

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% KULIT BATANG  
*Rhizophora Apiculata* TERHADAP KADAR PLASMA ENZIM Alanin  
Aminotransferase (ALT) dan Aspartat Aminotransferase (AST) TIKUS  
PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague Dawley YANG  
DIINDUKSI PARASETAMOL**

**Skripsi**

Oleh:

**Muhamad Fathurrahman Zain  
1958011021**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

## ABSTRACT

### EFFECT OF ETHANOL 95% *Rhizophora apiculata* BARK EXTRACT ON ALT AND AST LEVELS IN Sprague Dawley WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) INDUCED BY PARACETAMOL

By

MUHAMAD FATHURRAHMAN ZAIN

**Background:** *Rhizophora apiculata* contains natural antioxidants that are influential in preventing liver damage. This study aims to determine the effect of giving 95% ethanol extract of *Rhizophora apiculata* stem bark to male white rats induced by paracetamol.

**Method:** Experimental study using a post test control only group design on 30 rats. There were 6 groups, all groups were induced by paracetamol at a dose of 500 mg/kgBW/day for 15 days except KN group was only given standard feed, then the K- group was only given paracetamol, the K+ group was given curcumin extract dose of 500 mg/kgBW/day, and groups P1, P2, P3 were each given extract of *Rhizophora apiculata* at doses of 14, 28 and 56 mg/kgBW/day respectively. The rats were terminated, blood was collected via intracardiac. Data were analyzed using the normality test followed by comparative hypothesis testing and follow-up testing.

**Result:** The mean ALT levels in the KN group (86.6 U/L), K+ (78 U/L), K- (114.4), P1 (92.8 U/L), P2 (82) .2 U/L), and P3 (76.2 U/L). The mean AST levels in the KN group (190.4 U/L), K+ (194 U/L), K- (262.8 U/L), P1 (201.8 U/L), P2 (178.8 U/L), and P3 (151.6 U/L). The mean ALT and AST levels in the treatment group were significantly different from the K- group with a  $p < 0.05$

**Conclusion:** Giving 95% ethanol extract of *Rhizophora apiculata* stem bark at doses of 14, 28, and 56 mg/kg/day for 15 days could prevent liver damage to male white rats induced by paracetamol at a dose of 500 mg/kg/day. At a dose of 56 mg/kgBW/day the effect was better than at a dose of 14.28 mg/kgBW/day and curcumin extract at a dose of 500 mg/kgBW/day.

**Keyword:** ALT (*Alanin Aminotransferase*), AST (*Aspartat Aminotransferase*), and *Rhizophora apiculata*

## ABSTRAK

### **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% KULIT BATANG *Rhizophora Apiculata* TERHADAP KADAR PLASMA ENZIM Alanin Aminotransferase (ALT) dan Aspartat Aminotransferase (AST) TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh

**MUHAMAD FATHURRAHMAN ZAIN**

**Latar Belakang:** *Rhizophora Apiculata* mengandung antioksidan alami yang berpengaruh dalam pencegahan kerusakan hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizophora apiculata* pada tikus putih jantan yang diinduksi parasetamol.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan menggunakan *posttest control only group design* pada 30 tikus. Ada 6 kelompok, semua kelompok diinduksi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari kecuali kelompok KN hanya diberikan pakan standar, kelompok K- hanya diberikan parasetamol saja, kelompok K+ diberikan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari, dan kelompok P1, P2, P3 masing masing diberikan ekstrak *Rhizophora apiculata* dengan masing-masing dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/Hari. Tikus diterminasi, pengambilan darah melalui intracardiac. Data dianalisis menggunakan uji normalitas dilanjutkan uji hipotesis komparatif dan uji lanjutan.

**Hasil:** Rerata kadar ALT pada KN (86,6 U/L), K+ (78 U/L), K- (114,4), P1 (92,8 U/L), P2 (82,2 U/L), dan P3 (76,2 U/L). Rerata kadar AST pada KN (190,4 U/L), K+ (194 U/L), K- (262,8 U/L), P1 (201,8 U/L), P2 (178,8 U/L), dan P3 (151,6 U/L). Rerata kadar ALT dan AST pada kelompok perlakuan memiliki nilai  $p < 0,05$  dengan K-

**Simpulan:** Pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizophora apiculata* dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/hari selama 15 hari dapat mencegah kerusakan hati tikus putih jantan yang diinduksi oleh parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari. Pada dosis 56 mg/kgBB/hari lebih baik efeknya dibandingkan dosis 14, 28 mg/kgBB/hari dan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari.

**Kata Kunci :** ALT (*Alanin Aminotransferase*), AST (*Aspartat Aminotransferase*), dan *Rhizophora apiculata*

Judul skripsi : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 95% KULIT BATANG *Rhizophora Apiculata* TERHADAP KADAR PLASMA ENZIM *Alanin Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransferase* (AST) TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague Dawley* YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Nama mahasiswa : Muhamad Fathurrahman Zain

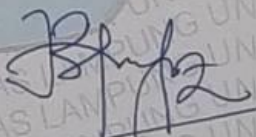
Nomor pokok mahasiswa : 1958011021

Program studi : Pendidikan Dokter

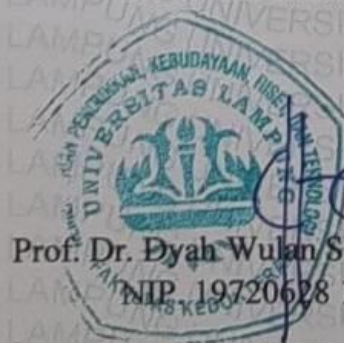
Fakultas : Kedokteran

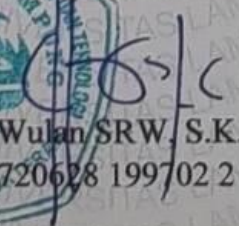


  
Dr. Si. dr. Syazili Mustofa., M.Biomed  
NIP. 19830713 200812 1 003

  
Dr. dr. Reni Zuraida, M.Si., Sp.KKLP  
NIP. 19790124 200501 2 015

2. Dekan Fakultas Kedokteran



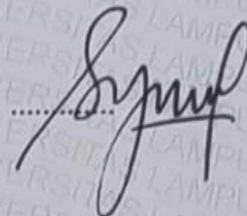
  
Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes.  
NIP. 19720628 199702 2 001



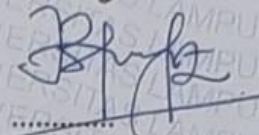
**MENGESAHKAN**

## 1. Tim Penguji

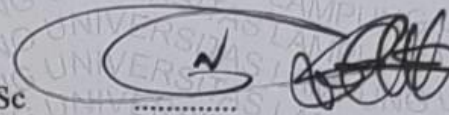
Ketua Penguji : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed



Sekretaris Penguji : Dr. dr. Reni Zuraida, M.Si., Sp.KKLP



Penguji Utama : dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc



## 2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes.  
NIP. 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 17 Januari 2023

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan yang sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “ Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Terhadap Kadar Plasma Enzim *Alanin Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransferase* (AST) Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* Yang Diinduksi Parasetamol” adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara yang tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku atau disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diberikan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 17 Januari 2023



Muhamad Fathurrahman Zain

NPM. 1958011021

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Bandung tanggal 28 September 2001, sebagai anak kedua dari 3 bersaudara dari Bapak Marzuqi dan Ibu Enden

Pendidikan dimulai dari bangku sekolah dasar (SD) diselesaikan di SDN 2 Kalianda pada tahun 2013, sekolah menengah pertama (SMP) diselesaikan di SMPS Tunas Mekar Indonesia pada tahun 2016, dan sekolah menengah atas (SMA) diselesaikan di SMAN 9 Bandar Lampung pada tahun 2019.

Tahun 2019 penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Lampung. Selama menjadi mahasiswa penulis pernah berkontribusi menjadi Ketua Pelaksana dalam acara Dies Natalis Fakultas Kedokteran yang ke-18, dan mengikuti organisasi dalam kampus Perhimpunan Mahasiswa Pencinta Alam dan Tanggap Darurat (PMPATD PAKIS RESCUE TEAM) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2019-2022 serta menjadi Ketua Umum PMPATD PAKIS RESCUE TEAM Periode 2021-2022 dan organisasi Forum Studi Islam Ibnu Sina (FSI) Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2020-2021.

**MOTTO**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Dengan Izin Allah SWT yang Maha Pengasihlagi Maha Penyayang, ku persembahkan karya ini untuk Orang Tua, Adik, Keluarga Besar, Guru, Sahabat, Teman, dan Semua Pihak yang terlibat dan selalu mendukung serta mendoakan.*

*Jika kamu mau mencapai tujuan dengan cepat, majulah sendiri  
Tapi jika kamu mau maju lebih jauh, majulah bersama sama.*



## SANWACANA

Segala puji bagi Allah SWT berkat rahmat, hidayah serta Karunianya, Penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Shalawat serta Salam senantiasa tercurahkan kepada Rasulullah Nabi Muhammad SAW karena berkat perjuangannya lah kita yang telah membimbing kita dari jaman yang gelap, jahiliah ke jaman yang cerah dan terang seperti sekarang.

Penyusunan skripsi berjudul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang *Rhizophora apiculata* Terhadap Kadar Plasma Enzim *Alanin Aminotransferase (ALT)* dan *Aspartat Aminotransferase (AST)* Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi Parasetamol adalah sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).

Penulis menyadari, selesainya skripsi ini tidak serta merta selesai dengan baik tanpa bantuan semua pihak yang terlibat, baik moril maupun materil. Oleh karena itu dengan penuh kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada :

1. Allah SWT, atas izinNya Penulis dapat menyelesaikan skripsi untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung
3. Prof. Dr. Dyah Wulan SRW, S.K.M., M.Kes., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. Dr. dr. Betta Kurniawan, M.Kes., Sp.Park, selaku Wakil Dekan III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni, yang memberikan arahan terbaik dalam menjalankan proses pembelajaran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa., M.Biomed., selaku pembimbing I, yang bersedia menyediakan waktu banyak untuk memberikan masukan, arahan untuk penyelesaian skripsi ini. Serta telah memberikan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini.

6. Dr. dr. Reni Zuraida, M.Si., Sp.KKLP., selaku pembimbing II, yang memberikan kritik, saran, membimbing penulis, dan meluangkan waktu dalam proses penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc., selaku pembahas, yang meluangkan waktu untuk memberikan evaluasi, semangat, dan nasihat sebagai bentuk penyempurnaan skripsi ini.
8. Staf karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
9. Kedua orang tua, Ayahanda Marzuqi dan Ibunda Enden, terimakasih atas doa restu, kasih sayang, dan cinta yang telah diberikan sepanjang hari sampai saat ini, terimakasih juga Tete Nadhira, Adik Yasmin dan seluruh keluarga besar atas motivasi dan dukungan sehingga Fathur bisa berada di tahap ini, sampai alhamdulillah Fathur bisa menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh keluarga “*Sadboy*” yaitu, Haikal, Arifin, Fragil, Ali, Rafi, Atha, Dhipa, Edward, Ekiprim, Ekki otot, Bang Per, Perdika, Hisbul, Morsa, Hasbi, Reynhard, Sulam, Adhi yang sudah menemani dari awal sampai bisa sampai ke titik ini, terimakasih sudah menjadi *support system* selama di perkuliahan ini.
11. Teman satu bimbingan dari “*Learning project*” yaitu Anggit dan segenap tim hati yang tersakiti yaitu Anggit, Sulam, dan Kak Farah, terimakasih sudah mau sabar dalam menjalani skripsi ini, inshaallah lancar sampai akhir
12. Teman satu DPA tersolid “*Alveoli*” yaitu Haikal, Indi, Dheti, Arifah, Astri, Poppy, Lyan, Adin Rio, dan Yunda Step serta alm. Nanta.
13. Presidum PMPATD PAKIS RESCUE TEAM 2021/2022 dan Teman – teman Anggota SC14, SC15, dan SC16 yang sudah menemani menjalani PAKIS dalam senang maupun sedih, terimakasih telah memberikan banyak pelajaran bagi penulis, teruslah tumbuh dan mari lanjutkan kepengurusan lebih baik lagi jayalah selalu PMPATD PAKIS RESCUE TEAM. SALAM LESTARI!.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan di dalam skripsi ini dan masih jauh dari kata sempurna. Penulis berharap skripsi ini bisa di gunakan sebagaimana mestinya dan bermanfaat serta dapat memberikan informasi bagi pembacanya

Bandar Lampung, 17 januari 2023

Muhamad Fathurrahman Zain

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	v
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	vi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>7</b>
1.1 Latar Belakang .....	7
1.2 Rumusan Masalah .....	10
1.3 Tujuan Penelitian .....	10
1.4 Manfaat Penelitian .....	11
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>12</b>
2.1 <i>Drug Induce Liver Injury</i> .....	12
2.1.1 Definisi <i>Drug Induce Liver Injury</i> .....	12
2.1.2 Epidemiologi <i>Drug Induce Liver Injury</i> (DILI) .....	12
2.1.3 Mekanisme <i>Drug Induce Liver Injury</i> .....	13
2.1.4 Obat-Obat Penyebab <i>Drug Induce Liver Injury</i> .....	15
2.2 Hati.....	16
2.2.1 Anatomi .....	16
2.2.2 Fisiologi .....	18
2.2.3 Histologi.....	18
2.2.4 Pemeriksaan laboratorium pada hati.....	19
2.3 Parasetamol .....	23
2.3.1 Definisi.....	23
2.3.2 Farmakodinamik .....	25
2.3.3 Farmakokinetik .....	26
2.3.4 Parasetamol Sebagai Hepatotoksik .....	26
2.4 Curcuma Xanthoriza .....	27
2.5 Uraian Tumbuhan .....	28
2.5.1 Taksonomi .....	28
2.5.2 Morfologi .....	29
2.5.3 Kandungan pada kulit batang <i>Rhizopora Apiculata</i> .....	30
2.5.4 Bakau Sebagai Hepatoprotektif .....	33
2.6 Hewan Coba.....	34
2.7 Kerangka Teori .....	36
2.8 Kerangka Konsep.....	36
2.9 Hipotesis .....	38



<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	39
3.1 Desain Penelitian .....	39
3.2 Tempat dan Waktu .....	39
3.2.1 Tempat .....	39
3.2.2 Waktu .....	39
3.3 Populasi dan Sampel .....	39
3.3.1 Populasi .....	39
3.3.2 Sampel .....	40
3.4 Kelompok Perlakuan .....	41
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	42
3.5.1 Kriteria Inklusi .....	42
3.5.2 Kriteria Eksklusi .....	42
3.6 Alat dan Bahan Penelitian .....	42
3.6.1 Alat Penelitian .....	42
3.6.2 Bahan Penelitian .....	43
3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional .....	44
3.7.1 Identifikasi Variabel .....	44
3.7.2 Definisi Operasional .....	45
3.8 Prosedur Penelitian .....	45
3.8.1 Aklimatisasi Hewan Uji .....	45
3.8.2 Pemberian Parasetamol Dosis Tinggi .....	46
3.8.3 Pemberian Curcuma xanthorrhiza .....	46
3.8.4 Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau .....	47
3.8.5 Perhitungan Dosis Parasetamol .....	47
3.8.6 Perhitungan Dosis Temulawak .....	48
3.8.7 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau .....	48
3.8.8 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau .....	48
3.8.9 Prosedur Pemeriksaan Kadar ALT dan AST Tikus .....	49
3.8.10 Mekanisme Pengukuran Kadar ALT dan AST Tikus .....	49
3.8.11 Terminasi Hewan Coba .....	50
3.9 Alur Penelitian .....	51
3.10 Analisis Data .....	52
3.11 Etika Penelitian .....	53
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	54
4.1 Hasil Penelitian .....	54
4.1.1 Hasil <i>Screening</i> Fitokimia .....	54
4.1.2 Hasil Rerata Kadar Serum Enzim ALT dan AST .....	54
4.2 Analisis Data ALT .....	56
4.2.1 Uji Normalitas Data .....	56
4.2.2 Uji Homogenitas .....	56
4.2.3 Uji <i>One-Way ANOVA</i> .....	56
4.2.4 Uji <i>Post Hoc LSD</i> .....	57
4.3 Analisis Data AST .....	58
4.3.1 Uji Normalitas Data .....	58
4.3.2 Uji <i>Kruskal Wallis</i> .....	58
4.3.3 Uji <i>Mann Whitney</i> .....	59
4.4 Pembahasan Penelitian .....	60

<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	65
5.1 Kesimpulan .....	65
5.2 Saran .....	66
5.2.1 Saran Bagi Peneliti.....	66
5.2.2 Saran Bagi Institusi.....	66
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	67

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Obat-obat penyebab DILI .....	16
2. Taksonomi <i>Rhizopora apiculata</i> sp .....	29
3. Klasifikasi tikus putih .....	35
4. Definisi operasional .....	45
5. Hasil Screening Fitokimia.....	54
6. Hasil Rerata ALT dan AST .....	55
7. Uji Shapiro Wilk Data ALT .....	56
8. Uji One-Way ANOVA Data ALT .....	56
9. Uji Post Hoc LSD Data ALT .....	57
10. Uji Saphiro Wilk Data AST .....	58
11. Uji Kruskal Wallis data AST .....	58
12. Uji Mann Whitney Data AST .....	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Mekanisme DILI .....	14
2. Anatomi Hepar tampak anterior .....	17
3. Struktur Curcumin.....	28
4. Struktur Saponin .....	30
5. Struktur Flavonoid. ....	31
6. Struktur Tanin .....	32
7. Struktur steroid.....	33
8. Tikus Putih (Rattus Norvegicus) .....	35
9. Kerangka teori.....	36
10. Kerangka konsep.....	37
11. Alur penelitian.....	51
12. Grafik Rerata ALT dan AST .....	55



**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1	Persetujuan Etik
Lampiran 2	Surat Hasil Uji Kualitatif Fitokimia
Lampiran 3	Surat Izin Pengambilan <i>Rhizopora apiculata</i>
Lampiran 4	Surat Izin Peminjaman Animal House
Lampiran 5	Sertifikat Tikus
Lampiran 6	Surat Hasil Pemeriksaan Kadar ALT dan AST
Lampiran 7	Dokumentasi Selama Penelitian
Lampiran 8	Analisis Data

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Drug Induced Liver Injury* (DILI) adalah istilah lain dari hepatotoksik yang diinduksi oleh obat dan istilah ini sering digunakan oleh para tenaga kesehatan. Di Amerika Serikat, sekitar 2000 kasus gagal hati akut terjadi setiap tahun dan lebih dari 50% disebabkan oleh obat (39% disebabkan parasetamol, 13% reaksi idiosinkratik terhadap obat lainnya). Sekitar 75% reaksi idiosinkratis dari obat menyebabkan transplantasi hati atau kematian. Dalam sebuah studi berbasis populasi dari daerah pedesaan di Prancis, 10 kejadian global kasar DILI adalah 13,9 kasus/100.000 populasi. Empat dari 34 (11,8%) pasien dalam penelitian yang dirawat di rumah sakit, dan dua (5,9%) meninggal (Cinthya *et al.*, 2012). Obat-obatan yang dapat menginduksi kerusakan hepar antara lain ranitidin, seftriakson, spironolakton, furosemid, dan parasetamol (Robiyanto *et al.*, 2019).

Terdapat dua mekanisme terpisah pada kelainan hati akibat obat yaitu hepatotoksisitas langsung atau karena efek samping obat (idiosinkrasi). Hepatotoksisitas langsung timbul pada pemberian obat yang secara intrinsik bersifat toksik terhadap hati dan biasanya sifat toksik ini juga bergantung pada dosis yang diberikan. Hepatotoksin intrinsik ini dapat diduga menimbulkan kerusakan hati bila digunakan dalam dosis berlebihan. Kerusakan hati *idiosinkrasi* hanya terjadi pada sebagian kecil pengguna obat (Jurnalis *et al.*, 2015).

Kerusakan hati akibat parasetamol terjadi akibat suatu metabolitnya *N-acetyl-pbenzoquinoneimine* (NAPQI) yang sangat reaktif. Dalam keadaan normal produk reaktif ini dengan cepat berikatan dengan kadar *gluthation* di hati, sehingga menjadi bahan yang tidak toksik. Dalam keadaan dosis

yang berlebih atau pemakaian terus menerus, menyebabkan produksi NAPQI terus bertambah, dan tidak sebanding dengan kadar *gluthathion*, maka NAPQI berikatan membentuk makromolekul dengan sel hati yang mengakibatkan nekrosis sel hati. Kadar *covalent binding* yang menentukan kadar pengikatan dengan makromolekul dalam menyebabkan sel cedera (Jurnal *et al.*, 2015). Pemakaian parasetamol berlebihan menyebabkan cedera sel hepatosit yang fatal pada daerah *sentrilobular* dan nekrosis tubulus akut pada ginjal, adapun dosis yang direkomendasikan untuk parasetamol adalah tidak lebih dari 4 gram per hari untuk dewasa, dan maksimum 60 mg/kg per hari untuk anak-anak. Dosis parasetamol yang mengakibatkan toksisitas adalah 7,5-10g/hari (Duppa *et al.*, 2020).

Cidera pada sel hepatosit dapat ditandai dengan peningkatan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT) yang merupakan enzim *transaminase* hati. Peningkatan SGPT merupakan indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati dibanding SGOT karena sumber utama enzim GPT adalah sel *hepatosit*, sedangkan enzim GOT dapat juga diproduksi pada jaringan lain terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak. Kadar normal enzim SGOT dan SGPT mencerminkan keutuhan atau integrasi sel-sel hati. Peningkatan kedua kadar kedua enzim tersebut dalam darah mengindikasikan terjadinya kerusakan sel-sel hati yang mengakibatkan keluarnya enzim tersebut masuk ke dalam darah. Semakin tinggi peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT, semakin tinggi pula tingkat kerusakan sel-sel hati. Nama lain dari SGOT adalah *Aspartat Aminotransferase* (AST), sedangkan SGPT adalah *Alanin Aminotransferase* (ALT) (Duppa *et al.*, 2020).

Pencegahan kerusakan hati oleh parasetamol dapat dilakukan dengan mengonsumsi bahan pangan atau tanaman yang memiliki khasiat efek protektif. Biasanya efek protektif merupakan bahan yang memiliki sifat antioksidan sehingga dapat mengurangi reaksi oksidasi pada kerusakan hati (Duppa *et al.*, 2020). Antioksidan diperlukan untuk mencegah stres

oksidatif. Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel dan menimbulkan penyakit degeneratif misalnya pada penyakit hati, sehingga perlindungan terhadap organ hati sangat diperlukan untuk mencegah kerusakan oksidatif yang berlanjut. Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif (Werdhasari, 2014).

Indonesia merupakan negara maritim yang artinya Indonesia didominasi oleh wilayah perairan dengan demikian Indonesia memiliki kawasan pesisir pantai yang sangat luas serta ditumbuhi berbagai jenis tanaman. Salah satu contoh tanaman pantainya adalah bakau atau *mangrove*. Pada Provinsi Lampung sendiri tumbuhan bakau dapat ditemui di salah satu daerah Lampung yaitu di daerah Lampung Timur. *Mangrove* diklasifikasikan ke dalam *family Rhizophoraceae, Avicenniaceae, Sonneratiaceae dan Ceriops* (Hadi *et al.*, 2016). Jenis *Rhizophoraceae* khususnya *Rhizophora Apiculata* merupakan salah satu tumbuhan bakau yang paling banyak ditemukan pada daerah pesisir pantai (Berawi & Marini, 2018). *Rhizophora Apiculata* merupakan tanaman etnomedisin. Banyak sumber yang dapat kita pakai mulai dari batang, akar, dan kulit batang yang mana semuanya mengandung antioksidan alami. Tanaman ini kaya akan kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin dan tanin (Mustofa & Anisya, 2020). *Rhizophora apiculata* memiliki fungsi dalam bidang ekologis dan biologis, namun juga dalam bidang medis. Tanaman ini memiliki kemampuan antiviral, antialergi, dan antioksidan karena kandungan aktifnya (Mustofa *et al.*, 2019).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mustofa S, dan Anisya V (2020) telah meneliti efek *hepatoprotektif* ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora Apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok, dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit batang dengan dosis



28,275 mg/kgBB; 56,55 mg/kgBB; dan 113,1 mg/kgBB *Rhizopora apiculata* mampu melindungi hepatosit tikus dari kerusakan akibat paparan asap rokok (Mustofa & Anisya, 2020). Dalam penelitian lainnya oleh Mustofa S, Alfa N, Wulan AJ, dan Rakhmanisa S (2019) menyebutkan bahwa dosis optimal dari ekstrak *Rhizopora apiculata* sebagai antioksidan adalah 56,55 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2019). Selain itu dalam penelitian yang dilakukan oleh Mustofa S, Ciptaningrum I, dan, Zuya CS (2020) menyebutkan bahwa dosis ekstrak *Rhizopora apiculata* mulai menunjukkan toksisitas pada dosis 114 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2020). Dengan demikian peneliti ingin melanjutkan penelitian tentang pengaruh pemberian etanol ekstrak *Rhizopora apiculata* pada tikus yang dipaparkan parasetamol dosis tinggi dengan melihat parameter enzim hati yaitu ALT dan AST. Dosis ekstrak *Rhizopora apiculata* yang diberikan pada penelitian ini adalah 14 mg/kgBB; 28 mg/kgBB; dan 56 mg/kgBB.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari terhadap kadar plasma enzim ALT dan AST tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* ?
2. Apakah pemberian ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/hari mempunyai efek hepatoprotektif ?
3. Bagaimana efek ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/hari dibandingkan dengan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari dalam mencegah kerusakan hati yang diinduksi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB selama 15 hari terhadap kadar plasma enzim ALT dan AST tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley*.

2. Mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/hari pada tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.
3. Mengetahui perbandingan efek antara ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/hari dan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari dalam mencegah kerusakan hati yang diinduksi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi beberapa pihak, yaitu:

1. Bagi Peneliti

Manfaat penelitian ini bagi peneliti diharapkan dapat menambah pengetahuan dan membuka wawasan berpikir penulis.

2. Bagi Mahasiswa

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizophora Apiculata* terhadap kadar plasma enzim ALT dan AST tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.

3. Bagi Institusi

Manfaat penelitian ini bagi institusi pendidikan diharapkan dapat menjadi bahan pembelajaran dan referensi bagi kalangan yang akan melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian di atas serta khususnya pada keilmuan di bidang biokimia.

4. Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian diharapkan dapat dipakai sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan materi dalam skripsi ini.

5. Bagi Ilmu Pengetahuan.

Dapat membuka penelitian lanjutan mengenai mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizophora Apiculata* terhadap kadar plasma enzim ALT dan AST tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Drug Induce Liver Injury***

##### 2.1.1 Definisi *Drug Induce Liver Injury*

*Drug induced liver injury* (DILI) merupakan istilah lain dari hepatotoksik yang diinduksi oleh obat, DILI didefinisikan sebagai cedera hati yang disebabkan oleh berbagai obat, herbal, atau xenobiotik lain yang menyebabkan kelainan fungsi hati (Suh, 2019). DILI dapat terjadi akibat penggunaan obat yang berlebihan (overdosis) atau pada penggunaan obat pada dosis terapeutik. Terdapat 2 tipe DILI yaitu *Intrinsik* (dapat diprediksi, bergantung dengan dosis) dan *idiosikratik* (tidak dapat diprediksi, tidak bergantung pada dosis). DILI merupakan penyebab utama kegagalan hati akut dan transplantasi dinegara-negara barat (Kumachev & wu 2021; Dewi T *et al.*, 2016; Alempijevic T *et al.*, 2017). Pada dasarnya hati bertanggung jawab dalam mengkonsentrasikan dan memetabolisme sebagian besar obat, dengan demikian hati merupakan target utama dari kerusakan yang disebabkan oleh obat (David & Hamilton, 2010).

##### 2.1.2 Epidemiologi *Drug Induce Liver Injury* (DILI)

Dilaporkan bahwa insiden tahunan DILI adalah antara 10 dan 15 per 10.000 hingga 100.000 orang. Kejadian sebenarnya diperkirakan lebih tinggi karena diagnosis tidak mudah, dan sering diabaikan secara tidak sengaja dan oleh karena itu tidak dilaporkan dalam literatur (Suh, 2019). Sekitar 2000 kasus gagal hati akut terjadi setiap tahun dan lebih

dari 50% disebabkan oleh obat di Amerika Serikat (39% disebabkan parasetamol, 13% reaksi *idiosinkratik* terhadap obat lainnya). Sekitar 75% reaksi *idiosinkratis* dari obat menyebabkan transplantasi hati atau kematian. Dalam sebuah studi berbasis populasi dari daerah pedesaan di Prancis, 10 kejadian global kasar DILI adalah 13,9 kasus/100.000 populasi. Empat dari 34 (11,8%) pasien dalam penelitian yang dirawat di rumah sakit, dan dua (5,9%) meninggal (Cintha *et al.*, 2012).

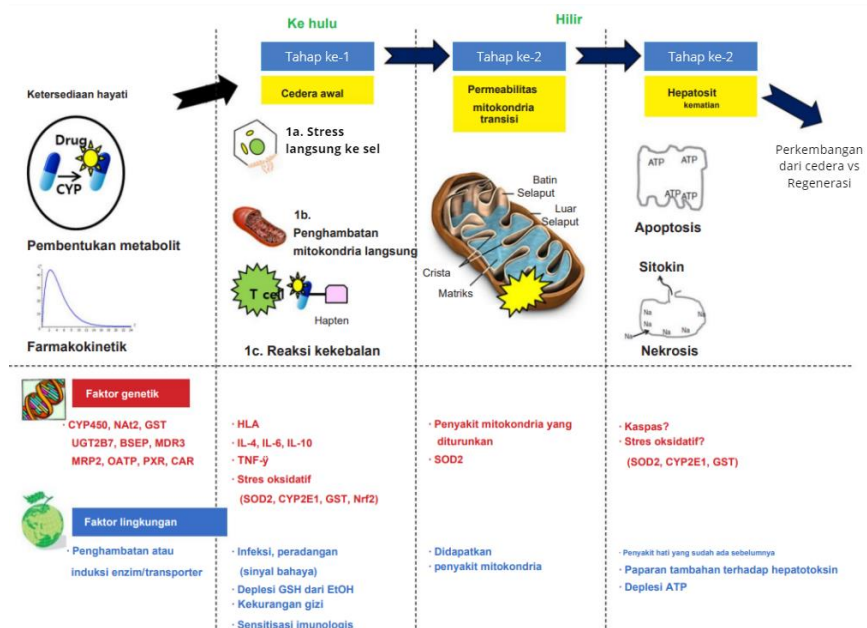
Perkiraan kejadian DILI yang tidak terkait dengan parasetamol, dilaporkan dari studi berbasis populasi di Islandia, ditemukan 19,1 kasus per 100.000 penduduk, serupa dengan 13,9 per 100.000 yang ditemukan lebih dari sepuluh tahun sebelumnya di Prancis. Insidensi yang lebih tinggi ditemukan di Spanyol pada tahun 2005, dengan 34,2 per 1000.000 penduduk per tahun, dan 16,6 per 1000.000 penduduk per tahun menjadi episode yang mengancam jiwa yang serius. Di Inggris Raya, perkiraan kejadian per 100.000 orang adalah 2,4 pada tahun 2004, namun data yang lebih baru tidak tersedia. Sebuah studi kohort retrospektif menentukan tingkat kejadian ALF yang diinduksi obat sebesar 1,61 kejadian per 100.000 orang per tahun di Amerika Serikat (Alempijevic *et al.*, 2017).

### 2.1.3 Mekanisme *Drug Induce Liver Injury*

Proses mendasar dalam DILI adalah kematian hepatosit (dalam beberapa keadaan, kolangiosit atau sel endotel) sebagai latar belakang atau perekrutan peradangan. DILI bermanifestasi secara klinis dengan cedera hepatoseluler, kolestasis atau campuran keduanya (Yuan & Kaplowitz, 2013). Kematian hepatosit pada 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. Proses apoptosis dan nekrosis tersebut dapat tercetus melalui berbagai mekanisme. Pada sebagian besar kasus, DILI diawali dengan bioaktivasi obat menjadi metabolit reaktif yang mampu berinteraksi dengan makromolekul seluler, seperti protein, lemak, dan asam nukleat. Hal ini menyebabkan disfungsi protein, peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan stres oksidatif. Selain itu, metabolit reaktif ini dapat mencetuskan gangguan pada gradien ionik dan penyimpanan kalsium intraseluler, menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria dan gangguan produksi energi. Gangguan fungsi seluler ini pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel dan gagal hati (Loho & Hasan, 2014).



Gambar 1. Mekanisme DILI (Suh, 2019).

Mekanisme cedera hati akibat obat dibagi menjadi tiga tahap (gambar 1) : tahap pertama (cedera hepatoseluler awal); cedera awal diberikan melalui stres sel langsung, penghambatan mitokondria langsung, dan/atau reaksi imun spesifik; tahap kedua (transisi permeabilitas mitokondria); cedera awal dapat menyebabkan MPT. Stres sel

langsung menyebabkan MPT melalui jalur intrinsik, dan ketiga yaitu tahap akhir (kematian hepatosit); MPT menyebabkan nekrosis atau apoptosis tergantung pada ketersediaan ATP, yang mana progresifitas tersebut tidak seragam dari cedera hepatosit awal ke tahap ketiga, dan hepatosit yang rusak dapat dipulihkan tergantung pada kemampuan pertahanan dan regenerasinya. Berbagai faktor lingkungan dan faktor genetik terlibat dalam setiap langkah, dan tingkat cedera hati individu berbeda-beda (Suh, 2019).

Sebagian besar obat larut dalam lemak dan dimetabolisme di hati dan diekskresikan dalam empedu atau urin. Langkah pertama metabolisme obat dikenal sebagai reaksi fase I dan dimediasi oleh enzim dari sistem sitokrom p450 hati. Produk bioaktif antara yang dihasilkan pada langkah ini dapat berinteraksi dengan berbagai organel seluler (misalnya mitokondria) yang menyebabkan disfungsi hepatosit dan kematian sel. Produk antara yang berpotensi toksik ini kemudian dinonaktifkan melalui konjugasi *glucurono-*, *glutathione-* atau *sulfa* dalam reaksi fase II berikutnya. Untuk membatasi hepatotoksitas, laju pembentukan produk fase I tidak boleh melebihi kapasitas hati untuk menonaktifkannya. Depleksi atau defisiensi senyawa yang bertanggung jawab untuk reaksi konjugasi fase II dapat mengakibatkan akumulasi metabolit toksik. Seperti yang terjadi pada pasien yang menyalahgunakan alkohol dan menelan *acetaminophen*. Dalam contoh ini, bahkan parasetamol dosis rendah dapat mengakibatkan kerusakan hati yang parah (David & Hamilton, 2010).

#### 2.1.4 Obat-Obat Penyebab Drug Induce Liver Injury

Pada penelitian yang dilakukan oleh Loho IM, dan Hasan I (2014) menyebutkan bahwa ada beberapa obat-obat yang dapat menyebabkan terjadinya *Drug Induce Liver Injury* (Tabel 1).

Tabel 1. Obat-obat penyebab DILI

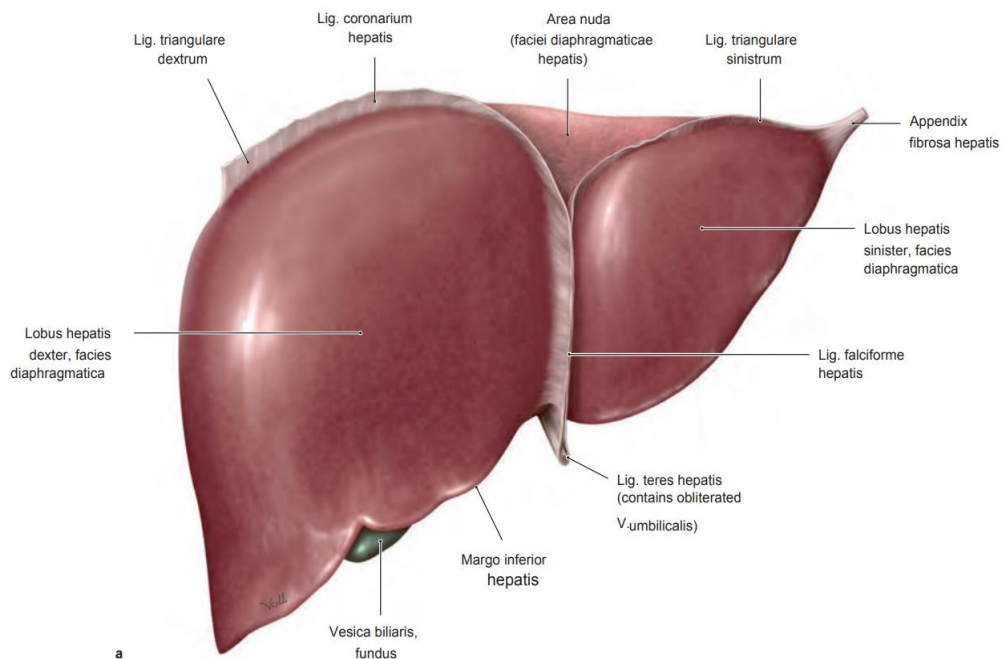
Peningkatan ALT	Peningkatan ALT dan AST	Peningkatan ALP dan Bilirubin Total
Akarbose	Amitriptilin	Amoksisilin-asam klavulanat
Asetaminoefn	Azatioprin	Steroid anabolik
Alopurinol	Katopril	Klorpromazin
Amiodaron	Karbamazepin	Klodipogral
Bupropion	Klindamisin	Kontrasepsi oral
Fluoksetin	Siproheptadin	Eritromisin
HAART ( <i>highly active antiretroviral therapy</i> )	Enalapri	Estrogen
Isoniazid	Flutamid	Irbesartan
Ketakonazol	Nitrofurantoin	Mitrazapin
Lisinopril	Fenobarbital	Fenotiazin
Losartan	Fenitoin	Terbinafin
Metotreksat	Sulfonamid	Antidepresan trisiklik
NSAID	Trazodon	
Omeprazol	Trimetoprim-sulfametoksazol	
Paroksetin	Verapamil	
Pirazinamid		
Rifampin		
Setralin		
Statin		
Tetrasiklin		
Trazodon		
Trovafloksasin		
Asam valproat		

Sumber: (Loho I M, dan Hasan I, 2014).

## 2.2 Hati

### 2.2.1 Anatomi

Hati adalah organ intestinal terbesar yang menempati sekitar 25% berat badan orang dewasa, berat hati berada diantara 1,2 – 1,8 kg. Dengan demikian hati menempati sebagian besar kuadran kanan atas *abdomen*. Selain itu hati merupakan pusat metabolik yang memiliki fungsi yang sangat kompleks. Berikut penampakan hati jika dilihat dari anterior (Gambar 1).



Gambar 2. Anatomi Hepar tampak anterior (Schunke *et al.*, 2013).

Batas atas hati berada sejajar dengan ruang *interkostalis* V kanan, sementara untuk batas bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri. Hati berbentuk cekung dan terdapat celah *transversal* sepanjang 5 cm dari sistem, sedangkan bagian permukaan anterior hati berbentuk cembung. Hati sendiri dibagi menjadi 2 lobus yaitu lobus kanan dan kiri oleh karena adanya perlekatan *ligamentum falsiform*, untuk ukurannya sendiri lobus kanan lebih besar sekitar 2 kali lobus kiri. Terkadang dapat kita temui sebuah daerah diantara *ligamentum falsiform* dengan kandung empedu di lobus kanan yang disebut lobus *kaudatus*, untuk lobus ini sendiri biasanya ditutup oleh *vena kava inferior* dan *ligamentum venosum* pada permukaan *posterior*. Selain terbagi menjadi 2 lobus, hati dibagi dalam 8 segmen yang memiliki fungsi berbeda-beda, untuk pembagiannya sendiri didasarkan oleh aliran cabang pembuluh darah dan saluran empedu yang dimiliki oleh masing-masing segmen (Amirudin, 2014).

### 2.2.2 Fisiologi

*Hepar* mempunyai fungsi yang sangat bervariasi. Terdapat tiga fungsi dasar *hepar* yaitu berfungsi untuk membentuk dan mensekresikan empedu ke dalam saluran intestinal, berfungsi untuk menyaring darah (menyingkirkan benda asing yang masuk ke dalam darah), dan berperan pada berbagai metabolisme yang berhubungan dengan karbohidrat, lipid dan protein. Hati mensintesis sebuah zat antikoagulan yang mempunyai fungsi detoksifikasi yaitu *heparin*. *Hepar* dapat menyaring darah dengan merubah semua bahan-bahan asing atau toksin dari luar tubuh oleh enzim hepatosit melalui oksidasi, hidrolisis, atau konjugasi menjadi senyawa yang tidak lagi bersifat toksik, dan kemudian dibawa oleh darah ke ginjal untuk diekskresi sehingga tubuh terlindungi dari bahan-bahan asing atau toksin yang masuk ke dalam tubuh. Bahan-bahan asing atau toksin tersebut dapat berupa obat-obatan, makanan, dan bahan lainnya, dapat juga bahan dari dalam tubuh sendiri yang menjadi bahan yang tidak aktif, kemampuan hati sebagai organ detoksifikasi ini terbatas, sehingga tidak semua bahan-bahan yang masuk ke dalam tubuh akan terdetoksifikasi sempurna. Bahan-bahan yang tidak terdetoksifikasi secara sempurna tadi akan ditimbun dalam darah dan dapat menimbulkan kerusakan hepatosit (Snell, 2012; Meulina, 2018).

### 2.2.3 Histologi

Secara mikroskopis di dalam hati manusia terdapat 50.000-100.000 lobuli, setiap lobulus berbentuk heksagonal yang terdiri atas sel hati berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi *vena sentralis*. Di antara lembaran sel hati terdapat kapiler yang disebut *sinusoid* yang merupakan cabang *vena porta* dan *arteri hepatica*. *Sinusoid* dibatasi oleh sel fagositik (*sel kupffer*) yang merupakan sistem *retikuloendotelial* dan berfungsi menghancurkan bakteri dan benda asing lain di dalam tubuh, jadi hati merupakan salah satu organ utama pertahanan tubuh terhadap serangan bakteri dan organ toksik (Amirudin, 2014).

Struktur lobulus dapat dikelompokkan dalam 3 golongan yang berbeda. Pertama yaitu lobulus klasik yang merupakan suatu bangun berbentuk heksagonal dengan vena sentralis sebagai pusat. Kedua, saluran portal, merupakan bangunan berbentuk segitiga dengan vena sentralis sebagai sudut-sudutnya dan segitiga *Kiernan* atau saluran portal sebagai pusat. Ketiga, asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar. Sel-sel pada asinus *hepar* dibagi menjadi 3 zona oleh *Rappaport* berdasarkan sistem aliran darah di dalam *lobulus*, yaitu: zona 1 yang menerima darah dari arteri hepatica dan vena porta pertama yang disebut zona perifer atau periportal, zona 3 terletak di sekitar vena sentralis, disebut zona sentrilobuler, dan zona 2 (*midzonal*) terletak di antara zona 1 dan zona 3. Sel-sel pada zona 1 merupakan sel yang terdekat dengan pembuluh-pembuluh darah, sehingga sel-sel tersebut kaya akan nutrisi dan oksigen, serta sedikit metabolit-metabolit. Sel-sel pada zona 2 menerima darah dengan kandungan nutrisi dan oksigen yang tidak sebanyak pada zona 1. Sel-sel pada zona 3 adalah sel-sel yang paling dekat dengan vena sentralis, sehingga mengandung sedikit oksigen dan nutrisi serta tinggi konsentrasi metabolitnya, akibatnya daerah sekeliling vena sentralis lebih sering mengalami kerusakan (nekrosis) dibanding daerah perifer (Meulina, 2018).

#### 2.2.4 Pemeriksaan laboratorium pada hati

Pemeriksaan fungsi hati diindikasikan untuk penapisan atau deteksi adanya kelainan atau penyakit hati, membantu menegakkan diagnosis, memperkirakan beratnya penyakit, membantu mencari etiologi suatu penyakit, menilai hasil pengobatan, membantu mengarahkan upaya diagnostik selanjutnya serta menilai prognosis penyakit dan disfungsi hati (Rosida, 2016).

#### 2.2.4.1 Fungsi Hati

Pada pemeriksaan fungsi hati ada beberapa yang dapat dinilai, diantaranya adalah:

##### 1. Albumin

Merupakan substansi terbesar dari protein yang dihasilkan oleh hati. Fungsi *albumin* adalah mengatur tekanan onkotik, mengangkut nutrisi, hormon, asam lemak, dan zat sampah dari tubuh. Apabila terdapat gangguan fungsi sintesis sel hati maka kadar albumin serum akan menurun (*hipoalbumin*) terutama apabila terjadi lesi sel hati yang luas dan kronik. Penyebab lain *hipoalbumin* diantaranya terdapat kebocoran *albumin* di tempat lain seperti ginjal pada kasus gagal ginjal, usus akibat malabsorpsi protein, dan kebocoran melalui kulit pada kasus luka bakar yang luas (Rosida, 2016).

##### 2. Globulin

Merupakan unsur dari protein tubuh yang terdiri dari *globulin alpha, beta, dan gama*. *Globulin* berfungsi sebagai pengangkut beberapa hormon, lipid, logam, dan antibodi. Pada *sirosis*, sel hati mengalami kerusakan arsitektur hati, penimbunan jaringan ikat, dan terdapat nodul pada jaringan hati, dapat dijumpai rasio *albumin : globulin* terbalik. Peningkatan *globulin* terutama *gama* dapat disebabkan peningkatan sintesis antibodi, sedangkan penurunan kadar globulin dapat dijumpai pada penurunan imunitas tubuh, malnutrisi, malabsorpsi, penyakit hati, atau penyakit ginjal (Rosida, 2016).

##### 3. Masa Protombin (PT)

Pemeriksaan PT yang termasuk pemeriksaan hemostasis masuk ke dalam pemeriksaan fungsi sintesis hati karena

hampir semua faktor koagulasi disintesis di hati kecuali faktor VII. PT menilai faktor I, II, V, VII, IX, dan X yang memiliki waktu paruh lebih singkat daripada *albumin* sehingga pemeriksaan PT untuk melihat fungsi sintesis hati lebih sensitif. Pada kerusakan hati berat maka sintesis faktor koagulasi oleh hati berkurang sehingga PT akan memanjang (Rosida, 2016).

#### 4. *Cholinesterase* (CHE)

Pengukuran aktivitas enzim *cholinesterase* serum membantu menilai fungsi sintesis hati. Aktivitas *cholinesterase* serum menurun pada gangguan fungsi sintesis hati, penyakit hati kronik, dan *hipoalbumin* karena *albumin* berperan sebagai protein pengangkut *cholinesterase*. Penurunan *cholinesterase* lebih spesifik dibandingkan *albumin* untuk menilai fungsi sintesis hati karena kurang dipengaruhi faktor-faktor di luar hati (Rosida, 2016).

#### 5. Bilirubin

Bilirubin berasal dari pemecahan *heme* akibat penghancuran sel darah merah oleh sel *retikuloendotel*. Akumulasi *bilirubin* berlebihan di kulit, *sklera*, dan membran mukosa menyebabkan warna kuning yang disebut *ikterus*. Kadar bilirubin lebih dari 3 mg/dL biasanya baru dapat menyebabkan *ikterus*. *Ikterus* mengindikasikan gangguan metabolisme *bilirubin*, gangguan fungsi hati, penyakit *bilier*, atau gabungan ketiganya (Rosida, 2016).

#### 6. Asam Empedu

Asam empedu disintesis di hati dan jaringan lain seperti asam empedu yang dihasilkan oleh bakteri usus, sebanyak 250-500 mg per hari asam empedu dihasilkan dan



dikeluarkan melalui feses, 95 % asam empedu akan direabsorpsi kembali oleh usus dan kembali ke dalam siklus enterohepatik. Fungsi asam empedu membantu sistem pencernaan, absorbs lemak, dan absorbs vitamin yang larut dalam lemak. Pada kerusakan sel hati maka hati akan gagal mengambil asam empedu sehingga jumlah asam empedu meningkat (Rosida, 2016).

#### 2.2.4.2 Pengukuran aktivitas enzim

##### 1. Enzim *transaminase*

Enzim *transaminase* meliputi enzim *alanine transaminase* (ALT) atau *serum glutamate piruvattransferase* (SGPT) dan *aspartate transaminase* (AST) atau *serum glutamate oxaloacetate transferase* (SGOT). Pengukuran aktivitas ALT dan AST serum dapat menunjukkan adanya kelainan sel hati tertentu. Tingginya kadar AST/SGOT berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel. Kerusakan sel akan diikuti peningkatan kadar AST/SGOT dalam waktu 12 jam dan tetap bertahan dalam darah selama 5 hari. Peningkatan ALT atau AST disebabkan perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding sel hati sehingga digunakan sebagai penanda gangguan integritas sel hati (hepatoseluler). Peningkatan enzim ALT dan AST sampai 300 U/L tidak spesifik untuk kelainan hati saja, tetapi jika didapatkan peningkatan lebih dari 1000 U/L dapat dijumpai pada penyakit hati akibat virus, iskemik hati yang disebabkan hipotensi lama atau gagal jantung akut, dan kerusakan hati akibat obat atau zat toksin. *Rasio De Ritis* AST/ALT dapat digunakan untuk membantu melihat beratnya kerusakan sel hati. Pada peradangan dan kerusakan awal (akut) hepatoseluler akan terjadi kebocoran membran sel sehingga isi sitoplasma keluar menyebabkan ALT meningkat lebih

tinggi dibandingkan AST dengan rasio AST/ALT < 0,8 yang menandakan kerusakan ringan. Pada peradangan dan kerusakan kronis atau berat maka kerusakan sel hati mencapai mitokondria menyebabkan peningkatan kadar AST lebih tinggi dibandingkan ALT sehingga rasio AST/ALT > 0,8 yang menandakan kerusakan hati berat atau kronis (Rosida, 2016).

## 2. *Gamma glutamyltransferase (GGT)*

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

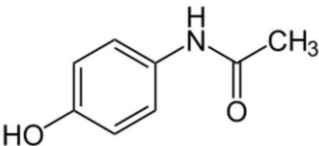
## 2.3 Parasetamol

### 2.3.1 Definisi

Parasetamol merupakan obat analgesik yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Hal ini berkaitan dengan anggapan bahwa parasetamol lebih aman dibandingkan dengan analgesik lain seperti obat anti inflamatori non steroid (OAINS) atau opioid (Sukohar *et al.*, 2019).

Obat ini direkomendasikan oleh WHO sebagai lini pertama terapi farmakologis untuk penatalaksanaan nyeri akut maupun kronis. Parasetamol aman digunakan dalam dosis terapi di bawah 4 gram per hari (Sukohar *et al.*, 2019). Monografi parasetamol dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 2. Monografi parasetamol

Monografi Parasetamol	
Struktur Kimia	
Rumus molekul	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Nama lain	Parasetamol, asetaminofen
Nama kimia	4'-Hidroksiasetanilida
Berat molekul	151,16
Pemerian	Serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit.
Titik Lebur	168C – 1720C
pH	5,3 – 6,5
Kelarutan	Larut dalam 70 bagian air dingin, dalam 20 bagian air panas, 7 bagian etanol, 13 bagian aseton, 40 bagian gliserol, 9 bagian propilenglikol, larut dalam methanol, dimetilformamida, etilenklorida, etil asetat, larutan alkali hidroksida, agak sukar larut dalam eter dan kloroform.
Stabilitas	Tablet yang dibuat dengan granulasi basah menggunakan pasta gelatin tidak dipengaruhi oleh kelembaban tinggi dibandingkan yang menggunakan povidon. Stabil pada temperatur sampai 450C. Dalam bentuk larutan tidak stabil terhadap cahaya. Menyerap uap air dalam jumlah tidak signifikan pada suhu 25°C dan kelembaban 90%.
Inkompatibilitas	Telah dilaporkan bahwa parasetamol berikatan dengan permukaan nilon dan rayon dengan mekanisme ikatan hydrogen.
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya

Sumber: (KEMENKES RI, 2014).

Parasetamol merupakan obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat *antiinflamasi non-steroid* (NSAID), seperti orang dengan asma bronkial, penyakit tukak lambung, hemofilia, orang yang peka terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui, juga disarankan sebagai pengobatan lini pertama nyeri skala sedang yang terkait dengan osteoarthritis maupun pada nyeri otot dan tendon (Amalia *et al.*, 2020).

### 2.3.2 Farmakodinamik

Efek analgesik parasetamol berupa serupa dengan *salisiat* yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang, keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisiat (Gunawan, 2016). Mekanisme aktivitas analgesik parasetamol tidak sepenuhnya dipahami dan mungkin melibatkan Sistem Saraf Perifer dan Pusat. Telah diterima secara luas bahwa parasetamol menurunkan konsentrasi jaringan prostaglandin dan mediator proinflamasi, yang sintesisnya juga dihambat oleh aspirin (asam asetilsalisilat) (Freo *et al.*, 2021).

Tidak seperti aspirin, parasetamol tidak memiliki aktivitas antiinflamasi yang signifikan dan tidak menghambat sintesis tromboksan pro-pembekuan. Meskipun dapat menghambat enzim siklooksigenase (COX), parasetamol dapat bekerja melalui dua jalur molekuler alternatif utama. Enzim prostaglandin G/H sintase, juga dikenal sebagai COX, berfungsi sebagai enzim esensial untuk metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin G/H, yang mana merupakan molekul tidak stabil yang dengan cepat diubah menjadi turunan proinflamasi lainnya. NSAID secara selektif memblokir langkah ini. Ada dua bentuk COX, COX-1 dan COX-2. Penghambatan COX-2 dianggap memediasi tindakan *antipiretik*, *analgesik*, dan *anti-inflamasi* dari NSAID (Freo *et al.*, 2021).

Parasetamol bertindak sebagai inhibitor reversibel non-kompetitif dengan mengurangi situs peroksida enzim. Parasetamol dapat mempengaruhi neurotransmisi pusat nyeri dengan cara yang berbeda. Secara khusus, obat ini dimetabolisme menjadi *N-arachidonoylaminophenol* (AM404), yang merupakan senyawa dengan beberapa aktivitas analgesik potensial, termasuk blokade

serapan saraf anandamide dan saluran natrium saraf (Freo *et al.*, 2021).

### 2.3.3 Farmakokinetik

Parasetamol yang diberikan secara oral diserap cepat dan mencapai kadar serum puncak dalam waktu 30-120 menit (Sudarma N, Subhaktiyasa I P G, 2021). Parasetamol terikat oleh protein plasma kurang dari NSAID dan berdifusi ke sebagian besar cairan tubuh. Ginjal mengekskresikan *konjugat glukuronida*. Beberapa 90-100% dari obat dapat ditemukan dalam urin dalam hari pertama pada dosis terapi (Freo *et al.*, 2021).

Parasetamol pada prinsipnya diubah menjadi senyawa tidak aktif melalui konjugasi dengan sulfat dan glukuronida, dan sebagian kecil dioksidasi melalui sistem enzim sitokrom P450 (isoenzim CYP2E1 dan CYP1A2-nya). CYP2E1 dan CYP1A2 mengubah parasetamol menjadi metabolit alkilasi (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*, NAPQI), yang mungkin bertanggung jawab atas toksisitas hati parasetamol (Freo *et al.*, 2021). Waktu-paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal. Pada dosis toksik atau penyakit hati, waktu-paruh mungkin meningkat dua kali atau lebih (Katzung *et al.*, 2012).

### 2.3.4 Parasetamol Sebagai Hepatotoksik

Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Bila jalur glukuronidasi dan sulfatasi jenuh, maka akan terjadi peningkatan jumlah NAPQI (*Nasetil-p-benzoquinon*) melalui jalur oksidasi oleh sitokrom P450. NAPQI akan cepat dieliminasi dengan dikonjugasi oleh *glutathion* dan akan diubah menjadi asam merkapturat yang kemudian di ekskresikan melalui urin. Bila dosis parasetamol berlebih, maka jumlah glutathion pada sel hati akan habis, sehingga jumlah NAPQI yang tinggi akan berikatan

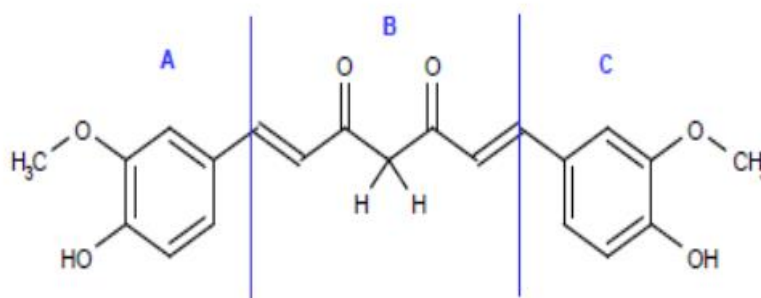
dengan sel makromolekul dalam hati yang akan menyebabkan efek hepatotoksik (Kusuma *et al.*, 2013).

Pada keadaan toksik akan terbentuk NAPQI yang berlebihan sehingga GSH yang ada tidak cukup untuk mengubah NAPQI menjadi senyawa non toksik. NAPQI akan berikatan dengan hepatosit membentuk NAPQI protein *adduct* (protein tambahan) yang menyebabkan stress oksidatif dan nekrosis hepatoseluler. Jika terjadi nekrosis, enzim ALT dan AST akan keluar ke darah sehingga peningkatan ALT dan AST dapat digunakan sebagai parameter adanya gangguan fungsi hati (Putri *et al.*, 2021).

#### **2.4 Curcuma Xanthoriza**

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) adalah salah satu tumbuhan obat keluarga *Zingiberaceae* yang banyak tumbuh dan digunakan sebagai bahan baku obat tradisional di Indonesia. Temulawak dapat dimanfaatkan sebagai pewarna alami pada pengolahan makanan serta sebagai salah satu bahan untuk pembuatan jamu tradisional (Syafitri, 2019). 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 (Rosidi *et al.*, 2014).

Temulawak merupakan salah satu dari 9 tanaman obat unggulan Indonesia yang telah sejak tahun 2003 mulai diteliti. Manfaat dari tanaman temulawak antara lain sebagai antihepatitis, antioksidan, antiinflamasi, antikarsinogen, antimikroba, antiviral, detoksifikasi, dan antihiperlipidemia. Penelitian terbaru diketahui bahwa bahan aktif dari berbagai spesies curcuma tersebut adalah curcumin (gambar 4). *Curcumin* (diferuloylmethane) adalah pigmen kuning yang banyak didapatkan dari isolasi spesies *curcuma*, *zingiberaceae*.



Gambar 3. Struktur Curcumin (Marinda, 2014)

Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena efek kurkumin 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) dimana enzim SOD akan mengonversi  $O_2^-$  menjadi produk yang kurang toksik. Curcumin juga mampu meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi seperti *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) dan *profibrotik sitokin*. Aktifitas penghambatan pembentukan NF- $\kappa$ B merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya untuk membentuk TNF- $\alpha$ . Dengan menekan kerja NF- $\kappa$ B maka radikal bebas dari hasil sampingan inflamasi berkurang (Marinda, 2014).

## 2.5 Uraian Tumbuhan

### 2.5.1 Taksonomi

Tumbuhan *Rhizopora apiculata* merupakan salah satu tumbuhan bakau yang paling banyak ditemukan pada daerah pesisir pantai, tumbuhan ini di klasifikasikan kedalam family Rhizoporaceae, genus *Rhizopora*, dan spesies *Rhizopora apiculata sp* (tabel 3) (Hadi *et al.*, 2016).

Tabel 2. Taksonomi *Rhizophora apiculata* sp

Taksonomi <i>Rhizophora apiculata</i> sp:	
Regnum	Plantae
Divisi	Magnokiophyta
Kelas	Magnoliopsida
Ordo	Myrtales
Famili	Rhizophoraceae
Genus	Rhizophora
Spesies	Rhizophora apiculata BI

Sumber: (Hadi *et al.*, 2016)

### 2.5.2 Morfologi

*Rhizophora apiculata* merupakan tanaman *mangrove* dengan perawakan pohon. Panjang tangkai daun berkisar 10—50 cm berwarna coklat keputihan. Memiliki daun dengan bentuk memanjang lonjong, pangkal helaian daun tidak bertoreh, tepi daun rata, serta ujung daun meruncing memiliki duri, serta Pangkal daun berbentuk baji. Permukaan bawah tulang daun berwarna kemerahan dengan tangkai yang pendek. Panjang daun berkisar 3-13 cm dengan lebar berkisar 1-6 cm. Tekstur permukaan *abaksial* putih kehijauan daripada permukaan *adaksial* dengan warna lebih hijau kehitaman dengan permukaan daun mengkilap. Disetiap ujung tangkai daun (*stipula*) memiliki kuncup dengan bentuk memanjang ke atas berwarna merah atau hijau. Batang pokok *Rhizophora apiculata* berkayu (*woody, ligneous, lignified*), dengan tipe kayu keras, memiliki diameter batang tua mencapai 50 cm, dan Kulit kayu berwarna abu abu tua. Jaringan batang *rhizophora apiculata* terdiri atas selapis *epidermis, hipodermis, korteks, endodermis, floem, xylem, dan empulur*. Pada lapisan epidermis Jaringan batang *rhizophora apiculata* terdapat *stomata*. Hampir semua bagian tanaman *Rhizophora sp.* mengandung senyawa *alkaloid, saponin, flavonoid* dan *tannin*. *Alkaloid* bersifat toksik terhadap mikroba, sehingga efektif membunuh bakteri dan virus. Senyawa *saponin* dapat bekerja sebagai antimikroba karena akan merusak membran sitoplasma dan membunuh sel (Hadi *et al.*, 2016)

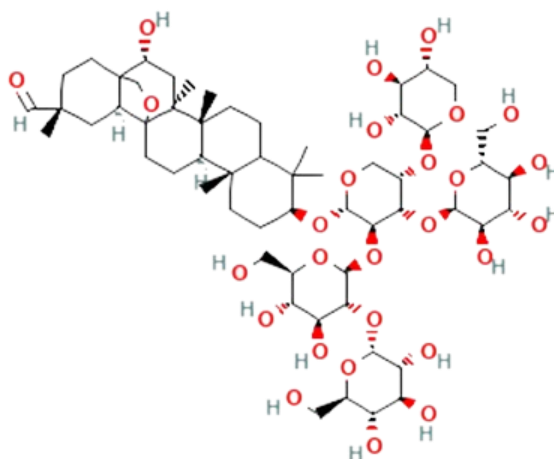


### 2.5.3 Kandungan pada kulit batang *Rhizopora Apiculata*

Kulit batang *Rhizopora Apiculata* mengandung beberapa kandungan zat aktif yang bisa dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit (Mustofa & Anisya, 2020). Diantaranya adalah :

#### 2.5.3.1 Saponin

Saponin merupakan suatu glikosida yang memiliki *aglikon* berupa *sapogenin*. Struktur kimia *saponin* merupakan *glikosida* yang tersusun atas *glikon* dan *aglikon* (gambar 5). Bagian *glikon* terdiri dari gugus gula seperti *glukosa*, *fruktosa*, dan jenis gula lainnya. Bagian *aglikon* merupakan *sapogenin*. Sifat *ampifilik* ini dapat membuat bahan alam yang mengandung saponin bisa berfungsi sebagai *surfaktan*.



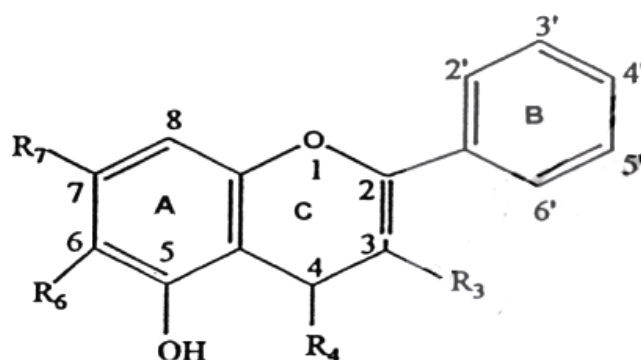
Gambar 4. Struktur Saponin (Sudarmi *et al.*, 2017)

Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri yaitu dengan mendenaturasi protein. Karena zat aktif permukaan *saponin* mirip deterjen maka saponin dapat digunakan sebagai antibakteri dimana tegangan permukaan dinding sel bakteri akan diturunkan dan permeabilitas membran bakteri dirusak. Kelangsungan hidup bakteri akan terganggu akibat rusaknya membran sel. Kemudian *saponin* akan berdifusi melalui

membran sitoplasma sehingga kestabilan membran akan terganggu yang menyebabkan sitoplasma mengalami kebocoran dan keluar dari sel yang mengakibatkan kematian sel (Sudarmi *et al.*, 2017).

### 2.5.3.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan turunan dari *2-fenilbenzopiren* yang mengandung 3 cincin (A,B,C). Struktur dasar ini merupakan 2 cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan dengan cincin heterosiklik piran di tengah (C) (gambar 6). *Flavonoid* dibagi dalam sub kelas misalnya flavonol, flavon, flavanon, flavononol, isoflavon, antosianidin dan *proantosianidin*. Terdapat 3 subkelas utama dalam flavonoid yaitu flavonol, flavon, dan isoflavon. Pembagian ini berdasarkan ada tidaknya gugus keto pada posisi empat dari ikatan rangkap antara C2 dan C3 atau gugus *hidroksil* pada posisi 3 di cincin C (Simanjuntak, 2012).



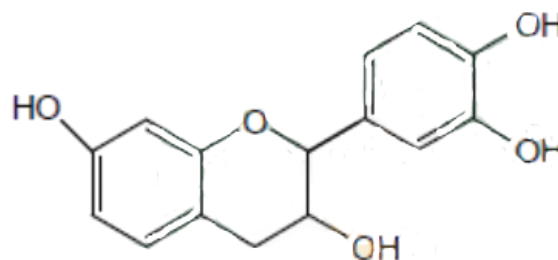
Gambar 5. Struktur Flavonoid (Simanjuntak, 2012).

Senyawa flavonoid yang dikonsumsi mempunyai efek aditif terhadap pembersihan radikal bebas. Flavonoid dapat menambah fungsi kerja antioksidan endogen dengan berpartisipasi terhadap beberapa sistem penghasil radikal yang berbeda, salah satunya adalah dengan cara pembersihan langsung radikal. Flavonoid dapat mencegah kerusakan sel

yang disebabkan oleh radikal bebas. Pembersihan langsung radikal bebas oleh flavonoid menghasilkan zat yang stabil. Diketahui bahwa aktivitas dari gugus *flavonoid* tinggi, sehingga zat tersebut dapat menstabilkan spesies oksigen reaktif. *Flavonoid* dapat langsung membersihkan *superoksida*, dan beberapa flavonoid lain dapat membersihkan lebih cepat oksigen reaktif *peroksinitrit*. *Epikatekin* dan rutin merupakan pembersih radikal paling kuat, yang mana gugus rutin berkemampuan untuk menghambat aktivitas *xantin oksidase* (Simanjuntak, 2012).

### 2.5.3.3 Tanin

Tanin merupakan salah satu jenis senyawa yang termasuk ke dalam golongan ini terdiri atas senyawa *polifenol* larut air. Yang dapat memiliki bobot molekul tinggi. Senyawa *tanin* ini banyak di jumpai pada tumbuhan. Tanin memiliki struktur yang terdiri cincin benzena (C6) yang berikatan dengan gugus hidroksil (-OH) (gambar 7).



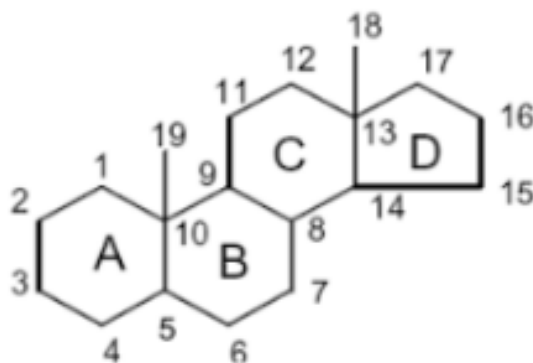
Gambar 6. Struktur Tanin (Mukhriani, 2014)

Tanin merupakan salah satu dari antioksidan eksogen yang banyak terkandung pada buah-buahan. Tanin memiliki kemampuan menstabilkan radikal bebas, hal ini dikarenakan strukturnya yang memiliki banyak gugus hidroksil (-OH), tanin mampu melakukan *polimerisasi* hingga 7 kali. *Tanin* merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui

mempunyai beberapa khasiat yaitu sebagai *astringen*, anti diare, anti bakteri dan antioksidan (Malangngi *et al.*, 2019).

#### 2.5.3.4 Steroid

Steroid merupakan *terpenoid* lipid yang dikenal dengan empat cincin kerangka dasar karbon yang menyatu (gambar 8). Struktur senyawanya pun cukup beragam. Perbedaan tersebut disebabkan karena adanya gugus fungsi teroksidasi yang terikat pada cincin dan terjadinya oksidasi cincin karbonnya (Nasrudin *et al.*, 2017).



Gambar 7. Struktur steroid (Patadiya, 2020)

Mekanisme kerja *steroid* sebagai antibakteri dalam menghambat pertumbuhan bakteri berhubungan dengan membran lipid dan sensitivitas terhadap komponen *steroid* yang menyebabkan kebocoran pada *liposom* bakteri. *Steroid* dapat berinteraksi dengan membran *fosfolipid* sel yang bersifat permeabel terhadap senyawa-senyawa *lipofilik* sehingga menyebabkan integritas membran menurun serta morfologi membran sel berubah menyebabkan sel rapuh dan lisis (Anggraini *et al.*, 2019).

#### 2.5.4 Bakau Sebagai Hepatoprotektif

Ekstrak batang *Rhizopora apiculata* mampu mengurangi pembentukan radikal bebas, hal ini disebabkan karena pada ekstrak tersebut kaya akan kandungan tanin dan flavonoid. Pada uji 1,1-Diphenyl-2-

picrylhydrazil (DPPH) yang mewakili aktifitas pengikatan radikal bebas, pemberian ekstrak batang bakau memberikan efek yang baik dan berbanding lurus dengan besarnya, dosis yang diberikan. Pada uji glutathion (GSH) yang mewakili kadar antioksidan, pemberian ekstrak bakau minyak memberikan peningkatan kadar GSH dan mencegah kerusakan sel-sel (Asha *et al.*, 2012).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pemberian ekstrak batang bakau kepada tikus yang diberi paparan asap rokok, dimana penelitian tersebut meneliti tentang efek hepatoprotektif pada ekstrak kulit batang rhizophora apiculata. Hasilnya menunjukkan Ekstrak etanol Rhizophora apiculata memiliki efek protektif terhadap histopatologi hepar tikus putih (*rattus novergicus*) jantan galur sprague dawley yang dipapar asap rokok. Semakin tinggi dosis ekstrak, semakin kuat efek protektifnya (Mustofa & Anisya, 2020).

## 2.6 Hewan Coba

Tikus putih galur *Sprague-Dawley* merupakan galur yang dikembangkan dari galur *Wistar*, galur ini tumbuh lebih cepat yaitu dengan penambahan bobot badan yang dapat mencapai 400 gram selama 12 minggu sedangkan galur *Wistar* hanya mencapai 350 gram (Nugroho *et al.*, 2018).

Tikus *Sprague-Dawley* (gambar 9) merupakan galur yang banyak digunakan dalam penelitian dengan pertimbangan perkembangbiakannya yang cepat, temperamennya yang tenang dan relatif mudah penanganannya. Tikus *Sprague-Dawley* dapat mencapai usia hingga 3,5 tahun, berat badan tikus dewasa berkisar 250–300 g untuk betina dan 450–520 g untuk tikus jantan. Tikus sebagai hewan model telah banyak digunakan pada penelitian dikarenakan siklus hidupnya pendek, biaya perawatan lebih murah, relatif mudah perawatannya dan tersedia database dalam menginterpretasikan data yang relevan untuk manusia (Rosidah *et al.*, 2020).



Gambar 8. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) (Komang *et al.*, 2014)

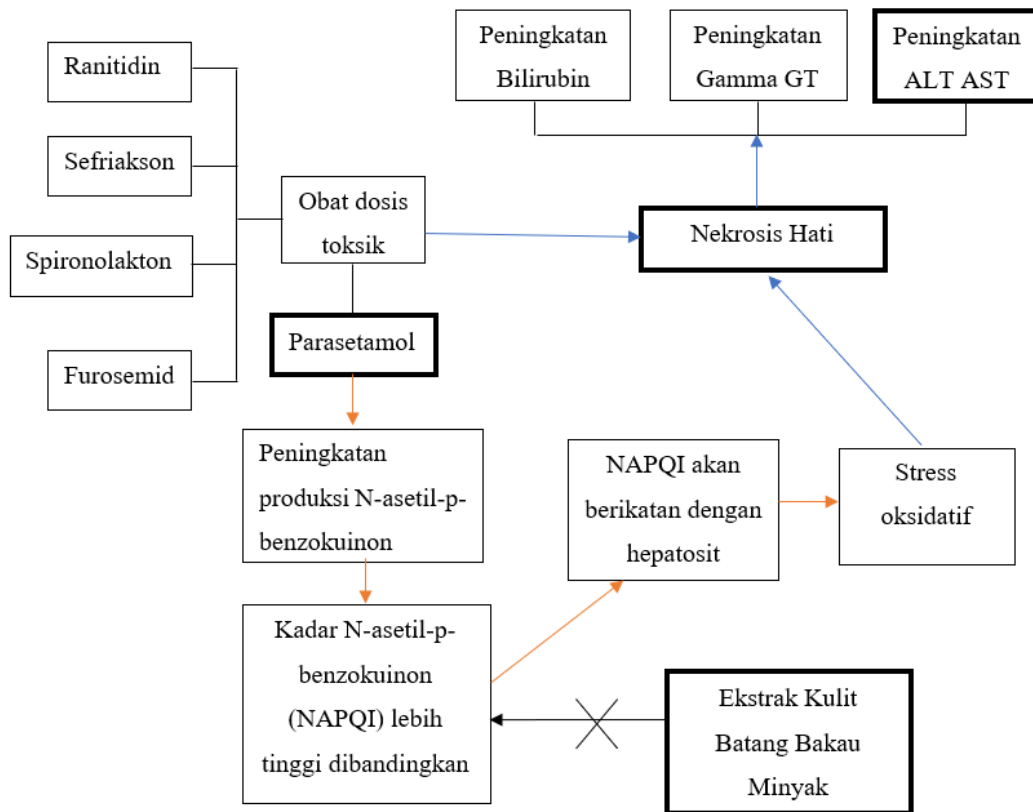
Klasifikasi dari tikus putih yang akan digunakan pada penelitian ini sebagai berikut (Tabel 3) :

Tabel 3. Klasifikasi tikus putih

<i>Kingdom</i>	<i>Animalia</i>
<i>Filum</i>	<i>Chordata</i>
<i>Kelas</i>	<i>Mamalia</i>
<i>Ordo</i>	<i>Rodentia</i>
<i>Famili</i>	<i>Muridae</i>
<i>Subfamili</i>	<i>Murinae</i>
<i>Genus</i>	<i>Rattus</i>
<i>Spesies</i>	<i>Rattus Norvegicus</i>
<i>Galur/Strain</i>	<i>Sprague Dawley</i>

Sumber: (Komang *et al.*, 2014)

## 2.7 Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka teori cara *Rhizopora apiculata* menghambat terjadinya nekrosis hati. (Jumalis et al., 2015; Duppa et al., 2020)

### Keterangan :

- Menyebabkan
- Memberikan efek
- Contoh
- Variable yang diteliti
- X Menghambat

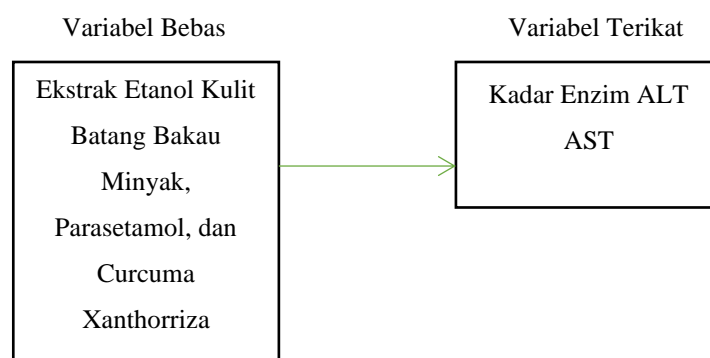
Penggunaan parasetamol sering digunakan untuk mengobati demam dan nyeri seperti sakit kepala dan nyeri otot, meskipun aman pada dosis terapeutik, tidak jarang yang menggunakan parasetamol ini secara berlebihan yang dapat berakibat pada kerusakan hati. Ketika penggunaan berlebihan/overdosis kadar *glutathion-SH* (GSH) dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel sel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan *N-asetil-p-benzokuinon* (NAPQI)

berikatan secara kovalen pada makromolekul sel yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim. Senyawa NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas. *Antioksidan* diperlukan untuk mencegah stres oksidatif. Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh. Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi, sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas atau oksigen reaktif. Selain parasetamol, contoh obat-obatan yang dapat bersifat hepatotoksik jika penggunaannya berlebihan ialah ranitidin, sefriakson, spironolakton, furosemid juga dapat menginduksi kerusakan hati.

Cidera pada sel hepatosit dapat ditandai dengan peningkatan enzim ALT atau AST, selain itu juga jika terjadi adanya kerusakan pada hepar akan meningkatkan kadar bilirubin dan gamma GT.

*Rhizophora apiculata* merupakan tanaman etnomedisin. Banyak sumber yang dapat kita pakai mulai dari batang, akar, dan kulit batang yang mana semuanya mengandung antioksidan alami. Tanaman ini kaya akan kandungan senyawa alkaloid, flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin dan tanin.

## 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka konsep



## 2.9 Hipotesis

- Ho : Tidak terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang *Rizophora apiculata* terhadap kadar enzim Aspartat aminotransferase (AST) dan Alanin aminotransferase (ALT) tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.
- Ha : Terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang *Rhizopora apiculata* terhadap Kadar Enzim *Aspartat aminotransferase* (AST) dan *Alanin aminotransferase* (ALT) tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Desain 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 Tempat dan Waktu**

#### 3.2.1 Tempat

Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Hewan dipelihara di *Animal House* FK Unila. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Kimia FMIPA Unila. Terminasi dilakukan di Laboratorium Biologi molekular FK Unila. Pengukuran kadar ALT dan AST dilakukan di Laboratorium Biologi molekular FK Unila dan Laboratorium Kimia FMIPA Unila.

#### 3.2.2 Waktu

Penelitian ini dilakukan dari bulan September sampai bulan Oktober 2022.

### **3.3 Populasi dan Sampel**

#### 3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague Dawley* berumur 2,5-3 bulan dengan berat 200-250 gram yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB).

### 3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur *Spague Dawley*. Penentuan besar sampel pada penelitian ini menggunakan Rumus Frederer. Rumus penentuan besar sampel untuk uji eksperimental rancangan acak lengkap (RAL) adalah:

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

Dimana  $t$  adalah jumlah kelompok percobaan dan  $n$  merupakan jumlah sampel tiap kelompok. Pada penelitian ini terdapat 6 kelompok penelitian sehingga didapatkan perhitungan sampel sebagai berikut:

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

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

$$5n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 20$$

$$n \geq 4 \rightarrow 5$$

Keterangan:

T : Kelompok perlakuan

N : Jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan

Besar sampel (N) :  $t \times n = 6 \times 5 = 30$  ekor tikus

Dengan demikian didapatkan  $n \geq 4$ . Penelitian ini menggunakan 5 ekor tikus tiap kelompok, sehingga di dalam penelitian ini, dibutuhkan 30 tikus putih jantan galur *Sprague-dawley*. Untukantisipasi terjadinya *drop out* eksperimen, maka setiap kelompok diberi tambahan sampel dengan rumus sebagai berikut :

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

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

$n$  : Besar sampel awal

$f$  : Perkiraan proposi *drop out* sebesar 10%

Dengan menggunakan rumus diatas, maka dapat diperoleh perhitungan:

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

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

$$N = \frac{5}{1 - 0,1}$$

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

$$N = 5,5 \rightarrow 5$$

Jadi, berdasarkan hasil perhitungan di atas, jumlah sampel yang digunakan pada tiap kelompok adalah 5 ekor tikus. Sehingga jumlah tikus yang digunakan adalah 30 ekor tikus.

### 3.4 Kelompok Perlakuan

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok percobaan :

1. Kelompok Kontrol Normal (KN) Merupakan kontrol Kelompok tikus yang tidak diberi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*.
2. Kelompok Kontrol Negatif (K-) Kelompok tikus yang diberi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*.
3. Kelompok Kontrol Positif (K+) Kelompok tikus yang diberi Curcuma xanthorizza dosis 500 mg/kgBB/hari dengan pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB selama 15 hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*.
4. Kelompok Perlakuan 1 (KP1) Kelompok tikus yang diberi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari dengan pemberian dosis 14 mg/kgBB ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*.
5. Kelompok Perlakuan 2 (KP2) Kelompok tikus yang diberi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari dengan pemberian dosis 28 mg/kgBB ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*.

6. Kelompok Perlakuan 3 (KP3) Kelompok tikus yang diberi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari dengan pemberian dosis 56 mg/kgBB ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*.

### 3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria Tikus Putih Jantan yang digunakan pada penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria inklusi:

1. Sehat (tikus dengan bulu tidak rontok dan tidak kusam, aktivitas aktif)
2. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*
3. Berjenis kelamin jantan
4. Berusia 2,5-3 bulan
5. Berat badan 200-250 gram
6. Tidak ada kelainan anatomi

#### 3.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini, sebagai berikut:

1. Tikus mati ditengah waktu penelitian.
2. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.

### 3.6 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.6.1 Alat Penelitian

- a. Kandang hewan
- b. Tempat pakan hewan
- c. Tempat minum hewan
- d. Timbangan untuk mengukur berat badan tikus (dalam satuan gram)
- e. Penutup kandang dari anyaman kawat
- f. Sarung tangan
- g. Spuit 3 ml

- h. Tabung gel dan *clot activator* 3,5 ml (tutup kuning)
- i. GOT dan GPT IFCC mod Test Kit oleh Diasys
- j. Pipet tetes
- k. Pipet mikro
- l. Tabung reaksi
- m. Rak tabung reaksi
- n. Kuvet
- o. Sampel cup 2 ml
- p. *Sentrifuge*
- q. Inkubator
- r. Spektrofotometri
- s. Sonde lambung
- t. Gelas ukur
- u. Mesin penggiling
- v. Pipet ukur
- w. *Rotatory evaporator*

### 3.6.2 Bahan Penelitian

1. Hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague Dawley*.
2. Bahan perlakuan :
  - a. Ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) 2.83 mg, 5.66 mg, dan 11.31 mg
  - b. Air minum tikus
  - c. Pakan tikus
  - d. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa jantan galur *Sprague Dawley*
  - e. Parasetamol 500 mg/kgBB
  - f. Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) 500 mg/kgBB
3. Bahan tindakan terminasi :
  - a. *Ketamine* 0,2 ml

- b. *Xylazine* 0,02 ml
4. Bahan pemeriksaan ALT dan AST :
- a. Sampel darah tikus
  - b. Reagen pemeriksaan ALT dan AST

### **3.7 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional**

#### 3.7.1 Identifikasi Variabel

Pada penelitian ini, terdapat 2 variabel, yaitu variabel dependen (variabel terikat) dan variabel independen (variabel bebas). Variabel tersebut diuraikan sebagai berikut:

1. Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis ekstrak kulit batang *Rhizophora apiculata*, dosis parasetamol, dan dosis *Curcuma xanthorriza*.
2. Variabel terikat pada penelitian ini adalah Kadar *Aspartat aminotransferase* (AST) dan *Alanin aminotransferase* (ALT) Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol.

### 3.7.2 Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Ekstrak kulit batang <i>Rhizophora Apiculata</i>	Pemberian ekstrak kulit batang bakau ( <i>Rhizophora Apiculata</i> ). Diberikan dengan dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, dan 56 mg/kgBB.	Menimbang ekstrak kulit batang bakau ( <i>Rhizophora Apiculata</i> ) dengan gelas ukur dan pipet.	Neraca	Didapatkan ekstrak kulit batang bakau ( <i>Rhizophora Apiculata</i> ) dengan dosis P1 : 14 mg/kgBB P2 : 28 mg/kgBB P3 : 56 mg/kgBB	Ordinal (0: tidak diberi ekstrak kulit batang bakau; 1: diberi ekstrak kulit batang bakau dengan dosis 14 mg/kgBB, 28 mg/kgBB, 56 mg/kgBB) Numerik
Kadar ALT dan AST	Kadar AST dan ALT yang akan diperiksa pada penelitian ini, untuk mengetahui perubahan kadarnya dalam darah	Pengambilan darah tikus secara intrakardial sebanyak 1 ml lalu dimasukkan kedalam Vacuitainer yang mengandung Lithium Heparin (tutup hijau), kemudian dicampurkan dengan working reagen	Spektrofotometer	Kadar dinyatakan dalam satuan IU/L	

## 3.8 Prosedur Penelitian

### 3.8.1 Aklimatisasi Hewan Uji

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



### 3.8.2 Pemberian Parasetamol Dosis Tinggi

Parasetamol diberikan pada kelompok perlakuan K(-), K(+), K P1, K P2, dan K P3 secara per oral (PO) dengan dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari menunjukkan gambaran histopatologi hati berupa nekrosis sentrolobular yang menyebabkan peningkatan aktivitas ALT dan AST (Oktavia *et al.*, 2017).

### 3.8.3 Pemberian Curcuma xanthorrhiza

Ekstrak *Curcuma xanthorrhiza* diberikan pada kelompok K(+), secara per oral (PO) dengan dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari. Pada penelitian Amalia *et al.* (2020) pemberian Temulawak 500 mg/kgBB yang diinduksi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari menunjukkan gambaran histopatologi hati dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, hampir tidak dijumpai degenarasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kuppfer (<25%) (Amalia *et al.*, 2020).

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

*Curcuma xanthorrhiza* 50 mg

Lysine HCl 31,25 mg

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

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

Dosis : 3 x 50 mg (150 mg)

: 150 mg x 0,018 mg

: 2,7 mg

### 3.8.4 Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mustofa S, dan Anisya V (2020) telah meneliti efek *hepatoprotektif* ekstrak etanol kulit batang *Rhizopora Apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok, dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit batang dengan dosis 28,275 mg/kgBB/hari; 56,55 mg/kgBB/hari; dan 113,1 mg/kgBB/hari *Rhizopora Apiculata* mampu melindungi hepatosit tikus dari kerusakan akibat paparan asap rokok (Mustofa & Anisya, 2020). Dalam penelitian lainnya oleh Mustofa S, Alfa N, Wulan AJ, dan Rakhmanisa S (2019) menyebutkan bahwa dosis optimal dari ekstrak *Rhizopora apiculata* sebagai antioksidan adalah 56,55 mg/kgBB (Mustofa *et al.*, 2019). Selain itu dalam penelitian yang dilakukan oleh Mustofa S, Ciptaningrum I, dan, Zuya CS (2020) menyebutkan bahwa dosis ekstrak *Rhizopora apiculata* mulai menunjukkan toksisitas pada dosis 114 mg/kgBB/hari (Mustofa *et al.*, 2020). Dengan demikian ekstrak dosis ekstrak *Rhizopora apiculata* yang diberikan pada penelitian ini adalah 14 mg/kgBB/hari; 28 mg/kgBB/hari; dan 56 mg/kgBB/hari. Ekstrak kulit batang bakau diberikan secara *ad libitum*, satu kali sehari menggunakan sonde lambung dengan dosis yang sudah ditentukan.

### 3.8.5 Perhitungan Dosis Parasetamol

Dosis parasetamol yang diberikan pada tikus dengan berat badan 250 gram sebagai berikut.

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

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

Jadi, dosis parasetamol yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gram adalah 100 mg.

### 3.8.6 Perhitungan Dosis Temulawak

Dosis Temulawak yang diberikan pada tikus dengan berat badan 200 gram sebagai berikut.

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

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

Jadi, dosis temulawak yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gram adalah 100 mg.

### 3.8.7 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau

Dosis ekstrak kulit batang bakau yang diberikan pada tikus dengan berat badan 200 gram sebagai berikut.

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

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

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

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

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

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

Jadi, dosis ekstrak kulit batang bakau yang diberikan pada tikus dengan berat 200 gram adalah 2,8 mg, 5,6 mg, dan 11,2 mg.

### 3.8.8 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau

Tumbuhan bakau minyak didapatkan dari Lembaga Pelatihan dan Pemagangan Usaha Kehutanan Swadaya Wanawiyata Widyakarya kecamatan Pasir Sakti Kabupaten Lampung Timur sebanyak 600 gram kulit batangnya. Kemudian akan dicuci serta di potong perbagiannya. selanjutnya kulit bakau minyak yang sudah di potong tadi di haluskan kedalam sebuah mesin penggiling untuk

menjadikannya menjadi serbuk. Setelah itu Serbuk simplisia kulit batang bakau minyak akan direndam di dalam pelarut etanol 95% sebanyak 1,5 L selama 6 jam pertama sambil sekali-kali diaduk, dan didiamkan selama 18 jam. Hasil campuran dengan pelarut etanol 95% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh akan di uapkan menggunakan rotatory evaporator 50 (Istiqomah, 2013 ; Mustofa, 2018).

### 3.8.9 Prosedur Pemeriksaan Kadar ALT dan AST Tikus

Berikut prosedur pemeriksaan enzim SGOT dan SGPT dengan metode kinetik dari IFCC (International Federation of Clinical Chemistry)

1. Pengambilan darah sampel sebanyak 3cc dengan metode pungsi transkardial
2. Darah tikus dimasukkan ke dalam Vacutainer yang mengandung *clot activator* (tutup kuning).
3. Vacutainer disentrifugasi selama 10 menit
4. Serum diambil menggunakan micropipet sebanyak 100  $\mu$ l dan dimasukkan ke dalam kuvet A
5. Reagen sebanyak 1 ml dimasukkan kedalam kuvet A dan biarkan selama 5 menit agar mengalami reaksi
6. Buat blanko yang diisi reagen saja pada kuvet B
7. Masukkan kuvet A dan B yang berisi blanko dan yang berisi sampel ke dalam spektrofotometer
8. Nilai absorbansinya pada menit ke 1,2, dan 3 dalam frekuensi 340 nm.

### 3.8.10 Mekanisme Pengukuran Kadar ALT dan AST Tikus

#### 3.8.10.1 AST

Setelah mendapatkan nilai absorbansi, hitung nilai AST dengan rumus :

$$\text{ASAT [U/L]} = \frac{\Delta A/\text{min. Sample}}{\Delta A/\text{min. Cal}} \times \text{Conc. Cal [U/L]}$$

Keterangan :

$\Delta A/\text{min. Sample}$  : Selisih absorbansi sample menit 1,2, dan 3

$\Delta A/\text{min. Cal}$  : Selisih absorbansi calibrator menit 1,2, dan 3

$\text{Conc. Cal}$  : Konsentrasi calibrator

### 3.8.10.2 ALT

Setelah mendapatkan nilai absorbansi, hitung nilai AST dengan rumus :

$$\text{ASAT [U/L]} = \frac{\Delta A/\text{min. Sample}}{\Delta A/\text{min. Cal}} \times \text{Conc. Cal [U/L]}$$

Keterangan :

$\Delta A/\text{min. Sample}$  : Selisih absorbansi sample menit 1,2, dan 3

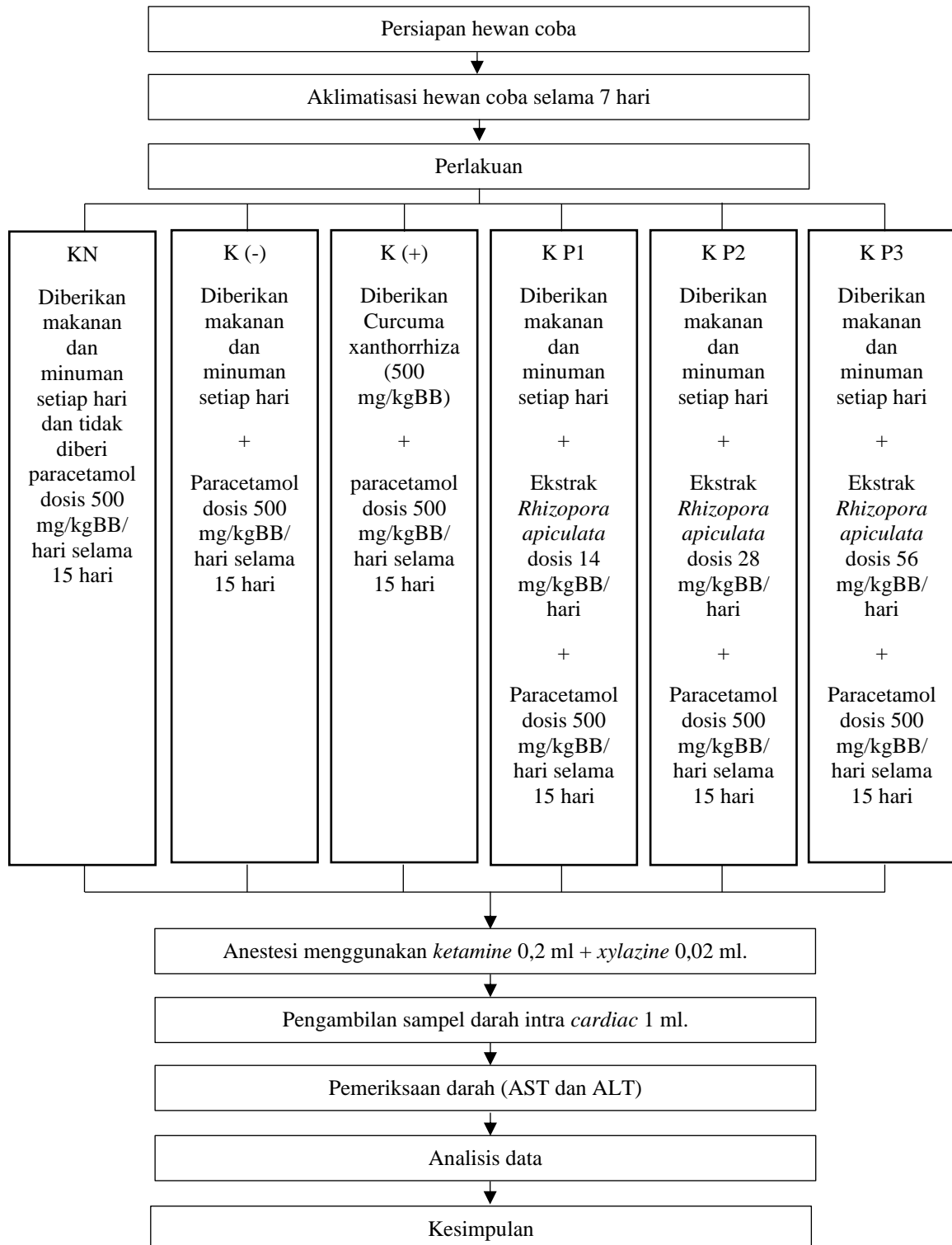
$\Delta A/\text{min. Cal}$  : Selisih absorbansi calibrator menit 1,2, dan 3

$\text{Conc. Cal}$  : Konsentrasi calibrator

### 3.8.11 Terminasi Hewan Coba

Tikus yang sudah diberi perlakuan selama 15 hari akan dilakukan terminasi hewan coba dengan diberikan anesthesia serta euthanasia dengan menggunakan *Ketamine-xylazine*. Setelah itu dilakukan terminasi dengan metode *cervical dislocation*. setelah dipastikan mati, dilakukan pengambilan sampel darah untuk diperiksa kadar plasma enzim ALT dan AST. Darah diambil sekitar 2-3 ml dari bagian jantung dengan menggunakan spuit. Bangkai tikus dikumpulkan dan dikremasi (Leary *et al.*, 2013).

### 3.9 Alur Penelitian



Gambar 11. Alur penelitian

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley*, Berusia 2,5-3 bulan diberikan waktu adaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar biasa, kemudian ditimbang ulang setelah masa inkubasi selesai, memastikan berat 200-250 gram. Tikus dibagi dalam 6 kelompok yaitu Kelompok kontrol normal (KN) diberikan pakan normal, tidak diberi parasetamol dosis 500 mg/kgBB dan tidak diberi ekstrak *Rhizophora apiculata*; Kelompok kontrol negatif (K-) diberikan makanan dan minuman setiap hari + Parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari; Kelompok positif (k+) diberikan *Curcuma xanthorrhiza* dosis 500 mg/kgBB/hari + Parasetamol dosis 500 mg/kgBB, kelompok P1 diberikan pakan normal + Ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 14 mg/kgBB + Parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari; kelompok P2 diberikan pakan normal + Ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 28 mg/kgBB/hari + Parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari; kelompok P3 diberikan Pakan normal + Ekstrak *Rhizophora apiculata* dosis 56 mg/kgBB/hari + Parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari. Selama 15 hari perlakuan diberikan pada setiap kelompok. Sebanyak 1 ml sampel darah diambil dengan cara *intra cardiac*. Lakukan pemeriksaan kadar *Alanin Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransferase* (AST). Setelah itu, melakukan analisis data dengan menggunakan perangkat lunak pengolahan statistik, dan menarik kesimpulan.

### 3.10 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 berdistribusi normal maka pengolahan data dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*.

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 Mann Whitney* (Dahlan, 2014).

### **3.11 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah diajukan dan mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor registrasi No: 4188/UN26.18/PP.05.02.00/2022



## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari dapat merusak hati tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang ditandai dengan kenaikan yang signifikan pada kadar plasma enzim ALT ( $p = 0,001$ ) dan AST ( $p = 0,009$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol normal.
2. Pemberian ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari dan ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 14, 28, dan 56 mg/kgBB/hari selama 15 hari memiliki efek hepatoprotektif terhadap tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol dosis 500 mg/kgBB/hari selama 15 hari.
3. Pada kadar plasma enzim ALT, pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 28 dan 56 mg/kgBB/hari memiliki efek hepatoprotektif yang sama baiknya dengan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari, sedangkan pada kadar plasma enzim AST, pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang *Rhizopora apiculata* dosis 14 dan 28 mg/kgBB/hari memiliki efek hepatoprotektif yang sama baiknya dengan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari, bahkan pada dosis 56 mg/kgBB/hari dapat memberikan efek yang lebih baik dibandingkan ekstrak kurkuma dosis 500 mg/kgBB/hari.

## 5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti ini, sebagai berikut:

### 5.2.1 Saran Bagi Peneliti

Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap manfaat dari ekstrak *Rhizpora apiculata* seperti efek antiinflamasi, antibakteri, dan antiviral.

### 5.2.2 Saran Bagi Institusi

Dapat dijadikan salah satu referensi yang mendukung, agromedicine Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. 2017. Drug-induced Liver Injury: Do We Know Everything?. *World Journal Hepatology*. 9(10): 491-502.
- Amalia C, Suryani D, Lubis HML. 2020. Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Dan Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol. *JIMKI*. 8(3): 19-27.
- Anggraini W, Nisa SC, Ramadhani R, Ma'ruf B. 2019. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol 96% Buah Blewah (*Cucumis melo L. var. cantalupensis*) terhadap pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*. 5(1): 61-66.
- Asha, Mathew S, Lakshmanan PT. 2012. *Flavonoids and phenolic* compounds in two mangrove species and their antioxidant property. *Indian Journal of Geo-Marine Sciences*. 41(3): 259-264.
- Banjarnahor SDS, Artanti R. 2014. Antioxidant Properties of Flavonoids. *Med J Indones*. 23(4): 239-244
- Berawi KN, Marini D. 2018. Efektivitas Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai Antioksidan. *J Agromedicine*. 5(1): 412-417.
- Budi RS, Wahjuni RS, Hidanah S. 2016. Pengaruh Pemberian Ekstrak *Spirulina platensis* Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Etanol. *Journal of Basic Medicine Veterinary*. 5(2): 128-134.
- Caesario B, Mustofa S, Oktaria D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. *Medula*. 9(1): 43-47.
- Cinthya SE, Pradipta IS, Abdulah R. 2012. Penggunaan Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Rawat Inap Penyakit Hati. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*. 1(20): 43-48.
- David S, Hamilton JP. 2010. Drug-induced Liver Injury. *INI-PA Author Manuscript*. 6: 73-80.
- Dewi T, Masruhim MA, Sulistiarini R. 2016. Identifikasi Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Hepatitis di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie. Prosiding

Seminar Nasional Kefarmasian Ke-3; 2016 April 20– 21; Samarinda, Indonesia. Kalimantan Timur: Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman. hlm. 151-157.

Duppa MT, Djabir YY, Murdifin M. 2020. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Jahe Merah (*zingiber officinale rosc var rubrum*) dalam Memproteksi dan Memperbaiki Gangguan Fungsi Hati dan Ginjal Tikus Akibat Induksi Parasetamol. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*. 24(2): 33–36.

Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. 2021. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. 10(15): 1-22.

Hadi AM, Irawati MH, Suhadi. 2016. Karakteristik Morfo-Anatomi Struktur Vegetatif Spesies *Rhizopora apiculata* (Rhizoporaceae). *Jurnal Pendidikan*. 1(9): 1688-1692.

Jurnalis YD, Sayoeti Y, Moriska M. 2015. Kelainan Hati akibat Penggunaan Antipiretik. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4(3): 978-987.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2012. Farmakologi: Dasar & Klinik. Edisi ke-12. McGraw-Hill Companies: Jakarta.

Komang MSWN, Putu TNL, Nengah AI. 2014. Studi Pengaruh Lamanya Pemaparan Medan Magnet Terhadap Jumlah Sel Darah Putih (*Leukosit*) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Buletin Fisika*. 15(1): 31-38.

Kumachev A, Wu PE. 2021. Five Things To Know About: Drug-induced Liver Injury. *CMAJ*. 193(9): 310.

Kurniawan I, Zahra H. 2021. Review: Gallotannins; Biosynthesis, Structure Activity Relationship, Anti-inflammatory and Antibacterial Activity. *Current Biochemistry*. 8(1): 1-6.

Kusuma AM, Rahayu WS, Maryati S. 2013. Pengaruh Pemberian Sediaan Curcuma Dalam Susu Dan Emulsi Terhadap Parameter Farmakokinetika Parasetamol. *Media Farmasi*. 10(2): 40-46.

Loho IM, Hasan I. 2014. Drug-induced Liver Injury: Tantangan dalam Diagnosis. *CDK-214*. 41(3): 167-170.

Marinda DF. 2014. Hepatoprotective Effect of Curcumin in Chronic Hepatitis. *J Majority*. 3(7): 52-56.

- Maulina M. 2018. *Zat-Zat Yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar*. Unimal Press: Lhokseumawe.
- Mustofa S, Alfa N, Wulan AJ, Rakhmanisa S. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague Dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. *JK Unila*. 3(1): 28-33.
- Mustofa S, Anisya V. 2020. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol *Rhizophora Apiculata* Pada Tikus Yang Dipaparkan Asap Rokok. *JK Unila*. 4(1): 12-17.
- Mustofa S, Casario B, Oktaria D. 2019. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Kadar MDA Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok. *Medula*. 9(1): 43-47.
- Mustofa S, Ciptaningrum I, Zuya CS. 2020. Subacute Toxicity Test of *Rhizophora Apiculata* Bark Extract on Liver and Pancreas Histopathology of Rats. *Acta Biochimica Indonesiana*. 3(2): 89-97.
- Nasrudin, Wahyono, Mustofa, Susidarti RA. 2017. Isolasi Senyawa Steroid Dari Kukit Akar Senggugu (*Clerodendrum serratum L.Moon*). *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 6(3): 332-340.
- Nugroho SW, Fauziyah KR, Sajuthi D, Darusman HS. 2018. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Wistar* dan *Sprague-Dawley*. *Acta Veterinaria Indonesiana*. 6(2): 32-37.
- Oktavia S, Ifora, Suhatri, Susanti M. 2017. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper Betle Linn.*) Terhadap Kerusakan Hati Yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Farmasi Higea*. 9(2): 109-117.
- Patadiya N. 2020. Steroids : Classification, Nomenclature And Stereochemistry. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences*. 9(5): 28-38.
- Putri WCW, Yuliawati, Rahman H. 2021. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) pada Mencit Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol. *Pharmacon: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 18(2): 148-156.
- Rosida A. 2016. Pemeriksaan Laboratorium Penyakit Hati. *Berkala Kedokteran*. 12(1): 123-131.

- Rosidah I, Ningsih S, Renggani TN, Agustini K, Efendi J. 2020. Profil Hematologi Tikus (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague-Dawley* Jantan Umur 7 Dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*. 7(1): 136-145.
- Schunke M, Schulte E, Schumacher U. 2013. Thime Atlas Anatomi Manusia: Organ Dalam. Jakarta: EGC.
- Simanjuntak K. 2012. Peran Antioksidan Flavonoid Dalam Meningkatkan Kesehatan. *Bina Widya*. 23(3): 135-140.
- Sudarma N, Subhaktiyasa IPG. 2021. Analisis Kadar Paracetamol Pada Darah Dan Serum. *Bali Medika Jurnal*. 8(3): 285-293.
- Sudarmi K, Darmayasa IBG, Muksin IK. 2017. Uji Fitokimia Dan Daya Hambat Ekstrak Daun Juwet (*Syzygium Cumini*) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus* ATCC. *Jurnal Simbiosis*. 5(2): 47-51.
- Suh JI. 2019. Drug-induced Liver Injury. *Yeungnam Univ J med*. 37(1): 2-12.
- Sukohar A, Soleha TU, Hafizfadillah D. 2019. Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi Linn*) Sebagai Antioksidan terhadap Kadar SGPT (*Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*) serta SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) Tikus Galur Sprague dawley yang Diinduksi Parasetamol. *JK Unila*. 3(1): 123-128.
- Syafitri. 2019. Pengaruh Pemberian *Curcuma Xanthoriza Roxb* Terhadap Perbaikan Kerusakan Sel Hepar. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*. 6(3): 236-241.
- Syarif RA, Muhajir, Ahmad AR, Malik A. 2015. Identifikasi Golongan Senyawa Antioksidan Dengan Menggunakan Metode Peredaman Radikal DPPH Ekstrak Etanol Daun *Cordia Myxa L*. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. 2(1): 83-89.
- Yuan L, Kaplowitz N. 2013. Mechanism of Drug Induced Liver Injury. *NIH-PA Author Manuscript*. 17(4): 507-518.