

TESIS
EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN SAMBUNG NYAWA
(*Gynura procumbens*) TERHADAP KERUSAKAN HATI TERINDUKSI
PARACETAMOL DOSIS TOKSIK

*HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF EXTRACT ETHANOL OF *Gynura**
procumbens ON LIVER INJURY INDUCED BY TOXIC DOSE OF
PARACETAMOL

Disusun dan diajukan oleh

SRI ALMARAHEMA

P062191015



PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETHANOL DAUN SAMBUNG NYAWA
(*Gynura procumbens*) TERHADAP KERUSAKAN HATI TERINDUKSI
PARACETAMOL DOSIS TOKSIK**

Disusun dan diajukan oleh

**SRI ALMARAHMA
NIM: P062191015**

Telah di pertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program MagisterProgram Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 03 September 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D., Sp.FK
NIP. 19500329 197612 1 001


Yulia Yusriani Diabir, S.Si., M.Biomed.Sc, Ph.D, Apt
NIP.19780728 2002122 2 003

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.
NIP. 1977 0121 2003 12 2003


Dekan Fakultas
Sekolah pascasarjana
Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.
NIP.1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Sri Almarahma
Nim : P062191015
Program Studi : Ilmu Biomedik
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya yang berjudul

(Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens*)
Terhadap Kerusakan Hati Terinduksi Paracetamol Dosis Toksik)

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 03 september 2021

Yang Menyatakan



Sri Almarahma

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil alamin, assalatu assalamu ala asrafil ambiai warmursalim syaidina muhammadin wa ala alihi wa ashabi ajmain. Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran ALLAH SWT karena berkat rahmat dan hidayanyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul **“EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN SAMBUNG NYAWA (*Gyunura procumbens*) TERHADAP KERUSAKAN HATI TERINDUKSI PARACETAMOL DOSIS TOKSIK”**. Sholawat dan salam penulis hanturkan kepada baginda Muhammad Sallallahu Alaihi Wasallam, kepada keluarga nya, shabatnya sampai kepada kita yang senantiasa taat dijalannya. Adapun tujuan dari penulisan tesin ini yaitu untuk menentukan dosis yang efektif dari penggunaan bahan alam/tradisional dan untuk memperoleh gelar Master Biomedik.

Penulis dengan hati yang ikhlas menyampaikan ucapan terimakasih kepada kepada orang tua ayahanda beserta ibunda H. suhardi dan Hj. Darmawati serta suami tercinta Muh. Hakam Mundi yang telah mendidik, membimbing, mendo'akan serta menjadi penguat dan tempat berkeluh kesah penulis selama pengerjaan tesis ini. Adapun ucapan terimakasih penulis ucapkan pada :

1. Dr.dr.Ika Yustisia, M. Sc selaku ketua prodi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Prof.Peter Kabo, Ph.D.,Sp.FK., dan Ibu Yulia Yusrini Djabir,S.Si.,M.Si.,M.Biomed.Sc.,Ph.D.,Apt selaku dosen pembimbing yang selama ini meluangkan waktunya untuk mendidik, serta memberikan bimbingan selama penulisan tesis ini.

3. Bapak Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS, Dr. Cahyono Kaelan,PhD.,Sp. PS (K) dan Ibu Prof.Dr. Rosdiana Natsir.PhD.,Biok selaku penguji yang telah meluangkan dan bersedia memberikan masukan, kritik dan sarannya.
4. Saudara- saudariku semuanya yang memberikan dorongan dan semangat selama penyusunan tesis ini
5. Bapak/Ibu dosenpascasarjana beserta Staf Sekolah Pascasarjana atas pelayanan, bantuan, curahan ilmu, perhatian dan duungannya selama penulis menempuh pendidikan di kampus Universita Hasanuddin.
6. Teman-teman dan sahabat yang tidak tercantum namun banyak membantu dan memberi saran bagi penulis dalam penyelesaian tesis ini.

Demikian penulis sampaikan, terima kasih kepada semua pihak atas doa yang tulus dan bantuan yang telah diberikan, semoga ketulusan dan kebahagiaan selalu menyertai. Semoga tesis ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu dan pengetahuan dan sebagai referensi bagi peneliti peneliti lainnya. Amin.

Makassar, juni 2021

Sri Almarahma

ABSTRAK

Sri Almarahma. Efek Hepatoprotektif Ekstrak daun Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens*) Terhadap Kerusakan Hati Terinduksi Paracetamol Dosis Toksik (Pembimbing : **Peter Kabo dan Yulia Yusrini Djabir**)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens*) terhadap kerusakan hati yang diinduksi paracetamol dosis toksik. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus, dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol yang diberi pakan, kelompok negatif yang diberikan NaCMC 1% dan paracetamol dosis toksik, kelompok EDSNY 100, 200, 300 mg/kg bb + paracetamol 2.400 mg/kg. Sampel darah tikus diambil melalui melalui vena lateralis kemudian diukur kadar SGOT dan SGPT nya sebelum perlakuan, setelah 4 hari pemberian perlakuan, dan hari ke 6 setelah induksi paracetamol.

Hasil yang diperoleh ekstrak etanol daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*) menurunkan secara signifikan kadar SGPT tikus pada dosis 300 mg/kg bb. Berdasarkan gambaran histopatologi hati pada dosis rendah, sedang maupun dosis tinggi belum memberikan perbaikan yang bermakna terhadap kerusakan hati yang terinduksi paracetamol dosis toksik. Akan tetapi, ekstrak etanol daun Sambung Nyawa terlihat menurunkan jumlah area nekrosis dan degenerasi hepatosit dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak daun Sambung Nyawa dosis 300 mg/kg bb mampu memproteksi peningkatan SGPT, namun belum menunjukkan efek hepatoprotektif yang optimal terhadap kerusakan hati terinduksi paracetamol dosis toksik.

Kata Kunci :Hepatoprotektif, Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*), Tikus putih

ABSTRACT

Sri Almarahma. *Hepatoprotective Effect Of Extract Ethanol Of Gynura procumbens On Liver Injury Induced By Toxic Dose Of Paracetamol.* (supervised by: **Peter Kabo dan Yulia Yusrini Djabir**)

The aim of this to determine the *hepatoprotective effect of extract ethanol of gynura procumbens leaves on liver to induced with paracetamol toxic dose.*

This study used 20 male white rats divided into five groups, namely positive control group, negative control group given NaCMC 1% and paracetamol dose 2.400mg/kg bw group given EDSNY 100 mg/kg bw, 200 mg/kg bw, 300 mg/kg bw + paracetamol dose 2.400 mg/kg. The rat blood samples were taken through the lateral vein, and the levels of SGOT and SGPT were measured before treatment, after 4 days of treatment, and on the 6 day after paracetamol induction.

The results of thereearch indicated that the ethanol extract of *Gynura procumbens* leaves significantly reduced the levels of SGPT in mice at a dose of 300mg/kg bw. Based on histopatological either low, medium or high doses are not able to provide significant improvement in liver damage induced by toxic doses of paracetamol. Howefer, the extract ethanol of *Gynura procumbens* leaves can reduce the number of areas of necrosis and degeneration of bhepatocytes compared to negative control group. Based on the result of the study, the extract ethanol gynura *procumbens* leaves at a dose of 300 mg/kg is able to protect against an increase in SGPT, but it has not yet shown an optimal hepatoprotective effect against liver damage induced by toxic doses of paracetamol.

Keywords: *Hepatoprotective, Gynura procumbens, paracetamol, white rat*

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDU	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	2
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Sambung Nyawa	5
B. Hepar	6
C. Tikus Putih	8
D. Paracetamol	11
E. Kerangka Penelitian	13
III. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	15
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	15

C. Bahan dan Alat	15
D. Populasi dan sampel	16
E. Teknik Pengumpulan Data	16
F. Teknik Analisis	26
IV. HASIL PENELITIAN	
A. Hasil	27
B. Pembahasan	35
V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	41
B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pengaturan waktu pada tahap Processing dan <i>Embedding</i>	21
Tabel 2. Pewarnaan Mayers Hematoxylin Eosin	23
Tabel 3. Rata-rata Kadar SGPT Sebelum pemberian ekstrak, setelah pemberian ekstrak dan setelah induksi paracetamol	27
Tabel 4. Rata-rata kadar SGOT sebelum pemberian ekstrak, sesudah pemberian ekstrak dan setelah induksi paracetamol	30
Tabel 5. Nilai rerata skor perubahan hepar	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hepar Tikus	9
Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar tikus (HE, 400X).	10
Gambar 3. Gambaran histopatologi hepar mencit	11
Gambar 4. Diagram rata-rata kadar SGPT sebelum pemberian ekstrak, setelah pemberian ekstrak dan setelah induksi paracetamol	28
Gambar 5. Diagram rata-rata kadar SGPT sebelum pemberian ekstrak, setelah pemberian ekstrak dan setelah induksi paracetamol	30
Gambar 6. Gambaran histologi hepar tikus kontrol sehat	32
Gambar 7. Gambaran histologi hati tikus kelompok kontrol negatif	33
Gambar 8. Gambaran histologi hati tikus dosis 100 mg/kg bb	34
Gambar 9. Gambaran histologi hati tikus kelompok dosis 200 mg/kg	
Gambar 10. Gambaran histologi hati Sambung Nyawa 300 mg/kg	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi kerja	49
Lampiran 2. Hasil pengujian kadar SGOT dan SGPT	52
Lampiran 3. Hasil histopatologi derajat kerusakan hati	53
Lampiran 4. SPSS SGOT	59
Lampiran 5. SPSS SGPT	66

BAB I

PENDAHULUAN

A.Latar Belakang

Pengobatan tradisional menggunakan metode fitofarmaka menjadi salah satu pusat di dunia. Darmianto et al (2011) menyatakan bahwa fitofarmaka banyak digunakan masyarakat sebagai fungisida, bakterisida, algasida, virusida, herbasida, dan peptisida di Thailand dan Filipina.

Hepar adalah organ penting bagi kelangsungan kehidupan manusia karena fungsinya sebagai pusat metabolisme dan mampu mendetoksifikasi berbagai zat berbahaya dalam tubuh (Wibowo *et al.*, 2009; Nurachman *et al.*, 2011).terhadap kerusakan dan penyakit (Wibowo *et al.*, 2009).

Penyakit yang tergolong tinggi di Indonesia adalah penyakit hepar (Departemen Kesehatan) (2010) yang penyebabnya kerena penggunaan obat yang bersifat hepatoksik. *Drug Induced Hepatitis* (DIH) adalah suatu kelainan pada hepar yang diakibatkan karena mengonsumsi obat-obatan. Menurut Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI) tahun 2013, bahwa sebanyak hampir 20-40% penyakit hepar fulminan diakibatkan oleh obat dan sekitar 50% diantaranya oleh penderita hepatitis.

DIH bisa terjadis oleh penggunaan obat seperti: aspirin, artemisin, rifampisin, paracetamol, dan obat-obatan lain yang dimetabolisme di hepar dengan pemakaian dalam waktu lama. Obat tersebut dimetabolisme dalam hepar menjadi suatu metabolit aktif. Bila antioksidan endogen lebih

rendah dibandingkan metabolit aktif obat, maka metabolit aktif obat dapat menjadi radikal bebas yang merusak sel (Anne, M. L., 2007)

Paracetamol adalah obat pereda nyeri dan anti demam (analgesic dan antipiretik) yang menimbulkan kerusakan hati (Larsen dan Wendon, 2014), karena paracetamol yang termetabolisme akan membentuk metabolit *n-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang reaktif dan berinteraksi secara kovalen dengan makromolekul hati pada bagian sistein yang mengakibatkan terjadinya stress oksidatif (Brune *et al.*, 2015; Wakiluddin *et al.*, 2015). Serangkaian dari reaksi ini akan disinyalir menyebabkan kerusakan pada sel hati (James *et al.*, 2003). Tingginya kadar serum SGOT (*serum glutamate oksaloasetat transaminase*) dan SGPT (*serum glutamate piruvat transaminase*) di dalam darah merupakan parameter yang spesifik kerusakan fungsi hati terutama pada SGPT. (Gowda *et al.*, 2009).

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang obat yang dapat melindungi sel hati dari paparan hepatoksin yang dapat bersifat sebagai hepatoprotektor yang berasal dari tanaman.

Sambung Nyawa banyak digunakan oleh masyarakat pengobatan berbagai penyakit, seperti tekanan darah tinggi, kolestrol, kencing manis, demam, sakit kepala, tumor jinak dan fungsi ginjal menurun (Dalimartha, S., 2006).

Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromaterapik (2008), menyatakan bahwa secara umum daun Sambung Nyawa memiliki

beberapa kandungan senyawa kimia, seperti minyak atsiri, flavanoida yang tinggi. Senyawa tersebut memiliki banyak manfaat, misalnya flavonoida digunakan untuk pelindung untuk mukosa pada lambung, sebagai antioksidan dan dapat digunakan untuk mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1991 dalam Ulfa, M., 2008).

B. Rumusan masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah ekstrak daun Sambung Nyawa dapat bersifat hepatoprotektif (pelindung) pada hepar tikus terinduksi paracetamol dosis toksis (2.400 mg/kg bb) serta pengaruh pemberian ekstrak daun Sambung Nyawa terhadap gambaran histopatologi hepar yang diinduksi paracetamol dosis toksik.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Dapat mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun Sambung Nyawa terhadap kerusakan hati tikus putih terinduksi paracetamol dosis toksik serta gambaran histopatologi hepar.

2. Tujuan Khusus

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun Sambung Nyawa dan histopatologi hepar tikus terinduksi paracetamol dosis toksik .

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memperoleh informasi ilmiah tentang pengaruh ekstrak etanol daun Sambung Nyawa sebagai hepatoprotektif akibat toksisitas parasetamol, agar dapat dimanfaatkan oleh peneliti selanjutnya.

2. Manfaat Aplikatif

Hasil dari penelitian diharapkan memberikan pengetahuan bagi masyarakat tentang bahaya mengonsumsi parasetamol melebihi dosis serta menjadi peringatan agar masyarakat lebih waspada dalam mengonsumsi obat bebas lainnya dan mengetahui manfaat penggunaan ekstrak Sambung Nyawa dalam melindungi hepar dari efek toksisitas parasetamol

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Gynura procumbens*

Daun *Gynura procumbens* atau yang dikenal sebagai sambung nyawa adalah suatu family dari Asteracea yaitu tanaman yang biasa ditemukan dinegara Asia seperti Indonesia, china, Thailand, Malaysia, dan Vietnam (Tan, H.L *et al.*, 2016).

1. Klasifikasi Tanaman

Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Compositae
Marga	: <i>Gynura</i>
Jenis	: <i>Gynura procumbens</i>
Nama Umum	: Sambung Nyawa
Sinonim	: <i>Gynura sarmentosa</i> , <i>Cacalia procumbens</i> (Sudarsono, dkk., 2002).
Nama daerah	: Ngokilo, Panjang jiwo
Nama Asing	: she juan jo, fujung jao (Winarto dan tim Karyasari, 2003).

2. Morfologi

Tumbuhan ini memiliki tinggi kira-kira 20 – 60 cm serta tumbuhan ini memiliki batang lunak dengan permukaan yang melingkar dan

warnanya violet kehijauan, daunnya tunggal, seperti bulat telur, daun yang rata bagian ujung serta berliku yang memiliki panjang dan lebar 15 cm dan 7 cm dan daunnya bertangkai. Tumbuhan ini mempunyai akar serabut, dan tidak memiliki bunga (Maryani. H, 2003). Tanaman ini di Indonesia memiliki nama daerah seperti ngokilo, dan beluntas (Dalimartha, 2006).

3. Kandungan Kimia

Tanaman Sambung Nyawa memiliki kandungan seperti flavonoid (7,3, 4 trihidroksi-flavon), polifenol, steroid, minyak atsiri, benzoate (Rosidah *et al.*, 2009).

Flafanoid yang terabsorpsi secara *in vivo* dapat menghambat radikal bebas yang diakibatkan sitoksisitas oleh peroksidasi, sedangkan secara *invitro* akan menghambat perioksidasi lemak. Pada tahap inisiasi ini akan mengikat ion dari superoksida, radikal hidroksil. Kemudian reaksi radikail ini akan diakhiri oleh flavonoid dengan memberikan atom hydrogen pada radikal perioksida (Winarto W.P dan Tim K. 2004).

Adapun manfaat dari tanaman Sambung Nyawa telah diteliti sejak ratusan tahun lalu yang berfungsi sebagai kolestrol, dan penyakit ginjal. (Utami and Puspaningtyas, 2013).

B. Hepar

1. Anatomi dan Fisiologi Hepar

Organ tubuh manusia memiliki macam proses metabolisme seperti protein, lemak, dan karbohidrat adalah hepar yang memiliki lapisan simpai tipis (Odo, 2011).

Berat pada tubuh manusia rata-rata 1500 gram mencakup sekitar 2,5 % dari berat tubuh dan merupakan kelenjar yang paling besar ditubuh manusia. Pada bayi hepar berukuran lebih besar dengan orang dewasa yaitu lima % dari bobot badan (More *et al.*, 2013).

2. Fungsi Hepar

Pada sistem pencernaan hepar berfungsi untuk mengeluarkan garam empedu yang mencerna lipid. Fungsi yang lain dapat memetabolisme nutrisi setelah diserap oleh traktus digestivus., mengeluarkan racun dalam tubuh dan menyimpan berbagai vitamin dan mineral (Sherwood, 2010).

Alanin transaminase (ALT) dan *Aspartate transaminase* (AST) dalam darah merupakan indikasi dari kerusakan hati serta terjadi peroksidasi lipid yang tinggi dengan indicator peningkatan MDA (malondialdehyde) dan penurunan antioksidan endogen seperti GSH (Glutation) (Khan R,A *et al.*, 2012). Selain itu kerusakan/ perubahan struktur sel hati juga dapat dilihat dari histologi hati yang meliputi perubahan seperti adanya sel baloning, steatosis, sel radang dan akumulasi *extraceluller matrix* (ECM) seperti protein kolagen (Hubscher S.G, 2010).

3. Pemeriksaan Tes Fungsi Hepar

Untuk memeriksa kerusakan hati yang digunakan adalah tes fungsi hati yang spesifik yaitu, SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic*) atau *Aspartate aminotransferase* (AST) dan (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) SGPT atau *Alanine aminotransferase* (ALT) untuk mengetahui peradangan yang ditimbulkan oleh tubuh dan salah satu indikasi ketika adanya gangguan pada hati (inflamsai).

Parenkim sel hati memiliki hubungan dengan enzim hati. Perbedaannya SGPT terdapat banyak dihati, sedangkan pada SGOT ditemukan di beberapa tempat seperti dihati, otot pada jantung, otot rangka, ginjal, otak, dan sel-sel darah sehingga SGPT merupakan indikator yang spesifik jika terjadi kerusakan hati dibanding SGOT.

SGOT sewaktu-waktu melonjak jika terjadi gangguan yang akan mempengaruhi fungsi dari organ-organ lain, seperti infark miokard, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, luka bakar parah, penyakit ginjal akut, dan trauma (Gaze D. C. , 2007).

C. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Tikus adalah hewan uji yang dikembangbiakkan sebagai hewan coba (kelas mamalia) karena hewan ini unik, berkembang biak dengan mudah, dan mudah didapatkan (Aditya, 2011).

Pada umur dua belas minggu bobot badan tikus jantan bisa sampai 240 gram, berbeda dengan tikus pada betina hanya mencapai 200 gram dan dapat bertahan hidup berkisar empat hingga lima tahun pada berat

badan tikus jantan sebesar 267 – 500 gram dan betina sekitar 225 – 325 gram (Sirosis, 2005).

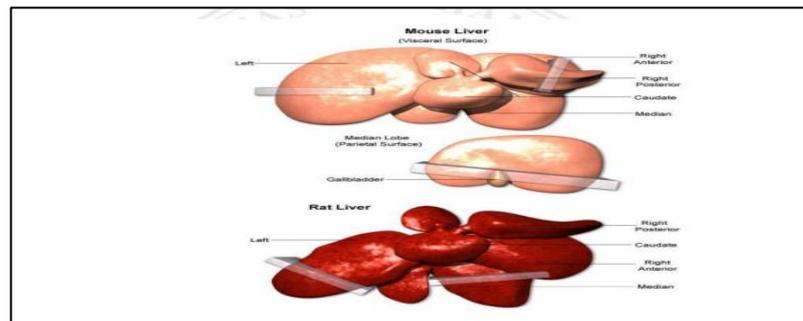
1. Klasifikasi

Kingdom	: Animalia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Class	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Family	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: Rattus norvegicus

2. Anatomi dan Fisiologi Hepar Tikus

Pada hepar (*Rattus norvegicus*) berat rata-rata 10 gram dengan bobot badan tikus rata-rata 250 gram (Martin and euhaus, 2007) atau sekitar 3 % dari berat tubuhnya (Koolhaas, 2010).

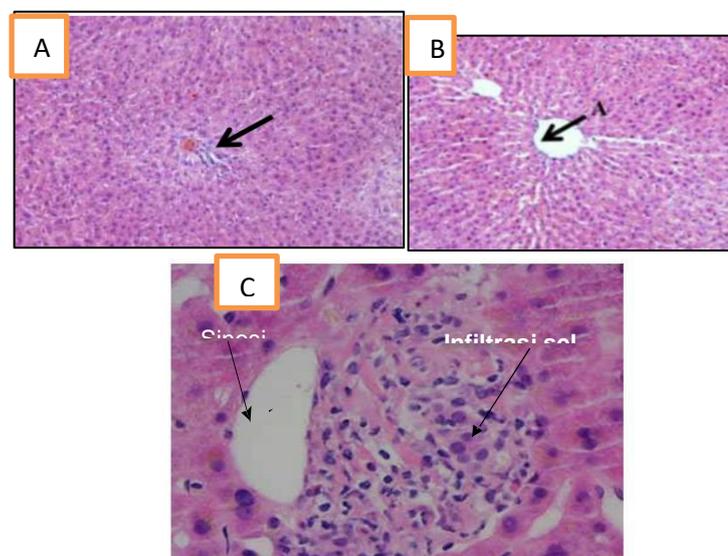
Ada 4 bagian pada hepar tikus yaitu medial, lateral sinistra, lateral dextra, dan kaudratus tidak mempunyai kandung empedu, tetapi dapat memetabolisme energi, megubah zat hasil buangan untuk dieksresikan, seperti halnya dengan manusia (Martin dan Neuhaus, 2007).



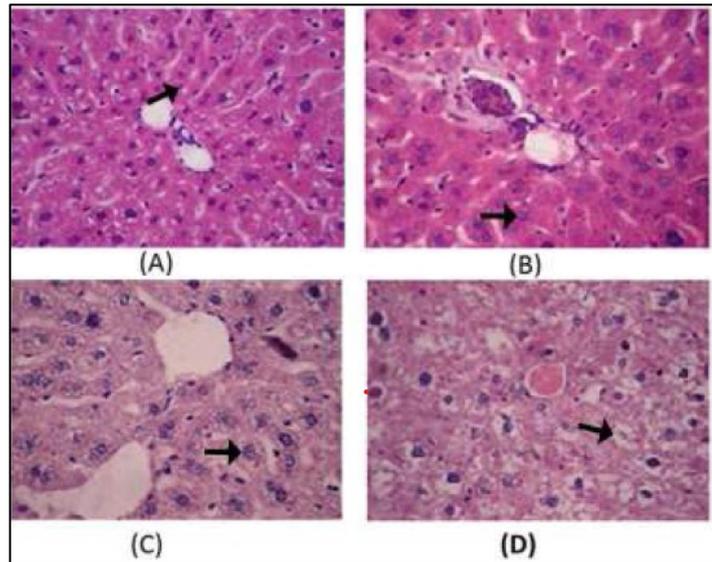
Gambar 1. Hepar Tikus (Bredo, 2011)

1. Histologi Hati

Histologi berasal dari bahasa Yunani yaitu histos (jaringan), dan logia (pengetahuan). Histologi merupakan sebuah pengetahuan mengenai jaringan, hewan maupun tumbuhan. Histologi bukan saja mencakup tentang jaringan, tetapi juga berbagai sel dan sistem organ. Histologi dapat mempelajari tentang jaringan penyusun tubuh, kimia jaringan dan sel dipelajari dengan metode analitik mikroskopik dan kimia (Leeson, 2010).



Gambar 2. Gambaran histopatologi hepar tikus (HE, 400X). Terlihat vena sentralis (tanda panah) (A, B). Peradangan pada hepatosit (C) (Kumar, 2105)



Gambar 3. Gambaran histopatologi hepar mencit Gambaran histopatologi (Perbesaran 400 x) (A) sel hepar normal; (B) degenerasi parenkimatososa sel hepar; (C) degenerasi hidropik sel hepar; (D) nekrosis sel hepar (Utomo, *et al.*, 2012).

D. Paracetamol

Paracetamol adalah obta analgetik – antipiretik yang digunakan pada manusia yang aman digunakan pada dosis terapi. Paracetamol adalah obat untuk meredakan demam dan nyeri yang ringan seperti nyeri otot dan pada dosis terapeutik aman dikonsumsi. Pada pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan over dosis serta penggunaannya telah dilaporkan dapat menjadi penyebab nekrosis pada hati. Overdosis yang disebabkan oleh paracetamol dapat membuat nekrosis hepatosit daerah sentroluber. Pada saat terjadi kelebihan dosis, maka kadar glutathione-SH (GSH) dalam sel hepar akan berkurang sehingga sel-sel hati menjadi rentan terhadap cedera oleh oksidan dan memungkinkan cedera oleh oksidan serta N-asetil-p-benzokuinon (Goodman and Gilman, 2008).

Pada penggunaan paracetamol yang salah dalam dosis toksik dan jangka panjang akan terjadi efek samping salah satu diantaranya dapat menimbulkan hepatotoksisitas pada hati(Shenn, *et al.*, 2002).

Paracetamol penggunaan akut maupun penggunaan berulang jika digunakan dalam jangka lama dan kelebihan dosis yaitu dalam waktu 8 jam menyebabkan hepatotoksisitas pada pemberian 7,5-10 gram dan kematian apabila digunakan hingga 15 gram. (Koch *et al.*, 2007).

Utami (2017), melaporkan bahwa kerusakan histologi pada jaringan hepar dapat berupa kongesti, degenerasi, dan nekrosis jika diberikan 250 mg/kg bb dalam 10 hari. Mengonsumsi paracetamol dosis toksik dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati dan menyebabkan terbentuknya radikal bebas dalam sel hepar.

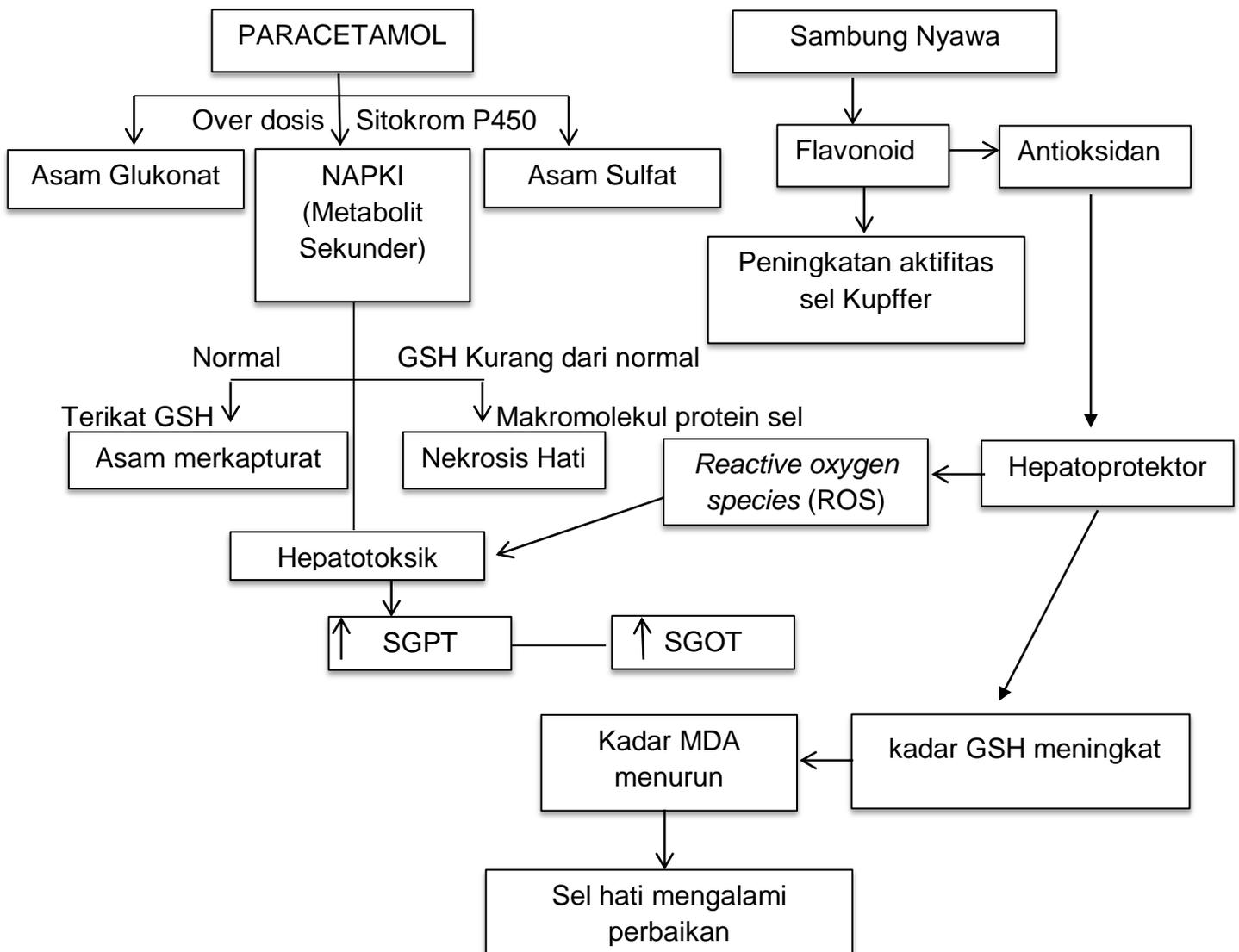
Pada keadaan normal metabolit elektrolit pada paracetamol akan diikat oleh glutathione (GSH) pada hati sebelum diekskresikan melalui ginjal sebagai asam merkapturat. Tetapi jika kandungan GSH didalam hati berkurang menjadi 20-30% dari keadaan normalnya, maka NAPKI berikatan makromolekul oleh protein didalam hati (Donatus, 1984). Akibatnya NAPKI membuat kerusakan hati hingga timbul nekrosis, yaitu gangguan integritas membrane plasma, keluarnya isi sel serta dapat menimbulkan respon inflamasi yang menyebabkan sel banyak mengalami kematian (Mangatas dan Wibawa, 2005).

Hal tersebut ditandai dengan serum transaminase, bilirubin serum, serum alkalin fosfat, gamma glutamil transferase, dan dehydrogenase

laktat mengalami peningkatan (Aslam, dkk., 2003) setelah 24 jam pemberian (Donatus, 1994).

E. Kerangka Penelitian

1. Kerangka Teori



2. Kerangka konsep

