

TESIS

**EFEK PEMBERIAN SUSPENSI CANGKANG TELUR AYAM
TERHADAP TIKUS WISTAR MODEL KERUSAKAN HATI**

***EFFECT OF CHICKEN EGGSHELL SUSPENSION ON
LIVER DAMAGE IN WISTAR RATS***

Disusun dan diajukan oleh

**NURJANNAH DAMIS
P062201003**



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**EFEK PEMBERIAN SUSPENSI CANGKANG TELUR AYAM
TERHADAP TIKUS WISTAR MODEL KERUSAKAN HATI**

TESIS

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR
MAGISTER**

**PROGRAM STUDI
ILMU BIOMEDIK**

**DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH
NURJANNAH DAMIS**

KEPADA

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEK PEMBERIAN SUSPENSI CANGKANG TELUR AYAM TERHADAP
TIKUS WISTAR MODEL KERUSAKAN HATI**

**NURJANNAH DAMIS
P062201003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc.,Ph.D.
NIP. 19760820 200212 1 003



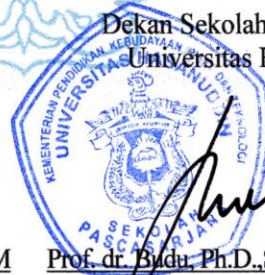
Dr. dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D.,Sp.PA.,DFM
NIP. 19770409 200212 1 002

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik



dr. Rahmawati, Ph.D.,Sp.PD-KHOM.,FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Bidu, Ph.D.,Sp.M(K),M.MedEd
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Nurjannah Damis
Nomor Mahasiswa : P062201003
Program Studi : Ilmu Biomedik – Konsentrasi Fisiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Februari 2023

Yang menyatakan,



Nurjannah Damis

PRAKATA

Sesungguhnya segala puji hanya bagi Allah, Rabb semesta alam yang dengan-Nya lah segala pinta, cinta, dan syukur diperuntukkan. Seluruh ranting pohon yang ada di bumi jika dijadikan pena dan air di lautan jika dijadikan tinta untuk menuliskan nikmat Allah maka itu tidak akan pernah bisa karena nikmat yang Allah berikan sangat besar, tak terhingga dan senantiasa meliputi diri ini setiap nafas yang berhembus. Terlebih nikmat hidayah, Iman dan Islam yang membuat penulis bisa melewati suka dan duka kehidupan. Selama proses penyelesaian tesis **“EFEK PEMBERIAN SUSPENSI CANGKANG TELUR AYAM TERHADAP TIKUS WISTAR MODEL KERUSAKAN HATI”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar magister pada Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin dengan segala tahapan dan persyaratan yang harus dipenuhi, kendala kendala yang tak pernah luput darinya senantiasa hadir pertolongan dan kemudahan dari Allah dari arah yang tak disangka dan tak terduga sehingga penulis semakin yakin akan indahnya pengaturanMu dan besarnya kekuasaan dan rahmatMu bahkan saat penulis merasa tidak mungkin Engkau menjadikannya mungkin. Tak ada daya dan upaya melainkan dengan pertolonganMu. Wahai Rabb yang sebaik-baik yang dicintai cukuplah hati, lisan, dan perbuatan semoga senantiasa mencerminkan syukur akan karuniaMu yang indah. Salam dan sholawat senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad Shallallahu ‘Alaihi Wassalam, orang yang paling mulia sepanjang zaman dan panutan terbaik yang paling pantas dijadikan idola.

Selama penyusun tesis ini tidak sedikit kendala yang menghadang. Namun berkat bimbingan dan arahan dari berbagai pihak dan tentunya tak terlepas dari pertolongan Allah, hal tersebut dapat penulis hadapi. Semoga Allah senantiasa membalas dengan kebaikan yang jauh lebih banyak. Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Bapak dan Ibu yang penulis cintai (Muh. Damis dan Sumarni K) yang menjadi salah satu motivasi terbesar penulis menyelesaikan tesis ini. Segenap cinta, doa, kasih sayang dan pengorbananmu takkan bisa terbalas

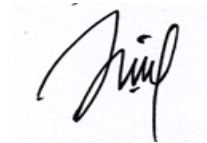
hanya dengan tesis ini. Kepada Allah penulis meminta agar rahmat dan kasih sayangNya senantiasa meliputi dan mengiringi setiap detik dalam hidup kalian.

2. **dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomSc, Ph.D** selaku pembimbing utama yang telah memberi banyak kontribusi besar, terutama meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya dalam membimbing, mengarahkan dan membantu penulis serta memberikan saran dan solusi di setiap kendala-kendala yang dihadapi penulis mulai dari awal hingga akhir penulisan tesis ini. Semoga Allah senantiasa melimpahkan kesehatan, kesuksesan dan membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda.
3. **dr. Muhammad Husni Cangara., Ph.D., Sp.PA. DFM** sebagai dosen pembimbing yang banyak membantu penulis dalam penyelesaian tugas akhir ini, senantiasa memberikan saran dan memberikan solusi pada setiap kendala-kendala yang dialami penulis yang berkaitan dengan penelitian ini. Semoga Allah senantiasa menjaga, memberikan kemudahan urusan dan membalas dengan kebaikan yang banyak.
4. **Dr. dr. Ika Yustisia., M.Sc, dr. Firdaus Hamid, Ph.D dan dr. Aminuddin., M.Nut.Diet., Ph.D.** selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan bersedia memberi masukan dan saran untuk penyusunan tesis ini.
5. **dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM** selaku ketua program studi Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan juga selaku penasehat akademik yang telah banyak membantu penulis selama perkuliahan.
6. Bapak/Ibu dosen pascasarjana beserta Staf Sekolah Pascasarjana atas pelayanan, bantuan, dan ilmu yang telah diberikan selama penulis menempuh pendidikan di pascasarjana Universitas Hasanuddin.
7. Teman-teman angkatan 2020/1 Program Studi Ilmu Biomedik, khususnya konsentrasi Fisiologi yang bersedia membantu, bertukar pikiran, dan bekerjasama selama menempuh pendidikan.

8. Keluarga, kerabat, sahabat, dan teman-teman yang tidak tercantum namanya namun banyak membantu dan memberi saran bagi penulis dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi para pembaca, bukan hanya bagi penulis sendiri. Penulis menyadari bahwa pada tesis ini masih ada banyak kekurangan, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini dimasa mendatang.

Makassar, 15 Februari 2023



Nurjannah Damis

ABSTRAK

NURJANNAH DAMIS. *Efek Pemberian Suspensi Cangkang Telur Ayam Terhadap Tikus Wistar Model Kerusakan Hati* (dibimbing oleh **Aryadi Arsyad** dan **Muhammad Husni Cangara**).

Hati merupakan organ metabolic, yakni racun yang diserap dari saluran usus menuju ke hati sehingga terjadi berbagai kerusakan pada hati. Cangkang telur mengandung kalsium karbonat yang menurunkan parameter oksidatif dan kerusakan jaringan hati. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek suspensi cangkang telur terhadap kerusakan hati yang diinduksi paracetamol pada tikus wistar jantan. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi 5 kelompok: K1 kontrol sehat diberi pakan tanpa perlakuan; K2 kontrol negatif diberi induksi paracetamol 750 mg/kgBB selama 1 bulan; P1 diberi paracetamol + suspensi cangkang telur 6.13 mg/kgBB; P2 diberi paracetamol + suspensi cangkang telur 10.0 mg/kgBB; dan P3 diberi paracetamol + suspensi cangkang telur 26.0 mg/kgBB. Pemberian suspensi cangkang telur berlangsung selama 1 minggu. Setelah semua perlakuan selesai, darah tikus diambil melalui mata untuk pengukuran ALT dan AST. Selanjutnya, dilakukan nekropsi untuk pemeriksaan histopatologi hati. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan paracetamol 750 mg/kgBB (K2) dengan nilai ALT (83.32 U/L) dan AST (127.680 U/L) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol sehat (K1) dengan nilai ALT (26.92 U/L) dan AST (67.220 U/L). Namun, pemberian suspensi cangkang telur dengan kelompok (P1) dosis 6.13 mg/kgBB, (P2) dosis 10.0 mg/kgBB dan (P3) dosis 26.0 mg/kgBB menunjukkan kadar ALT dan AST lebih rendah dibandingkan dengan kelompok (K2). Ketiga dosis suspensi cangkang telur secara signifikan menurunkan kadar ALT dan AST pada tikus yang diinduksi paracetamol. Histopatologi hati pada tikus yang diinduksi paracetamol menunjukkan gambaran nekrosis sel hati dan sel radang mencapai 50%. Pada P2 dan P3 persentase kerusakan hati menurun masing-masing 25%. Dengan demikian, suspensi cangkang telur memiliki efek hepatoprotektif terhadap kerusakan hati akibat induksi paracetamol yang ditandai dengan penurunan kadar enzim ALT dan AST serta perbaikan histologi hati pada dosis 10.0 dan 26.0 mg/kgBB.

Kata kunci: *kerusakan hati, paracetamol, cangkang telur, ALT, AST, histopatologi hati*



ABSTRACT

NURJANNAH DAMIS. *Effect of Chicken Eggshell Suspension on Liver Damage in Wistar Rats* (supervised by **M. Aryadi Arsyad** dan **Muhammad Husni Cangara**).

The liver is a metabolic organ where toxins are absorbed from the intestinal tract and transported to the liver, causing various types of damage to the liver. Egg shells contain calcium carbonate, which reduces oxidative parameters and liver tissue damage. This study aims to evaluate the effect of eggshell suspension on paracetamol-induced liver damage in male Wistar rats. Twenty-five rats were divided into 5 groups: K1 healthy control fed without treatment; K2 negative control was induced by paracetamol; P1 was given paracetamol + eggshell suspension 6.13 mg/kg BW; P2 was given paracetamol + eggshell suspension 10.0 mg/kg BW; and P3 was given paracetamol + eggshell suspension 26.0 mg/kg BW. The eggshell suspension was administered orally for one week. After the treatments were completed, rat blood was withdrawn through the eyes for ALT and AST measurements. A necropsy was performed for the histopathological examination of the liver. The K2 group that received paracetamol 750 mg/kg BW had significantly higher ALT and AST values than the healthy control group (K1), which had ALT values of 26.92 U/L and AST values of 67.220 U/L. However, the administration of eggshell suspension to groups (P1) at a dose of 6.13 mg/kgBW, (P2) at a dose of 10.0 mg/kgBW, and (P3) at a dose of 26.0 mg/kgBW showed lower ALT and AST levels compared to group (K2). The three doses of eggshell suspension significantly reduced ALT and AST levels in paracetamol-induced rats. Histopathology of the liver in paracetamol-induced rats revealed up to 50% necrosis and inflammatory cells. In P2 and P3, the percentage of liver damage decreased by 25% each. Thus, the eggshell suspension has a hepatoprotective effect on paracetamol-induced liver damage, characterized by decreased ALT and AST levels and improved liver histology at doses of 10.0 and 26.0 mg/kg BW.

Keywords: liver damage, paracetamol, eggshell, ALT, AST, Liver histopathology.



DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Organ Hati	5
B. Perubahan Histopatologi Yang Terjadi Pada Kerusakan Hati	10
C. Pengamatan Perubahan Histopatologi Hati Menurut Kriteria Manja Roenigh	11
D. Alanine Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST).....	12
E. Cangkang Telur Ayam	12
1. Pembentukan Cangkang Telur Ayam.....	12
2. Kandungan Cangkang Telur.....	13
F. Paracetamol	15
G. Hewan Coba	16
H. Kerangka Teori	19
I. Kerangka Konsep	20
J. Hipotesis Penelitian	20

BAB III METODE PENELITIAN	22
A. Desain Penelitian	22
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	23
1. Lokasi Penelitian	23
2. Waktu Penelitian	23
C. Populasi dan Teknik Sampel	23
1. Teknik Sampel.....	24
2. Besar Sampel.....	24
D. Definisi Operasional dan Variabel	25
E. Alat dan Bahan Penelitian	26
F. Prosedur Kerja.....	26
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	31
H. Analisis Data	32
I. Alur Penelitian.....	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
A. Hasil.....	34
1. <i>Preliminary Study</i>	34
2. <i>Eksperimen Utama</i>	35
B. Pembahasan	44
C. Keterbatasan Penelitian	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
A. Kesimpulan.....	53
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	61
LAMPIRAN 2. Dokumentasi Penelitian.....	62
LAMPIRAN 3. Analisa Statistik.....	64

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Menurut pusat Statistik Kesehatan Nasional, penyakit hati dianggap sebagai salah satu penyebab utama kematian seluruh dunia (Pagidipati & Gaziano, 2013). Hati merupakan salah satu organ metabolisme utama dan ekskresi di mana penempatannya sangat strategis di dalam tubuh. Racun yang diserap dari saluran usus mendapat akses pertama ke hati sehingga mengakibatkan berbagai kerusakan pada hati (Loguercio & Federico, 2003).

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel pada hati, seperti virus, alkohol, obat-obatan dan bahan kimia yang menimbulkan hepatotoksik (Indahsari, 2017). Karena faktor-faktor ini yang menyebabkan peradangan hati melalui berbagai jenis sel-sel hepatosit, kupffer, stellate, oksigen reaktif, Stres oksidatif, stres nitrosatif dan apoptosis. Karena Sel-sel ini terdiri dari 15% massa sel hati (Niki et al, 1999). Sel stellata diaktifkan setelah cedera hati dari lipid yang relatif diam dan fenotipe penyimpanan vitamin A menjadi fenotipe miofibroblastik, yang mampu berproliferasi, berkontraksi, dan fibrogenesis (Beaussier et al., 2007). Gangguan homeostasis hati dapat menyebabkan produksi berlebih *reaktif oksigen spesies* (ROS) yang tidak stabil yang berasal dari hepatosit, makrofag, sel stellata, dan sel inflamasi (Friedman, 2008). Selain itu, sumber utama radikal bebas di wakili oleh mitokondria hepatosit, enzim sitokrom P450 oleh makrofag yang diaktifkan endotoksin (sel kupffer) serta neutrophil (Loguercio & Federico, 2003).

Upaya yang dilakukan untuk mencegah komplikasi yang berat di perlukan terapi yang secara langsung menurunkan kerusakan pada hati. Terdapat berbagai hasil alam yang secara empiris telah banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk membantu mengurangi proses peradangan. Cangkang dan membrane cangkang telur memiliki sifat fungsional yang sangat baik dan aktivitas biologis yang luas (Chen et al., 2019). Selain itu, cangkang telur mengandung komponen organik seperti protein, proteoglikan dan glikoprotein yang dapat membantu

mengetahui karakter komposit cangkang telur yang terbentuk untuk digunakan sebagai aplikasi biologis dan kesehatan (Guru & Dash, 2014)

Cangkang telur memiliki struktur berkapur yang sebagian besar terdiri dari kalsium karbonat (CaCO_3) sekitar 95% dan matriks organik terdiri dari protein, glikoprotein dan proteoglikan sekitar 3,5% (Hincke et al, 2012). Selain itu, cangkang telur ayam utuh mengandung sekitar 6 g mineral yang disimpan selama siklus produksi hariannya (Jonchère et al., 2010). Cangkang termineralisasi adalah sekitar 96% kalsium karbonat.

Tepung cangkang telur (membrane dan cangkang telur) telah diakui secara resmi oleh Asosiasi Pejabat Pengawasan Pakan Amerika sebagai aditif pakan yang aman untuk hewan pendamping dan ternak sejak tahun 1982 (Ruff et al., 2012). Selain itu, cangkang telur ayam dianggap sebagai sumber kalsium yang mudah tersedia, dan memungkinkan. Suplemen kalsium karbonat merupakan salah satu mikromineral terpenting yang dibutuhkan untuk struktur tulang dan gigi, transmisi impuls saraf, kontraksi otot, dan eksibilitas neuromuskular (Barter, Häslér, et al., 2018). Dan Suplement kalsium dapat mengurangi peradangan (Z. Zhang et al., 2021).

Penelitian yang terkait cangkang telur dengan perbaikan jaringan tubuh telah banyak dilaporkan. Penelitian yang dilakukan oleh El-zeftawy et al., (2020) menjelaskan bahwa suplemen kalsium karbonat mampu menurunkan regulasi ekspresi gen mediator pro – inflamasi, parameter oksidatif, biomarker inflamasi, dalam diet kalsium karbonat.

Kemudian penelitian juga didukung oleh H. Li et al., (2021) menunjukkan 150 mg/L NaF diinduksi pada tikus merangsang stres oksidatif di hati yang menyebabkan perubahan potensial membran luar mitokondria, yang menyebabkan apoptosis sel hati dan akhirnya merusak hati. Namun dengan penambahan 1% CaCO_3 dalam makanan dapat meringankan kerusakan sel hati yang diinduksi NaF.

Dalam penelitian yang dilakukan Uraz et al, menunjukkan bahwa hasil penilaian histologi dan histomorfometri menunjukkan jumlah tulang krotik minimal

tidak ada peradangan dan terjadi pembentukan tulang baru dengan diet kalsium karbonat dari cangkang telur (Uraz et al., 2013).

Selain itu, kulit telur merupakan sumber kalsium karbonat alami yang dikombinasikan dengan hyaluronan sebagai zat aditif bahan cangkang tulang secara invitro dan ini menunjukkan efek menguntungkan pada aktivitas osteoblast, proliferasi sel, diferensiasi, dan aktivitas metabolik dari sel yang terdiferensiasi secara positif (Neunzehn et al., 2015).

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti menyelidiki terkait efek pemberian suspensi cangkang telur terhadap tikus wistar model kerusakan hati. Berbagai laporan menunjukkan bahwa kandungan kalsium karbonat dari cangkang telur dapat menurunkan inflamasi. Diketahui bahwa hati merupakan organ utama dalam metabolisme semua zat. Dan belum ada penelitian yang menyebutkan efek pemberian suspensi cangkang telur pada kerusakan hati yang diinduksi paracetamol.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka dirumuskan masalah penelitian:

1. Bagaimana efek pemberian suspensi cangkang telur ayam terhadap kondisi fungsi hati dilihat dari pengukuran kadar enzim ALT dan AST pada tikus wistar model kerusakan hati?
2. Bagaimana efek pemberian suspensi cangkang telur ayam terhadap kondisi histopatologi pada tikus wistar model kerusakan hati?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tujuan Umum
Untuk mengetahui efek pemberian suspensi cangkang telur ayam terhadap tikus wistar model kerusakan hati.
2. Tujuan Khusus
 - a. Untuk mengetahui efek pemberian suspensi cangkang telur ayam terhadap kondisi fungsi hati dilihat dari pengukuran kadar enzim

alanine transaminase dan aspartat transaminase pada tikus wistar model kerusakan hati

- b. Untuk mengetahui efek pemberian suspensi cangkang telur ayam terhadap histopatologi hati tikus wistar model kerusakan hati

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Dapat mengetahui kondisi fungsi hati pada tikus wistar yang diberikan suspensi cangkang telur ayam dilihat dari pengukuran kadar enzim alanin transaminase dan aspartat transaminase serta gambaran histopatologi hati pada tikus wistar model kerusakan hati. Sekaligus diharapkan menjadi dasar pada penelitian selanjutnya terhadap tikus wistar dengan suspensi cangkang telur ayam.

2. Aplikasi

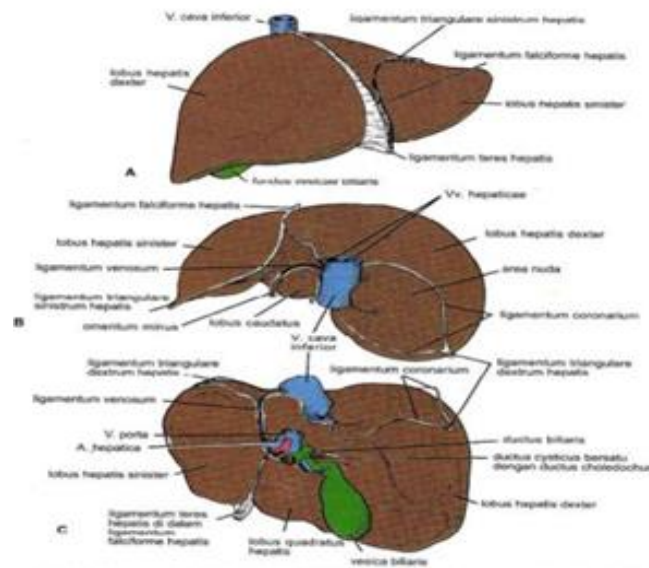
Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk memperoleh data tentang efek pemberian suspensi cangkang telur ayam terhadap kondisi fungsi hati dilihat dari pengukuran kadar enzim alanin transaminase dan aspartat transaminase dan histologi hati pada tikus wistar model kerusakan hati serta resiko dari suspensi cangkang telur ayam tersebut terhadap fungsi hati sehingga dapat menjadi landasan untuk mengkonsumsi suspensi cangkang telur ayam atau tidak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Organ Hati

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh yang menyumbang sekitar 2 % berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata – rata manusia dewasa. Hati terdapat di dalam rongga perut kanan atas, di bawah diafragma kanan, dan dilindungi oleh iga kanan bawah. Hati terlibat dalam pemakaian oksigen sekitar 25-30%. Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, struktur berbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 ml. hati manusia terdapat 50.000 sampai 100.000 lobulus (Guyton and Hall, 2017). Organ hati terbagi menjadi menjadi dua lobus, lobus kanan dan lobus kiri. Pada setiap lobus terdiri atas ribuan lobulus yang merupakan unit fungsional. Lobulus berbentuk heksagonal dan tersusun melingkar mengelilingi vena sentral dan dibatasi oleh vaskuler dan saluran empedu. Setiap sudut lobulus terdapat tiga pembuluh darah yaitu cabang arteri hepatica, cabang vena porta hati, dan duktus biliaris. Darah dari cabang arteri hepatica dan vena porta mengalir dari perifer lobulus ke ruang kapiler luas yang disebut sinusoid kemudian menuju ke vena sentral. Sel Kupffer melapisi bagian dalam sinusoid yang berperan untuk menghancurkan sel darah merah tua dan bakteri yang melewatinya dalam darah. Hepatosit - hepatosit tersusun antara sinusoid dalam lempeng-lempeng yang tebalnya dua sel. Sehingga masing-masing tepi lateral menghadap ke kumpulan darah sinusoid. Dari vena sentral menuju vena hepatica yang mengalirkan darah keluar dari hati. Saluran tipis pengangkut empedu, kanalikulus biliaris, berjalan di antara sel-sel didalam setiap lempeng hati (Sherwood, 2017) .



Hati merupakan organ metabolik terbesar dan terpenting dalam tubuh, organ ini berperan dalam metabolisme biokimia utama dalam tubuh. Beberapa fungsi hati berupa metabolisme berupa karbohidrat, protein, lemak, hormon, dan zat asing. Selain itu, berperan dalam penyaringan dan penyimpanan darah, pembentukan empedu, penyimpanan vitamin dan besi serta berperan dalam pembentukan factor-faktor koagulasi (Snell, 2012). Namun membran-membran mikrosom hati sangat rentang terhadap peroksidasi lipid, karena membran tersebut banyak sekali mengandung asam lemak tak jenuh. Proses peroksidasi lipid pada mikrosom hati dapat berlangsung secara enzimatis dan nonenzimatis.

Sel hati memiliki fungsi metabolik yang luas, dimana sel hati mengandung berbagai enzim diantaranya adalah aspartate aminotransperase (AST), alanine aminotransperase (ALT), alkaline posfatase (ALP) dan Gamma - glutamine transperase (GGT). Peningkatan enzim hati menandakan adanya peradangan atau kerusakan sel-sel dalam hati dan dapat dimanfaatkan menjadi bahan untuk mencari petanda (marker) suatu senyawa. Dengan memanfaatkan enzim, keberadaan suatu senyawa petanda yang dicari dapat diketahui dan diukur berapa jumlahnya sehingga dapat menunjukkan adanya penyakit hati berdasarkan tingkat keparahannya.

Penyebab kerusakan hati bisa beragam termasuk penyalahgunaan alkohol, infeksi virus hepatitis B dan virus hepatitis C, penyakit metabolik, racun, dan cedera iskemia reperfusi (IR). Dengan timbulnya respon inflamasi lokal dan stres oksidatif adalah faktor utama yang berkontribusi terhadap timbulnya kerusakan dan perkembangan fibrosis hati (Sanchez-Valle et al., 2012). Keruntuhan parenkim hati dan pergantiannya dengan matriks ekstraselular yang kaya kolagen mengurangi suplai darah dan berhubungan dengan timbulnya sirosis (Cubero et al., 2009).

Selain diawali dengan terkonsentrasinya di dalam dan sekitar saluran portal. Di antara jenis sel yang berpotensi terlibat dalam deposisi abnormal matriks ekstraselular fibrilar. kontributornya adalah sel stelata hati menjadi aktif. Selain itu, cedera hati menjadi fenotipe miofibroblas dan menghasilkan kolagen di antara hati. Kemudian sel stelata menutupi lingkaran endotel sinusoidal hepatis berfenestrasi, yang terdiri dari dasar kapiler darah di hati dan pori-pori sel endotel berkurang. Kemudian peningkatan tekanan sinusoidal memperluas sinusoid dan menghasilkan stimulus mekanis ke sel stelata hati yang mendukung sel-sel endotel dari ruang Disse (Reinhart-King et al., 2005). Sejalan dengan perkembangan fibrosis aliran darah sinusoidal berubah. Karena aliran darah yang bekerja pada pembuluh darah dan mengubah fungsi dan strukturnya, tegangan geser dan regangan adalah rangsangan stres yang paling penting untuk pembuluh darah dan untuk pertukaran sel-matriks (Lemmon et al., 2005). Sel otot polos pembuluh darah melakukan produksi faktor pertumbuhan transformasi (TGF- β) dalam stimulus peregangan dan merangsang produksi kolagen. aktivasi oleh stimulus regangan melalui protein pengikat GTP kecil seperti ras, molekul pensinyalan atas MAP kinase (Gutierrez-Reyes et al., 2007)

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel pada hati, seperti virus, alkohol, obat-obatan dan bahan kimia sebagai berikut:

1. Kerusakan Hati Yang disebabkan Toksik

Salah satunya adalah parasetamol meningkatkan kadar alanine transaminase, aspartate transaminase, renin, dan angiotensin II dalam sampel serum. Toksisitas parasetamol menyebabkan peningkatan TNF- α

dan TGF-B (Karcioglu et al., 2016). Diketahui bahwa penggunaan parasetamol pada dosis tinggi menyebabkan kerusakan hati dan ginjal pada manusia, serta pada model hewan percobaan. Parasetamol terutama dimetabolisme di hati, melalui konjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat, menjadi dua metabolit nontoksik yang diekskresikan melalui urin. Namun, sejumlah kecil parasetamol (kurang dari 5%) dimetabolisme oleh sistem enzim sitokrom P450 (CYP) terutama CYP2E1 membentuk metabolit yang sangat reaktif, Nacetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), yang menyebabkan toksisitas melalui jalur oksidatif (Bessems & Vermeulen, 2001). Kemudian menurut Jaeschke dkk 2012, NAPQI adalah molekul elektrofilik yang sangat reaktif dan menyebabkan kerusakan dengan mengikat secara kovalen protein intraseluler. Pada dosis terapeutik, ia bereaksi dengan glutathione tereduksi untuk membentuk konjugat nontoksik yang akan diekskresikan (Sanchez-Valle et al., 2012). Selain itu, penggunaan parasetamol pada dosis tinggi menyebabkan kejenuhan jalur konjugasi dan kelelahan GSH, ini menghasilkan peningkatan pembentukan metabolit reaktif toksik yang pada gilirannya menyebabkan disfungsi mitokondria dan stres oksidatif (Utrecht, 2010).

Pada studi Watelet et al (2007), melaporkan bahwa seorang pria berusia 60 tahun dilaporkan memiliki sirosis hati, yang terkait dengan penggunaan jangka panjang APAP, karena menggunakan dosis harian rata-rata 6 g APAP selama 14 tahun untuk nyeri lutut artrosis (Watelet et al., 2007).

2. Kerusakan Hati Yang disebabkan Alkohol

Banyak masyarakat konsumsi minuman beralkohol setiap hari. Selain itu, Penyalahgunaan alkohol mengganggu status gizi, mengubah asupan, penyerapan, dan pengolahan berbagai nutrisi seperti vitamin A. Penyalahgunaan alkohol kronis menyebabkan cedera hati. Dimana Interaksi kompleks di antara sel-sel hati yang berbeda terjadi selama fibrogenesis hati; Agen hepatotoksik, seperti alkohol, menghasilkan

mediator yang menginduksi reaksi inflamasi di semua sel hati. Hepatosit yang rusak, sel Kupffer, dan sel bilier melepaskan sitokin inflamasi dan faktor terlarut yang selanjutnya mengaktifkan sel Kupffer dan merangsang perekrutan sel T yang diaktifkan. Lingkungan proinflamasi ini menginduksi fenotipe fibrogenik dalam sel stelata hati. Jika cedera hati berlanjut, akumulasi sel stelata teraktivasi dan miofibroblas portal terjadi, yang mensintesis sejumlah besar protein matriks ekstraselular, dan karena kurangnya remodeling matriks yang cukup, hati menjadi jaringan parut (Cubero et al., 2009).

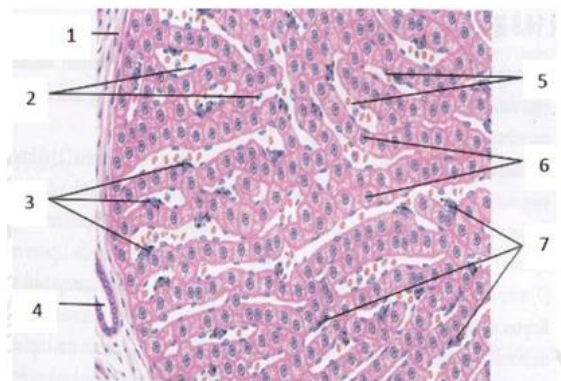
3. Kerusakan Hati Yang disebabkan Virus

Pada studi experimental dan pada pasien dengan infeksi kronis HBV dan HCV menunjukkan bahwa sitokin terkait inflamasi termasuk sitokin pro-inflamasi seperti tumor nekrosis factor alpha (TNF-A) dan TGF-B dan sitokin anti-inflamasi seperti interleukin 10 (IL-10) terlibat dalam perkembangan dan progresi fibrosis hati. Mungkin ada keterkaitan haplotipe promotor IL-10 dari kombinasi SNP (ATA, ACG, GCC) dikaitkan dengan diferensial IL-10 ekspresi. Frekuensi alel promotor IL-10 dari T dan A pada posisi -819 dan -592 serta frekuensi haplotipe ATA pada posisi -1082/-819/-592 secara signifikan lebih tinggi pada pembawa asimtomatik yang relevan dengan kapasitas IL- yang rendah secara genetik (L. Zhang & Wang, 2006). Polimorfisme dalam gen yang mengkode TGF-B, sitokin multifungsi yang terlibat dalam penyembuhan luka dan diferensiasi (Wang et al., 2005). Dalam perkembangan secara individual antara polimorfisme apolipoprotein E (APOE), protein terkait limfosit T sitotoksik 4 (CTLA4), gen hemochromatosis (HFE), reseptor lipoprotein densitas rendah (LDRL), myeloperoksidase (MPO), protein transfer trigliserida mikrosomal (MTP), mangan superoksida dismutase (SOD2) dan reseptor kemokin 56 (CCR56), dan perkembangan fibrosis hati telah digunakan dalam kombinasi untuk menguraikan profil spesifik sebagai indikator prediktif (Bièche et al., 2005) (Mohammadzadeh Ghobadloo et al., 2006). Reseptor kemokin CCR5, CCR2, dan CCR3,

dan ligannya; Diatur pada Aktivasi, Normal T Diekspresikan, dan Disekresikan (RANTES), monosit chemotactic protein-1 (MCP)-1, MCP-2, dan protein inflamasi makrofag 1 alfa (MIP-1A) di dalam terlibat dalam respon imun dan perekrutan selektif limfosit ke hati dan Perubahan asam amino pada MCP-2, Q46K (Hellier et al., 2003).

B. Perubahan Histopatologi Yang Terjadi Pada Kerusakan Hati

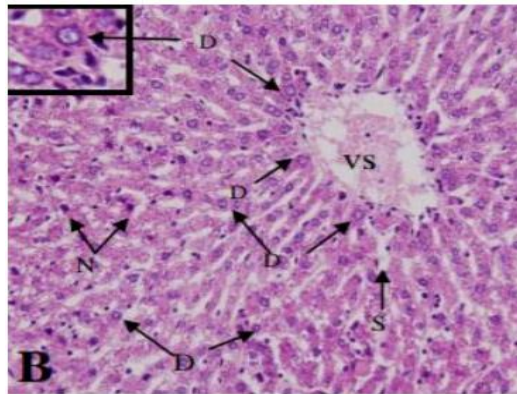
Hepar terdiri dari satuan Hexagonal yang disebut lobules hepar sebanyak 50.000-100.000. terdapat 3 pembuluh darah pada tepi luar tiap lobules, yaitu: cabang duktus biliaris, cabang vena porta, dan arteri hepatica. Darah dari vena porta dan cabang arteri hepatica mengalir dari perifer lobules ke sinusoid. Sinusoid adalah ruang kapiler yang melebar terletak diantara vena sentral dan barisan sel hepar yang di lapiasi oleh 2 tipe sel yakni: sell kuppfer besar dan sel endotell khusus. Sinus hepaticus seperti jari-jari yang terlihat pada gambar di bawah ini (*Sherwood, 2014*)



(Eroschenko, 2012)

Gambar . (B) Histologi Hati Normal

1. Septum interlobularis, 2. Sel Endotel, 3. Sel Kupffer, 4. Duktus Biliaris, 5. Sinusoid, 6. Lempeng Sel Hepatosid, 7. Sel Kupffer



Gambar .B. Kerusakan sel hati (400X)

1. Adanya degenerasi lemak, 2. Nekrosis sel. Ket. D (Degenerasi Lemak), N (Nekrosis), S (Sinusoid), VN (Vena Sentralis). (Elidarni, et al., 2021)

C. Pengamatan Perubahan Histopatologi Hati Menurut Kriteria Manja Roenigh

Pengamatan perubahan histopatologi hati dalam bentuk skoring derajat kerusakan dengan menggunakan kriteria Manja Roenigh sebagai berikut:

Tabel 2.C Kriteria Penilaian Derajat Kerusakan Hati berdasarkan Histopatologi Hati.

Derajat kerusakan	Keterangan	Skor
Normal	Tidak ada perubahan histopatologi	0
Ringan	Jika ada degenerasi parenkimatososa <25% diantara sel-sel normal	1
Sedang	Jika terjadi degenerasi hidropik/lemak/nekrosis 25-50% dari seluruh lapang pandang	2
Berat	Jika terjadi nekrosis > 50% dari seluruh lapang pandang/kerusakan lain yang lebih berat	3

(Cahya et al., 2022)

D. Alanine Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST)

Hati menghasilkan sejumlah enzim yang bersifat diagnostik berfungsi sebagai penanda kerusakan hati enzim ini termasuk aspartate transaminase, alanine transaminase, alkaline phosphatase dan gamma glutamyltransferase telah menjadi indikator paling sensitif dari kerusakan hati sedangkan ALP merupakan penanda penting kolestasis bilier. Enzim ini biasanya di temukan dalam konsentrasi rendah dalam keadaan sehat tetapi dengan cedera sel atau perubahan atau perubahan membran sel permeabilitas, enzim ini bocor kesirkulasi. ALT merupakan tes yang sensitif dan lebih spesifik cedera hepatosit sebagai AST juga dapat meningkatkan terjadinya serangan jantung atau cedera otot (Jeschke, 2009).

Pada study Djojodibroto (2001) mengatakan bahwa *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) nilai normalnya pada laki-laki 5-17 U/L dan perempuan 5-15 U/L. Apabila terjadi kenaikan 10-100 kali lipat dari normal itu disebabkan oleh sel hati karena keracunan, disebabkan oleh hepatitis yang disebabkan oleh virus, disebabkan oleh otot jantung dan sirkulasi darah yang terganggu.

Konsentrasi serum transferase dipertimbangkan indikator klinis kesehatan hati (Miyake et al., 2003). Penyakit hati kronis adalah sering didiagnosis dengan mendeteksi konsentrasi tinggi asimtomatiktrasi ALT dan AST. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyakit hati lanjut dapat dideteksi dengan lipatan pada konsentrasi transaminase (Flores et al., 2008).

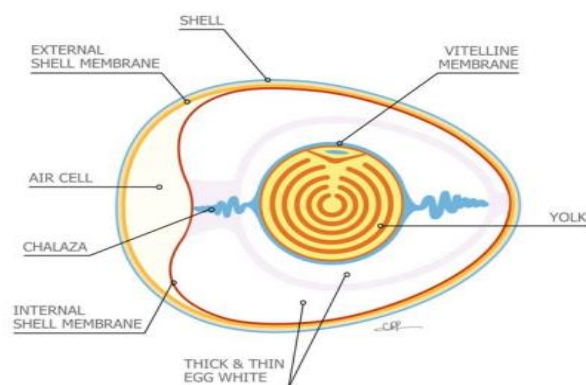
E. Cangkang Telur Ayam

1. Pembentukan Cangkang Telur Ayam

Cangkang telur terbentuk dengan pengendapan kalsium karbonat yang terkontrol pada serat membran luar, dan terjadi di ruang ekstraseluler antara membran cangkang yang melebar yang menyelimuti albumen terhidrasi dan mukosa dinding rahim. Sepanjang

semua fase mineralisasi, cangkang yang tidak lengkap terendam dalam cairan rahim yang mengandung 6 sampai 10 mM kalsium terionisasi dan sekitar 70 mM ion bikarbonat, konsentrasi yang 80 - 120 kali lebih besar dari produk kelarutan kalsit (Maxwell et al, 2012).

Kalsium karbonat mengendap secara spontan dari lingkungan lewat jenuh ini dalam bentuk kalsit (polimorf paling stabil secara termodinamika pada suhu tubuh dan tekanan atmosfer). Organik konstituen dari cairan rahim mempromosikan pembentukan kalsit, sebagai lawan polimorf lain dari kalsium karbonat (aragonit, vaterite). cangkang telur unggas memiliki struktur yang terdefinisi dengan baik yang digambarkan sebagai berikut dari dalam (sisi putih telur) ke luar (permukaan luar): mammillae (atau lapisan badan/kerucut mammillary), palisade (atau lapisan palisade) yang terdiri dari lapisan paling tebal dari cangkang, dan lapisan kristal vertikal transisi. Akhirnya, lapisan kutikula tipis yang tidak terkalsifikasi melapisi cangkang telur. Zona transisional bagian dalam kutikula mengandung agregat bulat hidroksiapatit (Maxwell et al, 2012).



2. Kandungan Cangkang Telur

Cangkang telur ayam utuh mengandung sekitar 6 g mineral yang disimpan selama siklus produksi hariannya. Cangkang termineralisasi sekitar 96% kalsium karbonat (Jonchère et al., 2010). Bagian penting dari kulit telur diwakili oleh mineral dengan 95,1%, protein (3,3%) dan air (1,6%) dari konstituen. Dengan 37,3% dari total berat, kalsium

merupakan komponen mineral utama (sebagian besar dalam bentuk kristal kalsium yang ada adalah kalsium karbonat dengan 93,6% diikuti oleh kalsium trifosfat (0,8%) dan magnesium karbonat (Neunzehn et al., 2015). Komponen yang tersisa termasuk matriks organik (2%) serta magnesium, fosfor dan berbagai elemen. Selain itu, Cangkang telur menunjukkan pembauran yang luas dari fase organik dan anorganiknya (Chien et al., 2008).

Kemudian banyak penelitian telah dilaporkan. Penelitian yang dilakukan Uraz et al, menunjukkan bahwa untuk melihat keefektifan formulasi kalsium karbonat yang diturunkan dari cangkang telur untuk penyembuhan tulang tikus selama 45 hari pencangkakan, dari hasil penilaian histologi dan histomorfometri menunjukkan jumlah tulang krotik minimal tidak ada peradangan dan terjadi pembentukan tulang baru yang intensif dengan tingkat pembentukan osteoid 12,31%. Sehingga bahan cangkang berasal dari cangkang telur dapat diterima sebagai bahan yang dapat meringankan luka (Uraz et al., 2013). Selain itu, kulit telur merupakan sumber kalsium karbonat alami yang dikombinasikan dengan hyaluronan sebagai zat aditif bahan cangkang tulang secara invitro dan ini menunjukkan efek menguntungkan pada aktivitas osteoblast, proliferasi sel, diferensiasi, dan aktivitas metabolik dari sel yang terdiferensiasi secara positif (Neunzehn et al., 2015). Sehingga bahan cangkang berasal dari cangkang telur dapat diterima sebagai bahan yang dapat memberi efek positif pada luka.

Sebuah penelitian suplement kalsium dari cangkang telur pada tikus yang diinduksi HFD dengan model gangguan obesitas menunjukkan secara signifikan menurunkan berat badan, memperbaiki ginjal, menurunkan kadar enzim hati dan jaringan hati. Salah satunya mengurangi inflamasi pada fibrosis hati (El-Zeftawy et al., 2020).

F. Paracetamol

Parasetamol adalah salah satu agen analgesik dan antipiretik yang paling populer dan banyak digunakan, tetapi overdosis dapat menyebabkan hepatotoksisitas dan menyebabkan gagal hati akut. Toksisitas parasetamol meningkatkan kadar alanine transaminase, aspartate transaminase, renin, dan angiotensin II dalam sampel serum. (Karcioglu et al., 2016). Di sisi lain, overdosis parasetamol menyebabkan keracunan hati yang parah, peradangan pada sel hepatosit dan nekrosis hepatoselular (Ramachandran et al., 2017).

Diketahui bahwa penggunaan parasetamol pada dosis tinggi menyebabkan kerusakan hati dan ginjal pada manusia, serta pada model hewan percobaan. Parasetamol terutama dimetabolisme di hati, melalui konjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat, menjadi dua metabolit nontoksik yang diekskresikan melalui urin (Bessemis & Vermeulen, 2001). Secara metabolik dibioaktivasi oleh sitokrom CYP2E1 diekskresikan di daerah parisentral hati. Menjadi metabolik N-asetilbenzokuinoneimin (NAPQI). Kemudian NAPQI mengikat secara irreversibel ke gugus sulfhidril dari glutathione tereduksi (GSH) (Pierce et al., 2002)(Botta et al., 2006). Selain itu, menyebabkan kejenuhan jalur konjugasi dan kelelahan GSH (Utrecht, 2010), maka terjadi pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), peroksidasi lipid dan disfungsi mitokondria(Tzankova et al., 2017) terjadi peningkatan kadar enzim pada hati. Dalam overdosis parasetamol terjadi pengikatan NAPQI ke target protein dan stress oksidatif bertanggung jawab atas kematian sel. Sehingga menimbulkan respon yang di sebut autoproteksi dan disertai dengan akumulasi matriks ekstraselular dan regenerasi yang terganggu (Jaeschke et al., 2012).

Riset tentang cedera hati akut yang diinduksi APAP telah menerima banyak perhatian. Selain itu penelitian yang dilakukan di Spanyol melaporkan peningkatan insiden kasus dugaan keracunan APAP dan sebagian kasus toksisitas terkait konsumsi APAP dalam jangka pendek dan panjang. Selain itu studi Thornton et al (2012), melaporkan juga bahwa wanita hamil 22 tahun keracunan APAP subkronis dengan dosis sekitar 8-9 gram/hari selama 10-14 hari yang tidak

sengaja untuk mengobati sakit gigi sehingga mengakibatkan mengalami transplantasi hati.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Azim et al., (2017) menunjukkan bahwa dengan pemberian acetaminophen dosis oral 750 mg/kg bb pada tikus selama 4 minggu, secara signifikan meningkatkan enzim hati serum dan menyebabkan stres oksidatif, dibuktikan dengan peningkatan signifikan malondialdehid jaringan, glutathione peroksidase, fragmentasi DNA hati, dan penurunan yang signifikan dari glutathione dan enzim antioksidan di hati, darah dan otak.

Penelitian ini juga didukung oleh Bai et al (2017) menunjukkan bahwa Kandungan hidrosiprolin hati, deposisi kolagen dan inflamasi infiltrasi sel meningkat pada tikus dengan APAP (200, 300 mg/kg) selama 6 atau 10 minggu. Selain itu, fibrosis hati ditemukan lebih serius pada tikus knock-out Egr-1. N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI), metabolit hepatotoksik APAP, ekspresi mRNA seluler -SMA, Col1a1, Col3a1, TGF- β , ERK1/2 dan Smad2/3 fosforilasi dan translokasi nuklir Egr-1 di hati 2 sel bintang LX2 meningkat. Sehingga berdasarkan keterangan tersebut digunakan paracetamol 750 mg/kg selama 4 minggu sebagai bahan induksi untuk membuat hewan coba model kerusakan hati.

G. Hewan Coba

Hewan coba merupakan yang kembang biakkan untuk digunakan sebagai hewan uji coba. Tikus sering digunakan pada berbagai macamm penelitian medis selama bertahun-tahun. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik genetik yang unik, mudah berkembang biak, murah serta mudah untuk mendapatkannya. Tikus merupakan hewan yang melakukan aktivitasnya pada malam hari (nocturnal) (Adiyati, 2011).

Klarifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah hewan sebagai berikut (Kringke, 2000)

Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Subfilum	Vertebrata
Kelas	Mammalia
Ordo	Rodentia
Subordo	Odontoceti
Familia	Muridae
Genus	<i>Rattus</i>
Species	<i>Norvegicus</i>

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) berasal dari Asia Tengah dan penggunaannya telah menyebar luas di seluruh dunia (malole dan pramono; Suckowet al, 2006). Tikus putih merupakan strain albino dari *Rattus Norvegicus*. Tikus memiliki beberapa galur yang merupakan hasil perkembang biakan sesama jenis atau persilangan. Bobot badan tikus jantan pada umur 12 minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus lama hidup berkisar antara 4 -5 tahun dengan berat badan umur tikus jantan berkisar antara 267 – 500 gram dan betina 325 gram (Sirois, 2005).

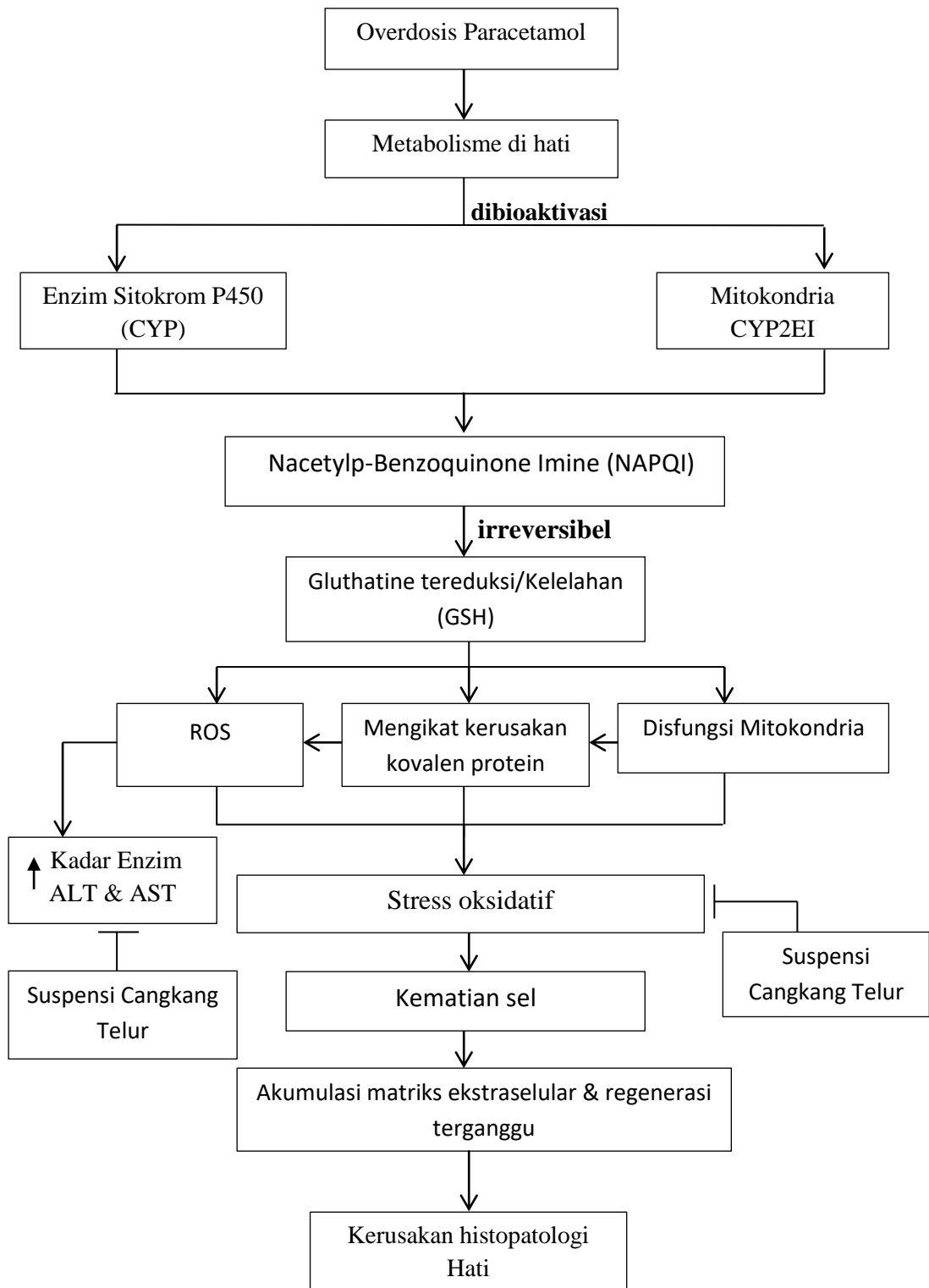
Menurut studi Andreollo dkk (2012) Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah Tikus (*Rattus Norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna. Mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Tikus termasuk hewan mamalia oleh sebab itu dampaknya terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibandingkan dengan mamalia yang lain. Tikus juga merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan didalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi maupun dalam mempelajari tingkah laku (Malole dan Pramono 1989). Tikus termasuk hewan mamalia, oleh karena itu dampaknya

terhadap suatu perlakuan mungkin tidak jauh berbeda dibanding dengan mamalia lainnya.

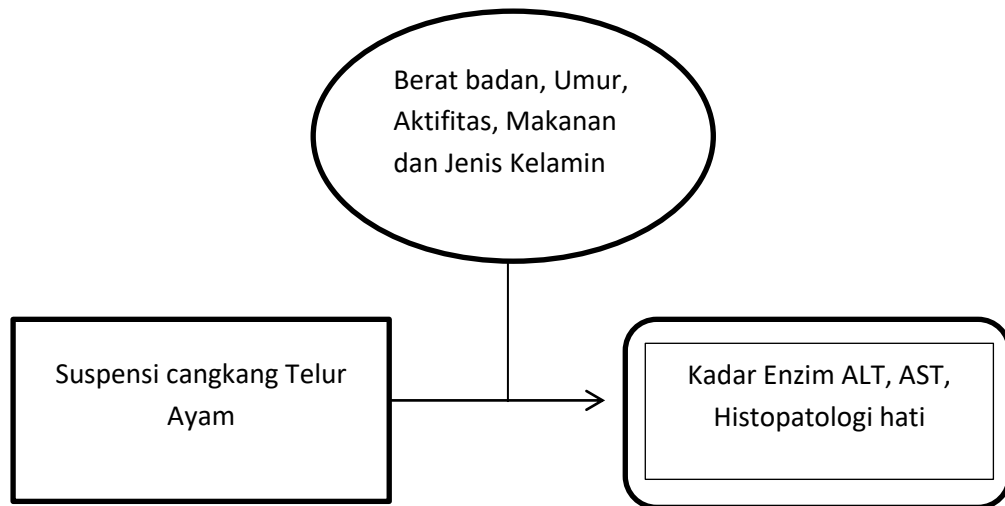
Menurut study Rogert dkk, 2012 mengatakan struktur hati tikus sama dengan manusia meskipun pada hepatosit manusia memiliki ketebalan yang lebih dibandingkan hepatosit tikus, serta memiliki trias porta berupa vena porta, hepatica dan duktus biliaris. Selain itu menurut Kusmawati, 2004 bahwa tikus dalam kondisi normal memiliki nilai SGOT 10-40 IU/L dan SGPT 4-30 IU/L. Menurut Wibowo dkk, 2008 mengatakan jika terjadi peningkatan kadar SGOT dan SGPT akan terjadi pelepasan enzim secara intraselular didalam darah yang menyebabkan nekrosis sel-sel hati atau adanya kerusakan sel hati secara akut misalnya hepatoselular atau infark miokardial (Guyton & Hall, 2017).

Korelasi yang tepat antara usia tikus laboratorium dan manusia masih menjadi bahan perdebatan. Tikus tumbuh dengan cepat selama fase awal dan menjadi dewasa secara seksual pada sekitar minggu keenam, tetapi mencapai kematangan pada usia 5-6 bulan kemudian. Dimasa dewasa, setiap hari hewan kira-kira setara dengan 34,8 hari manusia (yaitu, satu bulan tikus sebanding dengan tiga tahun manusia). Namun sampai saat ini hubungan pasti antara usia hewan dibandingkan dengan usia manusia masih menjadi bahan diskusi dan kontroversi (Andreollo et al., 2012).

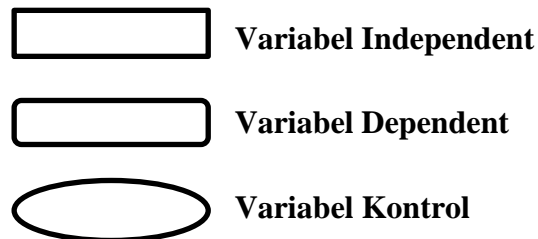
H. Kerangka Teori



I. Kerangka Konsep



Keterangan:



J. Hipotesis Penelitian

Beberapa hipotesis dalam penelitian ini adalah:

0. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak ada pengaruh suspensi cangkang telur ayam terhadap kondisi fungsi hati dilihat dari pengukuran kadar enzim Alanine transaminase dan aspartat transaminase dan histologi hati pada tikus wistar model kerusakan hati.

1. Hipotesis Alternatif (H_a)

Ada pengaruh suspensi cangkang telur ayam terhadap kondisi fungsi hati dilihat dari pengukuran kadar enzim Alanine Transaminase dan Aspartat Transaminase dan histologi hati pada tikus wistar model kerusakan hati.

2. Hipotesis dari Suspensi cangkang telur dosis 26.0 mg/kgBB, 10.0 mg/kgBB, 6.13 mg/kgBB memberikan pengaruh yang signifikan menurunkan kadar enzim ALT dan AST serta perbaikan histologi hati yang diinduksi paracetamol pada tikus wistar.