



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT YANG  
DIINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

Oleh

**Dhea Chitarizka**

**NIM 132210101102**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**



**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT YANG  
DIINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Dhea Chitarizka**

**NIM 132210101102**

**BAGIAN FARMASI KLINIK DAN KOMUNITAS**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2018**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Drs. Chusnul Cholik, Ibunda Dra. Nanik Koeswarini dan saudara saya Della Nurani Putri dan Delvia Nanda Sasmita, serta keluargaku tercinta yang telah memberikan curahan kasih sayang, doa, dukungan, motivasi, bimbingan dan segalanya tiada henti sehingga skripsi ini dapat diselesaikan;
2. Bapak/Ibu Guru TK Perwanida, SDN 2 Purwoasri, SMPN 1 Kertosono, SMAN 2 Pare, serta Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember.

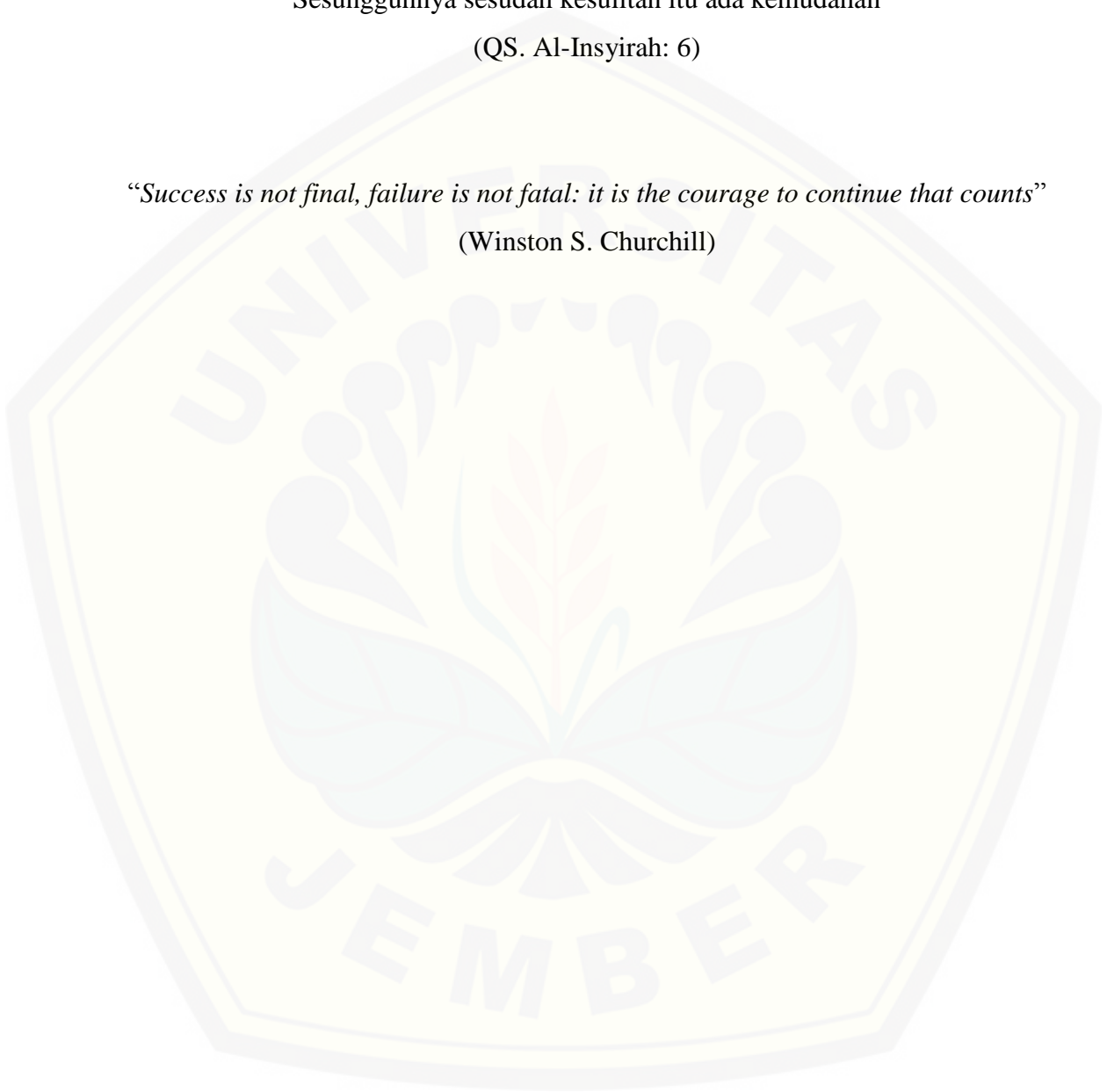
**MOTO**

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

(QS. Al-Insyirah: 6)

*“Success is not final, failure is not fatal: it is the courage to continue that counts”*

(Winston S. Churchill)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dhea Chitarizka

NIM : 132210101102

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol” 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 di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 17 Januari 2018

Yang menyatakan,

Dhea Chitarizka

NIM. 132210101102

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT YANG  
DIINDUKSI PARASETAMOL**

Oleh

Dhea Chitarizka

NIM 132210101102

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Fransiska M. C., S.Farm., M.Farm., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt.



PENGESAHAN

Karya ilmiah Skripsi berjudul "Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol" telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 17 Januari 2018

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama,



Fransiska M. C., S.Farm., M.Farm., Apt.  
NIP 198404062009122008

Dosen Pembimbing Anggota,



Diana Holidah, S.F., M.Farm., Apt.  
NIP 197812212005012002

Tim Penguji:

Penguji I,



Endah Puspitasari, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 198107232006042002

Penguji II,



Ika Norcahyanti, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 198505112014042001

Mengesahkan

Dekan,



Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.  
NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol;** Dhea Chitarizka; 132210101102; 58 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang umum digunakan dalam resep dokter dosis tunggal maupun dikombinasikan dengan obat lainnya. Parasetamol relatif aman saat digunakan dalam rentang dosis terapi, tetapi dapat menyebabkan toksik saat digunakan pada dosis tinggi. Parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan keracunan dan nekrosis hati.

Hati dapat mengalami kerusakan yang disebabkan parasetamol. Parasetamol dalam rentang dosis terapi dengan bantuan enzim sitokrom P450 akan diubah menjadi *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). NAPQI tersebut akan didetoksifikasi secara cepat dengan bantuan enzim glutathion dalam hati. Glutathion akan mengikat secara kovalen NAPQI, sehingga menghasilkan konjugat yang dapat diekskresikan melalui urin. Jika parasetamol digunakan dalam dosis tinggi, maka akan dihasilkan NAPQI yang berlebih. NAPQI tersebut melebihi glutathion yang dihasilkan oleh tubuh, sehingga menyebabkan kerusakan sel yang disertai nekrosis hati. Kerusakan sel hati akibat radikal bebas berupa NAPQI dapat dicegah dan ditanggulangi dengan senyawa antioksidan.

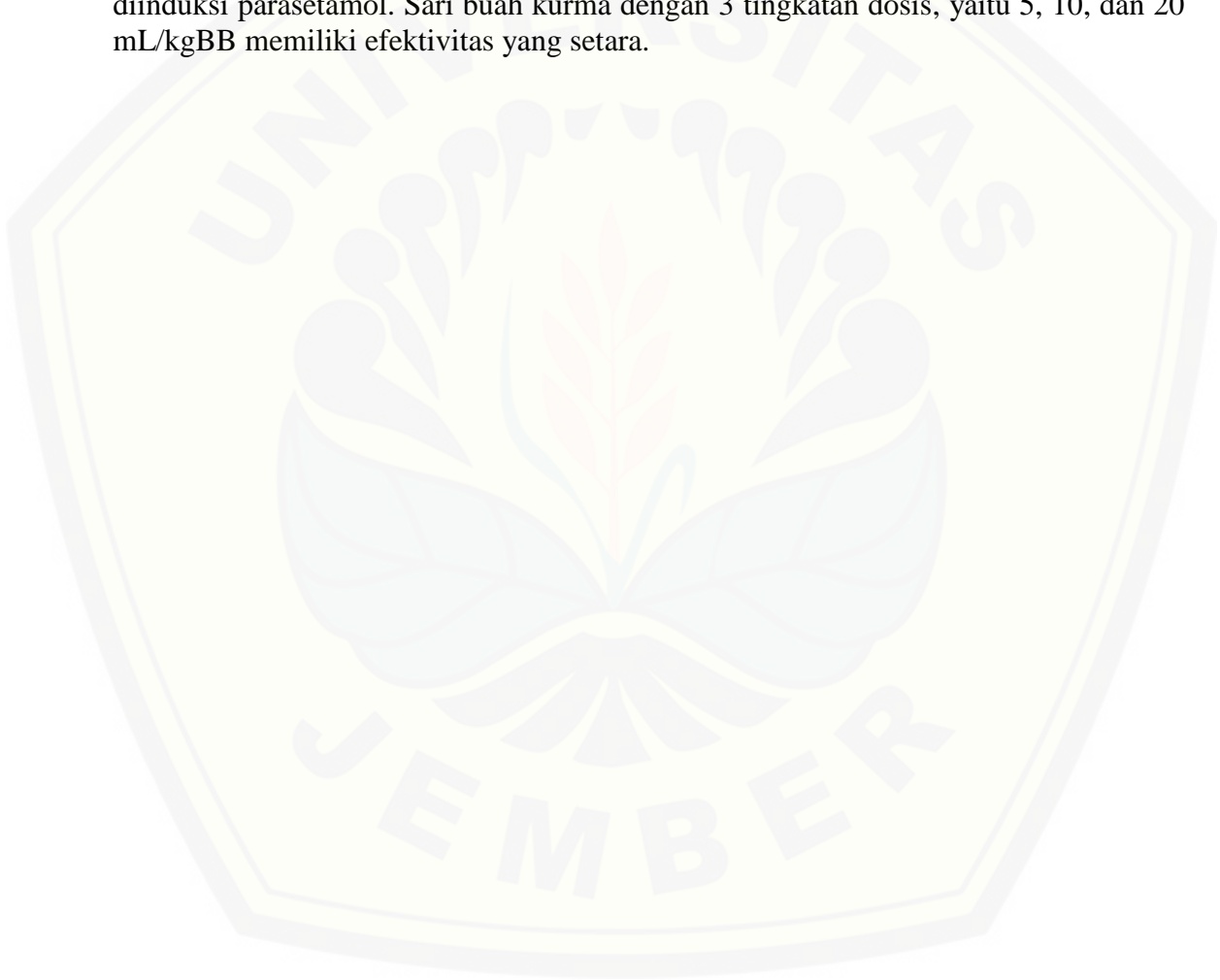
Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan adalah buah kurma. Buah kurma merupakan tanaman yang mudah didapatkan di Indonesia dalam bentuk manisan maupun sari buah kurma. Selain itu, sari buah kurma lebih praktis digunakan dan setiap orang dapat membuatnya sendiri. Buah kurma mengandung flavonoid, tanin, dan asam fenolat yang memiliki aktivitas antioksidan. Sari buah kurma mempunyai kapasitas total antioksidan sebesar 752,9 µg AAE/g yang setara dengan 753 kali aktivitas antioksidan vitamin C. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sari buah kurma terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang sebelumnya diinduksi parasetamol.

Jenis penelitian ini adalah *true experimental laboratories*. Sampel yang digunakan adalah mencit sebanyak 24 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kontrol positif, kontrol negatif, sari buah kurma dosis 5, 10, dan 20 mL/kgBB. Pada hari pertama semua mencit diinduksi parasetamol kecuali kelompok normal yang hanya diberi CMC Na. Kemudian 24 jam setelah pemberian parasetamol, semua mencit diberi perlakuan selama 7 hari sesuai kelompoknya. Kelompok normal dan negatif diberi air, kelompok positif diberi vitamin dosis 65 mg/kgBB, kelompok dosis diberi sari buah kurma dengan dosis 5, 10, dan 20 mL/kgBB. Selanjutnya pada hari ke 8 perlakuan, mencit dikorbankan untuk diambil organ hatinya. Kemudian dilakukan pengamatan histopatologi hati hewan coba dengan menggunakan model *Scoring Histopathology Manja Roenigk*.



Metode ini menggunakan kriteria penilaian pada tingkat kerusakan hati, yaitu normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Data yang diperoleh adalah nilai kerusakan histopatologi hati mencit yang dihitung menggunakan model *Scoring Histopathology Manja Roenigk*. Data tersebut dianalisis menggunakan *Kruskall-Wallis*. kemudian dilanjutkan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis menunjukkan bahwa parasetamol dapat menyebabkan kerusakan hati ( $p = 0,02$ ). Kerusakan tersebut dapat diperbaiki dengan pemberian vitamin C dan sari buah kurma. Hal ini menunjukkan bahwa sari buah kurma memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol. Sari buah kurma dengan 3 tingkatan dosis, yaitu 5, 10, dan 20 mL/kgBB memiliki efektivitas yang setara.



## PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit yang Diinduksi Parasetamol”. Skripsi ini disusun guna memenuhi persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Ayahanda Drs. Chusnul Cholik, Ibunda Dra. Nanik Koeswarini dan adik-adikku, Della Nurani Putri dan Delvia Nanda Sasmita tercinta yang selalu memberikan banyak motivasi, semangat, dan nasehat, yang tiada lelah memberikan cinta, perhatian, kasih sayang, serta doa yang tiada henti di setiap langkah penulis;
2. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Ibu Fransiska Maria C., S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama, dan Ibu Diana Holiday, S.F., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga serta perhatiannya untuk memberikan ilmu, bimbingan, dan pengarahan demi terselesaikannya penulisan skripsi ini;
4. Ibu Endah Puspitasari S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Ika Norcahyanti S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah berkenan untuk menguji skripsi ini dan memberikan masukan serta saran untuk perkembangan diri penulis dan skripsi ini;
5. Bapak Dwi Nurahmanto S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dalam perkuliahan;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah mengajarkan ilmu pengetahuan yang berguna dalam menyelesaikan skripsi;

7. Mbak Indri dan Mbak Dini, selaku teknisi laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Yanti dan dr. Jane Kosasih Sp.Pa. selaku analis Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Soebandi Jember serta Bu Sri Wahyuningsih selaku analis Histologi FKG Universitas Jember yang telah bersedia memberikan bantuan dan nasehat selama menempuh penelitian ini;
8. Rekan kerja sesama laboratorium, Putri Efina, laili, Edwin, Alm. Sugi, Risti, Nila, untuk semangat, bantuan, motivasi dan kebersamaannya;
9. Sahabat FIGHTER (Nia, Lisa, Diya, Nina, dan Ratna) yang telah memberikan semangat, motivasi, doa, kerjasama, kerja keras, bantuan dan kebersamaan dalam keadaan susah maupun senang selama penulis berjuang mengejar gelar ini;
10. Niken, Dita, Aini, Marsalita Irine, Mia, Fiki, Dini, Irun, Titi, Farin, Zulfiah, Tata dan Shelly yang telah memberikan, semangat, bantuan, dan kebersamaan;
11. Keluarga Badan Eksekutif Mahasiswa FFUJ dan keluarga besar Farmasetamol FFUJ Angkatan 2013 atas semua kasih sayang, dukungan, semangat, doa, dan persaudaran yang indah ini;
12. Keluarga TAEKWONDO Baladhika Jaya (Sabeum Joko, Fafa, Rizal, Nanda, Dika, Erik, Lova, Lovi, Arda, Agung) yang telah memberikan semangat, doa, bimbingan Taekwondo, dan persaudaraan yang indah, ONE TEAM ONE FAMILY;
13. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu. Terima kasih sedalam-dalamnya kepada semua pihak yang berdoa dan turut berbahagia atas keberhasilan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat baik bagi perkembangan ilmu pengetahuan maupun penelitian di masa mendatang.

Jember, 17 Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBING</b> .....	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>vii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xvii</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Tinjauan tentang Hati</b> .....	<b>4</b>
2.1.1 Anatomi Hati.....	4
2.1.2 Fisiologi Hati .....	5
2.1.3 Patofisiologi Hati .....	6
<b>2.2 Tinjauan tentang Parasetamol</b> .....	<b>8</b>
2.2.1 Parasetamol .....	8

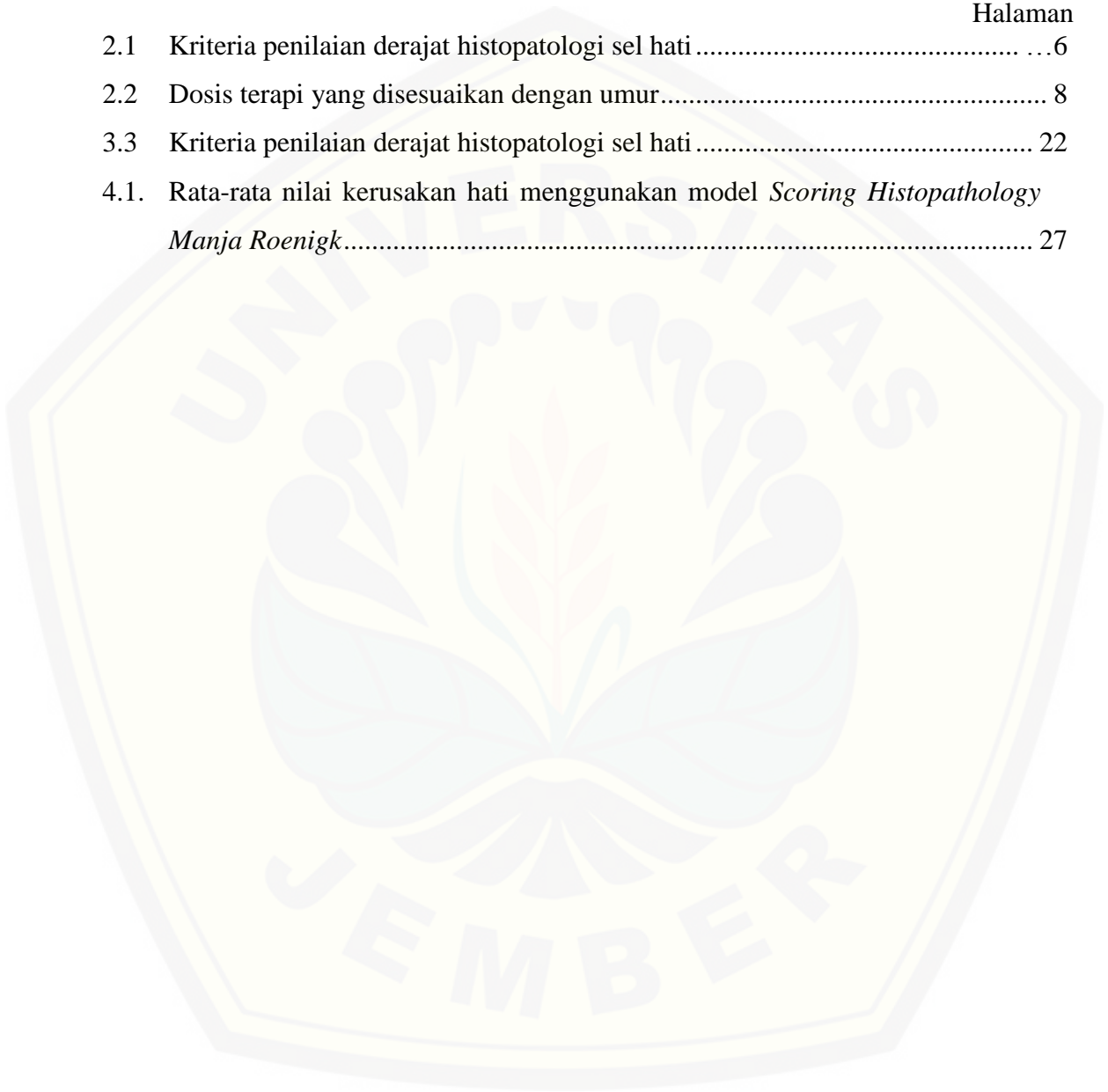
2.2.2 Kerusakan Hati oleh Parasetamol .....	9
<b>2.3 Tinjauan tentang Antioksidan .....</b>	<b>10</b>
2.3.1 Pengertian Antioksidan .....	10
2.3.2 Klasifikasi Antioksidan .....	11
2.3.3 Mekanisme Kerja Antioksidan .....	11
<b>2.4 Tinjauan tentang Buah Kurma .....</b>	<b>12</b>
2.4.1 Deskripsi Tanaman .....	12
2.4.2 Kandungan Kimia Buah Kurma .....	13
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 Tempat Penelitian .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3 Waktu Penelitian .....</b>	<b>16</b>
<b>3.4 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5 Jumlah Sampel .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6 Alat dan Bahan Penelitian .....</b>	<b>18</b>
3.6.1 Alat .....	18
3.6.2 Bahan .....	18
3.6.3 Hewan Uji .....	18
<b>3.7 Variabel Penelitian .....</b>	<b>19</b>
3.7.1 Variabel Bebas .....	19
3.7.2 Variabel Terikat .....	19
3.7.3 Variabel Terkendali .....	19
<b>3.8 Definisi Operasional .....</b>	<b>19</b>
<b>3.9 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>20</b>
3.9.1 Persiapan Hewan Coba .....	20
3.9.2 Pengenceran Sari Buah Kurma .....	20
3.9.3 Pembuatan Suspensi Parasetamol .....	21
3.9.4 Perlakuan Hewan Coba .....	21

3.9.5 Pembuatan Preparat Hati .....	21
3.9.6 Pengamatan Preparat Hati.....	21
<b>3.10 Analisis Data.....</b>	<b>22</b>
<b>3.11 Alur Penelitian .....</b>	<b>22</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>24</b>
4.1 Hasil.....	24
4.2 Pembahasan.....	28
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>32</b>
5.1 Kesimpulan.....	32
5.2 Saran .....	32
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>33</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>39</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati .....	6
2.2 Dosis terapi yang disesuaikan dengan umur.....	8
3.3 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati .....	22
4.1. Rata-rata nilai kerusakan hati menggunakan model <i>Scoring Histopathology</i> <i>Manja Roenigk</i> .....	27



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Gambaran mikroskopis dari lobuli hepatis .....	5
2.2 Gambaran mikroskopis sel hepatosit .....	7
2.3 Struktur kimia parasetamol .....	8
2.4 Metabolisme parasetamol .....	10
2.5 (a) Pohon kurma; (b) Buah kurma .....	12
3.1 Skema rancangan penelitian .....	17
4.1 Gambaran histopatologi hati mencit pewarnaan HE perbesaran 100x .....	25
4.2 Gambaran histopatologi hati mencit pewarnaan HE perbesaran 400x .....	26

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Perhitungan dosis uji yang diberikan pada hewan coba.....	39
A.1 Dosis parasetamol.....	39
A.2 Dosis kontrol positif .....	39
A.3 Dosis 5 mL/kgBB .....	40
A.4 Dosis 10 mL/kgBB .....	40
A.5 Dosis 20 mL/kgBB .....	40
B. Hasil pengamatan histopatologi hati dengan kriteria <i>Scoring Manja Roenigk</i> .....	41
C. Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> & <i>Mann-Whitney Scoring Manja Roenigk</i> Histopatologi Hati .....	45
C.1 Hasil Uji <i>Kruskal-Wallis</i> .....	45
C.2 Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> .....	46
D. Surat keterangan .....	58

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang umum digunakan dalam resep dokter dosis tunggal maupun dikombinasikan dengan obat lainnya (FDA, 2011). Parasetamol dapat dijual bebas di apotek maupun toko obat. Sebagian besar warga Indonesia memilih menggunakan parasetamol sebagai obat penurun demam dikarenakan harganya yang murah, mudah didapatkan, dan aman. Parasetamol relatif aman saat digunakan dalam rentang dosis terapi (Bessems & Vermeulen, 2001), tetapi dapat menyebabkan toksik saat digunakan pada dosis tinggi (Larson dkk., 2005).

Parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan keracunan dan nekrosis hati (James dkk., 2003). Parasetamol juga digunakan untuk percobaan bunuh diri di beberapa negara. Pada tahun 1998-2003 kasus bunuh diri dengan menggunakan parasetamol yang terjadi di Amerika Serikat mencapai 44% (Larson dkk., 2005). Selain itu, parasetamol dapat memperparah pasien yang memiliki riwayat penyakit hati. Menurut data yang dikumpulkan pada periode 2010-2011 di rumah sakit Tasikmalaya, sebanyak 16,4% pasien dengan penyakit hati mengalami kerusakan hati yang lebih parah setelah pemberian parasetamol (Cinthya dkk., 2012). Penggunaan dosis toksik parasetamol juga dapat menyebabkan kerusakan hati (Hinson dkk., 2010). Survei dari *Acute Liver Failure Study Group* (2017), pada tahun 1998-2016 sebanyak 46% penyebab gagal hati akut yang terjadi di Amerika Serikat disebabkan oleh parasetamol.

Hati merupakan organ penting dalam tubuh yang berfungsi sebagai pembentukan garam empedu, lemak, protein, glukosa, pengeluaran garam empedu dan bilirubin, serta detoksifikasi zat kimia (Cahyono, 2009). Zat kimia berupa obat juga dimetabolisme di hati, namun ada beberapa obat yang menghasilkan metabolit reaktif saat proses metabolisme, salah satunya adalah parasetamol. Parasetamol dalam

rentang dosis terapi dengan bantuan enzim sitokrom P450 akan diubah menjadi radikal bebas berupa metabolit reaktif, yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Metabolit reaktif tersebut akan didetoksifikasi secara cepat dengan bantuan enzim glutathion dalam hati. Glutathion akan mengikat NAPQI melalui ikatan kovalen, sehingga menghasilkan konjugat yang dapat diekskresikan melalui urin. Jika parasetamol digunakan dalam dosis tinggi, maka akan dihasilkan NAPQI yang berlebih. NAPQI tersebut melebihi glutathion yang dihasilkan oleh tubuh, sehingga menyebabkan kerusakan sel yang disertai nekrosis hati (Ikawati, 2010).

Kerusakan sel hati akibat radikal bebas berupa NAPQI dapat dicegah dan ditanggulangi dengan senyawa antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa penting bagi tubuh. Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan satu elektron kepada senyawa oksidan, sehingga aktivitas oksidan terhambat. Secara umum, antioksidan terbagi menjadi dua, yaitu antioksidan enzimatis dan antioksidan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis merupakan senyawa antioksidan yang diproduksi di dalam tubuh yaitu superoksida dismutase, glutathion peroksidase, dan enzim katalase. Jumlah antioksidan di dalam tubuh terbatas, sehingga diperlukan antioksidan dari luar tubuh untuk menyeimbangkan kelebihan jumlah oksidan. Oleh sebab itu, diperlukan antioksidan dari luar tubuh yang dapat diperoleh salah satunya dari tanaman (Winarsi, 2007). Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan adalah buah kurma.

Buah kurma merupakan tanaman yang mudah didapatkan di Indonesia dalam bentuk manisan maupun sari buah kurma. Selain itu, sari buah kurma lebih praktis digunakan dan setiap orang dapat membuatnya sendiri. Buah kurma mengandung flavonoid, tanin, dan asam fenolat yang memiliki aktivitas antioksidan (Amira dkk., 2012). Menurut penelitian Hardinsyah dkk. (2013), sari buah kurma mempunyai kapasitas total antioksidan sebesar 752,9  $\mu\text{g AAE/g}$  yang setara dengan 753 kali aktivitas antioksidan vitamin C. Pemberian ekstrak air buah kurma dapat menurunkan kadar radikal bebas superoksida dan hidrosil hingga 50%. Ekstrak ini juga dapat menghambat 50% peroksidasi lemak dan oksidasi protein (Vayalil, 2002). Ekstrak air

buah kurma juga dapat melindungi fungsi hati tikus yang mengalami stres oksidatif akibat paparan subkronik dimetoat (Saafi dkk., 2011). Kerusakan organ hati akibat stres oksidatif mengakibatkan rusaknya sel hepatosit. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk menguji aktivitas sari buah kurma terhadap organ hati akibat radikal bebas.

Berdasarkan latar belakang di atas, Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian sari buah kurma terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, permasalahan yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut:

- a. Apakah pemberian sari buah kurma dapat berpengaruh terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol?
- b. Bagaimana perbedaan pengaruh pemberian sari buah kurma dengan dosis 5, 10, dan 20 mL/kgBB terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Mengetahui pengaruh pemberian sari buah kurma terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.
- b. Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian sari buah dengan dosis 5, 10, dan 20 mL/kgBB terhadap gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.



#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait potensi sari buah kurma terhadap perkembangan produk herbal sebagai alternatif dalam proteksi kerusakan hati dan digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.



## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

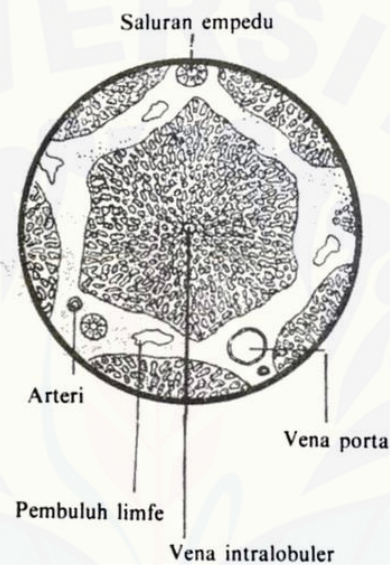
### 2.1 Tinjauan tentang Hati

#### 2.1.1 Anatomi Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh dengan berat 2% dari berat badan orang dewasa normal atau rata-rata sekitar 1,5 kg. Bagian fungsional dasar dari hati adalah lobulus yang berbentuk silindris dengan diameter 0,8-2 mm (Guyton & Hall, 2011). Hati merupakan organ berwarna merah coklat dan lunak yang memiliki permukaan superior cembung dan terletak di bawah diafragma kanan dan sebagian di diafragma kiri. Secara anatomi, hati terdiri dari 2 lobus utama, yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan dibagi menjadi 2 segmen, yaitu anterior dan posterior yang dihubungkan oleh fisura segmentalis kanan. Fisura segmentalis ini tidak terlihat dari luar. Lobus kiri dibagi oleh ligamentum falsiformis yang terlihat dari luar menjadi segmen medial dan lateral. Permukaan hati diselubungi oleh peritoneum viseralis, kecuali daerah kecil pada permukaan posterior yang melekat langsung pada diafragma. Selain itu, terdapat porta hepatis yang membentuk rangka bercabang, yaitu vena porta, arteri hepatis, dan saluran empedu (Price & Wilson, 2003).

Vena porta mengangkut darah yang mengandung sedikit oksigen tetapi kaya nutrisi menuju hati. Darah masuk ke parenkim melalui pembuluh portal terminal kemudian melewati sinusoid hati dan meninggalkan parenkim melalui pembuluh darah vena sentralis (Racanelli & Rehmann, 2006). Sinusoid merupakan pembuluh yang melebar tidak teratur dan terdiri dari satu lapisan sel-sel endotel. Sinusoid dibatasi oleh sel fagosit atau sel kupffer yang berfungsi menghancurkan eritrosit tua serta memakan bakteri dan benda asing dalam darah. Dinding sinusoid berkontak dengan permukaan hepatosit melalui celah dissepasi. Hepatosit merupakan sel berbentuk polihedral besar dengan enam atau lebih permukaan yang berdiameter 20-30 µm. Hepatosit tersusun radial di sekeliling vena sentral. Hepatosit memiliki inti dengan permukaan lengkung besar dengan 2 atau lebih nukleolus, retikulum endoplasma

kasar, dan retikulum endoplasma halus. Retikulum endoplasma kasar berfungsi untuk sintesis protein yang menyebabkan sitoplasma bersifat basofilia. Sedangkan retikulum endoplasma halus bertanggung jawab pada proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi pada suatu zat untuk diinaktivasi atau detoksifikasi sebelum dieksresikan (Mescher, 2010). Gambaran mikroskopik hati dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Gambaran mikroskopik dari lobuli hepatis (Pearce, 2009)

### 2.1.2 Fisiologi Hati

Hati adalah organ dalam yang paling besar dan mempunyai peranan utama dalam metabolisme tubuh. Hati memproduksi empedu yang membantu pencernaan lemak, asam amino, glukosa, asam lemak, dan gliserol. Menurut Price & Wilson (2003), fungsi hati adalah sebagai berikut:

- a. Hati memproduksi empedu yang berguna dalam emulsifikasi dan absorpsi lemak
- b. Hati menyintesis materi penyusun membran sel, seperti lipoprotein, kolesterol, dan fosfolipid

- c. Hati dapat menyimpan beberapa mineral, seperti besi dan tembaga, serta vitamin yang larut dalam lemak, yaitu vitamin A, D, E, dan K.
- d. Hati adalah reservoir darah yang dihasilkan dari jantung dan limpa serta volume darah yang diperlukan oleh tubuh.

Hati juga mempunyai fungsi detoksifikasi zat toksik dengan cara oksidasi, metilasi, atau konjugasi. Asam glukuronat, glisin, asam sulfat, asam asetat, sistein, dan glutathion merupakan zat yang digunakan dalam konjugasi. Zat toksik menjadi zat yang inaktif kemudian diekskresikan melalui urin (Mescher, 2010).

### 2.1.3 Patofisiologi Hati

Hati memiliki banyak fungsi di dalam tubuh. Fungsi hati dapat terganggu apabila hati mengalami kerusakan. Kerusakan sel hati dapat ditandai dengan adanya kerusakan hepatosit (Gambar 2.2). Menurut Prasetiawan dkk. (2013), hepatosit yang mengalami kerusakan dapat dihitung dengan model *scoring histopathology Manja Roeinig*. Kriteria penilaian ditunjukkan pada Tabel 2.1 berikut:

Tabel 2.1 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati

Tingkat Perubahan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis	4

Kerusakan hepatosit berdasarkan kriteria *scoring histopathology Manja Roeinig* dijelaskan sebagai berikut:

- a. Degenerasi parenkimatosa

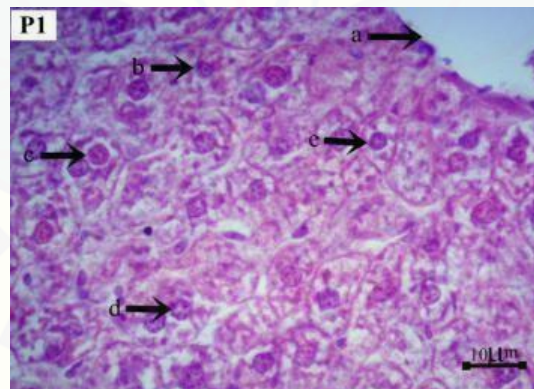
Kerusakan hepar yang disebabkan oleh infeksi atau intoksikasi. Sel hepar bengkak dengan sitoplasma berbutir keruh. Kerusakan ini terjadi karena terdapat penyimpanan air dan pengendapan ion natrium. Pengendapan ini disebabkan oleh gangguan metabolisme energi dalam sel yang membuat sel tidak mampu memompa natrium keluar dari sel (Sudiono dkk., 2001).

### b. Degenerasi hidropik

Fase ini pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatososa, namun derajat degenerasi hidropik lebih berat dibanding dengan degenerasi parenkimatososa (Mitchell dkk., 2008). Fase ini ditandai dengan adanya vakuola-vakuola yang berisi zat yang menyerupai cairan dalam sel. Vakuola ini terdapat di dalam sitoplasma. Degenerasi hidropik umumnya disebabkan oleh gangguan metabolisme, seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia. Degenerasi ini bersifat reversibel (Underwood, 1999).

### c. Nekrosis

Nekrosis adalah perubahan morfologi (kematian) sel hepar atau jaringan hepar diantara sel yang masih hidup. Tahapan nekrosis berkaitan dengan tepi perubahan inti. Perubahan yang terjadi adalah piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Inti sel menyusut saat terjadi piknosis. Pada karioreksis terjadi penghancuran inti dengan meninggalkan pecahan-pecahan yang tersebar di dalam inti. Pada saat kariolisis, inti menjadi hilang (lisis). Pada pengamatan tampak sebagai sel yang kosong (Price & Wilson, 2003).



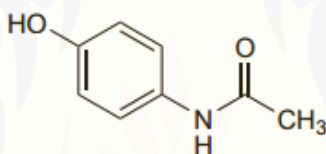
Gambar 2.2 Gambaran mikroskopis a. vena setralis dan sel hepatosit b. normal, c. degenerasi parenkimatososa, d. degenerasi hidropik, e. nekrosis dengan perbesaran 400X (Sumber: Maulida dkk., 2013)



## 2.2 Tinjauan tentang Parasetamol

### 2.2.1 Parasetamol

Parasetamol atau juga biasa disebut *Acetaminophen* berbentuk serbuk kristal putih dan tidak berbau. Parasetamol larut dalam air mendidih dengan perbandingan 1:20, larut dalam alkohol dengan perbandingan 1:10, dan larut dalam NaOH 1N dengan perbandingan 1:15. Parasetamol disimpan dalam wadah kedap udara, terlindungi dari cahaya, panas, dan kelembaban. Parasetamol memiliki rumus kimia  $C_8H_9NO_2$  dengan berat molekul 151,2 (Martindale, 2009). Berikut ini adalah gambar struktur kimia parasetamol (Gambar 2.3):



Gambar 2.3 Struktur kimia parasetamol (Sumber: Martindale, 2009)

Parasetamol adalah golongan obat analgesik dan antipiretik yang dijual secara bebas. Indikasi parasetamol adalah untuk nyeri dan demam. Obat ini bekerja menghambat sintesis prostaglandin (Bessemis & Vermeulen, 2001). Obat ini menjadi pilihan analgesik yang relatif aman apabila dikonsumsi dengan benar sesuai petunjuk penggunaan. Dosis ini dapat diulang tiap 4–6 jam bila diperlukan (maksimum sebanyak 4 dosis dalam 24 jam). Parasetamol boleh dikonsumsi tidak lebih dari 5 hari untuk anak-anak dan 10 hari untuk dewasa (SIKer BPOM, 2006). Berikut ini adalah dosis terapi yang sesuai dengan umur (Tabel 2.2):

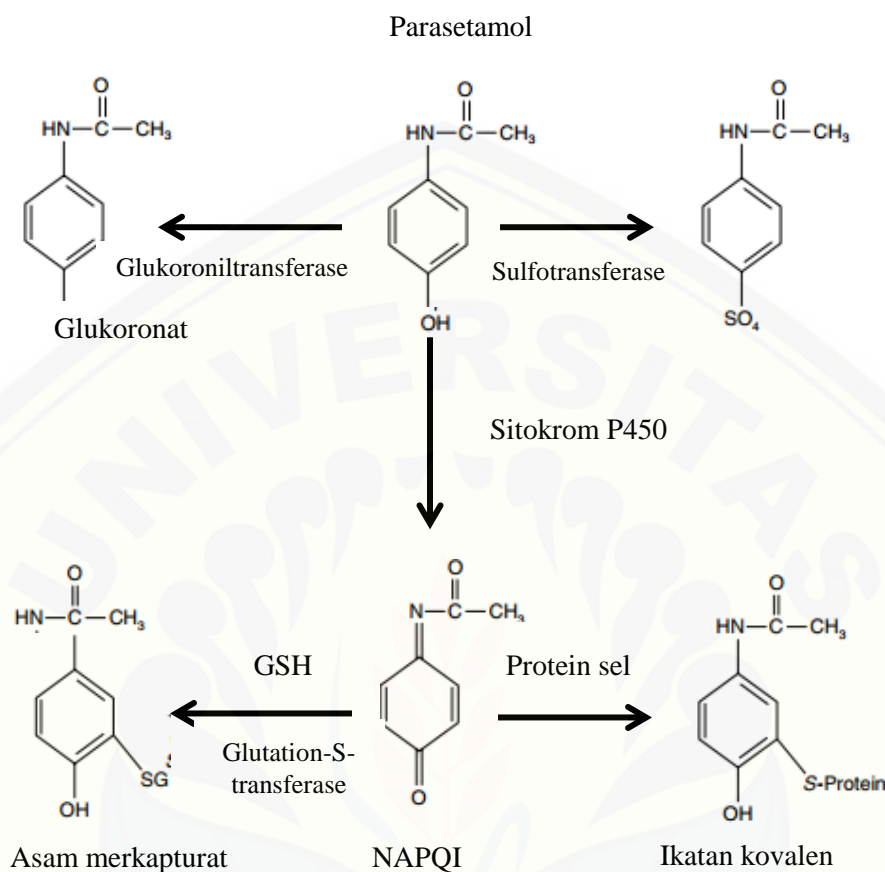
Tabel 2.2 Dosis terapi yang disesuaikan dengan umur (SIKer BPOM, 2006)

Umur	Dosis
3-12 bulan	60-120 mg
1-5 tahun	250-500 mg
Dewasa	500-1000 mg



### 2.2.2 Kerusakan Hati oleh Parasetamol

Pada kondisi normal, yaitu dosis yang diberikan pada rentang dosis terapi, parasetamol yang diabsorpsi oleh tubuh akan dimetabolisme di hati. Parasetamol yang tidak larut dalam air akan dikonjugasikan dengan asam glukoronat dan asam sulfat agar larut dengan air kemudian diekskresikan melalui urin. Sebagian kecil dihidroksilasi dengan enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif berupa *N-asetil-p-benzoquinonimin* (NAPQI). Metabolit NAPQI ini akan terkonjugasi dengan glutathion hati menghasilkan asam merkapturat yang kemudian diekresikan melalui urin (Bessems & Vermeulen, 2001). Dosis toksik pada manusia untuk anak dengan umur kurang dari 6 tahun adalah lebih dari 200 mg/kgBB dalam waktu kurang dari 8 jam. Dosis yang diberikan untuk anak berumur 6 tahun-dewasa sekurang-kurangnya 10 gram atau 200 mg/kgBB dalam waktu kurang dari 8 jam. Data pada hewan menunjukkan LD<sub>50</sub> untuk mencit yaitu 338 mg/kgBB (SIKer BPOM, 2016). Dosis tersebut dapat menyebabkan toksisitas. Jika dosis toksik dikonsumsi, maka terjadi 3 jalur metabolisme yaitu konjugasi dengan glukoronida, sulfat dan oksidasi sitokrom P450. Pada dosis tinggi parasetamol, oksidasi dengan enzim sitokrom P450 akan membentuk metabolit reaktif NAPQI yang berlebihan. Selama glutathion tersedia untuk mendetoksifikasi NAPQI tersebut, maka tidak akan terjadi reaksi hepatotoksitas. Tetapi apabila glutathion terus terpakai, akhirnya terjadi pengosongan glutathion dan terjadi penimbunan metabolit NAPQI yang toksik dan reaktif (Hardman & Limbird, 2007). Metabolit ini akan berikatan secara kovalen dengan protein di hati, sehingga menyebabkan disfungsi dan kerusakan hati (James dkk., 2003). Metabolisme kerusakan hati dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Metabolisme parasetamol (Sumber: Lee, 1995)

## 2.3 Tinjauan tentang Antioksidan

### 2.3.1 Pengertian Antioksidan

Aktivitas antioksidan merupakan kemampuan senyawa yang dapat memperlambat degradasi oksidatif, misal peroksidasi lemak (Roginsky & Lissi, 2004). Dalam pengertian kimia, antioksidan adalah senyawa-senyawa pendonor elektron, sedangkan dalam pengertian biologis antioksidan merupakan molekul atau senyawa yang dapat meredam aktivitas radikal bebas (Winarsi, 2007). Menurut Devasagam dkk. (2004), antioksidan adalah senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas.

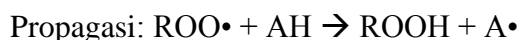
### 2.3.2 Klasifikasi Antioksidan

Antioksidan dikelompokkan menjadi antioksidan enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis merupakan sistem pertahanan utama terhadap stres oksidatif. Antioksidan enzimatis meliputi superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathion peroksidase (GPx), dan glutathion reduktase (GRx). Antioksidan non-enzimatis adalah antioksidan yang diperoleh dari luar tubuh (Winarsi, 2007). Beberapa contoh dari antioksidan ini adalah vitamin C, vitamin E, karotenoid, dan flavonoid (Krishnaiah dkk., 2011).

Vitamin C atau asam askorbat adalah antioksidan monosakarida yang dapat ditemukan pada tumbuhan. Vitamin C adalah komponen yang dapat mengurangi dan menetralkan oksigen reaktif, seperti hidrogen. Vitamin C merupakan antioksidan yang dapat mengurangi peluang terjadinya berbagai macam penyakit akibat radikal bebas. Vitamin C dipilih sebagai kontrol positif dikarenakan terdapat vitamin C dalam bentuk senyawa murni. Berdasarkan penelitian Rianah (2014) menunjukkan bahwa dosis vitamin C 65 mg/kgBB mencit dapat menjaga fungsi hati akibat kerusakan parasetamol.

### 2.3.3 Mekanisme Kerja Antioksidan

Mekanisme kerja antioksidan secara umum adalah menghambat peroksidasi lemak (Roginsky & Lissi, 2004). Antioksidan memberikan atom hidrogen atau elektron pada radikal bebas ( $R\cdot$ ,  $ROO\cdot$ ) dan mengubahnya ke bentuk yang lebih stabil (RH). Sementara turunan radikal antioksidan ( $A\cdot$ ) memiliki keadaan lebih stabil dibanding radikal semula  $R\cdot$  (Lee dkk., 2004). Reaksi penghambatan antioksidan terhadap radikal lipid mengikuti persamaan reaksi sebagai berikut:



## 2.4 Tinjauan tentang Buah Kurma

### 2.4.1 Deskripsi Tanaman

Kurma memiliki nama latin *Phoenix dactylifera L.* merupakan jenis tanaman palma yang berasal dari Irak. Kurma juga banyak ditanam di Timur Tengah dan Afrika Utara. Menurut *Integrated Taxonomic Information System* (2010), tumbuhan kurma memiliki taksonomi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Arecales
Famili	: Arecaceae
Genus	: Phoenix L.
Species	: <i>Phoenix dactylifera L.</i>



(a)



(b)

Gambar 2.5 (a) Pohon kurma; (b) Buah kurma (Sumber: Baliga dkk., 2011)



Pohon kurma merupakan pohon berbatang tunggal dengan tinggi 15-25 m, bahkan bisa mencapai 30 m. Daun pohon kurma berukuran besar dengan panjang 4-5 m. Daun pohon kurma berbentuk sisir seperti daun pohon kelapa (Rostita, 2009).

Buah kurma memiliki karakteristik bervariasi, antara lain memiliki berat 8-30g, berbentuk lonjong-silinder dengan panjang 3-7 cm, berdiameter 1,5-3 cm, konsistensi lunak sampai kering, berbiji, dan berwarna kuning kecoklatan, coklat gelap, dan kuning kemerahan (Sakr dkk., 2010). Secara umum, ada 12-13 spesies dalam genus *Phoenix*. Spesies liar *Phoenix* ditemukan di daerah tropis dan sub tropis Afrika dan Asia sementara *Phoenix dactylifera L.* berasal dari India dan Irak. Buah kurma telah menjadi makanan pokok di Timur Tengah selama ribuan tahun. Orang-orang Timur Tengah percaya bahwa kurma dapat menghilangkan rasa sakit (Satuhu, 2010).

#### 2.4.2 Kandungan Kimia Buah Kurma

Kurma tergolong sebagai sumber karbohidrat terbesar dimana tersusun atas gula-gula sederhana seperti glukosa, fruktosa, dan sukrosa. Kurma merupakan sumber terbaik serat dan beberapa mineral penting seperti besi, kalium, selenium, kalsium, magnesium, fosfor, folat, dan vitamin seperti vitamin E, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, A, riboflavin dan niasin, tetapi rendah lemak dan protein. Buah kurma mengandung senyawa antioksidan, yaitu senyawa fenolik, flavonoid, dan vitamin C (Primurdia dan Kusnadi, 2014). Berdasarkan Al-shahib & Marshall (2003), kurma mengandung karbohidrat persentase tinggi (total gula 44-88%), lemak (0,2-0,5%), 15 jenis garam dan mineral, protein (2,3-5,6%), vitamin dan serat persentase tinggi (6,4-11,5%). Daging kurma mengandung 0,2-0,5% minyak, sedangkan bijinya mengandung 7,7-9,7% minyak. Oleh karena itu, buah kurma merupakan sumber energi yang tinggi dan diperkirakan 100 gram daging buah kurma dapat memberikan 314 kkal energi.

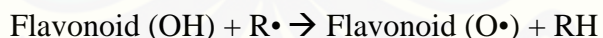
Kurma memiliki berbagai macam manfaat diantaranya adalah (Satuhu, 2010):

- a. Kandungan kalium sangat bermanfaat bagi kesehatan jantung dan pembuluh darah karena berfungsi untuk menstabilkan denyut jantung, mengaktifkan

kontraksi otot jantung, sekaligus mengatur tekanan darah. Oleh karena itu, kalium bermanfaat dalam mencegah penyakit stroke.

- b. Kurma dapat membantu pertumbuhan tulang karena mengandung kalsium, fosfor, dan magnesium yang sangat diperlukan untuk memelihara kesehatan tulang dan gigi.
- c. Kurma juga mengandung vitamin yang dapat membantu menguatkan saraf, melancarkan peredaran darah, membersihkan usus, memelihara dari radang, dan infeksi.

Beberapa penelitian dari berbagai negara termasuk Iran (Biglari dkk., 2008) dan Oman (Farsi dkk., 2005) telah mengumumkan bahwa kurma adalah sumber yang baik sebagai antioksidan. Kandungan senyawa antioksidannya adalah karoten, fenolik, dan flavonoid (Biglari dkk., 2008). Ekstrak hidrofilik buah kurma memiliki kapasitas antioksidan poten (Vayalil, 2002) dan penangkapan radikal bebas dikarenakan adanya senyawa fenol pada kurma (Mansouri dkk., 2005). Flavonoid menjadi salah satu senyawa yang beraksi sebagai antioksidan pada buah kurma. Salah satu cara kerja dari flavonoid adalah dengan menangkap radikal bebas secara langsung. Flavonoid menstabilkan oksigen reaktif melalui reaksi dengan senyawa reaktif dari radikal. Radikal akan diinaktifkan dengan reaktivitas tinggi dari gugus hidroksil flavonoid, berdasarkan pada persamaan berikut:



R• adalah radikal bebas, O• adalah radikal bebas oksigen, dan RH adalah senyawa stabil (Nijveldt dkk., 2001).

Buah kurma merupakan tanaman yang mudah didapatkan di Indonesia dalam bentuk manisan maupun sari buah kurma. Selain itu, sari buah kurma lebih praktis digunakan. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menguji aktivitas dari sari buah kurma. Menurut penelitian Hardinsyah dkk. (2013), sari buah kurma mempunyai kapasitas total antioksidan sebesar 752,9  $\mu\text{g ascorbic acid equivalent antioxidant (AAE)/g}$  yang setara dengan 753 kali aktivitas antioksidan vitamin C. Pemberian



ekstrak air buah kurma dapat menurunkan kadar radikal bebas superoksida dan hidroksil hingga 50%. Ekstrak ini juga dapat menghambat 50% peroksidasi lemak dan oksidasi protein (Vayalil, 2002). Ekstrak air buah kurma dapat melindungi fungsi hati tikus yang mengalami stres oksidatif akibat paparan subkronik dimetoat (Saafidkk., 2011). Sari buah kurma dapat menurunkan kadar MDA plasma darah mencit yang dipapar asap rokok (Rochmah, 2017). Selain itu, sari buah kurma juga dapat memperbaiki paru-paru mencit yang terpapar asap rokok (Ariska, 2016). Takaran dalam meminum sari buah kurma adalah 3 kali sehari 2 sendok makan. Takaran ini yang digunakan dalam acuan penentuan dosis pemberian pada mencit. Perhitungan dosis dapat dilihat pada Lampiran A.

## BAB 3. METODE PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik (*true experimental*) yang menggunakan hewan coba mencit sebagai subjek penelitian.

### 3.2 Tempat Penelitian

Perlakuan hewan uji dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Jember, pembuatan preparat jaringan hati dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Soebandi Jember, dan pengamatan gambaran histopatologi hati dilakukan di Laboratorium Histologi Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

### 3.3 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan mulai bulan Maret – November 2017.

### 3.4 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only-control group design* yang menggunakan mencit sebagai subjek penelitian. Mencit dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu 1 kelompok normal, 2 kelompok kontrol, dan 3 kelompok perlakuan. Perlakuan berupa pemberian sari buah kurma terhadap mencit jantan yang diinduksi parasetamol. Parameter pengukuran variabel berupa gambaran histopatologi hati mencit. Skema rancangan penelitian ditunjukkan pada Gambar 3.1

### 3.5 Jumlah Sampel

Pengelompokan sampel dilakukan dengan cara *simple random sampling* menjadi 6 kelompok. Perkiraan jumlah pengulangan atau besar sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer yaitu:

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

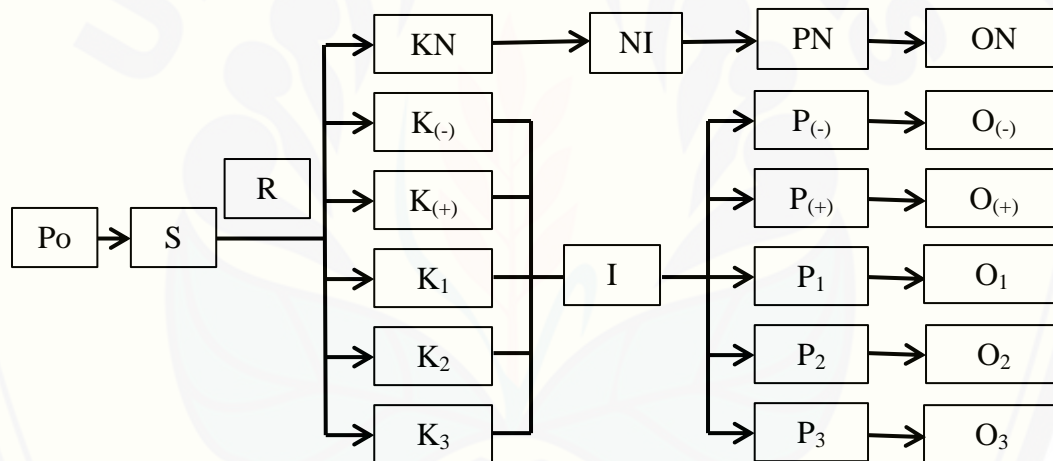
$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

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

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

$$r \geq 3,5$$

jadi mencit yang digunakan adalah 24 ekor dengan 4 ekor setiap kelompok.



Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

Keterangan :

Po :Populasi mencit

S :Sampel mencit

R :Randomisasi mencit

K :Kelompok

I :Induksi dengan parasetamol

P :Perlakuan

- NI :Pemberian CMC Na 1% dan akuades
- N :Normal
- (+) :Kontrol positif, diberikan larutan vitamin C dosis 65 mg/kgBB per oral
- (-) :Kontrol negatif, diberikan CMC Na 1% pada hari pertama dan akuades per oral pada hari berikutnya.
- 1 :Perlakuan dosis 1, mencit diberikan dosis sari buah kurma 5 mL/kgBB per oral selama 7 hari
- 2 :Perlakuan dosis 2, mencit diberikan dosis sari buah kurma 10 mL/kgBB per oral selama 7 hari
- 3 :Perlakuan dosis 3, mencit diberikan dosis sari buah kurma 20 mL/kgBB per oral selama 7 hari
- O :Pengamatan gambaran histopatologi hati mencit masing-masing kelompok

### 3.6 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.6.1 Alat

Alat yang digunakan adalah kandang mencit, timbangan hewan (Ohaus), timbangan analitik (Ohaus), alat-alat gelas, spuit (onemed), sonde, mikroskop (Olympus), dan alat bedah (pisau bedah, gunting papan bedah, pinset).

#### 3.6.2 Bahan

Bahan uji berupa produk sari buah kurma 69,65%, vitamin C grade farmasetis, akuades, parasetamol, dan CMC Na 1%.

#### 3.6.3 Hewan Uji

Mencit yang digunakan dalam penelitian ini adalah 25 ekor mencit jantan dewasa dengan galur *Balb/C*, berusia 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram.

## 3.7 Variabel Penelitian

### 3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis sari buah kurma yaitu 5, 10, dan 20 mL/kgBB yang diberikan per oral pada kelompok perlakuan.

### 3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi hati.

### 3.7.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah jenis hewan coba, yakni mencit jantan galur *Balb/C*, sehat, umur 2-3 bulan, berat badan 20-30 gram, dan pakan mencit.

## 3.8 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini adalah:

- a. Sari buah kurma yang digunakan dalam penelitian ini tidak bekerja sama dengan pihak manapun.
- b. Sari buah kurma yang digunakan adalah sari buah kurma merk X yang memiliki komposisi 69,65 % kurma; 25,76% air; 4,54% glukosa; dan 0,05% fruktosa. Merk yang digunakan sudah terdaftar di BPOM dengan nomor registrasi MD 86661000XXXX.
- c. Sari buah kurma ini dikatakan memberikan pengaruh apabila terdapat perbaikan gambaran histopatologi hati yang signifikan dibandingkan kontrol negatif.
- d. Induksi parasetamol diberikan ke mencit setelah adaptasi selama 7 hari dengan dosis tunggal 300 mg/kgBB secara per oral.

- e. Gambaran hati mencit diamati secara mikroskopis melalui preparat hati dengan pewarnaan HE. Kerusakan hati dihitung menggunakan model *scoring histopathology Manja Roeinigk*.

### 3.9 Prosedur Penelitian

#### 3.9.1 Persiapan Hewan Coba

Mencit terlebih dahulu diadaptasikan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Jember dengan diberi pakan dan minum *ad libitum*. Intensitas cahaya yang digunakan adalah 12 jam mati dan 12 jam hidup. Selanjutnya, mencit sehat diambil secara acak dan dibagi menjadi 6 kelompok. Setiap kelompok terdiri dari 4 ekor mencit.

#### 3.9.2 Pengenceran Sari Buah Kurma

Sari buah kurma diencerkan dengan menggunakan akuades. Perbandingan sari buah kurma dan akuades adalah 2:1. Perhitungan pengenceran dapat dilihat pada lampiran A.

- a. Pembuatan Larutan Sari Buah Kurma Dosis 5 mL/kgBB

Sebanyak 2,8 mL sari buah kurma diencerkan dengan menggunakan akuades 1,4 mL, sehingga total sediaan yang dibuat adalah 4,2 mL.

- b. Pembuatan Larutan Sari Buah Kurma Dosis 10 mL/kgBB

Sebanyak 5,6 mL sari buah kurma diencerkan dengan menggunakan akuades 2,8 mL, sehingga total sediaan yang dibuat adalah 8,4 mL.

- c. Pembuatan Larutan Sari Buah Kurma Dosis 20 mL/kgBB

Sebanyak 11,2 mL sari buah kurma diencerkan dengan menggunakan akuades 5,6 mL, sehingga total sediaan yang dibuat adalah 16,8 mL.



### 3.9.3 Pembuatan Suspensi Parasetamol

Parasetamol yang digunakan adalah 300 mg/kgBB. Parasetamol disuspensikan dengan CMC Na 1%. CMC Na ditimbang sebanyak 1 g. Kemudian CMC Na ditaburkan di atas air hangat 10 mL dalam mortir sampai larut dan homogen, sehingga terbentuk mucilago. Kemudian serbuk parasetamol sebanyak 300 mg dimasukkan ke dalam 10 mL mucilago hingga homogen.

### 3.9.4 Perlakuan Hewan Coba

Mencit jantan dewasa galur *Balb/C* diinduksi secara per oral suspensi parasetamol dengan dosis 300 mg/kgBB kecuali kelompok normal yang hanya diberi CMC Na 1%. Setelah 24 jam pemberian suspensi parasetamol, mencit kelompok 1, 2, dan 3 diberi sediaan sari buah kurma. Kelompok kontrol negatif diberi akuades sedangkan kelompok kontrol positif diberi larutan vitamin C secara per oral. Pada hari ke-8, mencit dianestesi dan diambil organ hati.

### 3.9.5 Pembuatan Preparat Hati

Organ hati disimpan dalam buffer fosfat formalin pH 7,4 pada suhu kamar semalam, kemudian didehidrasi dalam etanol konsentrasi (80%, 95% dan 100%). Organ hati dibersihkan dengan *xylene* dan dibuat blok parafin. Kemudian blok parafin dipotong dengan pisau mikrotom setebal 5 mikron. Selanjutnya diwarnai dengan *Hematoxylin-Eosin* (HE) dan ditutup dengan gelas penutup.

### 3.9.6 Pengamatan Preparat Hati

Preparat diperiksa di bawah mikroskop pada lima lapang pandang pada daerah vena sentralis dengan pembesaran 400 kali. Setiap lapang dihitung 20 sel secara acak. Pengamatan preparat dilakukan di Laboratorium Histologi Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember (Lampiran D). Kemudian

dinilai skor tiap sel dengan model *scoring histopathology Manja Roeinigk* (Tabel 3.3).

Tabel 3.3 Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hati

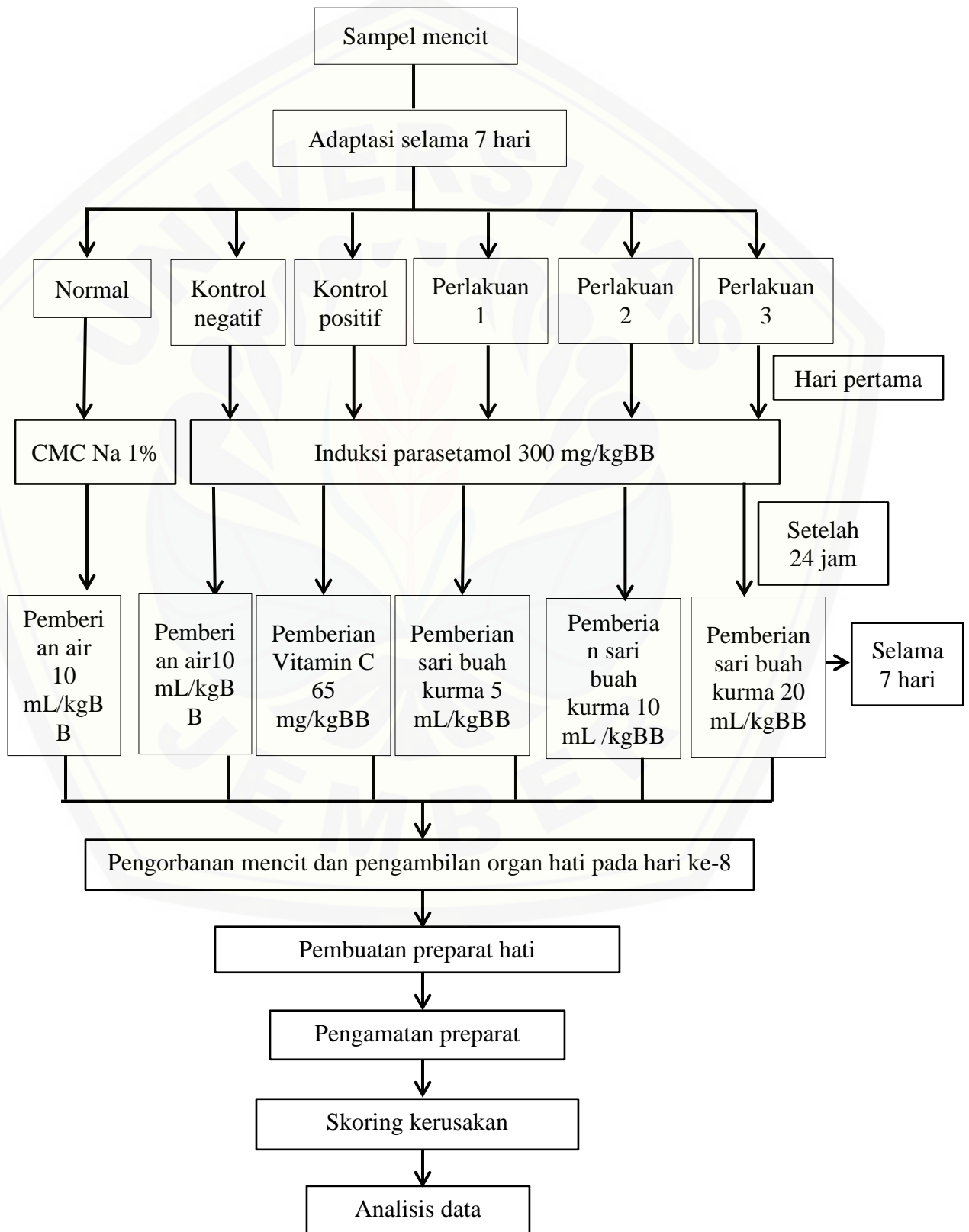
Tingkat Perubahan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis	4

Perhitungan sel haptosit normal dikalikan 1, hasil perhitungan sel hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatosa dikalikan 2, hasil perhitungan sel hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik dikalikan 3 dan perhitungan sel hepatosit yang mengalami nekrosis dikalikan 4. Kemudian keempat perhitungan tersebut dijumlahkan dan dilakukan analisis data.

### 3.10 Analisis Data

Pemeriksaan histopatologi hati mencit dianalisis menggunakan model *scoring histopathology Manja Roeinigk* dengan tanda-tanda kerusakan sel hati, seperti degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Selanjutnya, hasil perhitungan dianalisis dengan uji statistik non-parametrik *Kruskall Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% ( $p < 0,05$ ).

### 3.11 Alur Penelitian



## BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan uraian pembahasan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa:

1. Pemberian sari buah kurma dapat mempengaruhi gambaran histopatologi hati mencit yang diinduksi parasetamol.
2. Tidak ada perbedaan bermakna pemberian sari buah kurma dosis 5, 10, dan 20 ml/kgB, sehingga kelompok dosis tersebut memiliki efek yang setara dalam perbaikan hati mencit yang diinduksi parasetamol.

### 5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan peneliti dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan uji kandungan fenolik dan flavonoid yang terdapat dalam sari buah kurma yang ada dipasaran untuk mengetahui kandungan antioksidan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai toksisitas sari buah kurma untuk mengevaluasi batas keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Acute Liver Failure Study Group. 2017. Etology of Acute Liver Failure in the USA Adult Registry (n=2.345) 1998-2016. <http://www.utsouthwestern.edu/labs/acute-liver/overview/> (diakses pada 1 Juni 2017).
- Ajayi, G. O., T. T. Adeniyi, dan D. O. Babayemi. 2009. Hepatoprotective and some haematological effects of *Allium sativum* and vitamin C in lead-exposed wistar rats. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 1(3): 064-067.
- Al-shahib, W. dan R. J. Marshall. 2003. The fruit of the date palm: its possible use as the best food for the future. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 54(4): 247-259.
- Amalia, N. 2018. Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma Terhadap Kadar SGPT dan SGOT Mencit yang Diinduksi Parasetamol. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Amira, E. A. S. E. Behija, B. Mechri, L. Lamia, I. Manel, H. Mohamed, dan A. Lotfi. 2012. Effects of the ripening stage on phenolic profile, phytochemical composition, and antioxidant activity of date palm fruit. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60: 10896-10902.
- Ariska, H. E. 2016. Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (*Phoenix dactylifera*) Terhadap Gambaran Histopatologi Paru Mencit *Balb/c* yang Dipapar Asap Rokok. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Ávila, D. S., A. S. Palma, D. Colle, R. Scolari, F. Manarin, A. F. da Silveira, C. W. Nogueira, J. B. T. Rocha, dan F. A. A. Soares. 2011. Hepatoprotective activity of a vinylic telluride against acute exposure to acetaminophen. *European journal of pharmacology*. 661(1): 92-101.
- Baliga, M. S., B. R. V. Baliga, S. M. Kandathil, H. P. Bhat, dan P. K. Vayalil. 2011. A review of the chemistry and pharmacology of the date fruits (*Phoenix dactylifera L.*). *Food Research International* 44: 1812-1822.
- Bessems, J. G. M. dan N. P. E. Vermuelen. 2001. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues, and protective approaches. *Critical Reviews in Toxicology*. 31(1): 55-138



- Biglari, F., A. F. M. Alkarkhi, dan A. M. Easa. 2008. Food chemistry antioxidant activity and phenolic content of various date palm (*Phoenix dactylifera*) fruits from Iran. *Food Chemistry* 107: 1636–1641.
- Cahyono, J.B.S.B. 2009. *Hepatitis A*. Yogyakarta: Kanisius.
- Cinthya, S. E., I. S. Pradipta, dan R. Abdulah. 2012. Administration of drug induce liver injury to the inpatients with liver disease. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 1(2). 43-48.
- Devasagayam, T. P. A., J. C. Tilak, K. K. Bloor., K. S. Sane, S. S. Ghaskadbi, dan R. D. Lele. 2004. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India* 52: 794-804.
- El-Gendy, K. S., N. M. Aly, F. H. Mahmoud, A. Kenawy, & A. K. H. El-Sebae. 2010. The role of vitamin C as antioxidant in protection of oxidative stress induced by imidacloprid. *Food and chemical Toxicology*, 48(1): 215-221.
- Farsi, A. M., C. Alasalvar, A. Morris, M. Baron, dan F. Shahidi. 2005. Comparison of antioxidant activity, anthocyanins, carotenoids, and phenolics of three native fresh and sun-dried date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties grown in Oman. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 53: 7592–7599.
- FDA. 2011. New Steps Aimed at Cutting Risks from Acetaminophen. <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm239747.htm>. (diakses pada 12 Juni 2017).
- Freeman, Kathleen P., dan S. Klenner. 2015. *Veterinary Clinical Pathology: A Case-Based Approach*. London: CRC Press.
- Futter, L. E., O. A. Swayeh, dan P. K. Moore. 2001. A comparison of the effect of nitroparacetamol and paracetamol on liver injury. *British Journal of Pharmacology*. 132(1). 10-12.
- Guyton, C. A. dan E. J. Hall. 2011. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Hardiningtyas, S. D., Purwaningsih, S., & Handharyani, E. 2014. Aktivitas antioksidan dan efek hepatoprotektif daun bakau api-api putih. *Jurnal Hasil Perikanan Indonesia (JPHPI)*, 17 (1): 80-91.



- Hardinsyah, D. Briawan, A. Sulaeman, Rimbawan, M. Aries, dan M. Dewi. 2013. Kapasitas antioksidan dan indeks glikemik sari kurma serta efikasinya terhadap stamina. *Semnas Persatuan Agroteknologi/Agroekoteknologi Indonesia (PAGI)*: 345-357.
- Hardman, J. G., L. E. Limbird, 2007. *Goodman dan Gilman Dasar Farmakologi Terapi*. Jakarta: EGC.
- Hastuti, U. S. 2006. Pengaruh berbagai dosis citrinin terhadap kerusakan struktur hepatosit mencit (*Mus musculus*) pada tiga zona lobulus hepar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 22(3):121-124.
- Hinson, J. A., D. W. Roberts, dan L. P. James. 2010. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. Dalam: *Adverse Drug Reactions*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Ikawati, Zullies. 2010. *Cerdas Mengenal Obat*. Yogyakarta: Kanisius.
- ITIS. 2010. Taxonomic Date Palm.  
[https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=42458#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=42458#null). (diakses pada 25 Juli 2017).
- James, P. L. P. R. Mayeux, dan J. A. Hinson. 2003. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition*. 31(12): 1499-1506.
- Jaeschke, H., dan M. L. Bajt. 2005. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicological sciences*. 89(1): 31-41.
- Jyotsna, S. Y. 2016. Effect of flavonoids in acetaminophen induced liver injury in Danio Rerio. *International Journal of Health Sciences & Research*. 6(2): 352- 359
- Katzung, B. G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta: EGC.
- Krishnaiah, D., R. Sarbatly, dan R. Nithyanandam. 2011. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. *Food and Bioproducts Processing* 89: 217-233.
- Larson, M. A., J. Palson, R. J. Fontana, T. J. Davern, L. S. Hynan, O. Shakil, dan Acute Liver Failure Group. 2005. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 42(6): 1364-1372.

- Lee, J., N. Koo, dan D. B. Min. 2004. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 3: 21-33.
- Lee, M. W. 1995. Drug-induced hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*. 333(17): 1118-1127.
- Mansouri, A., G. Embarek, E. Kokkalou, dan P. Kefalas. 2005. Food chemistry phenolic profile and antioxidant activity of the algerian ripe date palm fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry* 89: 411–420.
- Martindale. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. edition 36<sup>th</sup>. Pharmaceutical Press: United Kingdom.
- Maulida, A., S. Ilyas, dan S. Hutahaean. 2013. Pengaruh pemberian vitamin C dan E terhadap gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus L.*) yang dipajankan Monosodium Glutamat (MSG). *Saintia Biologi*. 1(2). 15-20.
- Mescher, A. L. 2010. *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas*. 12<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Companies Inc. Terjemahan oleh Dany. Frans. 2012. *Histologi Dasar Junqueira Text & Atlas*. Edisi 12. Jakarta: EGC.
- Mitchell, R. N., Kumar, V. Abbas, A.K., dan Fausto. 2008. *Buku Saku Dasar Patologis Penyakit*. Jakarta: EGC.
- Mladenović, D., T. Radosavljević, M. Ninković, D. Vučević, R. Ješić-Vukićević, dan V. Todorović. 2009. Liver antioxidant capacity in the early phase of acute paracetamol-induced liver injury in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 47(4), 866-870.
- Mossa, A. T. H., T. M. Heikal, dan E. A. A. Omara. 2012. Physiological and histopathological changes in the liver of male rats exposed to paracetamol and diazinon. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(3), S1683-S1690.
- Nijveldt, R. J, E. V. Nood, D. E. V. Hoorn, P. G. Boelens, K. V. Norren, dan P. A. V. Leeuwen. 2001. Flavonoids : a review of probable mechanisms of action and potential application. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 74: 418–425.
- Pearce, Evelyn C. 2009. *Anatomi dan Fisiologi untuk Paramedis*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama. hal: 204.
- Pereira, Valentao, Pereira, dan Andrade. 2009. Phenolics: From Chemistry to Biology *Molecules*. Vol. 14 (1): 2202-2211.

- Prasetiawan, E., E. Sabri, dan S. Ilyas. 2013. Gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus L.*) strain DDW setelah pemberian ekstrak n-heksan buah andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium DC.*) selama masa pra implantasi dan pasca implantasi. *Saintia Biologi*. 1(1): 40-45.
- Price, S.A. dan L. M. Wilson. 2003. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC.
- Primurdia, E. G., dan J. Kusnadi. 2014. Antioxidant activity of probiotic drink from dates extract (*Phoenix dactylifera L.*) with the isolates of *L. plantarum* and *L. casei*. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 2(3): 98–109.
- Racanelli, V. dan B. Rehmann. 2006. The liver as immunological organ. *Hepatology*. 43(2): 554-562.
- Rianah, E. 2014. Vitamin C Mencegah Nekrosis dan Gangguan Fungsi Hati yang Disebabkan oleh Parasetamol Dosis Toksik pada Mencit (*Mus Musculus*). *Tesis*. Denpasar: Program Studi Ilmu biomedik Universitas Udayana.
- Rochmah, W. W. 2017. Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (*Phoenix Dactylifera*) Terhadap Kadar Malondialdehid (Mda) Mencit Balb/C Yang Dipapar Asap Rokok. *Skripsi*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Roginsky, V. E. dan A. Lissi. 2004. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food. *Food Chemistry* 92: 235-254.
- Rostita. 2009. *Khasiat dan Keajaiban Kurma*. Bandung: Qanita.
- Saafi, E.B, M. Louedi, A. Elfeki, A. Zakhama, F. Najjar, M. Hammami, dan L. Achour. 2011. Experimental and toxicologic pathology protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera L.*) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 63(5): 433–441.
- Sakr, M. M., I. M. A. Zeid, A. E. Hassan, A.G. I. O. B. Baz, dan W. M. Hassan. 2010. Identification of some date palm (*Phoenix dactylifera*) cultivars by fruit characters. *Indian Journal of Science and Technology*. 3(3): 338–343.
- Satuhu, S. 2010. *Kurma Khasiat dan Olahannya*. Jakarta: Penebar Plus+.
- SIKer BPOM. 2006. Mengatasi Keracunan Parasetamol. <http://ik.pom.go.id/v2015/artikel/Mengatasikeracunanparasetamol.pdf> (diakses pada 4 Mei 2017).

SIKer BPOM. 2016. Parasetamol.  
<http://ik.pom.go.id/v2016/katalog/PARASETAMOL.pdf>. (diakses pada 31 Juli 2017).

Sudiono, J, B. Kurniadhi, A. Hendrawan, dan B. Djimantoro. 2001. *Penuntun Praktikum Patologi Anatomi*. Jakarta: EGC

Underwood JCE. 1999. *Patologi Umum dan Sistematis*. Jakarta: EGC.

Vayalil, P. K. 2002. Antioxidant and antimutagenic properties of aqueous extract of date fruit (*Phoenix dactylifera l . arecaceae*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50: 610–617.

Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius.

## LAMPIRAN

### LAMPIRAN A. Perhitungan Dosis Uji yang Diberikan pada Hewan Coba

#### A.1 Dosis Parasetamol

1. Dosis parasetamol yang digunakan adalah 300 mg/kgBB per hari
2. Dosis parasetamol pada mencit (20 g) =  $\frac{300 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \times 20 \text{ g} = 6 \text{ mg}/20\text{gBB}$
3. Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 mL. maka 0,2 mL volume mengandung 6 mg parasetamol.
4. Untuk 4 mencit 6 kelompok maka  $4 \times 6 = 24$  kali penyondean
5. Total volume sediaan uji yang dibuat  $24 \times 0,2 \text{ mL} = 4,8 \text{ mL}$
6. Jika volume sediaan dibulatkan menjadi 5 mL maka parasetamol yang ditimbang sebesar  $\frac{6 \text{ mg} \times 5 \text{ mL}}{0,2 \text{ mL}} = 150 \text{ mg}$

#### A.2 Dosis Kelompok Kontrol Positif

1. Dosis vitamin C yang digunakan adalah 65 mg/kgBB per hari
2. Dosis vitamin C pada mencit (20 g) =  $\frac{65 \text{ mg}}{1000 \text{ g}} \times 20 \text{ g} = 1,3 \text{ mg}/20\text{gBB}$
3. Volume lazim sonde untuk mencit (20 g) = 0,2 mL. maka 0,2 mL volume mengandung 1,3 mg vitamin C.
4. Untuk 4 mencit selama 7 hari maka  $4 \times 7 = 28$  kali penyondean
5. Total volume sediaan uji yang dibuat  $28 \times 0,2 \text{ mL} = 5,6 \text{ mL}$
6. Jika volume sediaan dibulatkan menjadi 6 mL maka vitamin C yang ditimbang sebesar  $\frac{1,3 \text{ mg} \times 6 \text{ mL}}{0,2 \text{ mL}} = 39 \text{ mg}$



**A.3 Kelompok Perlakuan Dosis 5 ml/kgBB**

1. Dosis sari buah kurma yang digunakan adalah  $\frac{1}{2} \times 10 \text{ mL/kgBB} = 5 \text{ mL/kgBB}$  per hari
2. Dosis sari buah kurma pada mencit ( $20 \text{ g}$ )  $= \frac{5 \text{ mL}}{1000 \text{ g}} \times 20 \text{ g} = 0,1 \text{ mL/20gBB}$
3. Volume akuades yang ditambahkan  $\frac{1}{2} \times 0,1 \text{ mL/20gBB} = 0,05 \text{ mL/20gBB}$
4. Total volume pemberian  $0,1 \text{ mL} + 0,05 \text{ mL} = 0,15 \text{ mL/20gBB}$
5. Total volume sediaan yang dibuat untuk 4 mencit selama 7 hari maka  $4 \times 7 \times 0,15 = 4,2 \text{ mL}$

**A.4 Kelompok Perlakuan Dosis 10 ml/kgBB**

1. Dosis sari buah kurma yang digunakan sesuai dosis manusia per hari adalah 2 sendok makan 3 kali sehari. Maka dosis untuk manusia adalah  $15 \text{ mL} \times 2 \times 3 = 90 \text{ mL/70kgBB}$
2. Dosis sari buah kurma untuk mencit adalah  $90 \text{ mL} \times 0,0026 = 0,234 \text{ mL/20gBB}$  dibulatkan menjadi  $0,2 \text{ mL}$  maka  $\frac{0,2 \text{ mL} \times 1000 \text{ g}}{20 \text{ g}} = 10 \text{ mL/kgBB}$
3. Dosis sari buah kurma pada mencit ( $20 \text{ g}$ )  $= \frac{10 \text{ mL}}{1000 \text{ g}} \times 20 \text{ g} = 0,2 \text{ mL/20gBB}$
4. Volume akuades yang ditambahkan  $\frac{1}{2} \times 0,2 \text{ mL/20gBB} = 0,1 \text{ mL/20gBB}$
5. Total volume pemberian  $0,2 \text{ mL} + 0,1 \text{ mL} = 0,3 \text{ mL/20gBB}$
6. Total volume sediaan yang dibuat untuk 4 mencit selama 7 hari maka  $4 \times 7 \times 0,3 = 8,4 \text{ mL}$

**A.5 Kelompok Perlakuan Dosis 20 ml/kgBB**

1. Dosis sari buah kurma yang digunakan adalah  $2 \times 10 \text{ mL/kgBB} = 20 \text{ mL/kgBB}$  per hari
2. Dosis sari buah kurma pada mencit ( $20 \text{ g}$ )  $= \frac{20 \text{ mL}}{1000 \text{ g}} \times 20 \text{ g} = 0,4 \text{ mL/20gBB}$



3. Volume akuades yang ditambahkan  $\frac{1}{2} \times 0,4 \text{ mL}/20\text{gBB} = 0,2 \text{ mL}/20\text{gBB}$
4. Total volume pemberian  $0,4 \text{ mL} + 0,2 \text{ mL} = 0,6 \text{ mL}/20\text{gBB}$
5. Total volume sediaan yang dibuat untuk 4 mencit selama 7 hari maka  $4 \times 7 \times 0,6 = 16,8 \text{ mL}$

**LAMPIRAN B. Hasil Pengamatan Histopatologi Hati dengan Kriteria Scoring Manja Roenigk**

Kelompok	N	Normal	Degenerasi Parenkimatososa	Degenerasi Hidropik	Nekrosis	Skor	$\Sigma$
Normal	1	18	0	0	2	26	120
		19	0	0	1	23	
		17	2	0	1	25	
		17	3	0	0	23	
		19	0	0	1	23	
	2	19	0	1	0	22	135
		17	0	0	3	29	
		17	1	0	2	27	
		17	2	0	1	25	
		15	0	3	2	32	
3	16	0	0	4	32	142	
	16	3	0	1	26		
	18	0	0	2	26		
	15	3	0	2	29		
	16	0	3	1	29		
4	19	0	0	1	23	118	
	18	1	0	1	24		
	18	1	0	1	24		
	18	0	0	2	26		
	19	1	0	0	21		
Rata-rata $\pm$ SD						128,750 $\pm$ 11,644	
Negatif	1	15	0	0	5	35	173
		14	0	0	6	38	
		14	0	0	6	38	

Kelompok	N	Normal	Degenerasi Parenkimatosa	Degenerasi Hidropik	Nekrosis	Skor	$\Sigma$	
Negatif		16	0	0	4	32		
		16	1	0	3	30		
	2	10	2	4	4	42		
		13	4	0	5	41		
		12	3	0	5	38	210	
		5	4	5	6	52		
		11	2	6	1	37		
	3	15	0	0	5	35		
		16	2	0	2	28		
		16	0	0	4	32	162	
		15	0	0	5	35		
		16	0	0	4	32		
		4	10	4	1	5	41	
10			4	2	4	40		
10	2		4	4	42	199		
11	4		3	4	44			
	13	4	1	2	32			
Rata-rata $\pm$ SD						186,000 $\pm$ 22,286		
Positif	1	19	1	0	0	21		
		11	0	8	1	39		
		18	0	0	2	26	141	
		17	0	0	3	29		
		18	0	0	2	26		
	2	15	1	0	4	33		
		17	0	0	3	29		
		18	0	0	2	26	140	
		17	0	0	3	29		
		19	0	0	1	23		
	3	18	0	0	2	26		
		18	1	0	1	24		
		17	0	0	3	29	132	
		17	1	0	2	27		
		18	0	0	2	26		
		4	19	1	0	0	21	
			18	0	0	2	26	124

Kelompok	N	Normal	Degenerasi Parenkimatosa	Degenerasi Hidropik	Nekrosis	Skor	$\Sigma$
		18	1	0	1	24	
		18	0	0	2	26	
		17	1	0	2	27	
Rata-rata $\pm$ SD						134,250 $\pm$ 7,932	
5 mL/kgBB	1	15	3	0	2	29	141
		17	2	0	1	25	
		16	1	0	3	30	
		15	3	0	2	29	
		16	2	0	2	28	
	2	15	2	0	3	31	146
		17	1	0	2	27	
		17	0	0	3	29	
		17	0	0	3	29	
		16	1	0	3	30	
	3	17	1	0	2	27	140
		17	0	0	3	29	
		16	1	0	3	30	
		18	0	0	2	26	
		16	2	0	2	28	
	4	15	2	0	3	31	151
		18	0	0	2	26	
		17	0	0	3	29	
		13	1	0	6	39	
		18	0	0	2	26	
Rata-rata $\pm$ SD						144,500 $\pm$ 5,066	
10 mL/kgBB	1	18	0	0	2	26	148
		18	0	0	2	26	
		16	0	0	4	32	
		17	0	0	3	29	
		15	0	0	5	35	
	2	18	0	0	2	26	133
		17	1	0	2	27	
		16	1	0	3	30	
		19	0	0	1	23	
		17	1	0	2	27	

Kelompok	N	Normal	Degenerasi Parenkimatosa	Degenerasi Hidropik	Nekrosis	Skor	$\Sigma$
10 mL/KgBB	3	17	1	0	2	27	140
		18	0	0	2	26	
		17	0	0	3	29	
		18	0	0	2	26	
		16	0	0	4	32	
	4	15	0	0	5	35	145
		18	0	0	2	26	
		17	0	0	3	29	
		17	0	0	3	29	
		18	0	0	2	26	
Rata-rata $\pm$ SD					141,500 $\pm$ 6,557		
20 mL/kgBB	1	18	0	0	2	26	150
		16	0	0	4	32	
		17	0	0	3	29	
		16	1	0	3	30	
		15	1	0	4	33	
	2	17	1	0	2	27	138
		18	0	0	2	26	
		16	1	0	3	30	
		18	0	0	2	26	
		17	0	0	3	29	
	3	16	2	0	2	28	142
		17	0	0	3	29	
		16	2	0	2	28	
		18	0	0	2	26	
		15	2	0	3	31	
	4	17	0	0	3	29	139
		18	0	0	2	26	
		18	0	0	2	26	
		17	0	0	3	29	
		17	0	0	3	29	
Rata-rata $\pm$ SD					142,250 $\pm$ 5,439		

**LAMPIRAN C. Hasil Uji *Kruskal-Wallis* & *Mann-Whitney Scoring* Manja Roenigk Histopatologi Hati**

C.1 Uji *Kruskal-Wallis*

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank
Manjaroenigk Normal	4	5.88
Negatif	4	22.50
Positif	4	7.38
Dosis 5 mL/kgBB	4	14.88
Dosis 10 mL/kgBB	4	12.25
Dosis 20 mL/kgBB	4	12.12
Total	24	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Manjaroenig k
Chi-Square	14.117
Df	5
Asymp. Sig.	.015

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

- Berbeda signifikan semua kelompok



**C.2 Uji Mann-Whitney**

1 Kelompok normal dengan negatif

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk	Normal	4	2.50	10.00
	Negatif	4	6.50	26.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Berbeda signifikan antara kelompok normal dengan negatif

2 Kelompok normal dengan positif

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk	Normal	4	4.00	16.00
	Positif	4	5.00	20.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-.577
Asymp. Sig. (2-tailed)	.564
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok normal dengan positif

3 Kelompok normal dengan dosis 5 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Normal	4	3.00	12.00
Dosis 5 mL/kgBB	4	6.00	24.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok normal dengan dosis 5 mL/kgBB

4 Kelompok normal dengan dosis 10 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Normal	4	3.25	13.00
Dosis 10 mL/kgBB	4	5.75	23.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	13.000
Z	-1.443
Asymp. Sig. (2-tailed)	.149
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok normal dengan dosis 10 mL/kgBB

5 Kelompok normal dengan dosis 20 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Normal	4	3.12	12.50

Dosis 20 mL/kgBB	4	5.88	23.50
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	2.500
Wilcoxon W	12.500
Z	-1.597
Asymp. Sig. (2-tailed)	.110
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok normal dengan dosis 20 mL/kgBB

6 Kelompok negatif dengan positif

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk	Negatif	4	6.50	26.00
	Positif	4	2.50	10.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309

Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Berbeda signifikan kelompok negatif dengan positif

7 Kelompok negatif dengan dosis 5 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Negatif	4	6.50	26.00
Dosis 5 mL/kgBB	4	2.50	10.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Berbeda signifikan antara negatif dengan dosis 5 mL/kgBB

8 Kelompok negatif dengan dosis 10 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Negatif	4	6.50	26.00
Dosis 10 mL/kgBB	4	2.50	10.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Berbeda signifikan antara kelompok negatif dengan dosis 10 mL/kgBB

9 Kelompok negatif dengan dosis 20 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Negatif	4	6.50	26.00
Dosis 20 mL/kgBB	4	2.50	10.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**



	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Berbeda signifikan antara negatif dengan dosis 20 mL/kgBB

10 Kelompok positif dengan dosis 5 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Positif	4	3.00	12.00
Dosis 5 mL/kgBB	4	6.00	24.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.753
Asymp. Sig. (2-tailed)	.080
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.753
Asymp. Sig. (2-tailed)	.080
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok positif dengan dosis 5 mL/kgBB

11 Kelompok positif dengan dosis 10 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Positif	4	3.38	13.50
Dosis 10 mL/kgBB	4	5.62	22.50
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	13.500
Z	-1.307
Asymp. Sig. (2-tailed)	.191
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	3.500
Wilcoxon W	13.500
Z	-1.307
Asymp. Sig. (2-tailed)	.191
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok positif dengan dosis 10 mL/kgBB

12 Kelompok positif dengan dosis 20 mL/kgBB

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk	Positif	4	3.50	14.00
	Dosis 20 mL/kgBB	4	5.50	22.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	14.000
Z	-1.155
Asymp. Sig. (2-tailed)	.248
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.343 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	4.000
Wilcoxon W	14.000
Z	-1.155
Asymp. Sig. (2-tailed)	.248
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.343 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara kelompok positif dengan dosis 20 mL/kgBB

13 Kelompok dosis 5 mL/kgBB dengan 10 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Dosis 5 mL/kgBB	4	5.12	20.50
Dosis 10 mL/kgBB	4	3.88	15.50
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	5.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-.726
Asymp. Sig. (2-tailed)	.468
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	5.500
Wilcoxon W	15.500
Z	-.726
Asymp. Sig. (2-tailed)	.468
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan kelompok dosis 5 mL/kgBB dengan 10 mL/kgBB

14 Kelompok dosis 5 mL/kgBB dengan dosis 20 mL/kgBB

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk	Dosis 5 mL/kgBB	4	5.25	21.00
	Dosis 20 mL/kgBB	4	3.75	15.00
	Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	15.000
Z	-.866
Asymp. Sig. (2-tailed)	.386
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.486 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara dosis 5 mL/kgBB dengan 20 mL/kgBB

15 Kelompok dosis 10 mL/kgBB dengan 20 mL/kgBB

**Ranks**

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Manjaroenigk Dosis 10 mL/kgBB	4	4.50	18.00
Dosis 20 mL/kgBB	4	4.50	18.00
Total	8		

**Test Statistics<sup>b</sup>**

	Manjaroenigk
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

- Tidak berbeda signifikan antara dosis 10 mL/kgBB dengan 20 mL/kgBB



**LAMPIRAN D. Surat Keterangan**



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS JEMBER  
**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**  
Jl. Kalimantan No.37 – Kampus Bumi Tegal Boto Jember 68121 □

**SURAT KETERANGAN**  
No: 002/Biomedik/

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : drg. Amandia Dewi Permana Shita, M.Biomed  
NIP : 198006032006042002  
Jabatan : Ketua Bagian Biomedik  
Institusi : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Dengan ini menerangkan bahwa :

Nama : Dhea Chitarizka  
NIM : 132210101102  
Fakultas/Prodi : Farmasi  
Universitas : Universitas Jember

Yang bersangkutan telah melaksanakan penelitian di Laboratorium Histologi Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, terhitung bulan Oktober-Nopember 2017 guna penulisan tugas akhir dengan judul: **“PENGARUH PEMBERIAN SARI BUAH KURMA TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT YANG DIINDUKSI PARACETAMOL”**.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jember, 01 Pebruarii 2018  
Ketua Bagian Biomedik

(drg. Amandia Dewi P.S., M.Biomed)  
NIP. 198006032006042002