

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG
BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH JANTAN
(*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

(Skripsi)

Oleh

**SULTHAN ALAM YASYFA
1918011038**



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

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG
BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP
HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH JANTAN
(*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh

SULTHAN ALAM YASYFA

Skripsi

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

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

Judul Skripsi : **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (RHIZOPHORA APICULATA) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTHI JANTAN (RATTUS NORVEGICUS) GALUR SPRAGUE-DAWLEY YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Nama : Sulthan Alam Yasyfa

NPM : 1918011038

Program Studi : Pendidikan Dokter

Jurusan : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran




Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.
197808052005012003


Andi Nafisah Tenari Adjeng, S.farm., M.Sc
NIP. 198902232020122015

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.
NIP. 197206281997022001



MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. dr. Susianti, S.Ked., M.Sc.



Sekretaris

: Andi Nafisah Tendri Adjeng, S.farm., M.Sc.



Penguji

Bukan Pembimbing : dr. Anggraeni Janar Wulan., S.Ked., M. Sc.



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.

NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 25 Januari 2023

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

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

Bandar Lampung, 25 Januari 2023

Pembuat pernyataan,



Sulthan Alam Yasyfa

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Pringsewu pada tanggal 14 Maret 2001 merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari Bapak Ari Handoko dan Ibu Peni Palupi.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) diselesaikan di TK KH Ghalib pada tahun 2007, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SDN 1 Pringsewu Selatan pada tahun 2013, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMPN 1 Pringsewu pada tahun 2016, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 1 Pringsewu tahun 2019.

Penulis terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2019 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif pada organisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2019-2021 dan pernah menjadi kepala divisi akademik tahun 2020-2021. Selain itu, penulis juga menjadi Asisten Dosen (Asdos) mata kuliah anatomi pada tahun 2020-2022.

“Karya tulis ini kupersembahkan kepada Allah SWT atas izin-Nya lah aku berada di titik ini, dan kepada orang tuaku, keluargaku, dan sahabatku tercinta atas segala doa dan dukungan yang selalu diberikan selama ini”

SANWACANA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah Rabbil alamiin. Segala rasa syukur hanya kepada Allah Azza wa Jalla Rabb semesta alam, atas segala nikmat, hidayah, petunjuk dan kasih sayangnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol” guna memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak saran, bimbingan, dukungan dan doa dari berbagai pihak. Maka penulis bersyukur kepada Alla azza wa jalla, Rabb semesta alam yang senantiasa memudahkan dan menguatkan penulis dalam menyelesaikan tugas-tugas duniawi. Tidak lupa dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW., SKM., M. Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Susianti, S. Ked., M.Sc. selaku Pembimbing I yang selalu meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, kritik dan saran serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bu Andi Nafisah, S.farm., M.Sc. selaku Pembimbing II yang selalu meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, kritik dan saran serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
4. dr. Anggraeni Janar Wulan, S.Ked., M. Sc. selaku Pembahas yang selalu meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, kritik dan saran serta motivasi dalam penyusunan skripsi ini.

5. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M. Sc. selaku Pembimbing Akademik. Terimakasih telah membimbing penulis dengan sebaik-baiknya serta memberikan masukan dan motivasi yang sangat berharga bagi penulis.
6. Seluruh dosen, staf, dan karyawan atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses perkuliahan sampai penyusunan skripsi.
7. Kepada orang tua penulis, Papa Ari Handoko dan Mama Peni Palupi, terimakasih atas segala doa yang selalu dipanjatkan untuk keberhasilan penulis, terimakasih atas dukungan, motivasi dan kebahagiaan yang terus diberikan selama ini.
8. Kepada keluarga terbaik yang Allah pertemukan di FK Unila FK Santuy (Sadboy) terimakasih telah “Berbagi Semangat” serta canda, tawa, dan segala kebaikan yang tidak bisa aku uraikan satu-satu sejak awal perkuliahan.
9. Teman Pringsewu pride, Adi, Dhani, Kak Roviq, Kak Aprin, Aulia nur, Nimas, Lintang, Sephia yang telah kebersamai dan saling mendukung.
10. Teman Anhosku Anggit, Fathur, kak Farah yang telah kebersamai selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini, serta telah banyak berbagi ilmu, pendapat, waktu dan saling memotivasi.
11. Temanku Zalfa Salsabila Aprilia terimakasih untuk selalu memberikan semangat dan motivasi.
12. Teman-teman yang pernah berada dalam satu kepengurusan organisasi dan kepengurusan lain sejak penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran ini, serta sahabat-sahabat SMP dan SMA-ku tercinta yang masih memberi *support* hingga sekarang.
13. Teman-teman angkatan 2019 (L19AMENTUM L19AND) yang tidak dapat disebutkan satu persatu, terimakasih atas bantuan dan dukungan selama proses perkuliahan.
14. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan segala bentuk kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya sederhana ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, 25 Januari 2023

Penulis

Sulthan Alam Yasyfa

ABSTRACT

THE EFFECT OF GIVING ETHANOL EXTRACTS OF MANGROVE OIL (*Rhizophora apiculata*) STEMS ON HEPARAL HISTOPATOLOGY OF MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain PARACETAMOLE INDUCED

By

SULTHAN ALAM YASYFA

Background: The liver is one of the organs that plays a role in the detoxification process thereby protecting the body from potentially toxic chemicals such as drugs. One of the drugs that can cause drug-induced liver injury is paracetamol. Prevention of liver damage by paracetamol can be done by consuming ingredients that have protective effects, one of which is mangrove oil *Rhizophora apiculata*. The aim of this study was to determine the effect of administration of ethanol extract of mangrove oil (*Rhizophora apiculata*) stem bark on the histopathological appearance of the liver of male white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain induced by paracetamol.

Methods: This research is a laboratory experimental study using a randomized controlled design with a post test only control group design. The research subjects were 30 adult Sprague-Dawley rats aged 10-12 weeks. The results of this study were the histopathological picture of the liver of male white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain induced by paracetamol which was influenced by the administration of ethanol extract of oil-mangrove stem bark (*Rhizophora apiculata*). Statistical analysis using Kruskal Wallis using Post Hoc MannWhitney.

Results: In the phytochemical test, the bark extract of mangrove oil proved to contain saponins, tannins, terpenoids, and flavonoids. Hepatic damage scoring obtained at KN=2.56, K- = 5.16, K+ = 2.92, P1=3.72, P2=2.76, P3=2.12. The results of the Kruskal Wallis analysis and followed by the Post Hoc MannWhitney found a significant difference in the mean between the K- and P1, P2 and P3 groups ($p=0,003$).

Conclusion: There is an effect of administration of ethanol extract of oil mangrove stem bark (*Rhizophora apiculata*) on the histopathological appearance of the liver of male white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain induced by paracetamol.

Keywords: Liver, histopathology, *Rhizophora apiculata*

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG BAKAU MINYAK (*Rhizophora apiculata*) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) GALUR Sprague-Dawley YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Oleh

SULTHAN ALAM YASYFA

Latar Belakang: Hepar adalah salah satu organ yang berperan dalam proses detoksifikasi sehingga melindungi tubuh dari bahan kimia yang berpotensi toksik seperti obat. Salah satu obat yang dapat menyebabkan *drug-induced liver injury* adalah parasetamol. Pencegahan kerusakan hepar oleh parasetamol dapat dilakukan dengan mengonsumsi bahan yang memiliki khasiat efek protektif, salah satunya bakau minyak *Rhizophora apiculata*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan rancangan *post test only control group design*. Subjek penelitian yaitu tikus galur Sprague-Dawley dewasa berumur 10-12 minggu sebanyak 30 ekor. Hasil penelitian ini adalah gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol yang dipengaruhi pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Analisis statistik menggunakan *Kruskal Wallis* dengan menggunakan *Post Hoc MannWhitney*.

Hasil: Pada uji fitokimia ekstrak kulit batang bakau minyak terbukti mengandung saponin, tanin, terpenoid, dan flavonoid. Skoring kerusakan hepar yang didapatkan pada KN=2.56, K- = 5.16, K+ = 2.92, P1=3.72, P2=2.76, P3=2.12. Hasil analisis *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan *Post Hoc MannWhitney* terdapat perbedaan rerata yang bermakna antara kelompok K- dengan P1, P2 dan P3 ($p=0,003$).

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

Kata Kunci: Hepar, histopatologi, *Rhizophora apiculata*

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR LAMPIRAN	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Bagi Peneliti.....	5
1.4.2 Bagi Rumah Sakit	5
1.4.3 Bagi Masyarakat	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hepar	6
2.1.1 Anatomi Hepar.....	6
2.1.2 Fisiologi Hepar	7
2.1.3 Patogenesis	9
2.2 Parasetamol	11
2.2.1 Definsi.....	11
2.2.2 Farmakodinamik	11
2.2.3 Farmakokinetik	12
2.3 <i>Drug-Induced Liver Injury</i>	13
2.4 <i>Rhizpora apiculata</i>	15
2.4.1 Taksonomi.....	15
2.4.2 Morfologi	15
2.4.3 Efek Hepatoprotektif	16
2.5 <i>Curcuma xanthorrhiza</i>	17
2.6 <i>Rattus norvegicus</i>	19
2.7 Kerangka Teori.....	20
2.8 Kerangka Konsep	21
2.9 Hipotesis.....	22

BAB III METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Rancangan Penelitian	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	24
3.3.1 Populasi.....	24
3.3.2 Sampel	24
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	26
3.4.2 Kriteria Eksklusi	27
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	27
3.5.1 Alat	27
3.5.2 Bahan.....	27
3.5.3 Alat dalam Pembuatan Preparat Histologi	28
3.5.4 Bahan dalam Pembuatan Preparat Histologi.....	28
3.6 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional.....	28
3.6.1 Identifikasi Variabel.....	28
3.6.2 Definisi Operasional.....	29
3.7 Prosedur Penelitian.....	30
3.7.1 Aklimatisasi Hewan Uji	30
3.7.2 Pemberian Parasetamol Dosis Tinggi	30
3.7.3 Perhitungan Dosis Parasetamol	31
3.7.4 Pembuatan Ekstrak Kulit Batang Bakau	31
3.7.5 Perhitungan Dosis Ekstrak Kulit Batang Bakau	31
3.7.6 Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau.....	32
3.7.7 Terminasi Hewan Coba.....	32
3.7.8 Prosedur Pembuatan Sediaan Mikroskopis	32
3.7.9 Pengamatan Dengan Mikroskop	34
3.8 Alur Penelitian.....	35
3.9 Analisis Data	37
3.10Etika Penelitian	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Gambaran Umum Penelitian	38
4.2 Hasil Penelitian	39
4.2.1 Uji Fitokimia	39
4.2.2 Gambaran Histopatologi Hepatosit Hepar Tikus Putih.....	40
4.1.2 Analisis Histopatologi Hepar Tikus	44
4.2 Pembahasan	46
4.3 Keterbatasan Penelitian	51
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	53
5.1 Simpulan.....	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Taksonomi <i>Rhizpora apiculata</i>	16
2. Taksonomi <i>Rattus norvegicus</i>	20
3. Definisi operasional	30
4. Uji fitokimia.....	40
5. Kriteria skoring derajat histopatologi sel hepar menggunakan kriteria Suzuki	44
6. Rerata skor kerusakan jaringan hepar	47
7. Uji normalitas dan <i>Kruskal Wallis</i>	47
8. Hasil uji <i>Mann Whitney</i> terhadap skor kerusakan hepar.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Hepar Anterior	7
2. Anatomi Hepar Posterior	7
3. Histologi Hepar	11
4. <i>Rhizophora apiculata</i>	16
5. <i>Rattus norvegicus</i>	20
6. Kerangka teori.....	21
7. Kerangka konsep.....	22
8. Hasil uji fitokimia	39
9. Gambaran histologi kelompok KN dengan perbesaran 400x	41
10. Gambaran histologi kelompok K- dengan perbesaran 400x.....	42
11. Gambaran histologi kelompok (K+) dengan perbesaran 400x	43
12. Gambaran histologi kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3) dengan perbesaran 400x	44

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat persetujuan etik
- Lampiran 2 Hasil Uji Fitokimia
- Lampiran 3 Surat izin animal house
- Lampiran 4 Determinasi
- Lampiran 5 Klasifikasi tanaman bakau minyak

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepar atau hati merupakan salah satu organ dalam tubuh manusia yang sangat penting yang mempunyai peran dalam proses metabolisme, imunologis, pencernaan, detoksifikasi dan mengatur sintesis dalam tubuh (Kalra *et al.*, 2021). Salah satu peran penting hepar adalah melindungi tubuh dari bahan kimia yang berpotensi toksik seperti obat melalui kapasitasnya untuk mengubah lipofil menjadi metabolit yang lebih larut dalam air yang dapat dieliminasi secara efisien dari tubuh melalui urin. Berdasarkan fungsi fisiologis tersebut, maka kemungkinan untuk terjadinya disfungsi hepar sangatlah besar. Dalam disfungsi hepar sendiri dikenal dengan istilah *drug-induced liver injury* (DILI) yang dapat menyebabkan spektrum gejala yang luas mulai dari gejala non-spesifik ringan seperti transaminitis asimtomatik, hepatitis akut, hepatitis kronis, kolestasis hingga gagal hepar yang disebabkan oleh banyak resep obat, herbal dan suplemen makanan (Bashir *et al.*, 2021).

Salah satu obat yang dapat menyebabkan DILI adalah asetaminofen atau parasetamol. Obat ini sering digunakan sebagai obat anti-piretik atau analgesik dan sebagai bahan campuran. Obat ini tersedia dalam berbagai bentuk sediaan seperti sirup, supositoria dan intravena (Yoon *et al.*, 2016). Parasetamol merupakan obat analgesik yang paling banyak digunakan di seluruh dunia baik itu dalam bentuk resep atau obat bebas/*over-the-counter* (OTC) (Silvani, 2019). Parasetamol ditetapkan oleh WHO sebagai lini pertama untuk penatalaksanaan nyeri dan saat ini direkomendasikan sebagai lini pertama

terapi farmakologis oleh berbagai pedoman penatalaksanaan nyeri baik itu nyeri akut maupun nyeri kronis (Roberts *et al.*, 2016).

Parasetamol aman dikonsumsi pada dosis terapeutik, namun overdosis obat yang disebabkan oleh pemakaian jangka panjang ataupun penyalahgunaan masih sering terjadi. Ketika terjadi overdosis, kadar *glutathion-SH* (GSH) dalam sel hepar menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel hepar terhadap *liver injury* oleh radikal bebas. Hasil metabolisme parasetamol yang berupa *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) tidak dapat dinetralisir semuanya oleh *glutathion* hepar. Senyawa NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas. Dari proses tersebut efek dari overdosis parasetamol yang ditimbulkan yaitu terjadinya nekrosis sel hepar daerah sentrolobuler yang dapat menyebabkan gagal hepar akut. (Silvani, 2019).

Angka overdosis parasetamol di seluruh dunia secara umum adalah tinggi. Hal ini disebabkan ketersediaan dan aksesibilitasnya yang luas. Telah dilaporkan sebagai overdosis obat yang paling umum baik sengaja atau tidak sengaja di Inggris (UK), Eropa, Amerika Serikat (AS), dan Australia. Overdosis parasetamol diketahui menyebabkan berbagai kerusakan hepar mulai dari hepatotoksisitas ringan hingga berat, menyebabkan gagal hati akut/*acute liver failure* (ALF) dan kematian, meskipun tersedia terapi penawar racun. ALF akibat overdosis parasetamol telah dilaporkan secara luas di Inggris, AS, Prancis, Kanada dan Australia. ALF karena overdosis parasetamol telah dilaporkan paling umum di Inggris (60-75% dari etiologi ALF), tetapi lebih jarang di AS (sekitar 20% dari etiologi ALF) dan bahkan lebih rendah di beberapa bagian Eropa (2%). etiologi ALF di Prancis). Namun, dalam beberapa tahun terakhir, kejadian kasus ALF yang diinduksi parasetamol di AS telah meningkat secara eksponensial (Marzilawati *et al.*, 2012).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Marzilawati *et al.* (2012), meneliti bagaimana angka overdosis penggunaan parasetamol yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas dan ALF, didapatkan angka yang rendah. Hasilnya, 7,3% pasien mengalami hepatotoksisitas, 41,8% pasien yang telah mengkonsumsi > 10 g parasetamol dan menunda (> 24 jam) pemberian N-asetil sistin (NAC) mengalami hepatotoksisitas. Tidak ada pasien yang mengalami gagal hati akut atau mengalami kematian (0%). Angka yang rendah ini disebabkan metabolisme parasetamol di Asia diperkirakan berbeda dari orang Barat. Gambaran klinis terperinci dari hepatotoksisitas yang diinduksi parasetamol di Asia sebagian besar masih belum banyak dilaporkan.

Pencegahan kerusakan hepar oleh parasetamol dapat dilakukan dengan mengkonsumsi bahan pangan atau tanaman yang memiliki khasiat efek protektif. Bahan yang memiliki efek protektif merupakan bahan yang memiliki sifat antioksidan sehingga dapat mengurangi reaksi oksidasi pada kerusakan hepar (Duppa *et al.*, 2020). Antioksidan memiliki sifat yang sangat mudah dioksidasi. Hal ini menyebabkan radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan sehingga molekul lain dapat terlindungi dari kerusakan akibat oksidasi oleh radikal bebas (Werdhasari, 2014). Salah satu jenis tumbuhan yang terbukti memiliki efek antioksidan adalah *Rhizpora apiculata*.

Indonesia merupakan negara maritim dimana 60% dari wilayahnya terdiri dari lautan. Hal tersebut menyebabkan Indonesia memiliki wilayah garis pantai yang panjang. Dengan adanya kekayaan panjang pantai, Indonesia memiliki habitat hutan mangrove dengan lebar dan bervariasi (Hadi, 2016). Indonesia tercatat sebagai negara dengan ekosistem bakau terluas di dunia yaitu sekitar 42.559 km². Salah satu jenis tumbuhan bakau yang paling banyak ditemukan pada daerah pesisir pantai adalah *Rhizophora apiculata* (Berawi, 2018).

Rhizophora apiculata mengandung banyak sumber antioksidan alami pada batang, akar dan kulitnya (Mustofa, 2020). Pada hasil uji fotokimia ekstrak metanol pada kulit batang bakau positif mengandung alkaloid, flavonoid dan tanin. Penelitian yang telah dilakukan oleh Abdullah (2011), didapatkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi terdapat pada kulit batang dan kadar antioksidan tertinggi yang terkandung di batang *Rhizophora apiculata* adalah tanin. Tanin merupakan senyawa aktif dari metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat sebagai antioksidan. Selain sebagai antioksidan, tanin mempunyai khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri. Tanin merupakan senyawa utama dari tumbuhan bakau (*Rhizophora apiculata*) yang diketahui dapat mencegah efek stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas (Marini, 2018).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Mustofa (2020) telah diteliti mengenai efek hepatoprotektif ekstrak etanol kulit batang *Rhizophora apiculata* terhadap tikus yang dipaparkan asap rokok sehingga peneliti ingin melanjutkan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* terhadap histopatologi hepar tikus yang diinduksi Parasetamol dosis tinggi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian apakah ada pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapat dari penelitian ini adalah:

1.4.1 Bagi Peneliti

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan, wawasan serta keterampilan berpikir penulis. Manfaat penelitian ini bagi peneliti diharapkan.

1.4.2 Bagi Rumah Sakit

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

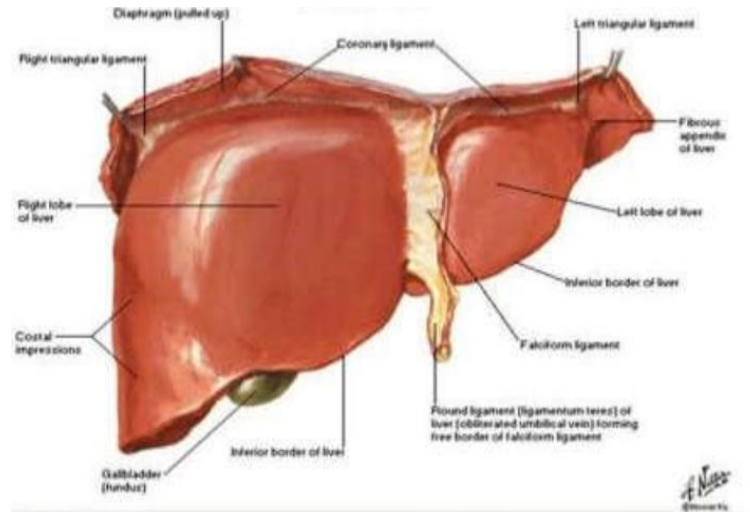
1.4.3 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan masyarakat mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

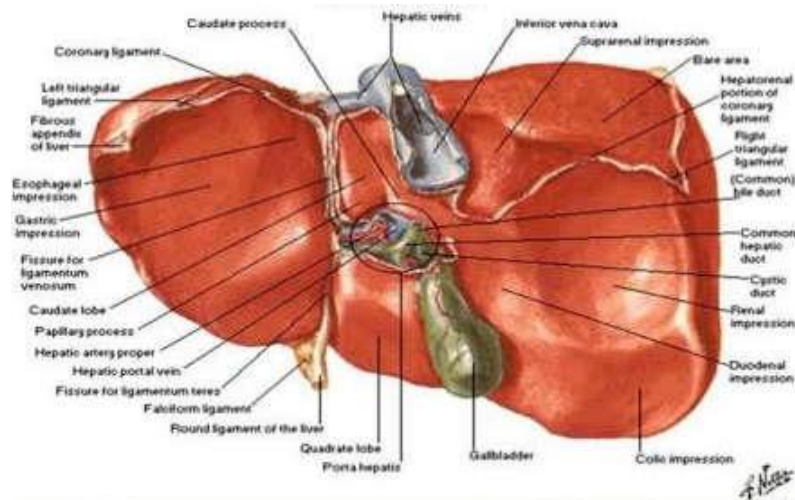
BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi Hepar



Gambar 1. Anatomi Hepar Anterior (Paulsen dan Waschke, 2015)



Gambar 2. Anatomi Hepar Posterior (Paulsen dan Waschke, 2015)

Hepar adalah organ kelenjar paling besar dengan berat 1200-1800 gram dan merupakan organ yang berfungsi sebagai metabolik utama pada tubuh. Hepar terbagi menjadi 2 lobus, dipisahkan oleh Ligamentum Falciforme, yaitu yang lebih besar lobus kanan dan lobus kiri yang lebih kecil. Selain itu, terdapat lobus quadratus di bagian ventral dan caudatus di bagian dorsal (Paulsen & Waschke, 2015).

Berdasarkan letaknya, hepar berada di kuadran kanan atas abdomen. Saat berdiri, hepar terletak lebih ke kaudal karena dipengaruhi gaya berat. Bentuk hepar seperti limas dengan dasarnya di sebelah kanan serta puncaknya di sebelah kiri. Pada keadaan normal, hepar meluas ke bagian kaudal sampai arcus costalis dextra (Moore & Agur, 2015).

Hepar diperdarahi oleh arteri hepatica propria yang berasal dari arteri hepatica communis, yang merupakan cabang dari truncus coeliacus. Setelah bercabang menjadi arteri gastrica dextra, arteri hepatica propria berjalan ke dalam ligamentum hepatoduodenale bersama dengan vena portae hepatica dan ductus choledochus ke hilum hepatis. Sedangkan untuk aliran vena, hepar memiliki sistem vena masuk dan keluar. Vena portae hepatis bertugas mengumpulkan darah yang kaya akan nutrisi dari organ abdomen yang tidak berpasangan seperti pankreas, limpa gaster, dan usus mengalirkannya bersama dengan darah arteri dari arteri hepatica communis menuju ke dalam sinusoid lobulus hepaticus. Tiga vena hepar membawa darah dari hepar ke vena cava inferior (Paulsen & Waschke, 2015).

2.1.2 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ metabolik terbesar dan dapat dikatakan bahwa hepar merupakan pabrik biokimia utama dalam tubuh. Dalam proses pencernaan, hepar berperan dalam sekresi garam empedu dan penyerapan lemak. Dalam Sherwood (2012), hepar tidak hanya

melakukan fungsi dalam proses pencernaan tetapi ada fungsi lain di luar pencernaan, antara lain:

1. Memproses secara metabolik ketiga nutrisi utama yaitu karbohidrat, protein, dan lemak setelah zat-zat tersebut diserap dari saluran cerna.
2. Membentuk dan mengekskresikan bilirubin yang merupakan produk penguraian yang berasal dari destruksi sel darah merah dan bahan lainnya.
3. Menyimpan glikogen, lemak, besi, tembaga, dan banyak vitamin.
4. Mendetoksifikasi atau menguraikan zat sisa tubuh dan hormon serta obat dan senyawa asing lain.
5. Membentuk protein plasma, termasuk protein yang dibutuhkan untuk pembekuan darah dan mengangkut hormon steroid dan tiroid serta kolesterol dalam darah.
6. Mengaktifkan vitamin D, yang dilakukan hepar bersama dengan ginjal.
7. Mengekskresikan kolesterol.

Fungsi utama hepar adalah sebagai penyaring darah yang berasal dari saluran cerna dan darah dari seluruh tubuh. Darah dari saluran cerna dan organ lain mencapai hepar melalui sistem pengangkut yaitu vena porta. Darah tersebut berada di antara sinusoid hepar menuju vena hepatica, setelah itu menuju vena cava inferior. Pada saat darah melewati sinusoid hepar, darah akan mengalami proses biokimia yang kemudian menghasilkan garam empedu.

Hepar juga memiliki fungsi untuk mendetoksifikasi darah dengan reaksi biokimia yang dibantu oleh enzim sitokrom P450, prosesnya akan mengubah substansi zat asing dan toksin menjadi tidak aktif dengan cara mengurangi sifat lipofiliknya. Proses detoksifikasi tersebut terbagi menjadi dua fase yaitu fase I terdiri dari proses oksidasi, hidrosilasi, dan reaksi lain oleh sitokrom P450 dan fase II

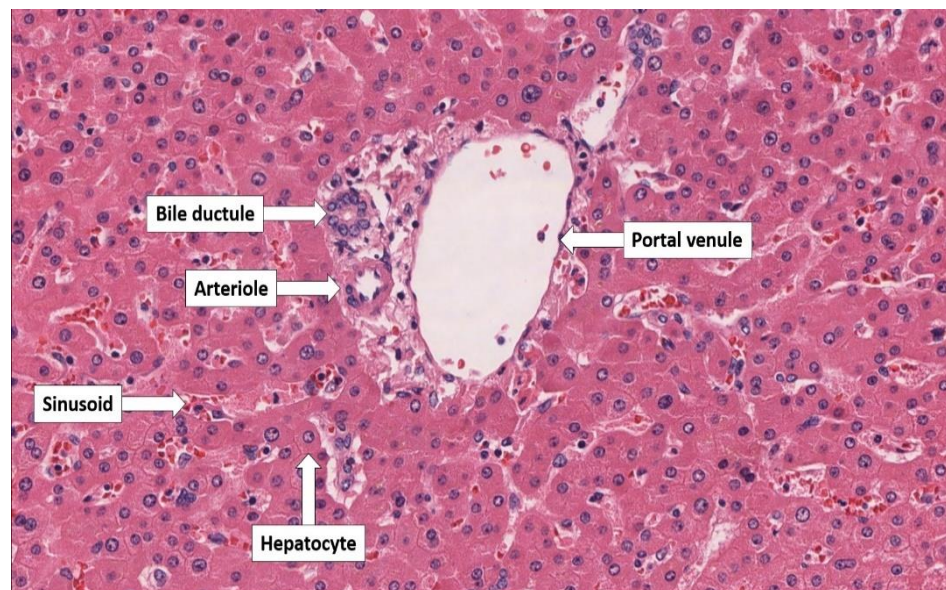
yaitu proses esterifikasi. Metabolit hasil detoksifikasi kemudian akan disekresikan ke dalam garam empedu (Barret *et al.*, 2010).

Reaksi detoksifikasi terjadi di dalam retikulum endoplasma halus sel hepatosit. Reaksi fase I menghasilkan zat terlarut yang lebih hidrofilik melalui oksidasi, reduksi, dan hidrolisis menggunakan terutama keluarga enzim sitokrom P450 (CYP450). Hasil produk fase I memiliki karakteristik oksigen yang bereaksi lebih baik dengan enzim yang terlibat dengan reaksi fase II. Pada reaksi fase II terjadi konjugasi dari metabolit yang dibuat pada fase I agar membuatnya lebih hidrofilik, kemudian disekresikan ke dalam darah atau empedu. Terdapat tiga jalan utama proses terjadinya konjugasi yang dilakukan dalam reaksi fase II: konjugasi menjadi glukuronat, *glutathione*, atau sulfat. Konjugasi ke glukuronat, seperti dengan bilirubin, terjadi di retikulum endoplasma halus. Zat yang mengalami konjugasi sulfat, seperti alkohol, biasanya terjadi di sitosol. Kebanyakan konjugasi *glutathione* terjadi juga terjadi di sitosol, dengan minoritasnya terjadi di mitokondria. Sangat penting bahwa *glutathione* yang dikurangi dan tereduksi untuk konjugasi dapat memungkinkan untuk terjadinya penumpukan metabolit toksik, dalam hal ini adalah overdosis asetaminofen. Beberapa menggambarkan transportasi metabolit yang dihasilkan dari reaksi ini sebagai fase III. Namun, terdapat juga organ lain yang membantu metabolisme obat, seperti ginjal dan usus. Selain itu terdapat beberapa faktor lain yang mempengaruhi metabolisme obat seperti usia, jenis kelamin, interaksi obat-obat, diabetes, kehamilan, penyakit hepar atau ginjal, inflamasi, atau genetika (Kalra *et al.*, 2022).

2.1.3 Patogenesis

Hepatosit merupakan sel fungsional utama penyusun hepar yang merupakan sel kuboid besar atau epitel polihendral memiliki inti bulat terletak di pusat dan sitoplasma esinofilik yang memiliki banyak

mitokondria. Sel hepatosit sering memiliki inti 2 dan sekitar 50% nya adalah poliploid. Hepatosit juga termasuk ke dalam sel yang memiliki banyak fungsi di dalam tubuh seperti fungsi eksokrin dalam mensekresikan komponen empedu, sintesis dan sekresi endokrin protein plasma terutama ke dalam darah, pemecahan (detoksifikasi serta konjugasi) toksin yang tercerna termasuk obat-obatan serta pembuangan eritrosit yang tidak berguna lagi (oleh sel kupffer). Hepatosit memiliki tempat untuk membentuk ratusan lempeng tidak beraturan tersusun radial mengelilingi vena sentralis yang disebut parenkim, lempeng tersebut ditunjang oleh serat retikulin yang pada setiap periferinya membentuk suatu triad porta yang tersusun atas sebuah venul, arteriol. dan satu atau dua duktuli biliaris kecil. Sinusoid terdapat diantara anastomosis lempeng hepatosit lobulus hepar. Darah vena dan arteri bercampur pada sinusoid hepar yang tidak beraturan. Ia memiliki lapisan sel endotel berfenestra yang dikelilingi oleh lamina basal (Mescher, 2016).



Gambar 3. Histologi Hepar (Mescher, 2016).

2.2 Parasetamol

2.2.1 Definsi

Parasetamol (asetaminofen) merupakan salah satu metabolit fenasetin yang memiliki efek antipiretik dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek antipiretik tersebut ditimbulkan oleh adanya gugus aminobenzen. Parasetamol di Indonesia tersedia sebagai obat bebas (Gunawan dan Gan, 2009).

Parasetamol merupakan analgesik dan antipiretik yang sangat populer. Banyak jenis sediaan dari parasetamol seperti tablet, kapsul, sirup, eliksir, suspensi, dan suppositoria. Umumnya, parasetamol diberikan dalam bentuk sediaan tablet dengan bahan aktif 500mg. Selain itu, parasetamol juga sering dikombinasikan dengan obat lain dalam bentuk suatu formulasi dengan obat lain (Sudjadi dan Rohman, 2015).

2.2.2 Farmakodinamik

Parasetamol dalam efeknya kerjanya memiliki dua mekanisme: penghambatan siklooksigenase (COX) dan aksi metabolitnya *N-arachidonoylphenolamine* (AM404). Mekanisme pertama, farmakologis dan efek sampingnya parasetamol dekat eratannya dengan obat antiinflamasi *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dan terutama mirip dengan inhibitor COX-2 selektif. Parasetamol menghambat sintesis prostaglandin dengan mengurangi bentuk aktif enzim COX-1 dan COX-2. Mekanisme tersebut terjadi ketika konsentrasi asam arakidonat dan peroksida rendah. Di bawah kondisi ini, COX-2 adalah bentuk utama siklooksigenase, yang menjelaskan selektivitas COX-2 parasetamol. Di bawah kondisi peradangan, konsentrasi peroksida tinggi, yang melawan efek pengurangan parasetamol. Dengan demikian, tindakan anti-inflamasi parasetamol sedikit. Tindakan anti-inflamasi parasetamol (melalui penghambatan

COX) juga telah ditemukan terutama menargetkan sistem saraf pusat dan bukan area perifer tubuh, menjelaskan kurangnya efek samping yang terkait dengan NSAID konvensional seperti perdarahan lambung (Graham *et al.*, 2013).

Mekanisme kedua berpusat pada metabolit parasetamol AM404. Metabolit ini telah terdeteksi di otak hewan dan cairan serebrospinal manusia yang menggunakan parasetamol. Metabolit tersebut terbentuk di otak dari metabolit parasetamol lain 4-aminofenol oleh aksi asam lemak amida hidrolase. AM404 adalah agonis lemah reseptor *cannabinoid* (senyawa yang memiliki efek psikoaktif) CB1 dan CB2, penghambat transporter endocannabinoid, dan aktivator kuat reseptor *Transient Receptor Potential Vanilloid type 1* (TRPV1). Penelitian ini dan penelitian lainnya menunjukkan bahwa sistem cannabinoid dan TRPV1 mungkin memainkan peran penting dalam efek analgesik parasetamol (Ohashi & Kohno, 2020).

2.2.3 Farmakokinetik

Pada pemberian secara oral, parasetamol diabsorpsi dengan baik di usus halus melalui transport pasif. Pemberian Parasetamol bersamaan dengan makanan akan memperlambat absorpsi Parasetamol. Setelah diminum, parasetamol akan mencapai konsentrasi puncak pada plasma dalam waktu 10-60 menit pada tablet biasa. Sedangkan, pada tablet lepas lambat bisa mencapai 60-120 menit. Dalam 6 jam, konsentrasi rata-rata parasetamol di plasma adalah 2,1 µg/mL. Parasetamol memiliki waktu paruh 1-3 jam. Bioavailabilitas parasetamol cukup tinggi. Sekitar 25% parasetamol dalam darah diikat oleh protein (Moriarty & Carrol, 2016).

Parasetamol dimetabolisme di hepar melalui proses glukoronidasi dan sulfasi menjadi konjugat non toksik. Sebagian kecil parasetamol juga dioksidasi melalui enzim sitokrom P450 yang akan menghasilkan

metabolit non toksik berupa *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI). Normalnya NAPQI akan dikonjugasi oleh glutation menjadi sistein dan konjugat asam merkapturat. Namun jika dosis yang diberikan terlalu besar atau terdapat defisiensi glutation, maka NAPQI akan tidak dapat terdetoksifikasi lalu akan menyebabkan nekrosis hepar akut (Sharma and Mehta, 2014).

2.3 Drug-Induced Liver Injury

Obat dapat menyebabkan gangguan fungsi hepar dalam beberapa cara. Sebagian langsung merusak hepar, lainnya diubah oleh hepar menjadi bahan kimia yang dapat berbahaya bagi hepar secara langsung maupun tidak langsung. Ada 3 jenis penyebab hepatotoksisitas, yaitu toksisitas bergantung dosis (*dose-dependent toxicity*), toksisitas idiosinkratik (*idiosyncratic toxicity*), dan alergi obat (*drug allergy*) (Rianyta & Utami, 2013).

Pada sel hepar normal, akan terdapat gambaran struktur lobular dari sel hepar yang tampak bersih dan hepatosit *single layer* yang menyebar pada daerah sekitar vena sentral, terdapat sitoplasma yang basofilik pada sel hepatosit. Pada Hepar yang telah terkena hepatotoksisitas akan tampak gambaran area nekrosis sentrilobular yang luas, degenerasi vacuolar dan infiltrasi sel inflamatori (Jurnalis dkk., 2015).

Hepatosit memetabolisme parasetamol melalui mikrosomal sitokrom P450 (CYP450) menjadi produk sampingan yang tidak beracun. Jalur metabolisme ini melalui CYP450, khususnya sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), menghasilkan spesies oksigen reaktif, awalnya dianggap sebagai penyebab utama cedera hepar pada overdosis parasetamol. Namun, ada teori baru yaitu disfungsi mitokondria yang dikaitkan sebagai sumber utama radikal bebas dan stres oksidatif dalam hepatotoksisitas parasetamol. Disfungsi mitokondria dimulai dengan pembentukan produk baru obat-protein antara metabolit parasetamol reaktif, *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI), dan protein mitokondria yang terlibat dalam rantai transpor elektron. Selain itu, peningkatan aktivitas

kompleks mitokondria I, tempat pembentukan radikal bebas yang diketahui, terjadi dengan overdosis parasetamol, dan tingkat aktivitas ditemukan berkorelasi dengan tingkat liver injury. Stres oksidatif yang disebabkan oleh overdosis parasetamol terutama disebabkan oleh superoksida mitokondria dan peroksinitrit. Superoksida bereaksi dengan oksida nitrat untuk membentuk spesies peroksinitrit yang sangat reaktif yang merupakan sumber utama stres oksidatif dan nitrosatif. Parasetamol memiliki bioavailabilitas yang tinggi, dengan hampir 80% obat diserap ketika dikonsumsi secara oral. Pada individu tanpa *liver injury*, waktu paruh parasetamol kira-kira 2-3 jam. Pada tingkat terapeutik dalam darah, sekitar 90% parasetamol dipecah menjadi metabolit non-toksik melalui jalur sulfidasi dan glukuronidasi dan kemudian diekskresikan melalui ginjal. Namun, pada tingkat overdosis, jalur ini menjadi jenuh, mengakibatkan sejumlah besar parasetamol diubah oleh CYP450 menjadi metabolit toksiknya, NAPQI. NAPQI kemudian diekskresikan setelah konjugasi *glutathione* menjadikannya metabolit yang tidak berbahaya. Aktivitas *glutathione* peroxidase berkurang 60% dalam pengaturan parasetamol. Ini bergantung pada dosis, dengan jumlah parasetamol yang lebih besar mengakibatkan penipisan *glutathione* yang berkepanjangan. Pengurangan *glutathione* dalam mitokondria dan sitosol sel menghasilkan penurunan ekskresi spesies oksigen reaktif dan peroksinitrit. Selain itu, tanpa *glutathione*, stres oksidatif mengaktifkan pembukaan pori-pori transisi permeabilitas mitokondria yang mengakibatkan penghancuran potensial membran dan menghentikan sintesis ATP. Pada akhirnya, ini menghasilkan pemecahan DNA dan membran sel dan induksi apoptosis, yang mengakibatkan kematian sel dan peradangan akut (Rotundo & Pysopoulos, 2020).

2.4 *Rhizophora apiculata*

2.4.1 Taksonomi

Tabel 1. Taksonomi *Rhizophora apiculata*

Taksonomi <i>Rhizophora apiculata</i> sp (Duke <i>et al.</i> , 2010)	
Regnum	Plantae
Divisi	Magnoliophyta
Kelas	Magnoliopsida
Ordo	Myrtales
Famili	Rhizophoraceae
Genus	Rhizophora
Spesies	<i>Rhizophora apiculata</i> BI

2.4.2 Morfologi



Gambar 4. *Rhizophora apiculata*

Pohon *Rhizophora apiculata* dapat hidup di hampir seluruh pesisir pantai. Mangrove jenis ini adalah komponen utama dari bakau. *Rhizophora apiculata* tumbuh pada daerah dengan lumpur yang agak keras, dangkal dan tergenang air pasang (Hadi, 2016). Tingginya dapat mencapai 30 meter dengan diameternya mencapai 50 cm. Tumbuhan ini memiliki akar yang unik dan kedalamannya mencapai 5 meter. Bakau jenis ini memiliki ciri-ciri batang berkayu, silindris, kulit luar batang berwarna abu-abu kecoklatan dan kadang kadang muncul akar udara dari percabangannya. Daunnya halus mengkilap, ujung daun runcing dengan duri, berbentuk lonjong, ukuran panjang sekitar 3-13 cm,

pangkal berbentuk baji, permukaan bawah tulang daun berwarna kemerahan, dan bertangkai pendek. Buahnya berwarna coklat, berukuran 2-3 cm, bentuk buah tersebut mirip dengan jambu air. *Rhizophora apiculata* memiliki akar tunjang, habitatnya di tanah basah, berlumpur dan berpasir (Sudarmadji, 2004).

2.4.3 Efek Hepatoprotektif

Rhizophora apiculata merupakan tanaman *ethnomedicine*. Tanaman ini mengandung berbagai zat aktif yang bisa dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit. Sebagian masyarakat Indonesia sudah memanfaatkannya sebagai obat tradisional terutama untuk sakit maag dan sakit perut dengan mengkonsumsinya sebagai minuman yang diambil dari air rebusan buah, bunga, dan daunnya (Rizki & Leilani, 2017). Hampir seluruh bagian dari tanaman *Rhizophora apiculata* seperti bagian daun, kulit batang, batang, akar dan buahnya dapat dimanfaatkan karena mengandung antioksidan alami (Berawi, 2018).

Rhizophora apiculata mengandung banyak sumber antioksidan alami pada batang, akar dan kulitnya (Mustofa, 2020). Pada hasil uji fotokimia ekstrak metanol pada kulit batang bakau positif mengandung antioksidan tanin, flavonoid, terpenoid dan saponin. Penelitian yang telah dilakukan oleh Abdullah (2011), didapatkan bahwa aktivitas antioksidan tertinggi terdapat pada kulit batang dan kadar antioksidan tertinggi yang terkandung di batang *Rhizophora apiculata* adalah tanin.

Tanin merupakan senyawa polifenol dengan berat molekul yang tinggi ($M_r > 500$). Strukturnya terdiri dari gugus flavan-3-ol yang terhubung bersama melalui ikatan karbon C4-C6 atau C4-C8. Tanin merupakan senyawa aktif metabolit sekunder yang diketahui mempunyai beberapa khasiat selain sebagai antioksidan, tanin mempunyai khasiat yaitu sebagai astringen, anti diare, anti bakteri. Aktivitas antioksidan tanin diketahui dapat menangkal efek stres oksidatif yang disebabkan oleh

radikal bebas (Marini, 2018). Selain itu fungsi tanin sebagai antioksidan memiliki mekanisme kerja dengan cara menstabilkan fraksi lipid dan aktif menghambat proses lipoksigenase (Romadanu *et al.*, 2014).

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

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

2.5 *Curcuma xanthorrhiza*

Salah satu kekayaan sumber daya alam Indonesia adalah tanaman obat temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang sudah dikenal masyarakat sebagai jamu. Antioksidan poten yang sudah terbukti memiliki khasiat untuk melindungi hepar dari kerusakan akibat radikal bebas adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Temulawak sudah sering kita temukan di masyarakat Indonesia sebagai suplemen dan jamu. Manfaat dari temulawak sudah terbukti melalui bukti empiris pada Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui uji *in vitro*, pengujian praklinis yang dilakukan pada hewan coba dan uji klinis yang dilakukan pada manusia (Rosida *et al.*, 2014).

Curcuma xanthorrhiza sudah lama digunakan oleh masyarakat untuk pengobatan tradisional karena bahan yang mudah didapatkan. Kandungan

yang ada di temulawak berupa senyawa kimia yang memiliki kandungan aktif secara fisiologi seperti kurkumin, pati dan minyak atsiri. Adanya kandungan kurkumin dalam temulawak memiliki fungsi sebagai antibakteria, antikanker, antitumor, serta mengandung antioksidan (Dermawaty, 2015).

Temulawak yang terbukti mengandung kurkumin berfungsi sebagai antioksidan dan dapat mencegah terjadinya kerusakan sel hepar, meningkatkan *Gluthation S-transferase* (GST) dan dapat menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa curcumin dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor (Herlianto *et al.*, 2014). Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena adanya kandungan kurkumin pada temulawak yang berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O_2^-) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi oleh enzim antioksidan yaitu *superoxide dismutase* (SOD) yang akan mengonversi O_2 menjadi produk yang kurang toksik (Rosidi, 2014). *Curcuma xanthorrhiza* dapat menurunkan kadar serum enzim seperti ALT, AST, dan Gamma GT tikus yang diinduksi sisplatin sebagai agen hepatotoksik (Devaraj, 2014). Pemberian dekok rimpang temulawak dalam mencegah kerusakan hepar tikus yang diinduksi aspirin. Pemberian dekok rimpang temulawak dengan dosis 2,6 g/kgBB dan 5,2 g/kgBB memiliki efek hepatoprotektif yang lebih baik terhadap hepar tikus yang diinduksi aspirin dibanding dengan kelompok yang hanya diberi dekok rimpang temulawak dosis 1,3 g/kgBB (Sirait, 2014).

2.6 *Rattus norvegicus*



Gambar 5. *Rattus norvegicus*

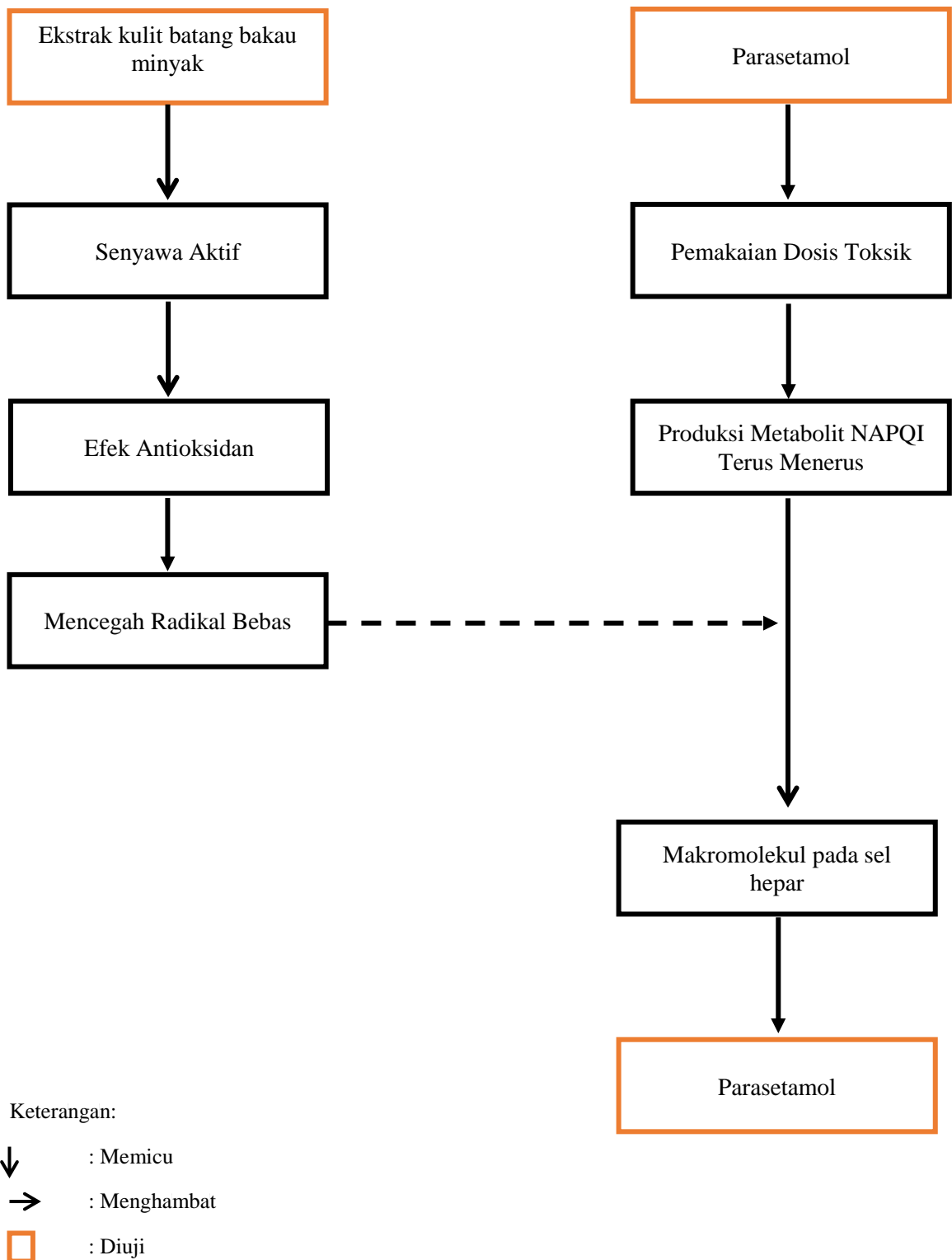
Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dikenal sebagai tikus Norwegia. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) biasanya sering digunakan sebagai bahan untuk eksperimen sebagai hewan percobaan atau hewan laboratorium. Tikus putih digunakan sebagai bahan untuk eksperimen karena memiliki organ tubuh yang mirip dengan karakter organ tubuh manusia (Liss *et al.*, 2015).

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 dkk., 2020). Menurut (Simanjuntak, 2013), klasifikasi taksonomi tikus putih disajikan dalam tabel dibawah ini:

Tabel 2. Taksonomi *Rattus norvegicus*

Taksonomi <i>Rattus norvegicus</i> :	
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Subfilum	Vertebrata
Kelas	Mamalia
Subkelas	Theria
Ordo	Rodensia
Subordo	Sciurognathia
Famili	Muridae
Subfamili	Muridae
Genus	Rattus

2.7 Kerangka Teori

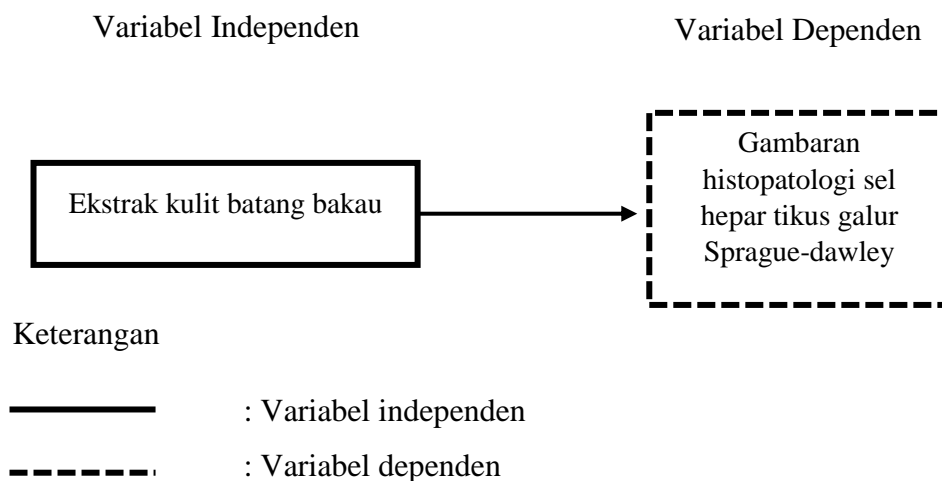


Gambar 6. Kerangka teori

Kerusakan organ hepar akibat penggunaan parasetamol dosis toksik atau jangka panjang terjadi dikarenakan suatu metabolit NAPQI yang sangat reaktif. Dalam keadaan normal, produk metabolit ini akan berikatan dengan kadar *glutathione* di hepar dengan cepat, sehingga menjadi bahan yang tidak toksik. Akan tetapi pada keadaan kelebihan dosis atau pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan produksi metabolit NAPQI terus bertambah dan tidak sebanding dengan kadar *glutathione* di hepar. Kemudian NAPQI akan membentuk suatu makromolekul pada sel hepar dan mengakibatkan nekrosis sel hepar (Jurnalis dkk., 2015).

Kerusakan pada hepar dapat dicegah dengan efek antioksidan yang berasal dari senyawa aktif ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Efek antioksidan melindungi sel hepar dari kerusakan dengan cara mencegah radikal bebas. Menurut sebuah penelitian, senyawa tanin merupakan senyawa antioksidan tertinggi yang dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi (Mustofa & Anisya, 2020).

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

2.9 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizpora apiculata*) terhadap histopatologi hepar tikus putih galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan rancangan *post test only control group design*. Dengan rancangan ini, memungkinkan peneliti untuk mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok tersebut dengan kelompok kontrol (Notoatmodjo, 2010). Penelitian ini menggunakan subjek penelitian yaitu tikus galur Sprague-Dawley dewasa berumur 10-12 minggu sebanyak 30 ekor yang akan pilih secara acak dan dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, intervensi dan perlakuan dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat dan pengamatan dilakukan di Laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran. Pembuatan ekstrak kulit batang bakau dilakukan di Laboratorium Kimia Organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung. Rentang waktu untuk dilakukan penelitian selama 3 bulan, yaitu pada bulan September – November 2022.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa berjenis kelamin jantan galur Sprague-Dawley berumur 2,5-3 bulan dengan berat 200-250 gram yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) 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 merupakan jumlah sampel tiap kelompok. Pada penelitian ini terdapat 6 kelompok penelitian sehingga didapatkan perhitungan sampel sebagai berikut:

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

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

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4 \rightarrow 5$$

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 :

$$N = n/(1-f)$$

Keterangan :

N : Besar sampel koreksi

n : Besar sampel awal

f : Perkiraan proposi drop out sebesar 10%

Dengan menggunakan rumus diatas, maka dapat diperoleh perhitungan:

$$N = n/(1-f)$$

$$N=5/(1-10\%)$$

$$N= 5/(1-0,1)$$

$$N= 5/0,9$$

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

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.

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok percobaan :

1. Kelompok Kontrol Normal (KN) Merupakan kontrol Kelompok tikus yang tidak diberi parasetamol dosis tinggi 500 mg/kgBB) dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dan diberi makan dan minum biasa.
2. Kelompok Kontrol Negatif (K-) Kelompok tikus yang diberi Parasetamol dosis tinggi (500 mg/kgBB) selama 15 hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).

3. Kelompok Kontrol Positif (K+) Kelompok tikus yang diberi *Curcuma xanthorizza* (500 mg/kgBB) dengan pemberian Parasetamol dosis tinggi (500 mg/kgBB) selama 15 hari lalu dilanjutkan dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).
4. Kelompok Perlakuan 1 (P1) Kelompok tikus yang diberi Parasetamol dosis tinggi (500 mg/kgBB) selama 15 hari lalu dilanjutkan dengan pemberian dosis 14 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).
5. Kelompok Perlakuan 2 (P2) Kelompok tikus yang diberi Parasetamol dosis tinggi (500 mg/kgBB) selama 15 hari lalu dilanjutkan dengan pemberian dosis 28 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).
6. Kelompok Perlakuan 3 (P3) Kelompok tikus yang diberi Parasetamol dosis tinggi (500 mg/kgBB) selama 15 hari lalu dilanjutkan dengan pemberian dosis 56 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 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

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini, sebagai berikut:

1. Tikus mati ditengah waktu penelitian
2. Tikus tampak sakit (gerak tidak aktif, tidak mau makan, rambut kusam dan rontok)
3. Terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.

3.5 Alat dan Bahan Penelitian

3.5.1 Alat

- a) Neraca analitik
- b) Botol minum tikus
- c) Tempat makan tikus
- d) Spuit 3 cc
- e) Minor set
- f) Sarung tangan steril sekali pakai
- g) Kandang tikus uji coba
- h) Sonde
- i) Kapas alkohol
- j) Mikroskop

3.5.2 Bahan

Bahan-bahan yang diperlukan :

- a) Tikus putih berjenis kelamin jantan galur Sprague-Dawley
- b) Minum tikus dan makanan tikus
- c) Ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*)
- d) Parasetamol 500mg/kgBB
- e) Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) 500 mg/kgBB
- f) *Ketamine* 0,2 ml
- g) *Xylazine* 0,02 ml

- h) Sampel hepar tikus

3.5.3 Alat dalam Pembuatan Preparat Histologi

Alat yang digunakan untuk pembuatan preparat:

- a) *Object glass*
- b) *Deck glass*
- c) *Tissue cassette*
- d) *Rotary microtome*
- e) *Oven*
- f) *Waterbath*
- g) *Platening table*
- h) *Autotechnicome processor*
- i) *Staining jar*
- j) *Staining rack*
- k) *Kertas saring*
- l) *Histoplast*
- m) *Paraffin dispenser*

3.5.4 Bahan dalam Pembuatan Preparat Histologi

- a) *Buffer* formalin 10%
- b) Aquades
- c) Hematoxylin Eosin (HE)
- d) Paraffin
- e) Alkohol konsentrasi 70%, 96%, dan xylol 1:1
- f) Etanol
- g) Entelan
- h) Alkohol absolut

3.6 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional

3.6.1 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 pemberian ekstrak batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dan dosis parasetamol.
2. Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur Sprague-Dawley.

3.6.2 Definisi Operasional

Tabel 3. 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	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)
Kerusakan gambaran histologi sel hepatosit dari hepar	Untuk melihat gambaran mikroskopis sel hepatosit tikus putih diamati dengan mikroskop dengan perbesaran 400x dengan menilai derajat kerusakan hepar	Mengamati sediaan mikroskopis dengan menggunakan mikroskop pada vena sentralis hepar	Mikroskop cahaya	Kriteria penilaian perubahan sel hepatosit hepar dilihat dengan sistem skoring Suzuki (kategori kerusakan): 0: tidak ada kongesti, vakuolisasi, dan nekrosis 1: kongesti dan vakuolisasi minimal single cell necrosis 2: kongesti dan vakuolisasi mild, necrosis mild 3: kongesti dan	Ordinal

				vakuolisasi moderate, necrosis moderate 4: kongesti dan vakuolisasi severe, necrosis severe (Suzuki, 1993)	
Dosis parasetamol	Pemberian parasetamol sirup dengan konsentrasi 250mg/5ml dosis 500mg /kgBB selama 14 hari	Dosis parasetamol dikonversi sesuai dengan BB tikus	Menggunakan spuit 5cc	Dengan berat rata-rata 200 gram didapat dosis parasetamol 100mg yang diberikan sebanyak 2ml	Ordinal

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 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.

3.7.2 Pemberian Parasetamol Dosis Tinggi

Parasetamol diberikan pada kelompok perlakuan K(-), K(+), P1, P2, dan P3 secara per oral dengan dosis 500 mg/kgBB selama 15 hari yang mana dapat mengakibatkan perubahan pada hepar (Oktavia, 2017).

3.7.3 Perhitungan Dosis Parasetamol

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

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

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

Dosis yang digunakan untuk induksi parasetamol dengan berat tikus 200 gram adalah 100mg.

3.7.4 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).

3.7.5 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.

3.7.6 Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau

Ekstrak kulit batang bakau diberikan secara *ad libitum*, satu kali sehari menggunakan sonde lambung dengan dosis yang sudah ditentukan.

3.7.7 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 tikus dipastikan mati, dilakukan pengambilan sampel Hepar. Bangkai tikus dikumpulkan dan dikremasi (Leary *et al.*, 2013).

3.7.8 Prosedur Pembuatan Sediaan Mikroskopis

1. Fiksasi

Fiksasi jaringan menggunakan larutan *Buffer Neutral Formalin* 10% selama 48 jam sampai mengeras. Dilakukan trimming setebal $\pm 0,5$ cm setelah sampel organ terfiksasi sempurna, lalu dimasukkan dalam *tissue cassette* yang kemudian diletakkan ke dalam *automatic tissue processor*.

2. Dehidrasi

Sampel direndam pada alkohol berkonsentrasi 75%, 95%, dan alkohol 100% selama kurang lebih 2 jam. Proses ini dilakukan untuk menghilangkan kadar air pada jaringan serta mencegah pengerutan dari jaringan itu sendiri.

3. Pembersihan

Setelah dilakukan pengeringan dengan alkohol, selanjutnya adalah pembersihan dengan menggunakan larutan xylol 1 dan 2, selama 45 menit.

4. Impregnasi

Memberikan larutan parafin selama 45 menit – 1 jam dengan oven 65°C.

5. *Blocking*

Tahapan proses ini dilakukan dengan parafin menggunakan alat tissue embedding console yang bertujuan untuk menanam jaringan dalam blok parafin itu sendiri

6. *Cutting*

- a. Dinginkan blok paraffin
- b. Lakukan pada bagian yang dingin.
- c. Lakukan pemotongan menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife* dengan pemotongan kasar kemudian halus.
- d. Pilih potongan terbaik, apungkan di atas air, lalu tekan sebagian sisi dengan jarum runcing untuk menghilangkan kerutan.
- e. Pindahkan lembaran jaringan ke dalam water bath bersuhu 60°C
- f. Ambil lembaran jaringan dengan slide yang bersih, lalu tempatkan ditengah atau pada sepertiga atas atau bawah.
- g. Letakkan pada inkubator bersuhu 37°C selama 1 hari hingga jaringan terlihat melekat

7. Pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE)

Secara berurutan masukkan slide ke dalam zat kimia dibawah ini dengan waktu sebagai berikut:

1. Deparaffinisasi dalam:
 - a. Larutan xylol I (5 menit)
 - b. Larutan xylol II selama (5 menit)
 - c. Etanol absolut (1 jam)

2. Hidrasi dalam:
 - a. Alkohol 96% (3 menit)
 - b. Alkohol 70% (3 menit)
 - c. Aquades (10 menit)
 - d. Pulasan inti dibuat dengan menggunakan:
 - o Hematoxylin (15 menit)
 - o Siram dengan air
 - o Warnai dengan eosin maksimal 1 menit
 - e. Dehidrasi dengan menggunakan:
 - o Alkohol 70% (3 menit)
 - o Alkohol 96% (3 menit)
 - o Alkohol absolut (3 menit)
 - f. Penjernihan dengan:
 - o Larutan xylol I (2 menit)
 - o Larutan xylol II (2 menit)

8. Pemasangan

Proses ini dilakukan setelah pewarnaan dimana gelas objek ditempatkan di kertas tisu kemudian diberi tetesan bahan *mounting* (entelan) lalu ditutup *cover glass*. Perheparkan agar tidak terbentuk gelembung udara.

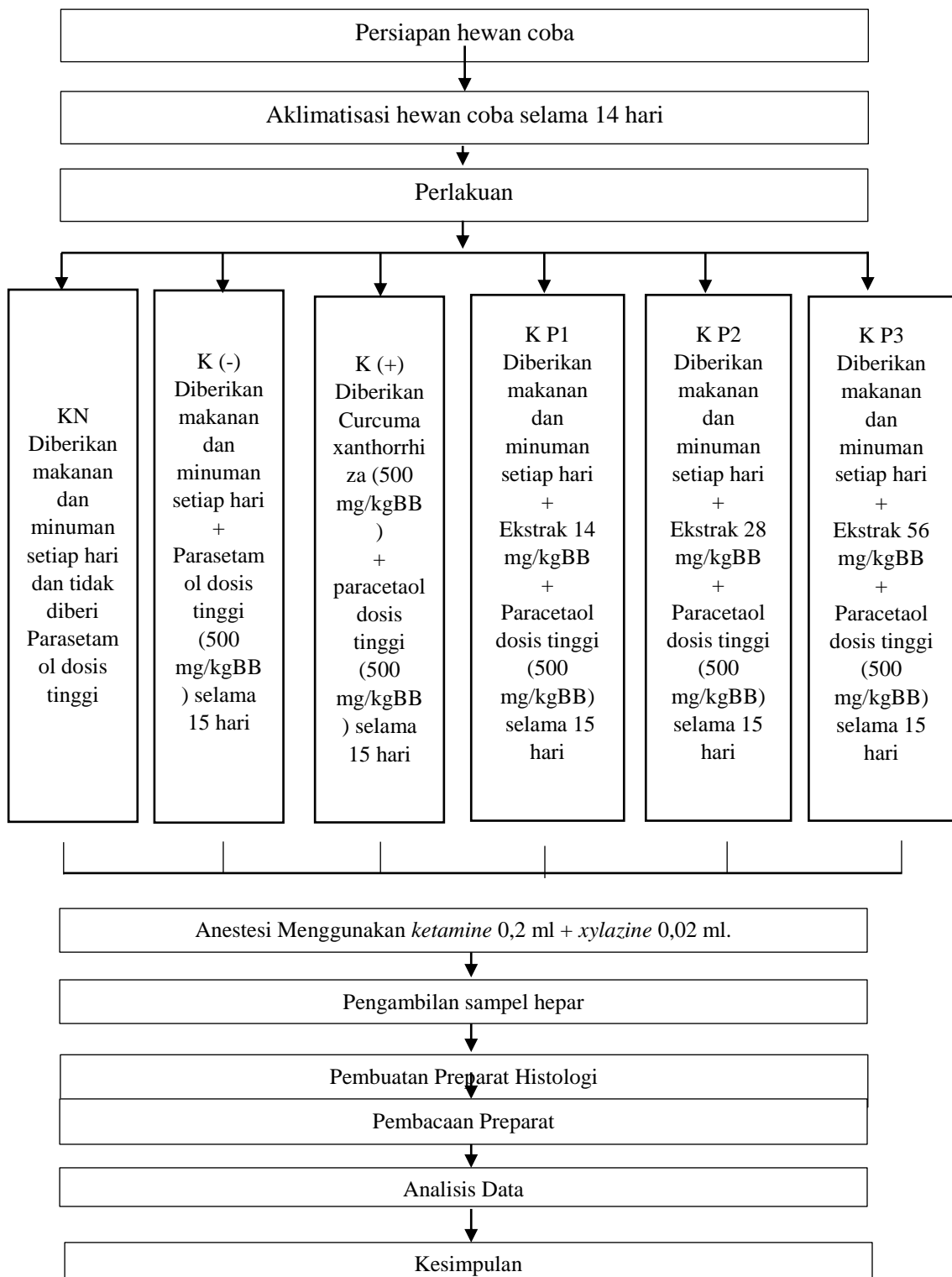
3.7.9 Pengamatan Dengan Mikroskop

Pengamatan dilakukan dengan meletakkan dibawah mikroskop cahaya dengan pengamatan pada 5 lapang pandang dengan menggunakan perbesaran lensa okuler 10x dan objektif 40x sehingga perbesaran total yaitu 400x. Untuk mengamati gambaran histopatologi pada pengamatan

ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, serta akan diinterpretasikan oleh ahli Patologi Anatomi.

3.8 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 kontro normal (KN) diberikan pakan normal, tidak diberi parasetamol dosis tinggi (500 mg/kgBB) dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*); Kelompok kontrol negatif K- diberikan makanan dan minuman setiap hari + Parasetamol dosis tinggi 500 mg/kgBB; Kelompok positif (k+) diberikan *Curcuma xanthorrhiza* (500 mg/kgBB) + Parasetamol dosis tinggi 500 mg/kgBB, kelompok P1 Diberikan pakan normal + Ekstrak 14 mg/kgBB + Parsetamol dosis tinggi 500 mg/kgBB; kelompok P2 diberi Diberikan pakan normal + Ekstrak 28 mg/kgBB + Parasetamol dosis tinggi 500 mg/kgBB; kelompok P3 Diberikan Pakan normal + Ekstrak 56 mg/kgBB + Parasetamol dosis tinggi 500 mg/kgB. Selama 15 hari perlakuan diberikan pada setiap kelompok. Setelah itu dilakukan terminasi dan pengambilan sampel hepar. Setelah itu, melakukan analisis data dengan menggunakan perangkat lunak pengolah statistik, dan menarik kesimpulan.



3.9 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 menggunakan program komputer. Hasil penelitian kemudian akan di analisis apakah berdistribusi normal ($p > 0,05$) dengan uji normalitas *Shapiro–Wilk* serta uji homogenitas *Levene*. Karena data tidak memenuhi syarat uji parametrik maka dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* dengan menggunakan *Post Hoc MannWhitney* (Dahlan, 2014).

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat izin penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor persetujuan etik yaitu No: 3841/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis yang telah didapatkan mengenai Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol, maka penulis mengambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian mengenai Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague-Dawley yang Diinduksi Parasetamol, didapatkan saran sebagai berikut:

1. Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk melakukan uji fitokimia secara kuantitatif terhadap ekstrak etanol kulit batang bakau *Rhizpora apiculata* .
2. Bagi peneliti lain disarankan untuk membedakan efek pencegahan kerusakan hepar dari kulit batang bakau *Rhizpora apiculata* berdasarkan jenis pelarut.
3. Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk meneliti kadar antioksidan endogen dari pemberian ekstrak kulit batang bakau *Rhizpora apiculata*

terhadap kadar kerusakan hepar tikus putih jantan *Rattus norvegicus* galur Sprague-Dawley yang diinduksi parasetamol.

4. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian lebih lanjut terhadap hewan coba untuk penelitian pre-klinik sehingga diharapkan dapat menjadi obat alternatif herbal hepatoprotektif.
5. Bagi institusi Universitas Lampung penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi tentang manfaat dari tanaman bakau *Rhizophora apiculata* terutama bagian kulit batangnya sebagai salah satu tanaman herbal yang merupakan salah satu fokus Fakultas Kedokteran Universitas Lampung di bidang *agromedicine*.
6. Bagi Fakultas kedokteran Universitas Lampung, khususnya bagian laboratorium agar dapat memperbaiki dan melengkapi fasilitas dan juga alat untuk menunjang penelitian mahasiswa

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah. 2011. Potensi bakau rhizophora apiculata sebagai inhibitor tirosinase dan antioksidan[Tesis]. Bogor : Institut Pertanian Bogor.
- Adjeng ANT, Hairah S, Herman S, *et al.* 2019. Skrining fitokimia dan evaluasi sediaan sabun cair ekstrak etanol 96% kulit buah salak pondoh (*salacca zalacca* (gaertn.) Voss.) sebagai antioksidan. 5(2) : 21-24.
- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. 2010. Ganong's review of medical physiology. Edisi 23rd. 689 p.
- Bashir A, Hoilat GJ, Sarwal P, et al . 2022. Liver toxicity. [Updated 2021 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526106/>.
- Bell L, Chalasani N. 2009. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Seminars in Liver Disease*, 29(04), 337–347. doi:10.1055/s-0029-1240002
- Berawi KN, Marini D. 2018. Efektivitas kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) sebagai antioksidan. *J Agromedicine*. 5(1): 412-417.
- Duke N, Kathiresan K, Salmo SG, Fernando ES, Peras JR, Sukardjo S, et al 1. 2010. *Rhizophora apiculata*. The IUCN. 1(1):1-10.
- Gibson NE. 2014. Efek hepatoprotektor ekstrak etanol lidah buaya (*aloe vera* linn.) Terhadap gambaran histopatologi hati tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*. 3(1).
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. 2013. The modern pharmacology of Parasetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol*. 21: 201-232.
- Gunawan, Gan S. 2009. *Farmakologi dan terapi edisi 5*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.

- Hadi AM, Irawati MH, dan Suhadi. 2016. Karakteristik morfo-anatomi struktur vegetatif spesies *Rhizophora apiculata* (Rhizoporaceae). *Jurnal Pendidikan*. 1(9): 1688-1692.
- Joung J, Cho J, Kim Y, Choi S, Son C. A. 2019. Literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav*. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30761781; PMCID: PMC6422711.
- Jurnalis YD, Sayoeti Y, Moriska M. 2015. Kelainan hepar akibat penggunaan antipiretik. *Jurnal Kesehatan andalas*. 4(3):978-87.
- Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, Tuma F. 2021. Physiology, Liver. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 30571059.
- Kalra A, Yetiskul E, Wehrle CJ, et al . Physiology, Liver. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>
- Loho I M, dan Hasan I. 2014. Drug-induced liver injury - tantangan dalam diagnosis. *CDK-214*. 41(3): 167-170.
- Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V. 2015. Rats. Dalam: *Animal Welfare Institute. Comfortable quarters for laboratory animals*. Edisi ke-10. Washington DC: Animal Welfare Institute. hlm. 20.
- Mescher AL. 2016. *Histologi Dasar Junqueira : Teks dan Atlas*. Edisi Ke-14. Jakarta : EGC.
- Mittal M, Siddiqui M, Tran K, Reddy S dan Malik A. 2014. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 20(7):1126–1167.
- Moore KL, Agur AMR. 2015. *Anatomi klinis dasar*. Jakarta: Hipokrates.
- Moriarty C, Carroll W. Parasetamol: pharmacology, prescribing and controversies. *BMJ*. 2014;101(6)
- Mustofa S, Anisya V. 2020. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol *Rhizophora apiculata* pada tikus yang dipaparkan asap rokok. *JK Unila*. 4(1): 12-17
- Oktavia, Sri, Ifora, Suhatri, Susanti M., (2017). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Daun Sirih Hijau (*Piper betle* Linn.) Terhadap Kerusakan Hepar Yang Diinduksi Parasetamol. *Jurnal Farmasi Higea*, Vol. 9, No. 2.
- Paulsen F, Waschke J. 2015. *Sobotta atlas anatomi manusia organ-organ dalam jilid 2 edisi 23*. Jakarta:EGC.

- Pestalozi G. 2014. The effect of tempe extract on damage liver cells in white rat with Parasetamol-induce. *Medula*. 2(4):33-8.
- Purwanto D, Bahri S, Ridhay A. 2017. Uji aktivitas antioksidan ekstrak buah purnajiwa (*kopsia arborea blume.*) dengan berbagai pelarut. *Kovalen*. 3(1):24-32.
- Rizki R, Leilani I. Etnofarmakologi tumbuhan familia Rhizophoraceae oleh masyarakat di Indonesia. *J Bioconchetta*. 2017;3(1):51–60.
- Rianyta R, Utami S. 2013. Drug-induced liver injury (DILI) pada pengguna propiltiourasil (PTU). *CKD-203*. 40(4):278-81.
- Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, dkk. Parasetamol: not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):552-59.
- Rosidah I, Ningsih S, Renggani T N, Agustini K, dan Efendi J. 2020. Profil hematologi tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley jantan umur 7 dan 10 minggu. *Jurnal Bioteknologi and Biosains Indonesia*. 7(1): 136-145.
- Rohmani, Rakhmawatie MD. 2015. Efek ekstrak kulit manggis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar yang diinduksi formalin.
- Rotundo L, Pysopoulos N. Liver injury induced by parasetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol*. 2020 Apr 27;12(4):125-136. doi: 10.4254/wjh.v12.i4.125. PMID: 32685105; PMCID: PMC7336293.
- Sharma CV, Mehta V. Parasetamol: mechanisms and updates. *Continuing education in anaesthesia critical care and pain*. 2014 Aug; 14(4): 153–158.
- Simanjuntak. 2013. Histomorfologi tubulus seminiferus dan kelenjar prostat tikus. [Tesis]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Sherwood L. 2016. Fisiologi manusia dari sel ke sistem edisi 8. Jakarta:EGC.
- Silvani FN. 2019. Pengaruh ekstrak etanol belimbing wuluh (*averrhoa bilimbi linn.*) Sebagai antioksidan terhadap histopatologi hepar tikus galur sprague dawley yang diinduksi parasetamol [Skripsi]. Fakultas Kedokteran: Universitas Lampung.
- Sudarmadji. 2004. Deskripsi jenis-jenis rhizophoraceae di hutan mangrove taman nasional baluran jawa timur. *Biodiversitas*. 5(2):66-70.
- Sudjaji, Rohman A. 2015. Analisis farmasi. Yogyakarta:Pustaka Pelajar.

- Syafitri. 2019. Pengaruh pemberian *Curcuma xanthoriza* Roxb terhadap perbaikan kerusakan sel hepar. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*. 6(3):236-241.
- Tseilikman V, Kozochkin D, Synitsky A, Sibiriak S, Tseilikman O, Katashinsky E, Simbirtsev A. 2012. Does stress-induced re-lease of interleukin-1 cause liver injury? *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32(7), 1069–1078.
- Werdhasari A. 2014. Peran antioksidan bagi kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. 3(2): 59-68.
- Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. 2016. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin Transl Hepatol*. 4(2), pp. 131–42.