

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% STROBERI
(*Fragaria x annanassa Duchesne*) TERHADAP KERUSAKAN
MORFOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran**

Oleh:

SEPTIAN WIDIANTO

J 500 130 037

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2017

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% STROBERI
(*Fragaria x annanassa Duchesne*) TERHADAP KERUSAKAN
MORFOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

SEPTIAN WIDIANTO

J 500 130 037

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Pembimbing
Utama



Dr. Devi Usdiana Rosvidah, M.Sc.

NIK. 1242

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% STROBERI
(*Fragaria x annanassa Duchesne*) TERHADAP KERUSAKAN
MORFOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK

OLEH:

SEPTIAN WIDIANTO

J 500 130 037

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Pada hari Kamis, 02 Februari 2017

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Dewan Penguji:

1. Dr. Retno Sintowati, M.Sc.


(Ketua Dewan Penguji)

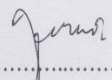
2. Dr. Yuni Prastyo Kurniati, Sp.PA, MM.Kes.

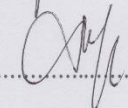
(Anggota I Dewan Penguji)

3. Dr. Devi Usdiana Rosyidah, M.Sc.

(Anggota II Dewan Penguji)



(.....)


(.....)


(.....)



Dekan,


DR. Dr. E.M. Sutrisna, M.Kes
NIK. 909

PERNYATAAN

Dengan ini penulis menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi manapun. Sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, yang tertulis dalam naskah ini kecuali disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya diatas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 02 Februari 2017

Penulis



SEPTIAN WIDIANTO

J 500 130 037

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL 70% STROBERI
(*Fragaria x annanassa Duchesne*) TERHADAP KERUSAKAN
MORFOLOGI HEPAR MENCIT (*Mus musculus*) YANG
DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK**

Abstrak

Buah Stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) memiliki kandungan berbagai macam antioksidan, yaitu : flavonoid, asam ellagic, antosianin, dan vitamin C. Antioksidan diduga mempunyai efek untuk melindungi hepar dari kerusakan sel akibat stres oksidatif. Penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa*) dalam mengurangi kerusakan histologis inti hepatosit mencit akibat pemberian parasetamol. Penelitian ini bersifat *experimental laboratorium* dengan metode *Post Test Only With Control Group Design*. Hewan uji yang digunakan adalah 30 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan galur *Swiss Webster* berumur 2-3 bulan dengan berat badan 20-30 gram yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu Kelompok Kontrol Positif diberikan aquades , Kelompok Kontrol Negatif diberikan parasetamol 5,07 mg/20 grBB, Kelompok Perlakuan I (0,5 mg/20 grBB mencit), Kelompok Perlakuan II (1,0 mg/20 grBB), dan Kelompok Perlakuan III (2,0 mg/20 grBB). Kerusakan sel hepar diukur dengan cara menghitung jumlah sel yang mengalami kerusakan yang berfokus terhadap nekrosis. Data dianalisis dengan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Post Hoc Mann Whitney*. Ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) dosis 0,5 mg/ grBB, 1,0 mg/ grBB, dan 2,0 mg/ grBB terbukti sudah memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan morfologi sel hepar mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

Kata Kunci : *Fragaria x annanassa Duchesne*, Parasetamol, Nekrosis Sel Hepar, Mencit

Abstract

Strawberries (Fragaria x annanassa Duchesne) contains a wide variety of antioxidants, namely: flavonoids, ellagic acid, anthocyanins and vitamin C. Antioxidants are thought to have the effect to protect the liver from damage caused by oxidative stress. For this study to determine the effect of 70% ethanol extract of strawberry (Fragaria x annanassa) in reducing core histological damage due to mice hepatocyte mberian paracetamol. This research is an experimental laboratory methods With Post Test Only Control Group Design. Test animals used were 30 male mice (Mus musculus) strain male Swiss Webster 2-3 months old weighing 20-30 grams were divided into 5 groups: control group was given distilled Positive, Negative Control group was given 5.07 mg paracetamol / 20 grBB, treatment Group I (0.5 mg / 20 grBB mice), treatment Group II (1.0 mg / 20 grBB), and Group III treatment (2.0 mg / 20 grBB). Damage to liver cells was measured by counting the number of damaged cells that focuses on necrosis. Data were analyzed with the Kruskal-Wallis and Mann Whitney Post Hoc test. 70% ethanol extract of

strawberry (Fragaria x annanassa Duchesne) dose of 0.5 mg / grBB, 1.0 mg / grBB, and 2.0 mg / grBB proven already provide a protective effect on liver cells of mice morphological damage due to toxic doses of paracetamol

Keywords: *Fragaria x annanassa Duchesne, Paracetamol, necrosis of liver cells, Mice.*

1. PENDAHULUAN

Hati merupakan salah satu organ yang rentan mengalami gangguan. Gangguan ini biasanya disebabkan oleh gangguan sistem metabolisme, zat-zat toksik, infeksi mikroba, gangguan sirkulasi dan neoplasma. Penyakit yang sering terjadi pada hati adalah infeksi virus hepatitis (A, B, C, D dan E), sirosis hati, akibat konsumsi alkohol, perlemakan hati yang tidak disebabkan oleh konsumsi alkohol, dan karsinoma sel hati (Kumar, *et al.*, 2013). Penyakit hepatitis merupakan penyakit yang paling sering di jumpai di dunia (WHO, 2016).

Hepatitis adalah peradangan pada sel hati yang disebabkan oleh infeksi (virus, bakteri, parasit), konsumsi alkohol, lemak yang berlebihan, penyakit autoimun dan intoksifikasi obat (Kumar, *et al.*, 2013). Penyakit yang diakibatkan karena intoksikasi obat salah satunya serosis hati dimulai dengan adanya proses peradangan yang dapat mengakibatkan kematian sel (nekrosis) hati yang luas, pembentukan jaringan ikat (fibrosis), dan memiliki upaya regenerasi nodul.

Dan prevalensi hepatitis di Indonesia pada tahun 2013 (1,2 %) dua kali lebih tinggi dibandingkan tahun 2007, prevalensi tertinggi di Indonesia yang terserang hepatitis adalah Nusa Tenggara Timur (4,3%), Papua (2,9%), Sulawesi Selatan (2,5%), Sulawesi Tengah (2,3%), dan Maluku (2,3%). Di Jawa Tengah sendiri memiliki prevalensi penyakit hepatitis sebesar (1%) (RISKESDAS, 2013). Laporan dari rumah sakit umum pemerintah di Indonesia, prevalensi rata-rata sirosis hati adalah 3,5% diseluruh Indonesia yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam, yang memiliki angka yang cukup tinggi mencapai 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat. Perbandingan pria dan wanita adalah 2,1 : 1 dan insidensi paling banyak pada usia 44 tahun (PPHI, 2013). Dari data diatas menunjukkan bahwa sirosis adalah stadium lanjutan dari hepatitis yang paling sering terjadi adalah hepatitis B dan C yang memiliki riwayat kematian pada pasien yang paling tinggi di antara yang lain,

diperkirakan terdapat 28 juta penduduk Indonesia yang terinfeksi (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Ada 2 macam kematian sel adalah nekrosis sel yang menunjukkan mumifikasi dan kurang terwarnai umumnya diakibatkan iskemik/ hipoksia sedangkan kematian sel bersifat toksik atau diperantarai sistem imun terjadi melalui apoptosis yang hepatosit akan mengalami piknotik, ciut, eosinofilik (Kumar, *et al.*, 2013). Nekrosis hati sendiri dapat terjadi karena pemberian asetaminofen atau parasetamol dosis toksik (Kumar, *et al.*, 2013).

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang telah bertahun-tahun digunakan. Pengetahuan masyarakat mengenai bahaya mengkonsumsi obat masih sangat kurang, terutama bila digunakan dalam dosis berlebih dengan kandungan toksisitas obat yang tinggi. Seperti penggunaan dosis tunggal yang besar, dapat menimbulkan kerusakan hati, karena dosis harian 6-10 gram sudah dapat merusak hati secara fatal. Hal ini terjadi karena terbentuknya metabolit toksik didalam hepar, sehingga parasetamol dapat meningkatkan insidensi terjadinya pengikatan pada molekul-molekul makro lainnya dari hepatosit hingga mengakibatkan kerusakan yang irreversible hingga kematian (Herwana, *et al.*, 2011); (Manatar, *et al.*, 2013); (Neal M. J, 2006); (Tjay, T.H. & Rahardja, K., 2002).

Fitofarmaka atau tanaman herbal merupakan obat dari bahan alam terutama dari alam nabati, yang khasiatnya jelas dan terbuat dari bahan baku, baik berupa simplisia atau sediaan galenik yang telah memenuhi persyaratan minimal, sehingga terjamin keseragaman komponen aktif, keamanan dan kegunaannya (Dewoto, 2007).

Stroberi (*Fragaria x annanassa*) atau stroberi kebun merupakan buah yang dibudidayakan di seluruh dunia karena aromanya, warna, serta manisnya yang khas (Seeram, 2006). Kandungan buah stroberi itu sendiri dari senyawa bioaktif dalam golongan buah beri seperti *hydrolyzable tannins*, *anthocyanins*, *flavonols*, dan *hydroxinnamic acid derivatives* yang dapat memberi efek anti kanker melalui mekanisme yang kompleks dan efek antioksidan sebagai pengikat radikal bebas yang berfungsi sebagai pelindung dari kerusakan DNA juga sebagai penghambat agen antibakteri, pengatur enzim metabolisme xenobiotic daya anti karsinogenik,

anti mutagenik, modulasi inti reseptor, ekspresi gen pada jalur sinyal subseluler akan proliferasi, angiogenesis dan apoptosis. Agen flavonols dalam stroberi sebagian mengandung katekin yang bermanfaat sebagai desinfeksi, antiseptik, bakteriostatik, dan bakterisid. (Khairuzzaman, 2009). Asam ellagic pada tumbuhan berada dalam bentuk elligitanin memiliki kandungan asam ellagic dalam buah stroberi berkisar antara 0,43 – 4,64 mg per gram berat kering (Hannum, 2004) Tanaman stroberi sebelumnya pernah dilakukan penelitian mengenai “efeknya terhadap kerusakan histologi hepatosit akibat pemberian asetaminofen dalam bentuk jus” (Recsanti, 2009) Hati sebagai organ pemetabolisme yang kemungkinan sering terkena efek toksik. Parasetamol adalah antipiretik yang umum dipakai masyarakat awam secara bebas. Penggunaan parasetamol secara masif dan jika berlebihan akan berefek pada kerusakan sel hepar. Buah stroberi memiliki senyawa aktif antioksidan yang berfungsi melindungi kerusakan sel.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin lebih mengetahui kandungan spesifik dalam stroberi yang dapat melindungi hepar dengan pemberian ekstrak stroberi dalam melindungi hepatosit mencit dari radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis sub toksik pada mencit.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat *experimental laboratorium* dengan rancangan penelitian *Post Test Only With Control Group Design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta pada bulan November 2016. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah buah stroberi (*Fragaria x annananssa Duchesne*). Obyek penelitian yaitu mencit jantan galur *Swiss Webster* yang dipilih secara *purposive sampling* dengan syarat usia kurang lebih 2-3 bulan dengan berat badan kira-kira 20-30 gram. Mencit dipilih secara *simple random*. Penentuan besar sampel setiap kelompok ditentukan berdasarkan rumus perhitungan *Federer* yang diperoleh hasil minimal 5 ekor mencit perkelompok (5 kelompok). Sehingga jumlah keseluruhan sampel yang akan digunakan sebanyak 30 ekor mencit jantan. Dalam penelitian 5 kelompok tersebut diberikan perlakuan yaitu kelompok kontrol positif diberikan aquades,

kelompok kontrol negatif diberikan parasetamol 5,07 mg/20 grBB, kelompok perlakuan I (0,5 mg/20 grBB mencit), kelompok perlakuan II (1,0 mg/20 grBB), dan kelompok perlakuan III (2,0 mg/20 grBB). Identifikasi variabel terdiri dari variabel bebas: dosis ekstrak buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) (skala rasio), variabel terikat: kerusakan morfologi hepar mencit (skala rasio). Alat yang digunakan : Alat pengaduk, alat timbang, kandang hewan uji, *minor surgery* (*scalpel*, pinset, gunting, jarum, meja lilin), kertas saring, cawan penguap, kertas label, *sput* injeksi, *spidol*, penggaris, *Logbook* dan alat tulis. Bahan yang digunakan : bahan utama berupa ekstrak buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) makanan dan minuman hewan uji (pelet dan air putih), parasetamol, akuades.

Cara Kerja :

Langkah 1: Dosis LD-50 untuk mencit secara peroral yang telah diketahui adalah 338 mg/kgBB atau 6,76 mg/20 gram kgBB (Wishart & Knox, 2006). Dosis yang digunakan adalah $338 \text{ mg/kgBB} \times \frac{3}{4} = 253,5 \text{ mg/kgBB} = 5,07 \text{ mg/kgBB}$ mencit. Parasetamol 500 ml dilarutkan dalam 9,86 ml akuades, sehingga dalam 0,1 ml akuades mengandung 5,07 mg parasetamol.

$$\frac{500 \text{ mg}}{x} = \frac{5,07 \text{ mg}}{0,1 \text{ ml}}$$
$$x = 9,86 \text{ ml}$$

Langkah 2: Pembagian kelompok dan perlakuan pada hewan coba. Pertama mencit dibagi secara acak dalam 5 kelompok, masing-masing keompok terdiri dari 6 ekor mencit: kelompok I sebagai kontrol positif (aquades), kelompok II kontrol negatif (parasetamol), kelompok perlakuan I (dosis ekstrak buah stroberi 0,5 mg/20 grBB mencit), kelompok perlakuan II (dosis ekstrak buah stroberi 1,0 mg/20 grBB), dan kelompok perlakuan III (dosis ekstrak buah stroberi 2,0 mg/20 grBB).

Langkah 3:

Ekstrak etanol buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) yang disiapkan dengan metode maserasi. Dengan langkah sebagai berikut: Stroberi dijemur di bawah sinar matahari selama 7 hari. Kemudian stroberi dihaluskan hingga berubah

bentuk menjadi serbuk. Ekstraksi dilakukan pada suhu ruang. Setiap Ekstraksi dilakukan pada suhu ruang. Setiap 240 gram stroberi yang telah dihaluskan direndam dalam 2 liter etanol 70%, diaduk setiap 18 jam menggunakan pengaduk kaca yang steril. Ekstrak akhir disaring dengan kertas penyaring. Filtrat yang didapatkan dipekatkan /disuling di dalam vakum evaporator berputar pada suhu 40 °C dan dan disimpan pada suhu 4 °C untuk penggunaan lebih lanjut. (Vergara-Castañeda, *et al.*, 2010)

Langkah 4:

a. Metode perlukaan

Mencit yang telah memenuhi kriteria diadaptasikan selama 7 hari di laboratorium farmakologi. Setelah diadaptasi, keesokan harinya dilakukan penimbangan untuk menentukan dosis, penimbangan dan dilakukan pembagian kelompok secara random menjadi 5 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor. Kemudian kelompok positif (aquades), kelompok negatif (parasetamol), kelompok perlakuan I, II, dan III diberi ekstrak buah stroberi sesuai dosis yang telah ditentukan. Perlakuan selama 14 hari dan parasetamol diberikan pada hari ke-12, 13, dan 14.

b. Metode pembedahan

Setelah ekor mencit diberi perlukaan selama 14 hari. Semua hewan percobaan dikorbankan dengan dislokasi vertebra cervicalis kemudian organ hepar bagian dekstra diambil dan dimasukkan kedalam *buffer* formalin hingga organ hepar tercelup seluruhnya. Preparat histologi dengan metode blok parafin dengan pengecatan HE. Perhitungan skor menggunakan metode semi kuantitatif.

Selanjutnya, Penilaian setiap slide dilakukan sebanyak 10x/lapang pandang besar (100X) secara acak/random. Kemudian dilakukan rerata hasil perkelompok. Hasil positif adalah jika rerata fokus nekrosis lebih dari nol dari 10 lapang pandang besar (LPB). Sedangkan hasil negatif jika rerata fokus nekrosis sama dengan nol dari 10 lapang pandang besar.

Langkah 5: Rata-rata skor dari masing-masing kelompok dibandingkan dengan uji *Kruskal-Wallis* dan jika terdapat perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Mann-Whitney*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 HASIL

Determinasi tanaman dilakukan untuk identifikasi tanaman sehingga menghindari kesalahan dalam pengambilan tanaman. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan (FKIP) Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Hasil determinasi tanaman stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) adalah sebagai berikut :

1b, 2b, 3b, 4b, 12b, 13b, 14b, 17b, 18b, 19b, 20b, 21b, 22b, 23b, 24b, 25b, 26b, 27a, 28b, 29b, 30b, 31a, 32b, 74a, 75b, 76a, 77b, 104b, 106b, 107b, 186b, 287b, 288b, 289a, 290b, 291b, 297b, → Familia : Rosaceae

1b, 2b, 3a, 4b, 9a, 10b, → Genus : *Fragaria*

1b, 3b, → Spesies : *Fragaria x annanassa Duchesne*.

Hasil Pengukuran Proteksi Hepar Mencit

Tabel 1. Data Hasil Perhitungan Rerata Pengamatan Proteksi Hepar Dalam 10 Lapang Pandang Masing-Masing Kelompok

Kelompok Perlakuan	Median Proteksi Hepar
Kelompok Positif	2,00
Kelompok Negatif	0,50
Dosis Ekstrak 1	2,00
Dosis Ekstrak 2	2,00
Dosis Ekstrak 3	2,00

Sumber : Data Primer, 2016

Hasil Analisis Statistik

1. Hasil Uji Distribusi Data

Uji distribusi data menggunakan Uji *Saphiro-Wilk*, uji tersebut digunakan untuk mengetahui distribusi data kelompok yang kurang dari 50 sampel. Hasil analisis *Saphiro-Wilk* didapatkan nilai $p=0,295$ ($p>0,05$). Maka disimpulkan bahwa data berdistribusi normal.

2. Hasil Uji *Test of Homogeneity of Varians*

Uji homogenitas varian dilakukan dengan menggunakan uji statistik *Levene Test of Varians*. Hasil dari uji ini didapatkan nilai $p=0,000$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan data adalah tidak homogen. Selanjutnya dilakukan transformasi data salah satunya dengan menggunakan \log_{10} namun data yang didapatkan memiliki nilai $p = 0,000$.

3. Hasil Uji *Kruskal-Wallis*

Uji *Kruskal-Wallis* merupakan uji non parametrik yang digunakan apabila data lebih dari dua kelompok tidak berpasangan yang berdistribusi tidak normal. Jika nilai $p < 0,05$ maka artinya paling tidak terdapat perbedaan antara dua kelompok. Hasil analisis data uji *Kruskal-Wallis* pada penelitian yang telah dilakukan menunjukkan nilai $p = 0,000$ dengan demikian dapat disimpulkan memiliki perbedaan minimal antara dua kelompok.

4. Hasil Uji Post Hoc *Mann-Whitney*

Tabel 2. Data Hasil Uji Statistik *Mann Whitney*

Kelompok	Nilai p	Keterangan
I-II	0,000	Beda Signifikan
I-III	1,000	Berbeda Tidak Signifikan
I-IV	1,000	Berbeda Tidak Signifikan
I-V	1,000	Berbeda Tidak Signifikan
II-III	0,000	Beda Signifikan
II-IV	0,000	Beda Signifikan
II-V	0,000	Beda Signifikan
III-IV	1,000	Berbeda Tidak Signifikan
III-V	1,000	Berbeda Tidak Signifikan
IV-V	1,000	Berbeda Tidak Signifikan

Sumber: Data Primer (2016)

3.2 PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) terhadap morfologi hepar mencit yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Perbandingan gambaran fokus nekrosis hepar tiap kelompok percobaan dapat dilihat pada bagian lampiran. Pada kelompok kontrol positif (Aquadex) gambaran fokus nekrosis hepar $< 1/3$ bagian lapang pandang sehingga diberikan skor 2 atau tidak terjadi kerusakan. Gambaran

fokus nekrosis ditemukan nekrosis disetiap lapang pandang tampak kerusakan yang paling berat pada kelompok perlakuan kontrol negatif (Parasetamol) karena ditemukan fokus nekrosis $>1/2$ bagian lapang pandang dan diberikan skor 0 dibandingkan kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan I, II, dan III. Hal ini yang menunjukkan kerusakan sel menuju kearah kematian sel. Nekrosis sel di daerah sentrolobuler ini terutama pada kelompok kontrol negatif sangat mungkin disebabkan oleh reaksi metabolisme parasetamol secara langsung lewat dosis toksik dan juga melalui metabolit reaktif dari hasil metabolisme parasetamol. Pada kelompok perlakuan I dosis ekstrak 0,5 mg/20 grBB, gambaran histologis hepatosit mencit sedikit teratur dan gambaran fokus nekrosis $< 1/3$ bagian lapang pandang terlihat jelas pada pemeriksaan mikroskop serta diberi skor 2, karena lebih sedikit dibanding kelompok kontrol negatif. Dan pada pemberian sudah memberikan efek perlindungan pada hepar mencit dilihat dari berkurangnya nekrosis tiap lapang pandang. Pada kelompok perlakuan II dengan dosis ekstrak 1,0 mg/20 grBB memberikan efek perlindungan seperti kelompok perlakuan I, dengan gambaran fokus nekrosis $< 1/3$ bagian lapang pandang sebanyak 10 lapang pandang dan diberikan skor 2. Pada kelompok perlakuan III dengan dosis ekstrak 2,0 mg/20 grBB sama seperti perlakuan I dan II yang pada pemeriksaan mikroskop ditemukan fokus nekrosis masih dalam jumlah yang normal $<1/3$ bagian lapang pandang sehingga mendekati keadaan hepar hewan uji mirip dengan kelompok kontrol positif.

Syarat melakukan analisis data menggunakan uji statistik *One Way Anova* didapatkan distribusi data normal dan varian data homogen. Jadi, sebelum dilakukan uji *One Way Anova* harus dilakukan uji normalitas data (*Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas (uji *Test of homogeneity of Variance*). Hasil yang didapatkan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, diperoleh nilai $p = 0,295$ ($p > 0,005$), dengan demikian dapat disimpulkan distribusi atau sebaran data normal, dan hasil yang diperoleh dari analisis data menggunakan uji *Test of Homogeneity of Variance* pada penelitian yang dilakukan diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p > 0,005$), dengan demikian dapat ditarik kesimpulan varian data tidak normal.

Uji *One Way Anova* tidak dapat digunakan karena data tidak terdistribusi normal, maka dapat dilanjutkan menggunakan uji analisis data non parametrik menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$) dengan demikian data yang disimpulkan H_0 ditolak dan H_1 diterima, bahwa pemberian ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) memiliki efek proteksi morfologi hepar mencit jantan galus *Swiss* yang diinduksi parasetamol dosis toksik.

Uji *Mann Whitney* dilakukan untuk menguji suatu data dapat dikatakan signifikan dari perbedaan antara rata-rata tiap kelompok perlakuan. Kelompok I-II, II-III, II-IV, II-V memiliki nilai $p < 0,05$ (berbeda signifikan), yaitu terdapat perbedaan jumlah fokus nekrosis yang signifikan antar pasangan kelompok. Pada kelompok I-III, I-IV, I-V, III-IV, III-V, IV-V memiliki nilai $p > 0,05$ (tidak berbeda signifikan), yang artinya terdapat perbedaan jumlah nekrosis yang tidak signifikan antara pasangan kelompok.

Parasetamol yang diberikan pada kelompok kontrol positif, termasuk salah satu golongan *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Parasetamol digunakan sebagai terapi lini pertama untuk demam dan nyeri, memiliki efek analgesik dengan menghambat COX-1 dan COX-2 yang dimediasi oleh produksi prostaglandin. Fungsi enzim COX-2 adalah memproduksi mediator-mediator inflamasi dan nyeri yang menghasilkan reaksi inflamasi/nyeri. Efek samping paling sering ditimbulkan adalah hepatotoksik yang dikarenakan penggunaan dalam sehari lebih dari dosis maksimal (4 gram pada dewasa >50 kg berat badan) atau ketika kadarnya di dalam plasma mencapai 150 mg/L atau sekitar 7,5-10 gram parasetamol dalam sekali pemberian. Apabila terjadi *overdosis* parasetamol gejala yang timbul, seperti mual, muntah, anoreksia, pucat, nyeri abdomen yang timbul dalam 24 jam. (Wilmana & Gan, 2011).

Buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) telah diketahui memiliki efek antioksidan, kandungan-kandungan fitokimia dari buah stroberi berperan dalam aktifitas antioksidan dan dapat menghambat terjadinya stress oksidatif,

antara lain : asam ellagic dan vitamin C yang ada dalam buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) memiliki efek antioksidan fungsi untuk mengikat radikal bebas yang dapat merusak sel hepar dan dapat memberi efek anti kanker. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak stroberi dapat mengurangi kerusakan sel hepar akibat induksi parasetamol dosis toksik karena stroberi juga memiliki mengandung tannin, antosianin, flavonoid (Kamau, 2007; Khairuzzaman, 2009; Hannum, 2004; Seeram, *et al.*, 2006).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Recsanti *et al.* (2009) menunjukkan bahwa pemberian jus stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) memberikan efek proteksi pada hewan uji. Dilaporkan bahwa kelompok dosis jus stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) 0,5 ml setara dengan 624 mg/20 grBB dapat memberikan efek perlindungan yang mendekati kearah normal. Namun kekurangan dalam penelitian ini hanya menggunakan satu kelompok perlakuan dengan dosis (0,5 mg/20 grBB).

Penelitian pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) pada mencit jantan galur *Swiss* yang diinduksi parasetamol dosis toksik yang telah dilakukan, kerusakan sel hepar atau jumlah nekrosis paling banyak terdapat pada kelompok kontrol negatif (Parasetamol) dibandingkan kelompok kontrol positif (Aquadex), kelompok perlakuan I (dosis ekstrak 0,5 mg/20 grBB), II (dosis ekstrak 1,0 mg/20 grBB), dan III (dosis ekstrak 2,0 mg/20 grBB). Perbaikan sel hepar mulai dapat dilihat dengan pemberian pada kelompok perlakuan I dengan dosis ekstrak 0,5 mg/20 grBB dengan jumlah nekrosis tiap masing-masing lapang pandang besar hanya ditemukan nekrosis < 1/3 LPB atau memiliki skor 2. Dan pada kelompok perlakuan II (dosis ekstrak 1,0 mg/20 grBB), dan III (dosis ekstrak 2,0 mg/20 grBB) juga menunjukkan hasil yang sama nekrosis tiap lapang pandang besar <1/3 LPB dengan skor 2.

Pada slide hepar dengan pemberian ekstrak stroberi didapatkan *glycogenated cell* yaitu sel dengan inti yang jelas dengan lebih padat dari membran sel biasanya. Bentuk sel ini terlihat jelas pada inti sel dimana terdapat glikogen

sebagai vakuola besar yang menjorok ke dalam inti yang merupakan tanda dari proses regenerasi sel (Geller & Petrovic, 2004).

Hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Daya regenerasi hepar setelah mengalami trauma atau mendapat zat-zat toksik sangat tinggi. Kehilangan jaringan hepar akibat kerja zat-zat toksik atau pembedahan memacu suatu mekanisme dimana sel-sel hepar mulai membelah dan hal ini terus berlangsung sampai perbaikan massa jaringan semula tercapai (Guyton & Hall, 2008); (Lindseth, 2006).

Proses regenerasi hati yang berasal dari hepatosit matur dan sel progenitor hati (sel oval). Regenerasi yang berasal dari hepatosit matur berlangsung jauh lebih cepat dibandingkan regenerasi oleh sel oval. Sel hepatosit matur berperan dalam regenerasi hati pasca hepatektomi parsial. Semua kelas hepatosit, termasuk diploid, tetraploid, dan sel oktaploid turut dalam regenerasi tersebut, baik melalui mitosis sel mononuclear atau melalui sitokinesis hepatosit binuklear atau tetranuklear, setelah sintesis DNA di semua nukleus. Sel oval akan berperan menggantikan hepatosit matur ketika proliferasi hepatosit matur diinhibisi oleh zat toksik tertentu atau jejas fisik. (Feldman M, *et al.*, 2010)

Setelah jejas, sinyal awal untuk replikasi hepatosit berasal dari sel nonparenkimal, yaitu sel kupffer dan sel endotel sinusoid hati yang akan memproduksi TNF- α dan IL-6 setelah distimulasi oleh lipopolisakarida (LPS) dan sitokin turunan usus halus yang dialirkan melalui vena porta. Faktor pertumbuhan yang penting dalam proses regenerasi hati, seperti *hepatocyte growth factor* (HGF), dilepas dari simpanannya di matriks hati dan disekresikan oleh sel stelata hati (HSCs), sedangkan *epidermal growth factor* disekresikan ke darah portal oleh sel epitel usus halus proksimal dan kelenjar saliva. Proses regenerasi tersebut dibantu oleh faktor lainnya seperti triiodothyronine (T3), insulin, dan norepinephrine yang penting dalam proses regenerasi hati. (Michalopoulos GK, 2007)

Proses regenerasi hati didahului oleh sel parenkimal hati, yaitu sel hepatosit. Replikasi sel hepatosit mulai terlihat di zona dekat area vena porta hepatosit yang

baru berproliferasi membentuk kumpulan sel. Replikasi hepatosit akan menyebar ke zona lain diikuti replikasi sel nonparenkimal yang terjadi sekitar 24-72 jam setelah replikasi hepatosit. Sel endotel yang beregenerasi kemudian memasuki kumpulan sel hepatosit yang telah bereplikasi terlebih dahulu lalu mengembalikan hati seperti semula. (Feldman M, *et al.*, 2010)

Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) memiliki efek proteksi pada hepar mencit, dilihat dari jumlah nekrosis hepar pada pemeriksaan dibandingkan kelompok kontrol negatif yang diberikan parasetamol tanpa diberikan ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*).

4. PENUTUP

Berdasarkan hasil analisis statistic dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) dosis (0,5 mg/20 grBB, 1,0 mg/20 grBB, dan 2,0 mg/20 grBB) sudah memberikan efek pengurangan kerusakan fokus-fokus nekrosis sel-sel hepar akibat induksi parasetamol dosis toksik dibandingkan dengan kontrol negatif pada mencit jantan galur *Swiss Webster*. Selain itu, perlu dilakukan penelitian histopatologi lebih spesifik digunakan pada organ solid (hepar, ginjal, pankreas, dll) daripada pada organ mesenkim (kulit, otot, dll). Penelitian Histopatologi lebih baik menggunakan metode kualitatif agar data yang didapatkan lebih spesifik dan dapat membandingkan kerusakan tiap kelompok dan dapat mengetahui dosis optimal agar ekstrak etanol 70% buah stroberi (*Fragaria x annanassa Duchesne*) yang memberikan efek proteksi mendekati kondisi awal (normal) hepar.

PERSANTUNAN

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada Dr. Devi Usdiana Rosyidah, M.Sc., Dr. Retno Sintowati, M.Sc., Dr. Yuni Prastyo Kurniati, Sp.PA, MM.Kes., yang telah membimbing, memberikan saran serta nasihat kepada penulis dalam skripsi ini. Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah

membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

DAFTAR PUSTAKA

- Dewoto, H. R., 2007. *Pengembangan Obat Tradisional Indonesia*. Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Volume 57.
- Feldman M. ; Friedman LS. ; Brandt LJ. ; Sleisenger. ; Fordtran's., 2010. *Gastrointestinal And Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features*. 10th ed. s.l.:Elsevier Health Sciences.
- Geller, S. A. ; Petrovic, L. M., 2004. *Biopsy Interpretation of the Liver*. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins.
- Guyton and Hall, 2008. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: EGC.
- Hannum, S. M., 2004. *Potential Impact of Strawberry on Human Health : a review of the science*. s.l.:Cnt Rev Food Sci Nutr.
- Herwana, E.; Yenny, M.; Setiabudy, R., 2011. *Efek schizandrine C terhadap kerusakan hati akibat pemberian parasetamol pada tikus*. Universal Medicina, p. vol. 24 No. 4.
- Kamau, C., 2007. *Fruit Juices : Ellagic Acid Concentration and Sensory Appeal* , Bowling Green State University: Thesis.
- Kementerian Kesehatan RI, 2014. *Info Datin*, Jakarta Selatan: Pusat Data dan Informasi.
- Khairuzzaman, A., 2009. *Mengungkap Rahasia 63 Buah Berkhasiat Istimewa*. s.l.:Azna Book.
- Kumar, V., Contran, S. R. ; Robbins, L. S., 2013. *Buku Ajar Patologi Volume 2*. 7th ed. Jakarta: EGC.
- Lindseth, N., 2006. *Gangguan Usus Besar dalam Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit. Volume I. Edisi 6.*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran (EGC).
- Manatar, A. F., Wangko, S., Kaseke, M. M., 2013. *Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar yang Diberi Virgin Coconut Oil dengan induksi Paracetamol*. <http://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/view/2608/2151..>

- Michalopoulos GK, 2007. *Liver Regeneration*. J Cell Physiol, 16 January, pp. 286-300.
- Neal M. J, 2006. *At a Glance Farmakologi Medis Edisi V*. Jakarta: Erlangga.
- PPHI, 2013. Indonesia, *Perhimpunan Peneliti Hati Sirosis Hati*. [Online] Available at: <http://pphi-online.org/alpha/?p=570> [Accessed 31 Desember 2016].
- Recsanti, D., 2009. *Pengaruh Pemberian Jus Stroberi Terhadap Kerusakan Histologis Hepatosit Mencit Akibat Pemberian Asetaminofen*, Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Risikesdas, 2013. In: *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Bakti Husada, pp. 70-71.
- Seeram, N. P.; Adams, L. S.; Zhang, Y.; Lee, R.; Sand, D.; Scheuller, H. S.; Heber, D., 2006. *Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry Extracts Inhibit Growth and Stimulate Apoptosis of Human Cancer Cells In Vitro*. Agricultural and Food Chemistry, 54(25), pp. 1-11.
- Tjay, T.H. ; Rahardja, K., 2002. *Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya Edisi 5*. Jakarta: Gramedia.
- Vergara-Castañeda, H. A., Oomah, D., Loarca-Piña, G. ; Campos- Vega, R., 2010. *Common beans and their non-digestible fraction: antitumor activities- An overview*. Department of Agriculture's My Pyramid guidelines.
- WHO, 2013. *Global Policy Report On The Prevention And Kontrol Of Viral Hepatitis*. In: WHO South-East Asia Region. s.l.:s.n.
- WHO, 2016. *World Health Organization*. [Online] Available at : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>[Accessed 1 July 2016]
- WHO, 2016. *Worlds Health Organization*. [Online] Available at: <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/communicablediseases/hepatitis/data-and-statistics> [Accessed 1 oktober 2016].
- Wilmana, P. F. ; Gan, S., 2011. *Analgesik – Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Farmakologi dan Terapi. Ed.5*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Wishart, D. ; Knox, C., 2006. *DrugBank: Acetaminophen*. [Online] Available at: <http://www.drugbank.ca/drug/DB00316>. [Accessed 23 Juni 2016].