



**EFEK HEPATOPROTEKTOR AIR KELAPA (*Cocos nucifera L.*) DAN
ASAM FOLAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HATI TIKUS WISTAR BETINA HAMIL (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI KARBAMAT**

SKRIPSI

Oleh
Muhammad Rosyid Ridho
NIM 152010101037

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**



**EFEK HEPATOPROTEKTOR AIR KELAPA (*Cocos nucifera L.*) DAN
ASAM FOLAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HATI TIKUS WISTAR BETINA HAMIL (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI KARBAMAT**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh
Muhammad Rosyid Ridho
NIM 152010101037

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2019**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya yang membuat saya tidak pernah berhenti bersyukur dan berharap;
2. Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi teladan bagi saya;
3. Kedua orang tua saya, Bapak Suprpto dan Ibu Tuminar Wiasih sebagai tanda bakti, hormat, dan rasa terimakasih yang tiada terhingga atas kasih sayang, dukungan dan doa yang telah diberikan;
4. Guru-guru saya sejak taman kanak-kanak sampai dengan perguruan tinggi yang telah mendidik dengan penuh kesabaran;
5. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata):” Ya Tuhan kami tiadalah Engkau menciptakan ini sia-sia. Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka .”

(Q.S Al-Imran: 190-191)*)



*) Departemen Agama Republik Indonesia. 2011. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. CV. Pustaka Agung Harapan

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Rosyid Ridho

NIM : 152010101037

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah saya yang berjudul “Efek Hepatoprotektor Air Kelapa (*Cocos nucifera L*) dan Asam Folat terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Betina Hamil (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karbamat” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata pernyataan ini tidak benar.

Jember, 10 Mei 2019

Yang menyatakan,

Muhammad Rosyid Ridho

NIM 152010101037

SKRIPSI

**EFEK HEPATOPROTEKTOR AIR KELAPA (*Cocos nucifera L.*) DAN
ASAM FOLAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
HATI TIKUS WISTAR BETINA HAMIL (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI KARBAMAT**

Oleh
Muhammad Rosyid Ridho
NIM 152010101037

Pembimbing:

Dosen Pembimbing I : Dr. dr Aries Prasetyo, M.Kes.

Dosen Pembimbing II : dr. Hairrudin, M.Kes

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Hepatoprotektor Air Kelapa (*Cocos nucifera L*) dan Asam Folat terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Betina Hamil (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karbamat” ini telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

Hari , Tanggal : Jumat, 10 Mei 2019

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji :

Ketua,

Anggota I,

dr. Rena Normasari, M. Biomed
NIP 198305122008122002

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed
NIP 198212112008122002

Anggota II,

Anggota III,

Dr. dr. Aris Prasetyo, M.Kes
NIP 196902031999031001

dr. Hairrudin, M.Kes
NIP 197510112003121008

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Supangat, M.Kes, Ph. D., Sp. BA.
NIP 197304241999031002

RINGKASAN

Efek Hepatoprotektor Air Kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan Asam Folat terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Betina Hamil (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karbamat; Muhammad Rosyid Ridho, 152010101037; 2019; 85 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Karbamat adalah insektisida dengan mekanisme kerja menghambat enzim *asetilkolinestrase* (AChE). Karbamat berpotensi membahayakan kesehatan manusia karena sifatnya yang sangat mudah diabsorpsi oleh tubuh. Selain itu, sifat lipofilik dari karbamat sangat mempermudah interaksinya dengan membran sel dan menyebabkan gangguan pada sebagian besar organ *visceral* manusia, terutama hati sebagai organ metabolisme berbagai bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh.

Hambatan terhadap AChE akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh sehingga menimbulkan stres oksidatif dan menyebabkan peroksidasi lipid pada sel-sel tubuh, termasuk sel hepatosit pada hati. Penelitian mengenai perubahan aktivitas detoksifikasi pada hati akibat paparan zat xenobiotik selama kehamilan menyebabkan penurunan sitokrom P450 1A2 (CYP1A2), hal tersebut juga akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dan dapat merusak sel hati. Maka dari itu dibutuhkan suatu hepatoprotektor untuk mencegah kerusakan yang lebih parah. Air kelapa menurut penelitian Barlina (2004) memiliki kandungan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas dalam tubuh. Sementara menurut penelitian Roncales *et al.* tahun 2004 asam folat dapat mendorong terjadinya perbaikan morfologi dari sel hati, air kelapa dan asam folat memiliki potensi untuk mencegah terjadinya kerusakan pada hati.

Jenis penelitian ini merupakan *true experimental* dengan rancangan *post test only control group design*. Metode pengambilan sampel yang digunakan yaitu *simple random sampling* dengan jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Federer. Hewan coba penelitian ini menggunakan tikus wistar betina hamil (*Rattus norvegicus*) yang dikelompokkan menjadi 4 kelompok secara acak. Kelompok-kelompok tersebut adalah kelompok kontrol normal (K) yang hanya diberi akuades selama 14 hari, kelompok perlakuan yang diberi karbamat 10 mg/kgBB selama 14 hari (P1), kelompok perlakuan yang diberi karbamat 10 mg/kgBB dan air kelapa secara *ad libitum* yang diberikan selama 14 hari (P2), serta kelompok perlakuan yang diberi karbamat 10 mg/kgBB dan asam folat (P3). Pemberian karbamat dan asam folat dilakukan per oral menggunakan sonde lambung, sementara air kelapa diberikan secara *ad libitum*.

Pada akhir penelitian tikus dikorbankan dan diambil seluruh organ hatinya. Selanjutnya dilakukan pembuatan preparat histologi dari organ hati tersebut dengan pewarnaan HE, kemudian diperiksa menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Data yang didapat berupa nilai skoring histopatologi hati dalam bentuk data rasio. Data rata-rata skoring histopatologi hati dan standar deviasi tiap kelompok ialah kontrol normal (K) $1,0 \pm 0,020$; kelompok perlakuan 1 (P1) $2,8 \pm 0,207$; kelompok perlakuan 2 (P2) $2,8 \pm 0,194$; kelompok perlakuan 3

(P3) $2,6 \pm 0,257$. Hasil skoring histopatologi hati selanjutnya dilakukan analisis data menggunakan *One Way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan minimal pada dua kelompok yang dibandingkan ($p < 0,05$). Hasil uji *Post hoc LSD* menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan dosis karbamat 10 mg/kgBB memiliki gambaran histopatologi yang mengalami kerusakan, terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok K dan P3 ($p < 0,05$), akan tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok P2 ($p=0,826$), hal tersebut menunjukkan pemberian air kelapa tidak terbukti dapat mencegah terjadinya kerusakan sel hati. Pada kelompok P3 terdapat perbedaan signifikan ketika dibandingkan dengan semua kelompok ($p < 0,05$), menunjukkan pemberian asam folat dapat mencegah kerusakan sel hati, dibandingkan dengan perlakuan pemberian air kelapa. Melalui uji analisis data yang dilakukan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa air kelapa (*Cocos nucifera L.*) tidak terbukti dapat mencegah terjadinya kerusakan pada hati tikus yang diinduksi karbamat, sementara pemberian asam folat dapat mencegah kerusakan sel hati, ditinjau dari gambaran histopatologi.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Hepatoprotektor Air Kelapa (*Cocos nucifera L*) dan Asam Folat terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Betina Hamil (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karbamat”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Supangat, M.Kes, Ph. D., Sp. BA. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan mentor teladan di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. Dr. dr. Aries Prasetyo, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Hairrudin, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. dr. Rena Normasari, M. Biomed dan dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed. sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Bapak Suprpto dan Ibu Tuminar Wiasih orang tua tercinta terimakasih atas semua bantuan moril dan materiil yang telah diberikan serta doa dan kasih sayang yang tak terbatas kepada penulis;
5. Kedua adik saya Muhammad Mukhlas Muwaffaq dan Nur Fauziah Kamila yang selalu mencintai, mendoakan, mendukung, dan memberikan semangat dan motivasi kepada penulis;
6. Mbak Lilik Maslian, A.md dan Pak Sumadi, A.md selaku analis Laboratorium Farmakologi dan Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Mbak Lilik selaku analis Laboratorium Patologi Anatomi dan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, serta mas Agus selaku

analisis laboratorium Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, yang telah membantu dalam kelancaran proses penelitian;

7. Rekan kerja saya selama penelitian, Khanif Muflikhatun, Achmad Noval Rilo Pambudi, M. Fikri Udin, Indah Permata Sholicha, Nidya Husna K, Ajeng Eka P.W, Nurul Indah S, dan Mush'ab, terimakasih atas kerjasama dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama penelitian;
8. Sahabat-sahabat saya Firman Herdiana, Mizan Maulana, Eko Dakholal F., M. Fikri Udin, Nizar Fiska Bayu A., Tegar Syaiful Qadar, Ahmad Syaikudin, Ach. Dana Firmanjaya, Rangga Okta S., Cahyo Bagaskoro, dan Miftahul Huda yang telah memberikan semangat untuk cepat menyelesaikan penelitian ini;
9. Keluarga Ashaabul Jannah yang saya cintai karena Allah SWT;
10. Keluarga besar "Coccyx" angkatan 2015 tercinta yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Kedokteran;
11. Keluarga besar Badan Perwakilan Mahasiswa dan *Islamic Medical Student Association* Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
12. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
13. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu.

Penulis mengaharap kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ini dapat bermanfaat.

Jember, 25 Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN SKRIPSI	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Keilmuan	4
1.4.2 Manfaat Aplikatif	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Karbamat	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Sifat Fisik dan Kimia	5
2.1.3 Metabolisme Karbamat	6
2.2 Hati	7
2.2.1 Anatomi Hati	7
2.2.2 Histologi Hati	9
2.2.3 Jejas Pada Hati	10
2.2.4 Pemeriksaan Histopatologi	12
2.2.5 Skoring Histopatologi Hati	15
2.3 Metabolisme Hati pada Kehamilan	16
2.3.1 Fisiologi Kehamilan	16
2.3.2 Metabolisme Hati Ibu Hamil	19
2.4 Air Kelapa	20
2.4.1 Definisi	20
2.4.2 Kandungan	21
2.4.3 Antioksidan Air Kelapa	22
2.5 Asam Folat	22

2.5.1 Definisi	22
2.5.2 Khasiat Asam Folat Pada Hati	23
2.6 Pengaruh Pemberian Air Kelapa dan Asam Folat Terhadap Hepatotoksisitas Karbamat Ibu Hamil	23
2.6.1 Hepatotoksisitas Karbamat	23
2.6.2 Hepatotoksisitas Karbamat Ibu Hamil	27
2.6.3 Pengaruh Pemberian Air Kelapa dan Asam Folat Terhadap Hepatotoksisitas Karbamat Ibu Hamil.....	28
2.7 Kerangka Konsep.....	29
2.8 Hipotesis Penelitian	30
BAB 3 METODE PENELITIAN	31
3.1 Jenis Penelitian	31
3.2 Rancangan Penelitian	31
3.3 Sampel Penelitian	32
3.4 Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.5 Variabel Penelitian.....	33
3.5.1 Variabel Bebas.....	33
3.5.2 Variabel Terikat.....	34
3.5.3 Variabel Terkendali	34
3.6 Definisi Operasional.....	34
3.6.1 Karbamat	34
3.6.2 Air Kelapa.....	34
3.6.3 Asam Folat.....	35
3.6.4 Gambaran Histopatologi Hati	35
3.6.5 Tikus hamil	35
3.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	35
3.7.1 Alat Penelitian	35
3.7.2 Bahan Penelitian	36
3.8 Prosedur Penelitian	36
3.8.1 Uji Kelayakan etik	36
3.8.2 Perawatan dan Perlakuan Hewan Coba	36
3.8.3 Pemeriksaan Histopatologi Hati	37
3.8.4 Pengamatan Preparat Histopatologi Hati.....	38
3.9 Analisis Data	39
3.10 Alur Penelitian.....	40
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Penelitian.....	41
4.1.1 Skoring Histopatologi Hati	41
4.2 Pembahasan	45
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1 Kesimpulan	51
5.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	61

DAFTAR TABEL

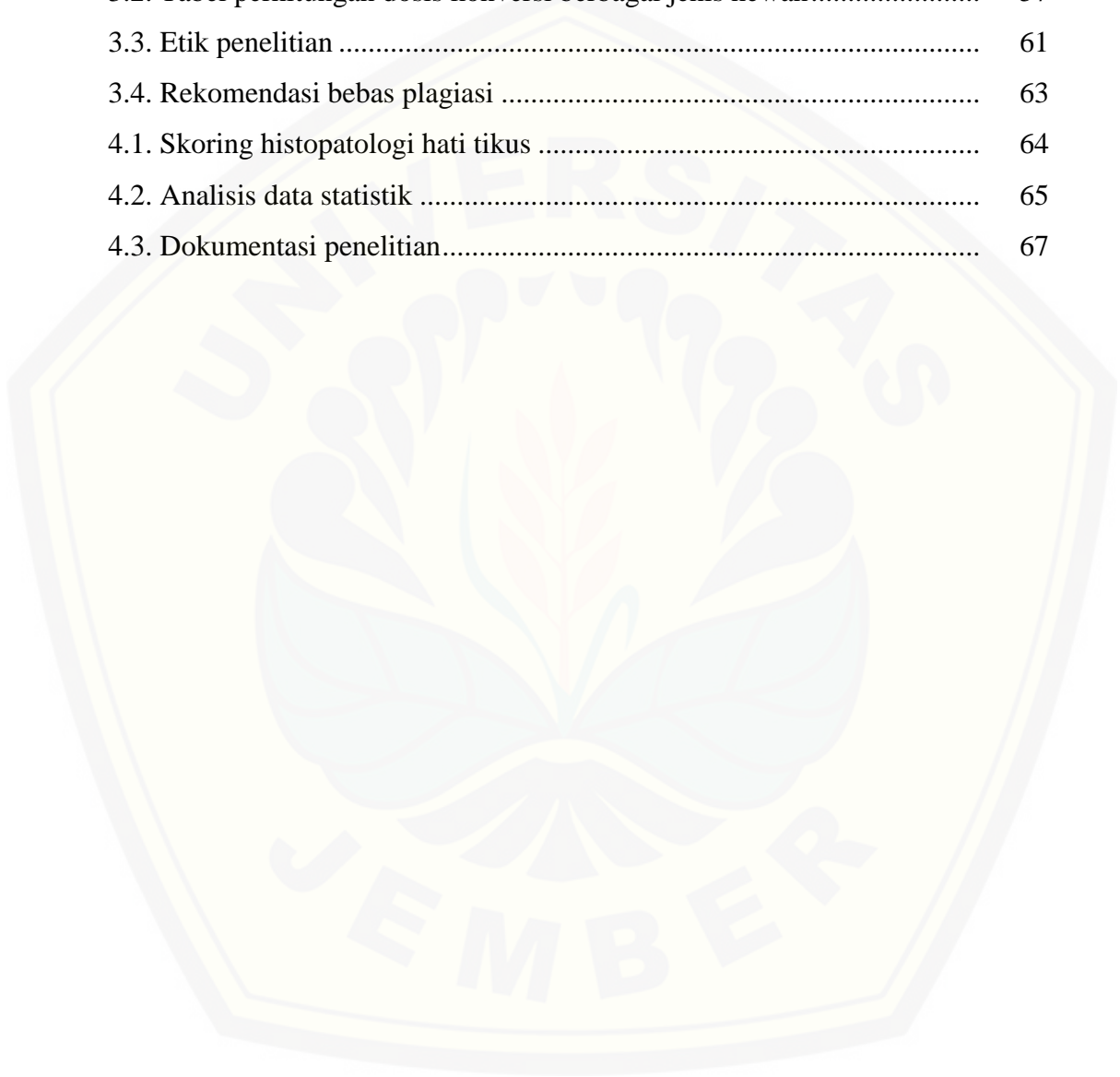
	Halaman
2.1 Klasifikasi manja roenigk	15
3.2 Pembagian kelompok perlakuan	37
3.3 Klasifikasi penilaian yang digunakan	39
4.1 Tabel rata-rata hasil skoring histopatologi hati tikus	42
4.2 Hasil uji normalitas (<i>Shapiro Wilk</i>).....	43
4.3 Hasil uji homogenitas (<i>levene</i>).....	43
4.4 Hasil uji homogenitas (<i>levene</i>) transformasi.....	43
4.5 Hasil uji komparasi <i>One Way Anova</i>	44
4.6 Hasil <i>LSD</i> skoring histopatologi hati tikus	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi hati.....	7
2.2 Pembagian zona hati	9
2.3 Histologi hati.....	10
2.4 Histopatologi hati	12
2.5 Degenerasi hidropis.....	13
2.6 Nekrosis dan apoptosis sel hati	15
2.7 Histopatologi sel hati tikus wistar	16
2.8 Buah kelapa.....	21
2.9 Kandungan air kelapa.....	21
2.10 Makanan yang mengandung asam folat.....	23
2.11 Kerangka konsep.....	29
3.1 Skema rancangan penelitian.....	31
3.2 Skema perlakuan terhadap hewan coba	40
4.1 Gambaran histopatologi hati tikus dengan perbesaran 400x.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1. Tabel dosis karbamat dan asam folat	57
3.2. Tabel perhitungan dosis konversi berbagai jenis hewan.....	57
3.3. Etik penelitian	61
3.4. Rekomendasi bebas plagiasi	63
4.1. Skoring histopatologi hati tikus	64
4.2. Analisis data statistik	65
4.3. Dokumentasi penelitian.....	67



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang memiliki potensi besar dalam bidang agraris. Indonesia memiliki tanah yang subur dan cocok untuk ditanami berbagai jenis tanaman. Pestisida diperlukan petani sebagai upaya meningkatkan produktivitas dan keuntungan hasil pertanian. Penggunaan pestisida secara berlebihan dan tidak terkendali pada lahan pertanian memberikan risiko keracunan pestisida bagi petani (Runia, 2008). Beberapa faktor ketidaktepatan penggunaan pestisida antara lain tingkat pengetahuan, sikap/perilaku pengguna pestisida, penggunaan alat pelindung, serta kurangnya informasi yang berkaitan dengan risiko penggunaan pestisida (Raini, 2007).

Kasus keracunan pestisida yang terjadi di Indonesia pada tahun 2016 sejumlah 771 kasus (BPOM RI). Data tersebut didukung oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010 yang menyatakan bahwa, telah terjadi 1–5 juta kasus keracunan pestisida yang menimpa para petani dan masyarakat daerah sekitar yang menimbulkan kematian sebanyak 220.000 orang setiap tahun, dan telah dilaporkan sekitar 80% merupakan kasus keracunan yang terjadi di negara-negara berkembang (Komisi Pestisida, 2014). Korban paparan pestisida juga dialami oleh ibu-ibu hamil, paparan pestisida pada ibu hamil telah banyak menjadi topik berbagai penelitian (Winnoto *et al.*, 2016), seperti telah dilaporkannya keberadaan metabolit pestisida dalam sampel urin dari wanita hamil (Whyatt *et al.*, 2003) dan laporan biomonitoring data pada wanita hamil dari 2003-2004 menemukan bahwa lebih dari 40% wanita memiliki peningkatan metabolit insektisida (Eskenazi *et al.*, 2004). Paparan pestisida pada ibu hamil dapat menyebabkan kecacatan pada anak dan gangguan pertumbuhan serta perkembangan, selain itu kerusakan organ metabolit seperti hati oleh ibu hamil juga dapat terjadi akibat paparan tersebut. Kerusakan hati akibat paparan tersebut juga tetap perlu menjadi perhatian karena dampaknya akan secara langsung berakibat buruk pada ibu hamil (Winnoto *et al.*, 2016).

Pestisida golongan karbamat adalah pestisida yang sering digunakan di Indonesia (Indraningsih, 2008), setelah dikeluarkannya peraturan tentang pelarangan menggunakan pestisida golongan organoklorin (MENTAN, 2001). Sementara, penggunaan pestisida di negara maju seperti Amerika Serikat mulai melarang penggunaan organofosfat karena toksisitasnya dan beralih menggunakan karbamat (Dyro, 2016), hal tersebut mendorong penggunaan karbamat semakin meningkat. Beberapa jenis pestisida golongan karbamat yang umum digunakan pada lahan sawah irigasi dan tadah hujan antara lain karbaril (SevinTM), karbofuran (FuradanTM dan CuraterTM), *tiodikarb* (LarvinTM) dan *BPMC/Butyl Phenyl-n-Methyl Carbamate* (BassaTM, DharmabasTM dan BaycarbTM) (Jatmiko *et al.*, 1999).

Keracunan karbamat dapat terjadi melalui inhalasi, gastrointestinal (oral) atau kontak kulit, karena karbamat juga bersifat lipofilik maka mudah bagi zat ini menyebar melalui saluran darah ke seluruh tubuh (Gupta, 2014). Karbamat dapat menimbulkan efek toksik melalui hambatan enzim *asetilkolinesterase* (AChE) pada sinapsis syaraf dan *myoneural junctions* yang bersifat reversibel (Holovska *et al.*, 2014). Selain menghambat aktivitas AChE, karbamat juga telah dilaporkan dapat menyebabkan perubahan fungsional dan histologis setelah pajanan jangka panjang dan dosis tinggi pada kulit, mata, hemoepoitik, ginjal, testis, dan hati (Gupta, 2014). Karbamat dapat menghambat AChE sehingga akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh sehingga menimbulkan stres oksidatif dan menyebabkan peroksidasi lipid pada sel-sel tubuh, termasuk sel hepatosit pada hati. Pemeriksaan histopatologi hati dapat mendeteksi kerusakan organ hati akibat paparan bahan kimia (Colovic *et al.*, 2013).

Maka dari itu dibutuhkan suatu hepatoprotektor untuk mencegah kerusakan yang lebih parah. Air kelapa menurut penelitian Barlina (2004) memiliki kandungan antioksidan yang dapat menetralsir radikal bebas dalam tubuh. Sementara menurut penelitian Roncales *et al.* tahun 2004 asam folat dapat mendorong terjadinya perbaikan morfologi dari sel hati, air kelapa dan asam folat memiliki potensi untuk mencegah terjadinya kerusakan pada hati.

Kelapa (*Cocos nucifera L.*) merupakan salah satu tumbuhan yang mudah dijumpai di daerah tropis, terutama Indonesia. Masyarakat seringkali menggunakan air kelapa untuk menangani keracunan akut. Salah satu kandungan dalam air kelapa adalah tanin, yaitu bioenzim yang dapat menjadi zat anti racun, yang dapat menguraikan dan mengeluarkan racun dari tubuh, tanin juga memiliki fungsi sebagai antioksidan yang dapat menangkal terjadinya penumpukan *Reactive oxygen spesies* (ROS) yang dapat merusak jaringan tubuh (Sanctawati, 2016). Asam folat atau dapat disebut juga vitamin B9 sangat penting untuk berbagai fungsi tubuh mulai dari replikasi DNA, perbaikan, dan metilasi (Marsillach, 2007). Vitamin ini memiliki peran penting terutama pada periode pembelahan dan pertumbuhan sel (Rohma, 2015). Asam folat biasa digunakan sebagai obat pada pasien penyakit hati kronis (Buckman, 2006), sebagai dukungan nutrisi, seperti diet modifikasi dan suplemen gizi untuk pasien (Stratton and Smith, 2006).

Pada kasus metabolisme zat kimia beracun pada ibu hamil diketahui terdapat perubahan pada aktivitas detoksifikasi hati, yaitu terjadinya penurunan sitokrom P450 1A2 (CYP1A2), hal tersebut akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh. Mengenai penurunan CYP1A2 pada metabolisme di hati menunjukkan bahwa paparan zat xenobiotik selama kehamilan juga dapat mengakibatkan kerusakan pada hati (Tracy *et al.*, 2005). Setelah mengetahui efek pestisida karbamat dan efek kehamilan pada metabolismenya maka pengujian mengenai fungsi asam folat dan kebiasaan masyarakat menggunakan air kelapa untuk keracunan diperlukan untuk mengetahui efeknya sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi karbamat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang diangkat yakni apakah air kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan asam folat memiliki efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar betina hamil yang diinduksi oleh karbamat?

1.3 Tujuan

Tujuan penelitian ini ialah sebagai berikut:

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini ialah mengetahui efek pemberian air kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan asam folat sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui efek induksi karbamat terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar betina hamil.
- b. Mengetahui efek pemberian air kelapa (*Cocos nucifera L.*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat.
- c. Mengetahui efek pemberian asam folat sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat.

1.4 Manfaat

Adapun manfaat yang dapat diambil dari penelitian ini ialah:

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Dapat menambah wawasan pengetahuan dan dapat digunakan sebagai referensi dalam pengembangan bidang ilmu toksikologi kedokteran.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Dapat dijadikan sebagai sumber informasi bagi masyarakat tentang bahaya toksisitas pestisida golongan karbamat. Dan memberikan wawasan dan informasi tentang manfaat air kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan asam folat sebagai upaya pencegahan terjadinya kerusakan hati akibat paparan pestisida saat bekerja.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

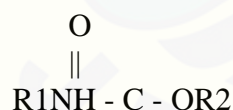
2.1 Karbamat

2.1.1 Definisi

Karbamat merupakan insektisida berspektrum luas yang memiliki cara kerja yang sama seperti insektisida organofosfat yaitu dengan menghambat aktivitas enzim asetilkolinesterase pada sistem saraf, perbedaannya ada pada penghambatan enzim bersifat *irreversible* terjadi pada organofosfat sementara pada karbamat penghambat enzim bersifat bolak-balik *reversible* atau dapat dipulihkan lagi (Hudayya dan Jayanti, 2012). Jenis umum karbamat yang menghasilkan paparan toksik adalah *aldicarb*, *carbofuran*, *carbaryl*, *ethinenocarb*, *fenobucarb*, *oxamyl*, *methomyl*, *pirimicarb*, *propoxur*, dan *trimethacarb* (Silberman dan Taylor, 2018).

2.1.2 Sifat Fisik dan Kimia

Karbamat adalah pestisida yang didasarkan pada asam karbamik (H_2NCOOH) (Djojsumarto, 2008). Karbamat memiliki rumus umum yang ditunjukkan di bawah ini yakni R adalah alkohol, *oxime* atau *phenol* dan R1 adalah hidrogen atau gugus metil. Sedangkan R2 adalah bagian aromatik atau alifatik



Tiga kelas utama pestisida karbamat dikenal (INCHEM, 1986):

- insektisida karbamat; R1 adalah gugus metil;
- herbisida karbamat; R1 adalah bagian aromatik; dan
- karbamat fungisida; R1 adalah bagian benzimidazole.

Secara umum, ester sederhana atau turunan N-tersubstitusi dari asam karbamat adalah senyawa yang tidak stabil, terutama di bawah kondisi alkalin. Karbamat adalah padatan kristalin yang rendah tekanan uap dan kelarutan airnya. Karbamat cukup larut dalam pelarut benzena, toluena, *xilena*, kloroform,

diklorometana, dan 1,2-dikloroetana. Pada umumnya, karbamat tidak larut dalam pelarut organik nonpolar seperti hidrokarbon minyak bumi tetapi sangat larut dalam pelarut polar organik seperti metanol, etanol, aseton, dimetilformamida, (INCHEM, 1986).

2.1.3 Metabolisme Karbamat

Metabolisme karbamat pada dasarnya sama pada tumbuhan, serangga, dan mamalia. Karbamat biasanya mudah diserap melalui kulit, selaput lendir, dan pernapasan, serta saluran pencernaan. Bentuk senyawa metabolit dari karbamat kurang beracun dibandingkan dengan senyawa induknya. Namun, pada kasus-kasus tertentu, bentuk senyawa metabolit karbamat sama beracun atau bahkan lebih beracun dari induk karbamat. Di sebagian besar mamalia, metabolitnya terutama diekskresikan lebih cepat di urin (INCHEM, 1986).

Distribusi karbamat dalam berbagai organ dan jaringan pada mamalia melalui saluran pernafasan atau saluran pencernaan dapat diamati pada beberapa organ yang mengandung residu seperti hati, ginjal, otak, lemak, dan otot. Waktu paruh dalam tikus adalah sekitar 3 - 8 jam. Dari analisis data sebelumnya, tampak ekskresi karbamat melalui urin juga cepat pada manusia, dan dapat dikatakan bahwa metabolisme jalur di manusia sama dengan jalur pada tikus (INCHEM, 1986).

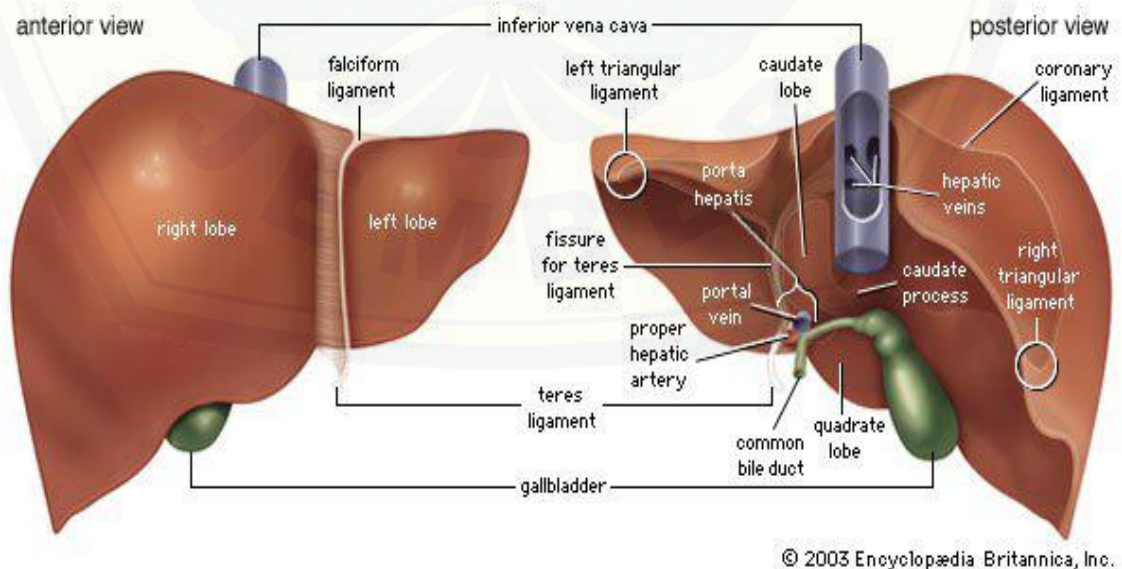
Pestisida karbamat diubah secara metabolik oleh berbagai reaksi kimia menjadi molekul yang lebih larut air. Langkah awal, biasanya bersifat oksidatif, kemudian ditambahkan gugus hidroksil fungsional yang berfungsi sebagai tempat untuk reaksi konjugasi sekunder untuk menghasilkan produk yang dapat diekskresikan melalui urin dan / atau feses. Dalam beberapa kasus, metabolit beroksigen, seperti 5 hidroksipropoksur yang merupakan senyawa metabolit dari karbamat propusur dan 5-hidroksi-carbaryl yang merupakan senyawa metabolit dari karbamat karbaril, diketahui beracun dan memiliki aktivitas antikolinesterase. Hal tersebut membuktikan bahwa tidak diragukan lagi karbamat memiliki efek toksisitas baik senyawa induk maupun senyawa metabolitnya (Black *et al.*, 1973).

Karbamat juga mengalami hidrolisis, yaitu hidrolisis asam karbamat, yang terurai menjadi karbon dioksida (CO₂) dan amina yang sesuai. Mekanisme hidrolisis pada N-methyl dan N-dimetil memiliki perbedaan, N-metil karbamat melewati suatu isosianat sedang, sedangkan dalam hidrolisis N-dimethylcarbamates, produk tambahan dengan ion hidroksil adalah terbentuk menghasilkan alkohol dan N-dimetil tersubstitusi asam. Laju hidrolisis lebih cepat pada mamalia dibandingkan pada tanaman dan serangga (INCHEM, 1986).

2.2 Hati

2.2.1 Anatomi

Hati merupakan salah satu organ terbesar yang berada di dalam tubuh, terhitung sekitar 2% hingga 3% dari berat badan rata-rata (Abdel-Misih dan Blomstoon, 2010), memiliki kontur yang lunak dan terletak di sebelah bawah diafragma pada cavum abdomen regio hipokondrium dekstra hingga regio epigastrium. Terdapat dua lobus anatomi hati yaitu kanan dan kiri (Gambar 2.1). Kemudian terdapat ligamentum falciparum yang memisahkan antara dua lobus pada bagian anterior, sementara pada bagian posterior terdapat ligamentum venosus dan pada inferior terdapat ligamentum teres (Sherlock dan Dooley, 2008).

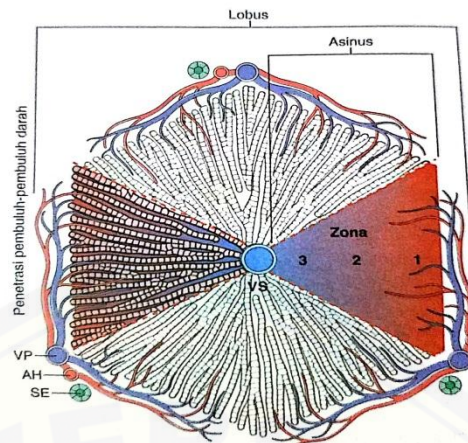


Gambar 2.1 Anatomi hati (Encyclopdia Britannica, 2003)

Hati memiliki sumber perdarahan ganda antara lain berasal dari arteri hepatica yang berisikan darah arterial yang kaya oksigen, sekitar 30% dan vena porta yang mengandung darah venosa berisikan hasil-hasil pencernaan yang diabsorpsi dari traktus gastrointestinalis, sekitar 70% (Tanudjaja dan George, 2008), juga terdapat pembuluh limfe yang berguna mengangkut produk lemak kompleks (Eroschenko, 2013). Hati mendapatkan persarafan dari pleksus hepatica yang merupakan ganglia simpatis dari T7-T10 yang bersinaps di pleksus koeliaca (Sherlock dan Dolly, 2008)

Berbeda dengan hati manusia hati tikus memiliki empat lobus utama yang berhubungan di sebelah belakang. Lobus tengah terbagi oleh *bifurcatio* yang dalam menjadi kanan dan kiri, lobus sebelah kiri tidak terbagi, lobus sebelah kanan dibagi secara horizontal bagian anterior dan posterior, sementara lobus belakang terbagi menjadi dua lobus berbentuk daun berada di sebelah dorsal dan ventral dari esofagus sebelah kurvatura dari lambung. Kandung empedu tidak dimiliki oleh tikus. Kemudian untuk struktur dan komponen hati tikus sama dengan mamalia lainnya yaitu tersusun dari vena sentralis, sinusoid, dan hepatosit (Syahrizal, 2008)

Fisiologi hati dapat dilihat pada pembagian zona yang ada pada lobulus hepaticus, terdapat tiga zona antara lain zona 1,2, dan 3 (Gambar 2.2). Zona 1 merupakan zona aktif atau disebut juga *zone of permanent function*, paling dekat dengan pembuluh darah dan yang akan pertamakali dipengaruhi jika ada perubahan pada darah yang masuk. Zona 2 atau zona intermedia sel-selnya merupakan respons kedua terhadap perubahan dalam darah. Dan zona 3 atau zona pasif adalah sel-sel yang memiliki aktivitas rendah dan hanya akan aktif ketika kebutuhan meningkat (Leeson *et al.*, 2008). Zona 1 memiliki kemampuan untuk melakukan glukoneogenesis sementara zona 3 memiliki kemampuan glikolisis. GSH pada zona 1 lebih tinggi dari pada zona 3 sehingga zona 3 lebih mudah mengalami kerusakan. Sitokrom P₄₅₀ lebih banyak pada zona 3 karena sebagai tempat untuk detoksifikasi beberapa obat seperti fenobarbital, untuk oksigenasi pada zona 1 lebih banyak daripada zona 3 (Sherlock dan Dooley, 2008)

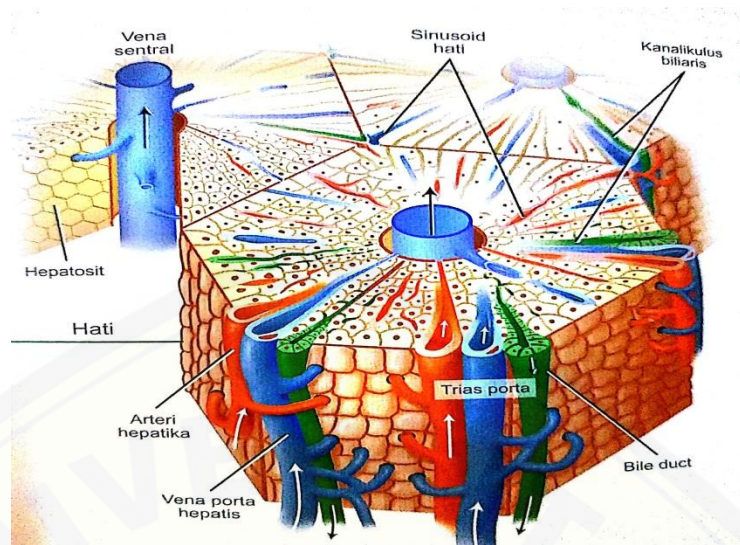


Gambar 2.2 pembagian zona hati (Kumar *et al.*, 2015)

2.2.2 Histologi Hati

Bentuk sediaan histologis hati dapat memperlihatkan unit-unit heksagonal berulang yang disebut sebagai lobulus hepatikus, pada bagian tengah masing-masing lobulus dapat ditemui vena sentral yang dikelilingi oleh lempeng-lempeng sel hepatosit dan juga terdapat sinusoid yang merupakan pembuluh darah ke arah perifer. Pada perifer lobulus juga dapat di temukan kanalis porta atau trias porta yang menjadi tempat cabang-cabang arteri hepatica, vena porta, duktus biliaris, dan pembuluh limfe (Eroschenko, 2013). Gambar histologi hati dapat dilihat pada Gambar 2.3.

Sinusoid hati merupakan saluran darah berkelok-kelok dan melebar yang dilapisi oleh sel endotel berpori dibagian bawah di pisah oleh ruang perisinusoid Disse subendotel yang di dalamnya terdapat mikrovilus masing-masing hepatosit dan berkas serat halus jaringan ikat. Mikrovilus berguna untuk meningkatkan luas permukaan untuk pertukaran metabolit yang terdapat di darah dan hepatosit. Selain memiliki sel endotel sinusoid juga mengandung makrofag yang dinamai sel kupffer yang membentuk bagian dari endotel pelapis, berukuran besar dan menjulur ke keseluruhan lumen sinusoid. Sel yang dapat ditemukan selanjutnya adalah sel stelata hati atau sel ito yang berfungsi sebagai tempat penyimpanan primer untuk lemak dan sebagian besar vitamin A pada tubuh (Eroschenko, 2013)



Gambar 2.3 Histologi hati (Eroschenko, 2013)

Hepatosit juga memproduksi empedu ke dalam saluran-saluran kecil yang disebut kanalis biliaris yang terletak pada masing-masing hepatosit. Kanalikus menyatu di bagian perifer pada trias porta membentuk duktus biliaris.

2.2.3 Jejas pada Hati

Sel memiliki kemampuan adaptif untuk mempertahankan homeostasisnya, kemampuan adaptif yang berlebihan pada sel akan menimbulkan jejas pada sel tersebut, agen terjadinya jejas antara lain adalah defisiensi oksigen, agen infeksius, reaksi imunologi, ketidakseimbangan fisik, agen fisik, paparan bahan kimia, dan defek genetik (Kumar *et al.*, 2015)

Berbagai gangguan metabolik, toksik, mikroba dan sirkulasi dapat merusak hati. Jika sel hati terkena rangsangan patologik yang terus menerus dapat menimbulkan respons yang berbeda, sesuai jenis pajanan dan lama pajanan dari rangsangan patologik tersebut. Dalam bukunya Kumar dkk (2015) menjelaskan terdapat lima respons umum hati ketika mengalami jejas, antara lain yaitu peradangan, degenerasi, nekrosis, fibrosis, dan sirosis, dapat dilihat pada gambar 2.4 histopatologi hati (Kumar *et al.*, 2015).

Respon pertama atau peradangan dapat kemungkinan terjadi terbatas pada saluran porta atau mungkin terbatas ke dalam parenkim. Apabila hepatosit

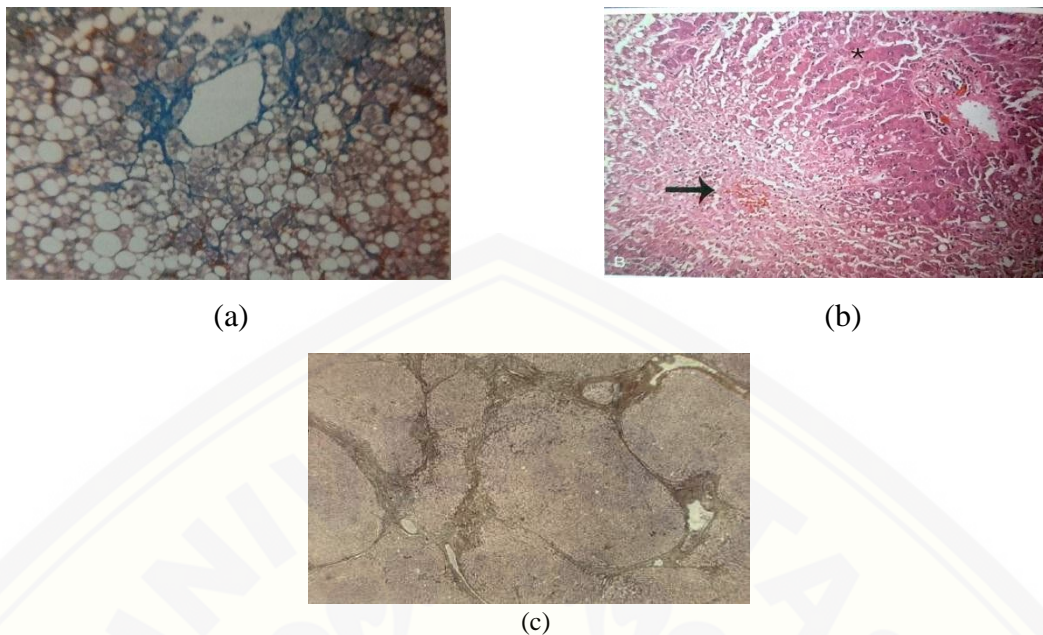
mengalami kerusakan, makrofag akan menelan sel yang mati kemudian membentuk gumpalan sel radang pada parenkim yang normal. Benda asing, organisme, dan berbagai obat dapat memicu reaksi granulomatosa tersebut (Kumar *et al.*, 2015).

Respons kedua atau degenerasi, degenerasi merupakan terjadinya perubahan morfologi dan fungsi yang sifatnya *reversible* atau dapat pulih kembali. Degenerasi lemak atau steatosis hati merupakan salah satu degenerasi yang dapat terjadi pada hati. Steatosis hepatoseluler biasa timbul pada pasien pecandu alkohol. Lemak tertimbuk hingga tahap globulus makrovesikular besar yang jernih, dapat menekan dan menggeser nukleus ke perifer hepatosit. Steatosis hepatoseluler terjadi akibat pengalihan zat normal menjauhi katabolisme dan mengarah pada biosintesis lemak, akibat pembentukan berlebihan nikotinamida adenin dinukleotida, gangguan pembentukan dan sekresi lipoprotein, dan peningkatan katabolisme lemak perifer (Kumar *et al.*, 2015).

Respons ketiga atau nekrosis, nekrosis merupakan kematian sel yang bersifat *irreversible*. Kematian sel yang bersifat toksik atau diperantarai sistem imun yang terjadi melalui apoptosis, hepatositnya memiliki ciri piknosis (inti hiperkromatik dan mengecil), karioreksis (inti pecah) dan kariolisis (inti hilang) (Kumar *et al.*, 2015).

Respons keempat atau fibrosis, terbentuknya jaringan fibrosis adalah sebagai respons terhadap peradangan atau gangguan toksik langsung pada hati. Pengendapan kolagen akan menimbulkan dampak permanen pada pola aliran darah hati. Awalnya fibrosis terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung dalam sinusoid. Untaian dari fibrosa akan menghubungkan regio hati yang disebut *bridging fibrosis* (Kumar *et al.*, 2015).

Sirosis sebagai respons terakhir. Hati memiliki beberapa nodus hepatosit yang sekelilingnya mengalami regenerasi dan dikelilingi oleh jaringan parut yang disebut sirosis. Sirosis merupakan stadium terakhir dari perjalanan penyakit hati (Kumar *et al.*, 2015).



(a) Gambaran histopatologi hati yang memiliki steatosis; (b) Gambaran histopatologi hati yang memiliki nekrosis; (c) Gambaran histopatologi sirosis hati.

Gambar 2.4 Histopatologi hati (Kumar et al., 2015)

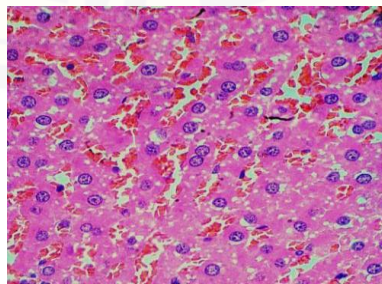
2.2.4 Pemeriksaan Histopatologi Hati

Toksistas obat, xenobiotik, dan stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan sel hati dan dapat menyebabkan kerusakan hepatoseluler, dapat berupa kerusakan reversible yaitu pembengkakan sel (degenerasi hidropik) dan perlemakan (steatosis), dan irreversible yaitu nekrosis sel hati (Kumar *et al.*, 2015). Nekrosis pada sel hati adalah perubahan morfologi yang diakibatkan degradasi progresif dikarenakan enzim-enzim pada sel yang rusak, dapat ditandai oleh perubahan dan dekstruksi nukleus (Kumar *et al.*, 2015). Perubahan tersebut dapat muncul dalam tiga pola antara lain kariolisis tampak terjadi pemudaran kromatin, pola karioeksis terjadi fragmentasi dari nukleus yang piknosis, serta pola piknosis terjadinya penciutan sel dan peningkatan basofilia akibat pepadatan DNA menjadi massa yang solid (Kumar *et al.*, 2015). Secara mikroskopis jaringan nekrosis berwarna kemerahan dan tidak mengambil warna hematoxilina, sering pucat.

Karbon tetraklorida (CCL₄) dapat menyebabkan kematian sel yang terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma, secara morfologik dan dapat terjadi edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dilatasi polisom, dan akumulasi

trigliserida sebagai butiran lemak dalam sel (Kumar *et al.*, 2015). Pada penelitian pada insektisida golongan piretroid ditemukan secara umum menyebabkan terjadinya degenerasi hidropik hati. Degenarasi hidropik merupakan terjadinya peningkatan jumlah air pada sel yang mengakibatkan sitoplasma dan organel sel nampak membengkak dan bervakuola, menurut Jones *et al.* (2007) terdapat faktor yang dapat mengganggu fungsi membran sel untuk melakukan transport aktif ion natrium keluar dari sel yang menyebabkan masuknya air dalam jumlah berlebihan ke dalam sel. Paparan zat toksik mengakibatkan hilangnya pengaturan volume pada bagian-bagian sel. Untuk menjaga keseimbangan lingkungan internalnya, sel harus menggunakan energi metabolik untuk memompa ion natrium keluar dari sel (Price dan Wilson, 2012)

Menurut Underwood (2010) hipoksia dan keracunan bahan kimia adalah penyebab umum terjadinya degenerasi hidropik (Gambar 2.5). Hipoksia akan menginisiasi terjadinya inflamasi pada jaringan, hipoksia yang terus menerus akan menyebabkan infalamasi berlebih pada jaringan sehingga akan menyebabkan kerusakan seperti degenerasi hidropik. Sementara, Keracunan bahan kimia akan menyebabkan gangguan metabolisme sel sebagai pengaruh senyawa toksik ke dalam tubuh. Pada degenerasi hidropik akan terjadi pembengkakan pada retikulum endoplasmik, mitokondria, dan rongga-rongga sel. Secara mikroskopik, dapat terlihat vakuol-vakuol yang jernih tersebar dalam sitoplasma. Terkadang vakuol-vakuol kecil membentuk vakuol besar menyebabkan inti terdesak ke pinggir. Perubahan ini bersifat reversible, jika agen yang menimbulkan cedera dihentikan, sel-sel akan kembali normal (Juhryyah, 2008).

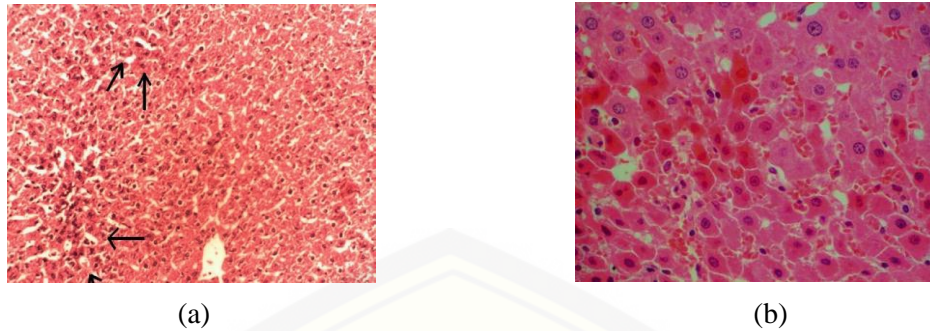


Gambar 2.5 Degenerasi hidropis disertai kongesti hepat pada sinusoid, pasca pemberian insektisida (Juhryyah, 2008)

Jika sel terpapar zat toksik cukup tinggi atau berlangsung terus-menerus, maka sel akan mencapai suatu titik yaitu sel tidak dapat mengkompensasi dan tidak dapat melanjutkan metabolisme perubahan *reversible* hingga akhirnya menjadi *irreversible*, yaitu terjadinya kematian sel. Proses kematian sel dapat secara apoptosis dan nekrosis. Kematian sel secara apoptosis terjadi akibat mekanisme proses aktif yang membutuhkan energi dan sel itu sendiri aktif berpartisipasi dalam proses destruksi, sementara kematian sel secara nekrosis yang terjadi akibat cedera pada sel, prosesnya pasif disintergrasi sel. (Kumar *et al.*, 2015)

Keterbatasan hati dalam mendetoksifikasi bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh, sehingga tidak semua bahan terdetoksifikasi sempurna, tetapi tertimbun di dalam darah dan dapat menimbulkan berbagai kerusakan sel hati, diantaranya antara lain perlemakan sel hati (steatosis), nekrosis hati, dan sirosis (Price dan Wilson, 2015). Steatosis disebabkan oleh radikal bebas yang terbentuk di dalam hati yang menyebabkan peroksidasi lemak dalam membran sel. Ribosom dan retikulum endoplasmik akan dilepaskan oleh Mitokondria yang mengakibatkan distribusi energi yang diperlukan untuk memelihara fungsi dan struktur retikulum endoplasmik terhenti, sintesis protein mengalami penurunan, sel kehilangan daya untuk mengeluarkan trigliserida, dan terjadilah degenerasi perlemakan (Kumar *et al.*, 2015).

Nekrosis pada hati ialah kematian sel oleh bahan toksik, kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma, yang secara morfologik dapat terjadi edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dilatasi polisom, dan akumulasi trigliserida sebagai butiran lemak dalam sel. Kematian sel juga dapat memperlihatkan membengkaknya mitokondria, sitoplasma, hancurnya organel beserta intinya dan pecahnya membran plasma, akan tetapi hati memiliki kapasitas pertumbuhan kembali sehingga terjadinya kematian sel tidak selalu bersifat kritis (Kumar *et al.*, 2015). Nekrosis hati dan apoptosis sel hati dapat dilihat pada Gambar 2.6.



(a) Nekrosis hati (Raj et al., 2010) ; (b) Apoptosis sel hati, pasca pemerian insektisida (Juhryyah, 2008) Gambar 2.6 Nekrosis hati dan apoptosis sel hati

2.2.5 Skoring Histopatologi Hati

Pemeriksaan histopatologi hati dapat dilakukan untuk melihat adanya perubahan pada struktur hati dan derajat kerusakan hati. Pemeriksaan ini penting karena dapat digunakan untuk membantu menegaskan diagnosis lebih akurat, menentukan staging dan grading perubahan struktur hati, dan menentukan terapi yang tepat, serta menentukan prognosis dari penyakit hati (Alswat *et al.*, 2010).

Perubahan mikroskopis sel hati dapat diukur menggunakan suatu sistem skoring yang digunakan untuk mempermudah dalam menghitung perubahan histopatologi yang terjadi. Terdapat beberapa sistem skoring yang dapat digunakan, salahsatunya ialah klasifikasi Manja Roenigk.

Penilaian skoring Manja Roenigk dilakukan dengan cara membaca tiap preparat jaringan hati dalam lima pandangan yaitu keempat sudut dan bagian tengah dari preparat dengan pembesaran 400 kali. Lalu setiap lapangan pandang dihitung 20 hepatosit dan dikalikan dengan skor masing-masing sel, kemudian di cari rata-rata skor untuk setiap sampel (Tamad *et al.*, 2011). Contoh kerusakan sel dalam skoring Manja Roenigk dapat dilihat pada Gambar 2.7. Berikut klasifikasi Manja Roenigk dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Klasifikasi Manja Roenigk

No	Tingkat Kerusakan	Skor
1	Normal	1
2	Degenerasi Parenkimatosa	2
3	Degenerasi Hidropik	3
4	Nekrosis	4

Sumber: Tamad *et al.*, 2011

1) Nilai 1= sel hati normal

Sel tampak bentuk polygonal, sitoplasma merah homogen, dinding sel berbatas tegas.

2) Nilai 2= sel hati degenerasi parenkimetosa

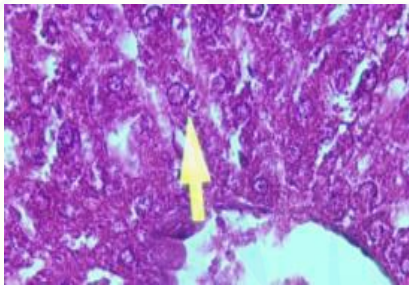
Sel mengalami pembengkakan dan disertai sitoplasma keruh bergranula.

3) Nilai 3= sel hati degenerasi hidropik

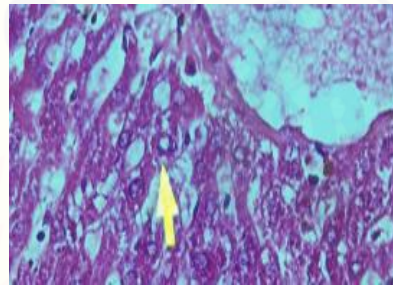
Tampak sel sembab, terdapat akumulasi cairan dan terdapat banyak vakuola.

4) Nilai 4= sel hati nekrosis

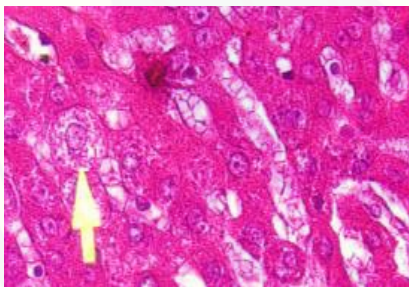
Merupakan kerusakan permanen sel atau kematian sel.



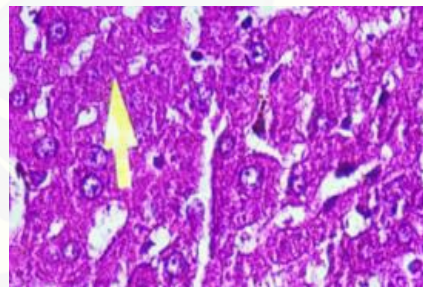
a. Gambaran normal



b. Gambaran degenerasi parenkimetosa



c. Gambaran degenerasi hidropik



d. Gambaran nekrosis

Gambar 2.7 Histopatologi sel hati tikus wistar (Arifuddin dkk, 2016)

2.3 Metabolisme Hati pada Kehamilan

2.3.1 Fisiologi Kehamilan

Kehamilan ialah pertumbuhan dan perkembangan janin di dalam intrauterin yang dimulai sejak konsepsi dan berakhir sampai permulaan persalinan. Perubahan baik secara anatomi, fisiologi, dan kehamilan akan terjadi

selama kehamilan. Adanya perubahan tersebut akan mempengaruhi kebutuhan gizi ibu hamil yang bertujuan untuk memaksimalkan pertumbuhan dan perkembangan janin. Berikut ini beberapa perubahan yang terjadi pada ibu hamil yang secara langsung ataupun tidak langsung akan mempengaruhi kebutuhan gizi ibu (Sulistyoningsih, 2011):

a. Sistem Endrokin

Menghasilkan berbagai hormon yang penting untuk kesinambungan kehamilan itu sendiri telah menjadi tugas plasenta. Plasenta akan menghasilkan hormon yang terdiri dari *human chorionic gonadotropin* (hCG), *human plasental lactogen* (hPL), *human chorionic thyroptropin*, estrogen, progesteron. Peningkatan produksi estrogen akan mempengaruhi pembesaran uterus, buah dada, dan organ genital, retensi cairan yang menyebabkan penambahan natrium, perubahan deposisi lemak, relaksasi persendian, penurunan produksi HCl dan pepsin lambung serta berpengaruh pada fungsi kelenjar tiroid serta mengganggu metabolisme asam folat. Hormon progesteron akan memacu pertumbuhan endometrium, penumpukan sel lemak, retensi natrium, menurunkan motilitas saluran cerna dan tonus otot dan menurunkan kontraksi rahim. Kelenjar endokrin seperti kelenjar hipofise dan tiroid membesar sedikit, basal metabolisme meningkat. Paratiroid membesar sehingga akan meningkatkan kebutuhan kalsium dan vitamin D (Sulistyoningsih, 2011).

b. Saluran pencernaan

Penambahan hormon estrogen menyebabkan sekresi air ludah bertambah dan sifatnya menjadi lebih asam. Hal ini relatif sering menimbulkan kerusakan gigi (berlubang) sewaktu hamil. Ibu hamil juga mengalami perubahan metabolisme glukosa untuk menjamin kebutuhan glukosa untuk janin. Keadaan ini berpotensi mengakibatkan terjadinya diabetes kehamilan. *Human plasental lactogen* (hPL) menyebabkan terjadinya lipolisis serta meningkatkan kadar asam lemak bebas di dalam plasma untuk penyiapan sumber energi pengganti bagi ibu. Hormon ini juga mengganggu kerja insulin, sehingga kebutuhan insulin akan meningkat. Ibu hamil yang tidak mampu memenuhi kebutuhan insulin yang

meningkat tersebut akan menyebabkan ibu mengalami kehamilan. Peningkatan hormon progesteron mengakibatkan motilitas saluran cerna berkurang dan transit makanan menjadi lebih panjang sehingga lebih banyak air terserap sehingga terjadi sembelit atau konstipasi (Sulistyoningsih, 2011).

c. Ginjal dan saluran kemih

Terdapat perubahan fungsi ginjal yang diakibatkan oleh *Adreno corticotropic hormon* (ACTH), *Anti diuretic hormon* (ADH), kortisol, dan aldosteron. Piala ginjal melebar sampai 60 cc, sedangkan bila tidak hamil 10 cc. Panjang dan berat ginjal bertambah 1-1,5 cm. *Glomerular filtration rate* (GFR) meningkat sampai 50%. Aliran plasma ginjal meningkat sampai 25- 50%. Peningkatan GFR terkadang tidak dibarengi dengan kemampuan tubulus menyerap glukosa yang tersaring sehingga mengakibatkan glukosuria. Hal ini harus dipantau untuk mendeteksi adanya tanda awal dari diabetes kehamilan (Sulistyoningsih, 2011).

d. Sistem kardiovaskular

Pembesaran uterus akan menekan pembuluh darah panggul dan paha sehingga aliran darah balik akan terganggu dan darah akan mengumpul pada tungkai bawah, pada posisi tidur uterus akan menekan vena cava sehingga akan mengurangi suplai darah ke atrium. Dampaknya adalah terjadi hipotensi. Perubahan yang nampak mencolok adalah kenaikan volume plasma sampai dengan 50% dengan diikuti peningkatan hemoglobin sampai dengan 20% yang meningkat pada trimester II dan mencapai puncaknya pada pertengahan trimester ke II. Kadar hemoglobin dan besi menurun oleh karena adanya hemodilusi (Sulistyoningsih, 2011).

e. Hati

Alkaline fosfatase serum meningkat dua kali lipat hal ini diduga akibat penambahan isoenzim alkaline fosfatase plasenta. Kadar albumin menurun lebih banyak dari pada globulin. Sehingga rasio albumin globulin juga menurun tajam. Waktu pengosongan cairan empedu lebih pendek, cairan lebih kental dan terkadang terjadi statis sehingga berisiko terjadi batu empedu (Sulistyoningsih, 2011).

2.3.2 Metabolisme Hati Ibu Hamil

Fungsi hati selama kehamilan normal dapat dikatakan tidak memiliki perubahan, karena pengaruh kenaikan kadar estrogen, *spider naevi*, dan eritema palmaris dapat ditemukan kira-kira 60% pada wanita hamil normal, kebanyakan pada wanita berkulit putih dan sedikit pada kulit berwarna dan menghilang dalam waktu 4-6 minggu setelah melahirkan (Sherlock, 1981). Selama kehamilan kadar bilirubin serum biasanya normal, kecuali pada sebagian kecil akan mengalami peningkatan ringan, tetapi dengan kadar total kurang dari 2 mg%, hal ini mungkin karena peningkatan metabolisme hemoglobin (Dotivas *et al*, 1983). Enzim fosfatase alkali dalam serum kadarnya akan meningkat secara lambat sampai bulan ke tujuh kehamilan dan akan naik lebih cepat serta mencapai puncaknya pada bulan ke sembilan, tetapi kadarnya jarang melebihi dua kali batas atas normal; peningkatan ini disebabkan karena produksi sinsisiotrofoblast di plasenta. Kadar enzim ini akan kembali normal setelah 2-8 minggu post partum (Dotivas *et al*, 1983).

Kehamilan pada manusia diketahui dapat menyebabkan sejumlah perubahan fisiologis yang dapat mengubah metabolisme obat dan racun, termasuk perubahan yang meningkatkan penyerapan dan menurunkan kadar protein plasma (Selevan, *et. al.*, 2000). Kadar protein total dalam serum jarang turun sampai 6 mg%, perubahan ini disebabkan penurunan relatif kadar albumin serum akibat peningkatan volume plasma (dilusi) selama kehamilan, globulin dalam serum akan meningkat demikian juga fibrinogen. Dengan pemeriksaan elektroforesis, tampak globulin dalam alfa dan beta meningkat, sedangkan globulin gama sedikit menurun (Sherlock, 1981). Kolesterol total serum kadarnya meningkat sejak bulan ke empat kehamilan, mencapai puncaknya sekitar 250 mg% pada bulan ke delapan, tetapi jarang melebihi 400 mg% (4). Pada sebagian kecil wanita hamil ekskresi bromsulphalein (BSP) dapat sedikit terganggu pada trimester ketiga, yang akan cepat normal kembali pada awal masa nifas (Sherlock, 1981).

Pemeriksaan biopsi hati pada wanita hamil yang normal tidak menunjukkan kelainan histologik, atau kadang-kadang hanya tampak perubahan minimal yang tidak spesifik berupa perbedaan ukuran hepatosit, bertambah besarnya inti,

infiltrasi ringan limfosit pada daerah portal serta peningkatan retikulum endoplasmik. Aliran darah ke hati biasanya juga tidak mengalami perubahan yang berarti (Sherlock, 1981).

2.4 Air Kelapa

2.4.1 Definisi

Kelapa (*Cocos nucifera L*) merupakan jenis tumbuhan dari suku aren-arenan atau *Areaceae* adalah anggota tunggal marga *Cocos*, dapat dilihat pada Gambar 2.5. Kelapa dapat dimanfaatkan hampir semua bagiannya oleh manusia sehingga dianggap sebagai tumbuhan serba guna dan *zero waste*. Terdapat dua varietas yang memiliki perbedaan nyata yaitu varietas genjah dan varietas dalam (Setyamidjaja, 1994). Adapun klasifikasi taksonomi dari kelapa adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Sub Kingdom	: <i>Viridiplantae</i>
Infra Kingdom	: <i>Streptophyta</i>
Super Divisi	: <i>Embryophyta</i>
Divisi	: <i>Tracheophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Super Ordo	: <i>Lilianaes</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Famili	: <i>Aracaceae</i>
Genus	: <i>Cocos L</i>
Spesies	: <i>Cocos nucifera L</i> (Materi Pertanian, 2015)

Air kelapa merupakan cairan endosperma, dibentuk dalam jumlah sedikit pada bulan ketiga perkembangan biji dan mencapai jumlah tertinggi pada bulan ke delapan dan menurun setelah biji telah matang (Duerte *et al.*, 2002). Gambar buah kelapa dapat dilihat pada gambar 2.8.



Gambar 2.8 Buah kelapa (Barlina, 2004)

2.3.2 Kandungan air kelapa

Air kelapa memiliki rasa yang manis dengan kandungan total gula 5,6%. Selain adanya kandungan makro dan mikromineral air kelapa juga memiliki kandungan vitamin dan protein meskipun dalam jumlah yang kecil. Kandungan protein pada air kelapa muda hanya 0,1%, tetapi ARG(12,75%), ALA(2,41%), CYS(1,17%), dan SER(0,91%) keempat jenis asam amino ini kandungannya lebih tinggi dibandingkan pada protein pada susu sapi (Barlina, 2004). Dari 12 asam amino yang terdapat pada air kelapa, tujuh diantaranya adalah esensial, antara lain: ARG, LEU, LYS, TYR, HIS, PHE, dan CYS. Nilai gizi pada air buah kelapa, terutama mineral memiliki komposisi tertinggi pada umur 8 bulan dan mineral K merupakan yang tertinggi. Berikut komposisi dari air kelapa dapat dilihat pada gambar 2.9

Komposisi	Jumlah	Komposisi	Jumlah
Kalori	17,4 kkal ⁽²⁾	<i>Kadar mineral: ¹⁾</i>	
Kadar air	95,5 % ²⁾	1. Nitrogen (N)	432 mg/l
Kadar lemak	< 0,1 % ²⁾	2. Fosfor (P)	186 mg/l
Kadar protein	0,1 % ²⁾	3. Kalium (K)	7300 mg/l
Kadar abu	0,4 % ²⁾	4. Kalsium (Ca)	994 mg/l
Kadar karbohidrat	4,0% ²⁾	5. Magnesium (Mg)	262 mg/l
Kadar gula total	5,6 % ¹⁾	6. Chlorida (Cl)	1830 mg/l ²⁾
Kadar gula reduksi	5,4 % ¹⁾	7. Sulfur (S)	35.40 ppm
		8. Besi (Fe)	11.54 ppm
		9. Mangan (Mn)	49 ppm
<i>Jenis asam amino³⁾ :</i>		10. Seng (Zn)	18 ppm
1. Glutamat (GLU)	14,50 %	11. Tembaga (Cu)	0.80 ppm
2. Arginin (ARG)	12,75%	<i>Jenis vitamin²⁾ :</i>	
3. Leusin (LEU)	4,18%	Vitamin C	2.2-3.4 mg/100 ml
4. Lisin (LYS)	4,51%	Vitamin B Kompleks :	
5. Prolin (PRO)	4,12%	1. Asam nikotinat	64 ug/100 ml
6. Aspartam (ASP)	3,60%	2. Asam pantotenat	52 ug/100 ml
7. Tirosin (TYR)	2,83%	3. Biotin	2 ug/100 ml
8. Alanin (ALA)	2,41%	4. Vitamin B2	<0.01 ug/100 ml
9. Histidin (HIS)	2,05%	5. Asam folat	0.3 ug/100 ml
10. Fenilalanin (PHE)	1,23%	6. Vitamin B1	Sedikit
11. Serin (SER)	0,91%	7. Piridoksin	Sedikit
12. Sistein (CYS)	1,17%		

Gambar 2.9 Kandungan air kelapa (Barlina, 2004)

2.4.3 Antioksidan Air Kelapa

Air kelapa mengandung tanin yang merupakan enzim bioaktif zat antiracun, air kelapa memiliki kemampuan menguraikan dan mengeluarkan racun dari dalam tubuh. Tanin adalah senyawa aktif metabolit sekunder yang di ketahui mempunyai beberapa khasiat antara lain sebagai astrigen, antidiare, antibakteri, dan antioksidan. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin terhidrolisis dan tanin terkondensasi (Santcawati *et al.*, 2016). Sifat astrigen pada tanin dapat melapisi mukosa usus dan menciutkan selaput lendir usus, misalnya asam samak, sebagai penyerap racun (antidotum) dan dapat menggumpalkan protein (Lestari, 2014). Dalam berbagai penelitian telah terbukti bahwa tanin dapat memetabolisme beberapa senyawa ROS seperti NO, O₂⁻, H₂O₂, dan HO (Ho *et al.*, 1999; Metodiewa *et al.*, 1999; Goncalves *et al.*, 2005).

2.4 Asam Folat

2.4.1 Definisi

Asam folat (*folic acid, folate, folacin, vitamin B9, vitamin B₁₁, pteroyl-L-glutamic acid, pteroyl-L-glutamate, pteroylmonoglutamic acid*) merupakan salah satu unsur penting dalam sintesis *deoxyribo nucleic acid* (DNA). Unsur ini dibutuhkan sebagai koenzim dalam sintesis pirimidin. Kebutuhan akan asam folat meningkat pada saat terjadi peningkatan pembentukan sel seperti pada kehamilan, keganasan, dan bayi prematur (Tangkilisan dan Rumbajan, 2002). Asam folat merupakan senyawa induk dari kumpulan senyawa yang umum disebut folat. Molekul asam folat tersusun oleh tiga gugus antara lain pteridin, merupakan cincin yang mengandung atom nitrogen, cincin *Psoriasis Amino Benzoic Acid* (PABA) dan asam glutamat (McKenzie, 1996). Tubuh manusia tidak mampu mensintesis struktur folat sehingga membutuhkan asupan dari makanan (Hoffbrand dan Pettit, 1999). Makanan dengan kandungan asam folat seperti pada gambar 2.10 yaitu sayuran hijau, buah-buahan kering, kacang-kacangan, roti, sereal yang komposisinya merupakan produk biji-bijian (Settaluri *et al.*, 2009)



Gambar 2.10 Makanan yang mengandung asam folat (Settaluri *et al.*, 2009)

2.4.2 Khasiat Asam Folat pada Hati

Fortifikasi makanan atau dapat disebut pengayaan adalah proses penambahan mikronutrien (vitamin dan unsur renik spesial). fortifikasi asam folat sejak 1998 digunakan oleh Amerika Serikat untuk mencegah terjadinya *neural tube defects* dan asosiasi potensial dengan penurunan risiko penyakit vaskular, dan kanker. Begitu juga di negara-negara maju seperti Kanada dan Chile (Roncales *et al.*, 2004). Beberapa peneliti memiliki kekhawatiran karena data terakhir ditemukan bahwa dosis tinggi asam folat memiliki dampak negatif pada organ-organ metabolisnya. Roncales *et al.* (2004) melakukan penelitian menggunakan asam folat untuk melihat efek pemberiannya terhadap tikus yang telah mengalami proses penuaan pada hatinya dibandingkan dengan tikus kontrol. Hasilnya pada tikus kontrol memiliki jumlah hepatosit yang lebih rendah 17% dibanding tikus yang diberi asupan asam folat. Asam folat cenderung meningkatkan pembelahan hepatosit dan memperbaiki morfologi hati. Penggunaan dosis asam folat yang seimbang menjadi anjuran sebagai suplemen untuk berbagai penyakit khususnya penyakit pada hati (Guan dan He, 2013).

2.6 Pengaruh Pemberian Air Kelapa Hijau dan Asam Folat Terhadap Hepatotoksisitas Karbamat

2.6.1 Hepatotoksisitas Karbamat

Hati memainkan peran kunci dalam biotransformasi karbamat dan ekskresinya, metabolisme atau hasil biotransformasi tidak selalu menghasilkan senyawa yang berkurang pengaruh racunnya akibat hasil degradasi yang terjadi,

rasio berbagai metabolit dan produk degradasi sangat bervariasi tergantung pada beberapa faktor seperti, dosis, jenis dan interval, dan sensitivitas organisme (Holovska *et al.*, 2014). Karbamat, baik senyawa induk maupun senyawa hasil metabolisme dari hati sama-sama memiliki efek penghambatan terhadap enzim AchE (INCHEM, 1986).

Penghambatan AChE oleh karbamat menyebabkan efek racun pada hewan dan manusia yang menghasilkan berbagai gejala keracunan dan akhirnya berujung pada kegagalan pernafasan dan kematian. Paparan pada manusia terhadap pestisida karbamat lebih sedikit berbahaya dari paparan pestisida organofosfat, karena rasionya antara dosis yang dibutuhkan untuk menghasilkan kematian dan dosis diperlukan untuk menghasilkan gejala keracunan minimum, pada umumnya, jauh lebih besar untuk senyawa karbamat dibandingkan senyawa organofosfat (Goldberg dkk., 1963; Vandekar, 1965; Vandekar et al., 1971).

Penghambatan AChE akan menyebabkan penumpukan asetilkolin maka pembetukan NO menjadi tidak terkontrol, kemudian akan menyebabkan kerusakan sel melalui beberapa cara, yaitu NO yang berlebih tidak seimbang dengan antioksidan sehingga masih banyak NO dalam bentuk bebas, dan cenderung berikatan dengan O₂- membentuk ONOO- dan memiliki sifat senyawa radikal yang sangat kuat yang dapat menimbulkan lipid peroksidasi. Selain dapat membentuk ONOO-, NO juga dapat merusak sel melalui cara pengrusakan mitokondria. Menurut Murphy (1999) NO dapat dengan mudah berdifusi ke dalam sel, yang akan berinteraksi dengan mitokondria dan meningkatkan permeabilitas transisi membran dalam mitokondria (mPT). Meningkatnya permeabilitas membran dalam mitokondria akan menimbulkan senyawa-senyawa yang berukuran lebih besar dapat masuk ke dalam mitokondria sehingga menyebabkan kerusakan dalam mitokondria (Mukhopadpay, 2009)

Pada penelitian sebelumnya pada karbamat jenis *bendiocarb* ditemukan peningkatan jumlah peroksisom dapat disebut juga proliferasi peroksisom (PP). (Gurvitz dan Rottensteiner, 2006). Peroksisom adalah organel yang sangat dinamis. Tergantung pada tipe sel, jumlah peroksisom per sel dan juga bentuknya sangat bervariasi (Singh, 1997). Bahan kimia tertentu mampu meningkatkan

ukuran dan jumlah peroksisom dalam penelitian ini ialah metabolit karbamat, dapat ditunjuk sebagai *peroxisome proliferators* (PPs). Pengaruh proliferasi peroksisom meliputi sama seperti obat hipolipidemik, *plasticizer*, dan pelarut organik yang digunakan dalam industri kimia, dan banyak senyawa beracun polutan lingkungan. Hati adalah organ target banyak senyawa beracun termasuk senyawa karbamat.

Peroksisom memiliki beberapa fungsi penting dalam metabolisme perantara (Mannaerts dan Van-Velfhoven, 1993) yaitu metabolisme hidrogen peroksida dan respirasi, metabolisme lipid, metabolisme kolesterol, glukoneogenesis dan metabolisme obat-obatan dan xenobiotik. Metabolisme terpenting salah satunya adalah metabolisme hidrogen peroksida (Dzhekova-Stojkova, 2001).

Terdapat literatur yang menyebutkan proliferasi peroksisom dapat menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia hepatosit pada paparan pendek (Suga, 2004). Pada paparan lanjut akan terlihat tetesan lipid pada hepatosit yang merubah bentuk inti (Ohsaki *et al.*, 2009), yang dikelilingi mitokondria, tetesan lipid ini juga menjadi indikator kerusakan sel reversibel (Contran *et al.*, 1994). Dalam proses detoksifikasi juga disertai dengan pembuatan radikal bebas dan berbagai zat lain yang kadang sangat beracun, pada produk yang dirilis dari peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan membran dan pelepasan ribosom (Contran *et al.*, 1994).

Pengamatan efek karbamat pada aktivitas antioksidan dalam hati hewan coba sebelumnya, menunjukkan tidak ada perubahan dalam aktivitas katalase. Namun ditemukan penurunan aktivitas *glutathione peroxidase* (GSH) secara signifikan kemudian juga terdeteksi perubahan kandungan zat asam *thiobarbituric* reaktif yang biasa menjadi indikator stres oksidatif yang menunjukkan peningkatan signifikan produksi ROS (Sobekova *et al.*, 2009). Hal tersebut dapat menjadi kemungkinan kerusakan terhadap organ hati. Hipotesis stres oksidatif didasarkan pada observasi bahwa pemberian kronis dari proliferasi peroksisom menghasilkan stres oksidatif berkelanjutan pada hepatosit hewan

pengerat, karena ketidakseimbangan dalam produksi dan degradasi hidrogen peroksida (Dzhekova-Stojkova, 2001).

Spesies oksigen radikal dan non-radikal yang terbentuk akibat reduksi parsial dari oksigen, dapat terbentuk akibat proses endogen dan eksogen. ROS endogen terbentuk dari proses relaksasi otot polos, sementara ROS eksogen timbul akibat interaksi dengan senyawa xenobiotik, termasuk senyawa karbamat (Zhao *et al.*, 2015; Ray *et al.*, 2012). Jika ROS diproduksi melebihi sistem pertahanan antioksidan seluler maka akan terjadi stres oksidatif (Kemp *et al.*, 2008).

Hepatotoksisitas senyawa karbamat disebabkan oleh metabolitnya yang bersifat radikal bebas, yang dapat menimbulkan destruksi struktur dan gangguan fungsi membran sel, hingga kematian sel. Peroksidasi lipid akan terjadi akibat radikal bebas yang berlebih, peroksidasi lipid merupakan proses terjadinya degradasi lipid secara oksidatif. Peroksidasi lipid merupakan proses radikal bebas mengikat elektron-elektron lipid pada membran sel yang berakibat langsung pada kerusakan sel. Zat yang terlibat dalam proses peroksidasi lipid antara lain fosfolipid, glikolipid, *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA), kolesterol ester dan kolesterol. Bahan yang sering berpengaruh dalam mekanisme oksidasi karena mengandung banyak ikatan ganda diantara molekulnya ialah PUFA (Stipanuk dan Caudil, 2000).

Peroksidasi lipid juga akan menghasilkan *malondialdehyde* (MDA), MDA ialah salah satu dari banyak spesies elektrofil reaktif yang menyebabkan stres toksik pada sel. MDA merupakan salah satu produk final dari peroksidasi lipid. Senyawa ini menjadi radikal yang sangat reaktif akibat degradasi radikal bebas hidroksil (OH⁻) terhadap *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA). Proses terbentuknya MDA dapat dijelaskan sebagai berikut, radikal bebas oksigen (O₂⁻) diproduksi melalui proses enzimatis dan non-enzimatis. Sel-sel tubuh yang dapat membentuk radikal bebas oksigen dan H₂O₂ adalah sel polimorfonuklear, monosit dan makrofag (Sirait *et al.*, 2016).

Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan SOD dan ion Cu²⁺ menjadi H₂O₂. Hidrogen peroksida (H₂O₂) ini banyak diproduksi di mitokondria

dan mikrosom dan yang penting H_2O_2 ini dapat menembus membran sel. Sebagai sistem pertahanan tubuh, H_2O_2 oleh katalase dapat diubah menjadi H_2O dan O_2^- . Dapat bereaksi dengan berbagai senyawa dapat dikatakan bahwa Hidrogen peroksida ini merupakan oksidan yang kuat. Hal yang dapat terjadi juga yaitu H_2O_2 oleh enzim *glutathion peroxidase* diubah menjadi H_2O . Pada stres oksidatif terbentuk radikal bebas oksigen dan H_2O_2 yang berlebih, yang menyebabkan antioksidan alami sebagai sistem proteksi tubuh seperti enzim katalase dan *glutathion peroxidase* tidak mampu menetralkan semua radikal bebas oksigen yang terbentuk (Sirait *et al.*, 2016).

Kemudian, jika H_2O_2 bereaksi dengan dengan Fe^{2+} dan Cu^{2+} maka akan terbentuk radikal bebas hidroksil melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss. Radikal hidroksil (OH^-) merupakan spesies yang sangat reaktif terutama ketika bertemu dengan asam lemak tak jenuh fosfolipid, glikolipid, yang terdapat dalam membran sel. Asam lemak tak jenuh ini memiliki kepekaan yang tinggi terhadap radikal hidroksil. Kemampuan OH^- ini dapat membentuk reaksi rantai dengan satu atom hidrogen dari membran sel dan terbentuklah peroksidasi lipid. Kelanjutan dari reaksi ini ialah terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa aldehid yang memiliki daya perusak yang tinggi terhadap sel-sel tubuh antara lain, malondialdehid, 4-hidroksinenal, etana dan pentana. Demikian pula dengan DNA dan protein juga mengalami kerusakan yang seringkali cukup hebat (Sirait *et al.*, 2016).

2.6.2 Hepatoksitas Karbamat pada Ibu hamil

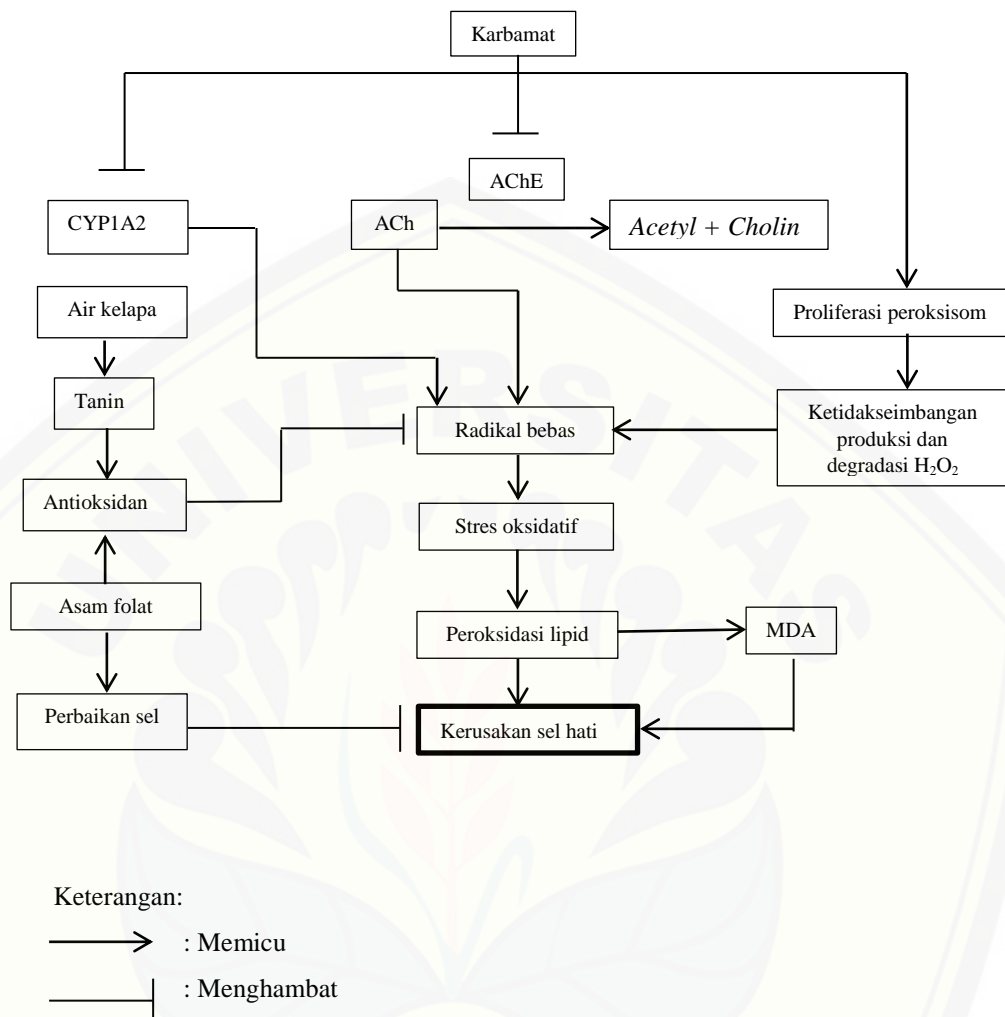
Hati memiliki beberapa fungsi dalam tubuh manusia, salah satunya ialah fungsi sebagai organ detoksifikasi. Ketika masa kehamilan fungsi detoksifikasi hati mengalami gangguan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tracy *et al.* (2005). diketahui bahwa terdapat perubahan sementara dalam aktivitas detoksifikasi yang diperantarai oleh beberapa famili turunan sitokrom P450, salah satunya ialah terjadinya penurunan kadar Sitokrom CYP1A2 secara signifikan pada semua periode kehamilan dibandingkan dengan periode post partum. Fungsi CYP1A2 adalah memetabolisme xenobiotik dalam tubuh (Nelson *et al.*, 2003).

Dengan menurunnya CYP1A2 akan menyebabkan menurunnya aktivitas dektoksifikasi, maka karbamat sebagai zat xenobiotik yang menyebabkan peningkatan radikal bebas akan memiliki potensi lebih besar untuk merusak jaringan hati.

2.6.3 Pengaruh Pemberian Air Kelapa dan Asam Folat terhadap Hepatotoksisitas Karbamat pada Ibu Hamil

Setelah dijelaskan mengenai efek hepatotoksisitas karbamat dapat diamati bahwa senyawa metabolit karbamat dapat menyebabkan kerusakan sel pada hati dari akut hingga kronik (Holovska *et al.*, 2014) dan efek detoksifikasi pada periode kehamilan yang menurunkan CYP1A2 (Tracy *et al.*, 2005) yang keduanya pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh, terutama selama periode kehamilan. Maka diperlukan solusi untuk mengurangi atau mencegah efek toksik dari paparan karbamat selama kehamilan tersebut. Air kelapa memiliki kandungan senyawa fenol atau senyawa enzim biotik yang dapat menjadi antioksidan bagi tubuh yang dapat melawan berbagai ROS dalam tubuh, yaitu tanin. Sifat astrigen pada tanin dapat melapisi mukosa usus dan menciutkan selaput lendir usus, sebagai penyerap racun (antidotum) (Lestari, 2014). Asam folat merupakan suplemen atau fortifikasi yang sering digunakan di negara-negara maju. Asam folat biasa digunakan sebagai penambah nutrisi bagi penderita hepatitis. Asam folat juga penting perannya dalam fungsi pembelahan sel, replikasi DNA, dan juga metilasi (Marsillach, 2007). Air kelapa dan asam folat keduanya memiliki potensi sebagai nutrisi untuk mencegah terjadinya hepatotoksisitas lebih lanjut oleh paparan karbamat.

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.11 Kerangka konsep

Karbamat merupakan pestisida yang senyawa induk dan metabolitnya menjadi bahan toksik di hati dan menjadi penyebab reaksi stres oksidatif dalam tubuh. Adanya senyawa karbamat pada hati akan meningkatkan terbentuknya radikal bebas dalam tubuh, senyawa karbamat menginduksi proliferasi peroksisom, PP akan memetabolit berbagai zat termasuk xenobiotik, pada kasus paparan senyawa karbamat akan menyebabkan peningkatan radikal bebas tidak diimbangi kemampuan antioksidan alami seperti SOD, GSH, serta katalase. Paparan karbamat selama periode kehamilan juga menurunkan CYP1A2 juga akan menyebabkan peningkatan radikal bebas. Radikal bebas akan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid, proses radikal bebas dalam mencari

pasangan pada peroksidasi lipid akan menyebabkan kerusakan membran sel, bersamaan dengannya akan mendegradasi PUFA dan akan menghasilkan radikal bebas yang lain serta MDA, yang akan terus memicu rantai kerusakan pada sel-sel hati.

Tanin yang ada di dalam air kelapa hijau merupakan antioksidan yang dapat menurunkan jumlah radikal bebas dalam hati, dalam berbagai penelitian telah terbukti bahwa tanin dapat memetabolisme berbagai senyawa ROS, kemudian juga dapat mencegah penyerapan racun menuju hati, kemampuan astrigent pada tanin dapat melapisi mukosa usus dan menciutkan selaput lendir usus, sebagai penyerap racun (antidotum). Asam folat merupakan nutrisi yang sangat penting untuk berbagai fungsi tubuh mulai dari replikasi DNA, perbaikan, dan metilasi. Vitamin ini memiliki peran penting terutama pada periode pembelahan dan pertumbuhan sel. Dengan antioksidan dari air kelapa dan fungsi dari asam folat dapat mencegah kerusakan sel hepar.

2.8 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang disajikan, hipotesis penelitian ini adalah pemberian air kelapa (*Cocos nucifera L*) dan asam folat dapat mencegah kerusakan hati tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat dilihat dari gambaran histopatologi hati.

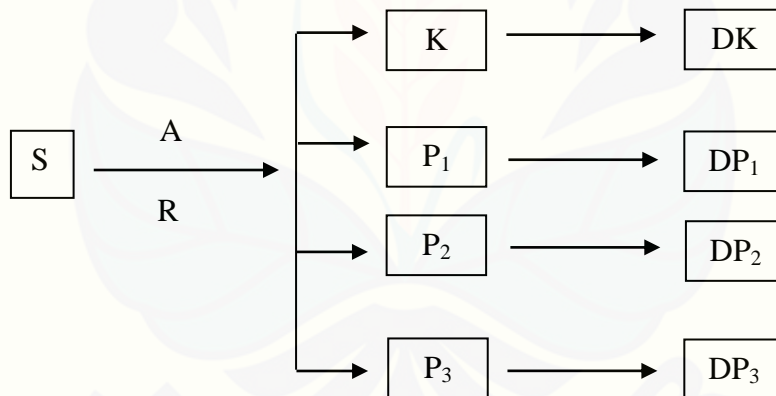
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental sebenarnya (*true experimental laboratories*) yang menggunakan rancangan penelitian *post test only control grup design*.

3.2 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design*. Pengukuran atau pengamatan dilakukan setelah dilakukan intervensi pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol. Hasil penelitian dibandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Secara sistematis rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

Keterangan :

S: Sampel

A: Adaptasi hewan coba selama 7 hari dan mengawinkan selama 7 hari

R: Randomisasi

K: Kelompok kontrol yang diberikan akuades

P1: Kelompok yang diberikan karbamat

P2: Kelompok yang diberikan karbamat dan air kelapa

P3: Kelompok yang diberikan karbamat dan asam folat

DK: Data hasil K

DP1: Data hasil P1

DP2: Data hasil P2

DP3: Data hasil P3

3.3 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah tikus wistar betina (*Rattus novergicus*) dengan kriteria inklusi memiliki berat badan 150-250 gram, usia ± 3 bulan, dan hamil. Sementara untuk kriteria eksklusi meliputi menunjukkan perilaku tidak normal (tampak lemah, tidak lincah atau terlihat sakit, tidak mau makan dan minum) dan mati dalam masa kehamilan. Pemilihan sampel menggunakan teknik *simple random sampling* (sampel sederhana), kemudian dibagi menjadi 4 kelompok besar, besar sampel tiap kelompok dihitung menggunakan rumus Frederer, yaitu $(t - 1) (n - 1) \geq 15$.

Jika $t = 4$, maka $(4 - 1) (n - 1) \geq 15$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

Keterangan:

t : jumlah perlakuan,

n : jumlah sampel.

Berdasarkan hasil perhitungan rumus di atas didapatkan $n \geq 6$, artinya jumlah sampel tiap kelompok perlakuan minimal 6 ekor tikus wistar, sehingga dalam penelitian ini jumlah sampel keseluruhan yang digunakan adalah 24 ekor tikus wistar dalam 4 kelompok.

Untuk mengantisipasi hilangnya unit eksperimen maka dilakukan koreksi dengan:

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

Keterangan:

N = Besar sampel koreksi

n = Besar sampel awal

f = Perkiraan proporsi drop out sebesar 10%

Sehingga,

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

$$N = 6/(1-10\%)$$

$$N = 6/(1-0,1)$$

$$N = 6/0,9$$

$$N = 6,66$$

$$N = 7$$

Jadi, sampel yang digunakan tiap kelompok percobaan sebanyak 7 ekor. Oleh karena itu, penelitian kali ini menggunakan 28 ekor tikus yang dibagi ke dalam 4 kelompok. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol normal. Kelompok yang kedua adalah kelompok kontrol negatif. Kelompok yang ketiga dan keempat adalah kelompok perlakuan.

3.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di empat tempat, yaitu di Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, untuk pemeliharaan dan tindakan perlakuan pada tikus, Laboratorium Patologi Anatomi RSD. Dr. Soebandi Jember untuk pembuatan preparat histologi organ hati, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk pengamatan gambaran histopatologi. Waktu pelaksanaan penelitian adalah 2 bulan, yaitu pada bulan Januari-Februari 2018.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian air kelapa dan asam folat pada tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*) selama masa kehamilan yang telah diinduksi pestisida golongan karbamat.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi hati tikus *Rattus norvegicus*.

3.5.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini antara lain:

- a. Usia hewan coba
- b. Jenis kelamin tikus
- c. Berat badan tikus
- d. Pemeliharaan dan perlakuan tikus
- e. Waktu dan lama perlakuan tikus
- f. Dosis dan frekuensi pemberian karbamat

3.6 Definisi Operasional

3.6.1 Karbamat

Karbamat merupakan insektisida yang biasa digunakan untuk membunuh hama serangga. Jenis karbamat yang digunakan adalah fenobucarb/ BPMC/ *Butyl Phenyl-n-Methyl Carbamate*, merek Dharmabas™ dibeli di toko pertanian kota Jember. Dosis karbamat yang digunakan dalam penelitian ini 10 mg/kgBB yang diberikan sekali sehari selama 14 hari secara peroral (*force feeding*) dengan teknik sonde (Barfield dan Burlinson, 2015).

3.6.2 Air kelapa

Air kelapa adalah cairan endosperma dari buah kelapa (*Cocos nucifera L.*), varietas yang digunakan adalah varietas genjah atau juga disebut varietas viridis (kelapa hijau), didapatkan dari penjual yang buahnya berasal dari Panti Kabupaten Jember. Air kelapa menjadi asupan minum bagi kelompok perlakuan 2 pestisida karbamat, disesuaikan dengan rata-rata kebutuhan minum tikus perhari yaitu 15-30 ml/hari (Smith dan Mangkoewidjojoe, 1988), diberikan dengan cara *ad libitum* setiap hari selama 14 hari.

3.6.3 Asam Folat

Asam folat merupakan suplemen vitamin yang dapat meningkatkan regenerasi jaringan. Dalam penelitian ini menggunakan asam folat sediaan 400 mg yang kemudian diencerkan menggunakan 50 ml akuades, dosis yang diberikan merupakan konversi dari manusia ke tikus, pemberian sesuai berat badan tikus diberikan sekali sehari selama 14 hari secara peroral (*force feeding*) dengan teknik sonde.

3.6.4 Gambaran Histopatologi Hati

Gambaran histopatologi hati adalah gambaran perubahan histopatologi dari hati yang dalam penelitian ini menggunakan hati tikus wistar betina hamil. Kerusakan sel yang diamati ialah adanya degenerasi lemak (vakuolisasi) dan nekrosis yang dipulas oleh pewarnaan Hematoksilin-Eosin dan diamati di bawah mikroskop menggunakan skoring penilaian Manja Roenigk masing-masing pada 5 lapang pandang mikroskopik dengan perbesaran 400 kali. Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Jember.

3.6.5 Tikus Hamil

Diagnosis pasti tikus hamil dalam penelitian ini didapatkan dengan metode palpasi pada daerah perut tikus. Dinyatakan positif jika teraba adanya massa atau benjolan, metode palpasi ini dapat mendeteksi kehamilan pada janin rata-rata telah berusia 7 hari atau sudah melewati trimester 1. Tikus hamil didapatkan setelah dilakukan perkawinan bersama jantan dengan teknik *Rolling* selama 7 hari.

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah:

- a. Alat untuk pemeliharaan tikus adalah bak plastik, penutup kawat, tempat makan, botol minum, dan label.
- b. Alat untuk pemberian karbamat adalah *beaker glass*, pengaduk, spuit sonde, dan *handscoon*.

- c. Alat untuk pemberian air kelapa hijau adalah botol minum.
- d. Alat untuk pemberian asam folat adalah *beaker glass*, pengaduk, spuit sonde, dan *handscoon*.
- c. Alat untuk mengambil hati tikus adalah papan fiksasi, scalpel, pisau bedah, dan *handscoon*.

3.7.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah:

- a. Bahan untuk pemeliharaan tikus adalah makanan *pellet*, air, dan sekam.
- b. Bahan untuk perlakuan kelompok dua adalah karbamat dan akuades
- c. Bahan untuk perlakuan kelompok tiga adalah karbamat dan air kelapa .
- d. Bahan untuk perlakuan kelompok empat adalah karbamat dan asam folat
- e. Bahan untuk membuat sediaan histopatologi hati adalah Buffer Neutral Formalin 10% (BNF), Parafin, dan Hematoksilin Eosin

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Uji Kelayakan Etik

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus yang dalam pelaksanaannya harus mendapat sertifikat kelayakan etik, sehingga perlu diajukan ke Komisi Etik Kedokteran. Prosedur ini dilakukan bertujuan untuk menjamin pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan, dan pemusnahan hewan coba tetap mengacu pada buku pedoman etik penelitian kesehatan (penggunaan hewan coba dengan prinsip 3R: *Replacement, Reduce, Refinement*)

3.8.2 Perawatan dan Perlakuan Hewan Coba

Penelitian dimulai dengan lebih dulu mengadaptasikan dan mengawinkan tikus selama 14 hari (7 hari adaptasi dan 7 hari mengawinkan) di Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Makanan pelet dan minuman yang diberikan secara *ad libitum* pada semua kandang.

Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba di masing-masing kelompok menggunakan sebuah kandang berukuran 45 x 30 x 20 cm dan beralaskan sekam kering. Kemudian diberikan makanan *pellet* dan minuman berupa akuades secara *ad libitum* pada semua kandang. Jumlah hewan coba adalah 28 ekor tikus *Rattus norvegicus* dibagi menjadi 4 kelompok secara randomisasi dengan kriteria tikus *Rattus norvegicus* betina, sehat, dan usia ± 3 bulan. Ditentukan usia ± 3 bulan karena pada usia tersebut hewan coba telah matur. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus betina. Berat badan hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah 150-250 gram karena merupakan berat badan ideal. Untuk perkawinan digunakan sistem *rolling* pejantan selama 7 hari. Perlakuan hewan coba dilakukan selama 21 hari yang terdiri dari 14 hari pemberian karbamat dan sebelumnya telah dilakukan adaptasi selama 7 hari.

Jumlah kelompok pada penelitian ini adalah 4 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 7 tikus. Pembagian kelompok tikus dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Pembagian kelompok perlakuan

Nama Kelompok	Perlakuan yang Diberikan
Kelompok K	Pemberian akuades per oral setiap hari selama 14 hari
Kelompok P ₁	Pemberian karbamat 10 mg/kgBB per oral setiap hari selama 14 hari
Kelompok P ₂	Pemberian karbamat 10 mg/kg BB per oral setiap selama 14 hari, diberikan air kelapa
Kelompok P ₃	Pemberian karbamat 10 mg/kgBB per oral setiap hari selama 14 hari, dan diberikan asam folat

3.8.3 Pemeriksaan Histopatologi Hati

Pembuatan dan pewarnaan histopatologi hati tikus dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- a. Tikus dianestesi terlebih dahulu menggunakan eter.
- b. Kemudian dilakukan laparatomi untuk mengambil hati.
- c. Pemeriksaan histopatologi organ hati dilakukan untuk melihat adanya tanda-tanda degenerasi dan nekrosis dengan menggunakan metode Parafin dan menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Jaringan hati diambil,

kemudian segera difiksasi dalam larutan Buffer Neutral Formalin 10% (BNF). Dibuat sediaan dengan metode parafin, lalu jaringan dipotong dengan mikrotom setebal 3 sampai 5 mikron, kemudian dilakukan pengecatan dengan HE yang akan menyebabkan inti berwarna kebiruan dan sitoplasma berwarna merah. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan histopatologis dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali pada 5 lapangan pandang untuk setiap sediaan (Swarayana *et al.*, 2012).

3.8.4 Pengamatan Preparat Histopatologi Hati Tikus

Pengamatan awal gambaran hati tikus dilihat secara umum yang meliputi ada atau tidak respons dari sel inflamatori, sitoplasma keruh, granula meningkat, pembengkakan sel (*blebbing*), vakuola lemak pada sitoplasma (*microvesicular* atau *macrovesicular*), inti sel terdesak ke tepi, ada atau tidak tanda kematian sel yaitu nekrosis (inti piknotik (memadat), fragmentasi inti sel serta hilangnya inti), dan/ tanda apoptosis pada zona 1, 2, 3, dan sistem asinus.

Pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan menggunakan mikroskop cahaya. Pengamatan dilakukan berdasarkan klasifikasi Manja Roenigk yang merupakan kriteria penilaian perubahan histopatologi hati. Peneliti menggunakan klasifikasi ini, bertujuan untuk dapat menentukan tingkat keparahan yang ditimbulkan. Preparat histopatologi hati dari tikus yang telah diberi perlakuan akan diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x dengan metode zig zag untuk memperhatikan seluruh lapang pandang dalam satu preparat. Peneliti menggunakan sistem *double blind* dan pengamatan dilakukan minimal oleh 2 orang. Setelah mengamati perubahan tersebut, peneliti dapat menentukan tingkat kerusakan dari setiap kelompok. Berikut merupakan klasifikasi penilaian yang digunakan dalam penelitian.

Tabel 3.3 Klasifikasi penilaian yang digunakan dalam penelitian

No	Tingkat Kerusakan	Skor
1	Normal	1
2	Degenerasi Parenkimatosa	2
3	Degenerasi Hidropik	3
4	Nekrosis	4

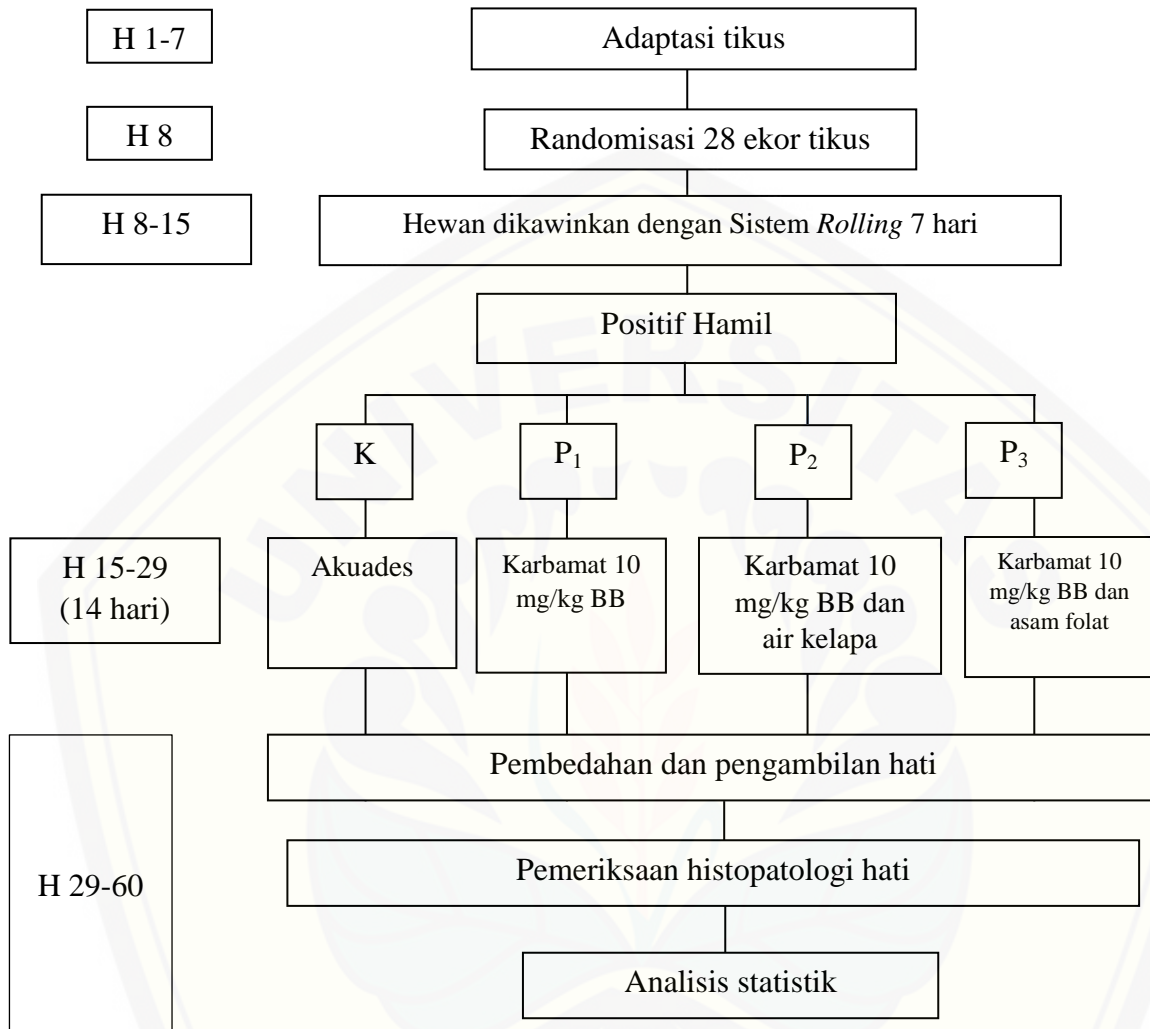
Sumber: Tamad *et al.*, 2011; Berendz *et al.*, 2007

Penilaian dengan menggunakan klasifikasi Manja Roenigk memiliki ketentuan-ketentuan yakni preparat dilihat di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 x dalam 5 lapangan pandang. Setiap lapang pandang dihitung 20 sel hepatosit dan dinilai kerusakannya tiap sel. Kemudian dihitung rata-rata bobot skor tingkat kerusakan hepatosit dari lima lapangan pandang (Arifuddin *et.al.*, 2016).

3.9 Analisis Data

Setelah penelitian, data yang didapat kemudian dianalisis secara komputerisasi dan dibantu dengan perangkat lunak berupa program statistik. Data yang diperoleh diolah dengan program computer *SPSS 18.0 for Windows*. Uji statistik penelitian ini menggunakan uji komparasi. Sebelum dilakukan uji tersebut, dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel < 50 dan uji *Lavene* untuk mengetahui homogenitas. Apabila data yang didapatkan terdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* ($p < 0,05$). Apabila data yang didapatkan terdistribusi tidak normal dan tidak homogen, maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis* ($p > 0,05$). Jika hasilnya signifikan ($p < 0,05$) dilanjutkan dengan *Post Hoc*.

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Skema perlakuan terhadap hewan coba

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan di atas kesimpulan dalam penelitian ini ialah sebagai berikut.

1. Induksi karbamat secara oral pada tikus wistar betina hamil terbukti menyebabkan kerusakan pada sel hati.
2. Pemberian air kelapa (*Cocos nucifera L.*) pada tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat terbukti tidak dapat mencegah kerusakan pada sel hati.
3. Pemberian asam folat pada tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat terbukti dapat mencegah kerusakan sel hati.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti ialah sebagai berikut:

1. Perlu adanya penelitian dengan durasi yang lebih lama mengenai efek hepatoprotektor air kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan asam folat terhadap hati tikus yang diinduksi karbamat.
2. Perlu adanya penelitian mengenai pemanfaatan potensi proteksi asam folat terhadap organ hati dengan induksi jenis pestisida dengan mekanisme kerja yang berbeda dari penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Misih, S.R. and Bloomston, M. 2010. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*. doi: 10.1016/j.suc.2010.04.017.
- Alswat, K. A., Mumtaz, K., & Jafri, W. 2010. Liver Biopsy for Histological Assessment: The Case in Favor. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 16(2), 133–139.
- Arifuddin, Asri, A., dan Elmatris. 2016. Efek Pemberian Vitamin C terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Terpapar Timbal Asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Barlina, R. 2004. Potensi Buah Kelapa Muda Untuk Kesehatan dan Pengolahannya. *Indonesian Coconut and Palmae Research Institute*. Vol: 3 No: 46-60, Manado.
- Berends, M.A., Van-Oijen, M.G., Snoek, J., Van-de-Kerkhof, P.C., Drenth, J.P., Han-Van K.J., de-Jong, E.M. 2007. Reliability of the Roenigk Classification of Liver Damage after Methotrexate Treatment for Psoriasis: A Clinicopathologic Study of 160 Liver Biopsy Specimens. *Arch Dermatol*. Doi: 10.1001/archderm.143.12.1515
- Barfield, W., and Burlinson, B. 2015. p-Chloroaniline, t-butylhydroquinone, and methyl carbamate: Rat in vivo comet test, JaCVAM trial phase 4.2. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 786-788:98-103. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.05.007.
- Buchman, A.L. 2006. Total Parenteral Nutrition: Challenges and Practice in the Cirrhotic Patient. *Transplant Proc*. doi:10.1016/j.transproceed.2006.05.030.
- Black, A., L., Chiu, Y.,C., Fahmy, M., A. H., & Fukuto, T.R. 1973. Selective toxicity of N -sulfenylated derivatives of insecticidal methylcarbamate esters. *J. agric. food Chem.*, 21: 743-747.
- Christensen, K. E., Wu, Q., Wang, X., Deng, L., Caudill, M. A., & Rozen, R. 2010. Steatosis in mice is associated with gender, folate intake, and expression of genes of one-carbon metabolism. *The Journal of Nutrition*, 140:1736–1741.
- Colovic, M. B., D. Z. Krstic, T. D. Lazarevic-Pasti, A. M. Bondzic, dan V. M. Vasic. 2013. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), 315–335.

- Contran, R., S. Kumar, V., and Robbins, S., L. 1994. Chemical injury. In Robbins Pathologic Basis of Disease, 5th Ed.; Schoen, F.J., Ed.; W.B. Saunders Company: Philadelphia, PA, 13–15.
- Djojosemarto, P. 2008. Teknik Aplikasi Pestisida Pertanian Edisi Revisi. Kanisius. Yogyakarta.
- Dotivas, S.G., Meeks, G.R., Philips, O., Momson, J.C., & Walker, L.A. 1983. Liver Disease in Pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*; 38: 8 17-22.
- Duarte, A.C.P., Coelho, M.A.Z., Leite, S.G.F. 2002. *Identification of Peroxidase and Tyrosinase in Green Coconut Water*
- Dyro, F.M., Talavera, F., Busis, N.A., and Berman, S.A. 2016. Orghanophospates. emedicine.medscape.com
- Dzhekova-Stojkova, S., Bogdanska, S. J., and Stojkova, Z. 2001. Peroxisome Proliferators: Their Biological and Toxicological Effects. *Clin Chem Lab Med* ; 39(6):468–474
- Eroschenko, V.P. 2013. *Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional*. 12th ed. Jakarta: EGC.
- Eskenazi, B., Harley, K., Bradman, A., Weltzien, E., Jewell, N.P., Barr, D.B., et al. Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1116–1124
- Farapti, dan Savitri, S. 2014. Air Kelapa Muda–Pengaruhnya terhadap Tekanan Darah. *Jurnal CDK-23 Vol. 41 No. 12*. Hal: 896-900
- Fogliani, B., P. Raharivelomanana, J. P. Bianchini, S. Bouraimamadjebi, dan E. Hnawia. 2005. Bioactive Ellagitannins from *Cunonia Macrophylla* an Endemic Cunoniaceae from New Caledonia. *Phytochemistry*, 66(2): 241-247.
- Gbadegehin, M. A., Owumi, S. E., Akinseye, V., and Odunola, O. A. 2014. Evaluation of Hepatotoxicity and Clastogenicity of Carbofuran in Male Wistar Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 115–119. doi:10.1016/j.fct.2013.12.034
- Goldberg, M.E., Johnson, H.E., Knaak, J.B., & Smyth, H.F., Jr. 1963 Psychopharmacological effects of reversible cholinesterase inhibition induced by *N*-methyl-3-isopropyl-phenyl carbamate (compound 10854). *J. Pharm. exp. Ther.*, 141: 244-252.

- Goncalves, C., T. Dinis, dan M. T. Batista. Antioxidant properties of Proanthocyanidins of Uncaria Tomentosa Bark Decoction: A Mechanism for Anti-inflammatory Activity. 2005. *Phytochemistry*, 66(1): 89-98.
- Guan, Y.S., and He, Q. 2013. A Current Update on the Rule of Alternative and Complementary Medicine in the Treatment of Liver Diseases. *Hindawi Publishing Corporation*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/321234>
- Gupta, R.C. 2014. Carbamate Pesticides. *Breathitt Veterinary Center*. pp. 661-664
- Gurvitz, A., and Rottensteiner, H. 2006 The Biochemistry of oleate Induction: Transcriptional Upregulation and Peroxisome Proliferation. *Biochim. Biophys. Acta*. 1763(12), 1392–1402.
- Ho, K. Y., J. S. Huang, C. C. Tsai, T. C. Lin, Y. F. Hsu, dan C. C. J. Lin. 1999. Antioxidant activity of tannin component from vaccinium vitis-idaea L. *J Pharm. Pharmacol*, 51: 1075-1078.
- Hudayya, A. dan Jayanti, H. 2012. Pengelompokan Pestisida Berdasarkan Cara Kerjanya (Mode of Action), Yayasan Bina Tani Sejahtera, Bandung.
- Hoffbrand, A.V., and Pettit, J.E. 1999. Megaloblastic anaemias and other macrocytic anemias. Dalam: *Essential haematology*, edisi ke-3. London, Blackwell science, h. 53-73.
- Holovska, K., Almasiova, V., and Cigankovaa, V. 2014. Ultrastructural Changes in the Rabbit Liver Induced by Carbamate Insecticide Bendiocarb. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, doi: 10.1080/03601234.2014.911593
- Indraningsih. 2008. Pengaruh Penggunaan Insektisida Karbamat Terhadap Kesehatan Ternak dan Produknya. *Wartazoa* Vol. 18 No. 2.
- International Programme on Chemical Safety & WHO Task Group on Carbamate Pesticides. 1986. Carbamate Pesticides : A General Introduction / published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization. Geneva : World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/38687>
- Jatmiko, S.Y., Harsanti, E.S., dan Ardiwinata, A. N. 1999. Pencemaran pestisida pada agroekosistem lahan sawah irigasi dan tadah hujan di Jawa Tengah. *Risalah Seminar Hasil Penelitian Emisi Gas Rumah Kaca dan Peningkatan Produktivitas Padi di Lahan Sawah*. Bogor. hlm. 106 – 118.

- Jones, T. C., D. H. Ronald, dan W. K. Norval. 2007. *Veterinary Pathology*. 6th ed. Baltimore: Blackwell Publishing.
- Juhryyah, S. 2008. *Gambaran Histopatologi Organ Hati dan Ginjal Tikus pada Intoksikasi Akut Insektisida (Metofluthrin, D-Phenothrin, D-Allethrin) dengan Dosis Bertingkat*. Skripsi. Bogor. Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor.
- Kemp, M., Y. M. Go, dan D. P. Jones. 2008. Non-equilibrium Thermodynamics of Thiol/disulfide Redox Systems: A Perspective on Redox Systems Biology. *Free Radic. Biol. Med.* 44: 921–937.
- Komisi Pestisida. 2014. Pedoman Teknis Kajian Pestisida Teradaftar dan Beredar TA. 2014 *Direktorat Jendral Prasarana dan Sarana Pertanian*.
- Kumar ,V., A., K. Abbas, dan N. Fauso. 2015. *Robbins and Cotran: Dasar Patologi Penyakit, 7th ED*, Jakarta: EGC.
- Leeson, T. S., C. R. Leeson, dan A. A. Paparo. 2008. *Buku Ajar Histologi*. Jakarta: EGC.
- Lestari, N. A. 2014. Makalah Farmakognosi: Tanin. www.academia.com
- Loki, A. L., and Rajamohan, T. 2003. Hepatoprotective and Antioxidant Effect of Tender Coconut Water on Carbon Tetrachloride Induced Liver Injury in Rats. *Indian Journal of biochemistry & Biophysics*, Vol 40. PMID: 22900330
- Mannaerts, G.P., and Van-Velfhoven, P.P. 1993. Metabolic role of mammalian peroxisomes. In: Gibson G, Lake B, editors. *Peroxisomes: biology and importance in toxicology and medicine*. London: Taylor&Francis, 19–62.
- Marsillach, J., Ferre, N. L., Camps, J., Riu, F., A. Rull, A.,and Joven, J. 2007. Moderately High Folic Acid Supplementation Exacerbates Experimentally Induced Liver Fibrosis in Rats. *Centre de Recerca Biome`dica, Hospital Universitari de Sant Joan*. doi: 10.3181/0703-RM-59
- McKenzie, S.B. 1996 Megaloblastic and Nonmegaloblastic Macrocytic Anemias. Dalam: *Textbook of hematology*, edisi ke-2. Baltimore, Williams & Wilkins, h . 179-99.
- Metodiewa, D. A., A. K. C. Jaiswal, N. B. Cenas, E. B. Dickancaite, dan J. A. Segura-Aguilar. 1999. Quercetin may Act as a Cytotoxic Prooxidant after Its Metabolite Activation to Semiquinone and Quinoidal Product. *Free Radic. Biol. Med.*, 26(1-2): 107-116

- Murphy, M. P. 1998. Nitric Oxide and Cell Death. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1411: 401-414.
- Mukhopadhyay, P., M. Rajesh, S. Batkay, Y. Kashiwaya, G. Hasko, L. Liaudet, C. Szabo, dan P. Pacher. 2009. Role of Superoxide, Nitric Oxide, and Peroxynitrite in Doxorubicin-induced Cell Death in vivo and in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 296: 1466-1483. doi:10.1152/ajpheart.00795.2008
- Menteri Pertanian Republik Indonesia (MENTAN). 2001. Keputusan Menteri Pertanian Nomor 434.1/Kpts/TP.270/7/2001 tentang Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pestisida.
- Nelson, D.R., Zeldin, D.C., Hoffman, S.M., Maltais L.J., Wain H.M., Nebert DW 2004. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants". *Pharmacogenetics*. 14 (1): 1–18. doi:10.1097/00008571-200401000-00001. PMID 15128046.
- Nurhayati. 1997. *Hubungan Model Pakaian Pelindung dengan Penurunan Cholinesterase pada Petani Penyemprot Hama Sayuran*. Thesis FKM-UI, Jakarta.
- Ohsaki, Y., Cheng, J., Suzuki, M., Shinohara, Y., Fujita, A., Fujimoto, T. 2009. Biogenesis of cytoplasmic lipid droplets: from the lipid ester globule in the membrane to the visible structure. *Biochim. Biophys. Acta*. 1791(6), 399–407.
- Price, S.A. dan Wilson L.M. 2012. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit*. Jakarta: EGC.
- Raini, M. 2007. Toksikologi Pestisida dan Penanganan akibat Keracunan Pestisida. *Media Litbang Kesehatan Volume XVII Nomor 3*.
- Raj, V. P., Chandrasekhar, R. H., P., V., S. A., D., Rao, M. C., Rao, V. J., dan Nitesh, K. 2010. In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the total alkaloid fraction of *Hygrophila auriculata* leaves. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(2), 99–104.
- Ray, P. D., B. Huang, dan Y. Tsuji. 2012. Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis and Redox Regulation in Cellular Signaling. *Cell Signal*, 24(5): 981–990. doi:10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
- Rohma, A. N. 2015. Makalah Asam Folat. www.scribd.com
- Roncales, M., Achon, M., Manzarbeitia, F., Delas-Casas, C. M., Ramirez, C.

- Varela-Moreiras, G., Perez-Miguelsanz, J. 2004. Folic Acid Supplementation for 4 Weeks Affects Liver Morphology in Aged Rats. *American Society for Nutritional Sciences*. 134: 1130–1133
- Runia, Y.A. 2008. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keracunan Pestisida Organofosfat, Karbamat dan Kejadian Anemia pada Petani Hortikultura di Desa Tejosari Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. Thesis FKM-UNDIP. Semarang.
- Santawarti, B. F., Setiani, O., dan Hanani, Y. 2016. Gangguan Keseimbangan Sebelum dan Setelah Pemberian Air Kelapa Hijau (*Cocos nucifera L*) pada Pekerja Pengecatan yang Terpapar Timbal (Pb) di Industri Karoseri Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*. Jurnal FKM-UNDIP, Semarang.
- Sarna, L. K., Wu, N., Wang, P., Hwang, S. Y., Siow, Y. L., & Karin, O. 2012. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 90:155–165.
- Schrader, M.; Fahimi, H.D. Peroxisomes and Oxidative Stress. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006, 1763(12), 1755–1766. doi:10.1016/j.bbamcr.2006.09.006
- Setyamidjaja, Djoehana. 1994. Bertanam Kelapa Hibrida. Yogyakarta: Kanisius.
- Settaluri, V.S., Shechinah, F.C., Spandana, V. and Spandana, V. 2009. Novel Spectroscopic Methods for Determination of Folic Acid in pharmaceutical Formulations. *Biomedical & Pharmacology Journal*. Vol. 2(2), 317-320
- Selevan, S.G., Kimmel, C.A., and Mendola P. 2000. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's health. *Environ Health Perspect* 108 (Suppl 3):451–455.
- Sid, V., Shang, Y., Siow, Y. L., Hewage, S. M., House, J. D., & Karmin, O.. 2018. *Folic Acid Supplementation Attenuates Chronic Hepatic Inflammation in High-Fat Diet Fed Mice*. *Lipids*.doi:10.1002/lipd.12084
- Sid, V., N. Wu, L. K. Sarna, Y. L. Siow, J. D. House and K. O. 2015. Folic acid supplementation during high-fat diet feeding restores AMPK activation via an AMP-LKB1-dependent mechanism. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 309: R1215–1225.
- Silberman, J. and Taylor, A. 2018. Carbamate Toxicity. *StatPearls*. PMID: 29489157. [PubMed]
- Sirait, R.C., Tjahjono-DK, K., dan N. Setyawati, A.N. 2016. Pengaruh Pemberian

- Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) terhadap Kadar MDA Serum Tikus Spague Dawley setelah Diberikan Paparan Asap Rokok. *JKD*, Vol. 5, No. 4, : 1603-1612. <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/medico>
- Sherlock, S., dan J. D., Dooley. 2008. *Disease of Liver and Billiary System*. London: Blackwell Scientific Publication.
- Sherlock, S. 1981. *Disease of the Liver and Biliary System*. 6th ed.Oxford:: *Blackwell Scientific Publication*; 400-5.
- Shibata, T., K. Nagayama, R. Tanaka, K. Yamaguchi, T. dan Nakamura. 2003. Inhibitory Effects of Brown Algal Phlorotannins on Secretory Phospholipase A2s, Lipoxygenases and Cyclooxygenases. *J. Appl. Phycol.*, 15(1): 61-66
- Singh, I. Biochemistry of Peroxisomes in Health and Disease. *Mol.Cell. Biochem.* 1997, 167(1-2), 1-29. doi.org/10.1023/A:1006883229684
- Stipanuk, M.H., dan Caudill, M.A. 2000. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition*. New York; 904-5 p. 14(2):159-68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15785320>
- Stratton, R. J., dan Smith, T. R. 2006. Role of Enteral and Parenteral Nutrition in the Patient with Gastrointestinal and Liver Disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*.doi:10.1016/j.bpg.2005.11.004.
- Sobekova, A., Holovska, K., Lenartova, V., Flesarova, S., and Javorsky, P. 2009 The other toxic effect of carbamate insecticides. *Acta Biol. Hung.* 60(1), 45-54.
- Solini, A., Santini, E., & Ferrannini, E. (2006) Effect of short-term folic acid supplementation on insulin sensitivity and inflammatory markers in overweight subjects. *International Journal of Obesity*, 30:1197-1202.
- Suga, T. 2004. Hepatocarcinogenesis by Peroxisome Proliferators. *J. Toxicol. Sci.* 1, 1-12.
- Sulistia, A., Sulistiarini, R., dan Amir M.M. 2016. Aktivitas Antidotum Air Kelapa Hijau (*Cocos nucifera L.*) terhadap Keracunan Sianida Pada Mencit (*Mus musculus L.*). *J. Trop. Pharm. Chem.* Vol 3. No. 3 191 p-ISSN: 2087-7099; e-ISSN: 2407-6090
- Sulistyoningsih, Hariyani. 2011. *Gizi Untuk Kesehatan Ibu dan Anak*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

- Swarayana I. M. I., I. W. Sudira, dan I. K. Berata, 2012. Perubahan Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diberikan Ekstrak Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Buletin Veteriner Udayana*. 4 (2): 119-125.
- Syahrizal, D. 2008. Pengaruh Proteksi Vitamin C Terhadap Enzim Transaminase dan Gambaran Histopatologis Hati Mencit yang Dipapar Plumbum. *Tesis Tidak Diterbitkan*. Medan. Sekolah Pascasarjana Biomedik.
- Tamad, F. S. U., Hidayat, Z. S., dan Sulisty, H. 2011. Gambaran Histopatologi Tikus Putih setelah Pemberian Jinten Hitam Dosis 500mg/kg BB, 1000mg/kgBB dan 1500mg/kgBB selama 21 hari (subkronik), *Jurnal Mandala of Health*, 5 (III).
- Tangkilisan, H. A., dan Rumbajan, D. (2002). Defisiensi Asam Folat. Vol. 4 Hal 21 - 25.
- Tanudjaja N, dan George. 2008. *Anatomi Makroskopis Hepar*. Manado: BIK Biomed Fakultas Kedokteran Sam Ratulangi, 181 – 186.
- Tos-Luty, S., Przebirowska, D., Latuszynska, J., Tokarska-Rodak, M. 2001. Histological and Ultrastructural Studies of Rats Exposed to Carbaryl. *Ann. Agric. Environ Med*. 8(2), 137–144.
- Tracy, T.S., Venkataramanan, R., Glover, D.D., & Caritis, S.N. 2005. National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:633–639
- Underwood, J. C. E. 2010. *General and Systemic Pathology*. United Kingdom: Churchill Livingstone.
- Vandekar, M., Hedayat, S., Plestina, R., & Ahmady, G. 1968. A Study of the Safety of *O*-isopropoxyphenyl methylcarbamate in an operational field-trial in Iran. *Bull. World Health Org.*, 38: 609-623.
- Vandekar, M., Plestina, R., & Wilhem, K. 1971. Toxicity of Carbamates for Mammals. *Bull. World Health Org.*, 44: 241-249.
- Wang, G., Dai, J., Mao, J., Zeng, X., Yang, X., & Wang, X. 2005. Folic acid reverses hyper-responsiveness of LPS-induced chemokine secretion from monocytes in patients with hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis*, 179:395–402.
- Winnoto, Yusniar H. D., dan Onny, S. 2016. Hubungan Paparan Pestisida Masa Kehamilan dengan Gangguan Perkembangan Anak PraSekolah (4-5 Tahun)

Di Desa Sumberrejo Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal) Volume 4, Nomor 3*, (ISSN: 2356-3346), <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jkm>

World Health Organization. 2009. *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard*. Switzerland: IPCS.

World Health Organization (WHO). 2010. Pesticide Evaluation Scheme 50 Years Of Global Leadership. *Who/Htm/Ntd/Whopes/2010.2*, 68.

Whyatt, R.M., Barr, D.B., Camann, D.E., Kinney, P.L. Barr, J.R, Andrews, H.F. Hoepner, L.A., Garfinkel, R., Hazi, Y., Reyes, A., Ramirez, J., Cosme, Y., and Frederica P Perera, F.P. 2003. Contemporary-use Pesticides in Personal Air Samples During Pregnancy and Blood Samples at Delivery Among Urban Minority Mothers and Newborns. *Environ Health Perspect.* 111(5): 749–756. doi: 10.1289/ehp.5768

Zhao, Y. P. M. Vanhoutte, and S. W. S. Leung. 2015. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of Pharmacological Sciences*, 1-12. doi: doi.org/10.1016/j.jphs.2015.09.002

LAMPIRAN

3.1. Tabel dosis karbamat dan Asam Folat

Kelompok	Nomor perlakuan	Berat badan (g)	Dosis karbamat 10 mg/kgBB	Dosis Asam folat yang disondekan
P2	1	170 g	1,7 mg	-
	2	159 g	1,59 mg	-
	3	164 g	1,64 mg	-
	4	152 g	1,52 mg	-
	5	180 g	1,8 mg	-
	6	161 g	1,61 mg	-
P3	1	153 g	1,53 mg	-
	2	158 g	1,58 mg	-
	3	153 g	1,53 mg	-
	4	160 g	1,6 mg	-
	5	172 g	1,72 mg	-
	6	164 g	1,64 mg	-
P4	1	160 g	1,6 mg	0,144 mg
	2	186 g	1,86 mg	0,167 mg
	3	162 g	1,62 mg	0,145 mg
	4	175 g	1,75 mg	0,157 mg
	5	180 g	1,8 mg	0,162 mg
	6	157 g	1,57 mg	0,141 mg

Lampiran 3.2. Tabel Perhitungan Dosis Konversi Berbagai Jenis Hewan

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	13,25	27,8	29,7	64,1	124,2	397,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5

Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,12	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

(Laurence and Bacharach, 1964, Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics, cit: Ngatidjan, 1990, Metode Laboratorium dalam Toksikologi, reviewer: Hakim, L., Pusat Antar Universitas Bioteknologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta)

3.3. Etik penelitian

 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
KOMISI ETIK PENELITIAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA
Nomor : 1.289/H25.1.11/KE/2019

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

EFEK HEPATOPROTEKTOR AIR KELAPA (*Cocos nucifera* L.) DAN ASAM FOLAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS WISTAR BETINA HAMIL (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI KARBAMAT

Nama Peneliti Utama : Muhammad Rosyid Ridho
Name of the principal investigator

NIM : 152010101037

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 18.03.2019
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

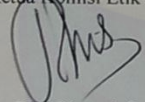

Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :


1. Pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan dan pemusnahan hewan coba mengacu pada buku pedoman etik penelitian kesehatan (penggunaan hewan coba dengan prinsip 3R: *Replacement, Reduce, Refinement*).
2. Mohon diperhatikan kualitas air kelapa dan asam folat yang akan digunakan dalam penelitian.
3. Mohon diperhatikan oleh peneliti, perlakuan tikus hamil dijaga kualitas sehingga dalam penentuan usia kehamilan hewan coba dapat tepat dan sesuai.
4. Penilaian histo PA harus dilakukan oleh tenaga yang kompeten dan minimal dilakukan oleh 2 orang dengan metode blinding .
5. Mohon diperhatikan pembuangan limbah medis dan limbah B3 agar tidak mencemari lingkungan.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian


dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 04 Maret 2019

Reviewer


dr. Ayu Munawaroh Aziz, M.Biomed



3.4. Rekomendasi bebas plagiasi



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGIDAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Kalimantan I/37 Kampus Tegal Boto. Telp. (0331) 337877, Fax (0331) 324446
Jember 68121.

REKOMENDASI BEBAS PLAGIASI

Nomor : 73 /H25.1.11/KBSI/2019

Komisi bimbingan Skripsi dan Ilmiah, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi yang berjudul :

EFEK HEPATOPROTEKTOR AIR KELAPA (*Cocos nucifera L.*) DAN ASAM FOLAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS WISTAR BETINA HAMIL (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI KARBAMAT

Nama Penulis : Muhammad Rosyid Ridho
NIM. : 152010101037
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Telah menyetujui dan dinyatakan "BEBAS PLAGIASI"

Surat Rekomendasi ini dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 30 Januari 2019
Komisi Bimbingan Skripsi & Ilmiah
Ketua,



Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes
NIP. 19740604 200112 2 002

4.1. Skoring Histopatologi Hati Tikus

Orang ke-1

Kelompok		Normal		Deg. Parenkim		Deg. Hidropis		Nekrosis		Σ	Skor	Rata-rata
		Σ	Skor	Σ	Skor	Σ	Skor	Σ	Skor			
P1	1	99	99	1	2	0	0	0	0	100	101	1,01
P1	2	100	100	0	0	0	0	0	0	100	100	1
P1	3	96	96	4	8	0	0	0	0	100	104	1,04
P1	4	97	97	3	6	0	0	0	0	100	103	1,03
P1	5	96	96	4	8	0	0	0	0	100	104	1,04
P1	6	96	96	4	8	0	0	0	0	100	104	1,04
P2	1	6	6	58	116	8	24	26	104	100	250	2,5
P2	2	24	24	41	82	22	66	17	68	100	240	2,4
P2	3	15	15	15	30	21	63	49	196	100	304	3,04
P2	4	0	0	3	6	82	246	14	56	100	308	3,08
P2	5	3	3	33	66	57	171	12	48	100	288	2,88
P2	6	12	12	26	52	36	108	26	104	100	276	2,76
P3	1	23	23	33	66	1	3	34	136	100	238	2,38
P3	2	6	6	9	18	71	213	14	56	100	293	2,93
P3	3	14	14	24	48	46	138	16	64	100	264	2,64
P3	4	16	16	26	42	42	126	16	64	100	258	2,58
P3	5	14	14	16	32	60	180	10	40	100	266	2,66
P3	6	3	3	16	32	64	192	21	84	100	311	3,11
P4	1	22	22	44	88	24	72	13	52	100	235	2,35
P4	2	19	19	42	84	23	69	16	64	100	236	2,36
P4	3	13	13	18	36	54	162	13	52	100	263	2,63
P4	4	26	26	41	82	16	48	17	68	100	224	2,24
P4	5	14	14	38	76	17	51	31	124	100	265	2,65
P4	6	17	17	38	76	30	90	20	60	100	243	2,43

Orang ke-2

Kelompok		Normal		Deg. Parenkim		Deg. Hidropis		Nekrosis		Σ	Skor	Rata-rata
		Σ	Skor	Σ	Skor	Σ	Skor	Σ	Skor			
P1	1	100	100	0	0	0	0	0	0	100	100	1
P1	2	99	99	1	2	0	0	0	0	100	101	1,01
P1	3	92	92	8	16	0	0	0	0	100	108	1,08
P1	4	99	99	1	2	0	0	0	0	100	101	1,01
P1	5	93	93	4	8	0	0	0	0	100	101	1,01
P1	6	99	99	1	2	0	0	0	0	100	101	1,01
P2	1	0	0	26	52	41	123	28	116	100	291	2,91
P2	2	18	18	44	88	33	99	5	20	100	225	2,25
P2	3	17	17	25	50	35	105	23	92	100	264	2,64
P2	4	0	0	0	0	99	198	34	136	100	334	3,34

P2	5	8	8	17	34	65	195	10	40	100	277	2,77
P2	6	1	1	21	42	59	177	23	92	100	313	3,13
P3	1	4	4	22	44	44	132	30	120	100	300	3
P3	2	0	0	0	0	73	219	26	108	100	327	3,27
P3	3	3	3	13	26	59	177	25	100	100	306	3,06
P3	4	10	10	11	22	53	159	26	104	100	295	2,95
P3	5	7	7	17	34	60	180	16	64	100	285	2,85
P3	6	0	0	6	12	59	177	35	140	100	329	3,29
P4	1	1	1	27	54	46	138	24	96	100	289	2,89
P4	2	8	8	52	104	37	111	10	40	100	263	2,63
P4	3	0	0	8	16	66	198	34	104	100	318	3,18
P4	4	17	17	42	84	32	96	4	16	100	213	2,13
P4	5	4	4	19	38	49	147	28	112	100	301	3,01
P4	6	11	11	27	54	43	129	19	76	100	270	2,70

Pengamatan histopatologi hati tikus di bawah pengawasan dosen ahli

Mengetahui Dosen Ahli

dr. Rena Normasari, M. Biomed

4.2 Analisis Data Statistik

Uji normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KelompokA	.300	6	.097	.844	6	.140
KelompokDK	.221	6	.200*	.900	6	.371
KelompokKD	.249	6	.200*	.867	6	.213
KelompokKA	.175	6	.200*	.954	6	.774

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas**Test of Homogeneity of Variances**

skor

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.106	3	20	.050

**Test of Homogeneity of Variances
(transformation)**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.220	3	20	.117

Uji One Way Anova**ANOVA**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.854	3	.285	300.659	.000
Within Groups	.019	20	.001		
Total	.873	23			

Uji Post Hoc**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: TRANSHISTO

LSD

(I) PERLAKUAN	(J) PERLAKUAN	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Aquades	Karbamat	-.44659 [*]	.01776	.000	-.4836	-.4095
	Karbamat-Degan	-.45054 [*]	.01776	.000	-.4876	-.4135
	Karbamat-B9	-.40319 [*]	.01776	.000	-.4402	-.3661
Karbamat	Aquades	.44659 [*]	.01776	.000	.4095	.4836
	Karbamat-Degan	-.00394	.01776	.826	-.0410	.0331
	Karbamat-B9	.04340 [*]	.01776	.024	.0064	.0805
Karbamat-Degan	Aquades	.45054 [*]	.01776	.000	.4135	.4876
	Karbamat	.00394	.01776	.826	-.0331	.0410

	Karbamat-B9	.04735 [*]	.01776	.015	.0103	.0844
Karbamat-B9	Aquades	.40319 [*]	.01776	.000	.3661	.4402
	Karbamat	-.04340 [*]	.01776	.024	-.0805	-.0064
	Karbamat-Degan	-.04735 [*]	.01776	.015	-.0844	-.0103

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

4.2 Dokumentasi Penelitian



Perawatan hewan coba



Pestisida karbamat yang digunakan



Perlakuan pada hewan coba (Sonde akuades, karbamat, dan asam folat)



Pengambilan sampel organ hati dan fiksasi



Pengamatan preparat histopatologi hati

