AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA RUTHAB (Phoenix dactylifera) PADA HISTOLOGI HEPAR MENCIT (Mus musculus) BETINA YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

SKRIPSI



OLEH:

NURUL NAHDIYAH

NIM: H71214018

PROGRAM STUDI BIOLOGI JURUSAN SAINS FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL

SURABAYA 2018

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama

: Nurul Nahdiyah

NIM

: H71214018

Program Studi: Biologi

- N. J. V.

Angkatan

: 2014

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

Aktivitas Hepatoprotektif dari Ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*) pada Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina yang Diinduksi Paracetamol.

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian pernyataan keaslian ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, Juli 2018

Tanda tangan

Nurul Nahdiyah

AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA RUTHAB (Phoenix Dactylifera) PADA HISTOLOGI HEPAR MENCIT (Mus musculus) BETINA YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

Disusun oleh Nurul Nahdiyah H71214018

Telah dipertahankan didepan dewan penguji pada tanggal 18 Juli 2018 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si)

Susunan Dewan Penguji

Surabaya, 27 Juli 2018 Pembimbing (Penguji) I

Risa Purnamasari, M.Si NIP. 201409002

Surabaya, 25 Juli 2018 Penguji III

Sri Hidayati L, M.Kes NIP. 198201252014032001 Surabaya, 23 Jul...2018 Pembimbing (Penguji) II

Eko Tegyh Pribadi, M.Kes NIP. 198001152014031001

Surabaya, 25 Juli 2018 Penguji IV

Dr. Eni Purwanti, M.Ag NIP.196512211990022001

Mengetahui,

tultas Sains dan Teknologi Surax Ampel Surabaya

Ampel Surabaya

Dr. Evit Purwati, M.Ag

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Setelah memeriksa dan memberikan arahan terhadap skripsi yang ditulis oleh:

Nama

: Nurul Nahdiyah

NIM

: H71214018

Program Studi: Biologi

yang berjudul: "AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA RUTHAB (*Phoenix Dactylifera*) PADA HISTOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) BETINA YANG DIINDUKSI PARACETAMOL", saya berpendapat bahwa skripsi tersebut dapat diajukan untuk disidangkan

Surabaya, 06 Juli 2018

Pembimbing I

Risa Purnamasari, M.Si.

NIP. 201409002

O Temp Priha

Pembimbin

NIP. 198001152014031001



KEMENTERIAN AGAMA UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL SURABAYA PERPUSTAKAAN

Jl. Jend. A. Yani 117 Surabaya 60237 Telp. 031-8431972 Fax.031-8413300 E-Mail: perpus@uinsby.ac.id

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika UIN Sunan Ampel Surabaya, yang bertanda tangan di bawah ini, saya: Nama : Nurul Nahdiyah NIM : H71214018 Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Sains/ Biologi : nurulnahdiyah1996@gmail.com E-mail address Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif atas karya ilmiah : Sekripsi ☐ Tesis Desertasi □ Lain-lain (.....) vang berjudul: Aktivitas Hepatoprotektif dari Ekstrak Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera) terhadap Sayatan Histologi Hepar Mencit (Mus musculus) Betina yang Diinduksi Paracetamol beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Ekslusif ini Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain secara fulltext untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan atau penerbit yang bersangkutan.

Saya bersedia untuk menanggung secara pribadi, tanpa melibatkan pihak Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah saya ini.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 02 Agustus 2018

Penulis

(Nurul Nahdiyah)

AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF DARI EKSTRAK KURMA RUTHAB (Phoenix dactylifera) PADA HISTOLOGI HEPAR MENCIT (Mus musculus) BETINA YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

ABSTRAK

Parasetamol (PCT) adalah obat yang biasa dipakai sebagai antipiretik analgesik. Hati (hepar) merupakan organ yang berperan dalam sistem detoksifikasi dan metabolisme tubuh. Kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) merupakan buah yang digunakan untuk agen hepatoproteksi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan berbagai perbandingan dosis dari ekstrak kurma ruthab (Phoenix dactylifera) terhadap sayatan histologi hepar mencit (Mus musculus) dan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak kurma ruthab (Phoenix dactylifera) terhadap sayatan histologi hati mencit (Mus musculus) betina yang telah diinduksi paracetamol. Metode pada penelitian ini adalah pada kelompok pre eksperimen dan kelompok eksperimen. Kelompok pre eksperimen vaitu mencit di induksi hanya dengan kurma ruthab dosis 1, 3, dan 7. Sedangkan pada kelompok eksperimen yaitu mencit diinduksi dengan paracetamol dan kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dosis 7 + paracetamol. Hasil pada penelitian ini, pada kelompok pre eksperimen tidak terdapat perbedaan antara berbagai dosis ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) yang telah diberikan. Sedangkan hasil kelompok eksperimen yaitu tidak terdapat aktivitas hepatoproteksi pada ekstrak kurma ruthab (Phoenix dactylifera) dan dosis paracetamol yang telah diberikan, tetapi terdapat penurunan rerata skor nekrosis dari angka 4.4 ke 2,8. Kesimpulan penelitian ini adalah rerata skor nekrosis setalah pemberian ekstrak kurma ruthab (Phoenix dactylifera) pada kelompok pre eksperimen dan kelompok eksperimen tidak menujukkan perbedaan yang signifikan, meskipun pada kelompok eksperimen menunjukkan adanya penurunan rerata skor nekrosis.

Kata kunci: Paracetamol, Kurma Ruthab, Nekrosis Sel Hepar

HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE RUTHAB DATES (Phoenix dactylifera) TO THE HITOLOGYCAL LIVER MICE (Mus musculus) FEMALES INDUCED BY PARACETAMOL

ABSTRACT

Paracetamol (PCT) was a drug commonly used as an antipyretic and analgesic. Liver (hepar) was an organ that played a role in detoxification and metabolism system. Ruthab dates (Phoenix dactylifera) was fruit that can be used for hepatoprotection agents. The purpose of this study was to investigated the differenced within the dose ratio of the extract of the ruthab dates (Phoenix dactylifera) to the histology of the liver of mice (Mus musculus) and to find out the hepatoprotective activity of the extract of the ruthab dates (Phoenix dactylifera) to the histological liver of the mice (Mus musculus) females induced by paracetamol. The methods of this study were in the pre experimental group and experimental group. Pre experimental group of mice was induced only with 1, 3, and 7 doses of ruthab dates (*Phoenix dactylifera*), while in the experimental group the mice were induced by only paracetamol and ruthab dates (*Phoenix dactylifera*) dose of 7 + paracetamol. The results of this study were, in the pre experiment group there was no difference between the various dose extracts of ruthab dates (*Phoenix dactylifera*) that have been given. Results in the experimental group were no hepatoprotection activity in the extract of the ruthab dates (Phoenix dactylifera) and the given doses of paracetamol, but there was a decreased in mean necrosis score from 4.4 to 2.8. The conclusion of this study was the mean score of necrosis after giving ruthab dates (Phoenix dactylifera) experiments in the pre experimental group and the experimental group were not showed any significant differences, although in the experimental group shows a decreased in the mean score of necrosis.

Keyword: Paracetamol, Ruthab Dates, Liver Cell Necrosis

DAFTAR ISI

	N SAMPUL	
LEMBAR PENGESAHANi		
PERNYATAAN KEASLIAN		
KATA PENGANTARi		
DAFTAR ISI		
DAFTAR GAMBAR		
DAFTAR TABEL		
DAFTAR LAMPIRAN		
ABSTRAK		
BAB I PENDAHULUAN		
A.	Latar Belakang	1
B.	Rumusan Masalah	
C.	Tujuan Penelitian	8
D.	Batasan Penelitian	8
E.	Manfaat Penelitian	9
BAB II TII	NJAUAN PUSTAKA	
A.	Taksonomi Kurma (<i>Phoenix dactylifera</i>)	. 10
В.	Fase Pertumbuhan dan Perkembangan Kurma (Phoenix dactylifera)	. 11
C.	Kandungan Kurma (<i>Phoenix dactylifera</i>)	. 16
D.	Manfaat Kurma (<i>Phoenix dactylifera</i>)	. 17
E.	Hepar	. 21
	1. Fisiologi Hepar	. 21
	2. Histologi Hepar	. 22
F.	Parcetamol (Asetaminofen)	. 26
	1. Toksisitas Paracetamol	. 26
	2. Efek Samping	. 28
BAB III K	ERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	. 30
A.	Kerangka Teori	. 30
B.	Hipotesis Penelitian	. 33
BAB IV M	ETODOLOGI PENELITIAN	. 34
A.	Rancangan Penelitian	. 34
B.	Waktu dan Lokasi Penelitian	. 35
C.	Bahan dan Alat Penelitian	. 35
	1. Bahan Coba	. 35
	2. Bahan Penelitian	. 35
	3. Alat penelitian	. 35
D.	Variabel Penelitian	. 36
	1. Variabel Bebas	. 36
	2. Variabel Terikat	. 36
	3. Variabel Terkendali	. 36
E. Prosedur Etik Penelitian		
	1. Pre Eksperimen	37
	2. In Eksperimen	37
	3. Post Eskperimen	38

F. Prosedur Penelitian	
1. Identifikasi Hewan Coba	38
2. Identifikasi Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera)	39
3. Penentuan Jumlah Hewan Coba	
4. Pembuatan Ekstrak Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera)	40
5. Pemberian Perlakuan pada Hewan Coba	40
6. Pembuatan Dosis Ekstrak Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera)	
7. Pembuatan Dosis Paracetamol	
8. Pembedahan	
9. Pembuatan Sayatan Histologi Hepar	
10. Penyajian Data	
G. Kerangka Operasional	
H. Analisis Data	
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
BABVI PENUTUP	
A. Kesimpulan	
B. Saran	
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	74

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Masyarakat saat ini sudah tidak pasif lagi dalam menanggapi situasi sakit maupun gangguan ringan kesehatannya. Masyarakat sudah tidak segan lagi minum obat pilihan sendiri untuk menangkal gangguangangguan tersebut. Obat yang paling banyak digunakan untuk menyembuhkan atau mengurangi sakit kepala atau demam adalah dari golongan analgetik- antipiretik (Rahardi, 2010).

Di Indonesia obat analgetik beredar sangat banyak, diantaranya sebanyak 29 merek obat analgetik yang termasuk obat bebas terbatas, 307 merek obat analgetik yang termasuk dalam golongan obat keras, dan 110 merek obat analgetik yang termasuk golongan bebas. (Annisya, 2011). Diantara obat analgetik yang termasuk golongan bebas adalah paracetamol.

Parasetamol (PCT) adalah obat yang biasa dipakai untuk menurunkan suhu tubuh waktu demam (antipiretik), dan mengurangi rasa sakit (analgesik). Walaupun parasetamol dinyatakan aman pada dosis terapi, namun dosis tinggi parasetamol dapat menyebabkan kegagalan fungsi hati. Efek hepatoksik parasetamol diketahui sejak sekitar tahun 1960 (Oktiari dkk, 2010).

Parasetamol diaktifkan oleh enzim sitokrom P450 menjadi bahan metabolit bernama *N-acetyl-p-benzoquinon imine* (NAPQI) yang reaktif

sehingga menekan glutation hepar kemudian berikatan kovalen dengan protein. Ikatan kovalen ini berhubungan dengan toksisitas parasetamol yang mengakibatkan kerusakan hepar. Pada manusia dilaporkan efek hepatotoksik terjadi pada dosis tunggal 10-15 g yang muncul sekitar 2 sampai 4 hari setelah asupan dosis toksik, sedangkan pada tikus terjadi pada dosis 2,5 g/kgbb. Dosis maksmial harian untuk parasetamol adalah 3000 mg (Ferrel dkk, 2010).

Menurut Pauls, dkk (2012) obat-obat seperti estrogen, androgen, chorpromazine, asam klavulanat, dan piroxicam dapat menyebabkan kolestatis. Kolestatis adalah kegagalan cairan empedu masuk kedalam duodenum. Obat lain seperti amiodaron dapat menyebabkan perlemakan hati. Penggunaan dosis toksik dari produk yang mengandung aspirin, asetaminofen, ibuprofen, naproxen dan ketoporofen dapat meningkatkan resiko hepatotoksik dan *hemorrhagic* saluran pencernaan yang didukung dengan konsumsi minuman beralkohol.

Di Prancis, terdapat sebuah penelitian yang menunjukkan populasi DILI (*Drug Induce Liver Injury*) sekitar 13,9 kasus/100.000, dua orang (5,9%) meninggal dan 4 dari 34 (11,8%) pasien dirawat di rumah sakit. Di Singapura, transplatasi hati bahkan sebanyak 14%. 96% pasien dengan gangguan fungsi hati masih banyak yang diberikan obat penginduksi penyakit hati diantaranya ranitidin, sefriakson, dan parasetamol pada tahun 2012 di rumah sakit Tasikmalaya (Sa'roni, 2012). Paracetamol banyak diteliti dapat menyebabkan toksisitas pada hepar.

Hati (hepar) merupakan organ yang penting didalam tubuh, antara lain karena hati sangat berperan dalam sistem detoksifikasi dan metabolisme tubuh. Kerusakan hati dapat diakibatkan oleh infeksi atau intoksikasi zat kimia. Paparan zat kimia yang dapat menyebabkan kerusakan hati terjadi melalui inhalasi, pemberian per oral, atau parenteral (Guyton dan Hall, 2009). Hati merupakan organ metabolik, sekretorik dan immunologik. Semua substansi termasuk obat dimetabolisme di hati. Penggunaan obat yang berlebihan contohnya obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dapat menyebabkan kerusakan hati. Toksisitas pada hepar ini dapat dikurangi dengan adanya senyawa antioksidan. (Hayati dkk, 2014). Salah satu buah yang terdapat kandungan antioksidan adalah kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*).

Kurma (*Phoenix dactylifera*) merupakan buah yang bisa digunakan untuk agen hepatoproteksi karena sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh Arem *et al* (2014), menyatakan bahwa efek hepatoproteksi terjadi pada tikus (*Rattus novergicus*) yang diberi asam dikloroacetik (DCA) dengan hepatoprotektor ekstrak kurma (*Phoenix dactylifera*) sebanyak 0,5 dan 2 g/l. Hasil dari percobaan tersebut mengalami peningkatan kadar serum AST, ALT dan LDH apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dapat digunakan sebagai hepatoproteksi karena mempunyai kandungan senyawa antioksidan. Cara kerja senyawa antioksidan adalah berikatan dengan

radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil. Mekanisme kerja dari antioksidan dalam membuat radikal bebas menjadi stabil yaitu dengan melengkapi kekurangan elektron dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari radikal bebas. Mekanisme kerja antioksidan ada dua yaitu sebagai donor atom hidrogen seingga radikal bebas menjadi lebih stabil dan yang kedua yaitu untuk memperlambat laju autooksidasi (Philips dkk, 2010).

Dalam beberapa riset juga ditemukan bahwa kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) mengandung serat yang memiliki efek baik terhadap kesehatan. Adanya pektin didalam kurma dapat membantu mengurangi penyakit pada hati, diabetes, dan kolesterol, pektin dalam kurma sebanyak 0,5-3,9% (Satuhu, 2010).

Dalam alquran banyak diterangkan ayat yang bercerita tentang Allah yang menurunkan banyak jenis tumbuh-tumbuhan di muka bumi ini, diantaranya surat Thaha ayat 53 sebagai berikut:

Artinya: Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalanjalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuhtumbuhan yang bermacam-macam (QS. Thaahaa:53).

Menurut Al-Jazari dalam tafsir al-Aisar (2009) dijelaskan maksud dari مُهدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيْهَا سُبُلًا adalah *mahdan* artinya hamparan, *salaka* artinya memudahkan, dan *subhan* artinya jalan-jalan. Maksud dari sepenggal

kalimat اَزْوَجًا مِنْ نَبَاتٍ شَقَى adalah azwaajan artinya berjenis-jenis dan syatta artinya beraneka warna serta rasa. Makna ayat ini adalah bumi dibentangkan sebagai hamparan untuk kehidupan, dengan tujuan agar mempermudah manusia dalam mendapatkan apa yang dibutuhkan. Allah SWT menurunkan air hujan dari langit kemudian terbentuklah sungaisungai yang mengalir deras, dengan air hujan tumbuhlah bermacam jenis tumbuhan yang beraneka warna, rasa bau dan keistimewaannya.

Selain itu, dalam alquran banyak diterangkan tentang buah kurma (*Phoenix dactylifera*) dan manfaatnya yang baik untuk kesehatan antara lain sangat dianjurkan bagi perempuan yang hamil dan yang akan segera melahirkan. Pada waktu Maryam binti 'Imran sedang nifas, beliau diperintahkan oleh Allah Subhanahu wa Ta'ala untuk memakan buah kurma ini (Khasanah, 2011).

Artinya: "Dan goyanglah pangkal pohon kurma itu ke arahmu, niscaya pohon itu akan menggugurkan buah kurma yang masak kepadamu, maka makan, minum dan bersenang hatilah kamu. jika kamu melihat seorang manusia, Maka katakanlah, 'Sesungguhnya Aku telah bernazar berpuasa untuk Rabb Yang Maha Pemurah, maka aku tidak akan berbicara dengan seorang manusia pun pada hari ini' (QS. Maryam: 25-26).

Muhammad an-Nasimi mengatakan bahwa pelajaran yang dapat kita ambil dari ayat ini adalah perempuan hamil yang akan melahirkan itu sangat membutuhkan minuman dan makanan yang kaya akan unsur gula, hal ini karena banyaknya kontraksi otot-otot rahim ketika akan mengeluarkan jabang bayi, terlebih lagi apabila hal itu membutuhkan waktu yang lama (Khasanah, 2011).

Selain itu, disunahkan mengonsumsi kurma (*Phoenix dactylifera*) setelah berbuka puasa, baik kurma ruthab maupun kurma tamr, sebagaimana hadist Nabi SAW berikut ini:

Artinya: "Dari Anas bin Malik, ia berkata: Nabi Shallallahu 'alaihi wa sallam biasa berbuka puasa sebelum shalat dengan ruthab (kurma basah), jika tidak ada ruthab, maka beliau berbuka dengan tamr (kurma kering), dan jika tidak ada tamr, beliau meminum seteguk air"

Rasulullah —shallallahu 'alaihi wa sallam- berbuka dengan ruthab atau kurma dengan jumlah yang ganjil. Maka seorang muslim dalam rangka mengikuti sunnah agar berbuka dengan ruthab atau kurma tanpa perlu menghitungnya. Syeikh Ibnu Utsaimin Rahimahullah- berkata: "Tidak ada kewajiban (bahkan bukan termasuk sunnah) bahwa seseorang berbuka dengan jumlah ganjil: 1, 3, 5, 7 atau 9 kecuali pada hari raya idul fitri telah ditetapkan riwayatnya bahwa Nabi Shallallahu 'alaihi wa sallam tidak beranjak menuju tempat shalat pada hari raya idul fitri sampai beliau memakan beberapa butir kurma dengan jumlah yang ganjil. Selain itu maka Nabi Shallallahu 'alaihi wa sallam tidak bermaksud memakan kurma

dengan jumlah yang ganjil" (Mustaqni, 2002). Adapun hadits Anas, bahwa dia berkata:

Artinya: "Bahwa Nabi –shallallahu 'alaihi wa sallammenyukai untuk berbuka dengan tiga kurma atau dengan sesuatu yang tidak tersentuh oleh api (tidak dimasak)". (HR. Abu Ya'la: 3305)

Dari hadist tersebut, dapat diambil kesimpulan bahwa mengonsumsi kurma ruthab dan tamr setelah berbuka puasa dan dalam julah ganjil merupakan sunah nabi Shallahu Alaihi. Oleh karena itu, kita dianjurkan untuk makan kurma berjumlah ganjil yaitu sebanyak tiga, tujuh, sembilan, atau pun sebelas (Mustaqni, 2002).

Oleh karena itu, penting penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh berbagai perbandingan dosis terhadap aktivitas hepatopotektif dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dan aktivitas hepatoproteksi ekstrak buah kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) terhadap histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina yang telah diinduksi paracetamol.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) terhadap sayatan histologi hati mencit (*Mus musculus*) betina yang telah diinduksi paracetamol?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) terhadap sayatan histologi hati mencit (*Mus musculus*) betina yang telah diinduksi paracetamol.

D. Batasan Penelitian

Batasan dari penelitian ini adalah hewan coba yang digunakan yaitu mencit (*Mus musculus*) betina berjumlah 30 ekor, telah berumur 6-7 minggu dan memiliki berat badan antara 25-30 gram. Sedangkan bahan yang digunakan adalah ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*). Ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) yang diberikan pada mencit (*Mus musculus*) betina memiliki konsentrasi yaitu 1 kurma (2 gram), 3 kurma (6 gram), dan 7 kurma (14 gram) sebanyak 0,2 ml. Konsentrasi paracetamol yang diberikan pada mencit (*Mus musculus*) adalah 41,4 gram. Permberian ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dan paracetamol pada mencit (*Mus musculus*) secara oral.

E. Manfaat Penelitian

1. Bagi Universitas

Diharapkan dapat menambah sumber referensi mengenai manfaat dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*). sebagai hepatoprotektif.

2. Bagi Peneliti

Diharapkan dapat digunakan sebagai sarana untuk menambah wawasan dan pengetahuan khususnya tentang manfaat dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*). Selain itu, untuk memenuhi persyaratan kelulusan akhir program studi biologi.

3. Bagi Masyarakat

Diharapkan dapat digunakan sebagai informasi dan bahan tambahan yang lebih sempurna mengenai manfaat dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*).

BAB II KAJIAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum tentang Kurma (Phoenix dactylifera)

1. Taksonomi Kurma (Phoenix dactylifera)

Buah kurma atau dikenal dengan nama ilmiah Phoenix dactylifera

merupakan salah satu jenis tumbuhan yang banyak dikonsumsi

masyarakat. Tanaman kurma merupakan salah satu tanaman yang

tertua di dunia dan hingga saat ini masih terpelihara keberadaannya di

berbagai negara (Kruger dkk, 2009).

Nama ilmiah buah kurma *Phoenix dactylifera* berasal dari bahasa

Yunani, "Phoenix" yang artinya buah merah atau ungu, dan

"dactylifera" dalam bahasa Yunani disebut dengan "daktulos" yang

berarti jari, seperti yang tampak pada bentuk buah kurma. Genus dari

buah kurma yaitu "Phoenix" terdiri atas 12 spesies yang banyak

dikenal sebagai tanaman hias, namun hanya spesies buah kurma yang

dapat dipanen, meskipun sebenarnya ada 5 spesies buah yang dapat

dimakan selain kurma (Kruger dkk, 2009).

Tanaman kurma memiliki klasifikasi ilmiah sebagai berikut:

Kingdom

: Plantae

Divisi

: Magnoliophyta

Kelas

: Liliopsida

Ordo

: Arecales

Famili

: Arecaceae

10

11

Genus : Phoenix

Spesies : *Phoenix dactylifera* (Vyawahare dkk, 2009).

Meskipun buah kurma dikenal berasal dari negara Timur Tengah yang mayoritasnya dikonsumsi oleh kaum muslim, namun saat ini kurma telah menjadi bahan makanan yang dikonsumsi oleh banyak orang, tidak hanya orang-orang Arab melainkan juga seluruh masyarakat muslim dan non-muslim yang ada di berbagai belahan dunia (Shabib, 2009).

2. Fase Pertumbuhan dan Perkembangan Kurma (*Phoenix dactylifera*)

Pertumbuhan dan perkembangan kurma (*Phoenix dactylifera* L.) adalah proses yang rumit termasuk degradasi klorofil, sintesis karotenoid, degradasi dinding sel, dan konversi pati menjadi gula (Farooq dkk, 2001). Menurut istilah Arab, pertumbuhan dan perkembangan kurma dibagi atas 5 tahap, yaitu:

a. Hababouk *stage*

Tahap ini muncul setelah terjadi penyerbukan, buah memiliki bentuk bulat, kecil, berwarna krim dan memiliki garisgaris hijau. Tahap ini relatif lambat dan berlanjut selama 4–5 minggu setelah penyerbukan (Farooq dkk, 2001). Pada tahap ini buah kurma masih tertutupi oleh kelopak daun dan masih berkembang hingga menjadi warna hijau (Shabib, 2009).



Gambar 2.1. Hanbabouk Stage Sumber: Repository.uinjkt.ac.id

b. Kimri stage

Tahap ini muncul dalam 17 minggu pertama setelah penyerbukan (Morton, 2000). Pada tahap ini buah muda, berukuran memanjang (Farooq dkk, 2001), berwarna hijau dan dengan tekstur keras (Hui, 2006). Pada tahap ini, berat dari buah meningkat dan konsentrasi tanin tinggi (Farooq dkk, 2001).

Pada tahap kimri ditandai oleh dua fase. Pada fase pertama, kurma (*Phoenix dactylifera*) menunjukkan peningkatan pesat dalam ukuran dan berat, tingkat akumulasi gula meningkat, keasaman tinggi, dan kadar air yang tinggi. Pada fase kedua, menunjukkan pengurangan tingkat ukuran dan berat badan, mengurangi tingkat akumulasi gula,tingkat keasaman sedikit berkurang, dan kadar air lebih tinggi daripada di fase satu (Fallahi, 2001).



Gambar 2.2. Kimri Stage Sumber: Repository.uinjkt.ac.id

c. Khalal stage

Fase ini berada dalam kurun waktu kurang lebih 6 minggu (Morton, 2000), kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki ukuran dan berat yang cukup besar, secara bertahap berubah warna menjadi warna kuning, kuning keunguan, merah, atau kuning yang khas tergantung pada kultivar, dengan tekstur keras (Hui, 2006). Terjadi perubahan ukuran dan berat, akumulasi gula, keasaman, dan kadar air terus menurun.

Persentase protein, lemak dan kelembaban berkurang sedangkan berat buah meningkat (Al-Shabib dan Najeh, 2003). Pada tahap ini, gula meningkat perlahan terutama sukrosa (Morton 2000 dan Najeh 2003). Akumulasi gula menyebabkan peningkatan berat menjadi lambat. Tahap ini berlangsung selama 3-5 minggu dalam beberapa varietas (Farooq, 2001). Pada fase ini, kurma (*Phoenix dactylifera*) terutama dikonsumsi mentah sebagai buah segar atau dapat digunakan untuk selai, mentega, atau sirup kurma (Hui, 2006).



Gambar 2.3. Khalal stage Sumber: Repository.uinjkt.ac.id

d. Ruthab stage

Pada fase ini berlangsung selama 4 minggu (Morton, 2000), kurma (*Phoenix dactylifera*) kehilangan air (Al-Shahib, 2003). Setengah dari buah menjadi lembut, lebih manis dan lebih gelap dalam warna (coklat muda), kurang astringen, dan sukrosa mengkonversi menjadi mengurangi gula (Morton, 2000). Kurma (*Phoenix dactylifera*) pada tahap ini terdapat beberapa varietas tetap permukaannya yang halus selama tahap ini (Farooq, 2001).

Dalam tahap ini persentase protein, lemak, dan kelembaban berkurang (Al-Shahib, 2003). Pada tahap ini adalah awal pematangan (Najeh, 2003). Kurma (*Phoenix dactylifera*) dapat digunakan untuk selai, mentega, batang kurma, dan pasta kurma. Buah tahap Rutab dari beberapa kultivar umumnya dikonsumsi segar (Hui, 2006).



Gambar 2.4. Ruthab Stage Sumber: Repository.uinjkt.ac.id

e. Tamar stage

Tahap ini berlangsung selama 2 minggu terakhir (Morton, 2000), seluruh total padatan buah meningkat maksimum, tingkat kemanisan tertinggi, tingkat astringensi terendah, berwarna coklat gelap, tekstur lembut, dan memiliki permukaan yang keriput (Hui, 2006). Pada tahap ini, terdapat pengurangan konsentrasi gula yang glukosa dan tinggi, terutama fruktosa, serta kurangnya sukrosa(Sydhu dan Mihara, 2000). Persentase protein, lemak dan kelembaban berkurang dibandingkan dengan tahap sebelumnya (Al-Shahib, 2003). Dalam kasus kultivar kurma (Phoenix dactylifera) kering, kurma (Phoenix dactylifera) menjadi berwarna terang dan memiliki kulit kering yang keras, sementara pada kultivar lunak daging tetap lunak dan utuh dengan warna gelap (Farooq, 2001).



Gambar 2.5. Tamar Stage Sumber: Repository.uinjkt.ac.id

3. Kandungan Kurma (Phoenix dactylifera)

Kurma (*Phoenix dactylifera*) merupakan salah satu buah tertua didaerah Arab memiliki berbagai manfaat untuk manusia karena berbagai komponen yang dimilikinya. Kandungan air dalam kurma (*Phoenix dactylifera*) terus berkurang sesuai dengan stadium kematangannya (Assirey, 2014). Pada stadium Kimri kelembaban kurma sekitar 83,6%, 65,9% pada stadium Khalal, dan terus menurun kelembabannya pada stadium Rutab 43% dan stadium Tamr 24,2%. Konsentrasi total karbohidrat komplek yang berupa serat dalam kurma (*Phoenix dactylifera*) terus meningkat dari stadium Kimri 44%, stadium Khalal 67%, hingga stadium Rutab 88% (Kiftiyah dan Rosyidah, 2007). Konsentrasi total gula fruktosa pada stadium Kimri 3,4-7,7%, sedangkan pada stadium Khalal 18,8-31,9% dan stadium Rutab konsentrasinya 43,9-50,1% (Assirey, 2014).

Selain kandungan air dan karbohidrat yang dimiliki, kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki kandungan asam lemak, yang terdiri dari lemak tersaturasi, seperti *capric, lauric, myristic, palmitic, stearic*,

margaric, arachidic, heneicosanoic dan asam tricosanoic, serta lemak yang tidak tersaturasi seperti palmitoleic, oleic, linoleic, dan asam linoleic. Kurma (*Phoenix dactylifera*) juga dikenal sebagai buah dengan kandungan protein tertinggi yaitu 2,3-5,6% dibandingkan dengan buah-buahan lain, seperti apel (0,3%), jeruk (0,7%), pisang (1,0%), dan anggur (1,0%) (Assirey, 2014).

Telah ditemukan bahwa terdapat 23 asam amino yang berbeda tergantung didalam protein kurma, contohnya aspartic acid, threonine, serine, glutamic acid, poline, dan alanine. Pada stadium Khalal, kebanyakan kandungan asam amino pada kurma (Phoenix dactylifera) memiliki kosentrasi yang lebih tinggi. Dalam beberapa riset juga ditemukan bahwa kurma (Phoenix dactylifera) mengandung serat yang memiliki efek baik terhadap kesehatan. Kurma (Phoenix dactylifera) mengandung 0,5-3,9% pektin, sebagaimana yang diketahui bahwa pektin dapat mengurangi faktor risiko penyakit metabolik yang berkaitan dengan penyakit hati dan diabetes, serta serat yang terdapat dalam kurma (Phoenix dactylifera) juga berfungsi untuk menurunkan level kolesterol dalam tubuh (Assirey, 2014). Senyawa antioksidan yang terdapat pada kurma (Phoenix dactylifera) adalah tanin yang berfungsi sebagai hepatoproteksi pada hepar (Rahayu dkk, 2015).

4. Manfaat Kurma (Phoenix dactylifera)

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan bahwa kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki berbagai macam manfaat dalam

mencegah terjadinya penyakit. Berikut beberapa manfaat kurma (*Phoenix dactylifera*):

a. Anti-oksidan

Anti-oksidan merupakan bahan yang berinteraksi dan mengahambat radikal bebas. Hal penting untuk mencegah terjadinya suatu kerusakan dalam tubuh. Tumbuhan obat dan kandungannya memiliki efek samping dalam menetralisir atau menghambat radikal bebas dengan menggunakan aktivitas antioksidan yang terkandung didalamnya (Satuhu, 2010).

Buah kurma (*Phoenix dactylifera*) megandung banyak karbohidrat, garam, mineral, serat, vitamin, asam lemak, dan asam amino yang memiliki manfaat bagi nutrisi tubuh. Buah kurma (Phoenix dactylifera) memiliki efek yang signifikan dalam menetralisir radikal bebas dan menekan progesivitas berbagai macam penyakit. Berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa kurma (Phoenix dactylifera) memiliki fungsi sebagai antiosidan, antimikroba, dan antimutagenik serta kurma (Phoenix dactylifera) memiliki fungsi sumber antioksidan yang baik diantaranya yaitu kandungan polifenol yang tinggi diantara beberapa buah kering lainnya, yang memiliki peran penting dalam mengabsorbsi dan menetralisir radikal bebas (Satuhu, 2010).

Mekanisme antioksidan untuk menangkal radikal bebas adalah menjadikan radikal bebas tersebut stabil. Dalam menangkal

radikal bebas, antioksidan mempunyai dua cara yaitu dengan donor atom hidrogen sehingga menjadi lebih stabil dan kedua yaitu memperlambat laju autooksidasi (William, 2015).

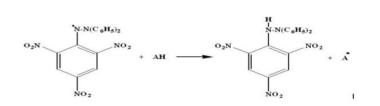
Mekanisme kerja antioksidan sebagai donor atom hidrogen biasanya dilakukan oleh antioksidan primer. Senyawa-senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan primer mampu memutus rantai reaksi pembentukan radikal bebas dengan memberikan ion hidrogen atau elektron pada radikal bebas sehingga menjadi produk yang stabil. Senyawa yang digolongkan sebagai antioksidan primer adalah kelompok senyawa asam askorbat (vitamin C), kelompok senyawa asam galat, BHT, BHA, TBHQ, PG, dan tokoferol (Najalaksmi dan Narishimhan, 2006).

Sedangkan mekanisme kerja antioksidan untuk memperlambat laju autooksidasi biasanya dilakukan oleh antioksidan sekunder. Antioksidan sekunder berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas, menginaktifkan singlet oksigen, menyerap radiasi ultraviolet dan bekerja sinergis dengan antioksidan primer. Senyawa yang digolongkan sebagai antioksidan sekunder adalah asam tiodipropionat, dilauril dan distearil ester, polifenol (Najalaksmi dan Narishimhan, 2006).

Semakin banyak fenol maka aktivitas antioksidan semakin meningkat (Andarwulan dkk, 2013). Dalam menghambat pembentukan radikal bebas, polifenol juga dapat berperan antioksidan yang berfungsi untuk melengkapi kekurangan elektron

yang dimiliki dan menstabilkan radikal bebas. Senyawa polifenol berfungsi sebagai antioksidan dengan menghambat propagasi, yaitu memutus rantai autooksidasi atau disebut juga *chain breaking* antioxidants (AH) (Manach dkk, 2014).

Struktur Antioksidan



Gambar. 2.6. Struktur Antioksidan

Sumber: Aswani, 2016

MEKANISME ANTIOKSIDAN MENANGKAL RADIKAL BEBAS



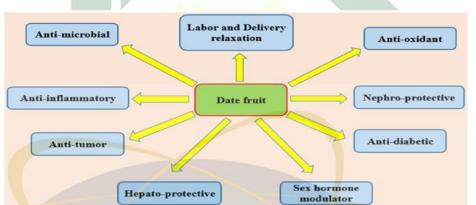
Gambar 2.7. Mekanisme antioksidan menangkal radikal bebas Sumber: Inkes.bontangkita.go.id

b. Hepatoprotektif

Pada penelitian pre dan post ekstrak daging buah dan biji kurma (*Phoenix dactylifera*) yang diberi formaldehid menunjukkan penurunan CCl4 (Karbon tetraklorida) yang dapat merusak hepar sehingga dapat membuat kadar AST (*Aspartat*

transminase), ALT (Alkaline transminase), ALP (Alkaline Phosphatase), LDH (Dehidrogenase Laktat), Gamma, Glutamil transferase, konsentrasi bliriubin menjadi normal kembali (Daniel dkk, 2014).

Kurma (*Phoenix dactylifera*) juga dapat menurunkan stress oksidatif yang meningkat pada *hepatic malonaldehyde*. selain itu dengan mengonsumsi ekstrak daging kurma (*Phoenix dactylifera*) dapat dijadikan profilaksis dari racun thiocetamide (Daniel dkk, 2014).



Gambar 2.8. Aktivitas farmakologi kurma (*Phoenix dactylifera*) dalam mengontrol penyakit

Sumber: Rahmani dkk, 2014.

B. Tinjauan Umum tentang Hepar

1. Fisiologi Hepar

Fungsi dasar hepar dapat dibagi menjadi: 1) fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah, 2) fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh, dan 3) fungsi sekresi yang berperan membentuk empedu yang mengalir melalui saluran empedu ke saluran pencernaan. Fungsi vaskular hepar

adalah sebuah tempat mengalir darah yang besar. Hepar juga dapat dijadikan tempat penyimpanan sejumlah besar darah. Aliran limfe dari hepar juga sangat tinggi karena pori dalam sinosoid hati sangat permeable, selain itu di hepar juga terdapat sel kupffer (derivat sistem retikuloendotelial atau monosit-makrofag) yang berfungsi untuk menyaring darah (Guyton dan John, 2010).

Fungsi metabolisme hepar dibagi menjadi metabolisme karbohidarat, lemak, protein, dan lainnya. metabolisme fungsi hepar:

- a. Menyimpan glikogen
- b. Mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa
- c. Glukoneogenesis
- d. Membentuk senyawa kimia penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat

Fungsi sekresi hepar membentuk empedu juga sangat penting. Salah satu zat yang diekskresikan ke empedu adalah pigmen bilirubin yang berwarna kuning-kehijauan. Bilirubin adalah hasil akhir dari pemecahan hemoglobin. Bilirubin merupakan suatu alat mendiagnosa yang dapat bernilai bagi para dokter untuk mendiagnosis penyakit darah haemolitik dan berbagai tipe penyakit hepar (Guyton dan John, 2010).

2. Histologi Hepar

Unit fungsional dasar hepar adalah lobulus hepar. Lobus tunggal seukuran biji wijen dan memiliki bentuk heksagonal (Ozougwu, 2017).

Allen (2002) menjelaskan bahwa struktur primer ditemukan pada lobulus hepar adalah sebagai berikut: Pelat hepatosit yang membentuk sebagian besar lobulus, Triad Portal di setiap sudut heksagonal, Vena sentralis yang mengalirkan darah dari lobulus, Sinusoid hepar dari vena sentral ke triad portal, Makrofag hepar (sel Kupffer), Canaliculi biliaris terbentuk antar dinding hepatosit yang berdekatan, Space of Disse - ruang kecil antara sinusoid dan hepatosit. Selain cabang vena porta dan arteri hepatika yang melingkari bagian perifer lobulus hepar juga terdapat saluran empedu (Janquiera dan caniero, 2009).

a. Parenkim Sel Hepar

Parenkim hepar terdiri dari sel hepar atau hepatosit, yang tersusun radier, bertumpukan, dan membentuk lapisan sel yang tebal satu sama lain. Parenkim hepar tersusun dalam rangkaian lempeng atau lembaran cabang dan beranastomosis dengan bebas, membentuk struktur seperti busa. Celah diantara lempeng tersebut mengandung sinusoid hepar. Hepatosit berbentuk poligonal, berukuran 20-35 µm dengan membran sel yang jelas. Inti sel bulat atau lonjong dengan permukaan teratur dan besarnya bervariasi antara sel yang satu dengan sel yang lain. Setiap inti mempunyai granula kromatin yang tampak jelas dan tersebar dengan satu atau lebih anak inti (Lesson dkk, 2010).

b. Sinusoid Hepar

Sinusoid hepar merupakan suatu pembuluh yang melebar tidak teratur dan hanya terdiri dari satu lapisan sel endotel yang tidak kontinu. Sinusoid kapiler hepar mempunyai batas yang tidak sempurna dan memungkinkan pengaliran makromolekul dengan mudah dari lumen ke sel hepar dan sebaliknya. Sinusoid dikelilingi dan disokong oleh selubung serabut retikuler halus yang penting untuk mempertahankan bentuknya (Janquiera dan caniero, 2009).

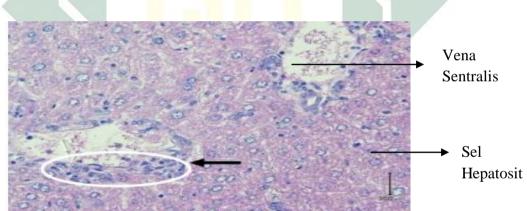
c. Kanalikuli Biliaris

Merupakan celah tubuler yang hanya dibatasi oleh membran plasma hepatosit dan mempunyai sedikit mikrovili pada bagian dalamnya. Kanalikuli biliferus membentuk anastomosis yang kompleks disepanjang lempeng lobulus hepar dan berakhir dalam daerah porta. Beberapa kanalikuli biliferus membentuk duktus biliferus yang bermuara dalam duktus biliferus dalam segitiga porta. Duktus biliferus bersatu membentuk duktus hepar (Janquiera dan caniero, 2009).

d. Triad Porta

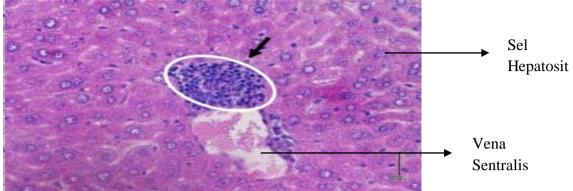
Merupakan tempat dimana tiga atau lebih unit lobulus bertemu dimana terdapat akumulasi jaringan pengikat. Triad porta mengandung cabang dari vena porta, arteri hepatika, dan duktus biliferus (Janquiera dan caniero, 2009).

Triad portal terdiri dari tiga pembuluh: arteri porta hepatika, vena porta hepatika, dan saluran empedu. Darah dari arteri dan vena mengalir ke arah yang sama melalui sinusoid menuju vena sentralis, mengarah ke vena hepatika dan vena cava inferior. Aliran empedu dari arah sebaliknya melalui kanalikuli biliaris jauh dari vena sentralis menuju triad porta dan keluar melalui saluran empedu. Seperti darah yang mengalir melalui sinusoid dan ruang arah vena sentralis, nutrisi diproses dan disimpan oleh hepatosit, dan sel darah yang telah tua dimakan oleh sel Kupffer (Allen, 2002).



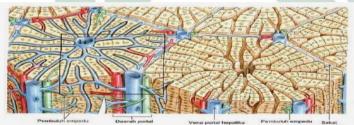
Gambar 2.9. Sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) normal perbesaran 300 µm dan pewarnaan HE

Sumber: jtrolis.ub.ac.id

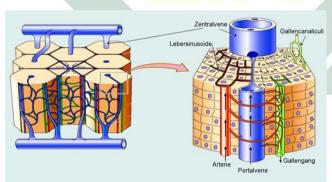


Gambar 2.10. Sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang mengalami nekrosis, perbesaran 300 μm dan pewarnaan HE.

Sumber: jtrolis.uc.ac.id



Gambar 2.11. Gambar skematis struktur sel hati (Tampak atas) Sumber: eprint.ums.ac.id



Gambar 2.12. Gambar skematis struktur sel hati (Tampak samping) Sumber: eprint.ums.ac.id.

C. Tinjauan Umum tentang Paracetamol

1. Toksisitas Paracetamol

Parasetamol atau *N-asetyl-p-aminofenol* merupakan senyawa analgetik dan antipiretik nonarkotik turunan para aminofenol.

Hepatotoksik parasetamol terjadi karena terbentuknya metabolik reaktif di dalam hati. Parasetamol di dalam hati mengalami metabolisme, sebagian besar parasetamol akan dikonjugasikan dengan asam glukuronat dan asam sulfat (Kumar dkk, 2009).

Sisanya oleh enzim sitokrom P-450 mikrosomal dioksidasi sehingga membentuk suatu metabolit elektrofil N-asetyl-p-benzoquinonimina (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik. Hipotesis mekanisme toksisitas parasetamol dibagi menjadi 2, yaitu melalui interaksi kovalen dan interaksi nirkovalen. Interaksi kovalen terjadi karena pemberian parasetamol dosis toksik akan menguras kandungan glutation (GSH) sehingga NAPQI akan berikatan secara kovalen dengan makromolekul protein sel hati, yang mengakibatkan terjadinya kerusakan sel hati (Philips dkk, 2010).

Interaksi nirkovalen melibatkan pembentukan radikal bebas NAPQI, pembangkitan oksigen reaktif, anion superoksida, serta gangguan homeostatis Ca, yang semuanya akan menyebabkan terjadinya kematian sel. Pada keadaan nekrosis, sel-sel hati pecah sehingga enzim *Alanine transaminase* (ALT) yang terdapat dalam sel hati akan keluar dan masuk ke dalam aliran darah di sekitar vena sentralis sehingga terjadi kenaikan aktivitas ALT melebihi normal (Philips dkk, 2010).

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati. Kenaikan kadar transaminase serum disebabkan oleh sel-

sel yang kaya akan transaminase mengalami nekrosis atau hancur. Enzim-enzim tersebut masuk ke dalam peredaran darah. Kadarnya dalam darah tidak hanya disebabkan oleh kerusakan hati karena enzim-enzim tersebut, terutama AST juga terdapat pada organ-organ tubuh yang lain. Hal-hal yang dapat meningkatkan kadar AST dan ALT antara lain adalah penyakit jantung, ginjal, trauma otot yang berat, dan penyakit pada saluran pencernaan (Damjanov dkk, 2011).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kerusakan hati dapat diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl₄), galaktosamin, dan parasetamol dosis tinggi. Hepatotoksitas parasetamol pada manusia dapat terjadi dalam penggunaan dosis tunggal 10 sampai 15 g (200 hingga 250 mg/kgBB). Pada penelitian Erdiana (2009) dosis parasetamol 180 mg/kgBB tikus sudah dapat menimbulkan kerusakan hati.

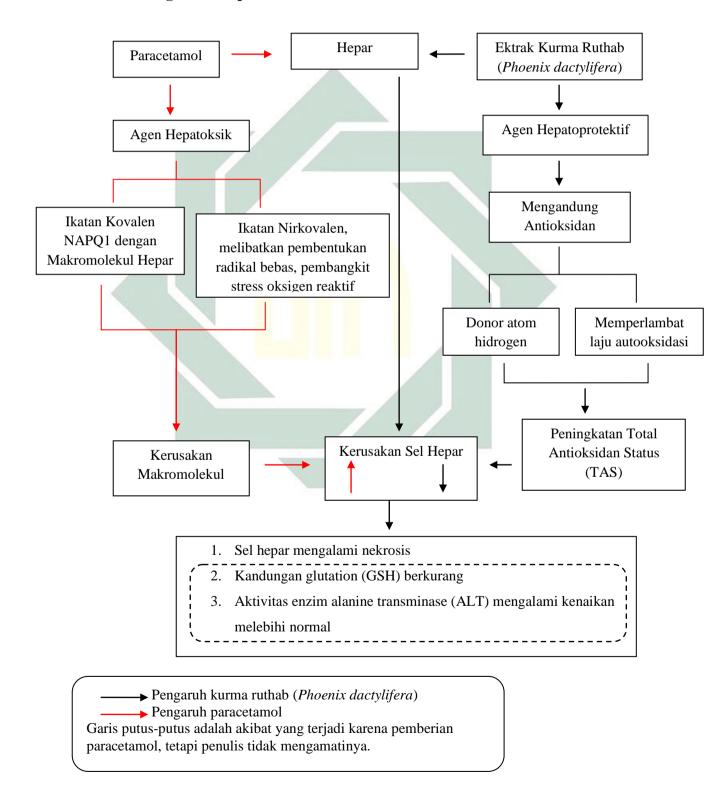
2. Efek Samping

Efek samping yang terjadi antara lain reaksi hipersensitivitas dan kelainan darah. Efek merugikan paling serius akibat overdosis asetaminofen akut berupa nekrosis hati yang fatal. Nekrosis tubulus ginjal dan koma hipoglikemik mungkin juga terjadi. Hepatoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol. Efek samping ini juga bisa terjadi pada perubahan morfologi hepar (Damjanov dkk, 2010).

Perubahan morfologi hepatosit diawali dengan stres oksidatif yang mengakibatkan peroksidasi lipid dan malondialdehid (MDA) sebagai produk akhir. Stres oksidatif terjadi bila prooksidan yang diperantarai oksigen reaktif bersifat dominan terhadap antioksidan. Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian mengakibatkan kerusakan membran sel dengan perubahan morfologi dan biokimia yang diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit. (Damjanov dkk, 2010).

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

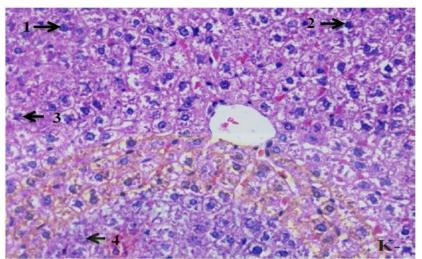
A. Kerangka Konsep



Penggunaan parasetamol yang berlebihan dan terus-menerus (*drug abuse*) membuat jalur sulfat dan glukoronat menjadi jenuh sehingga jalur detoksifikasi parasetamol lebih banyak dilakukan oleh sitokrom P450. Akibat NAPQI menjadi sangat banyak dan pasokan glutation untuk sel hepar berkurang. Saat itu juga NAPQI masih dalam bentuk racun dalam hepar dan bereaksi dengan molekul membran sel, mengakibatkan kerusakan dan kematian sel hepar dan akhirnya menyebabkan nekrosis hepar akut (Philips dkk, 2010).

Kematian sel atau jaringan yang hidup disebut nekrosis. Secara mikroskopis jaringan nekrosis seluruhnya berwarna kemerahan dan tidak mengambil zat warna hematoksilin. Pada nekrosis kerusakan banyak terjadi pada darah inti, perubahan inti diantaranya adalah

- 1. Inti menyusut, batas tidak teratur
- 2. Inti tampak lebih padat, warnanya gelap hitam (pinotik)
- 3. Inti terbagi-bagi atas fragmen-fragmen, robek (karioreksi)
- 4. Inti tidak lagi mengambil zat warna, karena itu pucat dan tidak nyata (kariolisis) (Philips dkk, 2010).



Gambar 3.1. Histopatologi nekrosis sel hepar tikus (*Rattus novergicus*). (1) sel hepar normal (2) sel hepar yang mengalami nekrosis berupa piknotik (3) sel hepar yang mengalami nekrosis berupa kariokinesis (4) sel hepar yang mengalami nekrosis berupa kariolisis (Pewarnaa HE; Perbesaran 400x) Sumber: Saputri, 2015.

Tampilan morfologik jaringan nekrosis bervariasi, tergantung pada hasil aktivitas litik didalam jaringan yang mati. Umumnya perubahan lisis yang terjadi pada semua bagian sel, tetapi perubahan pada inti sel adalah petunjuk paling jelas pada kematian sel (Philips dkk, 2010).

Kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) mempunyai kandungan senyawa antioksidan. Cara kerja senyawa antioksidan adalah bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Mekanisme kerja antioksidan ada dua yaitu sebagai donor atom hidrogen seingga radikal bebas menjadi lebih stabil dan yang kedua yaitu untuk memperlambat laju autooksidasi (Philips dkk, 2010).

B. Hipotesis Penelitian

Hipotesa pada penelitian ini adalah

- H0 = Tidak terdapat aktivitas hepatoprotektif dari pemberian ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) terhadap sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina yang telah diinduksi paracetamol.
- H1 = Terdapat aktivitas hepatoprotektif dari pemberian ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) terhadap sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina yang telah diinduksi paracetamol

BAB IV METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan 6 kelompok perlakuan terbagi atas 2 kelompok besar dan 5 kali ulangan yaitu:

- 1. Kelompok praeksperimen
 - K (-): Diinjeksi dengan Aquades 0,2 ml.
 - P1: Diinjeksi dengan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan dosis 1 kurma sebanyak 0,2 ml.
 - P2: Diinjeksi dengan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan dosis 3 kurma sebanyak 0,2 ml.
 - P3: Diinjeksi dengan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan dosis 7 kurma sebanyak 0,2 ml.
- 2. Kelompok eksperimen
 - K (+): Diinjeksi dengan paracetamol dengan dosis 41.4 sebanyak 0,2 ml.
 - P4: Diinjeksi dengan parasetamol dengan dosis 41,4 gram sebanyak 0,2 ml dan ekstrak kurma ruthab dengan dosis (terbaik dari kelompok praeksperimen) sebanyak 0,2 ml.

B. Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Integrasi Universitas Islam Negeri (UIN) Sunan Ampel Surabaya. Penelitian ini dilakukan selama kurang lebih 6 bulan, dimulai dalam rentang bulan September 2017 sampai Juni 2018.

C. Bahan dan Alat Penelitian

1. Bahan Coba

Bahan coba pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) betina berjumlah 30 ekor, telah berumur 6-7 minggu dan memiliki berat badan antara 25-30 gram, ekstrak Kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*), konsentrasi yaitu 1 kurma (2 gram), 3 kurma (6 gram), dan 7 kurma (14 gram) sebanyak 0,2 ml. dan paracetamol dengan konsentrasi 0,4732 gram

2. Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut: Aquades, Tisu, Kloroform, Alkohol 70%, Alkohol 80%, Alkohol 96%, Alkohol 100%, Formalin 10%, Xylol, dan Pewarna HE (Haematoxylin Eosin), Mortar porselen.

3. Alat Penelitian

Alat penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut: Rotary Evaporator, Peralatan bedah, Parafin *Block*, Waterbath, *Slide glass*, *Cover glass*, Jarum Tusuk, Kandang mencit (*Mus musculus*), Sekam, Pelet, Sonde atau syringe, Mikroskop cahaya,

Mikrotom, Cetakan Parafin, Pot urine, Pinset, Oven, Kuas kecil, Kaset jaringan atau Kertas saring whatman.

D. Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini meliputi:

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis bertingkat ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) yang diberikan secara per-oral pada mencit (Mus musculus) betina, yaitu dengan dosis 1 kurma (2 gram), 3 kurma (6 gram), dan 7 kurma (14 gram).

2. Variabel Terikat

Variabel Terikat pada penelitian ini adalah jumlah nekrosis pada sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) betina.

3. Variabel Terkendali

Variabel terkendali pada penelitian ini adalah spesies mencit (Mus musculus), jenis kelamin betina, umur mencit (6-7 bulan), berat badan, pakan, kandang hewan coba.

E. Prosedur Etik Penelitian

Tahap pelaksanaan sebuah penelitian biologi dengan penggunaan hewan coba dibagi menjadi 3 bagian, yaitu tahap pre eksperimen, in eksperimen, dan post eksperimen. Pada setiap tahapan eksperimen tersebut

terdapat petunjuk teknis (etik) operasional yang harus diikutimoleh peneliti.

1. Pre Eksperimen

a. Teknik handling mencit (Mus musculus)

Untuk memegang mencit (*Mus musculus*) yang akan digunakan dalam suatu percobaan laboratorium, diperlukan cara khusus sehingga mempermudah perlakuannya. Secara alami mencit (*Mus musculus*) cenderung menggigit bila mendapat sedikit perlakuan kasar. Pengambilan mencit (*Mus musculus*) dari kandang dilakukan dengan memegang ekor kemudian mencit ditaruh pada kawat kasa dengan ekornya sedikit ditarik, cubit kulit bagian belakang kepala dan jepit ekornya. Selain dengan tangan, juga terdapat alat khusus untuk handling mencit (*Mus musculus*) dengan berbagai ukuran yang dapat disesuaikan.

b. Dalam satu kandang, berisi 5 ekor mencit (*Mus musculus*) betina yang akan diberi pelakuan tiap masing-masing kelompoknya.

2. In Eksperimen

- a. Sebelum diberi perlakuan, mencit (*Mus musculus*) dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu tujuannya agar mencit (*Mus musculus*) tersebut dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan barunya.
- b. Mencit (*Mus musculus*) diberi pakan sebanyak 50 gram untuk satu hari tiap masing-masing kelompok perlakuan.

- c. Mencit (*Mus musculus*) diberi 1 tempat minum dan diisi tiap kali habis untuk masing-masing kelompok perlakuan.
- d. Kandang mencit (*Mus musculus*) dibersihkan tiap 3 hari sekali dengan cara dicuci.
- e. Sekam mencit (Mus musculus) diganti setiap 3 hari sekali
- f. Perlakuan injeksi pada masing-masing kelompok mencit (*Mus musculus*) sama yaitu dengan tangan kanan memegang mencit (*Mus musculus*) dan tangan kiri menginjeksikan ekstrak kurma ruthab ke oral mencit (*Mus musculus*).
- g. Setelah selesai perlakuan, semua mencit (*Mus musculus*) dibedah dengan menggunakan alat bedah dan diambil bagian heparnya dan dimasukkan kedalam formalin 10%.

3. Post Eksperimen

- a. Setelah selesai diambil organ heparnya, Mencit (*Mus musculus*) di kubur sebagaimana mestinya.
- b. Semua catatan dan dokumentasi terkait perlakuan terhadap hewan coba selama eskperimen telah disimpan dan diarsipkan.

F. Prosedur Penelitian

1. Identifikasi Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) betina yang diperoleh dari PUSVETMA (Pusat Veteriner Farma). Mencit (*Mus musculus*) diidentifikasi dengan

berpedoman pada *Mammals Spesies of the world third edition* (Kandun, 2008).

2. Identifikasi Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera)

Kurma ruthab yang digunakan pada penelitian ini adalah kurma ruthab dengan merk "multazam" yang perkotaknya berisi 250 gram. Identifikasi dari kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) berdasarkan artikel ilmiah yang berjudul *Field identification of the 50 most common plant families in temperate region* (Lena, 2009).

3. Penentuan Jumlah Hewan Coba

Subyek pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) betina yang berumur 6-7 minggu dengan berat rata-rata 25-30 gram. Mencit (*Mus musculus*) betina dibagi kedalam 6 kelompok percobaan dengan 2 tahap percobaan. 4 kelompok mencit (*Mus musculus*) pada percobaan pertama dan 2 kelompok mencit (*Mus musculus*) pada percobaan kedua. Jumlah hewan coba tiap kelompok dihitung dengan rumus Federer:

(k-1)(n-1) > 15

(6-1)(n-1) > 15

5 (n-1) > 15

5n - 5 > 15

5n > 20

n > 4

Keterangan:

k: jumlah kelompok

n : jumlah sampel tiap kelompok

Dari hasil perhitungan didapat jumlah hewan coba untuk masing-masing kelompok adalah 5 ekor mencit (*Mus musculus*) (Purawisastra, 2010).

4. Pembuatan Ekstrak Buah Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera.)

Pembuatan ekstrak buah kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan langkah sebagai berikut yaitu kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan berat basah 250 gram dipotong kecil-kecil kemudian di oven selama 3 hari pada suhu 60 °C (Nurdiana, 2009). Kemudian dihasilkan berat kering sebesar 150 gram. Dimaserasi dengan 2 kali 300 ml metanol selama 6 hari dan setiap 3 hari ekstrak tersebut disaring (Simanjuntak dkk, 2014). Setelah itu, di evaporasi dengan menggunakan alat *rotary evaporator* dengan suhu 50 °C selama kurang lebih 30 menit (Qorriaina, 2015). Kemudian ekstrak dimasukkan botol vial.

5. Pemberian Perlakuan pada Hewan Coba

Pada penelitian ini hewan coba diberikan perlakuan pemberian ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan dosis:

- a. 1 kurma (2 gram)
- b. 3 kurma (6 gram)
- c. 7 kurma (14 gram)

6. Pembuatan Dosis Esktrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*)

Pembuatan dosis ektrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) pada penelitian ini menggunakan rumus sebagai berikut:

Dosis n butir kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) dengan berat (x gram)

$$1) \frac{x (mg).y}{z (mg)} = p$$

2) Volume pelarut dalam 30 ml aquades

Keterangan: n = Jumlah kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.)

x = Berat kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.)

y = Faktor konversi dari manusia ke mencit (*Mus musculus*)

z = Berat badan mencit (Mus musculus)

p = Has<mark>il dari dosis</mark> kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.) yang diberikan

a. Dosis 1 butir kurma ruthab (Phoenix dactylifera.)

1)
$$\frac{2000 \text{ mg x } 0,0026}{0,02 \text{ mg}} = 260 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} BB$$

2) Volume pelarut dalam 30 ml aquades

$$\frac{260 \frac{mg}{kg} BB}{30 \text{ ml}} = 8.7 \text{ mg ekstrak dalam } 30 \text{ ml aquades}$$

b. Dosis 3 butir kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*.)

1)
$$\frac{6000 \times 0,0026}{0,02 \text{ mg}} = 780 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} BB$$

2) Volume pelarut dalam 30 ml aquades

$$\frac{780 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{BB}}{30 \text{ ml}} = 26 \text{ mg ekstrak dalam } 30 \text{ ml aquades}$$

c. Dosis 7 butir kurma ruthab (Phoenix dactylifera.)

1)
$$\frac{14000 \times 0,0026}{0,02} = 1820 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} BB$$

2) Volume pelarut dalam 30 ml aquades

$$\frac{1820 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{BB}}{30 \text{ ml}} = 60,7 \text{ mg dalam } 30 \text{ ml aquades}$$

7. Pembuatan Dosis Paracetamol

- a. Dosis toksik paracetamol pada manusia adalah 10-15 gram (Diambil nilai tengah yaitu 13 gram).
- b. Faktor koversi dari manusia ke mencit (*Mus musculus*) adalah 0.0026
- c. Berat mencit (*Mus musculus*) adalah 25-30 gram (Diambil nilai tengah yaitu 28 gram).
- d. Dosis mencit 20 gram.

13 gram x
$$0.0026 = 0.0338$$
.

e. Dosis mencit (Mus musculus) 28 gram

$$\frac{28}{20 \times 0.0338} = 0.04732 \text{ gram}$$

8. Pembedahan

Pembedahan pada penelitian ini dilakukan pada hari ke-16 setelah perlakuan. Pembedahan dilakukan diatas parafin *block* dan menggunakan alat bedah.

9. Pembuatan Sayataan Histologi Hepar

Pembuatan sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) dengan menggunakan metode parafin dengan langkah sebagai berikut:

- a. Fiksasi
 - 1) Siapkan larutan fiksatif yaitu Buffer formalin 10%.
 - 2) Siapkan sampel yang akan dibuat menjadi preparat
 - 3) Potong sampel sesuai dengan kebutuhan
 - 4) Masukkan ke dalam larutan fiksatif
 - 5) Biarkan jaringan terendam dalam fiksatif minimal 1x24 jam
 - b. Processing
 - 1) Masukkan sampel ke dalam kaset jaringan
 - 2) Cuci sampel agar bersih dari larutan fiksatif dengan air mengalir minimal 2 jam. Boleh dibiarkan *overnight*.
 - Dehidrasi dengan memasukkan sampel ke dalam alkohol bertingkat,
 mulai dari kadar paling rendah hingga paling tinggi 70% (4x) 80%
 (2x) 96% 100%
 - 4) Masing-masing tahapan alkohol selama 30 menit
 - 5) Clearing dengan memasukkan sampel ke dalam xylol.
 - a) Xylol 1 selama 15 menit.
 - b) Xylol 2 selama overnight.
 - 6. Embedding
 - a) Masukkan sampel ke dalam campuran xylol : paraffin = 1 :1 selama 30 menit.

- b) Masukkan ke dalam 3 tahap parafin cair, masing-masing selama 1 jam.
- c) Buat cetakan parafin berbentuk kubus dari kertas yang permukaannya licin. Ukuran cetakan menyesuaikan ukuran sampel (standar: 2x2x2).
- d) Tuang parafin cair ke dalam cetakan, lalu masukkan sampel. Atur posisi sampel sedemikian rupa sesuai dengan kebutuhan saat sectioning.
- e) Biarkan hingga parafin mengeras (3 jam sampai overnight).

7. Sectioning

- a) Buka cetakan parafin.
- b) Pasang blok parafin berisi sampel ke permukaan *holder*.Rapikan sisi-sisinya agar lebih mudah dipotong (*trimming*).
- c) Pasang holder ke mikrotom. Atur pisau dan ketebalan irisan pada mikrotom sesuai dengan kebutuhan. Hew: 4-5 mikron Tumb: 10-15 mikron
- d) Potong blok parafin hingga menghasilkan pita dan sampel teriris pada bagian yang diinginkan.
- e) Ambil bagian sampel yang diinginkan dengan bantuan pisau dan kuas.
- f) Letakkan irisan ke dalam *water bath* yang diisi akuades bersuhu 40-45°C untuk mengembangkan pita hasil irisan.
- g) Oleskan Mayer's albumin (putih telur ayam kampung : gliserin 1:1) ke permukaan *slide glass*.

- h) Ambil irisan dari air dengan slide glass.
- i) Tiriskan, lalu masukkan ke dalam oven (50°C) minimal selama
 2 jam.

8. Staining dan Mounting

- a) Ambil sampel dari dalam oven.
- b) Deparafinisasi dengan memasukkan *slide* berisi irisan ke dalam xylol selama 2 x 10 menit.
- c) Rehidrasi dengan memasukkan *slide* ke dalam alkohol bertingkat dari kadar yang paling tinggi hingga paling rendah masing-masing selama 5 menit 100% 96% 80% 70%
- d) Masukkan ke dalam pewarna (*water-based*) yaitu Hematoxilyn-Eosin Hematoxylin 10 menit, cuci dengan air kran, masukkan ke etanol asam untuk menghilangkan kelebihan hematoxylin, bilas dengan akuades. Dehidrasi kembali dengan alkohol bertingkat, masing-masing tahapan selama 5 menit. 70% 80% 96% 100%
- e) Clearing dengan xylol 2 x 10 menit
- f) Mounting atau menempelkan cover glass dengan mounting media (entellan).

10. Penyajian Data

Penyajian data pada penelitian ini menggunakan metode *skoring* derajat kerusakan hepar pada pemeriksaan ini dilakukan menurut metode Knodell (2000) dan Klopfleisch (2013) yang telah

dimodifikasi, dimana derajat kerusakan dari setiap sampel ditentukan dengan cara menjumlah seluruh skor dari lesi histopatologik seperti pada tabel 1. dibawah ini:

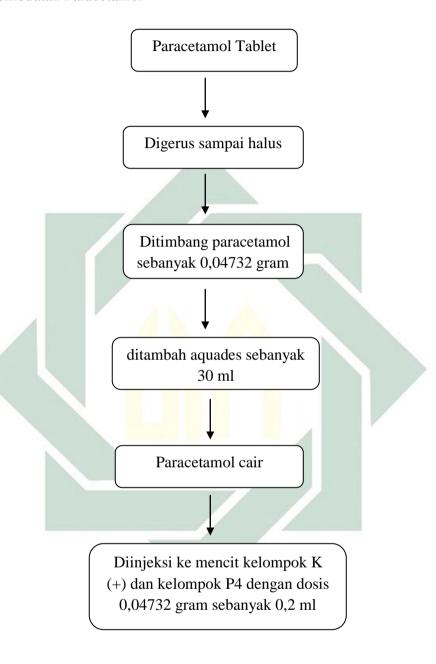
Tabel .1 Skoring nekrosis pada hepar mencit (*Mus musculus*) betina

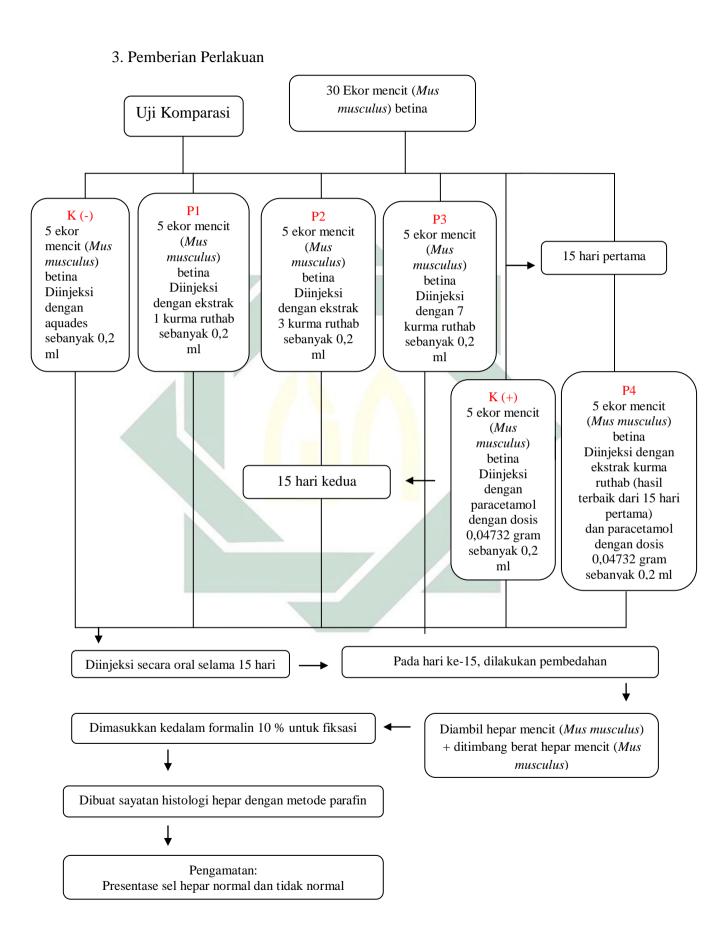
BENTUK LESI	SKOR	KETERANGAN		
NEKROSIS	0	Tidak terjadi nekrosis dan atau nekrosis < 5 % dari seluruh Lapangan Pandang (LP)		
	2	Nekrosis terjadi antara 6-10 % dari seluruh LP		
	6	Nekrosis terjadi antara 11-25 % dari seluruh LP		
	8	Nekrosis terjadi pada 26-50 % dari seluruh LP		
	10	Nekrosis terjadi pada 51-75% dari seluruh LP		
	12	Nekrosis terjadi pada >76 dari seluruh LP		
	14	Nekrosis terjadi pada >76 dari seluruh LP disertai <i>bridging</i> necrosis		

F. Kerangka Operasional

1. Pembuatan Ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*.) Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera.) Dipotong kecil-kecil Dioven selama 3 hari pada suhu 60 °C Dimaserasi dengan metanol masingmasing 300 ml selama 2 kali 3 hari Disaring hasil maserasi Substrat kurma ruthab Filtrat kurma ruthab (Phoenix dactylifera.) (Phoenix dactylifera.) Dievaporasi dengan suhu 50 °C selama ± 30 menit Ekstrak Kurma Ruthab (Phoenix dactylifera.)

2. Pembuatan Paracetamol





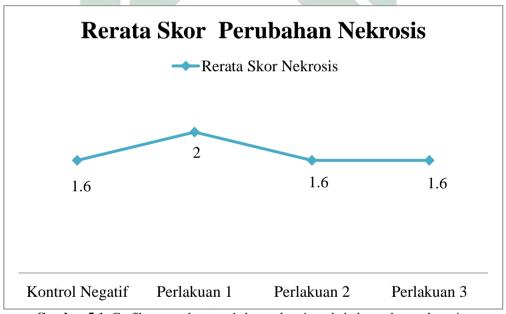
G. Analisis Data

Skor sel hepar yang mengalami nekrosis pada sayatan histologi hepar mencit (Mus musculus) berupa skala data nominal ordinal, uji komparasi, dan akan diolah menggunakan aplikasi SPSS 21.0. Berdasarkan skala data tersebut, maka uji yang digunakan adalah uji chi-square baik pada kelompok pre-eksperimen dan kelompok eksperimen karena sampel pada penelitian ini terdiri dari 2 sampel atau lebih dan saling bebas (independent) maka termasuk kedalam uji non-parametrik. Sedangkan hasil pada uji chi-square ini adalah α > 0,05 maka H0 pada penelitian ini diterima. Hasil ini berlaku baik pada kelompok pre eksperimen maupun kelompok eksperimen.

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang diperoleh dalam penelitian ini berupa data numerik, memliki skala data nominal ordinal dan data tersebut termasuk bebas (*Indepedent*). Data tersebut telah diolah dengan menggunakan SPSS 21.0.

Hasil pengamatan inti sel yang mengalami nekrosis (piknotik, kariolisis, dan kariokinesis) pada kelompok pre esperimen dapat dilihat pada grafik 5.1 dibawah ini.



Gambar 5.1. Grafik rerata skor perubahan nekrosis pada kelompok pre eksperimen

Dari Grafik 5.1 didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai pada rerata skor nekrosis hepar terhadap pemberian berbagai macam dosis ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.). Menurut uji chi-square, data pada kelompok pre eksperimen ini memiliki nilai α sebesar 0,420 dimana α > 0,05. Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa H0 diterima yaitu tidak terdapat

perbedaan antara skor perubahan nekrosis dan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) yang telah diberikan.

Sebagaimana hasil penelitian pada kelompok perlakuan 1 yang memiliki rerata nilai skor perubahan nekrosis yang lebih banyak dari pada kelompok kontrol negatif yaitu 2. Hal ini menunjukkan bahwa dosis pada kelompok perlakuan 1 belum bisa dikatakan sebagai dosis yang sesuai untuk hepatoprotektif.

Dalam penelitian ini, rerata skor perubahan nekrosis hepar mencit (*Mus musculus*) pada kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3 hasilnya sama dengan kelompok kontrol. Hal ini dapat dimungkinkan bahwa pada saat pengamatan preparat histologi sel hepar, sel tersebut mengalami nekrosis hanya saja dalam jumlah yang sedikit atau tidak merusak hampir seluruh hepar karena sistem imun tubuh menetralisir kerusakan yang terjadi (Peter dkk, 2007), karena waktu yang dibuthkan oleh sel imun dalam tubuh untk memperbaiki kerusakan pada jaringan tubuh adalah sekitar 3-5 hari (Dahlan, 2017).

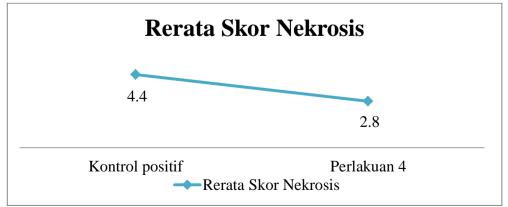
Sel hepar akan mengalami nekrosis dan kerusakan lain yang terjadi dalam jumlah yang banyak apabila terdapat induksi dari zat lain dari luar tubuh yang dapat membahayakan sel hepar dan diinduksi dalam jumlah yang berlebihan (Peter dkk, 2007). Sedangkan waktu yang diperlukan oleh suatu zat toksik seperti paracetamol untuk bisa menyebabkan kerusakan atau nekrosis dalam jumlah besar adalah sekitar 1-5 hari (Hudyarisandi, 2016).

Pada penelitian ini rerata perubahan skor nekrosis pada kelompok kontrol negatif dalah 1,6 yang mewakili bahwa tidak terjadi nekrosis dan atau nekrosis

< 5 % dari seluruh lapangan pandang (LP). Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebagai berikut: penelitian dari Muhammed dkk (2007) menunjukkan bahwa rerata perubahan skor nekrosis pada penelitiannya adalah 1,3. Pada penelitian Irene (2012) menunjukkan bahwa rerata perubahan skor nekrosis pada penelitiannya adalah 1,3.

Sedangkan pada penelitian Engy (2011) menunjukkan bahwa rerata perubahan skor nekrosis pada penelitiannya adalah 1,05. Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa hepar mencit (*Mus musculus*) pada beberapa penelitian berikut sudah mengalami banyak nekrosis sel. Sedangkan kelompok perlakuan dari kelompok pre eksperimen yang akan dipakai sebagai kelompok eksperimen pada kelompok perlakuan 4 adalah kelompok perlakuan 3 karena menurut hasil pemeriksaan histopatologi berupa kerusakan degenerasi, nekrosis, inflamasi, dan fibrosis dengan metode skoring (lampiran 1) didapatkan rerata skor kerusakan yang paling sedikit terjadi kerusakan adalah kelompok perlakuan 3 yaitu sebesar 4,8.

Sedangkan untuk 15 hari kedua yaitu kelompok eksperimen, Hasil pengamatan skor perubahan nekrosis dapat dilihat pada grafik 5.2 dibawah ini.



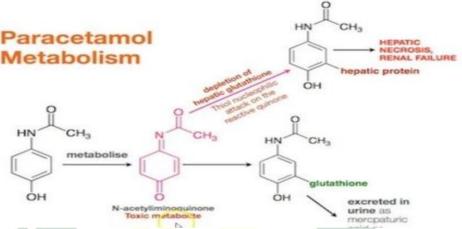
Gambar 5.2. Grafik rerata skor perubahan nekrosis pada kelompok eksperimen.

Hasil uji Chi-square menunjukkan bahwa nilai α pada kelompok eksperimen ini sebesar 0,197 dimana $\alpha > 0,05$. Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa H0 diterima yaitu tidak terdapat perbedaan pada skor perubahan nekrosis, paracetamol, dan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) yang telah diberikan.

Pada penelitian ini dosis paracetamol yang berikan kepada mencit (*Mus musculus*) sebanyak 0,04732 gram. Dosis ini sesuai dengan konversi dosis pada manusia ke mencit (*Mus musculus*), dosis toksik paracetamol sebanyak 15 gram. Hal ini sesuai dengan penelitian Sinuraya (2011) bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok paracetamol dan kelompok perlakuan. Tetapi hal tersebut bertentangan dengan penelitian ini, dalam penelitian ini dosis 15 gram masih belum mendapat hasil yang signifikan dan bermakna. Hal ini sejalan dengan penelitian dari Anurag dkk (2010) yang menunjukkan bahwa diantara perbandingan hasil dosis paracetamol toksik yang paling bermakna terdapat pada dosis 66 gram. Hal ini juga sejalan dengan penelitian dari Bai dkk (2012) yang menunjukkan bahwa perbandingan hasil dosis paracetamol toksis yang paling bermakna terdapat pada dosis 50 gram.

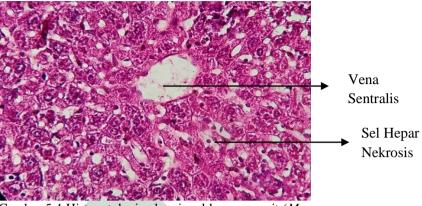
Mekanisme terbentuknya sel nekrosis setelah pemberian parasetamol berkaitan erat dengan fungsi hati. Parasetamol membentuk suatu gugus radikal bebas yang mempengaruhi lipid membran retikulum endoplasma sehingga menyebabkan perubahan morfologi dari membran retikulum endoplasma. Enzim-enzim retikulum endoplasma akan kehilangan aktivitas katalitiknya.

Tidak dapat mensintesis protein dan selanjutnya konjugasi lipid dengan protein (lipoprotein) tidak dapat dikeluarkan dari hati ke dalam darah (Yuwono, 2010).



Gambar 5.3 Mekanisme paracetamol didalam tubuh (Apriliana, 2010).

Nekrosis akibat interaksi antara radikal bebas hasil biotransformasi parasetamol dan asam lemak tidak jenuh penyusun membran sel membentuk peroksida organik yang tidak stabil. Peroksida ini selanjutnya akan mudah pecah menjadi radikal bebas baru yang dapat memecah penyusunan membran sel selanjutnya (Yuwono, 2010). Sedangkan waktu yang diperlukan suatu peroksida lipid untuk dapat memecah penyusunan membran sel tergantung dari beberapa faktor seperti jenis radikal bebas, kecepatan rangkaian reaksi, dan jumlah antioksidan endogen yang dapat memutus rantai (Girotti, 2007). Pemberian paracetamol pada penelitian ini termasuk kedalam jenis toksisitas kronik karena penelitian ini ntuk menentukan organ sasaran dari obat tersebut bekerja (Fauzi, 2013), dan dari segi waktu termasuk kedalam toksisitas akut karena waktu toksisitas akut mulai dari 24 jam.



Gambar 5.4 Histopatologi nekrosis sel hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi paracetamol (Pewarna HE; Perbesaran 400x) (Doc. pribadi)

Meskipun menurut uji diatas yang memiliki kesimpulan bahwa tidak terdapat pengaruh antara skor perubahan nekrosis, paracetamol, dan dan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) yang telah diberikan, tetapi pada grafik 5.2 menunjukkan terdapat penurunan pada rerata skor perubahan nekrosis yaitu dari angka rerata 4,4 menjadi 2.8. Hal tersebut disebabkan karena terdapatnya senyawa tanin yang dominan berada didalam ekstrak buah kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) tersebut.

Kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) mempunyai kandungan senyawa antioksidan. Cara kerja senyawa antioksidan adalah bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil. Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Mekanisme kerja antioksidan ada dua yaitu sebagai donor atom hidrogen seingga radikal bebas menjadi lebih stabil dan yang kedua yaitu untuk memperlambat laju autooksidasi (Philips dkk, 2010).

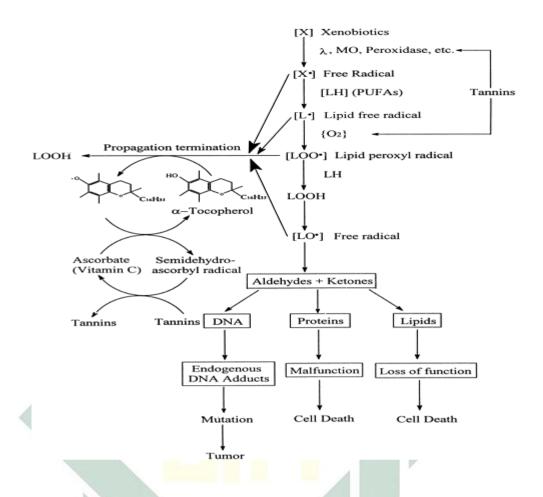
Gambar 5.5. Skema mekanisme kerja antioksidan dalam donor atom hidrogen (Apak dkk, 2001)

AH +
$$O_2$$
 \longrightarrow A' + HOO'AH + ROOH

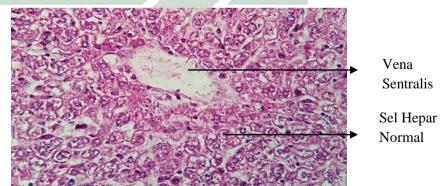
RO' + $H_2O + A'$

Gambar 5.6. Skema mekanisme kerja antioksidan dalam memperlambat laju autooksidasi (Gordon, 2001)

Senyawa tanin merupakan termasuk kedalam komponen fenolik yang bertindak sebagai terminator dari radikal bebas dan sebagai pengeklat ion logam redoks aktif yang memungkinkan untuk mengkatalisis reaksi peroksidasi lipid. Antioksidan golongan fenolik ini bergabung dengan oksidasi lipid dan molekul lain akibat donasi atom hidrogen ke senyawa radikal. Senyawa intermediet radikal fenoksil relatif stabil sehingga tidak mampu lagi menginisiasi reaksi radikal selanjutnya (Nzaramba, 2008)



Gambar 5.7 Interaksi tanin dengan radikal bebas (Johnson, 2008).



Gambar 5.8. Histopatologi nekrosis sel hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi paracetamol dan ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) (Pewarna HE; Perbesaran 400x) (Doc. Pribadi)

Selain senyawa tanin, dalam ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) juga terdapat senyawa flavonoid. Senyawa ini yang banyak dikenal sebagai hepatoproteksi dan berkaitan erat dengan pencegahan timbulnya beberapa penyakit seperti penyakit liver (Bandy, 2009). Menurut Midlleton (2007), flavonoid merupakan senyawa aktif yang termasuk dalam jenis intermediet antioksidan yang berperan sebagai antioksidan hidrofilik dan lipofilik. Flavonoid merupakan senyawa yang berperan sebagai antioksidan. Mekanisme antioksidan dari flavonoid adalah menangkap ROS secara langsung, mencegah regenerasi ROS dan secara tidak langsung dapat meningkatkan antivitas antioksidan enzim antioksidan selular.

Flavonoid merupakan senyawa yang paling efektif sebagai scavanger spesies reaktif, misalnya super dioksida, radikal peroksil, dan peroksinitrit dengan cara mentransfer atom H⁺ (Bandy, 2009). Pencegahan terbentuknya ROS oleh flavonoid dilakukan dengan berbagai cara, yaitu menghambat kerja enzim xantin oksidase dan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oksidase, serta mengkelat logam (Fe²⁺ dan Cu²⁺) sehingga dapat mencegah reaksi redoks yang dapat mengahsilkan radikal bebas (Bandy, 2009).

Pada penelitian ini membuktikan bahwa pemberian paracetamol sebanyak 15 gram dapat memberikan pengaruh buruk bagi tubuh diantaranya dapat menyebabkan sel hepar banyak mengalami nekrosis. Pemakaian obat maupun mengkonsumsi vitamin yang berlebihan dan tidak pada ukuran atau dosisnya mampu membahayakan dan menimbulkan penyakit baru pada tubuh. Seperti firman Allah dalam surat Al-Qomar ayat 49 yaitu:

Artinya: Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran (OS: Al-Oomar: 49).

Menurut Quraish Shihab dalam tafsir Al-Misbah, menafsirkan surat Al-Qomar ayat 49 bahwa kata *qadar* pada ayat diatas diperselisihkan oleh para ulama. Dari segi bahasa kata tersebut dapat berarti *kadar tertentu* yang tidak bertambah atau tidak berkurang, atau berarti kuasa. Tetapi karena ayat tersebut berbicara tentang segala sesuatu yang berada dibawah kuasa Allah, maka lebih tepat memahaminya dalam arti *ketentuan dan sistem yang telah ditetapkan terhadap segala sesuatu*. Tidak hanya terbatas pada salah satu aspek saja.

Ayat diatas menunjukkan bahwa segala sesuatuyang ada di muka bumi ini diciptakan Allah SWT menurut ukurannya masing-masing. Hal tersebut telah diatur sedemikian rupa demi kebaikan manusia. Apabila perlakuan dosis paracetamol dikorelasikan dengan surat Al-Qomar ayat 49 ini menerangkan begitu pentingnya dosis dalam pemakaian obat dan vitamin.

Salah satu ayat dalam Al-Quran juga menjelaskan tentang larangan untuk israf atau berlebih lebihan yaitu surat Al-A'raf ayat 31:

Artinya: Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) masjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan (QS. Al-A'raf: 31.

Menurut Al-Maghriby (2011), menyebutkan bahwa Allah menyuruh hambanya supaya berlaku adil dalam segala perkara dan mengambil jalan tengah. Maka dalam ayat ini kita diijinkan untuk makan dan minum dari rizki yang telah Allah ciptakan dengan syarat tidak berlebih-lebihan sedikitpun dalam hal ini.

Menurut Ibnu Katsir وَلاَ تُسْرِفُوْ disini adalah janganlah berlebihan dalam mengharamkan sesuatu yang tidak haram dan janganlah memakan sesuatu yang haram karena yang berhak menentukan halal dan haram adalah Allah.

Quraish Shihab berpendapat bahwa penggalan akhir ayat ini merupakan salah satu prinsip yang diletakkan agama menyangkut kesehatan, dan diakui pula oleh para ilmuwan terlepas apapun pandangan hidup dan agama merekan. Perintah makan dan minum lagi tidak berlebih-lebihanyakni tidak melampaui batas, merupakan tuntutan yang hars disesuaikan oleh kondisi setiap orang karena kadar tertentu yang dinilai cukup untuk seseorang boleh jadi telah dinilai melampaui batas atau belum cukup untuk orang lain. Atas dasar itu kita dapat berkata bahwa penggalan ayat tersebut mengajarkan sikap proporsional dalam makan dan minum.

An-Nasa'i, Ibnu Majah dan Imam Ahmad telah meriwayatkan bahwa Nabi SAW bersabda:

حدثنا عبدالله حدثنى ابى ثنا يزيد بن هرن ثنا همام عن قنادة عن عمرو بن شيب عن ابيه عن جده ان رسول الله صلى الله عليه وسلم قال: كُلُو واشْرَبُوا وَتَصَدَقُوا والْبَسُوا فِي غَيْرٍ مَخِيْلَةِ وَلاَسَرَفِ وَقَالَ يزيد مرة في غَيْرِ اسْرَاف وَلاَ مَخِيْلَة (رواه احمد)

Artinya: "Makanlah, minumlah, dan bersedekahkanlah, pakaian-pakaian tanpa bersikap sombong dan membanggakan diri, tanpa berlebih-lebihan (HR. Imam Ahmad Ibn Hambal)"

Berlebih-lebihan artinya melampaui batas, adapaun batas sendiri menurut al-maghriby (2011) antara lain: batas *Thabi'* ata naluri seperti lapar, kenyang halus dan hilangnya dahaga. Batas ekonomis, yaitu apabila pembelanjaan seseoarang menurut kuran tertentu dari pemasukannya, yakniukuran yang tidak menghabiskan seluruh usahanya. Batas *syara'*, karena pemberi syara' telah mengharamkan beberapa jenis makanan diantaranya bangkai, darah, dan daging babi.

Seseorang yang mengerjakan sesuatu atau menggunakan sesuai dengan sikap tidak wajar dan melebihi batas normal, dapat dikatakan bahwa ia telah bersikap *israf* atau melampaui batas wajar. Dalam A-Qur'an kata *israf* sering digunakan untuk menggambarkan celaan Allah SWT terhadap seseorang yang melakukan perbuatan dengan melebihi batas kewajaran. Sebagai contoh, ketika Allah SWT membolehkan manusia makan dan minum sesuai dengan takarannya dan kemudian diikuti dengan celaan terhadap orang yang makan berlebih-lebihan (fatah, 2009).

Ayat tersebut memerintahkan kepada kita untuk memanfaatkan rizki yang telah Allah berikan kepada kita, salah satunya adalah makan dan minum serta semua yang telah Allah halalkan untuk manusia tanpa berlebih-lebihan. Dalam ayat ini secara tidak langsung melarang kita untuk berlebih-lebihan baik dalam segi makanan atau obat-obatan (Choiriyah, 2017).

Islam merupakan agama yang bertujuan untuk menjaga kesehatan karena kesehatan manusia dapat mengerjakan segala aktivitas kehidupan termasuk dalam beribadah, sehingga menjaga kesehatan merupakan kewajiban bagi semua manusia (Fathir, 2010), sebagaimana dalam sabda Nabi Muhammad SAW:

Artinya: Sesungguhnya badanmu mempunyai hak atas dirimu (Hadist Riwayat Al-Bukhari dari Abdullah bin Amr bin Al-Ash).

Berdasarkan hadist diatas dapat ditarik kesimpulan bahwa manusia memiliki kewajiban untuk menjaga tubuhnya sendiri dari bahan-bahan yang bersifat toksik dan dapat merusak kesehatan tubuhnya, seperti menjaga tubuh dari efek radikal bebas yang dapat merusak berbagai molekul organik dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan tubuh mengalami gangguan kesehatan (Fathir, 2010).

Dari hasil analisis integrasi dapat disajikan sintesa keilmuwan pada tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil analisis integrasi antara kstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dan konsumsi paracetamol berlebihan

The second secon					
No	Ekstrak kurma ruthab (<i>Phoenix</i>	No	Konsumsi paracetamol		
	dactylifera)		berlebihan		
	رُطَب		وَلا تُسْرِفُوْا		
1	Sebagai agen hepatoprotektif	1	Sebagai agen hepatoksik		
2	Mengandung senyawa	2	Paracetamol diaktifkan oleh		
	antioksidan berjenis tanin yang		sitokrom P450		
	dominan didalamnya				
3	Cara kerja senyawa antioksidan	3	Cara kerja dari paracetamol		
	ini dengan 2 cara yaitu sebagai		adalah dengan 2 cara yaitu		
	donor atom hidrogen dan		dengan berikatan kovalen dan		
	memperlambat laju autooksidasi	A	berikatan nirkovalen dengan		
			radikal bebas		
4	Dapat membentuk Tanin	4	Dapat merusak		
	Antioksidan Status (TAS)		makromolekul pada sel hepar		
5	Dapat menurunkan skor rerata	5	Dapat meningkatkan skor		
	nekrosis pada sel hep <mark>ar</mark>		rerata nekrosis pada sel hepar		

Selain itu, dalam penelitian ini juga dapat disimpulkan bahwa ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera*) dapat dijadikan sebagai obat alami dalam menangkal radikal bebas dari paracetamol dibandingkan dengan obat-obatan yang berasal dari bahan kimiawi buatan manusia.

BAB VI PENUTUP

A. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada bab V maka dapat dimabil kesimpulan bahwa: tidak terdapat aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak kurma ruthab (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap sayatan histologi hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi paracetamol.

B. SARAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, maka saran yang telah diberikan adalah perlu uji klinis diawal terhadap hepar mencit (*Mus musculus*) yang akan diberi perlakuan dan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis paracetamol toksik, dilakukan juga perpanjangan hari perlakuan agar memperoleh hasil yang signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen. (2002). A Date that life fruit. Agriculture sains: Tehran, Iran.
- Al-Maghriby. (2011). Antecedents Of Continuance Intentions Toward E-shoping: The Case Of Saudi Arabia. Diakses pada tanggal 1 juli 2018. <etd.repository.ugm.ac.id>
- Al-Shahib dan Najeh. (2003). A comparative study of the performance of soft type date grown in arid environment. *The second International Conference on Date Palms*, 1 (1): 25-27.
- Andarwulan, Nuri., Rachma Purnamasari., Sampurna., Danis Pertiwi. (2013). Pengaruh Sari Buah Kurma (*Phoenix dactylifera*) terhadap Waktu Perdarahan Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aspirin. *Sains Medika*, 5 (1): 20-22.
- Annisya, Rizki. (2011). pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Jamblang (*Syzigium cumini*) terhadap Penurunan Jumlah Sel hati Nekrosis dan Apoptosis pada Tikus (*Rattus novergicus*) Terinduksi Isoniazid. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas sebelas Maret Surakarta.
- Anonim. (2012). Pertumbu<mark>han dan perkembangan</mark> kurma (Phoenix dactylifera). <a href="http://en.actylifera/http://e
-(2013). *Peningkatan penggunaan paracetamol di Indonesia*. http://en.ac.id
- Anurag. (2010). Paracetamol: Mechanism of action, application and safety concern. *Polish Pharmaceutical Society*, 71 (1): 11-23.
- Apriliana. (2010). Paracetamol Toxicity- An Overview. *Emergency Med*, 3 (6): 1-3.
- Arem, Amira., Fatma Ghrairi., Lamia Lahouar., Amira Thouri., Emna Behija Saafi., Amel Ayed., Mouna Zekri., Hanen Ferjani., Zohra Haouas., Abdelfattah Zakhama., Lotfi Achour. (2014). Hepatoprotective activity of date fruit extracts against dichloroacetic acid-induced liver damage in rats. *Journal of functional foods*, 9 (1): 119-130.
- Assirey. (2014). Pengaruh Pemberian Rodamin B terhadap Struktur Histologi Sel Hati Mencit (*Mus musculus*). *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.

- Aswani. (2016). Studi Eksperimen Pelepasan Paracetamol secara Terkendali dari Mirkosfer Kitosan. *Skripsi*. Fakultas Teknik. Program Studi Ekstensi Teknik Kimia. Universitas Indonesia.
- Bai., Vivek Kumar., Achhrish Goel. (2012). Formulation, Evaluation, and Stabilization of Paracetamol Syrup. *International Journal Of Pharma Professional's Research Research Article*, 6 (3): 1252-1255.
- Bandy. (2009). Evaluasi Penggunaan Parasetamol Intravena pada Pasien Anaka Rawat Inap di RSUD Mas Amsyar Kasongan Kalimantan Tengah. Drug Use Evaluation, 1 (2): 422-426
- Choiriyah. (2017). Tannin As Astringent. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 1 (3): 45-49.
- Dahlan. (2017). Pemanfaatan Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman (Tanin dan Saponin) dalam Mengurangi Emisi Metan Ternak Ruminansia. Jurnal Sain Peternakan Indonesia, 11 (2): 89-98.
- Damjanov. I Wayan Andi Yoga Kurniawan1, Ngurah Intan Wiratmini2, Ni Wayan Sudatri. (2010). Gambaran Histologi Hepar Mencit AMBARAN (*Mus musculus* L.) Strain DDW Setalah Pemberian Ekstrak N-Heksana Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) Selama Masa Pra Implantasi dan Pasca Implantasi. Reseach Gate, 1 (1): 1-7.
- (2011). Histologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diberi Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena leucocephala*). *Jurnal Simbiosis*, 2 (2): 226-235.
- Daniel., Nurliana., Sri Estuningsih., Sugito., Dian Masyitha. (2014). Stabilitas Mikrob Usus, Histologi Hati dan Ginjal Mencit Setelah Pemberian Ekstrak *Pliek u* Bumbu Masak Tradisional Aceh. *Jurnal Veteriner*, 15 (3): 370-379.
- Engy. (2011). Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective crosssectional study. *Italian Journal of Pediatric*, 42 (20): 1-6.
- Erdiana, Hawwin Nadhifah. (2009). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Catella asiatica* L.) Dosis Tinggi sebagai Bahan Antiinfertilitas terhadap Kadar Enzim GPT-GOT dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina. *Skripsi*. Jurusan Biologi. Fakultas Sains dan Teknologi. UIN Maulana Malik Ibrahim. Malang.

- Fallahi, M. (2001). Studi Histopatologi Pengaruh Pemberian Enteroksin Enterobacter sakazakii Pada Mencit (*Mus musculus*) Neonatus. *Skripsi*. Fakultas Kedoktera Hewan. Institut Pertanian Bogor.
- Fatah. (2009). Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus (*Rattus novergicus*) Wistar. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Fathir. (2010). Struktur Histologi Hati Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Pemberian Ekstrak Dan Ekor Naga (*Rhapidhophora pinnata* Schott). Jurnal Simbiosis, 5 (2): 43-46.
- Fauzi. (2013). Pengaruh Pemberian Filtrat Tauge Kacang Hijau terhadap Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang terpapar MSG. *Jurnal Lenterabio*, 3(3): 186-191.
- Farooq, S.A., Eltayeb S.A., Al-Hasni E.A. 2001. Date and Date Processing Review. *Food Reviews International*, 27 (1): 101-133.
- Ferrel. Ahri Maulida., Syafruddin Ilyas., Salomo Hutahaean. (2010). Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG). *Jurnal Universitas Sumatera*, 1 (1): 1-6.
- Girotti. (2007). Pengaruh Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Matoa (*Pometia pinnata*) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* secara In vitro. *Jurnal MIPA UNSRAT Online*, 2 (2): 128-132.
- Gordon, Arianto. (2001). Uji Efek Antikanker Ekstrak Etanol Daun Ekor Naga (Epripemnopsis media) pada Mencit Putih Jantan Dengan Metode Micronucleus Assay. Skripsi. Universitas Andalas.
- Guyton dan Hall. (2009). *Buku ajar fisiologi kedokteran*. 12th ed. Elsevier, Singapura.
- Guyton dan John. (2010). Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-tumour activity. *Int J Clin Exp Med*, 7 (3): 483-491.
- Hayati, T. Armansyah TR., Amalia Sutriana., Dwinna Aliza., Henni Vanda., Erdiansyah Rahmi. (2014). Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Kucing kucingan (Acalypha indica L.) pada Tikus Putih (Rattus Novergicus) yang Diinduksi Parasetamol. Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Peternakan, 13 (6): 292-298.

- Hudyrisandi. (2016). Analisis Enzim Alanin Amino Tranferase (ALAT), Aspartat Amino Transferase (ASAT), Urea Darah, dan Histopatologis Hati dan Ginjal Tikus Putih Galur Sprague Dawley Setelah Pemberian Angklak, 20 (1): 1-9.
- Hui. (2006). M. Date Trasure. Agriculture education publication: Tehran, Iran.
- Irene. (2012). Comparison of Antipyritic and Analgesic Effect of Ibuprofen and Acetaminophen- A Prospective Single Blind Study. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3 (12): 345=347.
- Janquire dan Caniero. (2009). Date Fruit Extract Is a Neuroprotective Agent in Diabetic Peripheral Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: AMultimodal Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10 (1): 1-9.
- Johnson. (2008). Acute liver failure caused by Paracetamol toxicity: a case report. *Acta Medica Mediterranea*, 33 (55): 55-58
- Kandun. (2008). *Mammals Spesies of the World Thrid Edition*. <a href="http://en.align.com/http://en.align
- Khasanah, Nur. (2011). Kandungan Buah-Buahan dalam Al-Qur'an: Buah Tin (*Ficus carica L*), Zaitun (*Olea europea L*), Delima (*Punica granatum L*), Anggur (*Vitis vinivera L*), dan Kurma (*Phoenix dactylifera L*) untuk Kesehatan. *Kandungan Buah-buahan Dalam Alqur'an*, 1 (1): 5-29.
- Kiftiyah dan Rosyidah. (2007). Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Cross Mark*, 35 (15): 1-7.
- Klopfleish, Robert. (2013). Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology a systematic review. *BMC Veterinary Research*, 1 (1): 1-6.
- Knodell. (2000). Comparison of three algorithms used to evaluate adverse drug reactions. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 43 (7) 1709-1714.
- Kruger., Ari Satia Nugraha., Ninisita Sri Hadi., dan Rr. Sri Untari Siwi. (2009). Efek Hepatoprotektif Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) pada Hati Mencit (*Mus musculus*) Jantan Galur Swiss induksi dengan CCl4. *Jurnal Natur Indonesia*, 11 (1): 24-30.
- Kumar V, Abbas A.K., and Fauso N. (2009). *Adaptasi Cedera dan Kematian Sel.* Dasar Patologi Penyakit. Jakarta: EGC.

- Lesson. Hanan Helmy Latif., Mona A. Abdalla., Serag Ahmed Farag. (2010). Radio stimulation of phytohormons and bioactive components of coriander seedlings. *Turkish Journal of Biochemistry*, 36 (3): 230-236.
- Manach., Ahmed M.S., Hegazy., Usama A. Fouad. (2014). Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Medicine and Anatomy Research*, 2 (1): 70-79.
- Middleton. (2007). Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. *Hepatology* 1981, 1(5): 431–43.
- Millis, S.E. (2009). Histology for Pathologies, 3rd Ed, *Philadelphia: Lippincott* Williams and Wilkins.
- Morton, J.F. (2000). Fruits of Warm Climates. Florida Fair book. USA.
- Muhammed., Nishina K., Mikawa K., Takao Y., Shiga M., Maekawa N., Obara H. (2007). Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology* 1998, 88 (5): 1300–1309.
- Mustaqni, Ahmad Syamil bin Ahmad. (2002). Keistimewaan kurma dalam Alquran ditinjau dari perspektif ilmu kesehatan. *Skripsi*. Fakultas Ushuludin Universitas Islam Negeri Sultan Syarif Kasim Riau.
- Mustofa, Syazili. (2013). Pengaruh Pemberian Ekstrak Tempe terhadap Fungsi Hati dan Kerusakan Sel Hati Tikus Putih yang Diinduksi Paracetamol. *Juke*, 3 (1): 44-52.
- Najalaksmi dan Narishimham. (2006). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl) terhadap Struktur Histologis Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) setelah Perlakuan dengan Karbon Tetraklorida (CCl4) secara Oral. *Biosmart*, 6 (2): 91-98.
- Nurdiana. (2009). The Effect of 17-Estradiol on Rat Adrenergic Receptor Density and Vascular Smooth Muscle Contractility. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 26 (2): 1-10.
- Nzaramba. (2008). Ischaemic preconditioning modulates the activity of Kupffer cells during in vivo reperfusion injury of rat liver. *Cell Biochem Funct* 2003, 21 (4): 299–305.

- Oktiari, Sri., Cyla Willa Pebriandini., Helmi Arifin. (2010). Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus*) Atlitis (Palinson) terhadap Kerusakan Hati yang diinduksi CCL₄. *Prosiding seminar nasional dan workhop*, 1 (1) 77-84.
- Ozougwu. (2017). Antibodies to Interleukin-12 Abrogate Established Experimental Colitis in Mice. *J Exp Med 1995*, 182(5):1281–1290.
- Parawisastra. (2010). Hubungan Pemberian Kurma (*Phoenix dactylifera*) Varietas Ajwa terhadap Kadar HDL Darah. *Skripsi*. Program Studi Pendidikan Kedokteran. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. Jakarta.
- Pauls., Senior., Bibi R. Yasin., Hassan A. N. El-Fawal., and Shaker A. Mousa. (2012). Date (*Phoenix dactylifera*) Polyphenolics and Other Bioactive Compounds: A Traditional Islamic Remedy's Potential in Prevention of Cell Damage Cancer Therapeutics and Beyond. *International Journal of Molecular Science*, 16 (1): 30075-30090.
- Peter., Helyes Z Szabo A., Nemeth J., Jakab B., Pinter E., Banvolgyi A., Kereskai L., Keri G., Szolcsanyi. (2007). Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. *Arthritis Rheum*, 50 (5): 1677–1685.
- Philips., Ching-Wei Chang., Frederick A. Beland., Wade M. Hines., James C. Fuscoe., Tao Han., and James J. Chen. (2010). Identification and Categorization of Liver Toxicity Markers Induced by a Related Pair of Drugs. *Int. J. Mol. Sci*, 12 (1): 4609-4624.
- Program Studi Biologi. (2018). Pedoman Etik Penanganan Hewan Coba. *Prodi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya*. Surabaya, 1-27.
- Qorriana, Rofiatul., La Choviya Hawa., Rini Yulianingsih. (2015). Aplikasi Pra Perlakuan *Microwave Assisted Extraction* (MAE) Pada Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) Menggunakan Rotary Evaporator (Studi Pada Variasi Suhu dan Waktu Ekstraksi). *Jurnal Bioproses Komoditas Tropis*, 3 (1): 32-38.
- Rahardi, Albertus Septian. (2010). Pengaruh Pemberian Rodamin B terhadapa Struktur Histologi Sel Hati Mencit. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

- Rahayu., Safrina Dyah Hardiningtyas., Sri Purwaningsih., Ekowati Handharyani. (2015). Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-api Putih. *Aktifitas antioksidan dan efek hepatoprotektif JPHPI*, 17 (1): 80-91.
- Rahmani., Ahmad Soni., Sri Widyarti., Aris Soewondo. (2014). Study of Necrosis in the Liver of Formaldehyde and Benzo(α) Pyrene Exposured-Mice. The Journal of Tropical Life Science. 3 (1): 58-62.
- Rosyidah, Nanik Nur dan Kiftiyah. (2007). Efektivitas Pemberian EkstrakKurma Muda terhadap Percepatan kala I Persalinan. *Jurnal Keperawatan dan kebidanan*, 1(1): 114-122.
- Sa'roni. (2012). Pengaruh Pemberian Buah Pepaya (*Carica papaya*) terhadap Kadar Enzim Transminase GOT-GPT dan Gambaran Histologi Hepar Mencit(*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Karbontetraklorida (CCl4). Skripsi. Jurusan Biologi. Fakultas Sains dan Teknologi. UIN Maulana Malik Ibrahim. Malang.
- Saputri, Ni Komang Apriliana Widi. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (Allium ascalonicum L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (Rattus novergicus) yang Diinduksi Aloksan. Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga surabaya.
- Satuhu. (2010). Pengaruh Pemberian Esktrak Biji Kakao (*Theobroma cacao*) terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Paracetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret. Surakarta.
- Shankar., Godson G Akunna., Chia L.Saalu., Oluwaseyi S Ogumodede., Babaunde. (2002). Aqueous Extract of Date Fruit (*Phoenix Dactylifera*) Protects Testis againstmAtrazine-induced Toxicity in Rat. World J Life Sci. and Medical Research, 2 (2): 100-108.
- Senyawa Penangkal Penuaan Dini. (2010). *Mekanisme Antioksidan Menangkal Radikal Bebas*. www.inkes.bontangkota.go.id>
- Shahib. (2009). Toksikopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) pada Pemberian Parasetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Simanjuntak, Lidya., Chairina Sinaga., Fatimah. (2014). Ekstraksi Pigmen Antosianin dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal Teknik Kimia*, 1 (1): 1-5.

- Sinuraya, Albert Krisnayudha. (2011). Pengaruh Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus androgynus*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Kerusakan Histologi Hepar Tikus Putih yang Dipapar Kerusakan Paracetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Struwe, Lena. (2009). Field identification of the 50 most common plant families in temperate regions. The State University of New Jersey. http://www.rci.rutger.edu>
- Sydhu dan Mihara. (2000). Pengaruh Pemberian Ektrak Curcumin Longa dengan Tingkat Toksisitas Parasetamol pada Gaster, Hepar dan Renal Mnecit Jantan Galur Swiss. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 1 (2): 109-119.
- Shihab, Quraish. (2018). *Tafsir Al-Misbah*. Diakses pada tanggal 5 Juli 2018. < <u>Risalahmuslim.id.tafsiralqomarayat49</u>>
- (2018). *Tafsir Al-Misbah*. Diakses pada tanggal 5 Juli 2018. <<u>Risalahmuslim.idtafsirala'rafayat31</u>>
- Vyawahare., Ibrahim Haruna Sani., Nor Hidayah Abu Bakar., Mohd Adzim Khalili Rohin., Ibrahim Suleiman., Maryam Ibrahim Umar., Nasir Mohamad. (2009). *Phoenix dactylifera* Linn as a potential novel antioxidant in treating major opioid toxicity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5 (08): 167-172.
- William, John R., Avin E., Pillay. (2015). Heavy Metals and the Alternate Bearing Effect in the Date Palm (*Phoenix dactylifera*). *Journal of Environmental Protection*, 6 (1): 995-1002.
- Yuwono. (2010). Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol dan Tramadol terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus wistar. *Jurnal Kedokteran Diponggo*, 5 (4): 917-925.