

TESIS

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA L.*)
TERHADAP KERUSAKAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*)
YANG DIINDUKSI MELOXICAM**

***EFFECT OF AJWA DATES FRUIT EXTRACT (*PHOENIX DACTYLIFERA L.*) AGAINST
LIVER DAMAGE IN WHITE RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) INDUCED BY
MELOXICAM.***

FATIMAH MAPPANYOMPA

P062201004



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

HALAMAN PENGAJUAN

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA L.*) TERHADAP
KERUSAKAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI MELOXICAM**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi

Disusun dan diajukan oleh

FATIMAH MAPPANYOMPA

P062201004

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

TESIS

**"EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA*
L.) TERHADAP KERUSAKAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS*
NORVEGICUS) YANG DIINDUKSI MELOXICAM "**

Disusun dan diajukan oleh

FATIMAH MAPPANYOMPA
Nomor Pokok: P062201004

Telah Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 15 Agustus 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat.



Menyetujui,
Komisi Penasehat

dr. M. Aryadi Arsyad, M. Biomed. Sc., Ph.D
NIP: 19760820 200212 1 003

Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet
NIP: 1973021 619990 3 2001

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik,

Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP: 19770121 200312 2 003

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med Ed.
NIP: 1966 1231 1995 03 1009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fatimah Mappanyompa

NIM : P062201004

Jurusan / Program Studi : Fisiologi

Menyatakan dengan sebenar – benarnya bahwa tesis yang berjudul “Efek Pemberian Ekstrak Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) Terhadap Kerusakan Hati pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam” adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan / ditulis / diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur – unsur jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Agustus 2022



Fatimah Mappanyompa

PRAKATA

Bismillahirrahmanirahim.

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah karena berkat rahmat dan karunia Allah SWT, tesis dengan judul “EFEK PEMBERIAN EKSTRAK BUAH KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA L.*) TERHADAP KERUSAKAN HATI PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI MELOXICAM” ini dapat diselesaikan dengan baik.

Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan tugas akhir studi yang dijalani penulis di Sekolah Pascasarjana Program Studi Ilmu Biomedik.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan ini masih banyak kekurangan sehubungan dengan keterbatasan dan kemampuan penulis. Namun, berkat bantuan, dorongan, bimbingan, dan perhatian dari berbagai pihak, alhamdulillah tesis ini dapat diselesaikan.

Dalam kesempatan ini, perkenankan penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed, Sc., Ph.D selaku Pembimbing I yang telah meluangkan waktu dengan penuh keikhlasan dan kesabaran dalam memberikan bimbingan dan dukungan dalam penyusunan tesis ini.
3. Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, APVet selaku Pembimbing II yang dengan penuh keikhlasan dan kesabaran dalam memberikan arahan, saran, dan dukungan dalam penyusunan tesis ini.

Semoga dengan tesis yang penulis buat ini dapat mengembangkan ilmu pengetahuan kedepannya khususnya terkait efek pemberian ekstrak buah kurma ajwa terhadap kerusakan organ hati pada tikus putih yang diinduksi meloxicam.

Makassar, 15 Agustus 2022

Penulis,

Fatimah Mappanyompa.

ABSTRAK

FATIMAH MAPPANYOMPA. *Efek Pemberian Ekstrak Buah Kurma Ajwa (Phoenix Dactylifera L.) Terhadap Kerusakan Hati pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) yang diinduksi Meloxicam.* (dibimbing oleh **Aryadi Arsyad** dan **Dwi Kesuma Sari**)

Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi efek protektif ekstrak buah kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi meloxicam. Sejumlah 25 ekor tikus putih jantan dengan berat badan 200–300gr dibagi menjadi 5 kelompok uji yaitu kelompok kontrol sehat; kontrol negatif yang diberikan meloxicam 30 mg/kgBB; perlakuan 1; perlakuan 2; dan perlakuan 3 yang masing-masing diberikan meloxicam 30 mg/kgBB dan ekstrak buah kurma ajwa berturut-turut 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB. Eksperimen berlangsung selama 14 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pengambilan darah untuk uji fungsi hati ALT dan AST, kemudian tikus dieutanasia untuk pengambilan organ hati guna pemeriksaan histopatologi.

Penelitian ini menemukan kadar ALT kontrol sehat: 21.62 IU/L; kontrol negatif: 60.28 IU/L; perlakuan 1: 42.80 IU/L; perlakuan 2: 34.90 IU/L; dan perlakuan 3: 33.86 IU/L; sedangkan kadar AST kontrol sehat 63.28 IU/L; kontrol negatif 120.9 IU/L; perlakuan 1 104.1 IU/L; perlakuan 2 93.26 IU/L; dan perlakuan 3 90.06 IU/L. Hasil ini menunjukkan semakin tinggi dosis ekstrak buah kurma Ajwa, kadar AST dan ALT serum semakin menurun mendekati kadar kedua enzim pada kelompok kontrol sehat. Gambaran histopatologi menunjukkan pemberian meloxicam 30gr/kgBB selama 14 hari menyebabkan kerusakan jaringan hati yang luas ditandai dengan peradangan, hemoragi, nekrosis, dan degenerasi hidropik. Derajat kerusakan jaringan hati ini semakin berkurang pada dosis ekstrak buah kurma ajwa yang semakin tinggi. Sebagai kesimpulan, ekstrak buah kurma ajwa memiliki efek protektif terhadap kerusakan organ hati pada tikus yang diinduksi meloxicam ditunjukkan dengan adanya perbaikan tes fungsi hati dan perbaikan jaringan hati.

Kata kunci: *ekstrak buah kurma ajwa; hepatoprotektif; meloxicam; alanine transaminase (ALT); aspartat aminotransferase (AST); kerusakan jaringan hati*



ABSTRACT

FATIMAH MAPPANYOMPA. *Effect of Ajwa Dates Fruit Extract (Phoenix Dactylifera L.) Against Liver Damage in White Rats (Rattus Norvegicus) Induced by Meloxicam.* (Supervised by **Aryadi Arsyad** and **Dwi Kesuma Sari**)

This study investigated the protective effect of Ajwa date fruit extract (*Phoenix Dactylifera L.*) against liver damage induced by meloxicam using white rats (*Rattus norvegicus*) model. A total of 25 white male rats weighing 200–300gr were grouped into 5 groups: healthy control; negative control that was given meloxicam 30mg/kgBW; treatment 1; treatment 2; and treatment 3 that were each given meloxicam 30 mg/BW and ajwa dates extract 75 mg/kgBW, 150 mg/kgBW, and 300 mg/kgBW, respectively. The experiment lasted for 14 days. On day 15, blood was sampled for ALT and AST liver function tests, then rats were euthanized for liver histopathological examination.

The result showed ALT levels in the healthy control: 21.62 IU/L; negative control: 60.28 IU/L; treatment 1: 42.80 IU/L; treatment 2: 34.90 IU/L; and treatment 3: 33.86 IU/L. Meanwhile, AST levels were 63.28 IU/L, 120.9 IU/L, 104.1 IU/L, 93.26 IU/L, and 90.06 IU/L, respectively. These results indicated that the higher the extract dose, the serum AST and ALT levels decreased closer to the levels of the two enzymes in the healthy control group. Histopathological examination showed administration of meloxicam at 30 gr/kgBW for 14 days caused extensive liver tissue damage characterized by inflammation, hemorrhage, necrosis, and hydropic degeneration. However, the degree of liver tissue damage was reduced at a higher dose of ajwa date extract. In conclusion, ajwa date fruit extract had a protective effect against liver damage in meloxicam-induced rats, indicated by an improvement in liver function tests and histological repair.

Keywords: *ajwa date fruit extract; hepatoprotective; meloxicam; alanine transaminase (ALT); aspartate aminotransferase (AST); liver tissue damage*



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK BAHASA INDONESIA	v
ABSTRAK BAHASA INGGRIS	vi
DAFTAR ISI	vii
BAB I	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II.....	4
2.1 Buah Kurma (<i>Phoenix dactylifera L</i>).....	4
2.1.1 Definisi & Epidemiologi Buah Kurma	4
2.1.2 Anatomi Buah Kurma.....	5
2.1.3 Kurma Ajwa.....	7

2.1.4 Kurma Ajwa sebagai Hepatoprotektor	9
2.2 Meloxicam	13
2.2.1 Tinjauan umum tentang Meloxicam.....	13
2.2.2 Mekanisme Kerja Meloxicam dalam Tubuh.....	14
2.3 Alanine Transaminase (ALT) dan Aspartat Aminotransferase (AST).....	15
2.4 Tinjauan umum tentang organ Hati	16
2.4.1 Anatomi Fisiologi Hati	16
2.4.2 Histologi Hati.....	18
2.4.3 Histopatologi Hati	20
2.5 Tinjauan umum Tentang Hewan Coba	21
2.6 Kerangka Teori	24
2.7 Kerangka Konsep	25
2.8 Hipotesis	26
BAB III.....	27
3.1 Rancangan Penelitian	27
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	28
3.3 Populasi & Teknik Sampel	28
3.4 Definisi Operasional & Variabel.....	29
3.5 Alat dan Bahan Penelitian	31

3.6	Prosedur Kerja.....	31
3.7	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	33
3.8	Pengolahan dan Analisis Data	33
3.9	Alur Penelitian	35
BAB IV.....		36
4.1	Hasil.....	36
4.1.1	Hasil Analisis Alanine Transaminase (ALT)	36
4.1.2	Hasil Analisis Aspartat Aminotransferase (AST)	37
4.1.3	Hasil Analisis Histopatologi Hati.....	39
4.2	Pembahasan	44
BAB V		51
5.1	Kesimpulan	51
5.2	Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA		52
LAMPIRAN 1 Proses Pembuatan Ekstrak Buah Kurma Ajwa.....		57
LAMPIRAN 2 Proses Pemeliharaan Tikus, Pemberian Perlakuan, Pengambilan Darah dan Organ Hati.....		58
LAMPIRAN 3 Analisis Statistik		61

DAFTAR TABEL

TABEL 2.1 Spesies dari genus <i>Phoenix</i> dan distribusi geografisnya.....	4
TABEL 2.2 Karbohidrat ditemukan dalam daging dan biji buah kurma Ajwa.....	8
TABEL 2.3 Asam Amino dan Komposisi Mineral Kurma Ajwa	8
TABEL 2.4 Studi Sifat dan Aktivitas Antioksidan Buah Kurma	11
TABEL 2.5 Konversi Usia Tikus ke Usia Manusia.....	22
TABEL 2.6 Konversi Dosis Tikus ke Dosis Manusia	23
TABEL 3.1 Besar Sampel Penelitian.....	29
TABEL 3.2 Definisi Operasional dan Variabel.....	29
TABEL 3.3 Derajat Kerusakan Histopatologi Hati	33
TABEL 4.1 Rata – Rata Derajat Kerusakan Hati pada tiap Kelompok	39

DAFTAR GRAFIK

GAMBAR 4.1 Diagram rata-rata ALT pada tiap kelompok perlakuan.....	36
GAMBAR 4.2 Diagram rata-rata AST pada tiap kelompok perlakuan	37
GAMBAR 4.3 Diagram rata-rata kerusakan hati pada tiap kelompok perlakuan	39

GAMBAR HISTOPATOLOGI

GAMBAR 4.4 Gambaran histologi hati tikus kelompok K1	41
GAMBAR 4.5 Gambaran histologi hati tikus kelompok K2	41
GAMBAR 4.6 Gambaran histologi hati tikus kelompok K3	42
GAMBAR 4.7 Gambaran histologi hati tikus kelompok K4	43
GAMBAR 4.8 Gambaran histologi hati tikus kelompok K5	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dalam 10 tahun terakhir ini, penelitian yang melibatkan buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) telah banyak diteliti oleh para peneliti di bidang kedokteran, biomolekuler, hingga farmasi sebagai efek pencegahan terhadap berbagai penyakit, paparan senyawa kimia atau organofosfat seperti insektisida yang akibatnya menghasilkan radikal bebas, hingga sebagai terapi dan pencegahan terhadap beberapa organ yang diinduksi oleh substansi tertentu yang bersifat toksik (Saafi et al., 2011).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Abdelaziz & Ali menyebutkan bahwa jauh sebelumnya penduduk suatu suku di Mesir telah lama menjadikan biji dan buah kurma sebagai pengobatan tradisional untuk berbagai penyakit, dan salah satunya yakni penyakit hati atau liver. Menurut Abdu, buah kurma dibudidayakan khususnya di kota Madinah Al-Munawwarah di Arab Saudi, dan hingga saat ini dianggap sebagai sumber antioksidan alami yang kaya seperti antosianin, karotenoid, polifenol, dan fenolat.

Karena banyaknya kandungan senyawa fenolik dan polifenol, telah dilaporkan bahwa kurma memiliki efek hepatoprotektif dan antioksidan yang kuat. Selain itu senyawa fenolik mengurangi kerusakan organ hati dan membantu dalam proses regenerasi. Efek hepatoprotektif dari kurma juga disebutkan dapat dengan mudah diprediksi dari aktivitas enzim hati. Sehingga, dengan mengkonsumsi buah kurma akan memberikan potensi dan efek yang baik untuk kesehatan dan juga mencegah penyakit hati. (Zakaria Al-Shoaibi, Mohamed A. Al-Mamary, Molham A. AL-Habori, 2012)

Kurma Ajwa telah terbukti mempertahankan aktivitas antioksidan tertinggi di antara jenis kurma lainnya, menekan peroksidasi lipid, mencegah kerusakan sel, meningkatkan terapi kanker dan mengurangi efek samping yang disebabkan oleh kemoterapi konvensional (Sahyon & Al-Harbi, 2020)

Penyakit hati atau liver yang disebabkan oleh konsumsi NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*) dalam jumlah besar, penggunaannya secara luas membuat mereka menjadi penyebab penting dari kerusakan hati yang diinduksi oleh obat. (Sriuttha et al., 2018)

Meloxicam merupakan salah satu dari golongan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drugs*) / OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) yang banyak digunakan untuk menurunkan aktivitas peradangan, mengurasi rasa sakit, menurunkan demam, pembengkakan dan meningkatkan mobilitas pada kejadian arthritis dan kondisi lain seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan ankylosing spondylitis arthritis akut (Brogden et al., 1980).

Meloxicam adalah asam enolat golongan oxicam yang serupa dengan Piroxicam. Seperti NSAID lainnya, meloxicam menghambat siklo-oksigenase (Cox-1 dan Cox-2) yang memblokir pembentukan prostaglandin dalam jalur nyeri dan inflamasi. (Devarbhavi et al., 2018).

Pada kasus arthritis, meloxicam sering digunakan sebagai analgetik dan anti inflamasi. Meloxicam diberikan selama masa inflamasi (2 – 7 hari) untuk mengurangi efek dari proses inflamasi tersebut. Namun banyak pasien masih mengeluhkan nyeri bahkan setelah masa inflamasi telah terlewati sehingga masih diberikan meloxicam hingga jangka waktu yang panjang. (Pinandita et al., 2018)

Pada studi prospektif disebutkan bahwa hingga 7% pasien yang mengkonsumsi meloxicam mengalami peningkatan enzim hati, dan tingkat keparahan kerusakan hati dari meloxicam berkisar dari peningkatan kadar enzim hati tanpa disertai gejala, hingga hepatitis simtomatik dengan atau tanpa ikterus. (Bethesda (MD), 2020)

Hasil penelitian yang menjelaskan tentang khasiat buah kurma adalah penelitian yang dilakukan Abdelaziz & Ali , hasil penelitian yang menjelaskan bahwa buah kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki efektivitas sebagai hepatoprotektor terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi CCl₄ (carbon tetrachloride) pada tikus dewasa, dan memperlihatkan perubahan yang signifikan terhadap perubahan yang diinduksi CCl₄ dalam parameter fungsi hati. Pemeriksaan histopatologi hati juga memperlihatkan bahwa kurma (*Phoenix dactylifera L.*) melemahkan kejadian lesi hati (termasuk vakuolisasi dan proliferasi fibroblas). (Abdelaziz & Ali, 2014)

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti merasa perlu melakukan penelitian mengenai efek pemberian ekstrak buah kurma ajwa terhadap kerusakan hati pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam melihat belum ada penelitian yang menyebutkan bagaimana efek protektif ekstrak kurma ajwa terhadap kerusakan hati yang diinduksi meloxicam. Kebanyakan penelitian menyebutkan efek hepatoprotektif buah kurma pada kerusakan hati yang diinduksi senyawa-senyawa atau agen penyebab radikal bebas. Selain itu, penelitian yang secara khusus menyebutkan efek hepatoprotektif buah kurma varietas ajwa masih sangat terbatas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana efek pemberian ekstrak buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati pada tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam?
2. Bagaimana efek pemberian ekstrak buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati yang dilihat melalui gambaran kadar alanine transaminase (ALT), *aspartat aminotransferase* (AST), dan pemeriksaan histopatologi hati yang diinduksi meloxicam?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati pada tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati melalui pengukuran kadar alanine transaminase (ALT), *aspartat aminotransferase* (AST), dan pemeriksaan histopatologi hati yang diinduksi meloxicam

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan mampu mengembangkan ilmu baru kedepannya khususnya efek buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap fungsi hati setelah diinduksi meloxicam dosis toksik.

1.4.2 Aplikasi

Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk memperoleh data tentang efek pemberian ekstrak buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap fungsi hati melalui gambaran kadar alanine transaminase (ALT), *aspartat aminotransferase* (AST), serta gambaran histopatologi hati pada tikus putih (*rattus norvegicus*) yang diinduksi meloxicam sehingga dapat dijadikan acuan sebagai salah satu pilihan pengobatan pada kasus gangguan atau kerusakan hati.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Buah Kurma

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Pohon kurma termasuk dalam famili *Arecaceae* (Angiospermae, monokotil) yang terdiri dari sekitar 200 marga dan lebih dari 2500 spesies. *Phoenix* (Coryphoideae phoeniceae) adalah salah satu marga dengan sekitar 14 spesies (Tabel 2.1), yang berasal dari daerah tropis atau subtropis di Asia Selatan atau Afrika, termasuk *Phoenix dactylifera* L (Al-Alawi et al., 2017).

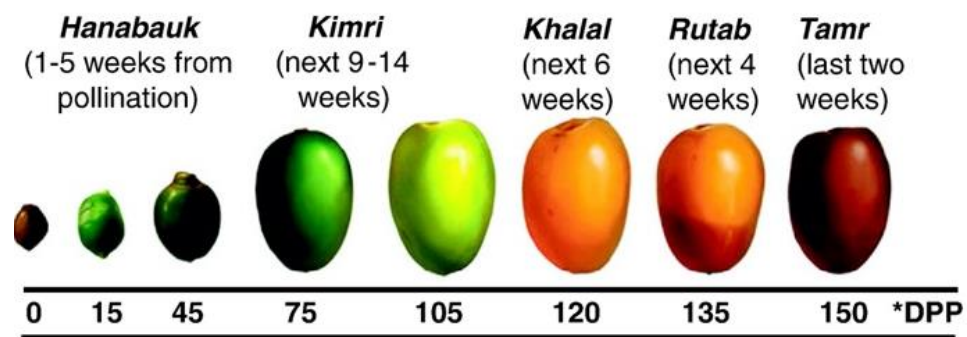
Tabel 2.1 Spesies dari genus *Phoenix* dengan nama lokal umum dan distribusi geografisnya.

Spesies	Nama Lokal	Distribusi Geografis
<i>Phoenix aculis</i>	Kurma tanpa batang	Bhutan, Nepal, India bagian Utara
<i>Phoenix andamanesis</i>	Kurma pulau Andaman	Myanmar
<i>Phoenix atlantica</i>	Kurma pulau Cape Verde	Pulau Cape Verde
<i>Phoenix caespitosa</i>	Kurma	Djibouti, Oman, Arab Saudi, Somalia, Yaman
<i>Phoenix canariensis</i>	Kurma pulau Canaria	Australia, Bermuda, Pulau Canaria, Italia, Spanyol
<i>Phoenix dactylifera</i> L.	Kurma	Semenanjung Arab, Australia, Kalifornia, Cina, El Salvador, Fiji, Iran, India, Mauritius, Afrika bagian Utara dan Barat, Pakistan, Spanyol
<i>Phoenix loureiroi</i>	Kurma gunung	Cina, Himalaya, India, Indocina, Filipina
<i>Phoenix paludosa</i>	Kurma bakau	Andaman, India, Indocina, Sumatra
<i>Phoenix pusilla</i>	Kurma ceylon	India, Sri Lanka
<i>Phoenix reclinata</i>	Kurma Senegal	Afrika, Semenanjung Arab, Komoro, Madagaskar
<i>Phoenix roebelenii</i>	Kurma Pygmy	Cina (Yunnan) hingga Indocina Utara
<i>Phoenix rupicola</i>	Kurma tebing	Pulau Andaman, Bhutan, India
<i>Phoenix sylvestris</i>	Kurma India	Benua bagian India, Myanmar, Cina bagian Selatan
<i>Phoenix theophrasti</i>	Kurma Kreta	Pulau Yunani, Turki

**Sumber: Date Palm Tree (*Phoenix dactylifera L.*): Natural Products and Therapeutic Options.
(Plant Metabolism and Chemo diversity, a section of the Journal Frontiers in Plant Science)**

Nama spesies *dactylifera* berarti “bantalan jari” yang mengacu pada kelompok buah yang dihasilkan oleh tanaman ini. *Dactylifera* adalah pengelompokan dari kata Yunani *dactylus*, yang berarti “jari,” dan kata Latin *ferous*, yang berarti “bantalan”. Bunga pohon kurma berukuran kecil dan berwarna kuning menempel langsung pada bulir yang berkembang menjadi buah yang disebut buah kurma (Al-Alawi et al., 2017).

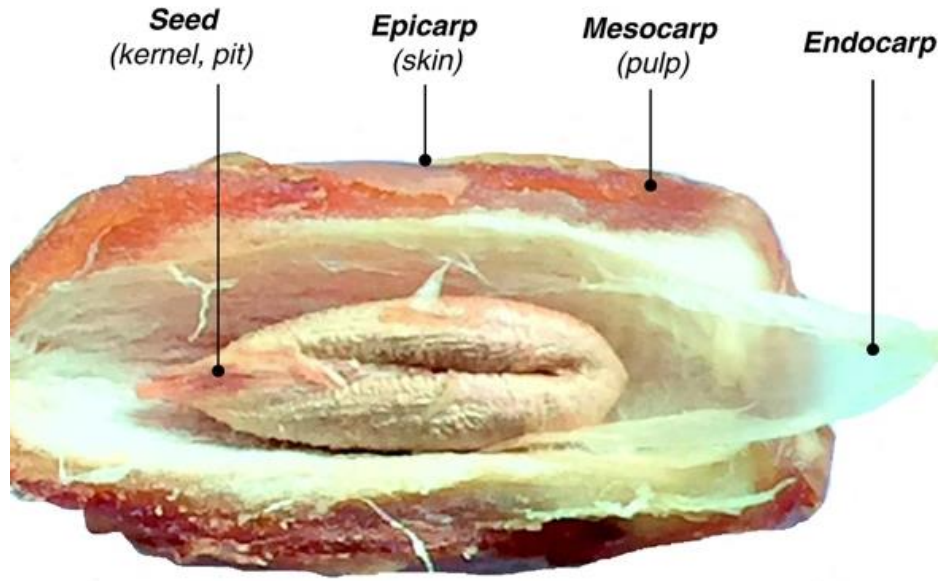
Buah kurma berkembang melalui lima tahap yang berbeda; Hanabauk, Kimri, Khalal (atau Bistr), Rutab, dan Tamr seperti yang ditunjukkan pada (Gambar 2.1). Buah kurma menjadi dapat dimakan pada tiga tahap terakhir sebagai hasil dari rasa pahit yang berkurang, rasa manis yang meningkat, dan kelembutan yang meningkat (Ghnimi et al., 2017).



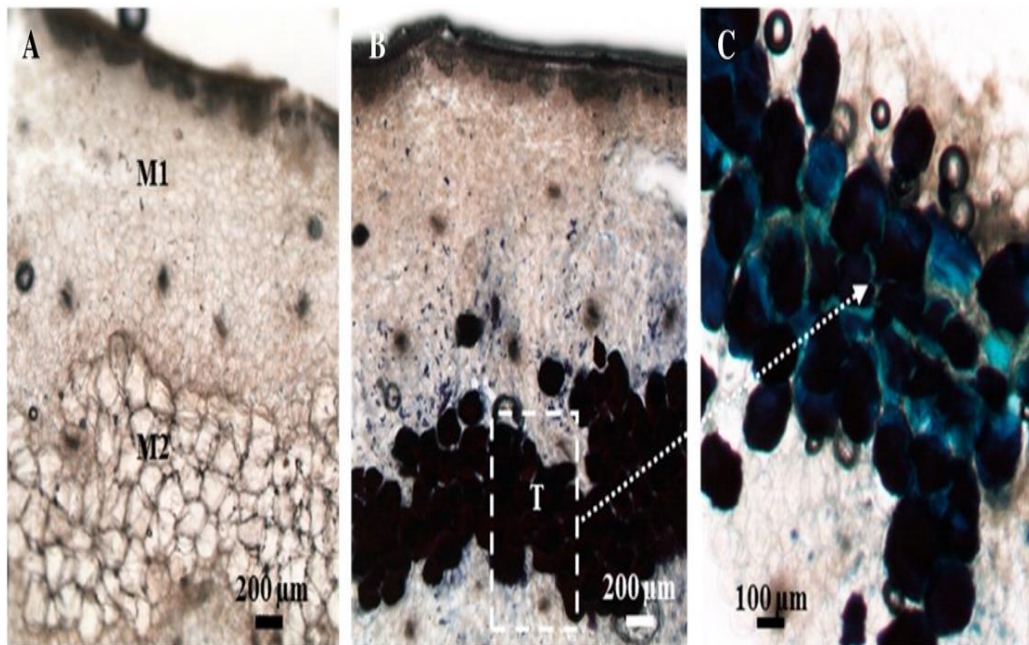
Gambar 2.1 Lima tahap perkembangan buah kurma berdasarkan hari pasca penyerbukan / *days post pollination (DPP)*.

2.1.2 Anatomi Buah Kurma

Anatomi buah kurma (Gambar 2.2) terdiri dari pericarp, mesocarp, endocarp dan satu biji (juga disebut kernel, pit, atau pyrene). Mesocarp, yang mewakili sebagian besar dari buah, terdiri dari sel parenkim yang membesar dan dibagi menjadi mesocarp luar dan mesocarp dalam yang ditengahi oleh 3-10 lapisan sel tanniferous (Gambar 2.3). Biji buah kurma memiliki sisi perut yang ditandai dengan alur dengan kedalaman dan lebar yang bervariasi. Sisi punggung biji buah kurma cembung dengan lubang dangkal kecil yang disebut mikropil di bawah embrio (Ghnimi et al., 2017).



Gambar 2.2 Anatomi buah kurma pada stadium Tamr menunjukkan epicarp, mesocarp, endocarp dan biji.



Gambar 2.3 Lokalisasi tanin dengan pewarnaan p-Dimethylaminocinnamaldehyde (DMACA). Mikrograf cahaya dari buah kurma Deglet Nour; penampang kulit buah M1 + M2 (bagian tebal): (A) penampakan pericarp, (B) pericarp diwarnai dengan DMACA, dan (C) pericarp diwarnai dengan DMACA pada perbesaran yang lebih tinggi. T dengan aksen tanin; M1, zona luar pericarp; M2, zona mesocarp.

2.1.3 Kurma Ajwa

Buah kurma Ajwa (Gambar 2.4) mempunyai karakteristik lembut dan kering dan buah kurma ini dibudidayakan di wilayah kota Al Madinah, Arab Saudi bagian barat. Buah kurma Ajwa berbentuk isovoid memanjang dan berukuran sedang. Warnanya merah tua pada tahap Rutab dan berubah menjadi coklat tua pada tahap Tamr dengan kerutan. Bobot daging dan biji buah kurma Ajwa meningkat pada tahap Rutab dan kemudian menurun selama tahap Tamr. (Khalid et al., 2017).



Gambar 2.4 Buah kurma Ajwa bersama dengan tahapan maturasi yang berbeda.

Kurma Ajwa memiliki kadar gula 77% (sukrosa 0,5%, glukosa 34,5% dan fruktosa 25,6%) dan proporsi mineral yang tinggi (3%) dibandingkan dengan varietas kurma lainnya (1,5-2,7%), terutama kalsium (1,22g/100 g bahan kering). Daging buah kurma Ajwa mengandung 80% gula pereduksi bersama dengan asam amino lainnya, protein dan lemak. Sedangkan biji buah kurma Ajwa memiliki persentase protein, lemak kasar dan serat kasar yang lebih tinggi dibandingkan dengan daging Ajwa. Tabel 2.2 menunjukkan kekayaan daging buah kurma Ajwa dalam glukosa, fruktosa, galaktosa dan maltose (Khalid et al., 2017)

Tabel 2.2 Karbohidrat ditemukan dalam daging dan biji buah kurma Ajwa. Nilai dilaporkan dalam persen (%) bahan kering.

Buah Kurma Ajwa	Gula	Assirey, 2015	Khalid et. Al., 2016	Gasim, 1994
Daging	Glukosa	51,3	54.5	51.2
	Fruktosa	48.5	52.0	48.7
	Maltosa	-	22.5	-
	Galaktosa	-	12.2	-
	Sukrosa	3.2	-	3.1
Biji	Glukosa	-	20.1	-
	Fruktosa	-	16.1	-
	Maltosa	-	6.1	-
	Galaktosa	-	3.4	-
	Sukrosa	-	2.8	-

Sumber: A review on chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit. Journal: Trends in Food Science & Technology.

Kurma Ajwa juga diperkaya dengan berbagai macam asam amino dan mineral (Tabel 2.3) terutama kalium bersama dengan seng dan kalsium (Khalid et al., 2017)

Tabel 2.3 Asam amino dan komposisi mineral kurma Ajwa. (a) Komposisi asam amino dari daging kurma Ajwa dari berbagai penelitian. Daging kurma Ajwa kaya akan asam amino esensial dan non-esensial. (b) Kandungan mineral buah dan biji kurma Ajwa. Nilai dilaporkan dalam persen (%) bahan kering.

a.			
Asam Amino	Assirey, 2015 (mg/100g) DW ^a	Hamad et. al., 2015 (μ mol/g) FW ^a	Ali et. al., 2014 (mg/g) DM ^a
Alanin	82	9.2	0.75-1.16
Arganin	93	1.42	0.45-1.23
Asparagin	186	0.26	1.29-2.80
Sistein	-	0.001	0.89-1.38
Glutamat	205	0.8	1.76-3.79
Glisin	83	65	1.04-1.98
Histidin	26	0.99	0.36-0.54
Isoleusin	44	0.15	0.55-0.88
Leusin	57	0.02	0.89-1.32
Lisin	73	7.3	0.75-1.14

Metionin	27	0.021	0.03-0.23
Fenilalanin	45	0.99	0.62-0.87
Prolin	86	16	1.04-1.98
Serin	59	0.19	0.48-0.74
Threonin	53	-	0.59-0.81
Triptofan	44	0.027	-
Tirosin	-	0.80	0.22-0.51
Valin	65	3.13	0.66-0.95

b.

Kurma Ajwa	Mineral	Khalid et. al., 2016 (mg/100g)	Alssirey 2015 (mg/100g)	Hamad et. al., 2015 (mg/100g)
Buah	Mangan	0.36-0.5	-	0.31
	Magnesium	1.5	-	35.94
	Sodium	7.5-8.1	7.5	7.01
	Potasium	6.45	476.3	290.02
	Seng	0.46-0.52	-	1.20
	Fosfor	1.9-2.3	27.0	53.82
	Kalsium	2.0	187.0	0.339
	Besi	0.15-0.5	-	0.15
	Kadmium	0.001-0.005	-	0.001
	Tembaga	0.73-0.5	-	0.37
Biji	Besi	1.91	-	
	Potasium	4.60	-	
	Fosfor	-	-	
	Kalsium	2.0	-	

Sumber: A review on chemistry and pharmacology of Ajwa date fruit and pit. Journal: Trends in Food Science & Technology.

2.1.4 Kurma Ajwa sebagai Hepatoprotektor

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa *Phoenix dactylifera L* memiliki kandungan radikal bebas (Khalid et al., 2017), antioksidan (El Arem et al., 2014), gastroprotektif (Souli et al., 2014; Yasin et al., 2015), hepatoprotektif (Abdelaziz & Ali, 2014; Saafi et al., 2011), nefroprotektif (Khalid et al., 2017; Saafi-Ben Salah et al., 2012; Sahyon & Al-Harbi, 2020; Yasin et al., 2015), serta memiliki aktivitas anti kanker (Khan et al., 2017; Yasin et al., 2015).

Hasil penelitian lain yang menjelaskan tentang khasiat buah kurma Ajwa adalah penelitian yang dilakukan Abdelaziz & Ali, hasil penelitian yang dilakukan menjelaskan bahwa buah kurma (*Phoenix dactylifera*) memiliki efektivitas sebagai hepatoprotektor terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi CCl₄ (carbon tetrachloride) pada tikus dewasa, dan memperlihatkan perubahan yang signifikan terhadap perubahan yang diinduksi CCl₄ dalam parameter fungsi hati. Pemeriksaan histopatologi hati juga memperlihatkan bahwa kurma (*Phoenix dactylifera L.*) melemahkan kejadian lesi hati (termasuk vakuolisasi dan proliferasi fibroblas). (Abdelaziz & Ali, 2014)

Kurma Ajwa telah terbukti mempertahankan aktivitas antioksidan tertinggi di antara jenis kurma lainnya, menekan peroksidasi lipid, mencegah kerusakan sel, meningkatkan terapi kanker dan mengurangi efek samping yang disebabkan oleh kemoterapi konvensional (Sahyon & Al-Harbi, 2020), sebagai antivirus, anti jamur, anti bakteri, anti inflamasi, anti-diabetes, dan masih banyak lagi manfaat dari buah kurma Ajwa (Khalid et al., 2017).

Buah kurma (*Phoenix dactylifera L.*) memiliki efek antioksidan yang kuat karena kandungannya yang tinggi dari asam coumaric dan ferulic, flavonoid, senyawa fenolik, dan antosianin. Beberapa penelitian in-vitro dan penelitian in-vivo, menunjukkan sifat antioksidan yang kuat dari buah kurma dan ekstrak biji kurma (Alghamdi et al., 2020).

Kurma segar mengandung antioksidan antosianin, karotenoid, fenolat, asam fenolik bebas dan terikat yang tinggi (Abdu, 2018). Studi tentang sifat antioksidan beberapa buah kurma yang diperoleh dari berbagai negara dirangkum pada Tabel 2.4 (Ghnimi et al., 2017).

Buah kurma memainkan peran penting sebagai anti-inflamasi dan laporan terbaru pada kurma Ajwa menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat, metanol, dan air dari kurma Ajwa menghambat peroksidasi lipid enzim siklooksigenase COX-1 dan COX (Talhouk et al., 2007).

Sebuah studi pada model hewan menunjukkan bahwa ekstrak *Phoenix dactylifera* memiliki efek perlindungan potensial melalui modulasi ekspresi sitokin (Elberry et al., 2011).

Temuan penting lainnya dalam mendukung buah kurma melaporkan bahwa ekstrak metanol dari bagian buah yang dapat dimakan menunjukkan peran penting dalam mengurangi pembengkakan kaki dan fibrinogen plasma (Mohamed & Al-Okbi, 2004). Sebuah studi yang mendukung kurma sebagai anti-inflamasi menunjukkan bahwa kurma dapat dianggap sebagai sumber antioksidan alami dan obat anti-inflamasi yang baik (S Eddine et al., 2013).

Tabel 2.4 Studi pilihan tentang sifat antioksidan buah kurma, kultivar kurma yang dipelajari, metode aktivitas antioksidan yang digunakan dan temuannya.

Varietas Kurma	Metode	Temuan Antioksidan
Amir Hajj, Barhee, Deglet, Noor, Halawy, Hayany, Hilali, Khadrawy, Khalasa, Medjool, Zahidi, Khalasa, Shaishi, Sukari, Gur, Khunizi (Arab Saudi)	Kapasitas Antioksidan, 2,2'Azino-bis (3- etilbenzo-thiazolin-6-asam sulfonat) garam diamonium (pengujian ABTS secara radikal)	Kandungan total fenolik berkisar 225-507 mg GAE/100g berat segar
Allig, Deglet Nour, Kentichi, Khouet Kenta (Tunisia)	Kandungan total fenolik Aktivitas antioksidan dengan metode Folin-Ciocalteu, aktivitas antioksidan dengan uji radikal ABTS	Kandungan total fenolik berkisar 210-540 mg setara asam galat/100g berat segar. Aktivitas antioksidan setara Trolox berkisar 870-1150 mol. Trolox setara/100g berat segar (ABTS)
Khalas, Sukkari dan Ajwa (Arab Saudi)	Kandungan total fenolik dengan metode Folin-Ciocalteu dan HPLC	Kandungan total fenolik berkisar 240-455mg/100g. Asam kafeat (0.5-0.7mg/100g), katekin (0.5-0.75mg/100g, rutin (0.4-0.8mg/100g)
Tazizaout, Akerbouche, Deglet-Nour, Ougherouss, Tantbouchte, Tafiziouine, dan Tazerzait (Algeria)	Kandungan total fenolik dengan metode Folin-Ciocalteu LC-DAD-MS (ESI +)	Kandungan total fenolik berkisar 2.5 hingga 8.4 mg setara asam galat (gallic acid equivalents/GAE) per 100g buah segar. Semua jenis yang mengandung p-kumarat, ferulik dan asam sinapik, serta beberapa derivat asam cinnamik dan 3 isomer yang berbeda dari asam 5-o-caffeyoIshikimic. Jenis flavonoid yang berbeda (terutama flavones, flavanones, dan flavonol

		glikosida) juga terdapat dalam jenis yang berbeda. Tidak ada data kuantitatif yang diberikan.
Fard, Khasab, dan Khalas (Oman)	Kandungan total fenolik dengan metode Folin-Ciocalteu, total anthosianin dengan metode pH yang berbeda, dan asam fenolik dengan metode HPLC	Kandungan total senyawa fenolik (134-343 mg setara dengan asam ferulik/100g dan total anthosianin 0.24-1.52 mg dari sianidin setara 3-glokosida/100g). Kandungan bebas asam fenolik (asam protocatechuic, asam vanila, asam syringik, dan asam fenolik) berkisar 2.6-12.3 mg/100g) dan terikat asa, fenolik (asam galat, asam protocatechuic, asam p-hidroksibenzoat, asam vanila, asam kafeat, asam syringik, asam p-kumarat, asam ferulik, dan asam o-kumarat) berkisar 6.8-3-.2 mg/100g
Deglet Noor (USA)	LC-ESI/MS/MS	Tiga belas flavonoid glikosida dari luteolin, kuersetin, dan apigenin teridentifikasi. Massa spektrum menunjukkan bahwa kedua bentuk luteolin dan kuersetin yang termetilasi dan sulfat hadir sebagai konjugat mono-, di-, dan triglikosilasi sedangkan apigenin hadir sebagai satu-satunya diglikosida. Kuersetin dan luteolin

		membentuk ikatan utama O-glikosidik sedangkan apigenin hadir sebagai C-glikosida. Tidak ada data kuantitatif yang diberikan.
--	--	--

Sumber: Date fruit (*Phoenix dactylifera L.*): An underutilized food seeking industrial valorization. NFS Journal.

Studi fitokimia telah menunjukkan bahwa daging dan biji kurma Ajwa diperkaya dengan fenolik dan flavonoid tertentu, yang memiliki banyak efek pada kesehatan manusia karena sifat antioksidannya yang kuat. Studi praklinis mengungkapkan bahwa kurma Ajwa memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik, hepatoprotektif, nefroprotektif, dan antikanker yang kuat. (Khalid et al., 2017)

2.2 Meloxicam

2.2.1 Tinjauan Umum tentang Meloxicam

Meloxicam merupakan suatu senyawa dari golongan NSAID (Non Steroid Anti Inflammatory Drugs) / OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid) yang banyak digunakan untuk menurunkan aktivitas peradangan, mengurasi rasa sakit, menurunkan demam, pembengkakan dan meningkatkan mobilitas pada kejadian arthritis dan kondisi lain seperti rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan ankylosing spondylitis arthritis akut. (Brogden et al., 1980)

Meloxicam tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 7,5 dan 15 mg. Untuk menghilangkan tanda dan gejala osteoarthritis dan arthritis, dosis awal dan pemeliharaan meloxicam yang direkomendasikan adalah 7,5 mg sekali sehari. Beberapa pasien mungkin menerima manfaat tambahan dengan meningkatkan dosis menjadi 15 mg sekali sehari. Dosis harian maksimum meloxicam yang direkomendasikan adalah 15 mg. (Bethesda (MD), 2020)

Pada kasus arthritis, meloxicam sering digunakan sebagai analgetik dan anti inflamasi. Meloxicam diberikan selama masa inflamasi (2 – 7 hari) untuk mengurangi efek dari proses inflamasi tersebut. Namun banyak pasien masih mengeluhkan nyeri bahkan setelah masa inflamasi telah terlewati sehingga masih diberikan meloxicam hingga jangka waktu yang panjang. (Pinandita et al., 2018)

Meloxicam dikonsumsi dalam jumlah besar di seluruh dunia; oleh karena itu, meskipun tingkat insiden keseluruhan yang rendah dari hepatotoksitas yang diinduksi meloxicam, penggunaannya secara luas membuat mereka menjadi penyebab penting dari kerusakan hati. (Sriuttha et al., 2018)

2.2.2 Mekanisme Kerja Meloxicam dalam Tubuh

Meloxicam adalah asam enolat golongan oxicam yang serupa dengan Piroxicam. Seperti NSAID lainnya, meloxicam adalah penghambat siklooksigenase (Cox-1 dan Cox-2) yang memblokir pembentukan prostaglandin dalam jalur nyeri dan inflamasi. (Devarbhavi et al., 2018).

Siklooksigenase atau COX merupakan suatu mekanisme dimana pada tahap molekuler hambatan pada enzim prostaglandin ini terjadi. Diketahui dua isoform prostaglandin yakni COX-1 dan COX-2. Pada keadaan inflamasi akan terjadi suatu peningkatan ekspresi dari isoform COX-2, sedangkan isoform COX-1 berperan mempertahankan keadaan mukosa lambung dan trombosit yang utuh. (Botting, 2006)

Meloxicam merupakan golongan NSAID turunan oxicam (fenolat) yang memiliki sifat menghambat siklooksigenase dimana hal ini merupakan penyebab terjadinya suatu inflamasi (COX-2). Pada studi in-vitro yang dilakukan oleh Vane dkk, memperlihatkan bahwa dosis rendah dari meloxicam dapat menghambat produksi pada enzim prostaglandin, sehingga proses konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G2 pada siklooksigenase menjadi terganggu. Dan diketahui bahwa prostaglandin G2 teraktivasi pada proses inflamasi akut. Meloxicam tergolong memiliki sifat menghambat COX-2 dari pada COX-1, namun penghambatan pada COX-1 pada dosis terapi tetap ditemukan. (Sulistia, Gan., Rianto S., 2007)

Prostaglandin adalah autacoids lipid yang berasal dari asam arakidonat. Keduanya mempertahankan fungsi homeostatik dan memediasi mekanisme patogen, termasuk respon inflamasi. Prostaglandin dihasilkan dari arakidonat oleh aksi isoenzim siklooksigenase, dan biosintesisnya diblokir oleh obat antiinflamasi nonsteroid, termasuk yang selektif untuk penghambatan COX-2 (Ricciotti & FitzGerald, 2011).

Sedangkan siklooksigenase-1 (COX-1) adalah bentuk konstitutif dari enzim COX, yang menghasilkan lipid bioaktif yang disebut prostanoid. Meskipun peran COX-2 pada penyakit hati telah dipelajari, sedikit yang diketahui tentang fungsi COX-1 pada cedera hati. Dan telah terbukti pada penelitian peran dan mekanisme COX-1 dimana karbon tetraklorida (CCl₄) diberikan untuk menginduksi cedera hati akut pada tikus. Dan hasilnya ekspresi basal COX-1 sangat penting untuk

perlindungan hati terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi bahan kimia dan diperlukan untuk pemeliharaan homeostatik hati (Xiao et al., 2015)

Sehingga dapat disimpulkan bahwa saat prostaglandin menurun akan terjadi perubahan fisiologis dan proses metabolisme pada organ hati sehingga terjadi vasokonstriksi dan menurunkan permeabilitas pembuluh darah. Tiga mekanisme dasar yang telah diketahui pada hepatotoksisitas akibat NSAID, yakni: kerusakan mitokondria, adanya induksi kolestasis dan pembentukan protein tambahan oleh metabolit obat reaktif. Ada bukti eksperimental bahwa kerusakan mitokondria disebabkan oleh pelepasan fosforilasi oksidatif. Fakta bahwa beberapa NSAID menginduksi stres oksidatif intraseluler yang dapat menyebabkan oksidasi NAD(P)H dan oksidasi protein tiol merupakan hipotesis yang menarik untuk menjelaskan kerusakan mitokondria secara alternatif (Contreras-Zentella & Hernández-Muñoz, 2016)

Dan sebuah studi terbaru tentang hepatotoksisitas yang diinduksi obat di tikus menunjukkan bahwa perubahan hepatotoksik berkorelasi dengan fragmentasi DNA hati yang masif dan peningkatan peroksidasi lipid. (Ganeva et al., 2008)

Drug-induced Liver Injury atau kerusakan hati akibat obat adalah salah satu efek toksik utama obat. Kerusakan hati juga mempengaruhi morfologi dari kematian sel yang ditandai dengan adanya proses nekrosis dan apoptosis tergantung dari agen toksik NSAID yang menyebabkan hepatotoksisitas, salah satunya yaitu jenis obat Meloxicam. (Devarbhavi et al., 2018)

Pada studi prospektif disebutkan bahwa hingga 7% pasien yang mengkonsumsi meloxicam mengalami peningkatan enzim hati, dan tingkat keparahan kerusakan hati dari meloxicam berkisar dari peningkatan kadar enzim hati tanpa disertai gejala, hingga hepatitis simtomatik dengan atau tanpa ikterus. (Bethesda (MD), 2020)

2.3 Tinjauan umum tentang *Alanine Transaminase (ALT)* dan *Aspartat Aminotransferase (AST)*

Kerusakan hati akibat induksi obat biasanya ditandai dengan adanya kenaikan dari kadar serum *Alanine Transaminase (ALT)* dan *Aspartat Aminotransferase (AST)* (Devarbhavi et al., 2018). Kadar serum *Alanine Transaminase (ALT)* dan *Aspartat Aminotransferase (AST)* masih menjadi acuan utama untuk menilai kerusakan hati akibat induksi obat dan idealnya serum aminotransferase ini dinilai dari pengambilan sampel darah pertama kali diketahui akibat induksi

obat. Selain itu, peningkatan aminotransferase yang terus-menerus dapat mengindikasikan proses yang telah berlangsung kronis (Andrade et al., 2019).

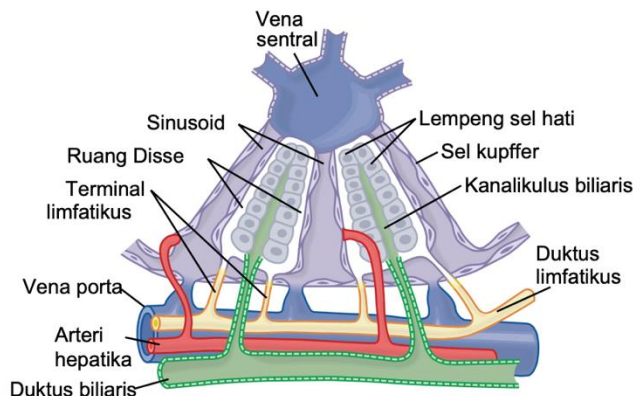
Banyak enzim diproduksi di hati dan didistribusikan secara normal di dalam sel-sel hati. Peningkatan enzim serum diambil sebagai biomarker sensitif toksisitas hati. Penentuan berbagai enzim hati dalam serum, seperti ALT, AST, alkaline phosphatase (ALP), -glutamyl transpeptidase (γ -GGTP), lactate dehydrogenase (LDL) dalam serum, dan profil lipid serum, kolesterol, triasilgliserida, dan lipoprotein, digunakan untuk mengevaluasi status fungsional hati dan untuk mendeteksi kerusakan hati. Aktivitas ALT dan AST dalam serum adalah indikator yang paling sering digunakan untuk evaluasi kerusakan hati. (Contreras-Zentella & Hernández-Muñoz, 2016) Adapun kadar normal ALT dalam darah manusia yakni 5-35 IU/L, sedangkan pada tikus 17,5 – 30,2 IU/L. Kadar normal AST dalam darah manusia yaitu berkisar 10 – 40 IU/L, sedangkan pada tikus berkisar 45,7 – 80 IU/L.

2.4 Tinjauan umum tentang organ Hati, Histologi, dan Histopatologi Hati

2.4.1 Anatomi Fisiologi Hati

Pada manusia dewasa, hati merupakan suatu organ terbesar di dalam tubuh dan memiliki berat sekitar 2% dari berat tubuh total atau setara dengan 1.5 kg. Organ hati memiliki suatu unit fungsional yang disebut lobulus hati. Hati manusia mengandung sekitar 50.000 – 100.000 lobulus, dengan bentuk silindris dan diameter 0.8 – 2 mm. (Hall, 2016)

Pada gambar 2.7 tampak lobulus hati yang terbentuk mengelilingi vena sentralis yang bermuara ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava. Gambaran yang menyerupai jeruji roda merupakan lempengan sel hati yang menyebar dari vena sentralis. Tiap lempeng hati memiliki tebal dua sel dan diantaranya terdapat kanalikuli biliaris yang bermuara di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hati. (Hall, 2016)



Gambar 2.7 Struktur dasar lobulus hati, memperlihatkan lempeng sel hati, pembuluh darah, sistem pengumpul-empedu, dan sistem aliran limfe yang terdiri atas ruang-ruang Disse dan saluran limfe interlobularis. (Sumber: Guyton and Hall Medical Physiology 12th Edition)

Aliran darah pada organ hati dimana dari setiap sel hepatosit mendapatkan suplai darah dari darah arteri yang berasal dari aorta dan darah vena yang berasal dari saluran cerna. Hepatosit menerima darah arteri melalui arteri hepatica, membawa oksigen dan metabolit darah untuk diproses oleh hati. (Sherwood, 2013)

Darah vena masuk ke hati melalui sistem vena porta hati membawa produk yang diserap dari saluran cerna langsung ke hati untuk diproses, disimpan, atau didetoksifikasi. Vena-vena yang mengalir dari saluran cerna mengembalikan darah ke jantung. Di dalam hati, vena porta kembali bercabang- cabang menjadi sinusoid hati untuk memungkinkan terjadinya pertukaran antara darah dan hepatosit sebelum darah mengalir ke dalam vena hepatica, yang kemudian menyatu dengan vena kava inferior. (Sherwood, 2013)

Selain sel-sel hati, sinusoid vena dilapisi oleh dua tipe sel yang lain: (1) *sel-sel endotel* khusus dan (2) *sel Kupffer* besar (juga disebut *sel-sel retikuloendotel*), yang merupakan makrofag setempat yang melapisi sinusoid dan mampu memfagositosis bakteri dan benda asing lain dalam darah sinus hepaticus. Lapisan endotel sinusoid vena mempunyai pori-pori yang sangat besar, beberapa di antaranya berdiameter hampir 1 μ m. Di bawah lapisan ini, terletak di antara sel endotel dan sel hepar, terdapat ruang jaringan yang sangat sempit yang disebut *ruang Disse* yang juga dikenal sebagai *ruang perisinusoidal*. Jutaan ruang Disse berhubungan dengan pembuluh limfe di dalam septum interlobularis. (Hall, 2016)

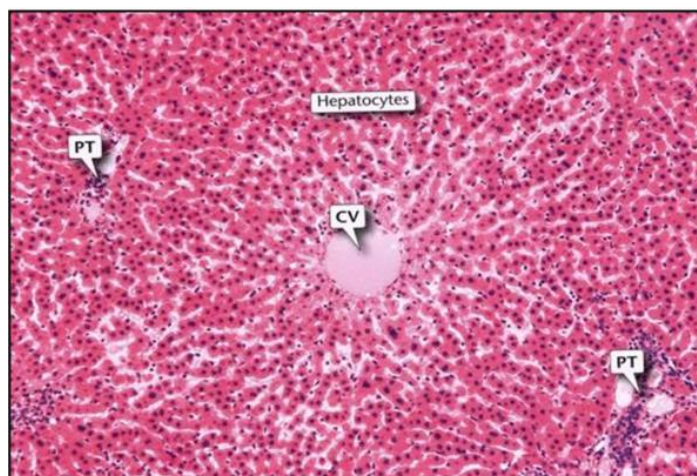
Hati mempunyai kemampuan untuk mengembalikan kehilangan jaringan hati akibat hepatektomi parsial atau cedera hati akut, infeksi virus atau peradangan. Hepatektomi parsial, yang mengambil sampai 70 persen bagian hati, menyebabkan lobus yang tersisa membesar dan mengembalikan hati ke ukuran sebelumnya. Regenerasi ini berlangsung sangat cepat dan membutuhkan waktu hanya 5 sampai 7 hari pada tikus. Selama regenerasi hati, hepatosit mengalami replikasi sebanyak satu atau dua kali, dan setelah tercapai ukuran dan volume hati sebelumnya, hepatosit kembali kepada keadaannya semula. Pengaturan regenerasi hati yang cepat

ini masih belum jelas diketahui, namun *faktor pertumbuhan hepatosit (hepatocyte growthfactor [HGF])* tampaknya penting sebagai penyebab pembelahan dan pertumbuhan sel hati (Hall, 2016).

Hati merupakan suatu organ metabolik utama pada tubuh yang melakukan berbagai fungsi termasuk memproses nutrisi berupa karbohidrat, protein, dan lemak setelah ketiga zat ini diserap oleh saluran cerna. Hati berperan mendetoksifikasi zat sisa tubuh, hormon, serta obat-obatan dan senyawa asing lain. Kemudian pada hati juga merupakan tempat dimana pembentukan protein plasma yang membantu proses pembekuan darah, mengangkut hormon steroid dan tiroid, serta kolesterol dalam darah. Glikogen, lemak, besi, dan vitamin, juga termasuk pengaktifan vitamin D, disimpan di dalam organ hati. Makrofag yang berada di dalam hati yang dikenal dengan sel Kupffer membantu mengeluarkan dan memakan bakteri dan sel darah merah tua, serta berperan dalam ekskresi bilirubin dan kolesterol. (Sherwood, 2013)

2.4.2 Histologi Hati

Struktur utama dari hati adalah hepatosit. Hepatosit saling bertumpukan dan membentuk lapisan sel, mempunyai satu atau dua inti yang bulat dengan satu atau lebih nukleolus. Hepatosit membentuk suatu unit struktural yang dinamakan lobulus hepar. Struktur lobulus dapat dikelompokkan dalam 3 golongan. Pertama, yaitu lobulus klasik yang merupakan suatu bangun berbentuk heksagonal dengan vena sentralis sebagai pusat. Kedua, saluran portal merupakan bangunan berbentuk segitiga dengan vena sentralis sebagai sudut-sudutnya. Ketiga, asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar. (Anthony L., Mescher, 2012)



Gambar 2.8 Lobulus Hepar. Keterangan : CV = vena sentralis, PT = saluran portal. Pewarnaan HE, Pembesaran 60x (Kerr, 2010).

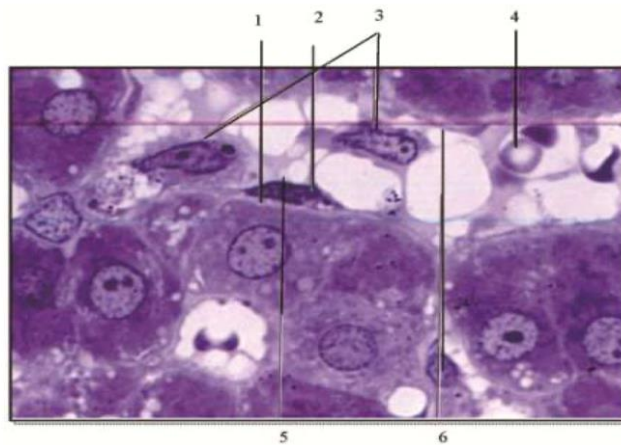
Hepatosit tersusun atas ribuan lobulus kecil dan setiap lobulus memiliki 3 sampai 6 area portal di bagian perifer dan suatu vena yang disebut vena centralis di bagian pusatnya. Hepatosit merupakan tempat aktivasi dari sel-sel. (Anthony L., Mescher, 2012).

Hepatosit memiliki banyak retikulum endoplasma (RE) kasar dan halus. Retikulum endoplasma (RE) kasar untuk sintesis protein plasma di dekat area portal, sedangkan RE halus di seluruh sitoplasma. Retikulum endoplasma bertanggung jawab atas proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi untuk mendetoksifikasi berbagai zat sebelum diekskresi. (Anthony L., Mescher, 2012).

Lapisan sinusoid tidak utuh, sehingga zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid memiliki akses melalui dinding endotel dengan hepatosit. Struktur sinusoid yang berliku memungkinkan terjadinya pertukaran zat antara hepatosit dan darah. Hepatosit pada lobulus hepar tersusun radier dari bagian tengah dan berakhir di vena sentralis. Di antara susunan hepatosit tersebut terdapat sinusoid-sinusoid kapiler, dinamakan sinusoid hepar. (Eroschenko, 2008).

Sel Kupffer mempunyai inti besar, pucat dan sitoplasmanya lebih banyak dengan cabang-cabangnya meluas di dalam ruang-ruang sinusoid. Makrofag ini lebih besar daripada sel-sel epitel dan dapat dikenalkan oleh adanya bahan-bahan yang difagosit di dalamnya. Sel Kupffer berperan penting pada proses metabolisme eritrosit tua, pencernaan hemoglobin, sekresi protein yang berhubungan dengan proses imunologis dan fagositosis bakteri. Sel ini paling banyak ditemukan pada daerah periportal di lobulus hepar (Eroschenko, 2008).

Sel endotel mempunyai inti lebih kecil, memanjang, bewarna gelap dengan sitoplasma yang sangat tipis dan memiliki sedikit organel. Sel endotel terpisah dari hepatosit di bawahnya oleh suatu lamina basalis tak utuh dan suatu celah (celah Disse). Di dalam celah terdapat sel penimbun lemak (sel Ito) yang berperan penting pada proses pengambilan, penyimpanan dan pelepasan retinoid, sintesis dan sekresi sejumlah proteoglikan dan protein matriks ekstrasel, sekresi faktor pertumbuhan dan sitokin serta pengaturan diameter lumen sinusoid sebagai respon terhadap regulator seperti prostaglandin. (Eroschenko, 2008)

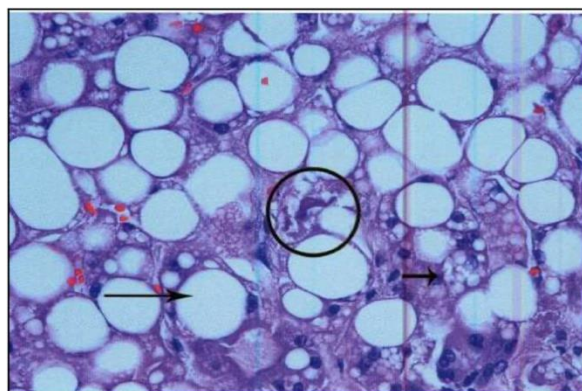


Gambar 2.9 Hepatosit. Keterangan: 1= celah Disse, 2= sel endotel, 3= sel Kupffer, 4= eritrosit, 5= hepatosit, 6= sinusoid. Pewarnaan toluidin pararosaniin, pembesaran 1000x (Eroschenko, 2008).

2.4.3 Histopatologi Hati

Kerusakan hepar secara histologi ditandai dengan adanya perubahan seluler, berupa perubahan reversibel dan ireversibel. Perubahan reversibel ditandai dengan adanya pembengkakan sel (degenerasi hidropik) dan perlemakan (steatosis), yang juga merupakan suatu tanda adanya kerusakan pada hepatosit. Hal ini terjadi akibat sel gagal mempertahankan homeostasis ion dan cairan. Degenerasi hidropik pada pemeriksaan mikroskopik terlihat berupa vakuola-vakuola jernih kecil di dalam sitoplasma. Pembentukan vakuola ini disebabkan oleh adanya segmen-segmen retikulum endoplasma (RE) yang teregang. (Kumar, Abbas, 2005).

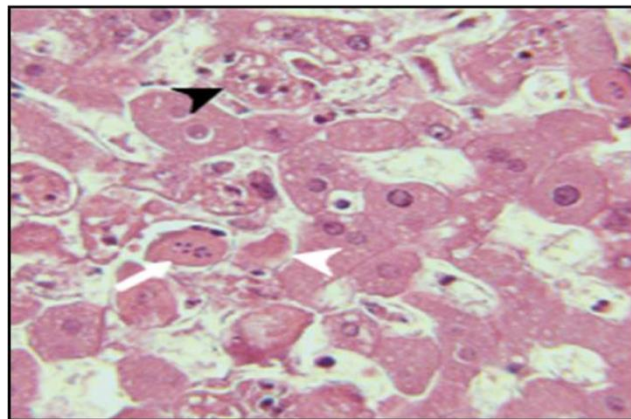
Steatosis hepatosit terjadi disebabkan oleh peningkatan jumlah lemak yang mencapai hepar melalui aliran darah atau limfatik. Steatosis dapat berupa steatosis mikrovesikuler dan makrovesikuler. Steatosis mikrovesikuler berbentuk vakuola kecil, sedangkan steatosis makrovesikuler terjadi bila vakuola-vakuola bergabung membentuk vakuola besar. Secara histologis dalam teknik embeding parafin standar hepatosit yang mengandung lemak akan tampak sebagai vakuola kosong yang mendesak inti sel ke arah perifer (Kumar, Abbas, 2005).



Gambar 2.10 Steatosis Hepatosit. Keterangan: 1= steatosis makrovesikuler, 2= steatosis mikrovesikuler, lingkaran= mallory hyalin. Pewarnaan HE, pembesaran 200x (Kumar, 2005).

Degenerasi hidropik dan steatosis sebagai perubahan yang bersifat reversibel, bila dapat dikompensasi oleh hepatosit, maka dapat kembali normal, namun bila kerusakan yang terjadi cukup berat dan berlangsung lama, maka sel tidak dapat lagi mengkompensasi dan melangsungkan metabolisme, sehingga terjadi perubahan ireversibel berupa nekrosis. (Kumar, Abbas, 2005).

Perubahan nukleus disebabkan oleh penguraian DNA nonspesifik, dapat muncul 1 dari 3 pola yaitu kariolisis, piknosis dan karioreksis. Kariolisis merupakan suatu perubahan akibat aktivitas DNase sehingga menyebabkan basofilia kromatin memudar. Piknosis ditandai oleh adanya penciutan sel dan peningkatan basofilia, terjadi karena DNA mengalami pepadatan menjadi massa basofilik yang solid. Karioreksis merupakan suatu keadaan fragmentasi pada nukleus yang piknotik. (Kumar, Abbas, 2005)

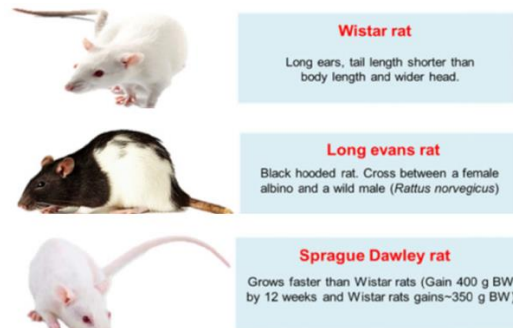


Gambar 2.11 Nekrosis Hepatosit. Keterangan: kepala panah putih = kariolisis; panah putih = karioreksis; kepala panah hitam = piknosis. Pewarnaan HE, pembesaran 400x (Kumar, 2005)

2.5 Tinjauan umum tentang hewan coba tikus putih / *rattus norvegicus*

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang dipelihara untuk dipakai sebagai hewan model guna mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium. Tikus putih / *rattus norvegicus* (Gambar 2.12), banyak digunakan sebagai hewan percobaan pada berbagai penelitian. Terdapat tiga galur tikus putih yang memiliki

kekhususan untuk digunakan sebagai hewan percobaan antara lain *Wistar*, *Long evans* dan *Sprague dawley* (Widiartini et al., 2013).



Gambar 2.12 Galur tikus putih: tikus Wistar, tikus Long evans, dan tikus Sprague dawley.

Menurut Sengupta, korelasi usia tikus laboratorium dan manusia (dapat dilihat pada tabel 2.5) masih menjadi perdebatan. Disebutkan bahwa 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. Di masa dewasa, setiap hari hewan kira-kira setara dengan 34,8 hari manusia (yaitu, satu bulan tikus sebanding dengan tiga tahun manusia). Adapun konversi dosis tikus ke manusia dapat dilihat pada tabel 2.6.

Tabel 2.5 Konversi Usia Tikus ke Usia Manusia

Usia tikus (tahun)	Usia manusia (tahun)
6 bulan (0.5)	18
12 bulan (1.0)	30
18 bulan (1.5)	45
24 bulan (2.0)	60
30 bulan (2.5)	75
36 bulan (3.0)	90
42 bulan (3.5)	105
45 bulan (3.75)	113
48 bulan (4.0)	120

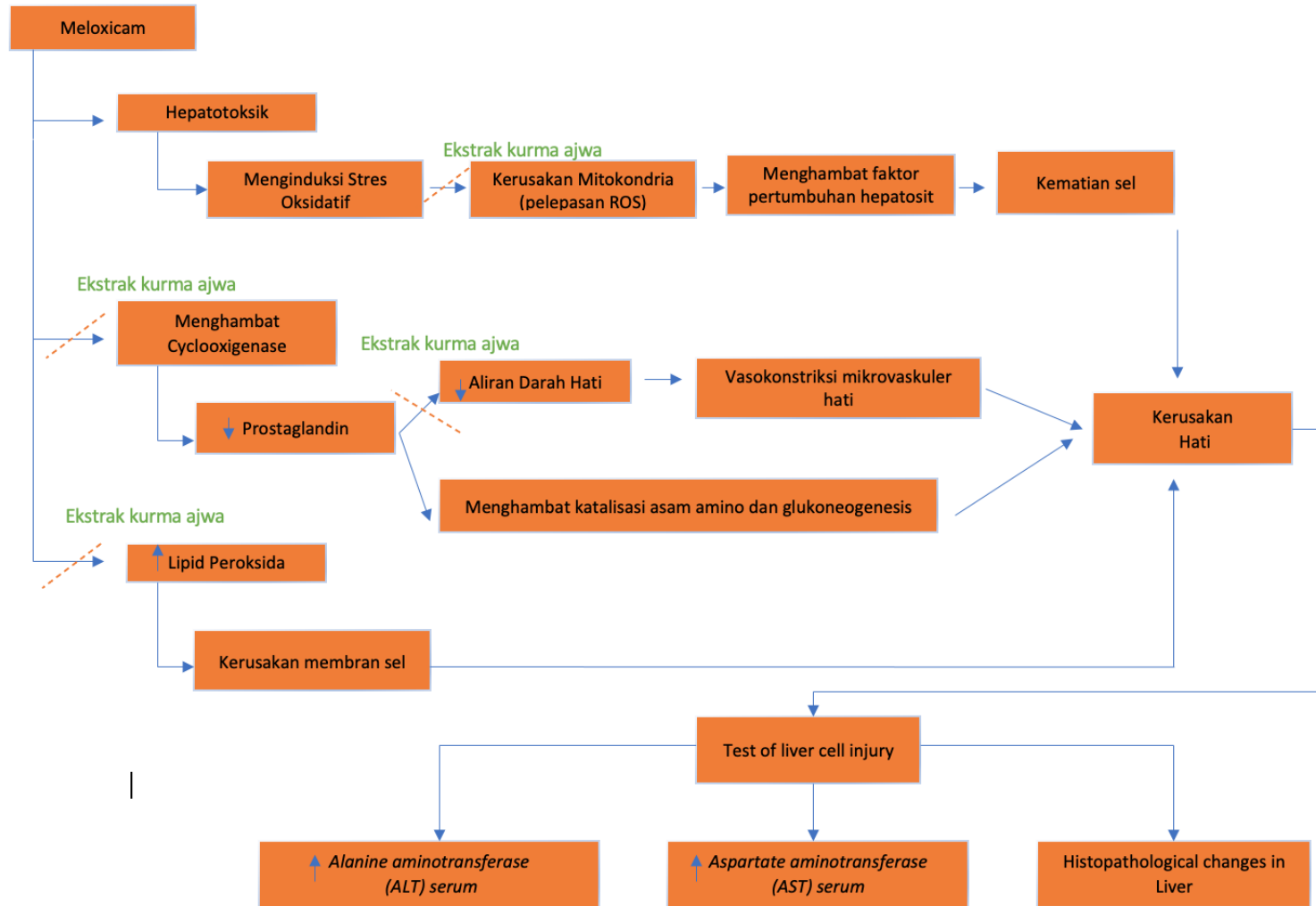
Sumber: The laboratory rat: relating its age with human's. International journal of preventive medicine. 2010

Tabel 2.6 Konversi Dosis Tikus ke Dosis Manusia (D. R. Laurence)

	Mencit 20g	Tikus 200g	Marmut 400g	Kelinci 1,2 kg	Kera 4kg	Anjing 12kg	Manusia 70kg
Mencit 20g	1,0	7,0	12,25	27,8	64,1	124,2	387,9
Tikus 200g	0,14	1,0	1,74	3,9	9,2	17,8	56,0
Marmut 400g	0,08	0,57	1,0	2,25	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,2 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	2,4	4,5	14,2
Kera 4kg	0,016	0,11	0,19	0,42	1,0	1,9	6,1
Anjing 12kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,52	1,0	3,1
Manusia 70kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,16	0,32	1,0

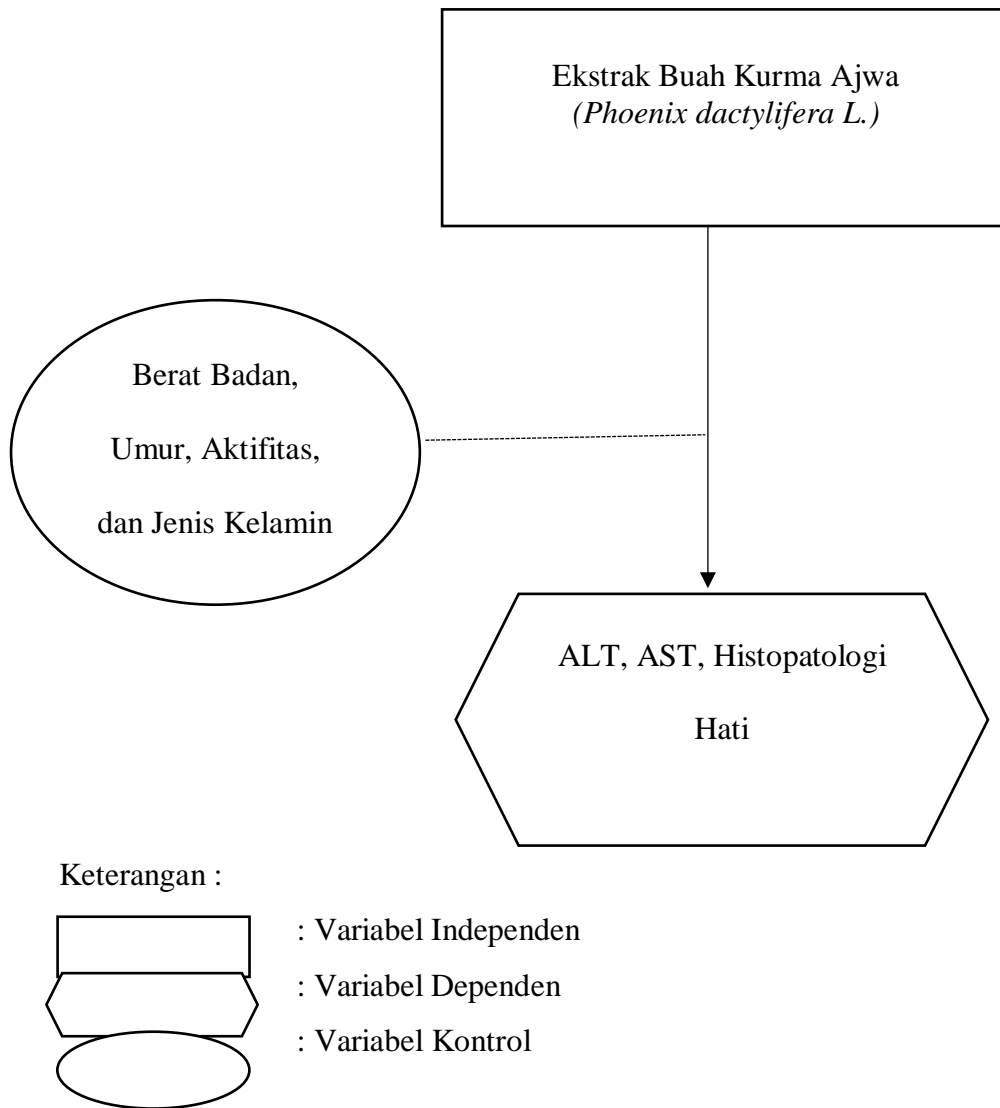
Sumber: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics, Volume 1. Conversion dosage calculation.

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.10 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.11 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

2.8.1 Hipotesis Nol (H0)

Tidak ada pengaruh pengaruh pemberian ekstrak buah kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi Meloxicam.

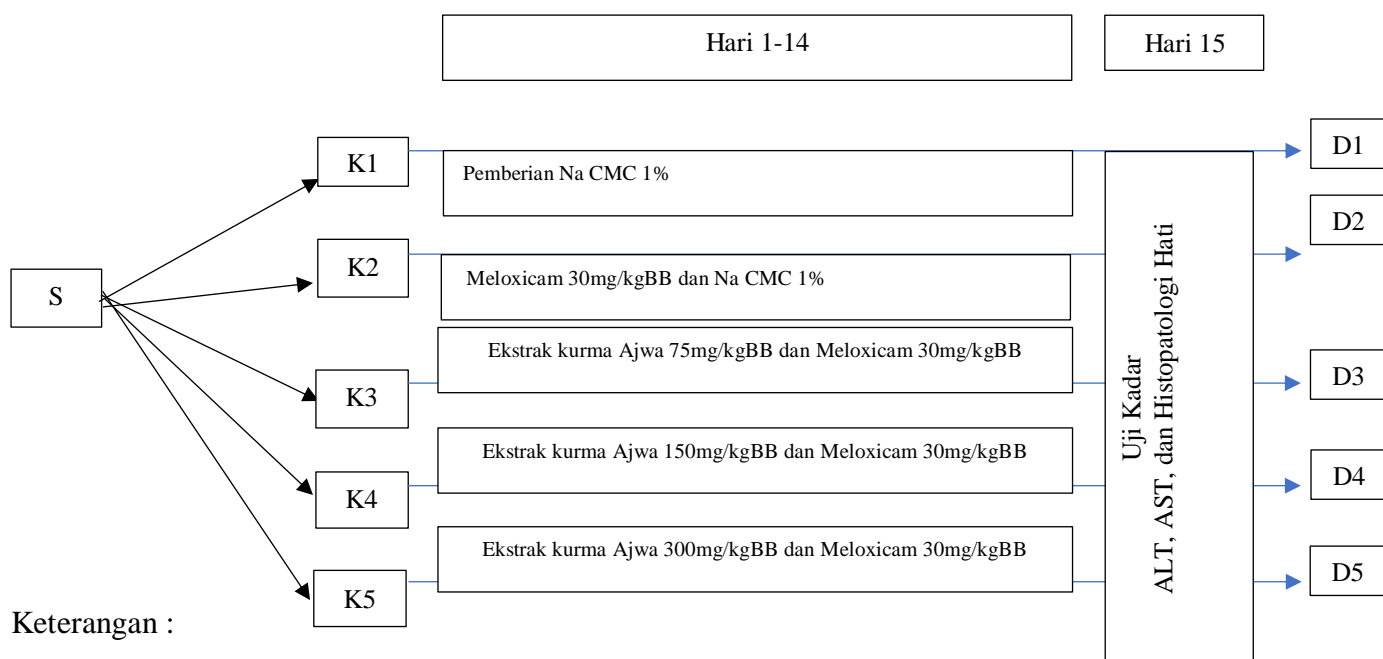
2.8.2 Hipotesis Alternatif (Ha)

Ada pengaruh pengaruh pemberian ekstrak buah kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) terhadap kerusakan hati pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi Meloxicam melalui pengukuran kadar *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartat Aminotransferase* (AST) serta histopatologi hati.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan desain penelitian Post-Test Control Design Group, dimana akan diamati efek dari pemberian ekstrak kurma ajwa pada hati tikus wistar jantan diinduksi meloxicam yang hasilnya akan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Secara sistematis, rancangan penelitian dapat dilihat dibawah ini.



Keterangan :

S : Sampel. Sampel akan dibagi ke dalam 5 kelompok

K1 : Kelompok kontrol sehat dengan pemberian larutan Na CMC 1% peroral selama 2 minggu

K2 : Kelompok kontrol negatif dengan Na CMC 1% peroral dan Meloxicam dosis toksik 30mg/kgBB selama 2 minggu

K3 : Kelompok perlakuan 1 akan diberi ekstrak buah kurma *Ajwa (Phoenix Dactylifera L.)* selama 2 minggu sebanyak 75 mg/kg BB dan Meloxicam dosis 30mg/kgBB selama 2 minggu

K4 : Kelompok perlakuan 2 akan diberi ekstrak buah kurma *Ajwa (Phoenix Dactylifera L.)* sebanyak 150 mg/kg BB dan Meloxicam dosis 30mg/kgBB selama 2 minggu

K5 : Kelompok perlakuan 3 akan diberi ekstrak buah kurma *Ajwa (Phoenix Dactylifera L.)* sebanyak 300 mg/kg BB dan Meloxicam dosis 30mg/kgBB selama 2 minggu

D1 : Hasil pengukuran ALT, AST, dan histopatologi hati kelompok K1