

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG  
BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP KADAR SERUM  
ENZIM GAMMA-GT TIKUS PUTIH JANTAN  
(*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague-Dawley*  
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**ANGGIT ANINDYAGUNA**

**1918011063**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG  
BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP KADAR SERUM  
ENZIM GAMMA-GT TIKUS PUTIH JANTAN  
(*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague-Dawley*  
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh

**ANGGIT ANINDYAGUNA**

Skripsi

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

Pada

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



**JURUSAN KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2022**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP KADAR SERUM ENZIM GAMMA-GT TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague-Dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama Mahasiswa : **Anggit Anindyaguna**

No. Pokok Mahasiswa : **1918011063**

Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**



**Pembimbing 1**

**Pembimbing 2**

  
**Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed.**  
NIP. 198307132008121003

  
**dr. Dwi Indria Anggraini, M. Sc., Sp. KK.**  
NIP. 198110242006042003

**MENGETAHUI**  
Dekan Fakultas Kedokteran

  
**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M, M.Kes.**  
NIP. 19720528199702200



**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua**

**: Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed.**



**Sekretaris**

**: dr. Dwi Indria Anggraini, M. Sc., Sp. KK.**

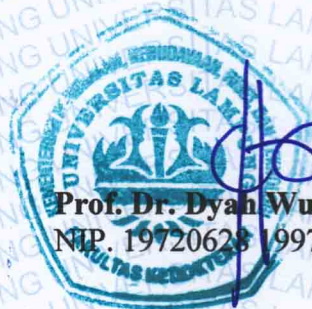


**Penguji**

**Bukan Pembimbing : dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M. Farm.**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Prof. Dr. Dyah Wulan S. R. W., S.K.M., M.Kes.**

**NIP. 19720628 199702 2 001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 19 Desember 2022**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP KADAR SERUM ENZIM GAMMA-GT TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague-Dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

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

Bandar Lampung, 30 Desember 2022

Pembuat Pernyataan



Anggit Anindyaguna

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Kulon Progo pada tanggal 7 Agustus 1999, sebagai anak kelima dari 5 bersaudara dari Bapak Bambang Subekti, M.A. dan Ibu Mawarti A.Ma.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) diselesaikan di TK Negeri Pembina Wates, Kulon Progo pada tahun 2006, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri Percobaan 4 Wates, Kulon Progo pada tahun 2012, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 5 Yogyakarta pada tahun 2015, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 5 Yogyakarta pada tahun 2018. Selama menjadi pelajar, penulis mengikuti ekstrakurikuler Palang Merah Remaja (PMR), Karya Ilmiah Remaja (KIR), dan Kelas OSN Biologi.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, penulis mengikuti organisasi FSI Ibnu Sina.

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَلْتَمِسُ فِيهِ عِلْمًا سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ بِهِ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ

**“Barangsiapa menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah akan memudahkan baginya jalan menuju surga.”**

(HR. Muslim no. 2699)

**“ Sebuah persembahan kecil nan sederhana dari si ragil  
untuk Ibuk, Ibuk, Ibuk, Bapak, Mbak Audi, Mbak Dita,  
Mas Kodar, Mbak Lut ”**

Segala rasa syukur bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah memberikan nikmat, hidayah, kasih sayang-Nya, serta kedua orang tua, keluarga besar dan sahabat yang telah mendukung, memberikan doa, dan motivasi selama ini

Alhamdulillah jaza kumullahu khoiroh, Terima kasih banyak, atas doa dan dukungannya selama ini. Alhamdulillah jaza kumullahu khoiroh, Terima kasih banyak atas semua pengorbanan yang telah dilakukan yang tak dapat dibalas satu persatu.

## SANWACANA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil'alamin. Segala puji bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam yang telah memberikan segala nikmat, petunjuk dan kasih sayang sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi penulis dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Kadar Serum Enzim Gamma-GT Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague-Dawley* Yang Diinduksi Parasetamol” ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapat banyak saran, bimbingan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Maka dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang selalu memberikan rahmat, nikmat dan kasih sayang-Nya kepada penulis;
2. Dr. Mohammad Sofwan Effendi, M. Ed. selaku PLT Rektor Universitas Lampung;
3. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;



4. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed., selaku Pembimbing I atas kesediaannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
5. dr. Dwi Indria Anggraini, M. Sc., Sp. KK., selaku Pembimbing II atas kesediaannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
6. dr. Rasmi Zakiah Oktarlina, M. Farm. selaku Pembahas atas kesediaannya dalam memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasehat, motivasi, dan bantuan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
7. Orangtua tersayang Ibuk Mawarti yang selalu melantunkan doa dalam setiap senjanya menunggu waktu berbuka puasa, Bapak Bambang Subekti yang selalu mendoakan di tiap sepertiga malam sujudnya. Semoga Alloh selalu melimpahkan rezeki, Panjang umur, dan Kesehatan yang barokah.
8. Mbak Audi, Mbak Dita, Mas Kodar, Lut yang selalu memberikan support, tambahan sange, dan kritik saran yang membangun. Sehat Panjang umur selalu untuk sodara-sodaraku tersayang.
9. Mbak terkenthel Lut yang selalu memberikan support, menemani dalam setiap langkahku di perantauan walaupun hanya via whatsapp.
10. Keponakan-keponakan tersayangku Mas Varo, Mas Ata, Mbak Thara, Mbak Shima, Dek Batsya yang selalu menghibur via video call
11. Sahabat sejawat dunia akhirat Ghina dan Hasri, yang selalu mau direpotkan dalam menjalani kehidupan kampus di FK Unila.
12. Teman teman chill ku Takhfa, Talitha, Dinni yang selalu menemani pahit getir hujan badai angin ribut halilintar di FK Unila
13. Sahabat Tikus Sakit Hati Fathurrzz si paling LP, Sulam, Kak Farah terima kasih kerjasamanya dalam menjalani penelitian ini. Kita semua hebat.
14. Pasukan bakau Chill Takhfa, Fathurrz, Pakde Sulam, Innak, Mom Dea, Umi Delisa terima kasih sudah membersamai dalam merawat tikus dan menjelajahi Lampung Timur bersama.
15. Bu Nuriyah selaku laboran Biologi Molekuler, Biokimia, dan Fisiologi FK Unila yang sudah sangat membantu dalam penelitian ini.

16. Bapak Andri Hadinata selaku bagian Lab Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin karena sudah sangat membantu peneliti dalam pemeriksaan enzim Gamma-GT.
17. Pak Kalyadi selaku penjaga *animal house* yang selalu membantu kami dalam melakukan perlakuan dan membimbing kami sejak kami membesarkan tikus hingga terminasi hewan coba.
18. Seluruh Staf Akademik, Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman yang sudah dibagikan selama ini untuk memperkaya ilmu dan menambah wawasan penulis.
19. Keluarga besar L19AMENTUM atas kebersamaannya selama masa pre-klinik ini. Semoga kita semua bisa menjadi dokter yang baik suatu hari nanti. Aamiin
20. Semua yang turut serta dalam membantu dan terlibat dalam pelaksanaan penelitian skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Bandar Lampung,  
Penulis

Anggit Anindyaguna

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ETHANOL EXTRACT OF MANGROVE BARK (*Rhizophora apiculata*) ON SERUM LEVELS GAMMA-GT ENZYME WHITE MALE RATS (*Rattus norvegicus*) *Sprague-Dawley* STRAIN WITH PARACETAMOL INDUCED

By

ANGGIT ANINDYAGUNA

**Background :** *Rhizophora apiculata* has many antioxidant compounds tannins, flavonoids, terpenoids, and saponins. The antioxidant content in *Rhizophora apiculata* has a hepatoprotective effect on rats induced by paracetamol.

**Method :** The study used a post-test only control group design on 30 rats divided into six groups. The normal group (KN) was only given standard feed. The other group were induced by paracetamol 500 mg/kgBW for 16 days, K- was only given paracetamol, K+ was given *Curcuma xanthorrhiza* syrup, group P1 was given *Rhizophora apiculata* extract at a dose of 14 mg/kg, group P2 was given *Rhizophora apiculata* extract at a dose of 28 mg/kgBW, the P3 group was given *Rhizophora apiculata* extract at a dose of 56 mg/kgBW. Then the rats were terminated on day 17 and blood samples were taken to check the Gamma-GT enzyme. Data were analyzed using Saphiro Wilk normality test, followed by the Kruskal Wallis non-parametric test and the Post Hoc Mann-Whitney test.

**Results:** The mean levels of the Gamma-GT enzyme in the normal KN group (3.2 U/L), K+ positive group (3.6 U/L), K- negative group (5.4 U/L), P1 group (4.2 U/L), group P2 (4.4 U/L), group P3 (2.4 U/L). The results of the Saphiro Wilk normality and Levene homogeneity tests were not normally distributed. In the Kruskal Wallis test, the p-value = 0.003.

**Conclusion :** Giving ethanol extract of mangrove bark *Rhizophora apiculata* can prevent the increase in levels of the enzyme Gamma-GT rats induced by paracetamol at a dose of 56 mg/kg BW.

**Keywords :** Antioxidant, Hepatoprotective, *Rhizophora apiculata*.

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP KADAR SERUM ENZIM GAMMA-GT TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague-Dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

ANGGIT ANINDYAGUNA

**Latar Belakang :** *Rhizophora apiculata* memiliki banyak senyawa antioksidan tanin, flavonoid, terpenoid, saponin. Kandungan antioksidan yang terkandung dalam *Rhizophora apiculata* memiliki efek hepatoprotektif pada tikus yang diinduksi parasetamol.

**Metode :** Penelitian menggunakan *post test only control group design* pada 30 tikus yang terbagi menjadi 6 kelompok. Kelompok normal (KN) hanya diberikan pakan standar. Kelompok lainnya diberikan induksi parasetamol 500 mg/kgBB selama 16 hari, K- hanya diberi induksi parasetamol, K+ diberikan sirup *Curcuma xanthorrhiza*, kelompok P1 diberikan ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 14 mg/kgBB, kelompok P2 diberikan ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 28 mg/kgBB, kelompok P3 diberikan ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB. Tikus kemudian di terminasi pada hari ke 17 kemudian dilakukan pengambilan sampel darah dan pemeriksaan enzim Gamma-GT. Data di analisis menggunakan uji normalitas *Saphiro Wilk* dilanjutkan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dan uji *Post Hoc Mann Whitney*.

**Hasil :** Rerata kadar enzim Gamma-GT pada kelompok normal KN (3,2 U/L), kelompok positif K+ (3,6 U/L), kelompok negatif K- ( 5,4 U/L), Kelompok P1 (4,2 U/L), kelompok P2 (4,4 U/L), kelompok P3 (2,4 U/L). Hasil uji normalitas *Saphiro Wilk* dan homogenitas *Levene* data tidak terdistribusi normal. Pada uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai  $p = 0,003$ .

**Kesimpulan :** Pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* dapat mencegah peningkatan kadar enzim Gamma-GT tikus yang diinduksi parasetamol pada dosis 56 mg/kgBB.

**Kata Kunci :** Antioksidan, Hepatoprotektif, *Rhizophora apiculata*.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>v</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
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 Peneliti .....	5
1.4.3 Bagi Peneliti Lain .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 <i>Rhizopora apiculata</i> .....	6
2.1.1 Taksonomi .....	6
2.1.2 Sebagai Antioksidan.....	7
2.1.3 Anti Inflamasi dan Anti Kanker .....	12
2.2 <i>Curcuma xanthorrhiza</i> .....	13
2.3 Hepar.....	15
2.4 Kerusakan Hepar Akibat Obat .....	16
2.5 Parasetamol.....	19
2.6 Gamma Glutamyl Transferase .....	20
2.7 Hewan Coba.....	22
2.8 Kerangka Teori.....	24

2.9 Kerangka Konsep .....	26
2.10 Hipotesis.....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>27</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	27
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	27
3.3 Subjek Penelitian .....	27
3.3.1 Populasi .....	27
3.3.2 Sampel .....	28
3.3.3 Kriteria Inklusi.....	30
3.3.4 Kriteria Ekslusi.....	30
3.4 Variabel Penelitian.....	30
3.4.1 Variabel Bebas ( <i>Independent Variable</i> ) .....	30
3.4.2 Variabel Terikat ( <i>Dependent Variable</i> ).....	30
3.4.3 Definisi Operasional.....	31
3.5 Alat dan Bahan.....	32
3.5.1 Alat Bahan pembuatan Ekstrak .....	32
3.5.2 Alat Bahan selama perlakuan .....	32
3.5.3 Alat Bahan Pemeriksaan Darah.....	32
3.6 Alur Penelitian .....	34
3.7 Prosedur Penelitian .....	35
3.7.1 Aklimatisasi Hewan Uji.....	35
3.7.2 Grouping Hewan Uji .....	35
3.7.3 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau .....	35
3.7.4 Perhitungan Dosis.....	36
3.7.5 Induksi Parasetamol Dosis Hepatotoksik .....	36
3.7.6 Induksi <i>Curcuma xanthorrhiza</i> .....	36
3.7.7 Terminasi Hewan Uji .....	37
3.7.8 Pengambilan Sampel Darah.....	37
3.7.9 Pemeriksaan Enzim Gamma Glutamyl Transferase .....	38
3.8 Pengolahan Data dan Analisis Data .....	39
3.9 <i>Ethical Clearance</i> .....	40
<b>BAB IV PEMBAHASAN .....</b>	<b>42</b>
4.1. Gambaran Umum Penelitian.....	42
4.2. Hasil Penelitian .....	43
4.2.1. Uji Fitokimia.....	43
4.2.2. Hasil Pemeriksaan Gamma-GT.....	44

4.3. Analisis Data.....	45
4.3.1. Uji Normalitas <i>Saphiro Wilk</i> .....	45
4.3.2. Uji Homogenitas <i>Levene</i> .....	46
4.3.3. Uji <i>Kruskal Wallis</i> .....	46
4.3.4. Uji <i>Post Hoc Mann Whitney</i> .....	47
4.4. Pembahasan.....	48
4.5. Keterbatasan Penelitian.....	53
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>54</b>
5.1. Simpulan .....	54
5.2. Saran.....	55
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>61</b>

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi <i>Rhizopora apiculata</i> .....	7
Tabel 2. Nilai Rujukan Gamma GT .....	21
Tabel 3. Klasifikasi <i>Rattus norvegicus</i> .....	23
Tabel 4. Definisi Operasional .....	30
Tabel 6. Uji Fitokimia .....	43
Tabel 7. Kadar Rerata Gamma-GT .....	44
Tabel 8. Uji <i>Saphiro Wilk</i> .....	46
Tabel 9. Uji Homogenitas <i>Levene</i> .....	46
Tabel 10. Uji <i>Mann Whitney</i> .....	47



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. <i>Rhizopora apiculata</i> .....	7
Gambar 2. Struktur Kimia Tannin .....	8
Gambar 3. Struktur Kimia Saponin.....	9
Gambar 4. Struktur Kimia Flavonoid.....	10
Gambar 5. Struktur Kimia Steroid .....	11
Gambar 6. Metabolisme Parasetamol .....	18
Gambar 7. Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....	22
Gambar 8. Kerangka Teori.....	24
Gambar 9. Kerangka Konsep .....	25
Gambar 10. Alur Penelitian.....	32
Gambar 11. Rerata Kadar Gamma-GT .....	45

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Indonesia adalah negara dengan kepulauan yang memiliki total panjang pantai lebih kurang 95.181 km. Dengan adanya kekayaan panjang pantai, Indonesia memiliki habitat hutan mangrove yang lebar dan bervariasi. Hutan mangrove Indonesia tercatat sebagai hutan mangrove terluas di dunia (Kusmana, 2014). Hutan mangrove adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan kumpulan vegetasi pantai di daerah tropis yang didominasi oleh beberapa spesies pohon-pohon atau semak-semak yang mempunyai kemampuan untuk hidup dan berkembang dalam perairan asin maupun air payau (Suryono, 2013).

Hampir seluruh bagian dari tanaman *Rhizophora apiculata* seperti bagian daun, kulit batang, batang, akar dan buahnya dapat dimanfaatkan karena mengandung antioksidan alami (Berawi, 2018). Tanaman bakau *Rhizophora apiculata* memiliki banyak senyawa antioksidan yang berguna untuk menangkal radikal bebas di dalam tubuh. Ekstrak metanol dari *Rhizophora apiculata* diketahui memiliki fungsi sebagai anti inflamasi dan anti tumor. Pada pemberian ekstrak dari *Rhizophora apiculata* memiliki kemampuan menghambat perkembangan sel tumor pada hewan coba BALB/c. Pemberian ekstrak *Rhizophora apiculata* dapat mengurangi tingkat oksidasi nitrat (NO) pada hewan coba dengan B16F10 melanoma. Pemberian ekstrak *Rhizophora apiculata* pada hewan coba juga terbukti dapat meningkatkan kadar jumlah total sel darah putih dan hemoglobin. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi lebih tepat perubahan NO, GSH, yang terjadi adalah karena

ekstrak itu sendiri, terkait perubahan status host-tumor, atau kombinasi dari dua faktor tersebut (Vinod, 2012). Efek anti inflamasi yang ditemukan pada *Rhizophora apiculata* didapatkan dari senyawa flavonoid yang merupakan antioksidan yang poten (Soheila *et al.*, 2019).

Antioksidan mempunyai peran penting pada tubuh manusia. Salah satunya adalah antioksidan eksogen yang merupakan antioksidan yang bisa di dapatkan dari makanan atau luar tubuh manusia. Salah satu sumber antioksidan eksogen adalah berasal dari tanaman *Rhizophora apiculata* (Werdhasari, 2014). *Rhizophora apiculata* sudah terbukti memiliki efek yang baik pada hewan coba. Kandungan antioksidan dari *Rhizophora apiculata* menurut penelitian yang dilakukan oleh Wahyuni (2015) mengandung senyawa tanin, flavonoid, dan terpenoid. Ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* sudah terbukti memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi di beberapa organ tubuh. Pemberian ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* mampu melindungi hepatosit tikus dari kerusakan akibat paparan asap rokok (Mustofa *et al.*, 2020). Pada sebuah penelitian melaporkan bahwa pemberian dari ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* memiliki potensi untuk melindungi kerusakan sel hepar karena paparan dari asap rokok dengan dosis 28, 275 mg/kgBB, 56,55 mg/KgBB, dan 113,10 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2018). Dosis toksik pada organ hepar dari ekstrak batang bakau adalah 114 mg/kgBB atau lebih (Mustofa *et al.*, 2019). Efek pemberian ekstrak *Rhizophora apiculata* pada hewan coba yang dipapar asap rokok terbukti memiliki efek hepatoprotektif (Mustofa *et al.*, 2020). Ekstrak etanol dari daun *Rhizophora apiculata* juga terbukti memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, tanin yang bisa membantu menurunkan kadar glukosa darah (Ubaidillah, 2020). Buah dari *Rhizophora apiculata* juga memiliki efektivitas dalam penurunan kadar glukosa darah mencit yang mengalami hiperglikemia (Rosi, 2017). Dosis optimal ekstrak kulit batang bakau minyak dalam menghambat penebalan dari arteri koronaria tikus dengan paparan asap rokok adalah 56,55 mg/KgBB. (Mustofa *et al.*, 2019). Pada sebuah penelitian, disebutkan bahwa dosis toksik

pada organ liver dari ekstrak batang bakau adalah 114 mg/kg atau lebih (Mustofa *et al.*, 2019).

Penggunaan obat dalam kehidupan sehari-hari tidak bisa lepas dari budaya masyarakat dalam mengonsumsi obat yang bisa didapatkan dengan mudah tanpa resep dokter. Obat-obat yang masuk ke dalam tubuh akan di metabolisme di dalam mikrosom sel hati. Biotransformasi hepatic ini melibatkan jalur oksidatif utama, enzim yang terlibat adalah sitokrom C reduktase dan sitokrom P450. Sitokrom P450 (CYP450) bertanggung jawab terhadap metabolisme obat di dalam tubuh. Inhibisi enzim CYP dapat meningkatkan kadar obat di dalam plasma dapat menimbulkan efek samping pada tubuh (Ramsay, 2014). Penggunaan parasetamol selain memiliki fungsi antipiretik dan analgetik, juga memiliki efek samping bagi tubuh jika dikonsumsi berlebihan. Parasetamol dapat berdampak buruk pada tubuh bila dikonsumsi melebihi dosis terapeutik. Efek samping yang dapat timbul pada penggunaan parasetamol secara berlebihan seperti penyakit kardiovaskuler, efek pada saluran pernapasan, gangguan saluran pencernaan, perdarahan gastrointestinal, ginjal, toksisitas endokrin dan reproduksi, efek perkembangan pada saraf, dan hepatotoksitas (McCrae *et al.*, 2018). Mekanisme dari kerusakan hepar akibat dari konsumsi parasetamol disebabkan metabolitnya yang bersifat hepatotoksik yang kemudian berikatan dengan sel hepar (Hamilton, 2014). Sebagai respon dari hasil metabolit hati, tubuh akan memproduksi antioksidan sebagai pengikat dari hasil metabolit hati. Dengan terikatnya hasil metabolit hati tersebut, maka hepar tidak akan mengalami kerusakan. Antioksidan yang berperan dalam proses tersebut adalah glutathione atau GSH (Jurnalis *et al.*, 2015).

Hepar merupakan organ terbesar di dalam tubuh manusia yang berfungsi untuk metabolisme glukosa, lipid, proses pencernaan, serta membantu proses detoksifikasi tubuh (Rosida, 2016). Penggunaan obat secara tidak tepat dapat menimbulkan kerusakan pada hati. Kerusakan pada hati dapat diketahui dengan memeriksa kadar enzim di dalam hati, salah satunya adalah *Gamma Glutamyl Transferase*. Enzim gamma GT dapat ditemukan di dalam sel hati,

ginjal, dan pankreas. Di dalam sel hati gamma GT terdapat di retikulum endoplasmik. Peningkatan aktivitas GGT dapat dijumpai pada icterus obstruktif, kolangitis, dan kolestasis. Kolestasis adalah kegagalan aliran empedu mencapai duodenum (Rosida, 2016).

Pada penelitian sebelumnya dimana *Rhizopora apiculata* memiliki manfaat sebagai hepatoprotektif terhadap kerusakan hepar yang diberikan paparan asap rokok pada dosis 28, 275 mg/kgBB, 56,55 mg/KgBB, dan 113,10 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2018). Paparan asap rokok mengandung radikal bebas yang merupakan atom atau molekul yang bersifat tidak stabil sehingga untuk mendapatkan pasangan elektron, senyawa ini sangat reaktif dan merusak jaringan secara luas. Radikal bebas yang terdapat pada rokok dapat merusak DNA dan meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Legowo, 2015). Zat utama yang terkandung dalam rokok nikotin dan tar. Pada penelitian ini kerusakan hepar akan diinduksi menggunakan parasetamol sebagai hepatotoksik yang menghasilkan NAPQI sebagai hasil metabolismenya. Radikal bebas yang ada pada tiap zat memiliki pasangan antioksidan yang berbeda-beda. Oleh karena itu, pada penelitian ini menggunakan parasetamol untuk mengetahui efek hepatoprotektif dari *Rhizopora apiculata* dengan dosis minimal yaitu 14 mg/kgBB untuk mengetahui apakah pada dosis minimal ekstrak *Rhizopora apiculata* masih memiliki efek hepatoprotektif.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, muncul rumusan masalah yaitu apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizopora apiculata*) terhadap kadar serum enzim hati gamma GT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol.

## 1.3 Tujuan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa tujuan penelitian yang diharapkan dapat tercapai antara lain seperti yang dijelaskan dibawah ini.

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 16 hari terhadap peningkatan enzim Gamma-GT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley*.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap kadar serum enzim gamma GT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol.
3. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* sebagai hepatoprotektor.
4. Untuk mengetahui perbandingan pengaruh antara pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* dan sirup *Curcuma xanthorrhiza*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait dengan penggunaan ekstrak etanol batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap kadar serum enzim gamma GT.

##### **1.4.2 Bagi Peneliti**

Penelitian ini merupakan wujud dari pengaplikasian disiplin ilmu yang sudah dipelajari sehingga dapat memperluas wawasan bagi peneliti.

##### **1.4.3 Bagi Peneliti Lain**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Rhizophora apiculata*

#### 2.1.1 Taksonomi

*Rhizophora apiculata* memiliki daun yang lonjong dan meruncing dengan ujung daun muda berwarna kemerahan, dan batang berkayu yang berwarna ke abu-abuan.



Gambar 1. Tumbuhan *Rhizophora apiculata* (Dokumen Pribadi).

*Rhizophora apiculata* hidup di pesisir pantai dan dapat mencapai ketinggian 30 meter. Pohon bakau berbatang berkayu, berbentuk silindris, kulit luar batang berwarna abu-abu kecoklatan dan kadang muncul akar udara dari percabangannya untuk mengambil oksigen. Permukaan daunnya halus

mengkilap, ujung runcing berduri, berbentuk lonjong, panjangnya kisaran 3-13 cm, pangkalnya berbentuk baji. Permukaan bawah tulang daun berwarna kemerahan, tangkai berukuran pendek. Buah berwarna coklat, berukuran 2-3 cm, bentuknya mirip dengan buah jambu air. *Rhizophora apiculata* memiliki akar tunjang serta habitatnya di tanah basah, berlumpur dan berpasir. *Rhizophora apiculata* merupakan salah satu jenis tumbuhan yang paling banyak pada kawasan pesisir pantai dengan tinggi pohon yang dapat mencapai 30 meter (Santoso, 2015). Klasifikasi *Rhizophora* dapat dilihat pada (tabel 1) dibawah ini.

Tabel 1. Klasifikasi *Rhizophora apiculata* :

Taksonomi <i>Rhizophora apiculata</i>	
Kingdom	Plantae
Divisi	Magnoliophyta
Class	Magnoliopsida
Ordo	Malpighiales
Famili	Rhizophoraceae
Genus	Rhizophora
Spesies	<i>Rhizophora apiculata</i>

### 2.1.2 Sebagai Antioksidan

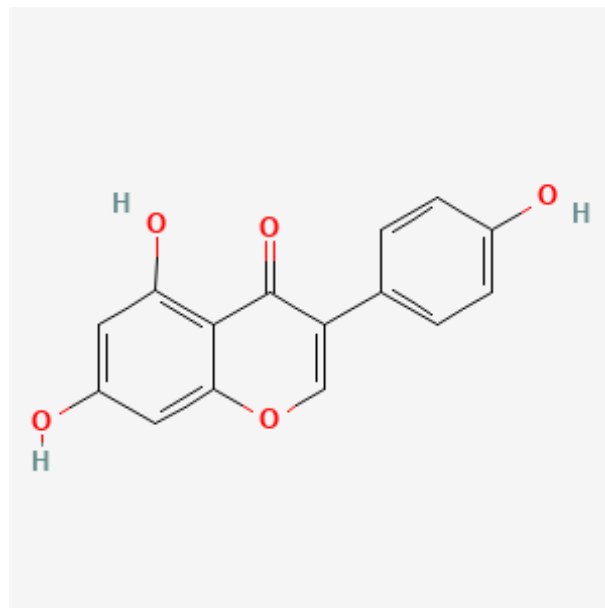
*Rhizophora apiculata* merupakan salah satu tumbuhan yang mengandung antioksidan. Bagian tanaman *Rhizophora apiculata* yang dapat digunakan sebagai antioksidan adalah batang, akar, dan kulit batang. Dalam uji fitokimia menggunakan metode penangkapan radikal bebas 1,1-difenil-pikrihidrazil (DPPH) dan 2,2 - Azinobis(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfonat acid (ABTS) tanaman bakau minyak mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, steroid, dan saponin sebagai antioksidan. Berdasarkan uji ekstrak bakau dengan menggunakan metode 1,1-difenil pikrihidrazil (DPPH) dan 2,2-Azinobis(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfonat acid (ABTS) didapatkan bahwa kulit bakau merupakan bagian yang paling potensial menghasilkan antioksidan (Berawi, 2018). Senyawa-senyawa antioksidan yang terkandung dalam tanaman bakau memiliki sifat polar dan non polar yang memerlukan pelarut polar dan non polar untuk mengikat senyawa



pada tanaman bakau untuk menciptakan fraksi polar dan non polar (Haryoto, 2019).

### 1. Tanin

Salah satu kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* adalah tannin. Berikut merupakan struktur kimia dari senyawa tanin.

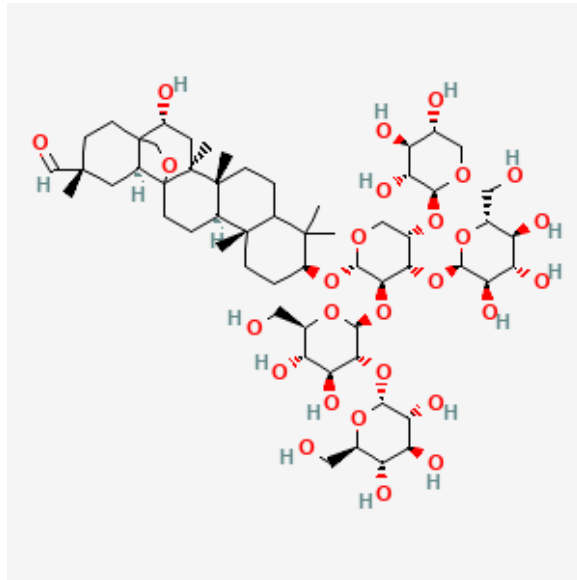


Gambar 2. Struktur Senyawa Tanin (NCBI, 2022).

Tanin ( $C_{15}H_{10}O_5$ ) merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat seperti sebagai astringen, anti diare, anti bakteri dan antioksidan. Fungsi tanin sebagai antioksidan memiliki mekanisme kerja dengan cara menstabilkan fraksi lipid dan aktif menghambat proses lipoksigenase (Romadanu *et al.*, 2014).

## 2. Saponin

Salah satu kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak kulit batang *Rhizopora apiculata* adalah saponin. Berikut merupakan struktur kimia dari senyawa saponin.

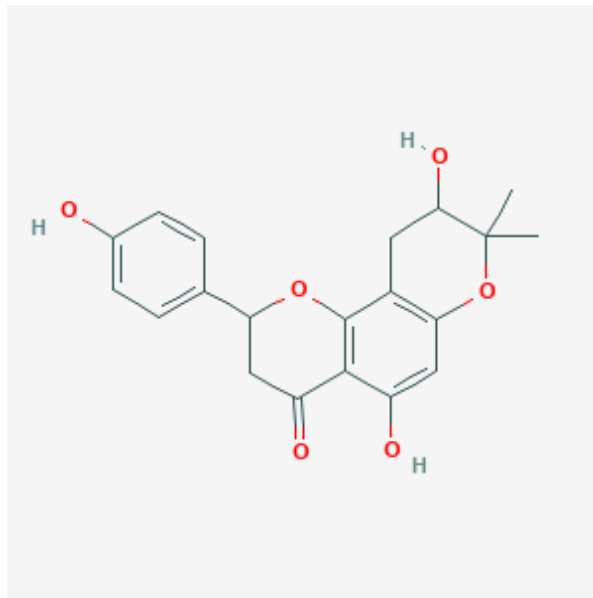


Gambar 3. Struktur Kimia Saponin (NCBI, 2022).

Fungsi saponin sebagai antioksidan memiliki mekanisme kerja untuk mencegah kerusakan biomolekular yang disebabkan oleh radikal bebas dengan jalan meredam superoksida melalui pembentukan hiperoksida intermediet (Atif Ali, 2012).

### 3. Flavonoid

Salah satu kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* adalah flavonoid. Berikut merupakan struktur kimia dari senyawa flavonoid.

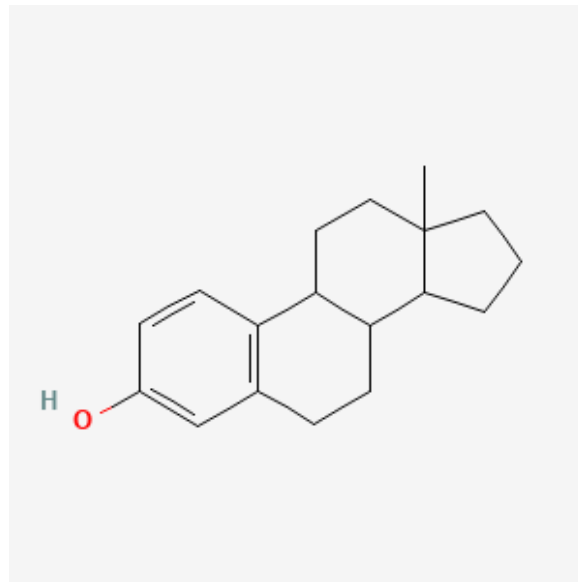


Gambar 4. Struktur Kimia Flavonoid (NCBI, 2019).

Flavonoid sebagai antioksidan memiliki mekanisme kerja secara langsung dan tidak langsung. Sebagai antioksidan secara langsung yaitu dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas, kemudian secara tidak langsung flavonoid bekerja dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme sehingga meningkatkan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan (Kusuma, 2015).

#### 4. Steroid

Salah satu kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata* adalah steroid. Berikut merupakan struktur kimia dari senyawa steroid.



Gambar 5. Struktur Dasar Steroid (NCBI, 2021).

Mekanisme kerja steroid sebagai antioksidan untuk menangkap superoksida dan mengkelat logam ( $\text{Fe}^{2+}$  dan  $\text{Cu}^{2+}$ ) sehingga dapat menghambat terjadinya peroksidasi lipid (Hardiningtyas *et al.*, 2014).

Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada hewan coba yang dipaparkan asap rokok kemudian dilihat gambaran dari histopatologi hepar, terbukti bahwa hewan coba yang diberikan perlakuan ekstrak *Rhizophora apiculata* memiliki gambaran histopatologi dengan kerusakan yang lebih ringan. Hal tersebut menunjukkan bahwa *Rhizophora apiculata* memiliki efek hepatoprotektif. Untuk dosis yang diberikan pada penelitian tersebut yaitu pada perlakuan 1 dengan dosis 28,275 mg/kgBB, perlakuan 2 dengan dosis 56,55 mg/kgBB, kemudian perlakuan 3 dengan dosis 113,10 mg/kgBB (Mustofa, 2020). Dosis optimal ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora*

*apiculata* dalam mencegah penebalan arteri koronaria hewan coba tikus putih jantan yang diberikan paparan asap rokok adalah 55,65 mg/kgBB. Sedangkan sebuah penelitian eksperimental yang diberikan ekstrak bakau dengan dosis yang berbeda menyebutkan bahwa dosis toksik dari *Rhizopora apiculata* adalah 114 mg/kgBB (Mustofa, 2020).

### 2.1.3 Anti Inflamasi dan Anti Kanker

Inflamasi merupakan sebuah respon karena terjadinya infeksi, cedera, paparan bahan beracun, dan iritasi. Selama terjadinya proses inflamasi sel imun akan berada di pembuluh darah dan aliran darah dan menimbulkan ruam kemerahan dan bengkak. Namun inflamasi juga bisa mengindikasikan terjadinya penyakit degeneratif dan proses peradangan yang tidak terkendali bisa menjadi salah satu pertanda terjadinya kanker. Peradangan kronis disebut memiliki hubungan dengan terjadinya kanker. Tumbuhan digunakan oleh masyarakat untuk dijadikan sebagai obat herbal alami yang lebih alami. Kemudahan untuk mendapatkan bahan baku dan harga yang lebih terjangkau menjadi alasan masyarakat untuk menggunakan obat herbal dari tumbuhan di sekitar. Pada beberapa dekade, obat yang berasal dari tumbuhan mendapatkan perhatian yang besar karena sedikit menimbulkan efek samping.

Salah satu tumbuhan yang memiliki banyak senyawa aktif adalah *Rhizopora apiculata*. Senyawa yang dapat ditemukan dari *Rhizopora apiculata* seperti flavanoid, tanin, katekin, antrokuinon, dan fenol. Salah satu fungsi dari flavonoid sebagai anti inflamasi dengan jalan memblokir sitokin yang diinduksi ekspresi molekul adhesi antar sel-1 (ICAM1), molekul adhesi sel vaskular (VCAM-1), dan E-seleksi pada sel endotel. *Rhizopora apiculata* juga memberikan peningkatan total sel darah putih dan jumlah hemoglobin pada tikus BALB/c yang di induksi sel B16F10 melanoma. Perubahan volume tumor selama diberikan perlakuan merupakan dasar dari pengukuran apakah respon terapeutik dari ekstrak *Rhizopora apiculata* bekerja dengan baik. Hal ini menunjukkan bahwa

ekstrak *Rhizopora apiculata* memiliki potensi sebagai agen anti inflamasi dan anti tumor alami (Vinod, 2012).

Pada sebuah penelitian eksperimental menggunakan tikus putih yang diberikan perlakuan Benzo(a)Pyrene sebagai zat karsinogenik pemicu kanker dan pemberian minyak *Rhizopora apiculata* sebagai agen anti kanker. Ekstrak minyak *Rhizopora apiculata* didapatkan dari bagian daun yang distilasi kemudian menjadi bentuk minyak. Eksperimen dilakukan dengan membagi hewan coba menjadi lima kelompok, kelompok 1 diberikan Benzo(a)Pyrene dan minyak wijen, kelompok 2 diberikan hanya minyak wijen, kelompok 3 diberikan Benzo(a)Pyrene dan minyak *Rhizopora apiculata*, kelompok 4 hanya diberikan minyak *Rhizopora apiculata*, dan kelompok 5 hanya diberi air steril. Hasil dari eksperimen tersebut menunjukkan bahwa kelompok 1 terindikasi gastric tumor sebesar 91,4 %. Kelompok 3, kelompok 4, kelompok 5 tidak ditemukan tumor. Kelompok 2 hanya ditemukan nodul-nodul kecil. Pemberian minyak *Rhizopora apiculata* dapat mengurangi tingkat kejadian tumor lambung secara signifikan, mengatur peroksidasi lipid, dan meningkatkan kadar antioksidan di dalam lambung, hati, dan darah (Thirunavukkarasu *et al.*, 2015).

## **2.2 *Curcuma xanthorrhiza***

Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam. Antioksidan alamiah mendapat perhatian besar beberapa tahun terakhir. Melihat potensi dari banyaknya sumber antioksidan yang mudah kita dapatkan di Indonesia. Banyaknya keragaman hayati di Indonesia bisa dimanfaatkan untuk mencari sumber alami antioksidan yang lebih terjangkau dan minimal efek samping. Salah satu kekayaan sumber daya alam Indonesia adalah tanaman obat temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang sudah dikenal masyarakat sebagai jamu. Antioksidan poten yang sudah terbukti memiliki khasiat untuk melindungi hepar dari kerusakan akibat radikal bebas adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Temulawak sudah sering kita temukan di masyarakat

Indonesia sebagai suplemen dan jamu. Manfaat dari temulawak sudah terbukti melalui bukti empiris pada Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui uji in vitro, pengujian praklinis yang dilakukan pada hewan coba dan uji klinis yang dilakukan pada manusia (Rosida *et al.*, 2014).

*Curcuma xanthorrhiza* sudah lama digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan tradisional karena bahan yang mudah didapatkan. Kandungan yang ada di temulawak berupa senyawa kimia yang memiliki kandungan aktif secara fisiologi seperti kurkumin, pati dan minyak atsiri. Adanya kandungan kurkumin dalam temulawak memiliki fungsi sebagai antibakteria, antikanker, antitumor, serta mengandung antioksidan (Dermawaty, 2015). Temulawak yang terbukti mengandung kurkumin berfungsi sebagai antioksidan dan dapat mencegah terjadinya kerusakan sel hepar, meningkatkan Gluthation S-transferase (GST) dan dapat menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa curcumin dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor (Herlianto *et al.*, 2014).

Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena adanya kandungan kurkumin pada temulawak yang berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida ( $O_2^-$ ) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi oleh enzim antioksidan yaitu superoxide dismutase (SOD) yang akan mengonversi  $O_2^-$  menjadi produk yang kurang toksik (Rosidi, 2014). *Curcuma xanthorrhiza* 500 mg/kgBB dapat menurunkan kadar serum enzim seperti ALT, AST, dan Gamma GT tikus yang diinduksi sisplatin sebagai agen hepatotoksik (Devaraj, 2014). Pemberian dekok rimpang temulawak dalam mencegah kerusakan hepar tikus yang diinduksi aspirin. Pemberian dekok rimpang temulawak dengan dosis 2,6 g/kgBB dan 5,2 g/kgBB memiliki efek hepatoprotektif yang lebih baik terhadap hepar tikus yang diinduksi aspirin dibanding dengan kelompok yang hanya diberi dekok rimpang temulawak dosis 1,3 g/kgBB (Sirait, 2014).

### 2.3 Hepar

Hati merupakan organ terbesar di dalam rongga abdomen tubuh manusia. Hati merupakan organ yang memiliki unit heksagonal atau lobulus hepatikus yang di bagian tengahnya terdapat vena sentralis yang dikelilingi secara melingkar oleh lempeng sel hati atau hepatosit dan sinusoid ke arah perifer. Hepatosit atau sel hati merupakan sel epitel yang berkelompok, kumpulan hepatosit tersebut kemudian membentuk lempengan yang kemudian saling berhubungan. Hepatosit sendiri terdiri dari banyak lobulus hepatikus yang merupakan unit fungsional dan struktural dari organ hati. Sel sel hepatosit menghasilkan cairan empedu yang kemudian disalurkan ke kanalikuli biliaris (Mescher, 2016). Terletak di rongga abdomen, merupakan organ terbesar yang ada di dalam tubuh manusia dengan berat kisaran 1200 gram sampai 1800 gram. Organ hepar diselubungi oleh jaringan ikat yang tipis yang menebal pada bagian hilus. Hilus merupakan tempat vena porta dan arteri hepatica memasuki organ dan tempat keluarnya duktus hepatica kiri dan kanan dan pembuluh limfe dari organ hepar (Paulsen, 2013).

Hepar memiliki dua lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan berukuran lebih besar dari lobus kiri. Hepar sendiri dibagi atas 8 segmen fungsional yang masing-masing dari segmen tersebut disuplai oleh cabang tersier trias porta. Pada segmen hepar satu sampai empat mendapatkan suplai dari cabang trias porta kiri dan dapat mewakili lobus hepar kiri. Hepar segmen lima sampai delapan disuplai oleh cabang trias porta kanan dan mewakili lobus hepar kanan fungsional (Moore, 2013). Hepar dipersarafi oleh plexus hepatikus yang merupakan derivat terbesar pada plexus koeliakus yang terdiri dari serat simpatis plexus koeliakus dan serat parasimpatis dari truncus vagalis bagian anterior dan bagian posterior. Serabut saraf tersebut juga menyertai pembuluh darah dan duktus biliaris trias porta (Moore, 2013).



Hepar merupakan organ yang penting dalam metabolisme di dalam tubuh manusia. Hepar memiliki peran dalam mempertahankan konsentrasi glukosa darah agar tetap normal atau disebut fungsi penyangga glukosa hepar. Mekanisme kerjanya sendiri yaitu glukosa yang disimpan di dalam hepar (glikogen) dan mengambil kelebihan glukosa yang ada di dalam darah, melakukan fungsi penyimpanan, kemudian jika tubuh mengalami kekurangan glukosa maka glikogen akan dipecah dan tersebar ke dalam darah (Guyton, 2012). Hepar juga memiliki fungsi untuk sintesis lemak. Lemak yang diserap lacteal di vili intestinal kemudian disalurkan ke dalam hepar melalui saluran limfatik sebagai bentuk trigliserida. Di dalam hepar, trigliserida di hidrolisis menjadi dua bentuk asam lemak bebas dan gliserol yang digunakan sebagai bahan untuk memproduksi ATP atau dilepaskan menuju aliran darah sebagai lipoprotein. Lipoprotein tersebut kemudian disalurkan ke sel adiposa untuk cadangan lemak (Ozougwo, 2017).

#### **2.4 Kerusakan Hepar Akibat Obat**

Kerusakan hepar akibat obat atau *Drug-induced liver injury* (DILI) sering terjadi dan hampir semua obat yang di metabolisme hati dapat mengakibatkan kerusakan hati jika dikonsumsi secara terus menerus dan dengan dosis tinggi. Drug-induced liver injury bersifat jinak dan dapat membaik jika konsumsi obat dihentikan. Dari sekian banyak obat penyebab kerusakan hepar, asetaminofen atau parasetamol paling sering digunakan untuk penelitian. Selain dari parasetamol terdapat beberapa obat yang memiliki efek kerusakan hepar walaupun memiliki mekanisme yang berbeda seperti, obat anti kanker, anastesi, anti tuberkulosis, antibiotik, antivirus, obat jantung (Hamilton, 2014). Sebagian besar obat yang masuk melalui per oral masuk ke dalam saluran cerna yang kemudian di absorpsi di dalam saluran cerna. Sebagian besar obat bersifat lipofilik sehingga obat tersebut dapat menembus membran sel usus dan masuk ke dalam saluran cerna, yang kemudian diubah menjadi produk larut air yang di ekskresikan ke dalam urin atau empedu. Biotransformasi hepatic ini melibatkan enzim CYP 450 (Setiati *et al.*, 2017).

Mekanisme dari kerusakan hati akibat dari paparan obat mempengaruhi protein transport pada membran kanalikuli dapat terjadi melalui mekanisme apoptosis hepatosit akibat asam empedu yang mana terjadi penumpukan asam empedu di dalam hati karena terjadi gangguan transport pada kanalikuli yang menghasilkan translokasi fase sitoplasmik ke dalam membran plasma, yang mana reseptornya akan berkelompok dan memicu kematian sel dengan cara apoptosis. Selain mekanisme tersebut, reaksi hepatoseluler banyak melibatkan enzim CYP-450 yang mengandung heme dan menghasilkan reaksi energi tinggi memnuat ikatan kovalen obat bersama enzim, sehingga menciptakan ikatan baru. Ikatan emzim dan obat kemudian berpindah ke permukaan sel di dalam vesikel untuk berperan sebagai imunogen sasaran serangan sitolitik sel T, kemudian merangsang respon imun multifaset yang melibatkan sel sel T sitotoksik dan berbagai sitokin. Obat-obatan tertentu dapat menghambat fungsi dari mitokondria dengan efek ganda melalui beta-oksidasi dan enzim-enzim rantai respirasi. Hasil metabolik toksik yang dikeluarkan dalam empedu dapat menyebabkan kerusakan epitel saluran empedu (Setiani *et al.*, 2017).

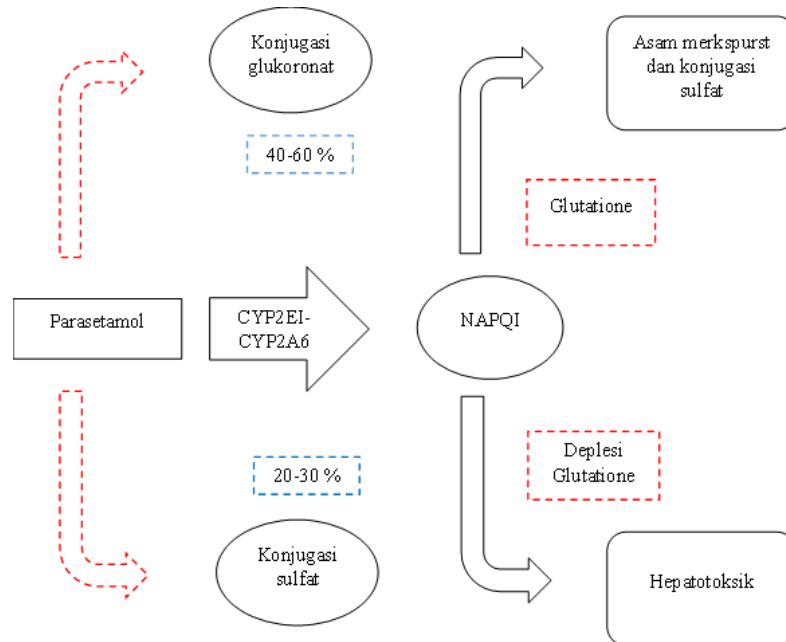
Kematian hepatosit pada *drug-induced liver injury* DILI dapat terjadi melalui dua proses, yaitu proses yang diperantarai apoptosis atau nekrosis. Pada apoptosis, terjadi pengerutan dan fragmentasi sel menjadi pecahan-pecahan kecil dengan membran sel tetap utuh. Pecahan-pecahan ini akan dibersihkan melalui proses fagositosis dan umumnya tidak merangsang respons imun pejamu. Sebaliknya, nekrosis menyebabkan hilangnya fungsi mitokondria dan deplesi ATP yang menyebabkan pembengkakan dan lisis sel yang merangsang terjadinya proses inflamasi lokal. Pada proses apoptosis dan nekrosis dapat terjadi melewati bermacam-macam mekanisme. Pada sebagian besar kasus, DILI dimulai dengan bioaktivasi obat menjadi metabolit reaktif yang mampu berinteraksi dengan makromolekul seluler, seperti protein, lemak, dan asam nukleat. Hal ini membuat disfungsi protein, peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan stres oksidatif. Selain itu, metabolit reaktif ini dapat menyebabkan gangguan pada gradien ionik dan penyimpanan kalsium intraseluler, yang dapat menimbulkan terjadinya disfungsi mitokondria dan gangguan produksi

energi. Gangguan fungsi seluler ini kemudian dapat menyebabkan kematian sel dan gagal hati (Loho, 2017).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas di dalam tubuh. Radikal bebas adalah suatu molekul yang elektronnya tidak berpasangan dalam orbital terluarnya yang membuat molekul tersebut sangat reaktif. Radikal bebas ini cenderung bereaksi berantai yang jika terjadi di dalam tubuh maka dapat menimbulkan kerusakan-kerusakan yang berkelanjutan dan kontinyu. Tubuh manusia pada dasarnya memiliki sistem pertahanan endogen untuk melawan serangan radikal bebas terutama jika serangan tersebut terjadi melalui peristiwa metabolisme sel normal dan peradangan. Jumlah radikal bebas dapat meningkat akibat dari faktor stress, radiasi, asap rokok dan polusi lingkungan. Faktor faktor tersebut dapat menyebabkan tubuh tidak mampu melawan radikal bebas yang sudah berlebihan di dalam tubuh, sehingga tubuh membutuhkan tambahan antioksidan dari luar yang bisa melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. (Wahdaningsih *et al.*, 2011).

## 2.5 Parasetamol

Parasetamol merupakan obat yang dimetabolisme di dalam hati. Parasetamol memiliki mekanisme metabolisme didalam hati seperti pada gambar di bawah.



Gambar 6. Metabolisme Parasetamol (Tittarelli *et al.*, 2017).

Parasetamol merupakan obat golongan analgetik yang memiliki beberapa mekanisme kerja dan memiliki efek pada produksi prostaglandin, serotonergik, nitrit oksidan (NO), opioid, dan jalur cannabinoid. Paracetamol memiliki mekanisme kerja menghambat siklooksigenase (COX) yang bekerja memediasi prostaglandin. Paracetamol sendiri tidak bekerja seperti non steroid anti inflammatory disease (NSAID) yang mengurangi reaksi inflamasi (Sharma & Mehta, 2014). Parasetamol memiliki mekanisme kerja dengan cara mengurangi produksi prostaglandin dengan jalan mengganggu enzim cyclooksigenase (COX). Parasetamol menghambat kerja cyclooksigenase (COX) pada sistem saraf pusat. Kemampuan menghambat kerja enzim cyclooksigenase (COX) yang dihasilkan oleh otak inilah yang membuat parasetamol memiliki efek mengurangi rasa sakit kepala dan menurunkan demam (Graham *et al.*, 2005).

Parasetamol berperan dalam kerusakan hepatosit karena hasil metabolitnya yang sangat reaktif, NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinon) merupakan hasil dari metabolit paracetamol. Pada keadaan normal, NAPQI akan cepat berikatan dengan antioksidan glutathione di dalam hati, sehingga belum sempat menimbulkan efek toksik. Pada pemakaian parasetamol dosis yang tinggi ataupun terus-menerus, metabolit NAPQI akan diproduksi secara berlebihan. Akumulasi NAPQI yang melebihi kadar glutathione di dalam hepar membuat NAPQI salah berikatan dengan makro molekul sel hati. Hal tersebut menimbulkan kekacauan metabolik dan struktural sehingga memicu terjadinya nekrosis hati (Modo, 2015).

Sebuah penelitian mengatakan bahwa pemberian 500 mg/kgBB parasetamol dapat meningkatkan kadar enzim hati seperti Alanin aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (ALT) di dalam tubuh (Tung, 2017). Penelitian sebelumnya yang dilakukan dengan cara memberikan parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 10 hari dan diberikan ekstrak bawang putih menunjukkan hasil peningkatan SGOT dan SGPT pada kelompok kontrol yang hanya diberikan parasetamol saja (Harsa, 2020). Pada sebuah penelitian hepar mencit dengan induksi parasetamol dosis 500 mg/kgBB selama 3 hari, 7 hari, dan 15 hari menunjukkan adanya kenaikan SGOT, SGPT dan perubahan pada struktur histopatologi. Pada hari ke 3 terlihat adanya nekrosis sentrolobular ringan, pada hari ke 7 terlihat adanya nekrosis sentrolobular ringan dan ditemukan sel limfosit, kemudian pada hari ke 15 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular. Dapat disimpulkan bahwa pemberian parasetamol 500mg/kgBB selama 15 hari pada mencit dapat menyebabkan nekrosis hati sentrolobular (Oktavia, 2017).

## **2.6 Gamma Glutamyl Transferase**

Enzim Gamma-Glutamyl Transferase merupakan transpeptidase yang terdistribusi luas di banyak jaringan tubuh. Enzim ini berlokasi di membran sel dan sitoplasma dan banyak pada hepatosi hati. Selain itu, ekspresi enzim GGT juga ditemukan pada ginjal, paru-paru, pankreas, endotel pembuluh darah, sel-sel saraf, dan pada plasma darah. Enzim Gamma-Glutamyl Transferas banyak

ditemukan pada sel hepatosit. Peningkatan aktivitas enzim Gamma-Glutamyl Transferase dalam plasma darah dapat mengindikasikan adanya kerusakan pada organ hepar dan saluran empedu serta dapat digunakan sebagai marker pada kasus kerusakan hepar akibat konsumsi alkohol berlebihan, penyakit perlemakan hati dan inflamasi hati lainnya (Gumay & Mustofa, 2020).

Gamma Glutamyl Transferase berperan dalam siklus Gamma glutamil yang membantu transfer asam amino ke dalam sel. Asam amino ekstraseluler akan bereaksi dengan Gamma-glutamil-sisteinil-glisin dengan dikatalisis oleh enzim Gamma GT yang berada di membran sel. Terbentuklah asam Gamma-glutamilamino dan sisteinilglisin dilepaskan. Sisteinilglisin kemudian akan dipecah menjadi sistein dan glisin, sedangkan Gamma-glutamilamino melepas asam amino di dalam sel dan 5-oksoprolin. Asam amino akan digunakan untuk kebutuhan sel dan 5-oksoprolin akan diubah menjadi glutamat. Glutamat yang terbentuk akan bergabung dengan sistein menjadi Gamma-glutamilsistein. Kemudian Gamma-glutamilsistein bergabung dengan glisin dan membentuk glutathione yang dapat digunakan kembali (Marks *et al.*, 2012).

Pertahanan antioksidan yang rendah juga berhubungan dengan peningkatan kadar Gamma-Glutamyl Transferase, terutama penurunan kadar glutathione. Gamma-Glutamyl Transferase diperlukan untuk memetabolisme xenobiotik glutathionylated di hati dan beberapa jaringan lain, ini merupakan penjelasan sederhana untuk peningkatannya terkait dengan peningkatan paparan xenobiotik. Xenobiotik adalah zat asing yang masuk dalam tubuh manusia seperti obat-obatan, insektisida, zat kimia tambahan pada makanan (pemanis, pewarna, pengawet) dan zat karsinogenik lainnya. Untuk bisa diekskresi, xenobiotik harus dimetabolisme menjadi zat larut. Organ yang paling berperan dalam metabolisme xenobiotik adalah organ hati. Gamma glutamyl transferase menginduksi stres oksidatif di dinding arteri dengan adanya besi bebas, dan GGT juga kemungkinan merupakan indikator berkurangnya pasokan glutathione, terutama di hati, yang mengarah pada serangkaian masalah yang

berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif (Koenig, 2015). Ekskresi dari senyawa xenobiotik berbentuk cairan empedu dan urine (Setiarto, 2016).

Tabel 2. Nilai Rujukan Gamma GT (Putra, 2014).

Kategori	Nilai Rujukan	
	Pria	Wanita
Dewasa	< 55 U/L	< 38 U/L
<b>Anak-anak</b>		
1 hari – 6 bulan	12-122 U/L	15-132 U/L
6 bulan – 1 tahun	1-39 U/L	1-39 U/L
1 tahun – 12 tahun	3 – 22 U/L	4 – 22 U/L
12 tahun – 18 tahun	2 – 42 U/L	4 – 24 U/L

## 2.7 Hewan Coba

Tikus putih jantan *Rattus norvegicus* merupakan hewan yang sering digunakan untuk penelitian. Berikut merupakan gambar dari *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley*.



Gambar 7. Tikus Putih *Rattus norvegicus* (Dokumen pribadi).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah hewan mamalia yang sering digunakan sebagai hewan model laboratorium. Pada penelitian ini dipilih tikus putih *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* sebagai hewan percobaan karena perawatannya yang lebih mudah dan lebih jinak. Selain

itu pada penelitian-penelitian biomedis seperti uji toksikologi ataupun uji efektifitas tikus jenis ini adalah tikus yang paling banyak digunakan (Kemenkes RI, 2016). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa keunggulan seperti penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat dan bersih, kemampuan reproduksinya yang tinggi dengan masa kebuntingan singkat, dan memiliki karakteristik produksi dan reproduksi yang mirip dengan mamalia lainnya (Pribadi, 2008). Klasifikasi *Rattus norvegicus* dapat dilihat pada (Tabel 3) dibawah ini.

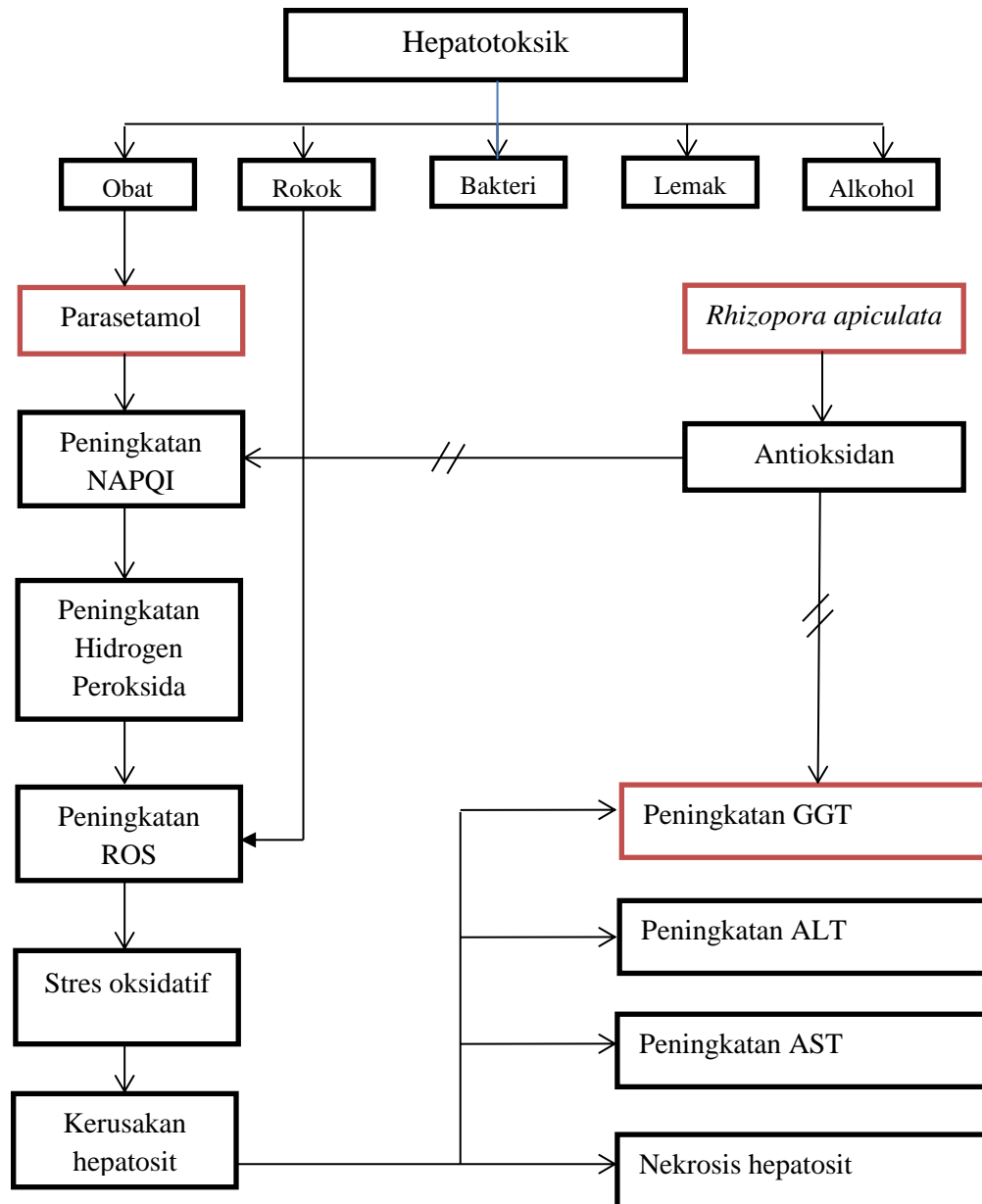
Tabel 3. Klasifikasi *Rattus norvegicus*

Klasifikasi <i>Rattus norvegicus</i>	
Kingdom	Animalia
Subkingdom	Bilateria
Phylum	Chordata
Subphylum	Vertebrata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Family	Muridae
Genus	<i>Rattus</i>
Species	<i>Rattus norvegicus</i>



## 2.8 Kerangka Teori

Berikut merupakan kerangka teori (Gambar 8) dari penelitian yang saya lakukan terkait pengaruh pemberian ekstrak *Rhizopora apiculata* terhadap kadar serum enzim gamma GT.



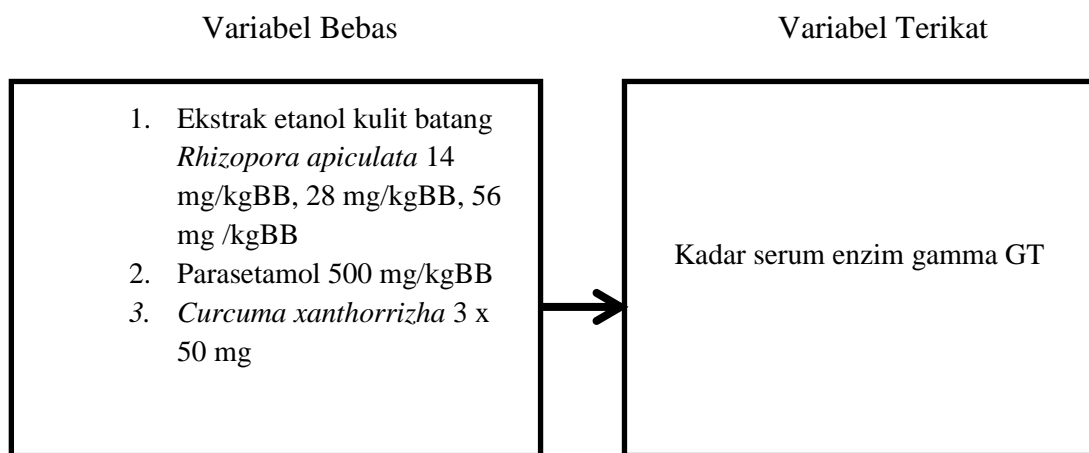
Keterangan :  : Variabel yang diteliti // : Menghambat

Gambar 8. Kerangka Teori (Amalia, 2020 ; Legowo, 2015).

Penggunaan parasetamol sebagai obat lini pertama yang dikonsumsi masyarakat untuk mengobati sakit ringan yang diderita masyarakat kadang tidak memperhatikan dosis yang sudah dianjurkan. Efek hepatotoksik dari konsumsi parasetamol melebihi dosis terapeutik dan dalam jangka panjang dapat terjadi bila masyarakat tidak bijak dalam penggunaan parasetamol. Kerusakan Hepar yang diakibatkan parasetamol diperantarai oleh metabolitnya NAPQI (N-acetyl-p benzoquinoneimine) yang sangat reaktif. dalam kondisi normal, senyawa NAPQI akan berikatan dengan antioksidan di dalam hepar sehingga tidak sampai mencapai kadar toksik di dalam tubuh. Tetapi dalam kondisi over dosis paracetamol, tubuh akan sulit mengikat senyawa NAPQI yang menyebabkan kadar NAPQI berlebihan di dalam tubuh. Senyawa tersebut kemudian akan berikatan dengan sel-sel hepar yang dapat menyebabkan nekrosis hepar. Tanaman (*Rhizopora apiculata*) merupakan salah satu sumber antioksidan yang mudah didapatkan dan lebih dikenal oleh masyarakat. Kandungan antioksidan dari tanaman bakau sendiri seperti tanin, flavonoid, saponin, steroid yang dapat digunakan sebagai alternatif antioksidan.

## 2.9 Kerangka Konsep

Pemberian induksi parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 16 hari dapat memberikan efek buruk pada hepar, salah satunya adalah kenaikan enzim Gamma GT. Pemberian ekstrak *Rhizopora apiculata* dan *Curcuma xanthorrhiza* diduga dapat melindungi hepar dari kerusakan. Pemberian parasetamo, ekstrak *Rhizopora apiculata*, dan *Curcuma xanthorrhiza* dapat mempengaruhi kadar serum enzim Gamma GT tikus. Kerangka teori penelitian dapat dilihat pada (Gambar 9) dibawah ini.



Gambar 9. Kerangka Konsep.

## 2.10 Hipotesis

- Ho : Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap kadar serum enzim gamma GT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol.
- Ha : Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) terhadap kadar serum enzim gamma GT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik kuantitatif *true experimental* dengan metode *post test only control group*. Pengambilan data hanya dilakukan setelah perlakuan, kelompok-kelompok tersebut dianggap sama sebelum diberi perlakuan. Di akhir penelitian dilakukan perbandingan antara hasil pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (Notoatmodjo, 2010).

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Universitas Lampung. Hewan dipelihara di *animal house* FK Unila. Pembuatan ekstrak dilakukan di laboratorium kimia organik FMIPA Unila. Terminasi dan pengamatan sampel dilakukan di *animal house* FK Unila. Pemeriksaan Gamma-GT dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin. Periode penelitian ini dilakukan pada bulan September sampai November 2022.

### **3.3 Subjek Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi**

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berumur 3-4 bulan atau 12-16 minggu dengan berat badan 200-250 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor.

### 3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini merupakan darah tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Spague dawley* yang telah diberi perlakuan dan dalam kurun waktu tertentu. Besar sampel dapat dihitung dengan metode rancangan acak lengkap dapat menggunakan rumus Frederer  $(t-1)(n-1) > 15$ , t adalah jumlah kelompok percobaan dan n merupakan jumlah sampel tiap kelompok.

$$(6-1)(n-1) \geq 15$$

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Keterangan:

t=Kelompok perlakuan

n=Jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan

Besar sampel (N) = t x n = 6 x 4 = 24 ekor tikus

Jadi di dalam penelitian ini, dibutuhkan 24 tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang dibagi menjadi 6 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Kemudian untuk mengantisipasi adanya atau kematian pada tikus, diperlukan penambahan jumlah tikus per kelompok yang dihitung dengan rumus sebagai berikut.

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

Keterangan:

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal

f = Perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

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

$$N = \frac{4}{1 - 10\%}$$

$$N = \frac{4}{1 - 0,1}$$

$$N = \frac{4}{0,9}$$

$$N = 4,444$$

$$N = 5 \text{ (Pembulatan ke atas)}$$

Jadi berdasarkan rumus sampel diatas, jumlah sampel dari 6 kelompok masing masing adalah 5 ekor tikus. Sehingga dalam penelitian ini dibutuhkan 30 tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague-dawley*. Untuk tiap kelompok akan dijelaskan dibawah ini :

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok percobaan

1. Kelompok kontrol normal (KN) Merupakan kontrol Kelompok tikus yang hanya diberi pakan dan minum standar.
2. Kelompok kontrol negatif (K-) kelompok tikus yang diberi parasetamol (500 mg/kgBB) atau 100 mg/hari pagi hari.
3. Kelompok kontrol positif (K+) kelompok tikus yang diberi parasetamol (500 mg/kgBB) atau 100 mg/hari pagi hari dan diberi Curcuma (500 mg/kgBB) atau 100 mg/hari selama 16 hari.
4. Kelompok perlakuan 1 (P1) kelompok tikus yang diberi parasetamol (500 mg/kgBB) atau 100 mg/hari pagi hari dan diberi dosis 14 mg/kgBB ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) di sore hari selama 16 hari.

5. Kelompok perlakuan 2 (P2) kelompok tikus yang diberi parasetamol (500 mg/kgBB) atau 100 mg/hari pagi hari dan diberi dosis 28 mg/kgBB ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) di sore hari selama 16 hari.
6. Kelompok perlakuan 3 (P3) kelompok tikus yang diberi parasetamol (500 mg/kgBB) atau 100 mg/hari pagi hari dan diberi dosis 56 mg/kgBB ekstrak kulit batang (*Rhizophora apiculata*) di sore hari selama 16 hari.

### 3.3.3 Kriteria Inklusi

1. Sehat (tikus dengan bulu tidak rontok dan tidak kusam, aktivitas aktif)
2. Berjenis kelamin jantan
3. Berusia 3-4 bulan
4. Berat badan 200-250 gram

### 3.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Tikus mati saat perlakuan (sakit).
2. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.

## 3.4 Variabel Penelitian

### 3.4.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian ekstrak batang *Rhizophora apiculata* 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, 56 mg/kgBB, pemberian parasetamol 500 mg/kgBB, dan pemberian *Curcuma xanthorrhiza* 500 mg/kgBB.

### 3.4.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar enzim gamma-GT tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

### 3.4.3 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi operasional.

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
<i>Independent Variable</i>				
Ekstrak etanol kulit batang bakau ( <i>Rhizopora apiculata</i> )	Pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau ( <i>Rhizopora apiculata</i> )	Neraca	Dosis ekstrak <i>Rhizopora apiculata</i>  P1: Ekstrak etanol <i>Rhizopora apiculata</i> 14 mg/kgBB  P2: Ekstrak etanol <i>Rhizopora apiculata</i> 28 mg/kgBB  P3: Ekstrak etanol <i>Rhizopora apiculata</i> 56 mg/kgBB  Parasetamol 500 mg/kgBB  <i>Curcuma xanthorrhiza</i> 500 mg/kgBB	Kategorik
<i>Dependent Variable</i>				
Kadar Enzim <i>Gamma Glutamyl Transferase</i> (GGT) tikus putih jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> ) galur <i>Sprague-Dawley</i>	Menilai kadar <i>Gamma Glutamyl Transferase</i> pada hewan coba yang diberi parasetamol dosis hepatotoksik dengan cara mengambil sampel darah hewan coba kemudian dibawa ke lab untuk diperiksa	Gamma GT test <i>Human Diagnostic</i>	Penilaian peningkatan kadar Gamma GT dengan melihat nilai normalnya pada kontrol normal (U/L)	Numerik



### 3.5 Alat dan Bahan

#### 3.5.1 Alat Bahan pembuatan Ekstrak

- a. Kulit batang *Rhizopora apiculata*
- b. Etanol
- c. Blender
- d. Kertas saring
- e. Rotary evaporator
- f. Labu elenmeyer
- g. Gelas ukur
- h. Pipet ukur
- i. Tabung reaksi

#### 3.5.2 Alat Bahan selama perlakuan

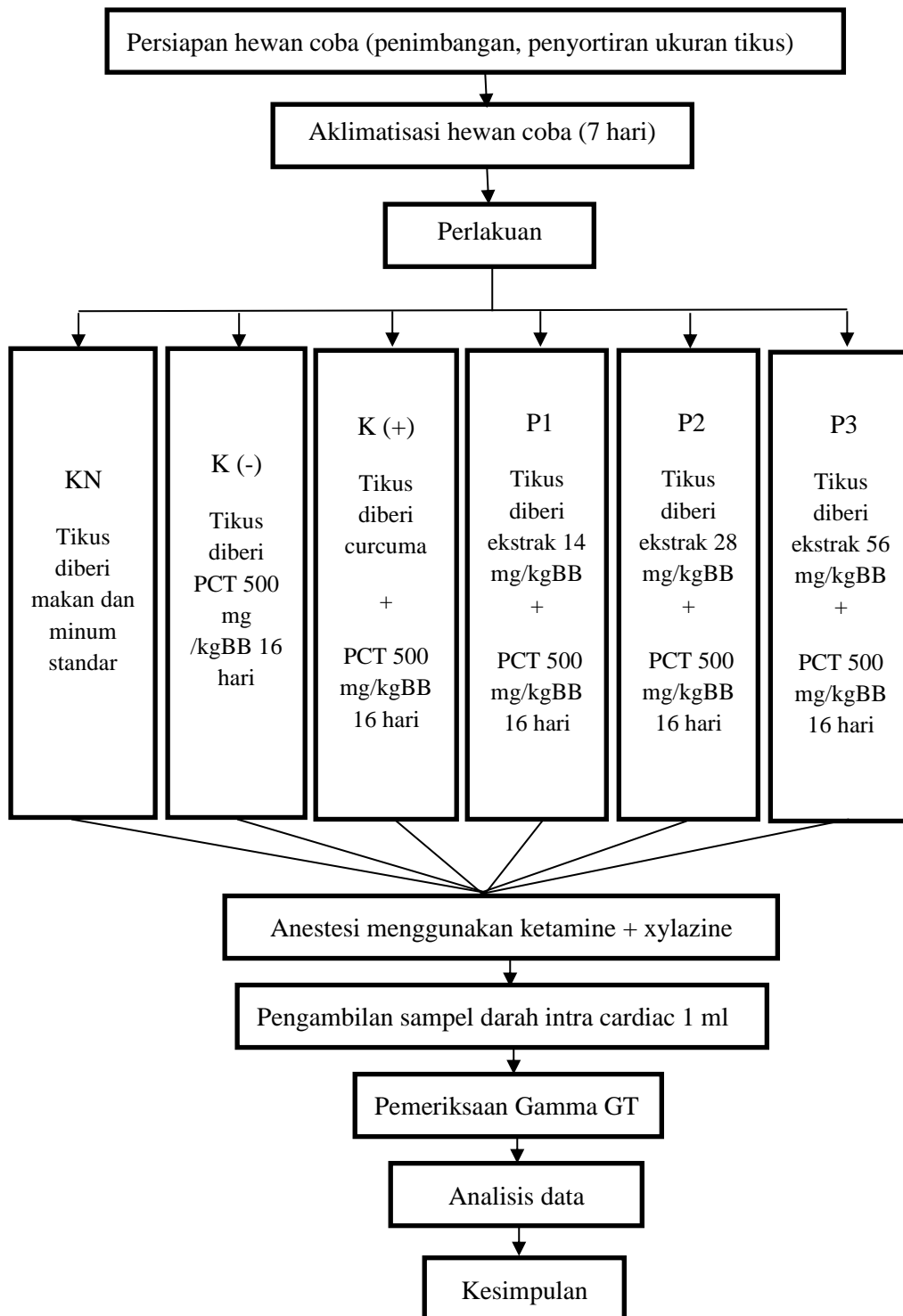
- a. Kandang hewan coba
- b. Timbangan
- c. Sonde lambung
- d. Tempat minum
- e. Tempat makan
- f. Pisau skalpel steril
- g. Gelas beker
- h. Spuit 5 cc
- i. Handscoen
- j. Serutan kayu
- k. *Aquadest*
- l. Pakan pelet

#### 3.5.3 Alat Bahan Pemeriksaan Darah

- a. Tabung *clott activator*
- b. Spuit 5 cc
- c. *Microipipette*
- d. *Yellow Tip* 200 mikroliter
- e. *Blue Tip* 1000 mikroliter
- f. Tabung reaksi

- g. Bengkok non steril
- h. Rak tabung
- i. Sentrifus
- j. *Photometer 5010<sub>v5+</sub>*
- k. Reagen Gamma-GT *Human Diagnostics*

### 3.6 Alur Penelitian



Gambar 10. Alur Penelitian.

### **3.7 Prosedur Penelitian**

#### **3.7.1 Aklimatisasi Hewan Uji**

Aklimatisasi hewan coba merupakan langkah awal sebelum penelitian dimulai. Hal tersebut dilakukan agar hewan coba dapat beradaptasi di lingkungan penelitian dan diharapkan angka kematian akibat stress dari perlakuan penelitian akan menurun.

#### **3.7.2 Grouping Hewan Uji**

Grouping merupakan pengelompokan dari hewan coba sesuai dengan kelompok perlakuan. Selanjutnya hewan coba dari masing-masing perlakuan akan diberi tanda agar saat penelitian dilaksanakan tidak terjadi kesalahan pengukuran dan tindakan.

#### **3.7.3 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau**

Tumbuhan bakau didapatkan dari Lembaga Pelatihan dan Pemagangan Usaha Kehutanan Swadaya Wanawiyata Widyakarya kecamatan Pasir Sakti Kabupaten Lampung Timur sebanyak 600 gram. Kemudian mencuci kulit batang serta di potong-potong kemudian dijemur. Menghaluskan potongan kulit batang bakau menggunakan blender hingga menjadi serbuk. Serbuk simplisia kulit batang bakau minyak direndam di dalam pelarut etanol 95% sebanyak 1,5 L selama 6 jam pertama sambil sekali-kali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Hasil campuran dengan pelarut etanol 95% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh di uapkan dengan rotatory evaporator 50 (Mustofa, 2018).

Ekstrak kulit batang bakau diambil 1 ml lalu dibiarkan hingga kering selama 24 jam dalam suhu ruangan. Bila sudah mengering kemudian ditimbang dan didapatkan berat jenis dan volume 0,0872 gram/ml (Mustofa, 2020).

### 3.7.4 Perhitungan Dosis

Tikus dengan berat 200 gram membutuhkan dosis sebagai berikut

$$X = \frac{56 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram}$$

$$X = 11,2 \text{ mg}$$

$$X = \frac{28 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram}$$

$$X = 5,6 \text{ mg}$$

$$X = \frac{14 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram}$$

$$X = 2,8 \text{ mg}$$

Dengan demikian maka dosis untuk ekstrak *Rhizopora apiculata* dengan berat tikus 200 gram adalah 11,2 mg, 5,6 mg, dan 2,8 mg.

### 3.7.5 Induksi Parasetamol

Parasetamol diberikan pada kelompok perlakuan K(+), P1, P2, dan P3 dengan dosis 500 mg/kgBB selama 16 hari . Pemberian parasetamol sirup murni yang diberikan secara oral menggunakan sonde lambung.

$$X = \frac{500 \text{ mg}}{1000 \text{ grBB}} \times 200 \text{ gram}$$

$$X = 100 \text{ mg}$$

Dengan demikian, dosis untuk induksi parasetamol dengan berat tikus 200 gram adalah 100 mg

### 3.7.6 Induksi *Curcuma xanthorrhiza*

Pemberian ekstrak *Curcuma xanthorrhiza* menggunakan suplemen makanan yang merupakan obat alami. Suplemen herbal yang digunakan merupakan suplemen makanan *Curcuma xanthorrhiza* sirup dengan kandungan tiap 2,5 ml :

*Curcuma xanthorrhiza* 50 mg

Lysine HCl 31,25 mg

Zinc sulfat (setara dengan Zn =4,55mg)

Bahan tambahan : Methylparaben, flavour, sunset yellow, FCF CI 15985, Na Chloride, Zanthan gum, Acesulfatame K, dan Sodium Cyclamate. Curcuma mudah didapatkan di masyarakat dan sudah memiliki izin BPOM SD02160281.

$$\begin{aligned} \text{Dosis} & : 500 \text{ mg/kgBB} \times \frac{200 \text{ gr}}{1000 \text{ gr}} \\ & : 500 \times 0,2 \\ & : 100 \text{ mg} \end{aligned}$$

Dengan demikian dosis *Curcuma xanthorrhiza* untuk di induksikan pada tikus dengan berat 200 gram adalah 100 mg atau 5 ml.

### 3.7.7 Terminasi Hewan Uji

Pada akhir penelitian, tikus diberi anestesi *ketamine* dan *xylazine* dengan pemberian awal *ketamine* kemudian diberikan *xylazine*. Tunggu beberapa saat kemudian dilakukan *cervical dislocation*. *Cervical dislocation* dilakukan dengan memberikan tekanan pada bagian posterior dasar tulang tengkorak dan sumsum tulang belakang tikus dengan menempatkan kedua jari ibu jari dan telunjuk di sisi kanan dan kiri leher pada dasar tengkorak tikus dan tangan lainnya berada pada bagian ekor tikus. Penarikan dilakukan dengan cepat sehingga vertebra dan servikal terpisah dari tengkorak dan terjadi pemisahan antara sumsum tulang belakang dan otak. Hal ini menyebabkan reflek kedip dan rangsangan rasa sakit tikus segera menghilang sehingga tikus tidak peka terhadap rasa sakit (Mustofa, 2018). Kemudian setelah tikus dipastikan mati dilakukan pengambilan darah menggunakan spuit dari atrium kanan jantung tikus.

### 3.7.8 Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah dilakukan menggunakan spuit dengan mengambil darah dari jantung tikus yang sudah di bius menggunakan *ketamine* dan *xylazine* kemudian dilakukan *cervical dislocation*. Kemudian setelah tikus dipastikan mati dilakukan pembedahan untuk

membedah bagian dada tikus dan pengambilan darah dari jantung tikus atrium kanan. Pengambilan sampel darah kemudian dimasukkan ke dalam tabung *clott activator*.

### 3.7.9 Pemeriksaan Enzim Gamma Glutamyl Transferase

Pemeriksaan Gamma GT bertujuan untuk mendeteksi adanya gangguan pada hepar. Gamma GT bekerja dengan cara mengkatalisis kelompok glutamil dari peptide ke akseptor.

Untuk preparasi pemeriksaan dilakukan di laboratorium Fisiologi dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Unila. Pemeriksaan kadar Gamma-GT dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin.

Cara memperoleh serum

1. Darah yang sudah diambil dimasukkan kedalam tabung reaksi melalui dinding tabung.
2. Diamkan darah sampai darah mengendap
3. Setelah membeku, *sentrifuge* darah dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.
4. Ambil cairan paling atas yang berwarna bening (serum) secara perlahan kemudian pindahkan ke tabung reaksi yang berbeda (Putra, 2018).

Cara pemeriksaan

1. Siapkan *photometer* 5010w yang sudah di *setting* pemeriksaan Gamma-GT
2. Siapkan alat dan siapkan reagen Gamma-GT *Human Diagnostics* dan serum pada suhu kamar.
3. Siapkan tabung reaksi.
4. Siapkan *micropipette* dengan *yellow tip* dan *blue tip*.
5. Masukkan 1000 mikroliter reagen Gamma-GT *Human Diagnostics* ke dalam tabung reaksi menggunakan *micropipette* dengan *blue tip*.

6. Masukkan serum 100 mikroliter ke dalam tabung reaksi menggunakan *micropipette* dengan *yellow tip*.
7. Homogenkan reagen dan serum dengan cara digoyang perlahan
8. Letakkan tabung reaksi pada alat penghisap *photometer 5010w*
9. Tekan tombol alat penghisap *photometer 5010v5+* sampai sampel terhisap sempurna ke dalam alat
10. Baca hasil yang tertera.

### **3.8 Pengolahan Data dan Analisis Data**

Data yang sudah didapatkan dari penelitian selanjutnya akan disajikan dalam bentuk tabel dan diolah menggunakan program pengolahan data. Analisis statistika untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program komputer. Hasil penelitian kemudian akan di analisis apakah berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dengan uji normalitas *Shapiro–Wilk* karena jumlah dari sampel penelitian  $\leq 50$ . Jika distribusi normal maka pengolahan data dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*. Namun jika hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* ( $p < 0,05$ ) tidak normal maka data akan di transform menjadi normal, jika tidak memenuhi syarat uji parametrik maka akan dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dengan menggunakan *Post Hoc MannWhitney* (Dahlan, 2014).



### 3.9 Ethical Clearance

*Ethical clearance* penelitian ini didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat No: 3593/UN26.18/PP.05.02.00/2022. Pada penelitian ini menerapkan prinsip 3R dalam protokol penelitian dan prinsip 5F (*Freedom*).

1. *Replacement*, adalah keperluan memanfaatkan hewan percobaan sudah diperhitungkan secara seksama, baik dari pengalaman terdahulu maupun literatur untuk menjawab pertanyaan penelitian dan tidak dapat digantikan oleh makhluk hidup lain seperti sel atau biakan jaringan.

2. *Reduction*, adalah pemanfaatan hewan dalam penelitian sesedikit mungkin, tetapi tetap dapat mendapatkan hasil yang optimal. Dalam penelitian ini sample dihitung berdasarkan rumus federer yaitu  $t(n-1) \geq 15$  dengan n adalah jumlah hewan yang diperlukan dan t adalah jumlah kelompok perlakuan.

3. *Refinement* adalah memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi dengan prinsip dasar membebaskan hewan coba dalam kondisi yang baik dan tidak menyakiti hewan percobaan, serta mengurangi perlakuan yang menyakiti hewan percobaan selama perlakuan. Lima prinsip *refinement* yaitu

a. *Freedom from hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus). Pada penelitian ini hewan coba diberikan pakan standar dan minum secara ad libitum yang diganti setiap hari.

b. *Freedom from discomfort* (bebas dari ketidak-nyamanan). Pada penelitian hewan coba ditempatkan di *animal house* dengan suhu terjaga 27-30°C, kemudian hewan coba terbagi menjadi 3 sampai 4 ekor tiap kandang. *animal house* berada jauh dari gangguan bising dan aktivitas manusia serta kandang dijaga kebersihannya sehingga, mengurangi stress pada hewan coba.

c. *Freedom from pain, injury and disease* (bebas dari rasa sakit, terluka dan penyakit). Hewan coba pada penelitian diletakkan di dalam kandang dengan penutup kawat yang berukuran 50 x 40 x 20 cm dan diberi serutan

kayu di dasar kotak dan dijauhkan dari benda-benda yang memungkinkan untuk melukai hewan coba.

d. *Freedom from fear and distress* (bebas dari rasa takut dan stress). Hewan coba dipelihara di *animal house* yang jauh dari gangguan berisik dan aktivitas manusia. Kebersihan kandang selalu dijaga agar hewan coba tidak mengalami stress. Kemudian selama perlakuan, hewan yang belum diberi perlakuan akan dijauhkan dari hewan yang sedang diberi perlakuan agar tidak timbul rasa takut dan stres pada hewan coba.

e. *Freedom to express natural behavior* (bebas untuk mengekspresikan tingkah laku alamiah). Hewan coba pada penelitian ini bebas melakukan aktivitas biasa seperti makan, minum, tidur di dalam kandang yang sudah disediakan.

(Sajuthi, 2012 ; Ridwan, 2013).

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Simpulan**

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah dipaparkan pada bab sebelumnya, maka pada penelitian ini didapatkan kesimpulan sebagai berikut

1. Pemberian parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB selama 16 dapat meningkatkan kadar enzim Gamma-GT tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley*.
2. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* terhadap kadar enzim Gamma-GT tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol.
3. Dosis efektif ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* sebagai hepatoprotektor pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol adalah 56 mg/kgBB.
4. Pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* pada dosis 56 mg/kgBB memiliki efek sama baiknya dengan sirup *Curcuma xanthorrhiza* 500 mg/kgBB dalam menurunkan kadar enzim Gamma-GT.

## 5.2 Saran

Saran yang dapat peneliti berikan adalah sebagai berikut

1. Bagi peneliti lain disarankan untuk melakukan uji fitokimia secara kuantitatif terhadap ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizophora apiculata*.
2. Bagi peneliti lain disarankan untuk membedakan efek pencegahan peningkatan kadar enzim Gamma-GT dari kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* berdasarkan jenis pelarut.
3. Bagi peneliti lain disarankan untuk meneliti kadar antioksidan endogen dari pemberian ekstrak kulit batang bakau *Rhizophora apiculata* terhadap kadar enzim Gamma-GT tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diinduksi parasetamol.
4. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lebih lanjut terhadap hewan coba untuk penelitian *pre*-klinik sehingga diharapkan dapat menjadi obat alternatif herbal hepatoprotektif.
5. Bagi institusi Universitas Lampung penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi tentang manfaat dari tanaman bakau *Rhizophora apiculata* terutama bagian kulit batangnya sebagai salah satu tanaman herbal yang merupakan salah satu fokus Fakultas Kedokteran Universitas Lampung di bidang *agromedicine*.
6. Bagi Fakultas kedokteran Universitas Lampung, khususnya bagian laboratorium agar dapat memperbaiki dan melengkapi fasilitas dan juga alat untuk menunjang penelitian mahasiswa.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adam GO, Rahman M, Lee S, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. 2016. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress . *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 9(3).
- Amalia, Chairunna, Des Suryani, Humairah Medina. 2020. Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Temulawah (*Curcuma xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol. *JIMKI*. 8(3).
- Azizah, Zakia Alya Noor. 2019. Pengaruh Kombinasi Ekstrak Etanol Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa*) Dan Kayu Manis (*Cinnamomun burmanii*) Terhadap Kadar SOD-MDA Hepar Mencit Dislipidemia. [Skripsi]. Malang. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Fakultas Sains dan Teknologi.
- Atif Ali. (2012). *Acacia nilotica*: A plant of multipurpose medicinal uses. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(9).
- Berawi, KN, Marini, Desty. 2018. Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizopora apiculata*) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Agromedicine*. 5(1):412-417.
- Deng, X., James P. Luyendyk, Patricia E. Ganey, and Robert A. Roth. 2009. Inflammatory Stress and Idiosyncratic Hepatotoxicity: Hints from Animal Models. *Pharmacological Reviews*. 61(3).
- Dermawaty DE. 2015. Potential Extract Curcuma ( *Curcuma xanthorrhizal* , Roxb ) As Antibacterial. *Majority*;4:5–11.
- Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. 2014. Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized curcuma xanthorrhiza rhizome in carbon tetrachlorideinduced hepatic damaged rats. *Scientific World Journal*. 14(8).

- Gumay, Benny Syahputra, Syazili Mustofa. 2020. Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai Biomarker untuk Berbagai Penyakit. *Juke Kedokteran Unila*. 9(1).
- Hamilton, S. D. and J. P. 2014. Drug-induced Liver Injury. *Bone*, 23(1):1–7.
- Hardiningtyas, S. D., Purwaningsih, S., & Handharyani, E.-. 2014. Aktivitas Antioksidan Dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 17(1):80–91.
- Harsa, I Made Subhawa. 2020. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium sativum*) Sebagai Hepatoprotektor pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol Dosis Hepatotoksik. *Intisari Sains Medis*. 11(1).
- Haryoto, H., & Frista, A. 2019. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol, Fraksi Polar, Semipolar dan Non Polar dari Daun Mangrove Kacangan (*Rhizophora apiculata*) dengan Metode DPPH dan FRAP. *J. Sains Kes*. 2019, 2(2):131–138.
- Herlianto B, Mustika S, Pratomo B, Achmad H. 2014. Hepatoprotector in chronic hepatitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*; 15(3):157-160
- Hikmah E.N dan Mutmainah N. 2014. Penggunaan Obat-Obatan Penginduksi Penyakit Liver Terhadap Pasien Gangguan Fungsi Liver Di Rumah Sakit X Surakarta Tahun 2013. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Jurnalis, Y. D., Sayoeti, Y., & Moriska, M. 2015. Kelainan Hati akibat Penggunaan Antipiretik. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(3), 978–987.
- Kusmana, C. 2014. Distribution and Current Status of Mangrove Forest in Indonesia. Dalam Hanum, F., Latiff, A., Hakeem, K.R. dan Ozturk, M. (Eds.), *Mangrove Ecosystems of Asia: Status, Challenges and Management Strategies* (37-60).
- Koenig, G., & Seneff, S. 2015. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Disease Markers*, 2015.
- Mabruroh, Asasu Iqonil. 2015. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Dari Daun Rumpun Bambu (*Lophatherum gracile* Brongn) Dan Identifikasinya. [Skripsi]. Malang. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Fakultas Sains Dan Teknologi.
- Merdana, I Made, I Made Kardena, Ketut. 2019. Histopatologi Hepar Tikus Putih Setelah Pemberian Ekstrak Sarang Semut Yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Buletin Veteriner Udayana*, 2(1) : 14-20.

- Modo, E. U., & Dongo, B. S. 2015. Comparative effects of vitamin C and vitamin E pre-treatment in acute paracetamol induced toxicity on the liver of rats. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(3), 407–412.
- Mustika, D. I., Rusdiana, O., & Sukendro, A. 2014. Pertumbuhan bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) di persemaian mangrove Desa Muara Teluk Naga, Tangerang, Banten The development of *Rhizophora apiculata* at mangrove nursery of Muara Teluk Naga Village, Tangerang District, Banten. *Bonorowo Wetlands*, 4(2), 108–116.
- Mustofa, S., Alfa, N., Wulan, A. J., Rakhmanisa, S., Biokimia, B., Molekular, B., Fisiologi, D., & Kedokteran, F. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Jantan Galur Sprague dawley yang Dipaparkan Asap Rokok. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 3(1), 28–33.
- Mustofa, S., Anisya, V., Biokimia, D., Molekuler, B., & Kedokteran, F. 2020. *Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Rhizophora Apiculata Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok*. 4(1):12–17.
- Mustofa, S., Bahagia, W., Kurniawaty, E., Rahmanisa, S., & Audah, K. A. 2018. The effect of mangrove (*Rhizophora apiculata*) bark extract ethanol on histopathology pancreas of male white rats Sprague Dawley strain exposed to cigarette smoke. *Acta Biochimica Indonesiana*, 7–13.
- Mustofa S., Hanif F. 2019. The Protective Effect Of *Rhizophora apiculata* Bark Extract Against Testicular Damage Induced By Cigarette Smoke In Male Rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 2(1):23-31.
- Niki Rahmawati, N., Sugiyanta, S., & Sakinah, E. N. 2018. Pengaruh Pemberian Cuka Apel “A” terhadap Kadar MDA Hepar Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Pustaka Kesehatan*, 6(2):272.
- Oktavia, Sri, Ifora, Suhatri, Susanti M., 2017. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Daun Sirih Hijau (*Piper betle* Linn.) Terhadap Kerusakan Hati Yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Farmasi Higea*, 9(2).
- Parwata, I Made Oka Adi. 2015. Antioksidan. Kimia Terapan Pascasarjana Universitas Udayana.
- Pribadi, & Agus, G. 2008. *Penggunaan Mencit dan Tikus Sebagai Hewan Model Penelitian Nikotin*. Skripsi. Institut Pertanian.
- Putra, I Gusti AFS, Juliantara IKP, Aprilianti NKD. 2018. Pengaruh Lama Bekerja Terhadap Kadar Timbal dan Enzim Gamma GT Dalam Darah Petugas SPBU

di Kabupaten Badung, Bali. Bali Health Journal.

- Ramasamy, S., Kiew, L. V., Chung, L. Y., 2014. Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by *Bacopa monnieri* Standardized Extract and Constituents, *Molecules*.
- Ridwan E. 2013. Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan. *J Indon Med Assoc.* 63(2):112-6.
- Romadanu, R., Hanggita, S., & Lestari, S. 2014. Pengujian Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bunga Lotus (*Nelumbo nucifera*). *Jurnal FishtechH*, 3(1):1-7.
- Rosida, Azma. 2016 Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. *Berkala Kedokteran.* 12(1):123-131
- Rosidi A, Khomsan Ali, Budi S, Hadi R, et al. 2014. Potensi temulawak(*curcuma xanthorrhiza roxb*) sebagai antioksidan.Prosiding Seminar Nasional &Internasional.
- Rosi, M. & K. A. 2017. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Bakau (Rhizopora mucronata) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit (Mus musculus)*. 34-38.
- Sajuthi D. 2012. Workshop on bioethics : Prinsip-prinsip Kesejahteraan Hewan (*animal welfare*) di Dalam Penelitian Biomedis. Bogor : Fakultas Kedokteran Hewan Institusi Pertanian Bogor.
- Santoso, V. P., J. Posangi, H. Awaloei, R Bara. 2015. Uji Efek Antibakteri Daun Mangrove *Rhizopora apiculata* Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal e-Biomedik*.
- Sirait RRU, Windarti I, Fiana DN. 2014. Effect of Oral Route Rhizome Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb.*) on Liver Damage of White Male Rats (*Rattus Norvegicus*) Sprague Dawley Strain Induced by Aspirin. *Majority.* 3(4): 129-137
- Sonderup MW. 2011. Drug induced liver injury: drug-induced liver injury is a significant cause of liver disease. including chronic liver disease. *Continuing Medical Education*.
- Suryono A. 2013. Sukses Usaha Pembibitan Mangrove Sang Penyelamat Pulau. Penerbit Pustaka Baru Bantul. Yogyakarta.
- Tandon, R.K., 2012 Prescribing in patients with liver disease, *Medicine Update.* Vol. 22.
- Tarazi, S., Almaaytah, A., Al Laham, N., & Ayesh, B. 2016. Prevalence of Self-Medication Practice Among Al-Azhar Medical Laboratory University



Students Gaza Strip–Palestine. *PARIPEX-Indian Journal of Research*, 5(10), 231–234.

Tittarelli, R., Pellegrini M., Scarpellini M. G., Marinelli E., Bruti V., DI Luca N. M., Busardo F. P., Zaami S., 2017. Hepatotoxicity of Paracetamol and Related Fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*.

Ubaidilah, Abdur Rozaq, Haryoto, 2020. Uji Efektivitas Anti Diabetes Melitus Ekstrak Etanol Daun Mangrove Kacangan (*Rhizophora Apiculata*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan. [Skripsi] , Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Vinod Prabhu, V., & Guruvayoorappan, C. 2012. Anti-inflammatory and anti-tumor activity of the marine mangrove *Rhizophora apiculata*. *Journal of Immunotoxicology*, 9(4):341–352.

Wahdaningsih, S., Prawita Setyowati, E., Wahyuono, S., 2011. Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Tanjungpura Pontianak, P., Biologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM, B., & Abstrak, J. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Batang Pakis (*Alsophila glauca* J. Sm) Free Radical Scavenging Activity Of (*Alsophila glauca* J. Sm). *Majalah Obat Tradisional*, 16(3),.

Werdhasari A. (2014). Peran antioksidan bagi kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 3(2): 59-68.