

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PERLEMAKAN HATI TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**

SKRIPSI



Oleh:

NADHIFA TANESHA AUFAZHAFARIN
NIM: 011711133064

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PERLEMAKAN HATI TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**

SKRIPSI



Oleh:

NADHIFA TANESHA AUFAZHAFARIN
NIM: 011711133064

Pembimbing:

Dr. Arifa Mustika dr., M.Si

Alphania Rahniayu dr., Sp.PA

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PERLEMAKAN HATI TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Program Studi
Kedokteran di Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh:

NADHIFA TANESHA AUFZAHAFARIN
NIM: 011711133064

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. Arifa Mustika dr., M.Si

NIP. 19700915 199802 2 001

Pembimbing Serta



Alphanita Rahniayu dr., Sp.PA

NIP. 19810207 200801 2 013

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PERLEMAKAN HATI TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**

SKRIPSI

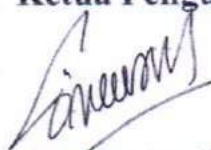
Oleh:

NADHIFA TANESHA AUFZHAFARIN
NIM: 011711133064

**Disetujui dan diterima setelah diuji oleh
Tim penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
Surabaya, 10 Agustus 2020**

Menyetujui,

Ketua Penguji



Dr. Ema Qurnianingsih dr., M.Si

NIP. 19791214 200501 2 003

Pembimbing Utama / Sekretaris Penguji Pembimbing Serta / Anggota Penguji



Dr. Arifa Mustika dr., M.Si
NIP. 19700915 199802 2 001



Alphanita Rahniayu dr., Sp.PA
NIP. 19810207 200801 2 013

SURAT PERNYATAAN ORISINILITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Nadhifa Tanesha Aufazhafarin
NIM : 011711133064
Program Studi : Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK APEL MANALAGI (*Malus sylvestris*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI PERLEMAKAN HATI TIKUS
(*Rattus norvegicus*) MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 4 Agustus 2020



Nadhifa Tanesha Aufazhafarin

NIM. 011711133064

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga karya tulis ilmiah berjudul “**Pengaruh Pemberian Ekstrak Apel Manalagi (*Malus sylvestris*) Terhadap Gambaran Histopatologi Perlemakan Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia**” dapat terselesaikan. Terelesaikannya karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari berbagai pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan, maka perkenankan penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Soetoyo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;
2. Dr. Arifa Mustika dr., M.Si selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi dalam proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini;
3. Alphania Rahniayu dr., Sp.PA selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta motivasi dalam proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini;
4. Dr. Ema Qurnianingsih dr., M.Si selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan koreksi dan masukan untuk karya tulis ilmiah ini,
5. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes., selaku Penanggung Jawab Mata Kuliah (PJMK) Modul Penelitian;
6. Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas yang telah memberikan izin penelitian;
7. Seluruh Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan banyak ilmu yang berharga dalam penulisan karya tulis ilmiah ini;

8. Bapak Didik dan Bapak Joko selaku staf Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu penulis dalam pengerjaan karya tulis ilmiah;
9. Bapak Rubiyanto selaku staf Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah membantu dalam pembuatan ekstrak apel manalagi;
10. Staf Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu penulis dalam pembuatan preparat histopatologi;
11. Orang tua saya tercinta, Nafhan Syahroni dan Sesanti Hayu Pertiwi, Adik saya Revanda Ahza Anzafa Mohammad, dan seluruh keluarga besar penulis yang telah memberikan semangat, dukungan, serta doa tanpa henti;
12. Teman-teman dan seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan bagi penulis

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Oleh karenanya, penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari para pembaca demi kemajuan karya tulis ilmiah di masa mendatang. Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

Surabaya, 4 Agustus 2020

Penulis

RINGKASAN

Perlemakan hati nonalkoholik (*Non-alcoholic fatty liver disease/NAFLD*) merupakan akumulasi lemak berlebih di hati tanpa disertai dengan konsumsi alkohol yang berat atau penyebab sekunder lainnya. Penyakit ini dapat berkembang dari perlemakan hati biasa atau *simple non-alcoholic steatosis* (NAS) menjadi bentuk inflamasinya yang merusak sel hati yaitu *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) yang kemudian dapat berkembang menjadi fibrosis, sirosis, dan pada akhirnya *hepatocellular carcinoma* (HCC). Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi NAFLD dunia adalah 25,24% dan merupakan peringkat kedua penyebab transplantasi hati dan peringkat ketiga penyebab HCC. Prevalensi NAFLD terus bertambah karena epidemi obesitas yang mendunia dan sindrom metabolik lainnya. Urbanisasi akan menimbulkan gaya hidup sedentari dengan konsumsi nutrisi yang berlebihan dengan pola konsumsi sodium dan lemak tinggi serta konsumsi buah segar yang rendah, hal ini dapat menyebabkan obesitas yang merupakan salah satu faktor risiko NAFLD.

Dengan mengonsumsi diet tinggi buah dan sayuran khususnya apel, dapat mengurangi risiko NAFLD karena kandungan fiber dan bahan kimia dalam apel seperti flavonoid, polifenol, dan karotenoid yang memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi untuk mencegah serta melindungi hati dari NAFLD. Penelitian ini ditujukan untuk mengevaluasi efek pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dalam memperbaiki derajat steatosis dan inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia.

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* (eksperimen murni) dengan rancangan *randomized post test only control group design*. Total sampel yang digunakan adalah 42 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) putih jantan yang akan dibagi menjadi 6 kelompok secara acak, masing-masing kelompok berisi 7 tikus. Kelompok tikus K-, K+, K0 adalah kelompok kontrol, sedangkan P1, P2, P3 adalah kelompok perlakuan yang diberi ekstrak apel manalagi. K0 adalah kelompok kontrol yang hanya diberi diet standar selama 46 hari. Kelompok lain (K-, K+, P1, P2, P3) mendapatkan diet tinggi lemak selama 46 hari. K- adalah kelompok kontrol yang hanya mendapat diet tinggi lemak. K+ adalah kelompok kontrol yang mendapatkan diet tinggi lemak dan simvastatin dengan dosis 0,36 mg/hari. P1, P2, dan P3 adalah kelompok perlakuan yang mendapatkan diet tinggi lemak dan sonde ekstrak apel manalagi yang dosisnya secara berturut-turut 90 mg/hari, 180 mg/hari, dan 360 mg/hari. Simvastatin untuk K+ dan ekstrak apel manalagi untuk P1, P2, dan P3 diberikan pada hari ke 33 hingga 46. Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi perlemakan hati tikus *Rattus norvegicus*.

Pada hari ke-47, semua tikus dikorbankan dan organ hati diambil untuk membuat sediaan histopatologi. Data yang diperoleh dianalisa dengan program *SPSS 20 for Windows* dengan uji *Kruskal Wallis*. Jika menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), uji *Mann Whitney* akan dilakukan untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antar kelompok. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan signifikan gambaran histopatologi ($p < 0,05$) antara kelompok K- dengan kelompok lain (K+, P1, P2, P3, K0) dan tidak ada perbedaan signifikan ($p > 0,05$) yang ditemukan antara kelompok K+, P1, P2, P3, dan K0. Pemberian diet tinggi lemak pada tikus (K-) menyebabkan perubahan histopatologis seperti steatosis dan inflamasi portal. Di sisi lain, tikus yang diberi diet tinggi lemak dan ekstrak apel manalagi (P1, P2, P3) menunjukkan perbaikan steatosis dan inflamasi portal. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) dapat memperbaiki derajat

steatosis dan inflamasi portal pada gambaran histopatologi hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia.

Saran yang dapat diberikan adalah perlu dilakukan penelitian lain mengenai pengaruh pemberian ekstrak apel manalagi (*Malus sylvestris*) terhadap gambaran histopatologi perlemakan hati tikus (*Rattus norvegicus*) model hiperkolesterolemia dengan menggunakan komponen bioaktif yang spesifik dari ekstrak apel manalagi dan melihat pengaruh ekstrak apel manalagi selain pada gambaran histopatologi perlemakan hati tikus.

ABSTRACT

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the accumulation of excess fat in the liver without being accompanied by heavy alcohol consumption or other secondary causes. Although initially not very dangerous, this disease can develop from simple non-alcoholic steatosis (NAS) into inflammatory form that damages liver cells, non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Inflammation and damage to liver cells can then develop into fibrosis, cirrhosis, and eventually hepatoma or hepatocellular carcinoma (HCC). Dietary pattern with low fruit intake was found in NAFLD patients. By eating fruit, especially apple, can prevent and protect the liver from NAFLD because of the fiber and chemical contents in apples, which have antioxidant and anti-inflammatory effects.

Objective: To evaluate the effect of manalagi apple (*Malus sylvestris*) extract in improving the degree of steatosis and portal inflammation histopathological features of hypercholesterolemic rat (*Rattus norvegicus*) liver.

Method: This type of study is a true experimental with randomized post test only control group design. This study uses 42 male white rats (*Rattus norvegicus*) in the age of 2-3 months old and weight of 125-200 grams, which would be divided into 6 groups randomly. K0 is the control group that is only given standard diet for 46 days and the only group that gets standard diet. The other groups (K-, K+, P1, P2, P3) get a high fat diet for 46 days. K- is a control group that only gets a high-fat diet. K+ is a control group that gets high fat diet and simvastatin at a dose of 0,36 mg/day. P1, P2, and P3 are the treatment groups, which get high fat diets and manalagi apple extracts with doses of 90 mg/day (P1), 180 mg/day (P2), and 360 mg/day (P3). Simvastatin for K+ and manalagi apple extract for P1, P2, and P3 are given on day 33th until 46th. On the 47th day, all rats are sacrificed and the liver is taken to make histopathology slides. The data obtained will be analyzed by Kruskal Wallis test. If it shows a significant difference ($p < 0.05$), Mann Whitney test will be conducted to find out significant differences between groups.

Result: The result showed that there are significance differences of histopathological features ($p < 0,05$) between K- group with the other groups (K+, P1, P2, P3, K0), and there are no significance differences ($p > 0,05$) can be found between K+, P1, P2, P3, and K0 groups. Giving only high fat diet to rat (K-) led to histopathological features changes such as steatosis and portal inflammation. On the other hand, rat fed with high fat diet and manalagi apple extract (P1, P2, P3) showed improvement in steatosis and portal inflammation changes.

Conclusion: Manalagi apple (*Malus sylvestris*) extract can improve the degree of steatosis and portal inflammation histopathological features of hypercholesterolemic rat (*Rattus norvegicus*) liver.

Keywords: *Malus sylvestris*, fatty liver, histopathological, hypercholesterolemic, rat