

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus  
norvegicus*) YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

**YUSTIKA TRIANA AMALIA**  
**C031181014**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera* L.)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus  
norvegicus*) YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

**SKRIPSI**

**YUSTIKA TRIANA AMALIA**  
**C031181014**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS (*Rattus norvegicus*) PUTIH YANG DIINDUKSI MELOXICAM DOSIS TOKSIK**

**Disusun dan diajukan oleh**

**YUSTIKA TRIANA AMALIA  
C031 18 1014**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 11 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui,

Pembimbing Utama

drh. Yuliani Suparmin, M.Si  
NIP. 199207172022032016

Pembimbing Pendamping

drh. Musdalifah, M.Biomed  
NIP. 7315125908930001

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin. Med., Ph.D., Sp.GK(I)  
NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi Kedokteran hewan Fakultas Kedokteran



Dr. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet  
NIP. 197302161999032001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yustika Triana Amalia  
NIM : C031181014  
Program Studi : Kedokteran Hewan  
Jenjang : Strata Satu

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik” merupakan karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 11 Agustus 2022

Yang Menyatakan



Yustika Triana Amalia

## ABSTRAK

**YUSTIKA TRIANA AMALIA. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik. Di bawah bimbingan YULIANI SUPARMIN dan MUSDALIFAH.**

---

Obat anti inflamasi non steroid (AINS) banyak digunakan karena memiliki sifat yang dapat menghambat produksi mediator kimia terjadinya peradangan sehingga sangat membantu untuk meredakan peradangan pasca operasi, salah satunya adalah meloxicam, namun, penggunaan meloxicam yang berlebihan dapat mengganggu atau merusak fungsi organ hati. Salah satu upaya dalam melindungi fungsi organ hati yaitu dengan konsumsi antioksidan. Kurma ajwa merupakan salah satu buah yang sangat kaya dengan kandungan antioksidan. Sehingga tujuan dalam penelitian ini adalah mengetahui efek dari pemberian ekstrak kurma ajwa terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih yang diinduksi meloxicam dosis toksik. Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Maret sampai April 2022 di Laboratorium Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin, Laboratorium Biofarma Fakultas Farmasi dan Laboratorium Fitofarmaka Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LP2M) Universitas Hasanuddin. Penelitian ini dilakukan menggunakan tikus putih sebanyak 25 ekor yang kemudian dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan yaitu, kelompok 1 (kontrol sehat, Na CMC 1%), kelompok 2 (kontrol negatif, Na CMC 1% dan meloxicam 30 mg/kgBB), kelompok 3 (perlakuan 1, ekstrak kurma ajwa 75 mg/kgBB dan meloxicam 30 mg/kgBB), kelompok 4 (perlakuan 2, ekstrak kurma ajwa 150 mg/kgBB dan meloxicam 30 mg/kgBB) dan kelompok 5 (perlakuan 3, ekstrak kurma ajwa 300 mg/kgBB dan meloxicam 30 mg/kgBB), dengan waktu yang sama yaitu selama 14 hari. Data dianalisis dengan deskriptif kualitatif dan dilanjutkan dengan pengolahan menggunakan SPSS metode *Man-Whitney U*. Hasil analisis data menunjukkan bahwa Kelompok K1 berpengaruh signifikan terhadap Kelompok K2, P1, P2, dan P3 dengan nilai  $P < 0,05$  yang menunjukkan adanya pengaruh dalam pemberian meloxicam dosis toksik terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih. Selain itu kelompok K2 juga memberikan pengaruh signifikan terhadap kelompok P2 dan P3 dengan nilai  $P < 0,05$  yang menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB, namun tidak memberikan pengaruh signifikan pada kelompok P1 yang diberikan ekstrak kurma ajwa 75 mg/kgBB dengan nilai  $P > 0,05$ . Sehingga pemberian ekstrak kurma ajwa dengan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB dapat memberikan efek perlindungan yang efektif terhadap gambaran histopatologi hati tikus putih yang telah diinduksi meloxicam dosis toksik.

**Kata kunci :** Hati, Kurma Ajwa, Meloxicam, Tikus Putih

## ABSTRACT

YUSTIKA TRIANA AMALIA. *Effect of Administration of Ajwa Date Extract (Phoenix dactylifera L.) on Liver Histopathology of White Rats (Rattus norvegicus) Induced by Toxic Dose of Meloxicam.* Advisor by YULIANI SUPARMIN and MUSDALIFAH.

---

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used because they have properties that can inhibit the production of mediators of inflammation so that they are very helpful in reducing postoperative inflammation, one of which is meloxicam, however, excessive use of meloxicam can interfere or damage liver function. One of the efforts to protect liver function is the consumption of antioxidants. Ajwa dates are one of the fruits that are very rich in antioxidants. Thus, the aim of this study was to determine the effect of the administration of ajwa date extract on the histopathological picture of the liver of white rats induced by meloxicam dose. This research was carried out from March to April 2022 at the Animal Clinic Educational Laboratory of Hasanuddin University, the Biopharmaceutical Laboratory of the Faculty of Pharmacy and the Phytopharmacy Laboratory of the Hasanuddin University Research and Community Service Institute (LP2M). This study was conducted using 25 white rats which were then divided into 5 treatment groups, namely, group 1 (healthy control, 1% Na CMC), group 2 (negative control, 1% Na CMC and meloxicam 30 mg/kgBW), group 3 (treatment 1, ajwa date extract 75 mg/kgBW and meloxicam 30 mg/kgBW), group 4 (treatment 2, ajwa date extract 150 mg/kgBW and meloxicam 30 mg/kgBW) and group 5 (treatment 3, ajwa date extract 300 mg/kgBW and meloxicam 30 mg/kgBW), with the same time for 14 days. Data analysis was descriptive qualitative and continued with processing using SPSS Man-Whitney U method. The results of data analysis showed that Group K1 had a significant effect on Groups K2, P1, P2, and P3 with a value of  $P < 0.05$  which indicated an influence in the administration of meloxicam. toxic dose on the liver histopathological picture of white rats. In addition, the K2 group also had a significant effect on groups P2 and P3 with a P value  $< 0.05$  which indicated an effect of giving ajwa date extract at a dose of 150 mg/kgBW and 300 mg/kgBW, but did not have a significant effect on the P1 group given ajwa date extract 75 mg/kgBW with a P value  $> 0.05$ . Thus, presenting ajwa date extract at a dose of 150 mg/kgBW and 300 mg/kgBW can provide an effective protective effect against the liver histopathological features of white rats that have been induced by toxic doses of meloxicam.

**Keywords:** Liver, Meloxicam, Ajwa Dates, White Rats

## KATA PEGANTAR

*Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh.*

Segala puji dan syukur *Alhamdulillah* penulis ucapkan kepada Allah SWT. Tuhan semesta alam, Sang Pemilik kekuasaan dan Rahmat yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya kepada penulis. Serta salam dan shalawat penulis kirimkan kepada junjungan Nabi Muhammad Saw. Sebagai Rasulullah dan suri tauladan umat muslim, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik**”. Skripsi ini menjadi syarat bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan dan mendapatkan gelar sarjana di Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa doa, dukungan, dorongan dan motivasi dari berbagai pihak penyelesaian skripsi ini tidak akan mudah. Oleh karena itu, dengan segala rasa syukur *Alhamdulillah* yang setinggi-tingginya dan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada kedua orang tua Ayahanda **Aiptu Jamaluddin** dan Ibunda **Hj. Muliati, S.ST** yang tak henti-hentinya memberikan banyak doa, harapan, dorongan, motivasi, dukungan secara moral dan finansial kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Kepada kakak **Serka Alam Mujayrman** penulis ucapkan banyak terimakasih telah memberikan dorongan kepada penulis baik secara moral maupun finansial dalam menyelesaikan pendidikan ini. Khususnya kepada kakak **drh. Muhammad Dirga Gifardi** rasa syukur dan terimakasih tak henti-hentinya penulis ucapkan karena telah banyak meluangkan waktu untuk membimbing penulis secara pribadi dalam menyelesaikan skripsi ini dan menjadi tempat penulis berkeluh kesah. Terimakasih kepada keluarga penulis yang menjadi rumah tempat kembalinya penulis dan punya tempat tersendiri di hati penulis. Selain itu, rasa terimakasih dan bangga kepada diri penulis yang telah bersabar, berjuang dan memaksimalkan diri dari awal perkuliahan sampai ke tahap ini.

Penulis juga mengucapkan rasa syukur dan banyak terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan skripsi ini mulai dari tahap persiapan, pelaksanaan, hingga ke tahap selesainya skripsi ini dan kepada semua pihak yang telah menemani penulis dari awal perkuliahan sampai saat ini, yaitu:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin,
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes. Sp.PD-KGH, Sp.GK** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
3. **Dr. drh. Dwi Kesuma Sari, AP.Vet** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan sebagai dosen penguji dalam seminar proposal dan seminar hasil,
4. **Drh. Yuliani Suparmin, M.Si** selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan banyak ilmu, waktu, arahan dan saran yang dapat membantu dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini,
5. **Drh. Musdalifah** selaku dosen pembimbing anggota dan selaku kakak senior yang telah banyak memberikan ilmu, waktu, saran, yang membantu

penulis baik dalam penyelesaian skripsi maupun dalam hal lainnya selama masa perkuliahan,

6. **Drh. Nurul Sulfi Andini, M.Sc** selaku dosen penguji seminar proposal dan seminar hasil yang telah memberikan saran dan pertanyaan yang sangat membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi,
7. **Drh. Dian Fatmawati, M.Biomed** selaku Dokter Hewan di Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin yang telah membantu dan membimbing penulis dalam menyelesaikan penelitian di Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin,
8. **Drh. Baso Yusuf, M.Sc** selaku dosen pembimbing akademik penulis yang senantiasa membimbing penulis selama masa perkuliahan,
9. Seluruh staf dosen program studi kedokteran hewan universitas hasanuddin yang telah memberikan ilmu bermanfaat selama di bangku perkuliahan,
10. Saudari-saudari, sahabat, teman penulis **Alviah Mutmainnah, Sukvina Arsyad** dan **Andi Dzafirah Alya Wardah** yang telah menemani dari awal perkuliahan, senantiasa mendengarkan keluh kesah, dan menjadi tempat bersandar penulis dalam kondisi apapun, empat tahun bukanlah waktu yang sebentar namun kami bisa melalui berbagai macam situasi dan tetap saling menguatkan dalam kondisi apapun itu, terimakasih telah memberikan banyak pelajaran dan pengalaman, dan menjadi pendengar terbaik penulis,
11. Staf Laboratorium Terpadu Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin, Laboratorium Biofarmaka Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Fitofarmaka Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LP2M) Universitas Hasanuddin yang senantiasa membimbing dan membantu penulis selama penelitian, mohon maaf sebesar-besarnya telah merepotkan ibu dan bapak,
12. Staf Tata Usaha Program Studi Kedokteran Universitas Hasanuddin **Ibu Ida** dan **Kak Ayu** yang tak kenal lelah membantu penulis dalam pengurusan berkas selama kuliah hingga ke tahap skripsi,
13. Teman-teman dalam penelitian “**Ajwa Team**”, **Trisnayanti Putri, Alvia Mutmainnah, Sukvina Arsyad** dan **Andi Dzafirah Alya Wardah** semoga kita semua dapat lulus dan sukses di waktu yang tepat dan terbaik, terimakasih telah mengorbankan waktu dan lelahnya selama penelitian ini berlangsung dan telah berjuang bersama dalam mencapai gelar Sarjana Kedokteran Hewan,
14. Teman angkatan “**CORVUS 18**” sebuah rumah yang menjadi tempat kembali. Terimakasih telah memberikan warna selama menjalani perkuliahan ini, semoga sukses di jalan masing-masing dan tetap solid seperti selama ini,
15. Saudara-saudari “**Oke Pale Squad**”, **Khusnul Khatimah, Andi Erfina Jasman, Nanda Herawanty, Andi Wahfiuddin, Achmad Rafi Arsal, Muh. Ainul Yaqin, Sainul Aulia Anugra, S.P, Syahrul Miftah Ramadhan, Muhammad Farhan, Syahrul Ramadhan** dan **Anjelinah** yang telah menemani penulis dari SMP dan selalu memberikan dukungan moral serta menghibur penulis disaat-saat terburuk, memberikan semangat kepada penulis untuk segera menyelesaikan studi,



16. Sahabat-sahabat “**Pajokka Balala**”, **Fachrul Syafruddin, Samang, Andi Musa Qofa Al-Khazim, Septiyadi Yusuf Sulaiman** dan **Khusnul Yaqin Rusli** yang selalu bisa diandalkan ketika penulis dalam keadaan susah dan menjadi teman liburan yang seru,
17. Saudara-saudari “**Bongbop Squad**”, **Rislamia, Sri Rahayu Indal Fatra, Nurul Aminatul Iffah, Selby Yulidha, S.KM, Riska Amelia, Nur Ersayani, Reztu Tri Octaviani P, S.Ked., Nurul Hikmah, Jumarni, Wiwindasari, Alqaderi Nasir, S.E.,** dan **Andi Arizona Thalib** yang telah mewarnai masa-masa SMA penulis dan menjadi teman seperjuangan di Univeritas Hasanuddin. Terimakasih telah memberikan banyak motivasi kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini,
18. Kakak-kakak koas yang berada di Klinik Hewan Pendidikan Universitas Hasanuddin yang senantiasa membantu penulis selama penelitian berlangsung,
19. Serta penghargaan setinggi-tingginya kepada semua pihak yang namanya tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, terimakasih atas dukungan dan motivasinya dalam penyelesaian skripsi ini,

Penulis sangat menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang nantinya akan membantu penulis dalam penyusunan karya-karya berikutnya agar menjadi lebih baik lagi. Akhir kata, penulis mengharapkan skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada setiap jiwa yang bersedia menerima dan membacanya. *Aamiin aamiin amiin allahumma aamiin.*

*Wassalamu’alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh.*

Makassar, 11 Agustus 2022

YUSTIKA TRIANA AMALIA

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>xiii</b>
<b>1. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.5 Hipotesis	2
1.6 Keaslian Penelitian	2
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>3</b>
2.1 Tikus Putih	3
2.1.1 Klasifikasi Tikus Putih	3
2.1.2 Nilai-nilai Fisiologis Normal Tikus Putih	4
2.2 Hati	4
2.3 Kurma Ajwa	6
2.4 Meloxicam	7
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>9</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	9
3.2 Jenis dan Sampel Penelitian	9
3.2.1 Jenis Penelitian	9
3.2.2 Sampel Penelitian	9
3.3 Materi Penelitian	10
3.3.1 Alat Penelitian	10
3.3.2 Bahan Penelitian	10
3.4 Prosedur Penelitian	10
3.4.1 Tahap persiapan	10
3.4.2 Tahap Pelaksanaan	10
3.4.2.1 Pembuatan Ekstrak Kurma Ajwa	10
3.4.2.2 Penimbangan Meloxicam	11
3.4.2.3 Pemberian Perlakuan kepada Tikus Putih	11
3.4.2.4 Eutanasi dan Nekropsi	11
3.4.3 Pembuatan Preparat Histologi	11
3.4.4 Pengamatan Preparat	12
3.5 Analisis Data	13
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>14</b>
4.1 Hasil	14
4.1.1 Kelompok 1 (Kontrol Sehat)	14

4.1.2	Kelompok 2 (Kontrol Negatif)	14
4.1.3	Kelompok 3 (P1)	15
4.1.4	Kelompok 4 (P2)	15
4.1.5	Kelompok 5 (P3)	16
4.2	Pembahasan	17
<b>5.</b>	<b>PENUTUP</b>	<b>20</b>
5.1	Kesimpulan	20
5.2	Saran	20
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>21</b>
	<b>LAMPIRAN</b>	<b>26</b>
	<b>RIWAYAT HIDUP PENULIS</b>	<b>36</b>

## DAFTAR GAMBAR

1. Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> )	3
2. Anatomi Hati Tikus Putih	5
3. Kurma Ajwa	6
4. Histopatologi Hati Normal	12
5. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Kontrol sehat (K1)	14
6. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Kontrol negatif (K2)	14
7. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 1 (P1)	15
8. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 2 (P2)	15
9. Gambaran Histopatologi Hati Kelompok Perlakuan 3 (P3)	16

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nilai-nilai Fisiologis Normal Tikus Putih	4
Tabel 2. Perbandingan Total Fenolik pada Jenis Kurma	6
Tabel 3. Kandungan Kurma Ajwa	7
Tabel 4. Kelompok Pelakuan Penelitian	10
Tabel 5. Skoring Perubahan Organ Hati	12
Tabel 6. Persentase Derajat Kerusakan Histopatologi Hati	13
Tabel 7. Hasil Skoring Pengamatan Hstopatologi Hati	16
Tabel 8. Hasil Analisis Data menggunakan <i>Mann Whitney U</i>	17

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Dokumentasi Kegiatan	26
Lampiran 2 Alur Penelitian	30
Lampiran 3 Data Berat Badan Tikus	31
Lampiran 4 Hasil Analisis Data dengan SPSS	32

# 1. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Saat ini, obat anti inflamasi non steroid menjadi obat yang sangat banyak digunakan pada hewan dengan tujuan menghilangkan rasa sakit, demam dan peradangan. Obat jenis ini memiliki sifat anti inflamasi, analgesik dan antipiretik (Ahmad *et al.*, 2017). Obat anti inflamasi non steroid (AINS) banyak digunakan pada klinik karena memiliki sifat yang dapat menghambat produksi mediator kimia terjadinya peradangan, sehingga sangat membantu dalam meredakan peradangan pasca operasi (Torres *et al.*, 2013). Salah satu obat yang biasa digunakan adalah meloxicam, yang termasuk ke dalam obat oxicam yang juga memiliki aktivitas anti inflamasi, analgesik dan antipiretik (Sadariya *et al.*, 2011).

Meloxicam juga banyak digunakan pada hewan ternak dalam mengobati penyakit laminitis, mastitis, *myositis*, pleuritis, pneumonia, peradangan parah dan berkepanjangan yang melibatkan muskuloskeletal, serta untuk membantu mengurangi rasa nyeri pasca operasi. Penggunaan meloxicam dianggap jauh lebih aman karena memiliki efek samping yang rendah pada organ gastrointestinal dibandingkan dengan obat anti inflamasi lainnya, namun dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan meloxicam yang berlebihan dapat mengakibatkan hepatoksisitas, nefrotoksisitas (Ahmad *et al.*, 2017) dan ulserasi dan perdarahan (Jadav *et al.*, 2014).

Meloxicam bekerja dengan menghambat COX-2 preferensial dan dikatakan aman dibandingkan dengan anti inflamasi lainnya, namun jika digunakan terus menerus dalam waktu yang lama dengan dosis yang tidak tepat, akan memberikan efek nefrotoksik dan hepatotoksik (Ahmad *et al.*, 2017). Sebagaimana yang kita ketahui, bahwa hati merupakan organ yang sangat penting bagi tubuh. Hati menjadi tempat proses metabolisme tubuh terjadi. Kerusakan sel-sel hati dapat disebabkan oleh konsumsi obat-obatan yang berlebihan. Pemberian meloxicam secara berlebihan kemungkinan akan mengganggu fungsi normal dari organ hati sehingga perlu untuk menghindari efek samping dari penggunaan meloxicam. Salah satu usaha yang dapat dilakukan dengan pemberian herbal, seperti ekstrak kurma ajwa (Indahsari, 2017).

Kurma ajwa terkenal dengan khasiatnya yang sangat baik bagi tubuh, teksturnya yang lembut dan rasanya yang manis membuat masyarakat Indonesia lebih menyukai kurma ajwa dibandingkan kurma jenis lainnya. Kurma juga banyak mengandung vitamin, serat, dan antioksidan yang dipercaya memiliki potensi sebagai antikanker, antioksidan, antiinflamasi dan antimutagenik. Selain itu kandungan lain yang dimiliki oleh kurma ajwa adalah senyawa flavanoid yang dapat memberikan efek hepatoprotektor (Nazilah, 2019).

Pemberian meloxicam dengan dosis yang tidak tepat dapat merusak organ tubuh hewan terutama hati sehingga untuk mencegah kerusakan hati, hewan dapat diberikan ekstrak tumbuhan. Walaupun saat ini beberapa penelitian telah dilakukan dengan menggunakan ekstrak tumbuhan, namun masih jarang penelitian yang menggunakan ekstrak kurma ajwa sehingga penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas ekstrak kurma ajwa dalam melindungi organ hati tikus putih yang telah diinduksi meloxicam dosis toksik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana efektifitas ekstrak kurma ajwa dalam memberikan perlindungan terhadap histopatologi hati tikus putih yang diinduksi meloxicam dosis toksik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek dari pemberian ekstrak kurma ajwa pada hati tikus putih dan untuk melihat gambaran histopatologi hati tikus putih setelah diberikan meloxicam dosis toksik.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi terkait penggunaan meloxicam yang tepat kepada hewan peliharaan dan sumber informasi terkait manfaat kurma ajwa. Selanjutnya hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam penelitian selanjutnya.

## **1.5 Hipotesis**

Kandungan senyawa flavanoid pada ekstrak kurma ajwa akan memberikan perlindungan pada organ hati tikus putih yang diberikan meloxicam dosis toksik.

## **1.6 Keaslian Penelitian**

Penelitian mengenai “Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera* L.) terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Meloxicam Dosis Toksik” belum pernah dilakukan sebelumnya, namun penelitian serupa pernah dilakukan oleh Adleend (2015) yaitu Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) setelah pemberian Meloxicam Dosis Toksik. Selain itu, penelitian serupa pernah dilakukan oleh Ahmad *et al* (2017), yaitu *Histopathological Effect of Meloxicam (Preferential COX-2 inhibitor NSAID) on Liver and Kidney of Rabbit*.



## 2 Tinjauan Pustaka

### 2.1 Tikus Putih

Rodensia atau hewan pengerat seperti tikus menjadi hewan coba yang banyak digunakan dalam penelitian biomedis (Nugroho *et al.*, 2018). Salah satunya adalah tikus putih dengan nama ilmiah *Rattus norvegicus* karena memiliki respons yang cepat dan dapat memberikan gambaran hasil yang efektif terhadap penelitian yang dilakukan (Rohman *et al.*, 2021). Selain itu, tikus putih memiliki banyak kesamaan dengan manusia, mulai dari sistem reproduksi, sistem saraf dan penyakit yang biasa diderita (Rejeki *et al.*, 2018).

Tikus dikenal sebagai hewan yang ramah, dan merupakan sifat alami dari keturunannya. Berat dewasanya berkisar antara 400-800 gram, dengan tikus jantan dewasa jauh lebih besar daripada betina. Bentuk ekor yang tebal, seperti serak dan tertutup sisik. Tikus putih memiliki empat jari di kaki depan dan lima di kaki belakang, masing-masing berakhir dengan cakar kecil seperti dengan rodensia lainnya. Tikus betina memiliki lima pasang puting, tetapi pada tikus jantan tidak memiliki puting (Aspinall dan Capello, 2015).



Gambar 1. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) (Quesenberry *et al.*, 2021).

*Rattus norvegicus* menjadi salah satu hewan percobaan yang banyak digunakan dalam penelitian karena dapat berkembang biak dengan cepat dan dalam jumlah yang lebih besar. Tikus putih memiliki ukuran tubuh yang lebih besar daripada mencit, sehingga organ tubuhnya pun lebih besar dan lebih mudah diamati (Chaqiqi, 2013). Tikus putih memiliki sistem pencernaan yang lengkap dan memiliki banyak kesamaan dengan manusia salah satunya adalah organ ekskresi yaitu ginjal, kulit, paru-paru, hati dan saluran pencernaan. Ekskresi merupakan proses untuk mengeluarkan zat-zat sisa hasil metabolisme yang tidak lagi dibutuhkan oleh tubuh (Restuati, 2014).

#### 2.1.1 Klasifikasi Tikus Putih

Tikus (*Rattus*) merupakan mamalia kecil yang telah berevolusi dan termasuk dalam kelompok hewan pengerat. Tikus termasuk hewan omnivora dan memiliki anatomi dan fisiologi organ tubuh yang hampir sama dengan hewan lainnya. Proses dalam mengklasifikasi hewan pengerat yang satu dengan yang lainnya cukup sulit dilakukan karena kemiripan mereka yang sangat signifikan (Maynard dan Downes, 2019). Klasifikasi tikus putih menurut Rejeki *et al.* (2018), antara lain:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordate</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Family	: <i>Murinae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

### 2.1.2 Nilai-nilai Fisiologi Normal

Menurut Siregar (2017), nilai-nilai fisiologis normal dari tikus putih antara lain:

Table 1. Nilai-nilai Fisiologis Normal Tikus Putih (Siregar, 2017)

Kriteria	Keterangan
Lama Hidup	2-3 tahun
Lama Bunting	20-22 hari
Umur Sapih	21 hari
Umur Dewasa	40-60 hari
Siklus Kelamin	Poliestrus
Siklus Estrus	4-5 hari
Lama Estrus	9-20 jam
Perkawinan	Saat waktu estrus
Berat Dewasa	300-400 gram (jantan), 250-300 gram (betina)
Berat Lahir	5-6 gram
Jumlah Anak	6-9 (dapat mencapai 20)
Suhu Tubuh	36-39°C
Pernapasan	65-115 kali/menit
Denyut Jantung	330-480 kali/menit
Tekanan Darah	90-180 sistol, 60-145 diastol
Eritrosit	7,2 – 9,6 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Leukosit	5,0- 13,0 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
ALT (SGPT)	17,5-30,2 IU/Liter
AST (SGOT)	45,7-80,8 IU/Liter

## 2.2 Hati

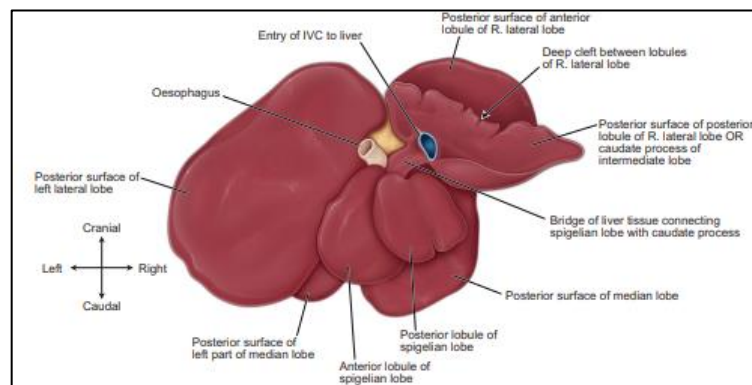
Hati atau hepar merupakan tempat utama terjadinya metabolisme tubuh yang ketika hati mengalami gangguan, maka akan menghambat fungsi normal tubuh (Indahsari, 2017). Hati juga berfungsi dalam proses detoksifikasi berbagai macam senyawa yang ada di dalam tubuh (Taek *et al.*, 2020). Hati memiliki sel yang bertanggung jawab terhadap peran utamanya dalam proses metabolisme yang disebut dengan sel hepatosit, selain itu, menjadi organ yang akan melindungi tubuh jika terjadi penumpukan zat berbahaya baik yang berasal dari dalam tubuh ataupun dari luar tubuh, serta menjadi tempat di mana obat dan bahan toksik lainnya di metabolisme (Insani *et al.*, 2015).

Hati tersusun atas sel parenkim yang disebut sel hepatosit dan jalinan serabut dan merupakan kelenjar pencernaan yang ukurannya paling besar di dalam tubuh (Pratiwi dan Manan, 2015). Organ ini berwarna merah tua dan memiliki lobus dengan tekstur yang lunak dan terletak di ujung anterior dari rongga

*abdomen* yang dibentuk oleh permukaan posterior dari diafragma. Hati memiliki dua permukaan yaitu permukaan *anteroventral* yang cembung dan permukaan *visceral* yang cekung. Permukaan *visceral* yang dimiliki oleh hati bersentuhan langsung dengan organ rongga *abdomen* anterior seperti lambung, ginjal *dexter* dan kelenjar adrenal *dexter* (Maynard dan Downes, 2019).

Hati memiliki sel yang sangat penting sebagai tempat terjadinya metabolisme yang memungkinkan organ hati kontak langsung dengan radikal bebas atau bahan toksik yang dapat menyebabkan kerusakan dan terjadi perubahan fungsi pada sel hati (Intan *et al.*, 2018). Hal ini juga dijelaskan oleh Aisyah (2015), dimana hati memiliki tanggung jawab terhadap biotransformasi zat-zat berbahaya menjadi zat yang tidak berbahaya sehingga menyebabkan hati dapat dengan mudahnya mengalami kerusakan baik itu kerusakan sel maupun terganggunya fungsi normal pada hati.

Hati terdiri dari sistem kompleks yaitu lobulus hati yang dibentuk oleh sel epitel yang disebut sel hepatosit. Sel hepatosit tersusun atas lempengan dan berderet secara radier, di antara lempengan tersebut terdapat sinusoid yang beranastomosis satu sama lain melalui celah lempengan hepatosit. Lobulus dikelilingi oleh septa jaringan ikat, yang merupakan cabang dari arteri hepatic berjalan, vena portal hepatic dan sistem saluran empedu (*bile duct*) yang disebut sebagai portal *triad*. Darah yang berasal dari arteri dan vena portal selanjutnya akan memasuki sinusoid vena yang membuat pergerakan darah melambat untuk memberikan waktu bagi hepatosit dalam melakukan metabolisme, namun, jenis sel lainnya yang memiliki fungsi penyimpanan, fagositosis, dan pendukung mekanis tidak dapat diidentifikasi secara pasti. Selanjutnya darah akan meninggalkan lobulus melalui vena sentralis yang merupakan cabang dari vena hepatica. Hepatosit memiliki fungsi untuk mensekresikan empedu, kemudian jaringan kanalikuli empedu yang berhubungan dengan setiap sel akan mengumpulkan sekresi hati (Low *et al.*, 2016)



Gambar 2. Anatomi Hati Tikus Putih (Maynard dan Downes, 2019).

Hati tikus putih memiliki lobus seperti hewan lainnya serta memiliki fungsi sebagai pusat metabolisme asam empedu, dimana kolesterol diubah menjadi asam empedu kemudian disekresikan melalui vena porta dan arteri hepatic. Selain itu, hati merupakan tempat dimana dapat terjadi metabolisme yang menghasilkan toksik. Oleh karena itu hati sangat rentan terhadap kerusakan. Hasil metabolisme hati yang beracun kemudian disekresikan ke empedu (Krinke, 2000).

### 2.3 Kurma Ajwa

Kurma merupakan buah yang berasal dari Arab Saudi, namun saat ini telah tersebar luas di beberapa negara di dunia seperti Afrika, India, Pakistan, Eropa Selatan bahkan di Indonesia (Khan *et al.*, 2016). Pohon kurma biasanya mencapai ketinggian 15-25 meter dengan panjang daun 3-5 meter dan memiliki bentuk menyirip serta tumbuh di dekat gunung merapi yang tanahnya subur (Soebahar *et al.*, 2015). Kurma menjadi makanan yang sangat penting dalam kehidupan sehari-hari masyarakat Arab Saudi (Perveen *et al.* 2012). Kandungan gula dalam kurma sangat tinggi mencapai lebih dari 50% (Gangwar *et al.*, 2014). Kurma memiliki banyak jenis, di Indonesia sendiri jenis kurma yang tersebar diantaranya kurma ajwa, kurma Saudi Arabia, kurma Tunisia, kurma mesir madu, kurma agal madinah dan kurma lulu, namun diantara banyaknya jenis kurma masyarakat Indonesia lebih banyak menyukai kurma ajwa memiliki tekstur yang lembut dan rasa manis yang khas (Khan *et al.*, 2016).



Gambar 3. Kurma Ajwa (Khalid *et al.*, 2017).

Bentuk kurma ajwa yaitu elips dan memiliki daging buah yang tebal (Rahmani *et al.*, 2014). Kurma memiliki nilai gizi yang sangat baik bagi kesehatan manusia dan hewan (Perveen *et al.*, 2012). Adapun klasifikasi dari kurma ajwa menurut Soebahar *et al.* (2015) yaitu:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Liliopsida</i>
Ordo	: <i>Arecales</i>
Famili	: <i>Arecaceae</i>
Genus	: <i>Phoenix</i>
Spesies	: <i>Phoenix dactylifera L</i>

Table 2. Perbandingan Total Fenolik pada Jenis Kurma

Jenis	Total fenolik	Sumber
Ajwa	455 mg/100 g	(Khalid <i>et al.</i> , 2017)
Sukari	377,66 mg/100 g	(Saleh <i>et al.</i> , 2011)
Khodari	109 mg/100 g	(Assirey, 2021)

Kurma ajwa merupakan sumber antioksidan alami dan sifat antimutagenik yang baik (Ragab *et al.*, 2013). Manfaat yang dimiliki kurma dikarenakan

kandungannya yang dapat memberikan pengaruh dalam efek farmakologi sebagai antiinflamasi, antioksidan dan antikanker (Sani, 2015). Kurma banyak mengandung vitamin, seperti vitamin C, B1, B2, dan Vitamin A serta banyak mengandung senyawa aktif seperti flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan (Ahmed *et al.*, 2008). Senyawa lain yang dimiliki oleh kurma ajwa yaitu glikosida, *phytosterols* dan folipenol. Senyawa ini diklaim memiliki sifat hepatoprotektif yang dapat melindungi hati dari segala radikal bebas (Khalid *et al.*, 2017).

Table 3. Kandungan Kurma Ajwa (Khalid *et al.*, 2017)

Kandungan	Nilai
Glukosa	54,5 %
Total Lemak jenuh	21,2 %
Alanine	82 mg/100 g
Zinc	1,91 mg/100 g
Kalsium	2,0 mg/100 g
Total Flavonoid	2.78 mg/ 100 g
Serat	13,5 %
Glutanin	205 mg/100 g

#### 2.4 Meloxicam

Meloxicam adalah golongan AINS yang jika diberikan secara oral akan diabsorpsi dengan cepat dalam waktu 15-30 menit, yang setelah diabsorpsi 90% meloxicam akan berikatan dan beredar dengan albumin. Kondisi hipoalbuminemia akan menyebabkan banyak obat yang tidak terikat dan menyebabkan efek samping yang lebih besar. Hampir semua obat golongan AINS di metabolisme di dalam hati dan kemudian diekskresikan melalui empedu atau ginjal. Sirkulasi enterohepatik terjadi ketika obat AINS atau metabolitnya diekskresikan ke empedu kemudian diserap kembali oleh usus (Flood *et al.*, 2015; Sudewa dan Budiarta, 2017).

Obat AINS bekerja dengan mencegah pertemuan antara asam arakidonat dengan tempat aktif enzim COX sehingga menghambat biosintesis prostaglandin. obat AINS penghambat COX-2 selektif juga memiliki efek samping terhadap hati yaitu terjadinya gangguan fungsi hati atau bahkan menyebabkan gagal hati. Meloxicam merupakan golongan AINS yang memiliki selektif lebih besar terhadap COX-2 dibandingkan dengan COX-1 (Flood *et al.*, 2015; Katzung *et al.*, 2012; Sudewa dan Budiarta, 2017)

Meloxicam utamanya digunakan untuk pengobatan gejala *osteoarthritis* pada anjing. Penggunaan jangka pendek juga disetujui asosiasi makanan dan obat di Amerika Serikat untuk kucing dalam mengontrol nyeri pasca operasi dan peradangan yang terkait dengan bedah ortopedi, ovariohisterektomi, dan kastrasi bila diberikan sebelum operasi. Penelitian terbaru pada anak sapi menunjukkan bahwa meloxicam oral merupakan obat yang digunakan dalam mengontrol rasa sakit pasca dilakukannya kastrasi dan harganya yang mudah dijangkau masyarakat (Plumb, 2011)

Pengurangan peradangan, nyeri akut dan gangguan kronis muskuloskeletal dan pengurangan nyeri pasca operasi dan peradangan setelah operasi ortopedi dan jaringan lunak biasanya dilakukan dengan pemberian obat AINS. Obat AINS

harus diberikan dengan hati-hati pada periode perioperatif karena dapat mempengaruhi perfusi ginjal selama periode hipotensi. Jika hipotensi selama anestesi diantisipasi, maka pemberian meloxicam harus ditunda sampai hewan sepenuhnya pulih dari anestesi dan normotensif. Hewan yang memiliki penyakit hati akan memperpanjang metabolisme meloxicam yang mengarah ke potensi akumulasi obat dan overdosis dengan dosis berulang. Dosis oral dapat diberikan langsung ke dalam mulut atau dicampur dengan makanan, namun, pemberian pada kucing yang memiliki waktu paruh yang lebih lama dan indeks terapi AINS yang lebih sempit, perhatian khusus harus diberikan untuk memastikan keakuratan dosis dan tidak melebihi dosis yang dianjurkan. Pemberian pada hewan dengan penyakit ginjal harus dievaluasi secara hati-hati (Ramsey, 2017).

Efek samping utama penggunaan meloxicam adalah pada sistem gastrointestinal seperti muntah, diare dan ulserasi. Meloxicam juga dapat menyebabkan toksisitas pada ginjal, terutama pada hewan yang mengalami dehidrasi atau hewan yang sudah memiliki penyakit ginjal lain sebelumnya. Anjing yang menderita ulserasi pada gastrointestinal pernah dilaporkan sebagai akibat dari pemberian meloxicam dengan dosis yang melebihi dosis anjuran. Pemberian meloxicam dengan dosis yang tidak sesuai juga pernah dilaporkan menyebabkan muntah dan ulserasi pada gastrointestinal kucing (Papich, 2011).

Kerusakan hati yang diinduksi obat merupakan komplikasi potensial yang paling sering terjadi karena hati memiliki peran sentral untuk metabolisme berbagai obat. Hati juga bertanggung jawab dalam metabolisme obat golongan AINS sehingga hampir semua obat AINS terlibat dalam kerusakan hati. Kerusakan hati yang dapat terjadi berupa nekrosis hati. Banyak penelitian eksperimental yang telah dilakukan pada berbagai spesies hewan untuk melihat efek toksik obat AINS pada hati. Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan obat AINS berlebihan menyebabkan terjadinya infiltrasi sel campuran serta proliferasi saluran empedu di daerah portal dan degenerasi sel parenkim hati. Penelitian lainnya juga menunjukkan meningkatnya dosis obat AINS yang diberikan menyebabkan perubahan histologis hati pada tikus termasuk degenerasi parenkim, area nekrosis yang tersebar dan beberapa reaksi inflamasi (Sulaiman, 2010).

Efek samping lain dari pemberian meloxicam berulang dengan dosis yang tidak tepat dapat menyebabkan meningkatnya kinerja enzim di dalam hati, seperti yang diketahui bahwa di hati merupakan tempat enzim yang paling sensitif dan banyak digunakan seperti enzim *aminotransferase* dan *alanine aminotransferase*. Enzim ini sangat banyak ditemukan di sel hati, namun jika sel hati rusak maka akan mempengaruhi kinerja hati dan menyebabkan syok, keracunan obat bahkan kematian (Al-Rekabi *et al.*, 2009).