernatan ditambahkan 200 µl akuades dan 200 µl larutan TCA 20%. Campuran divorteks hingga homogen dan disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit. Supernatan diambil dan dipindahkan ke dalam tabung baru. Tambahkan 400 µl larutan TBA 0,67%. Selanjutnya, inkubasi pada penangas air 95°C selama 10 menit lalu dinginkan hingga suhu ruang selama 5 menit. Baca larutan hasil pada panjang gelombang 530 nm (Ratya, 2014).

3.7 Diagram Alur

Penelitian ini menggunakan hewan coba sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Hewan coba diaklimatisasi selama 7 hari dan diberi perlakuan selama 10 hari. Hewan coba diterminasi pada hari ke-11 dan diambil heparnya untuk dilakukan prosedur pemeriksaan kadar MDA.



Bagan 1. Alur Penelitian

3.8 Pengolahan Data dan Analisis Data

Analisis statistik pada penelitian ini menggunakan analisis univariat pada suatu program statistik untuk menilai normalitas dan homogenitas data dan juga menggunakan analisis bivariat untuk menilai tingkat perbedaan antara variabel independen dan dependen.

- a. Analisis univariat dilakukan untuk menilai apakah data yang didapat memiliki distribusi normal atau tidak. Analisis univariat yang digunakan adalah uji normalitas Shapiro-Wilk dikarenakan jumlah sampel kurang dari 50.
- b. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji parametrik One Way ANOVA apabila varians data berdistribusi normal dan homogen. Namun, apabila distribusi data tidak normal dan tidak homogen dilanjutkan dengan analisis non-parametrik Kruskal-Wallis.
- c. Jika pada uji One Way ANOVA memberikan hasil $p < 0,05$ (hipotesis dianggap diterima), akan dilakukan dengan analisis post-hoc untuk menilai kebermaknaan antar kelompok. Apabila pada uji Kruskal-Wallis menunjukkan kebermaknaan, dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

3.8 Etika Penelitian

Ethical Clearance penelitian ini akan didapat dari Komisi Etika Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan akan mengajukan etical approval ke Komisi Etika Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pada proses penelitian, penulis memperhatikan protocol 3R sebagai dasar etika dalam penelitian yang meliputi :

1. *Replacement* (menggantikan), ialah keperluan untuk membuktikan suatu hipotesis, bila diperlukan penggunaan hewan coba maka menggunakan hewan yang paling rendah tingkatannya dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain.
2. *Reduction* (pengurangan), ialah mengembangkan strategi penggunaan hewan dalam jumlah yang lebih sedikit untuk menghasilkan data yang optimal yang diharapkan dari penelitian. Dalam penelitian ini sampel dihitung berdasarkan rumus Federer, yaitu $(t-1)(n-1) \geq 15$, dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan
3. *Refinement* (memperhalus), ialah upaya memodifikasi didalam manajemen pemeliharaan atau prosedur tindakan penelitian sedemikian rupa sehingga dapat meningkatkan kesejahteraan hewan atau mengurangi atau menghilangkan rasa sakit dan stres pada hewan coba

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) terhadap malondialdehid (MDA) hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.
2. Pada tingkatan dosis ekstrak etanol buah adas (*Foeniculum vulgare*) tertinggi tidak memiliki bermaknaan dalam peningkatan MDA hepar tikus (*Rattus norvegicus*) jalur *Sprague dawley* yang diinduksi parasetamol lebih rendah.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan peneliti dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1 Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai efek dari buah adas yang lain terhadap kesehatan
- 2 Peneliti lain disarankan untuk meneliti lebih lanjut dengan jangka waktu lebih lama terkait pemberian ekstrak buah adas terhadap kadar MDA hepar tikus yang diinduksi parasetamol
- 3 Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber bagi peneliti lain dalam meneliti lebih lanjut manfaat dari buah adas.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdoli M. 2014. Advance in applied agricultural science. AAAS Journal. 2(2):1–7.
- Anonim. 2013. Peranan paracetamol infus dalam tata laksana nyeri pascaoperasi. Jurnal Cermin Dunia Kedokteran. 40(11): 872–873.
- Arome D, Chinedu E. 2014. The importance of toxicity testing. Int JPharm Bio sci. 4:146–8.
- Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. 2014. *Foeniculum vulgare* mill: A review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. BioMed Research Internasional
- Bermawie N, Ajijah N, Rostiana O. 2017. Karakteristik morfologi dan mutu adas (*Foeniculum vulgare* MILL). Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat.
- Bukhari SB, Iqbal S, Bhanger MI. 2007. Antioxidant potential of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.). J Indian Chem. Soc. 84:948–9.
- Bunchorntavakul C, dan Reddy, K. 2013. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 17:587–607.
- Christova-Bagdassarian VL, Bagdassarian KS, dan Atanassova MS. 2013 phenolic profile, antioxidant and antibacterial activities from the Apiaceae family (dry seeds) bio active compounds screening view project oncology and public health view project. Mintage journal of Pharmaceutical & Medical Sciences Apiaceae. 2(4):26–31.
- El-Baz F, Salama ZA, Abdel-Baky HA, Gaafar AA. 2014. Hepatoprotective effect of sweet fennel (*Foeniculum vulgare* L) methanol extract against carbon tetrachloride induced liver injury in rats. Int. J. Pharm. Res. 25(2):194–201.
- Febrinasari RP. 2010. Peningkatan Transaminase serum yang berkaitan dengan kadar isoniazid dan rifampisin dalam serum penderita tuberkulosis paru yang mendapat obat anti tuberkulosis dosis tetap di Yogyakarta. Universitas Gadjah Mada
- Fitriana IN. 2013. Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun Adas (*Foeniculum vulgare* Mill.) TERHADAP *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 dan

Escherichia coli ATCC 11229 secara in vitro.

- Hafsari A, Cahyanto T, Sujarwo T, Lestari RI. 2015. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun beluntas (*pluchea indica* (L.) less) terhadap *Propionibacterium acnes* penyebab jerawat. Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Gunung Djati. 9(1):141–61.
- Handoko EA, Kurniawan SN. 2018. Mekanisme molekular analgesik (molecular mechanism of analgesic). Malang: UB Media.
- Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. 2012. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int.* 32:8-20
- Karadeniz F, Burdurlu HS, Koca N, Soyer Y. 2005. Antioxidant activity of selected fruits and vegetables grown in Turkey. *Turk Agri and Forest.* 89:297–303.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: EGC.
- Khan M, Musharaf S, 2015. *Foeniculum vulgare* mill. a medicinal herb open access.
- Khan MA, Gupta A, Kumar S, Ahmad S, Sastry JLN. 2015. Hepatoprotective activity of a new polyherbal formulation against paracetamol and D-galactosamine induced hepatic toxicity. *J Pharm Bioallied Sci.* 7(4) : 246-9.
- Lambara IP. 2018. Efektivitas ekstrak etanol buah adas (*foeniculum vulgare*) terhadap daya hambat *Propionibacterium acnes*. [Skripsi]. Lampung: Universitas Lampung.
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. 2015. Acetaminophen hepatotoxicity: an updates review. *Archives of Toxicology.* 89(2): 193-9
- Mannaa F, Ibrahim NA, Ibrahim SS, Abdel-Wahhab KG, Hassan NS, Mohammed SG. 2015. Preventive role of chamomile flowers and fennel seeds extracts against liver injury and oxidative stress induced by an immunosuppressant drug in rats. *Hepatoma Research*, 1(3):125–35.
- Mita SR dan Husni P. 2017. Pemberian pemahaman mengenai penggunaan obat analgesik secara rasional pada masyarakat di Arjasari Kabupaten Bandung. *Dharmakarya.* 6(3):193–5.
- Moffat A, Osselton M, Widdop B. 2005. *Clarke's analysis of drug and poisons*. Ed 3. London: Pharmaceutical Press.

- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, Moore ME. 2013. Anatomi berorientasi Klinis. 5th edn. Edit oleh Syamsir HM dan Astikawati R. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Nowak JZ dan Jozwiak-bebenista M. 2013. Paracetamol phenomenon : unprecetended worldwide popularity vs . toxic effects. *Military Pharmacy and Medicine*. 6(4):1–16.
- OECD. 2001. Guidelines for Testing of chemicals. 401, 407–8.
- Olson K. 2004. Poisoning & drug overdose. Ed 5. USA: McGraw Hill Companies, Inc.
- Paulsen F, Waschke J 2013. Sobotta atlas anatomi manusia : anatomi umum dan muskuloskeletal. Penerjemah: Brahm U. Jakarta:EGC
- Rahmawati N, Sugiyanti, Sakinah EN. 2018. Pengaruh pemberian cuka apel ' a ' terhadap kadar mda hepar tikus wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik. *Pustaka Kesehatan*. 6(2):272–277.
- Rather MA, Dar BA, Sofi SN, Bhat BA. 2016 'Foeniculum vulgare: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety', *Arabian Journal of Chemistry*. King Saud University. doi: 10.1016/j.arabjc.2012.04.011.
- Ratya A. 2014. Pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak (*annona muricata* l.) terhadap kadar malondialdehid pada jaringan hati tikus putih yang diinduksi.
- Sayuti K, Yenrina R. 2015. Antioksidan alami dan sintetis. Andalas University Press.
- Sharma CV, Mehta V. 2014. Paracetamol: Mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 14(4):153–8.
- Shaw W. 2013. Evidence that increased acetaminophen use in genetically vulnerable children appears to be a major cause of the epidemics of autism, attention deficit with hyperactivity, and asthma. *Journal of Restorative Medicine*, 2(1):14–29.
- Sherwood L. 2014. Fisiologi Manusia dari Sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC.
- Simanjuntak K. 2012. Peran antioksidan flavonoid dalam meningkatkan kesehatan. *Bina Widya*, 23(3):135-40.
- Sinaga FA. 2016. Stress oksidatif dan status antioksidan pada aktivitas fisik maksimal. *Generasi Kampus*, 9(2):176–189.

- Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Kaur R. 2014. Review article use of malondialdehyde as a biomarker for assesing oxidative stress in different disease pathologis : a review. *Iran J Public Health*, 43(3):7–16.
- Siswonoto S. 2008. Hubungan kadar malondialdehid plasma dnegan klinis stroke iskemik akut. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Suarsana I, Wresdiyati T, Suprayogi A. 2013. Respon stres oksidatif dan pemberian isoflavon terhadap aktivitas enzim superoksida dismutase dan peroksidasi lipid pada hati tikus. *Jitv*. 18(2):146–152.
- Suckow M, Weisbroth S, Franklin CL. 2006 *The laboratory rat*. Ed 2. San Diego: Elsevier.
- Suhendra L, Arnata IW. 2009. Potensi aktivitas antioksidan biji adas (*foeniculum vulgare mill*) sebagai penangkap radikal bebas. *Agrotekno*. 15(2): 66–71.
- Sukohar, A. et al. 2015 ‘Effectiveness of Pepaya Leaf (*Carica papaya linn*) ethanol extract as larvacide for *Aedes aegyptii* instar III’, *J Majority*, 4(5), pp. 76–84.
- Suteja I, Rita W, Gunawan I. 2016. Identifikasi dan uji aktivitas senyawa flavonoid dari ekstrak daun trembesi (*Albizia saman*(Jacq.) Merr) sebagai Antibakteri *Escherichia coli*, *Jurnal Kimia*, 10(1):141–8.
- Wahjuni S. 2012. Monograf Malondialdehid. Denpasar: Udayana University Pres.
- Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. 2016. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 4(2):131–142.
- Yusrizal. 2015. Gambaran penggunaan obat dalam upaya swamedikasi pada pengunjung apotek pandan kecamatan jati agung kabupaten lampung selatan tahun 2014 (the picture of medication use in an effort swamedikasi on visitors pharmacies pandan districts jati agung regency south). *Jurnal Analisis Kesehatan*.4(2): 446–9.
- Zalukhu M L, Phyma AR, Pinzon RT. 2016. Proses menua, stres oksidatif, dan peran antioksidan. *Jurnal Cermin Dunia Kedokteran*. 43(10): 733–736.
- Zulizar AA. 2013. Pengaruh parasetamol dosis analgesik terhadap kadar serum glutamat oksaloasetat transaminase tikus wistar jantan. *Jurnal Media Medika Muda*. Universitas Diponegoro.