

**PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM  
(*Nigella sativa*) DAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG  
DIINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

CHAIRUNNA AMALIA  
1608260023

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2020**

**PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN  
HITAM (*Nigella sativa*) DAN EKSTRAK TEMULAWAK  
(*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

CHAIRUNNA AMALIA  
1608260023

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2020**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Chairunna Amalia

NPM : 1608260023

Judul Skripsi : **PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK  
JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) DAN EKSTRAK  
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG  
DIINDUKSI PARASETAMOL**

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 14 Februari 2020

  
Chairunna Amalia

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Chairunna Amalia

NPM : 1608260023

Judul Skripsi : **PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK  
JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) DAN EKSTRAK  
TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS  
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

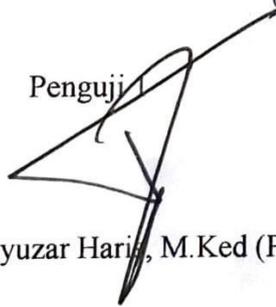
**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing,



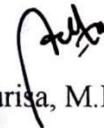
(dr. Des Suryani, M.Biomed)

Penguji 1



(Dr.dr. Delyuzar Hariyanto, M.Ked (PA), Sp. PA(K))

Penguji 2



(dr. Cut Mourisa, M.Biomed)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU



(Prof.dr.H. Gusbakti Rusip, M.Sc., F.K.K., AIFM., AIFO-K)  
NIP/NIDN : 19570817199003102/0017085703

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter  
FK UMSU



(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed., AIFO-K)  
NIDN: 0109048203

Ditetapkan di : Medan  
Tanggal : 14 Februari 2020

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella Sativa*) Dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol”

Alhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan didalam penulisan ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua tercinta saya Ayahanda Mayor Cpm H. Nur Kholis, S.H dan Ibunda Hj. Herlina Aryanti Sitorus yang telah banyak memberikan saya dukungan, kasih sayang, semangat, do'a, pengertian, dan selalu memberi bimbingan untuk saya baik itu moral maupun materi selama ini.
3. Prof. Dr. Gusbakti Rusip, M.Sc., PKK.,AIFM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. dr. Ilham Hariaji, M.biomed selaku dosen pembimbing akademik yang telah mendukung saya selama proses perkuliahan.

5. dr. Des Suryani, M.Biomed selaku dosen pembimbing, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
6. Dr. dr. Delyuzar, M.Ked (PA), Sp. PA(K) yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Cut Mourisa, M. Biomed yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
8. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA yang telah membantu saya dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak.
10. Sejawat satu kelompok bimbingan Fadhillah Qudsi Ramadhani dan Kartika Handayani yang telah saling membantu dan memberikan dukungan.
11. Teman sejawat yang telah memberikan semangat dan saran, khususnya kepada M. Alip Meruza Salim dan Aisyah Savira Pratiwi yang telah banyak berperan banyak selama perkuliahan dan menyelesaikan KTI, dan juga teman teman yang lain Fahriza, Maysaroh, Sela, Ayunda, Sarah, Akbar, dan Jabbar.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 14 Februari 2020

Penulis



Chairunna Amalia

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara,  
saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Chairunna Amalia  
NPM : 1608260023  
Fakultas : Fakultas Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul : Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan  
Pada tanggal : 14 Februari 2020

Yang menyatakan



(Chairunna Amalia)

## Abstrak

**Latar Belakang :** Parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik yang paling sering digunakan, memiliki efek samping terbesar pada hati dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang ditandai dengan peningkatan SGOT, SGPT, ALP, bilirubin serta dapat menyebabkan kerusakan struktur hepatosit dan perdarahan pada sel hati. Jintan hitam yang mengandung *Thymoquinone* memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan sehingga dapat dimanfaatkan sebagai hepatoprotektor. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) yang mengandung juga memiliki efek sebagai antioksidan mampu mencegah rusaknya sel hepar dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa curcumin dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor. **Tujuan:** Untuk membandingkan efektifitas pada pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol. **Metode:** Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: kontrol negatif, kelompok positif, kelompok perlakuan 1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB), dan kelompok perlakuan 2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB). Semua kelompok di adaptasi selama 7 hari. Kelompok kontrol negatif hanya diberi aquadest, kelompok positif diinduksi parasetamol 500mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 diberikan ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB dan paracetamol 500mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 diberikan ekstrak temulawak 500mg/KgBB dan paracetamol 500mg/kgBB. Selanjutnya dilakukan pembuatan sediaan preparat hepar tikus, lalu mengamati dan menilai gambaran histopatologi hepar tikus. Data dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Man Whitney*. **Hasil:** Pada uji *Kruskal Walis*, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan antar seluruh kelompok perlakuan ( $p > 0.05$ ). Selanjutnya pada uji *post hoc Mann-Whitney* dijumpai perbedaan bermakna antar kelompok KN dan KP, juga pada KP dengan P1 dan P2. **Kesimpulan:** Ekstrak jintan hitam dengan dosis 500mg/KgBB dan ekstrak temulawak dosis 500mg/KgBB, keduanya efektif sebagai hepatoprotektor pada hepar tikus yang diinduksi paracetamol dosis 500mg/KgBB tanpa perbedaan yang bermakna.

**Kata Kunci:** Parasetamol, Ekstrak jintan hitam, Ekstrak temulawak, Hepar

## **Abstract**

**Background:** Paracetamol as the most commonly used analgesic and antipyretic has the greatest side effects on the liver by causing oxidative stress which is characterized by an increase in SGOT, SGPT, ALP, bilirubin and can cause damage to hepatocyte structure and bleeding in liver cells. Black cumin containing Thymoquinone has the ability to inhibit lipid peroxidation and Reactive Oxygen Species (ROS), reduce oxidative stress and increase antioxidants so that it can be used as a hepatoprotector. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) which contains also has an antioxidant effect capable of preventing liver cell damage and is able to inhibit several proinflammatory factors so that it can be concluded that curcumin can be used as an alternative as a hepatoprotector.

**Objective:** To compare the effectiveness of administration of black cumin (*Nigella sativa*) and temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) as a hepatoprotector against the histopathological picture of rat liver induced by paracetamol.

**Methods:** This study used 24 test animals of Wistar strain male rats divided into 4 groups, namely: negative control, positive group, treatment group 1 (black cumin extract 500mg / KgBB), and treatment group 2 (temulawak extract 500mg / kgBB ). All groups were adapted for 7 days. The negative control group was only given aquadest, the positive group was induced paracetamol 500mg / kgBB, the treatment group 1 was given 500mg / kgBB black cumin extract and 500mg / kgBB paracetamol, the second treatment group was given 500mg / kgBg temulawak extract and 500 mg / kgBB paracetamol extract. Furthermore, the preparation of rat liver preparations is carried out, then observe and assess the histopathological picture of rat liver. Data were analyzed with the Kruskal Wallis test and the Man Whitney test.

**Results:** In Kruskal Walis, it showed that there were significant differences between all treatment groups ( $p > 0.05$ ). Furthermore, in the Mann-Whitney post hoc test, there were significant differences between the KN and KP groups, also in the KP with P1 and P2.

**Conclusion:** Black cumin extract with a dose of 500mg / KgBB and temulawak extract with a dose of 500mg / KgBB, both are effective as hepatoprotectors in the liver of mice induced by 500 mg / KgBB paracetamol without significant differences.

**Keywords:** Paracetamol, Black cumin extract, Temulawak extract, Liver

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Perumusan Masalah .....	4
1.3 Hipotesa.....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	5
1.4.1 Tujuan umum .....	5
1.4.2 Tujuan khusus .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Hepar.....	6
2.1.1 Anatomi hepar.....	6
2.1.2 Fisiologi hepar.....	7
2.1.3 Histologi hepar.....	7
2.2 Parasetamol .....	9
2.2.1 Definisi dan fungsi parasetamol.....	9
2.2.2 Struktur kimia parasetamol .....	10
2.2.3 Farmakodinamik parasetamol.....	10
2.2.4 Farmakokinetik parasetamol.....	11
2.2.5 Pengaruh parasetamol terhadap hepar.....	11

2.3 <i>Nigella Sativa</i> .....	12
2.4 <i>Curcuma xanthorrhiza</i> .....	14
2.5 Kerangka Teori.....	16
2.6 Kerangka Konsep .....	16
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN</b> .....	<b>17</b>
3.1 Rancangan Penelitian .....	17
3.2 Definisi Operasional.....	18
3.3 Tempat dan Waktu Penelitian .....	19
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	19
3.4.1 Kriteria Inklusi .....	20
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	20
3.5 Prosedur Penelitian.....	20
3.5.1 Alat.....	20
3.5.2 Bahan.....	21
3.5.3 Persiapan Hewan Coba .....	21
3.5.4 Pemberian Perlakuan.....	21
3.5.5 Pemeriksaan Histopatologi Hepar.....	22
3.6 Pengolahan dan Analisis Data.....	23
3.6.1 Pengolahan Data.....	23
3.6.2 Analisis Data .....	24
3.7 Alur Penelitian .....	25
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>26</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	26
4.1.1 Analisa Data .....	30
4.3 Keterbatasan.....	34
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>35</b>
5.1 Kesimpulan .....	35
5.2 Saran.....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>36</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>38</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	18
Tabel 3.2 Tabel Skoring.....	19
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam dan Ekstrak Temulawak Secara Kualitatif.....	27
Tabel 4.2 Hasil Skoring Histopatologi Hepar Tikus.....	30
Tabel 4.3 Uji Kruskal-Wallis.....	30
Tabel 4.4 Uji Mann-Whitney.....	31

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Hepar .....	6
Gambar 2.2 Konsep Lobulus Hati.....	9
Gambar 2.3 Struktur Kimia Analgesik-Turunan Alanin.....	10
Gambar 2.4 Kerangka Teori.....	16
Gambar 2.5 Kerangka Konsep .....	16
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	25
Gambar 4.1 Gambaran histopatologi kelompok KN.....	28
Gambar 4.2 Gambaran histopatologi kelompok KP .....	28
Gambar 4.3 Gambaran histopatologi kelompok P1 .....	29
Gambar 4.4 Gambaran histopatologi kelompok P2 .....	29

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Daftar Riwayat Hidup Peneliti .....	38
Lampiran 2 : Izin Penelitian.....	39
Lampiran 3 : Ethical Clearence.....	40
Lampiran 4 : Hasil Uji Fitokimia.....	41
Lampiran 5 : Gambaran Histopatologi Hepar.....	42
Lampiran 6 : Hasil Uji Statistik .....	43
Lampiran 7: Dokumentasi Penelitian.....	47

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Parasetamol saat ini merupakan obat paling umum yang digunakan di seluruh dunia, hampir selalu tersedia, juga dapat digunakan di hampir semua usia. Hal tersebut menjadikan parasetamol sebagai langkah awal pada tangga analgesik WHO.<sup>1</sup> Parasetamol (nama internasional di Eropa) atau acetaminofen (nama internasional di AS) adalah dua nama resmi yang sama untuk suatu senyawa kimia yang berasal dari nama kimia *N-acetyl-para-aminophenol*. Parasetamol adalah salah satu analgesik dan antipiretik yang paling populer dan paling sering digunakan di seluruh dunia, serta tersedia tanpa resep. Parasetamol merupakan obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), seperti orang dengan asma bronkial, penyakit tukak lambung, hemofilia, orang yang peka terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui, juga disarankan sebagai pengobatan lini pertama nyeri skala sedang yang terkait dengan osteoarthritis maupun pada nyeri otot dan tendon.<sup>2</sup> Dosis terapi parasetamol maksimum yang disarankan adalah 4g/hari pada orang dewasa dan 50–75 mg / kg / hari pada anak-anak. Konsumsi dosis tunggal lebih besar dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg/kg pada anak dianggap berpotensi beracun terhadap hati dan ginjal.<sup>3</sup> Parasetamol dilaporkan memiliki efek samping terbesar pada hati karena parasetamol dimetabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>4</sup> Pemberian parasetamol 500mg/kgBB pada tikus, ditemukan

peningkatan enzim hati, yaitu *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda fungsi hati.<sup>5</sup>

Selama beberapa dekade terakhir, kemajuan pemahaman yang signifikan telah dibuat tentang mekanisme pensinyalan intraseluler yang menyebabkan kematian sel yang diinduksi oleh parasetamol pada hepatosit hewan percobaan dan manusia.<sup>6</sup> Pada tikus, pemberian parasetamol dosis 100-150 mg/kgBB secara intraperitoneal, mengakibatkan sinusoid yang tidak teratur, vakuola sel parenkim, kongesti di vena centralis, dilatasi sinusoid, degenerasi hidrofilik ringan hepatosit, serta terdapat daerah basofilik dengan struktur tidak teratur di sitoplasma hepatosit.<sup>7</sup> Penelitian lain menyatakan pemberian parasetamol 300 mg/kgBB selama 14 hari, mengakibatkan peningkatan *Serum Glutamic Pyruvate*(SGOT), *Serum Glutamate Oksaloasetate Transaminase* (SGPT), *Alkali Phosphatase* (ALP), dan bilirubin, yang menyebabkan kerusakan hati seperti nekrosis dan hilangnya struktur hepatosit, pembengkakan, degenerasi hidropik ringan, apoptosis, binukleasi, infiltrasi sel kuffer, dan perdarahan pada sel sel hati.<sup>8</sup>

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan herbal dengan latar belakang sejarah dan agama dan telah diuji oleh banyak peneliti. Penelitian lebih lanjut mengenai obat-obatan herbal ini telah membuktikan bahwa manfaat ekstrak jintan hitam salah satunya ialah sebagai hepatoprotektor.<sup>8</sup> *Thymoquinone* yang merupakan kandungan utama jintan hitam memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies*(ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.<sup>9</sup> Kuswah dkk mengatakan pemberian ekstrak *Nigella sativa* 500 mg/kgBB selama 7 hari pada

tikus yang diinduksi parasetamol, secara signifikan mampu mencegah kenaikan enzim hati dan total bilirubin.<sup>10</sup> Peneliti lain juga menemukan bahwa pemberian ekstrakjintan hitam selama 14 hari dengan dosis 900mg /kgBB pada tikus yang diinduksi parasetamol 800mg/kgBB melalui intraperitoneal, efektif mengurangi efek toksik parasetamol, dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dan menekan peroksidasi lipid dan ROS.<sup>11</sup>

Selain jintan hitam, temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga telah digunakan selama berabad-abad dalam sistem pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa penyakit serupa seperti gangguan hati, dan juga beberapa penyakit lain seperti hepatitis dan diabetes. Temulawak telah banyak dikonsumsi sebagai suplemen makanan dan "jamu" di masyarakat Indonesia. Karenanya, temulawak dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait hati.<sup>12</sup> Manfaat temulawak dapat ditemukan melalui bukti empiris pada Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui pengujian yang telah dilakukan secara *in vitro*, pengujian praklinis kepada binatang dan uji klinis terhadap manusia.<sup>13</sup> Selain itu, dijumpai bahwa temulawak mengandung *curcumin* yang memiliki efek sebagai antioksidan mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa *curcumin* dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor.<sup>14</sup> Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada sel HepG2215 manusia, dijumpai hasil bahwa temulawak memiliki efek anti-virus hepatitis bergantung pada dosis *curcumin* dan ditemukan bahwa pemberian *curcumin* pada dosis tinggi (1000-2000 mg/hari) berefek

hepatoprotektor serta tidak menimbulkan efek samping lain yang berbahaya bagi tubuh.<sup>15</sup> Uji preklinis pada tikus yang diberikan temulawak selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB, dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT , ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Pada penelitian lain, menyatakan pemberian temulawak 1600mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus.<sup>16</sup> Dengan adanya perbedaan dosis pada hasil prelinis dan klinis ini peneliti mengambil kesimpulan standar dosis yang telah terbukti sebagai hepatoprotektor pada manusia adalah 500 mg/ kgBB.<sup>12</sup> Maka inilah yang dianggap dosis standar temulawak sebagai hepatoprotektor.

Pengaruh hepatoprotektor jintan hitam dan temulawak telah banyak diteliti, namun dari hasil penelusuran literatur yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan curcuma sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Bagaimana perbandingan efek pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol?

## **1.3 Hipotesa**

H0 : Jintan hitam tidak memiliki perbedaan efektivitas sebagai hepatoprotektor dibandingkan temulawak dilihat dari gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol.

Ha : Jintan hitam lebih efektif sebagai hepatoprotektor dibandingkan temulawak dilihat dari gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk menjelaskan perbandingan efek pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

Membandingkan efek pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus yang diinduksi parasetamol, diukur dari derajat kerusakan dengan menilai & menghitung degenerasi, nekrosis, dan proliferasi sel kuffer antar kelompok perlakuan.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang perbandingan manfaat dari pemberian jintan hitam dan temulawak sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol dan sebagai data dan informasi untuk penelitian selanjutnya tentang perbandingan gambaran histopatologi hepar tikus pada pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) tikus yang diinduksi parasetamol.

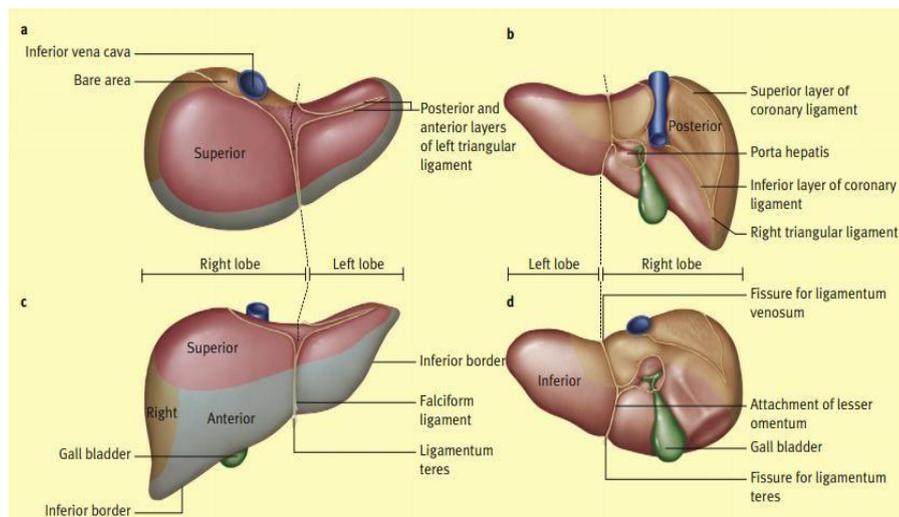
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hepar

##### 2.1.1 Anatomi Hepar

Hati menyumbang sekitar 2,5% dari berat tubuh orang dewasa atau sekitar 1500g. Permukaannya halus dan berbentuk seperti kubah. Hati normalnya terletak pada kuadran kanan atas perut, yaitu pada iga ke 7-11 serta dilindungi oleh rusuk dan diafragma.<sup>17</sup> Hati terdiri dari lobus kanan, kiri, kaudatus, dan kuadratus, yang kembali dibagi menjadi delapan segmen hati, masing-masing dengan suplai darah mereka sendiri dan drainase bilier. Porta hepatis mentransmisikan arteri hepatis, vena portal, dan saluran hepatis kanan dan kiri (portal triad), bersama dengan saraf limfatik dan otonom. Vena hepatic mendrainasekan darah langsung ke vena cava inferior, termasuk vena hepatis kanan, kiri dan tengah, bersama dengan vena hepatica aksesorius.<sup>18</sup>



Gambar 2.1 Anatomi Hepar.<sup>18</sup>

### **2.1.2 Fisiologi Hepar**

Hati memiliki banyak fungsi, yaitu sekresi empedu, metabolisme bilirubin, fungsi vaskular dan hematologi, metabolisme nutrisi, penyimpanan mineral serta vitamin, dan detoksifikasi metabolik. Salah satu fungsi hati dalam detoksifikasi metabolic adalah dengan cara mengurangi reabsorpsi bahan-bahan toksik pada usus dan tubulus ginjal, membantu mempercepat ekskresi bahan-bahan tersebut, serta mengubah bahan kimia eksogen dan endogen, molekul asing, dan hormon yang berpotensi toksik menjadi kurang toksik atau kurang aktif secara biologis. Dengan cara ini alkohol, barbiturat, amfetamin, steroid dan hormon (termasuk estrogen, aldosteron, hormon antidiuretik, dan testosteron) dimetabolisme atau didetoksifikasi, mencegah akumulasi dan efek samping berlebihan.<sup>17</sup>

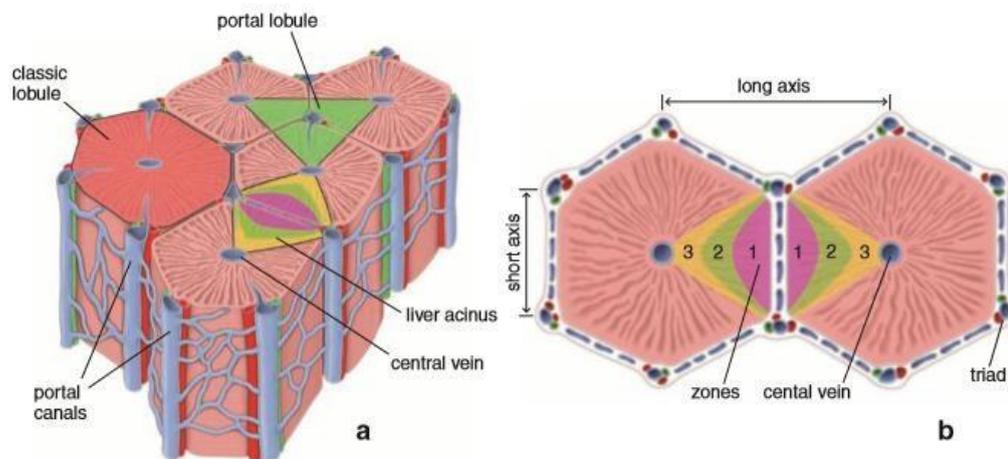
### **2.1.3 Histologi Hepar**

Unit fungsional hati adalah lobus hati. Satu lobules ukurannya sekitar seukuran biji wijen dan berbentuk heksagonal. Struktur primer yang ditemukan di lobulus hati yaitu hepatosit, portal triad di setiap sudut segi enam (terdiri dari tiga pembuluh darah: arteriol portal hepatic, venula portal hepatic, dan saluran empedu), vena sentral, sinusoid hati yang mengalir dari vena sentral ke triad portal, makrofag hati (sel Kupffer), kanalikuli empedu yang terbentuk diantara dinding hepatosit yang berdekatan.<sup>17</sup>

Hati terdiri atas unit heksagonal yaitu lobulus hepaticus. Dibagian tengah setiap lobulus terdapat sebuah vena sentralis, yang dikelilingi secara radial oleh hepatosit, dan sinusoid ke arah perifer. Dijumpai pula jaringan ikat yang membentuk kanalis porta atau daerah porta (spatium portale), yang terdiri dari

cabang-cabang arteri hepatica, vena porta hepatis, duktus biliaris, dan pembuluh limfe. Darah arteri dan darah vena dari daerah porta mula-mula bercampur di sinusoid hati saat mengalir ke arah vena sentralis. Dari sini, darah masuk ke sirkulasi umum melalui vena hepatica yang keluar dari hati dan masuk ke vena kava inferior. Sinusoid hati adalah saluran darah yang melebar dan berliku-liku, sehingga memungkinkan pertukaran zat yang efisien antara hepatosit dan darah.<sup>19</sup>

Secara histologi ada tiga konsep dalam memahami struktur lobulus hati yaitu 1) Lobus hati klasik yang bentuk polygonal yang menjelaskan bahwa aliran darah dari perifer (sinusoid) akan mengalir ke vena sentral, konsep ini menjelaskan vena sentralis sebagai pusat. 2) Lobus portal yang berbentuk segitiga dimana ujung-ujungnya adalah Vena centralis sedangkan ductus biliar adalah pusatnya konsep ini menjelaskan fungsi eksokrin hati yaitu menghasilkan bilirubin, 3) Asinus hati/ unit fungsional yang berbentuk bentuk belah ketupat konsep ini menjelaskan unit fungsional yang terkait dengan perfusi darah, aktifitas metabolik, patologi hati, pada asinus hati/ unit fungsional ini dibagi menjadi tiga zona yaitu zona 1, 2 dan 3, pada kelainan yang diakibatkan oleh zat toksik maka zona 1 akan cenderung lebih rusak dibanding zona 2 dan 3 karena perfusi jaringan yang lebih dekat ke sumber perdarahan (vena porta dan arteri hepatica), konsep ini dapat diperjelas dengan gambar berikut:



Gambar 2.2 Konsep Lobulus Hati.<sup>20</sup>

Hepatosit di setiap asinus hati digambarkan diatur dalam tiga zona elips konsentris yang mengelilingi sumbu pendek. Zona 1 paling dekat dengan sumbu pendek dan suplai darah dari penetrasi cabang vena porta dan arteri hepatica. Zona ini sesuai dengan pinggiran lobulus klasik. Zona 2 terletak di antara zona 1 dan 3 tetapi tidak memiliki batas yang tajam. Zona 3 paling jauh dari sumbu pendek dan paling dekat dengan vena hepatica terminal (vena sentral). Zona ini berhubungan dengan bagian paling sentral dari lobulus klasik yang mengelilingi vena hepatica terminal.<sup>20</sup>

## 2.2 Parasetamol

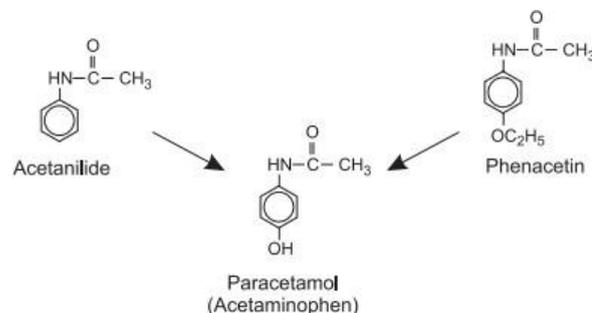
### 2.2.1 Definisi dan Fungsi Parasetamol

Parasetamol/acetaminophen adalah salah satu analgesik dan antipiretik yang paling populer dan paling sering digunakan di seluruh dunia, serta tersedia tanpa resep. Parasetamol merupakan obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) lain, seperti orang dengan asma bronkial, penyakit tukak lambung, hemofilia, orang yang peka terhadap

salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui, juga disarankan sebagai pengobatan lini pertama nyeri skala sedang yang terkait dengan osteoarthritis maupun pada nyeri otot dan tendon.<sup>2</sup> Dosis terapi parasetamol maksimum yang disarankan adalah 4g/hari pada orang dewasa dan 50–75 mg/kg/hari pada anak-anak. Konsumsi dosis tunggal lebih besar dari 7g/hr pada orang dewasa dan 150 mg/kg/hr pada anak dianggap berpotensi beracun terhadap hati dan ginjal.<sup>3</sup>

### 2.2.2 Struktur Kimia Parasetamol

Parasetamol atau acetaminofen (nama internasional di AS) adalah dua nama resmi yang sama untuk suatu senyawa kimia yang berasal dari nama kimia *N-acetyl-para-aminophenol*.<sup>2</sup>



Gambar 2.3 Struktur Kimia Analgesik - Turunan Anilin.<sup>2</sup>

### 2.2.3 Farmakodinamik Parasetamol

Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Efek analgesik parasetamol yaitu dengan menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang, dan juga menurunkan suhu tubuh. Efek anti inflamasi parasetamol sangat lemah, oleh karenanya parasetamol tidak dapat digunakan sebagai terapi pada nyeri hebat seperti pada penyakit reumatik. Selain itu, efek

iritasi, erosi dan perdarahan lambung, serta gangguan keseimbangan basa tidak dijumpai pada penggunaan parasetamol.<sup>21</sup>

#### **2.2.4 Farmakokinetik Parasetamol**

Parasetamol diserap dan diabsorpsi secara cepat melalui saluran pencernaan. Konsentrasi tertinggi parasetamol dalam plasma dicapai dalam kurun waktu setengah jam dan memiliki waktu paruh kurang lebih berkisar 2-3 jam. Parasetamol dalam plasma terikat protein plasma sebanyak 25%. Obat ini dimetabolisme di hati dan di konjugasi menggunakan asam sulfat dan asam glukuronat, serta dieksresi melalui ginjal.<sup>21</sup>

#### **2.2.5 Pengaruh Parasetamol Terhadap Hepar**

Di hati, sebagian kecil parasetamol (5-10%) dikonversi menjadi metabolit reaktif, *N-asetil-para-benzo-kuinon-imin* (NAPQI), yang paling terkait dengan hepatoksisitas parasetamol. Kerusakan seluler yang disebabkan oleh NAPQI dipengaruhi oleh dosis parasetamol yang dikonsumsi. Pada dosis konsumsi non-toksik, NAPQI dengan cepat terkonjugasi oleh glutathion hati, yang dapat dengan cepat dihilangkan dengan urin. Jika parasetamol dikonsumsi pada dosis toksik, sebagian besar parasetamol melalui metabolisme yang akan menyebabkan penipisan glutathione, dan menyebabkan penumpukan NAPQI. Kehadiran NAPQI dalam jumlah yang berlebihan bersamaan dengan kemampuannya untuk mengikat protein mitokondria hepatosit juga menghasilkan penurunan respirasi mitokondria, peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria disertai depleksi simpanan ATP. Mekanisme lainnya melibatkan pembentukan radikal bebas toksik yang diproduksi di mitokondria, sehingga menyebabkan cedera

oksidatif mempengaruhi fragmentasi DNA, hal tersebut terhubung langsung ke penghentian sintesis ATP semua modifikasi ini mengarah pada perubahan homeostasis, peningkatan permeabilitas membran sel dengan konsekuensi pembengkakan seluler, *karyolisis*, *vakuolisasi* dan hilangnya elemen seluler (seperti alanine aminotransferase, ALT), yang mewakili beberapa indikator dari nekrosis hepatosit.<sup>22</sup>

### **2.3 *Nigella Sativa***

*Nigella sativa* merupakan tanaman tradisional yang digunakan untuk segala penyakit, yaitu sebagai anti viral, anti diabetic, antiinflamasi, anti kanker, immunomodulatory, dan hepatoprotektor.<sup>8</sup> Tanaman ini telah digunakan di banyak negara. Tidak hanya sebagai bumbu dan perasa, tetapi juga sebagai bahan obat. Bijinya merupakan sumber kalsium, natrium, dan zat-zat lain yang berperan dalam kesehatan. Tinggi tanaman ini berkisar 74.6-90.5 cm, dengan produksi biji per tanaman 8.75-9.22 g dan bobot 1000 biji 2.23-2.80 g. Kapsul tanaman berukuran relatif besar, memiliki 3-7 folikel yang masing-masing berisi biji. Ukuran panjang biji normal berkisar 1-5 mm, berwarna hitam atau abu-abu tua dengan permukaan yang agak kasar, bagian dalam biji berwarna putih dan berminyak.<sup>23</sup>

Kedudukan tanaman jintan hitam dalam sistematika tumbuhan (taksonomi) dapat diklasifikasikan yaitu:

Kingdom : Plantae

Subkingdom : Tracheobionta

Superdivision : Spermatophyta

Phylum : Magnoliophyta  
Class : Magnoliopsida  
Order : Ranunculales  
Family : Ranunculaceae  
Genus : *Nigella*  
Species : *Nigella sativa*

Pada sebuah penelitian, dijelaskan bahwa salah satu efek yang paling penting pada jintan hitam adalah manfaatnya sebagai hepatoprotektor. Didalam jintan hitam terdapat *Thymoquinone* yang memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid, mengurangi stress oksidatif dan meningkatkan pertahanan antioksidan dalam tubuh. Penurunan *malondialdehyde*, biomarker stress oksidatif lain serta peningkatan level glutathione adalah hasil dari pengobatan menggunakan *thymoquinone*.<sup>9</sup>Jintan hitam memiliki khasiat antioksidan yang kuat dengan peran memblok deplesi GSH yang disebabkan hepatotoksisitas APAP.<sup>10</sup>

Sejauh ini belum dilakukan percobaan *Nigella sativa* sebagai hepatoprotektor terhadap manusia. Namun pada percobaan dengan pemberian parasetamol pada tikus, dijumpai peningkatan yang signifikan dalam ALP, SGOT, SGPT dan bilirubin total serta penurunan GSH yang signifikan. Selanjutnya dengan pemberian *Nigella Sativa* dengan dosis 500mg/kgBB selama 7 hari<sup>10</sup> dan 900mg/kgBB,<sup>11</sup> didapatkan bahwa *Nigella sativa* dapat secara signifikan mencegah peningkatan enzim hati dan bilirubin total, penurunan tingkat GSH,<sup>10</sup> meningkatkan aktivitas antioksidan dan menekan peroksidasi lipid serta ROS.<sup>11</sup>

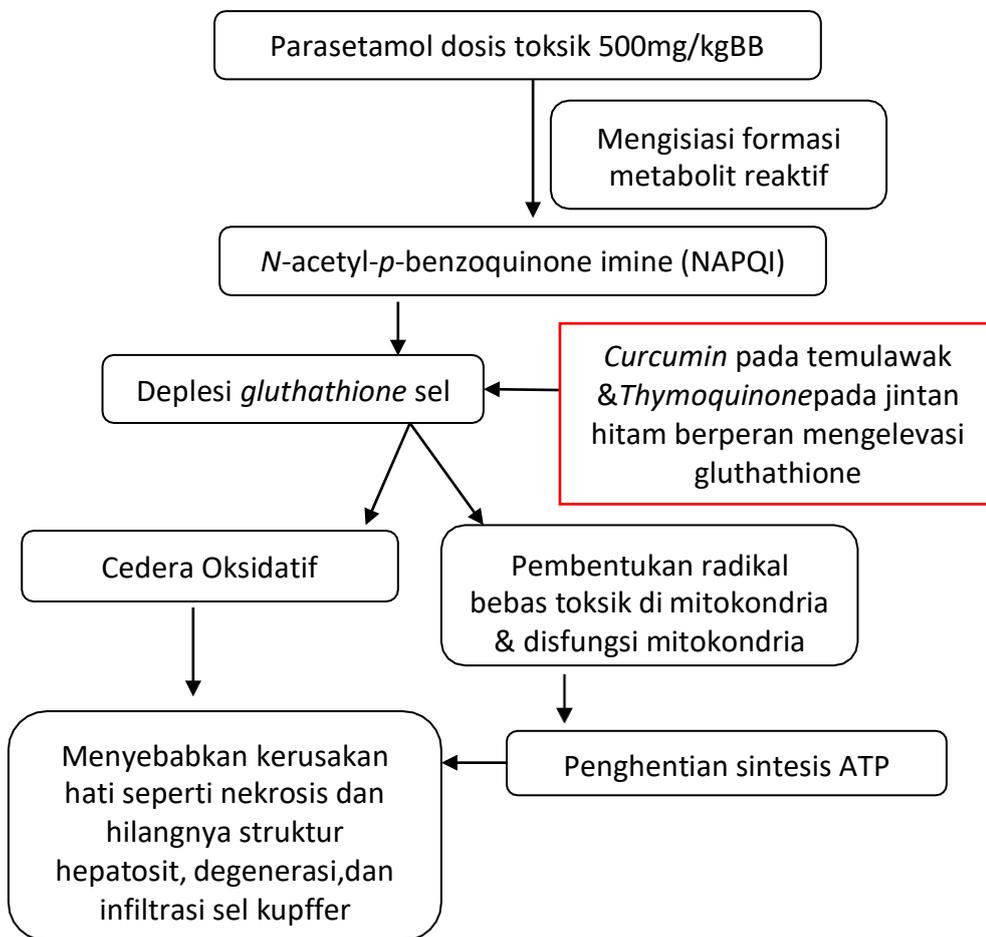
## 2.4 *Curcuma xanthorrhiza*

*Curcuma xanthorrhiza* (temulawak) telah digunakan selama berabad-abad dalam sistem pengobatan tradisional di Indonesia sebagai minuman herbal mencegah pembekuan darah dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh juga untuk mengobati beberapa penyakit seperti hepatitis, diabetes, rematik, kanker, hipertensi, dan gangguan jantung. *Curcuma xanthorrhiza* juga menunjukkan sifatnya sebagai diuretik, antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antihipertensi, antirematik, antihepatotoksik, antidysmenore, antispasmodik, antibakteri, dan antijamur.<sup>12</sup>

*Curcuma xanthorrhiza* mengandung senyawa fitokimia *curcumin*<sup>15</sup> yang memiliki efek sebagai antioksidan sehingga mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan glutathion S-transferase (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi. Berdasarkan BPOM *curcumin* ditempatkan sebagai yang aman untuk mencegah kerusakan hepar, dan telah tersedia dalam bentuk obat (HEPABALANCE TAB) yang telah dipasarkan di Indonesia.<sup>24</sup> Sehingga dapat disimpulkan bahwa *curcumin* dapat dijadikan alternative lain sebagai hepatoprotektor.<sup>14</sup> Uji hepatoprotektif dilakukan dengan pemberian ekstrak *Curcuma xanthorrhiza* dosis 125, 250, dan 500mg / kg selama 7 hari terhadap kerusakan hepar tikus yang diinduksi karbon tetrachloride- (CCl<sub>4</sub>-), hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam hal biokimia fungsi hati, enzim antioksidan, dan aktivitas lipid peroksidasi.<sup>12</sup> Pada sebuah penelitian lain yang juga menggunakan ekstrak etanol temulawak sebanyak 500mg/kg, ditemukan bahwa temulawak dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan

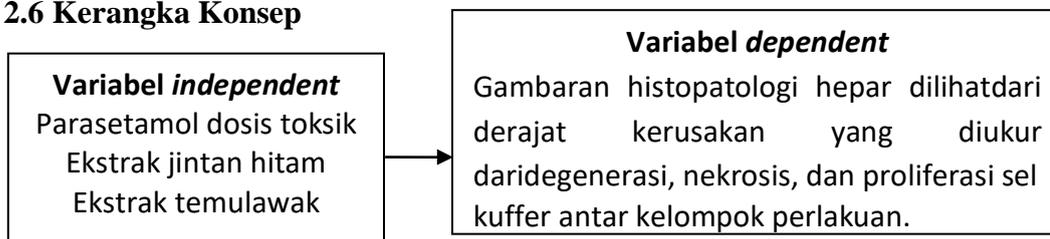
menghambat peningkatan kadar ALT , ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Hasil beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa temulawak benar-benar memiliki efek hepatoprotektif yang dapat bertindak sebagai pengobatan yang efektif untuk hati.

**2.5 Kerangka Teori**



Gambar 2.4 Kerangka Teori

**2.6 Kerangka Konsep**



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan rancangan penelitian eksperimen dengan desain *post test only group desain* dengan menggunakan hewan coba tikus (*Rattus novergicus*) dibagi menjadi 4 kelompok yaitu satu kelompok kontrol positif (KP), satu kontrol negatif (KN), dan dua kelompok perlakuan (P1, P2).

KN : Aquades p.o

KP : Parasetamol 500 mg/kg p.o

P1 : Ekstrak jintan hitam 500 mg/kg p.o + Parasetamol 500 mg/kg p.o

P2 : Ekstrak temulawak 500 mg/kg p.o + Parasetamol 500 mg/kg p.o

### 3.2 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Alat ukur	Skala ukur	Hasil
<i>Independent</i>				
Parasetamol murni (kontrol positif)	Parasetamol (acetaminophen, <i>N-acetyl-p-aminophenol</i> ) yang dibeli dari <i>supplier</i> .	Timbangan digital	Numerik	Dosis 500 mg/kgbb p.o <sup>5</sup>
<i>Ekstrak Nigella sativa</i>	Ekstrak jintan hitam ( <i>N. sativa</i> ) yang dibeli dari <i>supplier</i> .	Timbangan digital	Numerik	Dosis 500mg/kgbb p.o <sup>10</sup>
<i>Ekstrak Curcuma xanthorrhiza</i>	Ekstrak temulawak ( <i>Curcuma xanthorrhiza</i> ) yang dibeli dari <i>supplier</i> .	Timbangan digital	Numerik	Dosis 500 mg/kgp.o <sup>12</sup>
<i>Aquadest</i> (kontrol negatif)	<i>Aquadest</i> merupakan air murni hasil destilasi.	Gelas ukur	Numerik	3 cc
<i>Dependent</i>				
<i>Gambaran Histopatologi organ hati setelah diberi perlakuan</i>	Gambaran mikroskopik dari organ hati pada kelompok control maupun perlakuan. <sup>25</sup>	Mikroskop cahaya	Sistem Skoring : Melihat degenerasi, nekrosis, dan proliferasi sel kupffer.	Perubahan yang diamati seperti adanya degenerasi, nekrosis sel, dan proliferasi sel kupffer. <sup>20,25,26</sup>

**Tabel 3.2 Parameter skoring evaluasi hati pada 10 lapang pandang di sekitar porta triad.<sup>27</sup>**

Derajat Degenerasi	Perubahan
0	Jika <25% hati mengalami kerusakan berupa degenerasi, apoptosis, dan proliferasi sel kuppfer
1	Jika 25-50% hati mengalami kerusakan berupa degenerasi, apoptosis, dan proliferasi sel kuppfer
2	Jika 50-75% hati mengalami kerusakan berupa degenerasi, apoptosis, dan proliferasi sel kuppfer
3	Jika >75% hati mengalami kerusakan berupa degenerasi, apoptosis, dan proliferasi sel kuppfer

### 3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL dan Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan. Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Oktober 2019 sampai Februari tahun 2020.

### 3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah tikus wistar (*Rattusnorvegicus*) dengan berat 150-200gram. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan rumus Federer.<sup>28</sup>

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

dengan:

t = kelompok perlakuan (4 kelompok)

n = jumlah sampel tiap kelompok

Sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah:

$$(4- 1) (n - 1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 6$$

Berdasarkan rumus *Federer* diatas, maka total sampel adalah 32 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok, setiap kelompok perlakuan terdiri dari 6 ekor tikus dan ditambahkan masing-masing kelompok 2 tikus cadangan apabila dalam penelitian tikus jantan galur *Wistar* tiba-tiba mati saat percobaan dilakukan, maka dibutuhkan tikus tambahan.

#### **3.4.1 Kriteria inklusi**

- a. Tikus jantan
- b. Umur 8-12 minggu
- c. Berat badan 150-200 gr
- d. Kondisi fisik sehat dan aktif bergerak
- e. Tidak tampak kelainan fisik (anatomi)
- f. Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

#### **3.4.2 Kriteria Eksklusi**

- a) Timbul kecacatan fisik (luka dan/atau patah tulang) selama masa percobaan
- b) Tikus yang mati saat proses adaptasi

### **3.5 Prosedur Penelitian**

#### **3.5.1 Alat**

1. Kandang tikus
2. Wadah pakan standar
3. Wadah air untuk minum
4. Sarung tangan steril
5. Masker

6. Timbangan digital

7. Sonde

### **3.5.2 Bahan**

1. Tikus jantan galur *Wistar*

2. Makanan dan minuman tikus

3. *Aquadest*

4. Kertas label

5. Parasetamol (APAP)

6. Ekstrak Jintan hitam (*N. sativa*)

7. Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

### **3.5.3 Persiapan Hewan Coba**

1. Tiga puluh dua ekor tikus jantan galur *Wistar* dimasukkan ke dalam kandang, masing-masing berisi 4 ekor tikus.
2. Kandang diberi lampu, ditempatkan pada ruangan dengan ventilasi yang baik, cukup cahaya, tenang, suhu diatur pada suhu kamar 25°C.
3. Tikus diberi makan dan minuman secara *ad libitum*. Setiap harinya tikus diberi makan pakan kering berbentuk pelet dan diberi minum air *aquadest*.

### **3.5.4 Pemberian Perlakuan**

1. Seluruh tikus jantan (32 ekor) yang telah diisolasi selama seminggu, lalu dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, setiap kelompok terdiri dari 8 ekor tikus. Masing-masing tikus diberi label pada ekornya sesuai kelompoknya menggunakan spidol tahan air.

2. Kelompok 1 (KN) adalah kelompok normal dan hanya diberikan diet standar ditambah *aquadest* selama 7 hari.
3. Kelompok 2 (KP) diberi diet standar dengan parasetamol 500 mg/kgBB/hari selama 7 hari.
4. Kelompok 3 (P1) diberi diet standar ditambah ekstrak jintan hitam dengan dosis 500 mg/kgBB/hari ditambah parasetamol 500 mg/kgBB/hari selama 7 hari.
5. Kelompok 4 (P2) diberi diet standar ditambah ekstrak temulawak dengan dosis 500 mg/kgBB/hari ditambah parasetamol 500 mg/kgBB/hari selama 7 hari.
6. Selama perlakuan tikus diperlakukan dengan sebaik-baiknya, diusahakan agar bebas stres, leluasa bergerak dan diberikan makanan standar dan minuman setiap hari secara *ad libidum*.
7. Perlakuan dilakukan selama 7 hari, kemudian histopatologi hepar diambil pada hari ke 8, lalu menunggu beberapa hari untuk kemudian melihat gambaran histopatologi hepar tikus dibawah mikroskop cahaya.

### **3.5.5 Pemeriksaan Histopatologi Hepar**

1. Setelah hewan dikorbankan.
2. Organ hepar diiris menjadi potongan-potongan kecil dan diresepan formalin 10% sebelum perawatan lebih lanjut.
3. Kemudian organ-organ direndam menggunakan pelarut diikuti dengan proses *waxing* dan pembersihan.

4. Setelah itu, jaringan dicelupkan ke dalam parafin, dipotong menjadi bagian-bagian yang tebal 4-5  $\mu\text{m}$ , dan selanjutnya dipasang pada slide.
5. Akhirnya, sampel diwarnai dengan menggunakan hematoksin-eosin (H&E) dan dinilai untuk setiap lipatan di bawah mikroskop.<sup>12</sup>
6. Pemeriksaan dilakukan menggunakan Mikroskop pembesaran 100x khususnya pada area mid zone.<sup>10</sup>

### **3.6 Pengolahan dan Analisis Data**

#### **3.6.1 Pengolahan Data**

Langkah-langkah dalam pengolahan data adalah :

1. Pemeriksaan data (*Editing*)

Pemeriksaan data (*Editing*) dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data yang telah dikumpulkan, apabila data belum lengkap ataupun terdapat kesalahan data.

2. Pemberian kode (*Coding*)

Pemberian kode (*Coding*) data dilakukan apabila data sudah terkumpul kemudian dikoreksi ketepatan dan kelengkapannya. Selanjutnya data diberikan kode oleh peneliti secara manual sebelum diolah ke dalam komputer.

3. Memasukkan data (*Entry*)

Data yang telah dibersihkan kemudian dimasukkan ke dalam program komputer.

#### 4. Pembersihan data (*Cleaning*)

Pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan ke dalam komputer guna menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.

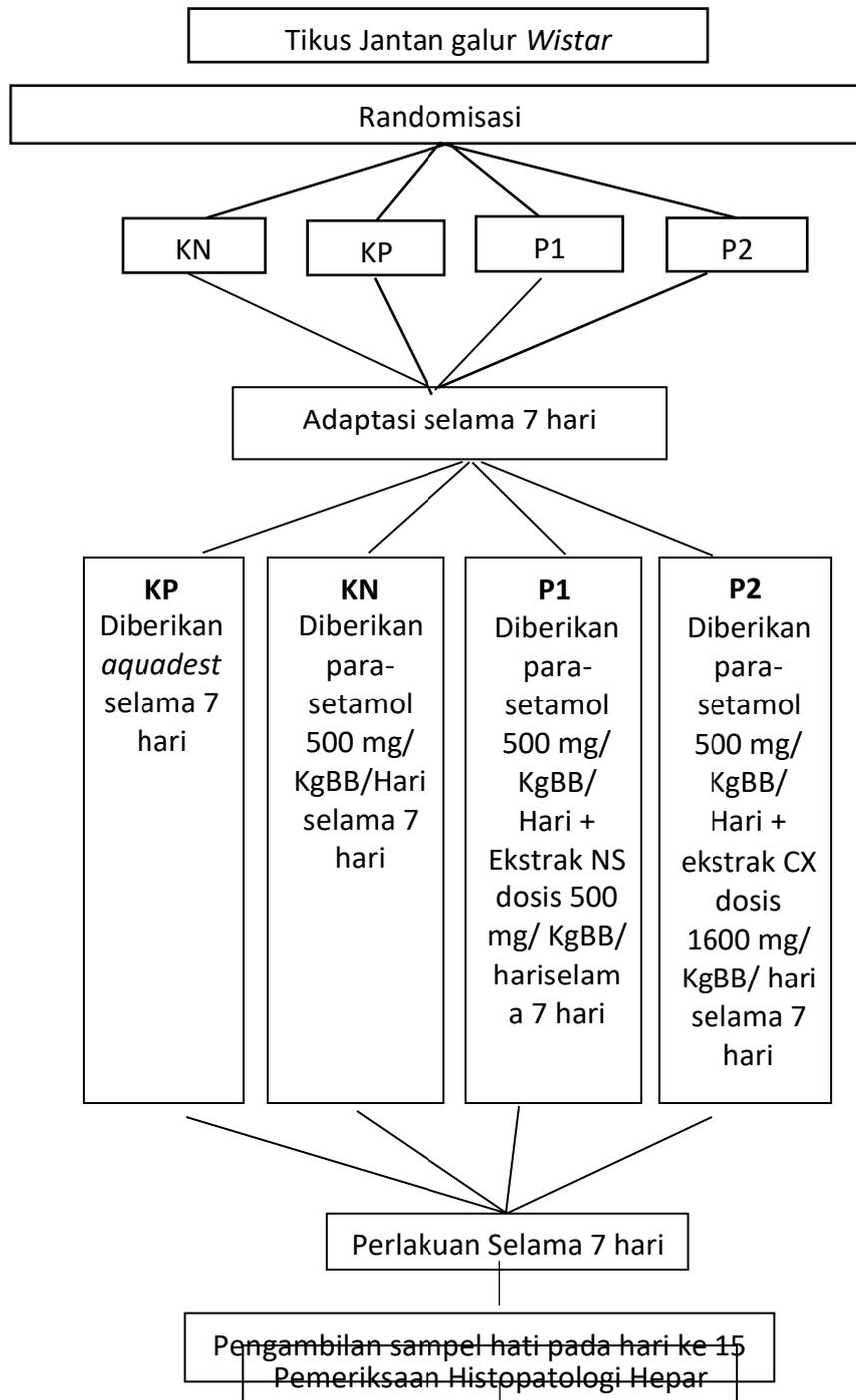
#### 5. Menyimpan data (*Saving*)

Menyimpan data untuk siap dianalisis.

### **3.6.2 Analisis data**

Data dari hasil pengamatan histopatologis yang telah dikumpulkan, dan diskoring kemudian dianalisis. Analisis data dilakukan pada data hasil pemeriksaan mikroskopik. Tahap pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas data kemudian dianalisis secara statistik menggunakan uji *nonparametric* yaitu *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan *uji post hoc Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok perlakuan.

### 3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Hasil Penelitian**

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 6 ekor tikus setiap kelompok dan 2 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Ada 3 tikus yang mati selama perlakuan, 2 tikus dari KP dan 1 tikus dari KN. Sebanyak 2 tikus tidak diketahui penyebab kematiannya. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa adaptasi dan perlakuan, sedangkan 1 tikus lainnya mati post pemberian perlakuan, diduga ekstrak masuk bukan ke saluran cerna, melainkan masuk ke saluran pernafasan. Hal tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian dikarenakan tikus yang mati merupakan tikus yang sebelumnya telah dicadangkan.

Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak yang telah terdaftar di BPOM. Uji Kualitatif fitokimia terhadap ekstrak temulawak dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

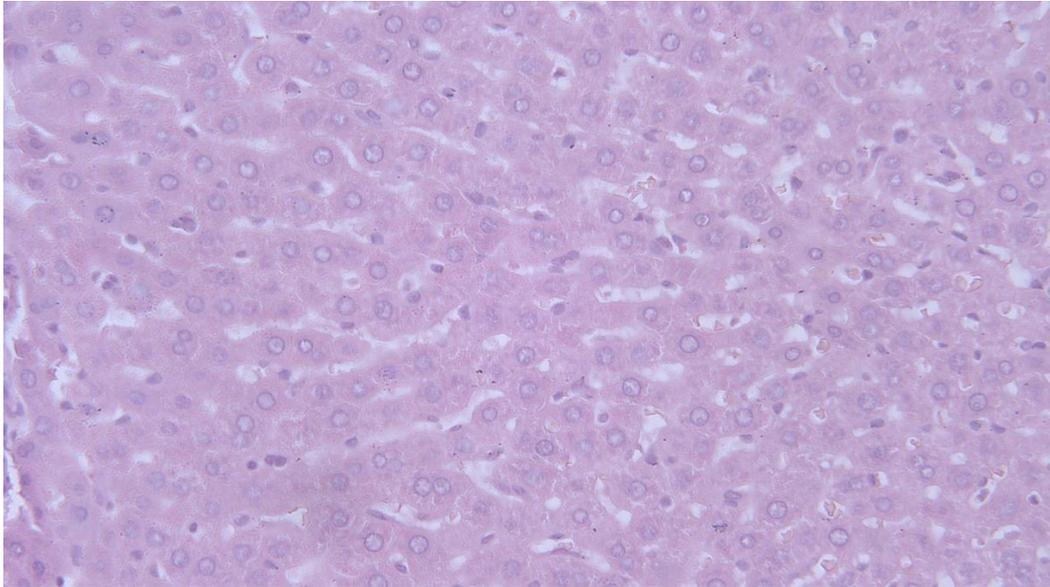
**Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam dan Ekstrak Temulawak Secara Kualitatif**

No	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pengujian
Jintan Hitam			
1	Uji Alkaloid	Endapan coklat	+
2	Uji Kuinon	Hitam	-
3	Uji Flavonoid	Merah jingga	+
4	Uji Steroid	Merah kecoklatan	-
Temulawak			
1	Uji Flavonoid	Lapisan bawah coklat	+
2	Uji Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-
3	Uji Alkaloid	Merah jingga	+
4	Uji Tanin	Merah Kecoklatan	+
5	Uji Steroid	Coklat	-
6	Uji Terpenoid	Atas coklat, bawah kemerahan	+

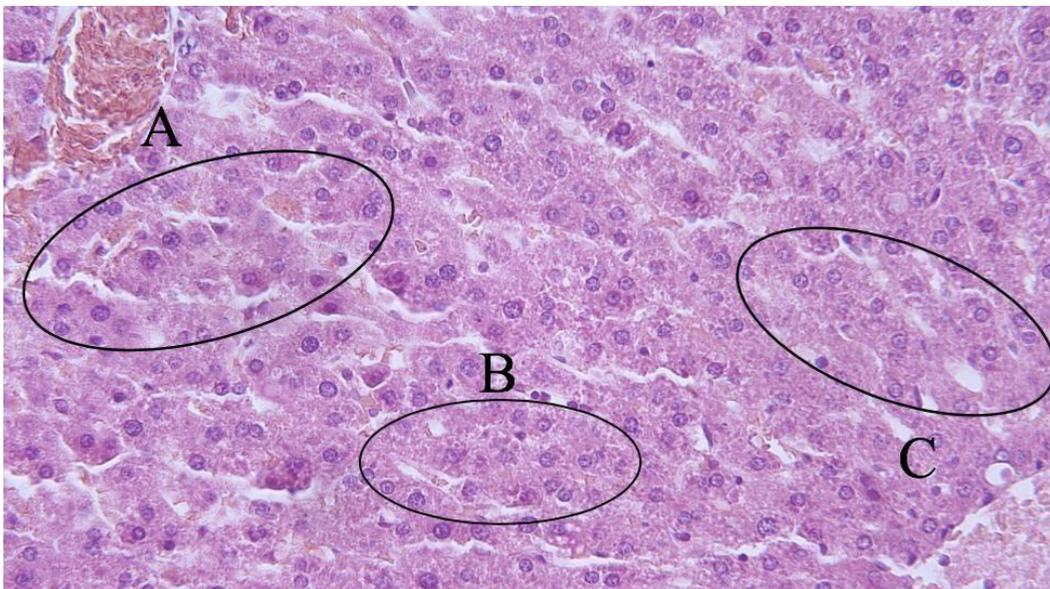
Berdasarkan tabel 4.1 terlihat bahwa jintan hitam mengandung alkaloid dan flavonoid, sedangkan uji quinon yang diharapkan sebagai hepatoprotektor menunjukkan hasil negatif. Pada temulawak dijumpai flavonoid, alkaloid, tannin, dan terpenoid, sedangkan *curcumin* yang merupakan turunan fenol yang berperan sebagai hepatoprotektor tidak dapat dijumpai dikarenakan keterbatasan alat.

Pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* dengan perangkat lunak *TrueChrome III* dengan perbesaran 40x. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap histopatologi hepar tikus

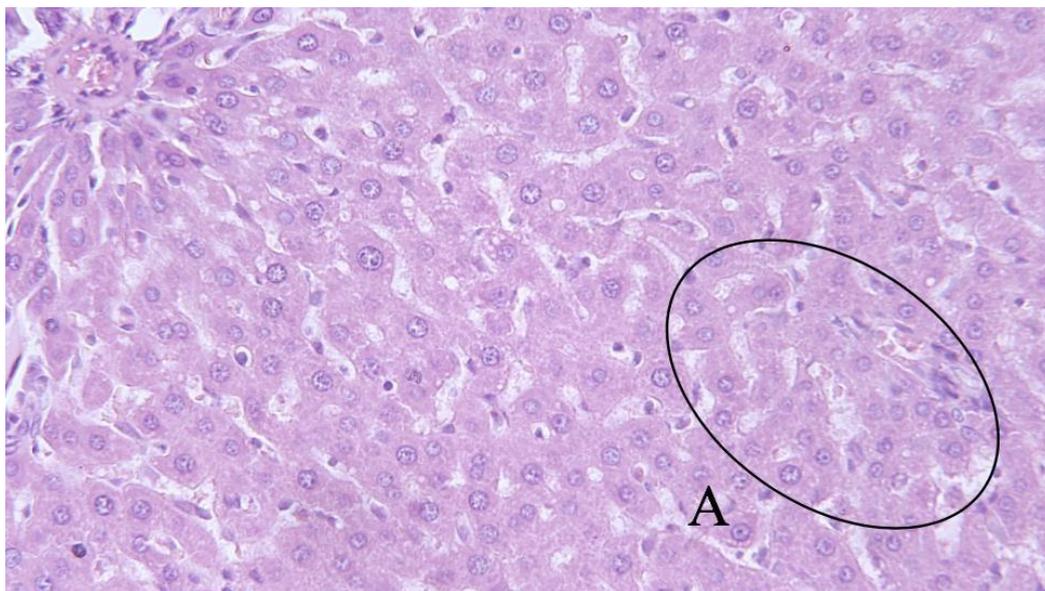
setelah pemberian ekstrak jintan hitam, ekstrak temulawak, dan parasetamol, diperoleh gambaran histopatologi sebagai berikut:



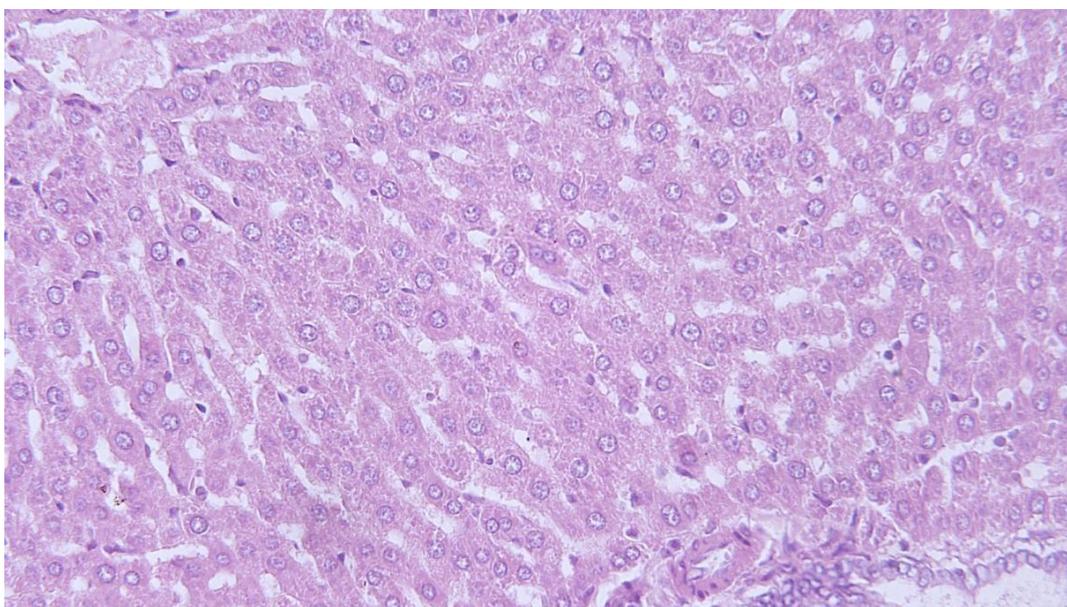
Gambar 4.1 Gambaran histopatologi kelompok KN dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer.



Gambar 4.2 Gambaran histopatologi kelompok KP derajat 3, terlihat batas antar sel tidak tegas, dijumpai perdarahan (A), tanda kerusakan sel berupa degenerasi & nekrosis (B), maupun proliferasi sel kupffer (C)



Gambar 4.3 Gambaran histopatologi kelompok P1 dengan skor 1, terlihat perbaikan berupa berkurangnya jumlah sel yang mengalami degenerasi & nekrosis, maupun proliferasi sel kuppfer, namun masih dijumpai perdarahan di beberapa wilayah (A)



Gambar 4.4 Gambaran histopatologi kelompok P2 dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, hampir tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kuppfer

**Tabel 4.2 Hasil Skoring Histopatologi Hepar Tikus**

No	Kelompok			
	KN	KP	P1	P2
1	1	3	2	1
2	0	3	1	0
3	1	2	0	1
4	0	3	2	1
5	1	2	1	2
6	1	3	1	0

Keterangan: KN: Kontrolnegatif

KP: Kontrol Positif

P1: Perlakuan 1

P2: Perlakuan 2

#### 4.1.1 Analisa Data

Pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologi yang diperoleh pada sekitar porta triad pada tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol yang dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi ke ahli patologi anatomi.

**Tabel 4.3 Uji Kruskal-Wallis**

Kelompok	N	P-Value
KN	6	0,003
KP	6	
P1	6	
P2	6	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis pada Tabel 4.3, diperoleh nilai  $p = 0,003 < 0,05$ , maka disimpulkan terdapat perbedaan skoring yang signifikan di antara KN, KP, P1 dan P2. Selanjutnya digunakan uji *post hoc Mann-Whitney*

untuk menguji apakah terdapat perbedaan skoring yang signifikan antar 2 kelompok.

**Tabel 4.4 Uji Mann-Whitney**

Perbandingan Skoring	P-Value	P	Kemaknaan
KN dan KP	p = 0.003	<0,05	Signifikan
KN dan P1	p = 0.206	>0,05	Tidak Signifikan
KN dan P2	p = 0.715	>0,05	Tidak Signifikan
KP dan P1	p = 0.007	<0,05	Signifikan
KP dan P2	p = 0.005	<0,05	Signifikan
P1 dan P2	p = 0.434	>0,05	Tidak Signifikan

Berdasarkan hasil uji Mann-Whitney pada Tabel 4.4, diperoleh hasil:

Bahwa terdapat efek pemberian parasetamol terhadap gambaran histopatologi hepar tikus. Ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak memiliki efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi parasetamol dengan efektifitas yang sama.

#### 4.2 Pembahasan

Parasetamol pada penelitian memiliki efek merusak hati karena parasetamol dimetabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>4</sup>Fokus kerusakan pada penelitian ini terlihat pada zona disekitar porta triad, karena supply darah yang memasuki organ hepar terlebih dahulu memasuki daerah ini. Selanjutnya darah akan mengalir melalui sinusoid menuju vena sentralis sesuai dengan konsep asinus hati yang membagi area dari portal ke vena sentralis menjadi tiga zona. Zona 1 paling dekat dengan sumbu pendek dan suplai darah dari penetrasi cabang vena porta dan arteri hepatica. Zona ini sesuai dengan pinggiran lobulus klasik.<sup>17</sup>

Hasil analisis jumlah kerusakan histologi hepar menunjukkan parasetamol merusak hepar, yaitu dijumpai degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, juga proliferasi sel kupffer. Sebagaimana penelitian sebelumnya, dijumpai peningkatan

enzim hati, yaitu *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda kerusakan fungsi hati pada pemberian paracetamol dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB pada tikus.<sup>5</sup> Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terjadi kerusakan berupa nekrosis, inflamasi, dan deposit kollagen berlebih pada gambaran histopatologi hepar dengan rerata gambaran histopatologi derajat 3, dibandingkan pada kelompok kontrol ( tanpa perlakuan) dengan derajat 0. Selain itu, pada penelitian lain dengan pemberian parasetamol pada tikus, ditemukan pula beberapa indikator kerusakan lain pada hepar tikus percobaan, yaitu perdarahan, nekrosis dan dilatasi sinusoid hepar dengan pemberian paracetamol 50mg/kgBB secara injeksi.<sup>4</sup> Kerusakan hati pada beberapa penelitian yang telah disebutkan sebelumnya terjadi dikarenakan adanya konversi paracetamol menjadi metabolit reaktif, *N-asetil-para-benzo-kuinon-imin* (NAPQI) dihati, yang paling terkait dengan hepatoksisitas parasetamol. Kerusakan seluler yang disebabkan oleh NAPQI menyebabkan penipisan glutathione, dan menyebabkan penumpukan NAPQI dan kehadiran NAPQI dalam jumlah yang berlebihan dapat mengikat protein mitokondria hepatosit sehingga menghasilkan penurunan respirasi mitokondria, peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria disertai deplesi simpanan ATP, serta melibatkan pembentukan radikal bebas toksik yang diproduksi di mitokondria, sehingga menyebabkan cedera oksidatif mempengaruhi fragmentasi DNA, hal tersebut terhubung langsung ke penghentian sintesis ATP semua modifikasi ini mengarah pada perubahan homeostasis, peningkatan permeabilitas membran sel dengan konsekuensi pembengkakan seluler, *karyolisis*, *vakuolisasi* dan hilangnya elemen

seluler (seperti alanine aminotransferase, ALT), yang mewakili beberapa indikator dari nekrosis hepatosit.<sup>18</sup>

Jintan hitam dapat mencegah kerusakan histologi hepar. Hal ini dikarenakan kandungan *Thimoquinone* didalamnya, walaupun secara kualitatif uji quinon pada jintan hitam ini tidak ditemukan, mungkin karena kadarnya yang terlalu sedikit sehingga tidak terdeteksi secara kualitatif, namun perkiraan lain adalah karena adanya flavonoid dan alkaloid yang terdapat pada jintan hitam yang berperan sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.<sup>11</sup> Pada penelitian lain yang juga dilakukan pemberian jintan hitam dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB dengan pemberian melalui oral selama 7 hari, didapatkan bahwa jintan hitam dapat secara signifikan mencegah peningkatan enzim hati dan bilirubin total, penurunan tingkat GSH,<sup>10</sup> hal ini dikarenakan ekstrak jintan hitam dapat meningkatkan aktivitas antioksidan didalam tubuh dan menekan peroksidasi lipid serta ROS yang merupakan salah satu penyebab kerusakan sel sel hepar.<sup>11</sup>

Ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada penelitian ini melindungi hepar dari efek toksik parasetamol sejalan dengan penelitian sebelumnya, dengan metode yang sama dengan hasil dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Penelitian lain menunjukkan perbaikan pada nekrosis berat sel hepatosit di sekitar daerah sentrilobular dan hepatosit binuklear pada area midzone yang agak berbeda dengan penelitian ini, dimana pada penelitian ini

kami menemukan regenerasi pertama pada area 1 dari zona asinus hati, yang menandakan adanya regenerasi sel hepatosit baru dengan pemberian 100mg/kgBB ekstrak temulawak terhadap tikus.<sup>20</sup>

Hal itu dikarenakan kandungan *curcumin* pada temulawak memiliki efek sebagai antioksidan yang mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi dengan cara dimediasi oleh superoxide dismutase (SOD) yang merupakan enzim antioksidan yang kemudian akan mengonversi O<sub>2</sub> menjadi produk yang kurang toksik.<sup>15</sup> Kandungan yang sama seperti pada jintan hitam, yaitu flavonoid juga dapat mencegah resiko terjadinya penyakit kronik pada ginjal.<sup>19</sup>

Hasil analisis histologi hepar pada ekstrak jintan hitam menunjukkan tidak ada perbedaan dengan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Yang berarti kedua ekstrak tersebut memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Se jauh ini, belum dilakukan penelitian yang membandingkan efektifitas kedua bahan tersebut, namun hanya berfokus kepada pengembangan ekstrak temulawak, maka dari itu, penelitian tentang ekstrak jintan hitam sebagai hepatoprotektor dapat dikembangkan lebih jauh.

### **4.3 Keterbatasan**

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu hanya melakukan uji fitokimia yang hanya dapat menentukan ada atau tidaknya antioksidan tanpa mengetahui perbedaan kadar didalamnya. Selain itu, pembuatan sediaan yang kurang baik juga menyebabkan pembacaan hasil yang kurang representatif.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

Efektifitas hepatoprotektor jintan hitam sama dengan temulawak

#### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan uji fitokimia pada kedua bahan perlakuan secara kuantitatif.
2. Perlu penelitian lebih lanjut terhadap bahan aktif jintan hitam sebagai hepatoprotektor.
3. Perlu dilakukan penambahan dosis dan waktu penelitian untuk penelitian yang akan datang, agar mencapai hasil proteksi yang maksimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education Anaesthesia Critical Care and Pain*. 2014;14(4):153-158.
2. Benista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action , applications and safety concern. *Polish Pharmaceutical Society*. 2014;71(1):11-23.
3. Mazaleuskaya LL, Katrin S, Thorn CF, Fitzgerald GA, Altman RB, Klein TE. Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Wolters Kluwer Health*. 2015:416-426.
4. Aksun S, Kahyaoglu F, Demirci B, Gokcimen A. The effect of Paracetamol exposure on hepatic and renal tissues during statin usage. *Turkish Journal Biochemistry*. 2019;44(1):113-120.
5. Tung BT, Hai NT, Son PK. Hepatoprotective effect of phytosome curcumin against paracetamol-induced liver toxicity in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011:1-13.
6. Ramachandran A, Jaeschke H. Invited review acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*. 2018;18:19-30.
7. Atac MS, Sezen SC, Bilge M, Isisk B, Arslan M, Comu FM, Kavutcu M, et al. Effect of acetaminofen versus lornoxicam administration on oxidative stress in rat hepatic and renal tissues. *Medical Science and Discovery*. 2015.
8. Adam GO, Rahman M, Lee S, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016:1-7.
9. Afdin RR, Quzwain F. Efek hepatoprotektor ekstrak jantan hitam ( nigella sativa ) terhadap kerusakan hepar tikus putih ( rattus norvegicus ) jantan galur spargue dawley yang diinduksi etanol . *Jambi Medical Journal*. 2018: 6(1), 36-44
10. D K. Kushwah D, Salman MT, Singh P, Verma VK, Ahmad A. Protective effect of ethanolic extract of nigella sativa seed in paracetamol induced acute hepatotoxicity in vivo. *Pakistan Journal of Biological Science*. 2014.
11. Adam GO, Rahman MM, Lee S, et al. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016;9(3):221-227.
12. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized curcuma xanthorrhiza rhizome in carbon tetrachloride-induced hepatic damaged rats. *Scientific World Journal*. 2014.
13. Rosidi A, Khomsan Ali, Budi S, Hadi R, et al. Potensi temulawak (curcuma xanthorrhiza roxb) sebagai antioksidan. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*. 2014
14. Herlianto B, Mustika S, Pratomo B, Achmad H. Hepatoprotector in chronic hepatitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy* 2014;15(3):157-160.
15. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis.

- Jurnal Majority* . 2014;3:52-56.
16. Klarissa C. Uji efek pemberian ekstrak temulawak (*curcuma xanthorrhiza* roxb.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2016.
  17. Jevan O. Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*. 2017;(October).
  18. Ellis H. *Anatomy of the liver*. Elsevier Ltd. 2011;29(12):589-592.
  19. Eroschenko VP. *Atlas Histology Difiore Dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta: EGC. 2010.
  20. Ross, Michael H, Gordon I Kaye, Pawlina W. *Histology a text and atlas*. North American: Lippincott Williams & Wilkins. 2010.
  21. Sulistia Gan Gunawan (Eds.) *Farmakologi dan terapi 5th Ed*. Jakarta: FK Universitas Indonesia; 2007. P230-246.
  22. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* .2017;21:95-101.
  23. Aziz SA, Kurniawati A, *et al*. Pertumbuhan dan produksi habbatussauda (*nigella sativa* L.) di tiga ketinggian di Indonesia. *Growth and Production of Black Cumin*. 2017;45(3):323-330.
  24. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2004. Informasi temulawak Indonesia. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI bekerja sama dengan Gabungan Pengusaha Jamu Indonesia, BPOM RI. 2004.
  25. Swarayana IMI, Sudira IW, Berata IK. Perubahan histopatologi hati mencit (*Mus musculus*) yang diberikan ekstrak daun ashitaba (*angelica keiskei*). *Buletin Veteriner Udayana*. 2012;4(2):119-125.
  26. Indahsari NK. Histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik pasca pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*). *J Kim Riset*. 2017;2(2):123-130.
  27. Suyanti Lilis. Gambaran histopatologi hati dan ginjal tikus pada pemberian fraksi asam amino non-protein lamtoro merah (*Acacia villosa*) pada uji toksisitas akut. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor. 2008
  28. Fahrizal HH. Efek pemberian ekstrak *Nigella sativa* terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol pada tikus diabetes mellitus yang diinduksi dengan streptozotocin. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta. 2014.
  29. Oktaviana P, Yunita EP, Triastuti E. Efek nanopartikel PLGA ekstrak biji *Nigella sativa* terhadap kadar katalase hepar tikus model diabetes melitus tipe 2. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia* . 2016;2(1):18-24.



## Lampiran 2 : Izin Penelitian



*Unggul Cerdas & Terpercaya*

Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax. 061 - 7363488  
Website : <http://www.fk.umsu.ac.id> E-mail : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)

Nomor : 110 /II.3-AU/UMSU-08/A/2020  
Lampiran : -  
Perihal : **Izin Penelitian**

Medan 20 Jumadil Awwal 1441 H  
16 Januari 2020 M

Kepada. Saudari. **Chairuna Amalia**  
di  
Tempat

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Sehubungan dengan surat Saudara berkenaan permohonan izin untuk melakukan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu :

Nama : Chairuna Amalia  
NPM : 1608260023  
Judul Skripsi : Perbandingan Efek Pemberian Ekstrk Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus yang Diinduksi Parasetamol

maka kami memberikan izin kepada saudara, untuk melaksanakan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, selama proses penelitian agar mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian Saudara kami ucapkan terima kasih.

*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*



Dekan,

**Prof. Dr. H. Gusbakti Rusip, M.Sc,PKK,AJFM,AIFO-K**

Tembusan Yth :

1. Wakil Dekan I, III FK UMSU
2. Ketua Program Studi Pendidikan Kedokteran FK UMSU
3. Ketua Bagian Skripsi FK UMSU
4. Ketua UPHL FK UMSU
5. Kepala Bagian Biokimia FK UMSU
6. Pertinggal

## Lampiran 3 : Ethical Clearance



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
"ETHICAL APPROVAL"  
No : 340/KEPK/FKUMSU/2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Chairunna Amalla  
*Principal In Investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul  
*Title*

**"PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (NIGELLASATIVA) DAN EKSTRAK TEMULAWAK (CURCUMAXANTHORRHIZA) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL"**

**"COMPARISON OF THE EFFECT OF BLACK CUMIN EXTRACT (NIGELLASATIVA) AND TEMULAWAK EXTRACT (CURCUMAXANTHORRHIZA) IN HISTOPATHOLOGY OF RATS' HEPAR (RATTUSNORVEGICUS) INDUCED BY PARACETAMOL"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 26 Desember 2019 sampai dengan tanggal 26 Desember 2020

*The declaration of ethics applies during the periode December 26, 2019 until December 26, 2020*



Medan, 26 Desember 2019  
Ketua  
Dr. dr. Nurfadly, MKT

## Lampiran 4 : Hasil Uji Fitokimia



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Biro Administrasi : Jl. Gedung Arca No. 53 Medan 20238 Telp. 061 – 7350163 Ext. 11 Fax. 061-7363488  
Email : fk.umsu@yahoo.com

Perihal : Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Penelitian : Chairunna Amalia (1608260023)

Judul Penelitian : Perbandingan Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol

Tempat Penelitian : Laboratorium Biokimia FK UMSU

Sampel Penelitian : Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

Hasil Penelitian :

Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*)

No.	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pegujian	Metode Pengujian
1.	Uji Alkaloid	Endapan coklat	+	Kualitatif
2.	Uji Kuinon	Hitam	-	
3.	Uji Flavonoid	Merah jingga	+	
4.	Uji Steroid	Merah kecoklatan	-	

Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)

No.	Parameter Uji	Pengamatan	Hasil Pegujian	Metode Pengujian
1.	Uji Flavonoid	Lapisan bawah coklat	+	Kualitatif
2.	Uji Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-	
3.	Uji Alkaloid	Endapan merah jingga	+	
4.	Uji Tanin	Coklat kehijauan	+	
5.	Uji Steroid	coklat	-	
6.	Uji Terpenoid	Atas coklat, bawah kemerahan	+	

Medan, 14 Januari 2020

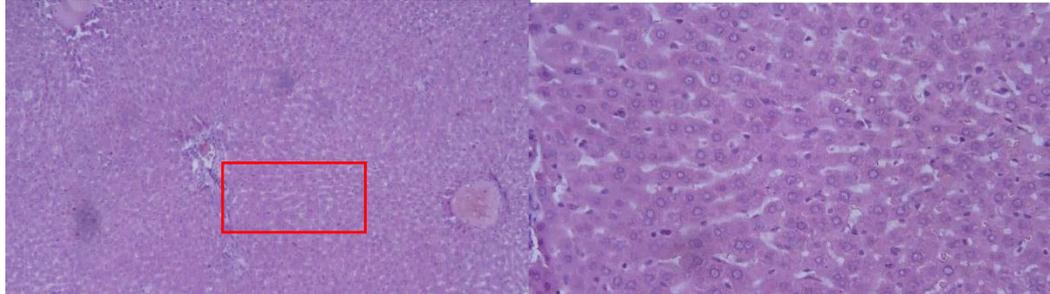
Mengetahui,  
Kepala Bagian Biokimia,

(dr. Isra Thristy, M.Biomed)

Pelaksana,

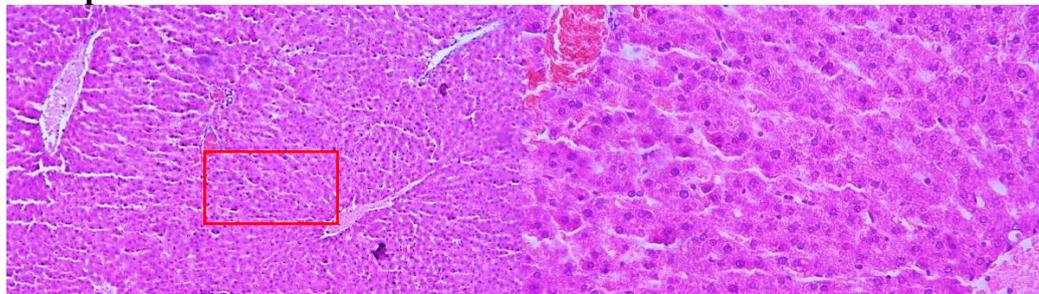
(Putri Jumairah, S.Si)

## Lampiran 5 : Gambaran Histopatologi Hepar

**Kelompok KN**

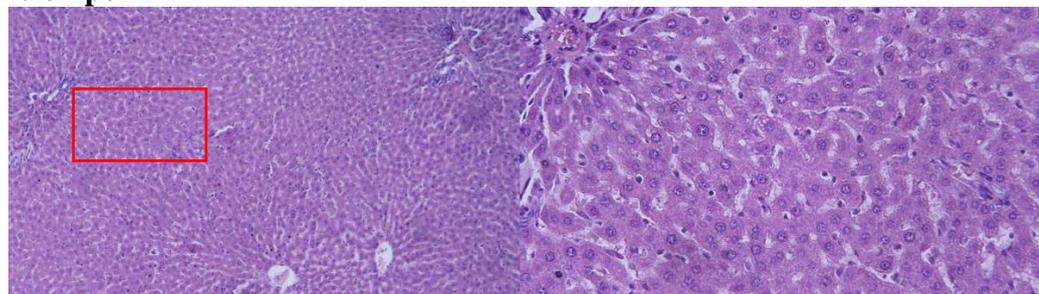
Perbesaran 10x

Perbesaran 40x

**Kelompok KP**

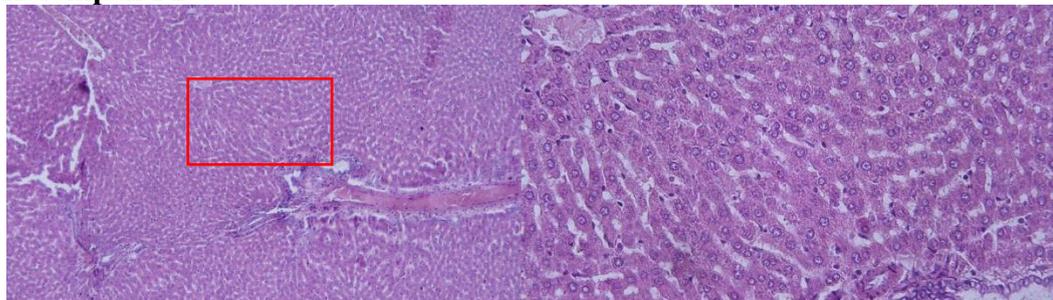
Perbesaran 10x

Perbesaran 40x

**Kelompok P1**

Perbesaran 40x

Perbesaran 40x

**Kelompok P2**

Perbesaran 10x

Perbesaran 40x

## Lampiran 6 : Hasil Uji Statistik

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

	Skoring
Chi-Square	13.717
Df	3
Asymp. Sig.	.003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring KN	6	3.50	21.00
KP	6	9.50	57.00
Total	12		

Test Statistics<sup>b</sup>

	Skoring
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

Ranks

Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring KN	6	5.33	32.00
P1	6	7.67	46.00
Total	12		

(Lanjutan)

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

	Skoring
Mann-Whitney U	11.000
Wilcoxon W	32.000
Z	-1.264
Asymp. Sig. (2-tailed)	.206
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.310

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KN	6	6.17	37.00
	P2	6	6.83	41.00
	Total	12		

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

	Skoring
Mann-Whitney U	16.000
Wilcoxon W	37.000
Z	-.365
Asymp. Sig. (2-tailed)	.715
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.818

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

(Lanjutan)

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KP	6	9.17	55.00
	P1	6	3.83	23.00
	Total	12		

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

	Skoring
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	23.000
Z	-2.677
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.009

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	KP	6	9.33	56.00
	P2	6	3.67	22.00
	Total	12		

(Lanjutan)

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

	Skoring
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	22.000
Z	-2.817
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Skoring	P1	6	7.25	43.50
	P2	6	5.75	34.50
	Total	12		

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

	Skoring
Mann-Whitney U	13.500
Wilcoxon W	34.500
Z	-.782
Asymp. Sig. (2-tailed)	.434
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.485

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok

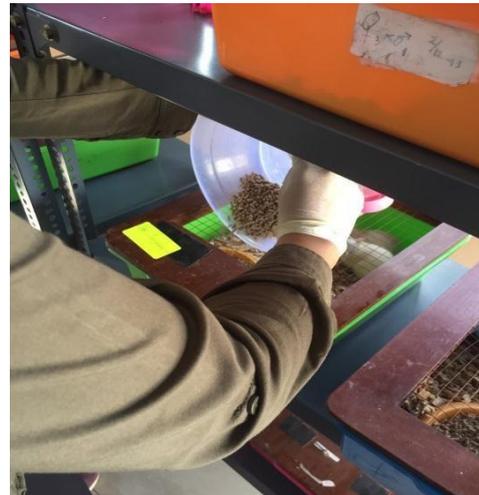
## Lampiran 7: Dokumentasi Penelitian



Ekstrak Jintan Hitam (*Nigella sativa*) dan Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)



Adaptasi hewan coba



Proses pemberian makan hewan coba

(Lanjutan)



Pemberian Ekstaksesuaidosis



Eutanasi padatikus



Nekropsi Jaringan



Mempersiapkan formalin

**PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) DAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

**Chairunna Amalia<sup>1</sup>, Des Suryani<sup>2</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

<sup>3</sup>Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi : Des Suryani  
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

**Abstrak**

**Latar Belakang :** Parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik yang paling sering digunakan, memiliki efek samping terbesar pada hati. Jintan hitam dan temulawak telah diteliti memiliki efek hepatoprotektor, namun belum ada peneliti yang membandingkan efektifitasnya sebagai hepatoprotektor. **Tujuan:** Untuk membandingkan efektifitas pada pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol. **Metode:** Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: kontrol negatif ( aquades), kelompok positif ( parasetamol), kelompok perlakuan 1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB+ parasetamol 500mg/kgbb), dan kelompok perlakuan 2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB+ parasetamol 500mg/kgbb) selama 7 hari, Pada hari ke delapan hewan di matikan dan dilakukan pembuatan sediaan preparat histologi hepar dan diamati dibawah mikroskop , untuk menilai derajat kerusakan hepar tikus antar kelompok , kemudian dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Man Whitney*. **Hasil:** Uji *Kruskal Walis*, menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar seluruh kelompok perlakuan( $p>0.05$ ). Selanjutnya pada uji *post hoc Mann-Whitney* dijumpai perbedaan bermakna antar kelompok KN dan KP, juga pada KP dengan P1 dan P2. **Kesimpulan:** Efektifitas ekstrak jintan hitam dosis 500mg/KgBB sama dengan ekstrak temulawak dosis 500mg/KgBB.

**Kata Kunci:** Ekstrak jintan hitam, Ekstrak temulawak, Hepar, Parasetamol.

**Korespondensi:** Des Suryani, FK UMSU, E-mail: dessuryani@umsu.ac.id

**COMPARISON OF THE EFFECT OF BLACK CUMIN  
EXTRACT ( *Nigella sativa*) AND TEMULAWAK (*Curcuma  
xanthorrhiza*) IN HISTOPATHOLOGY OF RATS HEPAR  
INDUCED BY PARACETAMOL**

**Chairunna Amalia<sup>1</sup>, Des Suryani<sup>2</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, University Muhammadiyah of Sumatra Utara*

<sup>2</sup>*Departement of Histology, University Muhammadiyah of Sumatra Utara*

<sup>3</sup>*Departement of Anatomic Pathology, University Muhammadiyah of Sumatra  
Utara*

*Corresponding Author: Des Suryani  
University Muhammadiyah of Sumatra Utara*

**ABSTRACT**

**Background:** Paracetamol as the most commonly used analgesic and antipyretic has the biggest side effects on the liver. Black cumin and Temulawak have been investigated to have a hepatoprotector effect, but no researchers have compared its effectiveness as a hepatoprotector. **Objective:** To compare the effectiveness of administration of black cumin (*Nigella sativa*) and temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) as a hepatoprotector against the histopathological picture of rat liver induced by paracetamol. **Method:** This study used 24 test animals of Wistar strain male rats divided into 4 groups, namely: negative control (aquades), positive group (paracetamol), treatment group 1 (black cumin extract 500mg / KgBB + paracetamol 500mg / kgbb), and treatment group 2 (temulawak extract 500mg / kgBB + paracetamol 500mg / kgbb) for 7 days, on the eighth day the animals were killed and made preparations for liver histology preparations and observed under a microscope, to assess the degree of liver damage between groups, then analyzed with the Kruskal Wallis test and the Man Whitney test. **Results:** Kruskal Walis test, showed that there were significant differences between all treatment groups ( $p > 0.05$ ). Furthermore, in the Mann-Whitney post hoc test, there were significant differences between the KN and KP groups, also in the KP with P1 and P2. **Conclusion:** The effectiveness of black cumin extract dose of 500mg / KgBB is the same as temulawak extract dose of 500mg / KgBB.

**Keywords:** *Black cumin extract, Temulawak extract, Liver, Paracetamol*

**Correspondence:** Des Suryani, Medicine Faculty Of Muhammadiyah Sumatera Utara, E-mail: [dessuryani@umsu.ac.id](mailto:dessuryani@umsu.ac.id)

## PENDAHULUAN

Parasetamol saat ini merupakan obat paling umum yang digunakan di seluruh dunia, hampir selalu tersedia tanpa resep dokter, juga dapat digunakan di hampir semua usia.<sup>1</sup> Parasetamol merupakan obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), seperti orang dengan asma bronkial, penyakit tukak lambung, hemofilia, orang yang peka terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui, juga disarankan sebagai pengobatan lini pertama nyeri skala sedang yang terkait dengan osteoarthritis maupun pada nyeri otot dan tendon.<sup>2</sup> Dosis terapi parasetamol maksimum yang disarankan adalah 4g/hari pada orang dewasa dan 50–75 mg / kg / hari pada anak-anak. Konsumsi dosis tunggal lebih besar dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg/kg pada anak dianggap berpotensi beracun terhadap hati dan ginjal.<sup>3</sup> Parasetamol dilaporkan memiliki efek samping terbesar pada hati karena parasetamol dimetabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>4</sup> Pemberian parasetamol 500mg/kgBB pada tikus, ditemukan peningkatan enzim hati, yaitu *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda fungsi hati.<sup>5</sup>

Selama beberapa dekade terakhir, kemajuan pemahaman yang signifikan telah dibuat tentang mekanisme pensinyalan intraseluler yang menyebabkan kematian sel

yang diinduksi oleh parasetamol pada hepatosit hewan percobaan dan manusia.<sup>6</sup> Pada tikus, pemberian parasetamol dosis 100-150 mg/kgBB secara intraperitoneal, mengakibatkan sinusoid yang tidak teratur, vakuola sel parenkim, kongesti di vena centralis, dilatasi sinusoid, degenerasi hidrofilik ringan hepatosit, serta terdapat daerah basofilik dengan struktur tidak teratur di sitoplasma hepatosit.<sup>7</sup> Penelitian lain menyatakan pemberian parasetamol 300 mg/kgBB selama 14 hari, mengakibatkan peningkatan *Serum Glutamic Pyruvate* (SGOT), *Serum Glutamate Oksaloasetate Transaminase* (SGPT), *Alkali Phosphatase* (ALP), dan bilirubin, yang menyebabkan kerusakan hati seperti nekrosis dan hilangnya struktur hepatosit, pembengkakan, degenerasi hidropik ringan, apoptosis, binukleasi, infiltrasi sel kuffer, dan perdarahan pada sel sel hati.<sup>8</sup>

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan herbal dengan latar belakang sejarah dan agama dan telah diuji oleh banyak peneliti. Penelitian lebih lanjut mengenai obat-obatan herbal ini telah membuktikan bahwa manfaat ekstrak jintan hitam salah satunya ialah sebagai hepatoprotektor.<sup>8</sup> *Thymoquinone* yang merupakan kandungan utama jintan hitam memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.<sup>9</sup> Kuswah dkk mengatakan pemberian ekstrak jintan hitam 500

mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, secara signifikan mampu mencegah kenaikan enzim hati dan total bilirubin.<sup>10</sup> Peneliti lain juga menemukan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam selama 14 hari dengan dosis 900mg /kgBB pada tikus yang diinduksi parasetamol 800mg/kgBB melalui intraperitoneal, efektif mengurangi efek toksik parasetamol, dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dan menekan peroksidasi lipid dan ROS.<sup>11</sup>

Selain jintan hitam, temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga telah digunakan selama berabad-abad dalam sistem pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa penyakit serupa seperti gangguan hati, dan juga beberapa penyakit lain seperti hepatitis dan diabetes. Temulawak telah banyak dikonsumsi sebagai suplemen makanan dan "jamu" di masyarakat Indonesia. Karenanya, temulawak dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait hati.<sup>12</sup> Manfaat temulawak dapat ditemukan melalui bukti empiris pada Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui pengujian yang telah dilakukan secara *in vitro*, pengujian praklinis kepada binatang dan uji klinis terhadap manusia.<sup>13</sup> Selain itu, dijumpai bahwa temulawak mengandung *curcumin* yang memiliki efek sebagai antioksidan mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa *curcumin* dapat dijadikan alternatif lain sebagai

hepatoprotektor.<sup>14</sup> Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada sel HepG2215 manusia, dijumpai hasil bahwa temulawak memiliki efek anti-virus hepatitis bergantung pada dosis *curcumin* dan ditemukan bahwa pemberian *curcumin* pada dosis tinggi (1000-2000 mg/hari) berefek hepatoprotektor serta tidak menimbulkan efek samping lain yang berbahaya bagi tubuh.<sup>15</sup> Uji praklinis pada tikus yang diberikan temulawak selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB, dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Pada penelitian lain, menyatakan pemberian temulawak 1600mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus.<sup>16</sup> Dengan adanya perbedaan dosis pada hasil praklinis dan klinis ini peneliti mengambil kesimpulan standar dosis yang telah terbukti sebagai hepatoprotektor pada manusia adalah 500 mg/ kgBB.<sup>12</sup> Maka inilah yang dianggap dosis standar temulawak sebagai hepatoprotektor.

Pengaruh hepatoprotektor jintan hitam dan temulawak telah banyak diteliti, namun dari hasil penelusuran literatur yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan *curcuma* sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

## **METODE**

Jenis penelitian ini adalah merupakan rancangan *post test only*

*group* dilakukan pada Oktober 2019 sampai Desember 2019. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium UPHL dan Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Jl. Gedung Arca No.53 Medan. Subjek penelitian yang digunakan adalah tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: kontrol negatif, kelompok positif, kelompok perlakuan 1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB), dan kelompok perlakuan 2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB). Semua kelompok di adaptasi selama 7 hari, lalu kelompok control negatif dhanya diberi aquadets, kelompok positif diinduksi parasetamol dengan dosis 500mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 diberikan ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB ditambah paracetamol 500mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 diberikan ekstrak temulawak 500mg/KgBB ditambah paracetamol 500mg/kgBB dan seluruhnya dilakukan selama 7 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pembuatan sediaan preperat hepar tikus, lalu mengamati dan menilai gambaran histologi hepar tikus berdasarkan penjumlahan kerusakan ini sel yang mengalami degenerasi, nekrosis, dan adanya proliferasi sel kuppfer. Data dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Man Whitney*.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas

Muhammadiyah Sumatera Utara untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 6 ekor tikus setiap kelompok dan 2 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Ada 3 tikus yang mati selama perlakuan, 2 tikus dari KP dan 1 tikus dari KN. Sebanyak 2 tikus tidak diketahui penyebab kematiannya. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa adaptasi dan perlakuan, sedangkan 1 tikus lainnya mati post pemberian perlakuan, diduga ekstrak masuk bukan ke saluran cerna, melainkan masuk ke saluran pernafasan. Hal tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian dikarenakan tikus yang mati merupakan tikus yang sebelumnya telah dicadangkan.

Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak yang telah terdaftar di BPOM. Uji Kualitatif fitokimia terhadap ekstrak temulawak dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

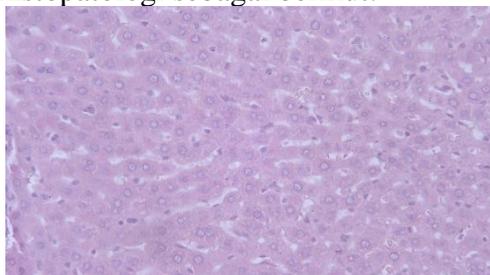
Tabel 4.1 Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Jintan Hitam dan Ekstrak Temulawak Secara Kualitatif

Parameter uji	Pengamatan	Hasil Uji	Metode Pengujian
Jintan Hitam			
Uji Alkaloid	Endapan Coklat	+	Kualitatif
Uji Kuinon	Hitam	-	
Uji Flavonoid	Merah jingga	+	
Uji Steroid	Merah Kecoklatan	-	
Temulawak			
Uji Lapisan	Lapisan	+	Kualitatif

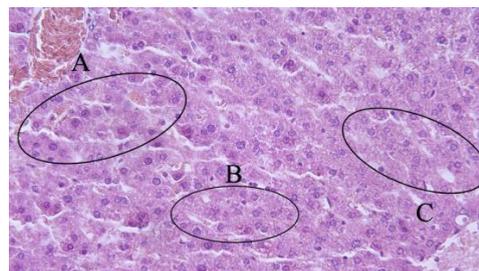
Flavonoid	bawah Coklat	
Uji Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-
Uji Alkaloid	Merah jingga	+
Uji Tanin	Merah kecoklatan	+
Uji Steroid	Coklat	-
Uji Terpenoid	Atas coklat, bawah merah	+

Berdasarkan tabel 4.1 terlihat bahwa jintan hitam mengandung alkaloid dan flavonoid, sedangkan uji quinon yang diharapkan sebagai hepatoprotektor menunjukkan hasil negatif. Pada temulawak dijumpai flavonoid, alkaloid, tannin, dan terpenoid, sedangkan curcumin yang merupakan turunan fenol yang berperan sebagai hepatoprotektor tidak dapat dijumpai dikarenakan keterbatasan alat.

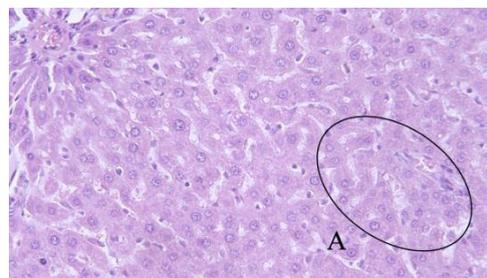
Pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Sumatera Utara menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* dengan perangkat lunak *TrueChrome III* dengan perbesaran 40x., diperoleh gambaran histopatologi sebagai berikut:



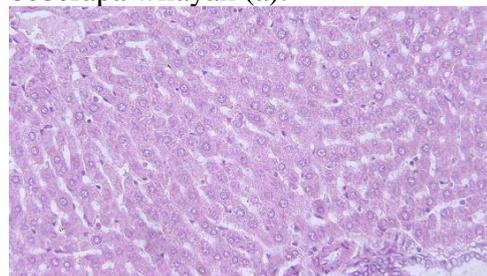
Gambar 1. Gambaran histopatologi kelompok KN dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer



Gambaran 2. Gambaran histopatologi kelompok KP dengan derajat 3, terlihat batas antar sel tidak tegas, dijumpai perdarahan (a), tanda kerusakan sel berupa degenerasi & nekrosis (b), maupun proliferasi sel kuppfer.



Gambar 3 Gambaran histopatologi kelompok P1 dengan derajat 1, terlihat perbaikan berupa berkurangnya jumlah sel yang mengalami degenerasi & nekrosis, maupun proliferasi sel kuppfer, namun masih dijumpai perdarahan di beberapa wilayah (a).



Gambaran 4 histopatologi kelompok P2 dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, hampir tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kuppfer (<25%).)

Tabel 2 Hasil Skoring Histopatologi Hepar Tikus

No	Kelompok			
	KN	KP	P1	P2
1	1	3	2	1
2	0	3	1	0
3	1	2	0	1
4	0	3	2	1
5	1	2	1	2
6	1	3	1	0

Keterangan : KN : Kontrol negatif  
 KP : Kontrol Positif  
 P1 : Perlakuan 1  
 P2 : Perlakuan 2

#### ANALISIS DATA

Pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologi yang diperoleh pada sekitar porta triad pada tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol yang dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi ke ahli patologi anatomi dan dilakukan secara *double blind*.

Tabel 3 Uji Kruskal-Wallis

Kelompok	N	P-Value
KN	6	0,003
KP	6	
P1	6	
P2	6	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis pada Tabel 3, diperoleh nilai  $p = 0,003 < 0,05$ , maka disimpulkan terdapat perbedaan skoring yang signifikan di antara KN, KP, P1 dan P2. Selanjutnya digunakan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk menguji apakah terdapat perbedaan skoring yang signifikan antar 2 kelompok.

Tabel 4 Uji Mann-Whitney

Perbandingan Skoring	P-Value	P	Kemaknaan
KN dan KP	$p = 0.003$	$<0,05$	Signifikan
KN dan P1	$p = 0.206$	$>0,05$	Tidak Signifikan
KN dan P2	$p = 0.715$	$>0,05$	Tidak Signifikan
KP dan P1	$p = 0.007$	$<0,05$	Signifikan
KP dan P2	$p = 0.005$	$<0,05$	Signifikan
P1 dan P2	$p = 0.434$	$>0,05$	Tidak Signifikan

Tabel 4, menunjukkan bahwa terdapat efek pemberian parasetamol terhadap gambaran histopatologi hepar tikus . ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak memiliki efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi parasetamol dengan efektifitas yang sama.

#### PEMBAHASAN

Parasetamol pada penelitian memiliki efek merusak hati karena parasetamol dimetabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>4</sup> Fokus kerusakan pada penelitian ini terlihat pada zona disekitar porta triad, karena supply darah yang memasuki organ hepar terlebih dahulu memasuki daerah ini. Selanjutnya darah akan mengalir melalui sinusoid menuju vena sentralis sesuai dengan konsep asinus hati yang membagi area dari portal ke vena sentralis menjadi tiga zona. Zona 1 paling dekat dengan sumbu pendek dan suplai darah dari penetrasi cabang vena porta dan arteri hepatica. Zona ini sesuai dengan pinggiran lobulus klasik.<sup>17</sup>

Hasil analisis jumlah kerusakan histologi hepar menunjukkan parasetamol merusak hepar, yaitu dijumpai degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, juga proliferasi sel kupffer. Sebagaimana penelitian sebelumnya, dijumpai peningkatan enzim hati, yaitu *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda kerusakan fungsi hati pada pemberian paracetamol dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB pada tikus.<sup>5</sup> Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terjadi kerusakan berupa nekrosis, inflamasi, dan deposit kollagen berlebih pada gambaran histopatologi hepar dengan rerata gambaran histopatologi derajat 3, dibandingkan pada kelompok kontrol (tanpa perlakuan) dengan derajat 0. Selain itu, pada penelitian lain dengan pemberian parasetamol pada tikus, ditemukan pula beberapa indikator kerusakan lain pada hepar tikus percobaan, yaitu perdarahan, nekrosis dan dilatasi sinusoid hepar dengan pemberian paracetamol 50mg/kgBB secara injeksi.<sup>4</sup> Kerusakan hati pada beberapa penelitian yang telah disebutkan sebelumnya terjadi dikarenakan adanya konversi paracetamol menjadi metabolit reaktif, *N-asetil-para-benzo-kuinon-imin* (NAPQI) dihati, yang paling terkait dengan hepatoksisitas parasetamol. Kerusakan seluler yang disebabkan oleh NAPQI menyebabkan penipisan glutathione, dan menyebabkan penumpukan NAPQI dan kehadiran NAPQI dalam jumlah yang berlebihan dapat mengikat protein mitokondria hepatosit sehingga menghasilkan penurunan respirasi

mitokondria, peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria disertai deplesi simpanan ATP, serta melibatkan pembentukan radikal bebas toksik yang diproduksi di mitokondria, sehingga menyebabkan cedera oksidatif mempengaruhi fragmentasi DNA, hal tersebut terhubung langsung ke penghentian sintesis ATP semua modifikasi ini mengarah pada perubahan homeostasis, peningkatan permeabilitas membran sel dengan konsekuensi pembengkakan seluler, *karyolisis*, *vakuolisasi* dan hilangnya elemen seluler (seperti alanine aminotransferase, ALT), yang mewakili beberapa indikator dari nekrosis hepatosit.<sup>18</sup>

Jintan hitam dapat mencegah kerusakan histologi hepar. Hal ini dikarenakan kandungan *Thimoquinone* didalamnya, walaupun secara kualitatif uji quinon pada jintan hitam ini tidak ditemukan, mungkin karena kadarnya yang terlalu sedikit sehingga tidak terdeteksi secara kualitatif, namun perkiraan lain adalah karena adanya flavonoid dan alkaloid yang terdapat pada jintan hitam yang berperan sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.<sup>11</sup> Pada penelitian lain yang juga dilakukan pemberian jintan hitam dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB dengan pemberian melalui oral selama 7 hari, didapatkan bahwa jintan hitam dapat secara signifikan mencegah peningkatan enzim hati dan bilirubin total, penurunan tingkat GSH,<sup>10</sup> hal

ini dikarenakan ekstrak jintan hitam dapat meningkatkan aktivitas antioksidan didalam tubuh dan menekan peroksidasi lipid serta ROS yang merupakan salah satu penyebab kerusakan sel sel hepar.<sup>11</sup>

Ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada penelitian ini melindungi hepar dari efek toksik parasetamol dengan penelitian sebelumnya, dengan metode yang sama dengan hasil dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Penelitian lain menunjukkan perbaikan pada nekrosis berat sel hepatosit di sekitar daerah sentrilobular dan hepatosit binuklear pada area midzone yang agak berbeda dengan penelitian ini, dimana pada penelitian ini kami menemukan regenerasi pertama pada area 1 dari zona asinus hati, yang menandakan adanya regenerasi sel hepatosit baru dengan pemberian 100mg/kgBB ekstrak temulawak terhadap tikus.<sup>20</sup>

Hal itu dikarenakan kandungan *curcumin* pada temulawak memiliki efek sebagai antioksidan yang mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi dengan cara dimediasi oleh superoxide dismutase (SOD) yang merupakan enzim antioksidan yang kemudian akan mengonversi O<sub>2</sub> menjadi produk yang kurang toksik.<sup>15</sup> Kandungan yang sama seperti pada jintan hitam, yaitu flavonoid juga dapat mencegah resiko terjadinya penyakit kronik pada ginjal.<sup>19</sup>

Hasil analisis histologi hepar pada ekstrak jintan hitam menunjukkan tidak ada perbedaan dengan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Hal tersebut menandakan kedua ekstrak tersebut memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Sejauh ini, belum dilakukan penelitian yang membandingkan efektifitas kedua bahan tersebut, namun hanya berfokus kepada pengembangan ekstrak temulawak, maka dari itu, penelitian tentang ekstrak jintan hitam sebagai hepatoprotektor dapat dikembangkan lebih jauh.

### KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

- 1 Efektifitas hepatoprotektor jintan hitam sama dengan temulawak .

### SARAN

1. Perlu dilakukan uji fitokimia pada kedua bahan perlakuan secara kuantitatif.
2. Perlu penelitian lebih lanjut terhadap bahan aktif jintan hitam sebagai hepatoprotektor.
3. Perlu dilakukan penambahan dosis dan waktu penelitian untuk penelitian yang akan datang, agar mencapai hasil proteksi yang maksimal.

### DAFTAR PUSTAKA

- 1 Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education Anaesthesia Critical Care and Pain*. 2014;14(4):153-158.
- 2 Benista MJ, Nowak JZ.

- Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Polish Pharmaceutical Society*. 2014;71(1):11-23.
- 3 Mazaleuskaya LL, Katrin S, Thorn CF, Fitzgerald GA, Altman RB, Klein TE. Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Wolters Kluwer Health*. 2015:416-426.
- 4 Aksun S, Kahyaoglu F, Demirci B, Gokcimen A. The effect of Paracetamol exposure on hepatic and renal tissues during statin usage. *Turkish Journal Biochemistry*. 2019;44(1):113-120.
- 5 Tung BT, Hai NT, Son PK. Hepatoprotective effect of phytosome curcumin against paracetamol induced liver toxicity in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011:1-13.
- 6 Ramachandran A, Jaeschke H. Invited review acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*. 2018;18:19-30.
- 7 Atac MS, Sezen SC, Bilge M, Isisk B, Arslan M, Comu FM, Kavutcu M, *et al.* Effect of acetaminofen versus lornoxicam administration on oxidative stress in rat hepatic and renal tissues. *Medical Science and Discovery*. 2015.
- 8 Adam GO, Rahman M, Lee S, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016:1-7.
- 9 Afdin RR, Quzwain F. Efek hepatoprotektor ekstrak jintan hitam (nigella sativa) terhadap kerusakan hepar tikus putih (rattus norvegicus) jantan galur sparague dawley yang diinduksi etanol. *Jambi Medical Journal*. 2018: 6(1), 36-44
- 10 D K. Kushwah D, Salman MT, Singh P, Verma VK, Ahmad A. Protective effect of ethanolic extract of nigella sativa seed in paracetamol induced acute hepatotoxicity in vivo. *Pakistan Journal of Biological Science*. 2014.
- 11 Adam GO, Rahman MM, Lee S, *et al.* Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016;9(3):221-227.
- 12 Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized curcuma xanthorrhiza rhizome in carbon tetrachloride-induced hepatic damaged rats. *Scientific World Journal*. 2014.
- 13 Rosidi A, Khomsan Ali, Budi S, Hadi R, *et al.* Potensi temulawak (curcuma xanthorrhiza roxb) sebagai antioksidan. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*. 2014
- 14 Herlianto B, Mustika S,

- Pratomo B, Achmad H. Hepatoprotector in chronic hepatitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy* 2014;15(3):157-160.
- Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. *Jurnal Majority* . 2014;3:52-56.
- Klarissa C. Uji efek pemberian ekstrak temulawak (*curcuma xanthorrhiza roxb.*) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2016.
- Jevas O. Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*. 2017;(October).
- Ellis H. *Anatomy of the liver*. Elsevier Ltd. 2011;29(12):589-592.
- Eroschenko VP. *Atlas Histology Difiore Dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta: EGC. 2010.
- Ross, Michael H, Gordon I Kaye, Pawlina W. *Histology a text and atlas*. North American: Lippincott Williams & Wilkins.2010.