

1. PLANTS, MEDICINAL
2. ASPARTATE AMINOTRANSFERASE
3. ALANINE AMINOTRANSFERASE

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

KK
TKD 12/01
Mam
P

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JOHAR(*Cassia siamea Lamk*) TERHADAP KADAR SGOT,SGPT DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN PARASETAMOL DOSIS TOKSIK

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIK



TEUKU MAMFALUTI

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JOHAR(*Cassia siamea Lamk*)
TERHADAP KADAR SGOT,SGPT DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIS
HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN PARASETAMOL DOSIS
TOKSIK**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIK



TEUKU MAMFALUTI

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN JOHAR(*Cassia siamea Lamk*)
TERHADAP KADAR SGOT,SGPT DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIS
HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN PARASETAMOL DOSIS
TOKSIK**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL LABORATORIK

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

TEUKU MAMFALUTI
NIM 099813011/M

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2001

ii

Lembar pengesahan

TESIS INI TELAH DISETUJUI
TANGGAL 5 APRIL 2001

Oleh

Pembimbing Ketua



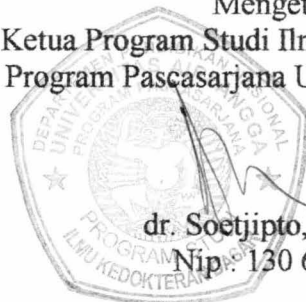
dr. H.M. Sumargo
Nip :130 261 488

Pembimbing



dr. Widayat S, DSFK
Nip : 130 517 163

Mengetahui
Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Program Pascasarjana Universitas Airlangga



dr. Soetjipto, MS, Ph.D
Nip: 130 687 606

Telah diuji pada

Tanggal 5 April 2001

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. H. Ari Gunawan, MS, Ph.D

Anggota : 1. Prof. DR.drh Sarmanu, MS

2. dr.H.M. Sumargo

3. dr.Widayat S, SpFK

4. drh. Sri Agus Sudjarwo, Ph.D

UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur Alhamdulillah atas selesainya penulisan tesis ini dan dalam kesempatan ini peneliti menyampaikan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada :

1. Prof. Dr. Soedarto, Ph.D selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kepercayaan dan kesempatan pada peneliti untuk mengikuti pendidikan Program Magister di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
2. Direktur jendral Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan dan Kebudayaan yang telah memberikan beasiswa TMPD kepada Peneliti.
3. Direktur dan Asisten Direktur dan seluruh staf Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, pelayanan dan fasilitas pada peneliti selama peneliti menuntut ilmu di Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
4. dr. Sutjipto, MS, Ph.D selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar yang banyak membantu kelancaran studi peneliti.
5. dr. Raharjo selaku Ketua Minat Farmakologi yang telah banyak mendorong dan membimbing peneliti.
6. dr. H. M. Sumargo selaku pembimbing utama yang telah banyak membimbing dan mendorong peneliti dalam penyusunan tesis ini.
7. dr, Widayat S, SpFK selaku pembimbing kedua yang sangat banyak membantu dan mendorong peneliti dalam penyusunan tesis ini.
8. Prof. dr. H. Ari Gunawan, MS, Ph.D yang telah memberikan banyak fasilitas dalam menyelesaikan penelitian ini.

9. Prof. DR. drh. H. Sarmanu, MS sebagai konsultan statistik yang telah banyak membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini.
10. Drh. Sri Agus Sudjarwo, Ph.D yang telah banyak memberikan saran-saran dan membantu peneliti dalam penelitian ini.
11. Seluruh dosen minat Farmakologi yang telah banyak membantu peneliti.
12. Dekan Fakultas Kedokteran Unsyiah yang memberikan kesempatan kepada peneliti untuk mengikuti pendidikan di Program Pendidikan Pascasarjana Universitas Airlangga.
13. Seluruh keluarga yang telah banyak mendorong peneliti menyelesaikan pendidikan ini.

Akhirnya harapan peneliti semoga tesis ini ada gunanya bagi kita semua. Amin.

Ringkasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun johar terhadap kadar SGOT, SGPT dan gambaran histopatologi sel hati.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap. Sampel yang digunakan adalah 50 ekor mencit jantan berumur lebih kurang 3 bulan. Secara acak mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu Po1 : Kontrol negatif, Po2 : diberikan parasetamol dosis 400 mg/ kg BB, P1 : Diberikan ekstrak daun johar konsentrasi 0,20 g/ml dosis 0,01 ml/g BB dan parasetamol dosis 400 mg/kg BB, P2 : Diberikan ekstrak daun johar konsentrasi 0,40 g/ml dosis 0,01 ml/g BB dan parasetamol dosis 400 mg/ kg BB, P3 : Diberikan ekstrak daun johar konsentrasi 0,80 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB dan parasetamol dosis 400 mg/ kg BB.

Hasil penelitian dianalisis dengan analisis varian (Anava) dengan tingkat kepercayaan 5 %. Jika ada perbedaan diantara perlakuan, maka analisis akan dilanjutkan dengan uji LSD dengan tingkat kepercayaan 5 %.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun johar :

1. Menghambat peningkatan kadar SGOT ($P < 0,05$) pada konsentrasi ekstrak 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml.
2. Menghambat peningkatan kadar SGPT ($P < 0,05$) pada konsentrasi ekstrak 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml.
3. Menghambat peningkatan persentase kerusakan sel ($P < 0,05$) pada konsentrasi ekstrak 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml.

Berdasarkan penelitian diatas sebaiknya dilakukan penentuan zat aktif yang ada dalam ekstrak untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

Abstract

Fifty male white mice (2-3 months old) were used in the experiment to study the effects of *Casseea seamea* extract on the level of SGOT, SGPT and the percentage of cell injury. The mice were divided into five groups and each group consist of ten mice, and were treated as follows :

1. Group Po1 as negatif control were given aquades for 8 days and CMC 0,5 % at the 8th day.
2. Group Po2 as positif control were given Acetaminophen 0,4 g/ kg BW/ day at the 8th day.
3. Group P1 were given *Casseea seamea* extract at the concentration of 0,20 g/ml for 8 days and Acetaminophen 0 ,4 g/ BW/ day at the 8th day.
4. Group P2 were given *Casseea seamea* extract at the concentration of 0,40 g/ml for 8 days and Acetaminophen 0,4 g/ BW/ day at the 8th day.
5. Group P3 were given *Casseea seamea* extract at the concentration of 0,80 g/ml for 8 days and Acetaminophen 0,4 g/ BW/ day at the 8th day.

The mice were killed after ten days, the plasma were processed to measure the level of SGOT, SGPT and the liver was cut and processed histologically to measure the injured cell.

The result showed that the *Casseea seamea* extract 1. Inhibit increase ($P < 0,05$) the level of SGOT at concentration of extract 0,20 g/ml, 0,40 g/ml and 0,80 g/ml respectively. 2. Inhibit increase ($P < 0,05$) the level of SGPT at concentration of extract 0,20 g/ml, 0,40 g/ml and 0,80 g/ml respectively. 3. Inhibit increase ($P < 0,05$) the percentage of cell injury at concentration of extract 0,20 g/ml, 0,40 g/ml and 0,80 g/ml respectively.

Key words : *Casseea seamea*, cell injury, SGOT, SGPT, Acetaminophen

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PRASYARAT GELAR.....	ii
PERSETUJUAN	iii
PENETAPAN PANITIA.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
RINGKASAN	vi
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang masalah	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	4
Tujuan umum	4
Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat penelitian	5
2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan tentang hati	6

2.1.1. Sirkulasi	6
2.1.2. Lobulasi	8
2.1.3. Hepatosit	10
2.1.4. Fungsi hati	12
2.1.5. Tes fungsi hati	13
2.1.6. Perubahan histologis hati akibat zat toksik	14
a. Degenerasi bengkak keruh	15
b. Degenerasi hidropik	16
c. Degenerasi droplet hialin	17
d. Degenerasi melemak	18
2.2. Tinjauan tentang parasetamol	20
2.2.1. Sejarah parasetamol	20
2.2.2. Sifat fisik dan kimia parasetamol	21
2.2.3. Farmakokinetik	21
2.2.4. Farmakodinamik	22
2.2.5. Penggunaan untuk terapi	23
2.2.6. Hepatotoksisitas oleh parasetamol	24
2.3. Tinjauan tentang tanaman	28
2.3.1. Klasifikasi tanaman	28
2.3.2. Nama daerah	29
2.3.3. Morfologi	29
Budidaya	29
2.3.4. Kegunaan tanaman	29

2.3.5. Kandungan tanaman	30
3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	31
3.1. Landasan teori	31
3.2. Kerangka konseptual	32
3.3. Hipotesis penelitian	33
4. METODE PENELITIAN	34
4.1. Rancangan penelitian	34
4.2. Populasi sampel dan besar sampel	34
4.2.1. Sampel penelitian	34
4.2.2. Estimasi besar sampel	34
4.2.3. Teknik pengambilan sampel	35
4.3. Variabel penelitian	35
4.3.1. Klasifikasi variabel	35
4.3.2. Definisi operasional variabel	37
4.4. Bahan dan metodologi	39
4.4.1. Bahan uji	39
4.4.2. Preparasi ekstrak	39
4.4.3. Pembuatan ekstrak	40
4.4.4. Binatang percobaan	40
4.4.5. bahan yang digunakan	41
4.5. Instrumen penelitian	42
4.6. Lokasi dan waktu penelitian	42
4.7. Prosedur pengambilan atau pengumpulan data	42

4.7.1. Prosedur pelaksanaan penelitian	42
4.7.2. Pembuatan preparat histologi	43
4.7.3. Teknik pengumpulan data	46
4.8. Teknik analisis data	47
5. ANALISIS HASIL PENELITIAN	48
5.1. Kadar SGOT.....	48
5.2. Kadar SGPT.....	51
5.3. Persentase kerusakan sel	54
6. PEMBAHASAN.....	62
6.1. Kadar SGOT dan SGPT.....	62
6.2. Kerusakan sel	64
7. Kesimpulan dan saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	69

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 : Rata-rata dan simpangan baku kadar SGOT (U/L).....	48
Tabel 5.2 : Hasil analisis varian kadar SGOT.....	49
Tabel 5.3 : Tabel hasil uji LSD.....	50
Tabel 5.4 : Rata-rata dan simpangan baku kadar SGPT (U/L).....	51
Tabel 5.5 : Hasil analisis varian kadar SGPT	53
Tabel 5.6 : Tabel hasil uji LSD	53
Tabel 5.7 : Rata-rata dan simpangan baku persentase kerusakan sel	58
Tabel 5.8 : Hasil analisis varian	59
Tabel 5.9 : Tabel hasil ujiLSD	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 : Gambar skematis struktur hati	10
Gambar 2.2 : Degenerasi bengkak keruh	16
Gambar 2.3 : Degenerasi hidropik	17
Gambar 2.4 : Degenerasi droplet hialin.....	17
Gambar 2.5 : Degenerasi melemak.....	18
Gambar 2.6 : Berbagai manifestasi destruksi inti.....	19
Gambar 3.2 : Kerangka konseptual	32
Gambar 5.1 : Diagram batang kadar SGOT.....	49
Gambar 5.2 : Diagram batang kadar SGPT.....	52
Gambar 5.3 : Foto gambaran histopatologi sel normal.....	55
Gambar 5.4 : Foto gambaran histopatologi sel kelompok kontrol positif	56
Gambar 5.5 : Foto gambaran histopatologi sel hati mencit kelompok P1.....	56
Gambar 5.6 : Foto gambaran histopatologi sel hati mencit kelompok P2.....	57
Gambar 5.7 : Foto gambaran histopatologi sel hati mencit kelompok P3.....	57
Gambar 5.8 : Diagram batang persentase kerusakan sel	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 : Data hasil pemeriksaan kadar SGOT mencit (U/L).....	74
Lampiran 2 : Analisis statistik kadar SGOT.....	75
Lampiran 3 : Data hasil pemeriksaan kadar SGPT.....	78
Lampiran 4 : Analisis statistik kadar SGPT.....	79
Lampiran 5 : Data hasil pemeriksaan histopatologi.....	82
Lampiran 6 : Data persentase kerusakan sel	87
Lampiran 7 : Analisis statistik kerusakan sel	88
Lampiran 8 : Skema pelaksanaan penelitian	91

BAB I**Pendahuluan****1.1. Latar belakang masalah**

Indonesia kaya akan tumbuh-tumbuhan, yang berdasarkan pengalaman telah dimanfaatkan oleh nenek moyang kita sejak zaman dahulu kala untuk memenuhi keperluan hidupnya, antara lain untuk obat. Sampai saat inipun pemanfaatan tumbuhan obat sebagai obat tradisional masih dilakukan disamping obat-obat modern, bahkan ada kecendrungan meningkat (Depkes RI, 1983). Belum terjangkaunya obat modern oleh seluruh lapisan masyarakat, maka kemungkinan pemanfaatan obat tradisional untuk mencegah dan menyembuhkan penyakit terasa makin meningkat dan meluas, tetapi biasanya penggunaannya berdasarkan pengalaman dan kepercayaan yang diwariskan dari generasi ke generasi sehingga kurang dapat dipertanggung jawabkan secara medis.

Salah satu tanaman obat tradisional adalah tanaman Johar (*Cashea seamea lamk*), dikenal juga dengan nama daerah juwar (Jawa), Johor (Minangkabau), cibrik (Aceh) merupakan salah satu tanaman dari suku Caesalpiniaceae yang tumbuh dan tersebar di daerah Asia Tenggara serta di beberapa daerah tropik dan subtropik. Di Indonesia tumbuhan ini umumnya ditanam orang sebagai pohon pelindung ditepi jalan raya atau tumbuhan liar. Tumbuhan ini berbentuk pohon dengan tinggi umumnya 2 sampai 20 meter, tumbuh baik pada daerah dengan ketinggian 1 sampai 1000 meter di atas permukaan laut (Amri S, 1995).

Secara tradisional, tanaman Johar (*Cashea seamea lamk*) telah digunakan sebagai obat anti malaria. Diantara efek farmakologis tanaman ini yang telah diketahui

adalah efek anti malaria, aktifitas hipoglikemik dan telah terbukti mempunyai efek hepatoprotektif pada tikus yang diinduksi dengan CCL4 (Amri S, 1995, Setyandarta CY, 1993).

Telah dilaporkan juga bahwa ekstrak daun *Cassia seamea* menyebabkan penurunan yang bermakna aktifitas enzim cyt P450 dan juga mempunyai sifat inducer aktifitas enzim phase II serta bersifat mengurangi aktivitas enzim phase I. Sejumlah produk-produk alamiah yang digunakan sebagai hepatoprotektor atau yang mempunyai aktivitas antioksidan diduga efeknya akibat dari interaksi dengan aktifitas enzim cyt P450 yang menyebabkan berkurangnya pembentukan metabolik aktif (Bhakta T et al., 1999, Kapil A et al., 1995).

Parasetamol merupakan obat analgetik dan antipiretik yang banyak digunakan dan dapat dibeli secara bebas. Obat ini aman jika digunakan dalam dosis yang lazim, tetapi dalam dosis yang berlebihan (dosis tinggi) atau penggunaan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan gangguan fungsi hati yang berupa nekrosis hati dan dapat juga terjadi nekrosis pada tubulus ginjal. Jika sel hati mengalami kerusakan maka enzim SGOT dan SGPT yang ada dalam sel hati akan keluar dan masuk kedalam peredaran darah, sehingga jumlah enzim SGOT dan SGPT dalam darah meningkat (Rang HP, 1995, Benet LZ, 1996).

Silviana (1993) telah melakukan penelitian pada mencit yang diberi parasetamol dosis 500 mg/ kg BB peroral, pada pemeriksaan histopatologi ditemukan adanya kerusakan sel hati. Gillana (1994) juga melakukan penelitian pada mencit yang diberi parasetamol dosis 640 mg/kg BB peroral, hasilnya menunjukkan bahwa ada kerusakan sel hati yang ditandai dengan adanya peningkatan serum glutamat oksaloasetat

transaminase (SGOT) dan serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) (Hamzah dkk, 1999).

Parasetamol dalam dosis normal dimetabolisme melalui glukoronidasi dan sulfation dalam hepar dan diekskresikan. Sebagian kecil parasetamol dimetabolisme melalui jalur metabolisme ketiga, dimana parasetamol tersebut menjadi bentuk bioaktif melalui sitokrom P450 hepatic untuk menjadi bentuk intermediate yaitu N-asetyl-p-benzoquinon imine (NAPQI) yang sangat reaktif dan toksik dan dianggap berperan penting dalam toksisitas oleh parasetamol. Dalam dosis tertentu parasetamol hanya sejumlah kecil NAPQI dibentuk, metabolik reaktif ini dikonjugasi dengan dan direduksi oleh GSH intraselluler dan dengan demikian memperlihatkan tidak ada toksisitas yang berarti. Namun demikian pada dosis tinggi atau dalam keadaan peningkatan aktivasi oleh sitokrom P450, GSH intraselluler mengalami deplesi secara cepat dan tidak mampu lagi mengkompensasi untuk terbentuknya NAPQI yang banyak, yang selanjutnya dapat memulai timbulnya lipid peroksidasi, bentuk ikatan dengan protein selluler, merubah homeostasis intraselluler dan akhirnya menimbulkan nekrosis yang hebat pada hepar (Lie et al, 1993, Gitlin N, 1990).

Sampai saat ini penelitian tentang tanaman *cassia seamea lamk* masih kurang oleh karena itu dirasa perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek hepatoprotektif pada mencit yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah pemberian peroral ekstrak daun johar pada mencit dapat menghambat peningkatan serum SGOT mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
2. Apakah pemberian peroral ekstrak daun johar pada mencit dapat menghambat peningkatan serum SGPT mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
3. Apakah pemberian peroral ekstrak daun johar dapat menghambat kerusakan histopatologis hepar mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

1.3. Tujuan penelitian

Tujuan umum

Untuk mencari obat alternatif berasal dari tanaman obat yaitu daun johar yang dapat menghambat kerusakan sel hati dengan aman, efektif, murah dan mudah didapat.

Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa ekstrak daun johar dapat menghambat peningkatan serum SGOT mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
2. Membuktikan bahwa ekstrak daun johar dapat menghambat peningkatan serum SGOT mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
3. Membuktikan bahwa ekstrak daun johar dapat menghambat kerusakan histopatologis hepar mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

1.4. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memberikan informasi bahwa ekstrak daun johar dapat digunakan sebagai salah satu hepatoprotektor.

BAB 2

Tinjauan kepustakaan

2.1. Tinjauan tentang hati

Hati merupakan organ terbesar tubuh yang terletak dalam rongga abdomen dibawah diafragma, berkonsistensi lunak dan pada orang dewasa beratnya sekitar 1,4 sampai 1,6 kg atau sekitar 2,5 % dari berat badan. Hati dibungkus oleh suatu kapsul tipis yang terdiri atas serabut-serabut elastis yang disebut Kapsul Glisson. Struktur hati terutama terdiri dari sel hati yang disebut hepatosit. Sel-sel hati ini tersusun dalam satu atau dua lapis susunan sel yang dipisahkan oleh sinusoid hati. Dalam keadaan segar warnanya merah tua atau merah kecoklatan. Warna tersebut terutama disebabkan oleh adanya darah yang sangat banyak. Hati mempunyai dua suplai darah yaitu vena porta dan arteri hepatica yang masuk melalui jalur masuk yang disebut Portal hepatis. Hati mempunyai tiga sistim drainase yaitu vena hepatica , pembuluh-pembuluh hepatic dan saluran empedu (Robin,1998 , Junqueira L.C, 1980, Paulsen D.F, 1993).

2.1.1. Sirkulasi

Suplai darah hati mencakup :

1. Vena porta

Vena ini dibentuk oleh vena mesenterika dan vena lienalis. Vena mesenterika mengirimkan darah yang kaya nutrien tetapi kurang oksigen dari dinding usus. Vena lienalis mengirimkan produk-produk sisa penghancuran sel darah merah dari sinusoid-sinusoid spleen. Vena porta ini menyuplai sekitar 75 % dari

volume darah total, masuk melalui hilum hati. Vena ini bercabang menjadi vena-vena porta yang menembus parenkim hati dan mengosongkan darah ke dalam sinusoid-sinusoid hati.

2. Arteri hepatica

Arteri ini merupakan cabang dari arteri coeliaca dan masuk ke hati bersama-sama dengan vena porta. Arteri ini mengirimkan darah yang kaya oksigen ke dalam sinusoid-sinusoid. Suplainya mencakup 25 % volume darah hati.

3. Sinusoid hati

Sinusoid hati berperan sebagai kapiler dihati, sinusoid terletak diantara sel-sel hati yang tersusun radier dan menerima darah dari cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica. Aliran vena dan arteri tersebut mengalir ke vena sentralis.

4. Vena sentralis

Vena sentralis terletak di pusat lobus hati, vena ini menerima darah dari sinusoid-sinusoid dan mengirimkan ke vena sublobularis yang lebih besar dan akhirnya bergabung membentuk vena hepatica.

5. Vena hepatica

Pembuluh ini mengumpulkan darah yang kurang mengandung oksigen dan nutrien dari vena sublobularis kemudian membentuk vena yang lebih besar yang keluar dari hati melalui permukaan atas dan mengosongkan isinya ke vena cava inferior.

2.1.2. Lobulasi

Unsur utama struktur hati adalah sel sel hati atau hepatosit. Sel-sel hati berkelompok dalam susunan yang saling berhubungan sedemikian rupa sehingga membentuk suatu unit struktural yang dinamakan lobulus hati. Hubungan antara struktur hati dan fungsi hati dapat digambarkan melalui 3 model pembagian hati yaitu :

1. Lobulus hati klasik

Model ini berdasarkan pada arah aliran darah. Pada pemotongan hati strukturnya membentuk suatu pola heksagonal. Pada manusia batas lobulus tidak jelas, namun demikian dapat diperkirakan dengan memperhatikan posisi portal triad pada pinggirnya dan vena sentralis terletak ditengah serta sel-sel hati dan sinusoid terletak diantaranya.

Portal triad

Portal triad terletak dalam "portal space", yang merupakan sudut-sudut dari bangunan lobulus yang bersisi enam. Masing-masing triad mengandung 3 unsur utama yaitu vena porta (cabang vena porta), arteriola hepatica (cabang arteri hepatica) dan duktus empedu. Kadang-kadang dijumpai pembuluh limfa.

Vena sentralis

Vena sentralis merupakan tanda pusat tiap-tiap lobulus. Bangunan ini mudah dibedakan dari portal triad, karena lebih besar dan jaringan ikatnya lebih sedikit.

Sel hati dan sinusoid

Beberapa sel hati membentuk suatu susunan radier dari vena sentralis kepinggir lobulus (seperti jari-jari suatu roda). Susunan sel tersebut terpisah oleh sinusoid

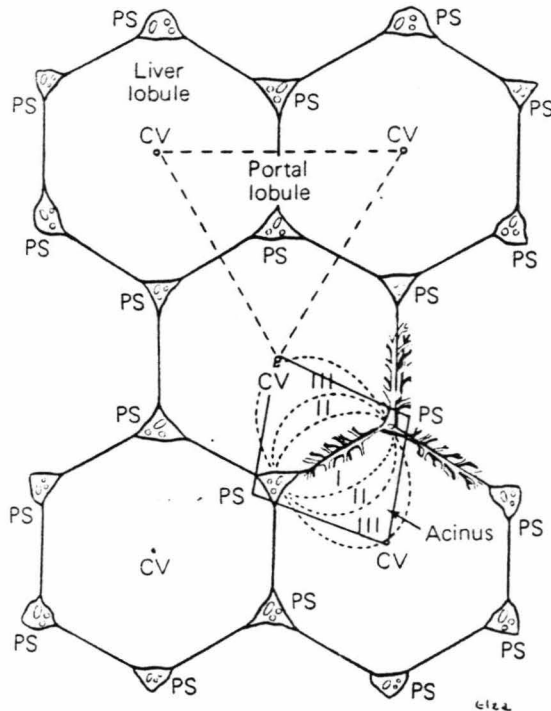
yang menerima darah dari pembuluh di portal triad, menyalurkan darah ke vena sentralis.

2. Lobulus porta

Model ini terutama didasarkan pada arah aliran empedu yang berlawanan dengan aliran darah. Dengan demikian parenkim hati dibagi dalam bentuk segitiga yang saling berhubungan, dimana masing-masing mempunyai portal triad pada pusatnya dan vena sentralis pada sudut-sudutnya.

3. Asinus hati (Rappaport)

Model ini berdasarkan pada perubahan-perubahan kandungan oksigen, nutrien dan produk-produk metabolit. Merupakan model abstrak, digambarkan dalam bentuk permata, mengandung 2 vena sentralis dan 2 portal triad. Gambaran ini terbagi dalam 2 segitiga oleh suatu garis yang menghubungkan portal triad. Setiap segitiganya dapat dibagi dalam 3 zone, berdasarkan jarak dari pembuluh darah. Zona I, lebih dekat dengan pembuluh darah, zone III lebih dekat dengan vena sentralis sedangkan zona II berada ditengahnya. Sinusoid pada zona I mempunyai kandungan oksigen dan nutrien yang lebih tinggi dibandingkan dengan zona-zona lain. Zona III adalah sel-sel yang paling dekat dengan vena sentralis, sehingga sel-selnya kekurangan oksigen dan nutrien sehingga lebih sering mengalami kerusakan dibandingkan dengan zona-zona lain (Junqueira L.C, 1980, Paulsen D.F, 1993).



Gambar 2.1 Gambar skematis struktur hati

(Sumber : Lesson TS, 1970)

2.1.3. Hepatosit

Hepatosit berbentuk segi banyak dengan batas yang jelas, bergaris tengah lebih kurang 20-30 micron, tersusun radier dalam lobulus hati yang berjalan dari perifer menuju kebagian tengah lobulus dan berakhir di vena sentralis. Antara sel-sel hati yang berbatasan terdapat kapiler empedu yang yang menyalurkan isinya kedalam saluran empedu di portal area. Hepatosit menunjukkan variasi minimal dalam dalam ukurannya tetapi nukleusnya dapat bervariasi dalam ukuran dan jumlah terutama pada usia lanjut.

Sisi-sisi dari tiap-tiap sel berhubungan dengan sinusoid melalui celah Disse. Antara dua hepatosit yang berbatasan terdapat celah tubuler yang disebut canaliculi biliaris. Hepatosit berada dalam vaskularisasi yang baik yang berasal dari vena porta

maupun darah dari arteri hepatica, mencakup 25 % dari cardiac output sehingga hepatosit merupakan salah sel yang perfusinya sangat baik. Sinusoid-sinusoid dilapisi oleh sel-sel endotel dan dapat dijumpai sel-sel Kupfer yang merupakan sistim monosit-phagosit. Sel-sel Kupffer ini dijumpai pada permukaan luminal dari sel-sel endotel dan terletak diantara sel-sel pelapis dinding endotel. Disamping itu juga dapat dijumpai sel-sel stellata hepatic yang mengandung lemak (sel Ito). Sel Ito terletak diruang-ruang perisinusoidal, sel ini mempunyai kemampuan untuk menyimpan vitamin A dalam bentuk droplet lipid, namun fungsi faalnya belum jelas (Cotran RS, 1999).

Seperti sel pada umumnya hepatosit mengandung organel-organel. Mitokondria meliputi 20 % dari volume hepatosit dan berperan dalam metabolisme tricarboxylic, katabolisme asam lemak dan oksidasi fosforilasi untuk penyediaan ATP. Aparatus Golgi berfungsi sebagai tempat pengumpulan dan kondensasi hasil sekresi. Retikulum endoplasma ada dua yaitu retikulum endoplasma kasar bila menempel ribosom pada dinding luarnya dan bila tidak ada ribosom yang menempel pada dinding luarnya disebut dengan retikulum endoplasma halus. Retikulum endoplasma kasar berhubungan dengan sintesa protein sedangkan retikulum endoplasma halus bila dilakukan homogenisasi dan disentrifus maka akan pecah menjadi fragmen-fragmen halus yang disebut dengan mikrosom.

Mikrosom berhubungan dengan pembentukan glukuronida, sintesa kolesterol, metabolisme asam empedu, metabolisme hormon steroid, metabolisme obat-obatan dan bahan kimia lainnya. Dalam mikrosom terdapat banyak enzim-enzim yang berperan dalam proses metabolisme obat secara oksidatif yang dikenal dengan kelompok enzim "mixed function oxidase" (MFO) atau monooxygenase. Aktifitas enzim ini membutuhkan baik

bahan pereduksi (NADPH) maupun melekul oksigen. Dalam proses oksidasi-reduksi ini ada dua enzim mikrosom yang memegang peranan penting yaitu flavoprotein (NADPH-Cytochrom P450 reductase) dan hemoprotein yang disebut dengan sitokrom P450 yang berperan sebagai oksidase terminal. Dalam hati sitokrom P450 ini banyak dijumpai didaerah sentrilobuler. Dalam kenyataannya membran mikrosom mempunyai banyak bentuk hemoprotein ini dan jumlah ini meningkat dengan adanya pemberian zat-zat kimia asing (eksogen) (Manyike PT, 2000, Katzung BG, 1998, Desmeules J, 2000).

2.1.4. Fungsi hati

Hati mempunyai beberapa fungsi penting, sebagian besar diperankan oleh hepatosit. Peranan metabolisme hati yaitu berperan dalam pencernaan yang melibatkan proses enzimatik terhadap nutrien yang diabsorpsi oleh usus untuk digunakan oleh tubuh. Beberapa enzim hepatosit membantu detoksikasi dengan merubah zat kimia yang berbahaya dan obat-obatan menjadi bentuk yang tidak berbahaya. Hepatosit juga mensintesis beberapa protein penting seperti albumin, protrombin, fibrinogen, lipoprotein dan mensekresinya kedalam pembuluh darah. Dengan demikian hati berperan sebagai kelenjar endokrin. Hati juga mensintesis empedu dari sisa sel darah merah yang telah mati dan mengalirkan sekresinya kedalam saluran empedu, dalam hal ini hati berperan sebagai kelenjar eksokrin. Fungsi hati yang lain adalah sebagai tempat penyimpanan glukosa, lemak dan vitamin A. (Plaa GL, 1986, Cotran RS, 1999, Paulsen D.F, 1993)



2.1.5. Tes fungsi hati

Tes fungsi hati dapat diklasifikasikan sebagai berikut : tes berdasarkan sekresi dan ekskresi hati yaitu pigmen empedu dan pengeluaran zat-zat asing, tes berdasarkan fungsi biokimia hati berupa tes metabolisme protein, karbohidrat dan tes metabolisme lemak, tes berdasarkan aktivitas enzim serum meliputi enzim transaminase, enzim alkali fosfatase dan enzim lainnya, tes berdasarkan makroskopik anatomi yaitu dengan biopsi hati (Hamzah dkk, 1999).

Untuk menentukan diagnosa fungsi hati perlu dilakukan serangkaian tes-tes fungsi hati. Dari empat jenis tes diatas, tes berdasarkan aktivitas enzim yang paling sering dilakukan karena lebih praktis.

Enzim Transaminase

Enzim ini disebut juga dengan enzim amino transaminase, yang merupakan enzim intra selluler. Transaminase adalah suatu kelompok enzim transferase yang berperan penting dalam metabolisme asam amino. Aktivitas enzim ini dalam serum merupakan indikator yang paling sering digunakan pada penyakit hati. Enzim ini mengkatalisis transfer gugus alfa amino dari aspartat dan alanin ke gugus alfa keto dari asam ketoglutarat, menghasilkan pembentukan asam oksaloasetat dan asam piruvat (Hamzah dkk, 1999).

Ada dua transaminase yang penting secara klinis:

Pertama adalah glutamat-oxaloasetat transaminase (GOT, Aspartat amino transferase, AST) yang mengkatalisis pemindahan gugus amino dari asam aspartat ke asam alfa ketoglutarat, membentuk asam glutamat dan asam oksaloasetat.

GOT merupakan enzim mitokondria yang ada dalam jumlah besar dalam jantung, hati, otot rangka, pankreas dan ginjal. Jika jaringan-jaringan ini rusak maka GOT dikeluarkan dalam darah dan kadar dalam serum akan meningkat (Sherlock S, 1995). GOT dijumpai meningkat dalam serum penderita hepatitis oleh virus, kemudian dilaporkan juga meningkat pada penyakit-penyakit hati yang lain. Enzim ini dianggap sebagai petunjuk kerusakan sel hati (Rosalki SB, 1999, Reed D, 1990).

Kedua adalah glutamat piruvat transaminase (GPT, Alanine amino transferase, ALT) yang memindahkan gugus amino dari alanin ke asam alfa ketoglutarat, membentuk asam glutamat dan asam piruvat. GPT merupakan enzim sitoplasma dan dijumpai dalam konsentrasi rendah dalam jaringan-jaringan selain hati. Enzim ini dilepas dari sel yang rusak, berkaitan dengan peningkatan permeabilitas membran sel atau nekrosis sel. Kadar GPT serum yang tinggi dianggap relatif spesifik untuk kerusakan hati (Rosalki S.B, 1999, Reed D, 1990).

Pengukuran enzim amino transferase mempunyai nilai utama dalam mendeteksi kerusakan hepatoselluler dan monitoring progresing penderita, nilai yang kembali normal menunjukkan perbaikan (resolusi) dari faktor-faktor yang menyebabkan kerusakan hepatoseluler. Untuk tujuan ini aktivitas GPT umumnya lebih sensitif dan lebih sering meningkat dibandingkan dengan GOT (Rosalki S.B, 1999).

2.1.6. Perubahan histologis hati akibat zat toksik

Pemeriksaan mikroskopis dapat dilakukan dengan pengamatan histologis irisan hati. Pengamatan dapat dilakukan dengan melihat perubahan yang terjadi berdasarkan tingkat perubahan selluler pada hati. Pada tingkat perubahan selluler dapat diamati

perubahan sel dari degenerasi sampai nekrosis. Berbagai bentuk degenerasi merupakan manifestasi dari gangguan metabolik yang mempengaruhi morfologi sel atau substansi interselulernya. Degenerasi dapat berupa bengkak keruh (Cloudy swelling) dan hidropik, degenerasi perlemakan dengan droplet hialin (Sandritter, 1984, Wahyuni S, 1998).

a. Degenerasi bengkak keruh (Cloudy swelling)

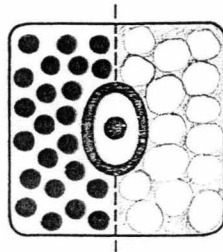
Pembengkakan sel merupakan manifestasi pertama pada hampir semua bentuk jejas pada sel, sebagai akibat pergeseran air ekstraseluler kedalam sel. Pembengkakan sel tampak bila sel tidak mampu mempertahankan homeostasis ion dan cairan. Jika terjadi pembengkakan maka organela yang membengkak adalah retikulum endoplasma dan mitokondria. Pembengkakan retikulum endoplasma menimbulkan gangguan sintesis protein, menyebabkan lepasnya ribosom dari retikulum endoplasma kasar dan mitokondria membengkak. Pembengkakan mitokondria menyebabkan produksi energi dari mekanisme aerobik menurun dan sel mulai menggunakan sumber energi dari mekanisme anaerobik (glikolisis) dengan akibat peningkatan asam laktat dan menyebabkan penurunan ph. Hal ini akan menyebabkan penggumpalan kromatin dalam nukleus.

Gambaran histologis sel yang mengalami degenerasi bengkak keruh

(cloudy swelling) adalah sebagai berikut :

- Sel tampak membengkak
- Adanya gambaran seperti sarang lebah yang halus pada sitoplasmanya

- Sitoplasma tampak terjadi granula protein, droplet halus pucat yang diakibatkan oleh peningkatan penyerapan cahaya (efek tyndall)
- Adanya materi protein halus, granuler, terkoagulasi
- Mitokondria membengkak.



Gambar 1 : Degenerasi bengkak keruh

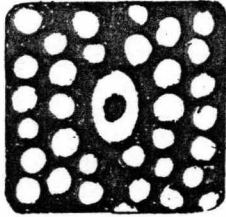
(sumber : Sandritter, 1984)

b. Degenerasi hidropik

Pada degenerasi hidropik tampak vakuola-vakuola jernih yang tersebar dalam sitoplasma. Sebagai akibat dari gangguan kerja pada pompa natrium menyebabkan sel tidak mampu memompa ion natrium yang cukup, sehingga terjadi influk air kedalam sel dan terjadilah pembengkakan sel. Pembengkakan tidak hanya terjadi pada mitokondria dan endoplasmik retikulum, tetapi juga pada rongga-rongga sel berisi air.

Gambaran histologis sel yang mengalami degenerasi hidropik adalah sebagai berikut :

- Sel tampak membengkak karena ada pengumpulan air bebas dalam sel
- Sitoplasma berisi vakuola-vakuola jernih dan merata
- Adanya ruang vakuola dalam mitokondria, retikulum endoplasma.



Gambar 2 : Degenerasi hidropik

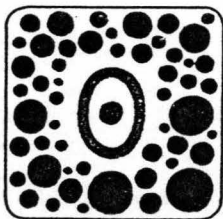
(Sumber : Sandritter, 1984)

c. Degenerasi droplet hialin

Pada degenerasi droplet hialin sel melakukan metabolisme aktif sehingga terjadi akumulasi protein pada sitoplasma maupun organella sitoplasma.

Gambaran histologis sel yang mengalami degenerasi droplet hialin adalah sebagai berikut :

- Akumulasi protein dalam sitoplasma
- Warna merah homogen dengan eosin (akumulasi protein)
- Droplet hialin tidak merata, tidak seragam bisa besar atau kecil
- Akumulasi protein dalam organella.



Gambar 3 : Degenerasi droplet hialin

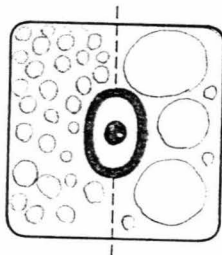
(Sumber : Sandritter, 1984)

d. Degenerasi melemak

Pada degenerasi melemak tampak sitoplasma dan sel-sel bervakuola berisi lipid. Hal ini disebabkan karena banyaknya lipid yang tertimbun didalam sel yang kadang-kadang menyebabkan inti sel terdesak kesatu sisi. Perubahan ini terjadi karena adanya jejas yang mengenai sel, sehingga timbul gangguan –gangguan dalam penggunaan dan metabolisme lemak. Adanya degenerasi melemak menunjukkan adanya jejas yang berat dan dapat merupakan permulaan dari nekrosis (Darmawan, 1994).

Gambaran histologis sel-sel yang mengalami degenerasi melemak adalah sebagai berikut :

- Sitoplasma terisi droplet lemak besar atau kecil
- Dengan H-E tampak seperti ruang-ruang kosong karena lemak larut dalam pengecatan
- Sitoplasma atau organella sitoplasma terisi droplet lemak besar atau kecil.



Gambar 4 : Degenerasi melemak

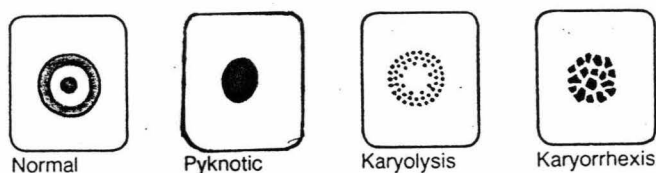
(Sumber : Sandritter, 1984)

Bila jejas terjadi cukup hebat dan berlangsung cukup lama, maka sel tidak lagi dapat mengkompensasi dan melangsungkan metabolisemenya dan akhirnya mencapai suatu titik , dimana perubahan sellulernya irreversibel maka terjadilah nekrose.

Nekrose adalah perubahan morfologi sebagai akibat degradasi progresif oleh enzim-enzim pada sel yang kena jejas letal. Secara morfologi nekrose adalah kematian jaringan yang ditandai oleh destruksi inti sel yang meliputi piknotis (pengerutan inti), karioreksis (fragmentasi inti), kariolisis (penghancuran inti) (Sandritter, 1984).

Perubahan-perubahan sel yang mengalami nekrosis dapat diamati pada inti dan sitoplasma sebagai berikut :

1. Piknotis ditandai dengan terjadinya pengumpalan kromatin dan nukleus mengkerut (mengecil), tidak dikenal lagi adanya anak inti (nukleolus) serta warna sitoplasma menjadi lebih gelap atau lebih tua setelah dilakukan proses pewarnaan.
2. Kareoreksis ditandai dengan adanya kerusakan pada inti yang pecah berkeping-keping dan meninggalkan pecahan zat-zat kromatin yang tersebar didalam sel atau inti, bentuknya tidak teratur dan sitoplasma mulai memanjang
3. Kariolisis ditandai dengan intinya yang mulai tak jelas atau hilang sehingga sulit dikenal lagi dan bentuk selnya lebih memanjang serta warna tidak begitu jelas setelah dilakukan proses pewarnaan.



Gambar 5 : Berbagai manifestasi destruksi inti

(Sumber : Sandritter, 1984)

2.2. Tinjauan Tentang Parasetamol

2.2.1. Sejarah parasetamol

Parasetamol (di Amerika serikat dikenal dengan Acetaminophen) merupakan turunan dari para-aminophenol, golongan obat ini yang pertama sekali dikenal adalah acetanilid. Pertama sekali diperkenalkan dalam dunia kedokteran pada tahun 1886 dengan nama antifebrin oleh Cahn dan Hepp, dimana secara kebetulan ditemukan adanya efek anti piretiknya, namun demikian acetanilid terbukti sangat toksik. Dalam rangka mencari senyawa yang kurang toksik, salah satunya yang sangat baik adalah phenacetin (acetophenatidin). Senyawa ini pertama sekali diperkenalkan untuk terapi pada tahun 1887 dan telah banyak digunakan dalam campuran-campuran analgetik sampai akhirnya terbukti menimbulkan kerusakan pada ginjal (nefropati).

Parasetamol pertama sekali digunakan dalam medis oleh Von Mering tahun 1893. Mencapai popularitasnya sejak tahun 1949, setelah diketahui bahwa senyawa itu merupakan metabolit aktif baik acetanilid maupun phenacetin. Pada juli 1950 salah satu perusahaan di Amerika Serikat mulai memproduksi trigesik yang berisi 125 mg parasetamol, 230 mg aspirin dan 30 mg caffein. Namun pada Januari 1951 ada laporan dari rumah sakit bahwa ada dua penderita agranulositosis karena pemakaian trigesik, sehingga penggunaan parasetamol diragukan. Kemudian laboratorium Wintrop mengadakan penelitian dengan membuat tablet panadol yang berisi parasetamol murni 500 mg dan ternyata efek sampingnya kecil. Penemuan ini dipublikasikan pada British Medical Journal tahun 1956. Baru tahun 1963 dimasukkan dalam British Pharmacopoeia, sehingga pemakaian parasetamol meningkat dan menggeser pemakaian aspirin. Baru pada tahun 1974 pemakaian parasetamol ini sebanding dengan aspirin (Julia AR, 1988).

2.2.1. Sifat Fisik dan Kimia Parasetamol

Parasetamol mempunyai beberapa nama generik antara lain : Acetaminophen, N-(4-Hydroxyphenyl(L) acetamide, 4'-Hydroxyacetanilide, N-Acetyl-P-Aminophenol, Paracetamol (Martindale, 1989).

Parasetamol merupakan derivat dari Fenasetine dengan hidrolisa gugus etil sehingga terbentuklah suatu gugus hidroksil yang menggantikan gugus etil tersebut. Parasetamol berupa serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau, rasanya sedikit pahit, mempunyai perbandingan kelarutan 1:70 dalam air, 1:20 dalam air panas, 1:10 dalam alkohol, sedikit larut dalam kloroform dan eter, peka terhadap udara dan cahaya, mempunyai pH 5,3-6,5 dan pKa 9,51 (Martindale, 1989).

2.2.2. Farmakokinetik

Parasetamol diabsorpsi secara cepat dan hampir sempurna melalui saluran cerna. Absorpsinya tergantung kepada kecepatan pengosongan lambung dan kadar puncak dalam darah tercapai dalam waktu 30-60 menit dan waktu paruh dalam plasma lebih kurang 2 jam setelah pemberian dosis terapeutik. Penyerapan parasetamol berhubungan dengan kecepatan pengosongan lambung. Bentuk sirup akan lebih cepat diserap dari pada bentuk tablet. Parasetamol didistribusikan keseluruh cairan tubuh, ikatan dengan protein plasma bervariasi antara 20 % sampai 50 %. Setelah pemberian dosis terapeutik 90 % sampai 100 % dapat dijumpai dalam urin dalam 24 jam pertama terutama setelah konjugasi dengan asam glukuronad (sekitar 60 %), asam sulfat (sekitar 35 %) atau sistin (sekitar 3 %). Pada proses ini parasetamol diikat pada asam glukuronad dengan bantuan enzim glukuronil transferase maupun dengan asam sulfat dengan bantuan enzim

sulfonil transferase sehingga berubah menjadi produk yang bersifat inaktif dan nontoksik serta larut dalam air dan siap diekskresikan melalui ginjal (Benet LZ et al, 1996, Wilson dan Gisvold, 1982). Hanya sebagian kecil parasetamol mengalami hidroksilasi oleh sitokrom P450 membentuk NAPQI yang merupakan intermediate yang sangat reaktif (Benet LZ, 1996, Wilson & Gisvold, 1982, Insel PA, 1996).

Pada anak-anak usia 3-9 tahun, bentuk konjugasi dengan sulfat adalah yang terbanyak. Hal ini disebabkan karena pada anak-anak enzim yang mengkonjugasikan parasetamol dengan asam glukuronad yaitu glukuronil transferase, masih belum terbentuk sempurna, akan tetapi proses konjugasi dengan asam sulfat sudah berkembang dengan baik, sehingga menjadi jalur utama bagi ekskresi parasetamol (Wilson dan Gisvold,1982).

2.2.3.Farmakodinamik

Parasetamol mempunyai efek analgetik dan antipiretik yang tidak berbeda dengan aspirin, namun efek anti inflamasinya lemah.

Efek analgetik

Parasetamol seperti halnya aspirin atau obat golongan NSAID lainnya terutama efektif terhadap tipe nyeri tertentu yaitu tipe nyeri dimana mekanisme nyerinya ditingkatkan oleh prostaglandin. Beberapa Prostaglandin meningkatkan kepekaan serabut saraf afferen nociceptive terhadap mediator-mediator seperti bradikinin. Dimana dengan adanya prostaglandin E1 dan prostaglandin E2 nyeri akan terasa meskipun konsentrasi mediator-mediator radang seperti 5-HT atau bradikinin rendah. Dengan demikian golongan obat ini efektif menekan nyeri yang berkaitan dengan proses peradangan.

Termasuk nyeri-nyeri dengan intensitas ringan sampai dengan sedang, seperti artritis, mialgia dan nyeri-nyeri yang bersumber dari vasculer (Rang HP, 1995, Insel PA, 1996).

Efek anti piretik

Efek anti piretik parasetamol melalui efek sentral yaitu pada pusat pengatur suhu tubuh di hipotalamus yang terletak berdekatan dengan pusat pengatur rasa sakit. Sebagai antipiretik, efek penurunan suhu jelas terlihat penderita yang demam. Dalam keadaan demam termostat hipotalamus berada pada titik tertentu yang menyebabkan suhu tubuh meningkat. Pada keadaan reaksi peradangan, endotoksin bakteri menyebabkan pelepasan suatu zat pirogen oleh makrofag, kemungkinan merupakan interleukin-1 (IL-1). Zat pirogen tersebut menyebabkan pelepasan prostaglandin seri E di hipotalamus dan ini menimbulkan peningkatan set-point termostat suhu tubuh. Diduga efek parasetamol dan golongan obat NSAID lainnya mengembalikan set-point pada posisi normal dengan cara menghambat sintesis prostaglandin. Bila set-point termostat telah berada dalam keadaan normal, maka mekanisme pengaturan suhu perifer (dilatasi pembuluh darah perifer, berkeringat) akan berperan dalam menurunkan suhu tubuh.



2.2.4. Penggunaan untuk terapi

Parasetamol merupakan obat analgetik anti piretik yang tepat sebagai pengganti salisilat bila ada kontraindikasi. Dosis oral yang lazim adalah 325-1000 mg (650 mg rektal). Dosis total harian adalah tidak lebih dari 4000 mg. Untuk anak dosis tunggal adalah 40-480 mg, tergantung umur dan berat badan, tetapi tidak lebih dari 5 dosis dalam 24 jam pemberian juga dapat digunakan dosis 10 mg / kg berat badan (Insel PA, 1996).

2.2.5. Hepatotoksisitas oleh parasetamol

Hepatotoksisitas oleh parasetamol tidak hanya terjadi pada orang yang memakan obat tersebut dalam dosis besar, tetapi dapat juga terjadi pada dosis wajar (dosis terapeutik) dalam jangka waktu yang lama (Katzung, 1998). Silviana (1993) telah melakukan penelitian pada mencit yang diberi parasetamol dengan dosis 500 mg/kg BB secara oral, pada pemeriksaan histopatologi ditemukan adanya kerusakan sel hati. Gillani (1994) juga melakukan penelitian pada mencit yang diberi parasetamol dengan dosis 640 mg/kg BB secara oral, hasilnya menunjukkan bahwa ada kerusakan sel hati yang ditandai dengan adanya peningkatan Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT).

Pada orang dewasa hepatotoksisitas dapat timbul pada penggunaan parasetamol dosis tunggal sebanyak 10-15 gram dan pada dosis 20-25 gram dapat menimbulkan keadaan fatal. Gejala yang timbul dalam 2 hari keracunan parasetamol dapat berupa nausea, muntah-muntah anoreksia. Nyeri perut dapat timbul 24 jam pertama dan dapat bertahan selama satu minggu atau lebih. Kerusakan hati menjadi manifes dalam 2 sampai 4 hari setelah makan parasetamol dosis toksik. Plasma aminotranferase meningkat tajam dan konsentrasi bilirubin dalam plasma meningkat. Kemungkinan 10 % penderita keracunan parasetamol tanpa terapi spesifik akan timbul kerusakan hati yang berat dan 10 %-20 % diantaranya akan mati akibat kegagalan hati (Insel PA, 1996).

Dalam beberapa dekade terakhir ini telah diketahui bahwa hepatotoksisitas parasetamol diperantarai oleh pembentukan bahan intermediate toksik hasil biotransformasi dari senyawa asal. Pada penelitian binatang percobaan memperlihatkan

bahwa toksisitas berkorelasi tidak hanya dengan dosis tetapi juga dengan aktivitas enzim mikrosomal yang memetabolisme obat tersebut (Gitlin N, 1990).

Biotransformasi parasetamol terutama dikatalisir oleh enzim mikrosomal yang terdapat di retikulum endoplasmik di hepar. Dalam proses metabolismenya sebagian besar dari metabolit yang terbentuk berupa konjugat glukuronad dan sulfat. Disamping itu sebagian kecil akan mengalami hidrosilasi oleh enzim sitokrom P450 yang merupakan bagian dari "mixed function oxidase" (MFO) menjadi N-acetyl-benzoquinoneimine (NAPQI) yang merupakan bentuk intermediate yang sangat reaktif, bentuk reaktif ini yang dianggap bersifat hepatotoksik. Metabolit toksik ini dapat berikatan dengan target molekul secara ikatan kovalen atau zat-zat toksik tersebut dapat merubah target molekul tersebut melalui ikatan non-kovalen. Kadang-kadang beberapa metabolit toksik berikatan dengan target molekul melalui keduanya (Rumarck BH, 1990).

Metabolit-metabolit reaktif dapat berinteraksi dengan sel yang berpotensi untuk merusak sel melalui :

Peroksidasi lipid

Peroksidasi lipid terhadap lipid tidak jenuh ganda dapat bermula dari penambahan radikal metabolit reaktif atau "reactive oxigen species" yang dikeluarkan oleh metabolit reaktif tersebut. "Lipid peroxyradical" (ROO^{\bullet}) dapat menghasilkan lipid hydroperoxide (ROOH) yang dapat menimbulkan "lipid peroxyradical" berikutnya. Reaksi berantai ini akhirnya dapat mengenai banyak membran lipid yang menimbulkan banyak peroksida lipid. Peroksidasi lipid yang berlebihan akan menyebabkan disorganisasi membran sehingga akibat perubahan fraksi asam lemak tidak jenuh dan fraksi fosfolipid maka rasio asam lemak tidak jenuh jamak dan asam lemak lainnya akan berubah. Keadaan ini akan

diikuti dengan menurunnya fluiditas membran yang akhirnya memberi efek pada struktur serta fungsi membran dan akhirnya sel akan mati (Slatter TF, 1984). Produksi peroksida lipid berlebihan menyebabkan integritas membran terganggu, gangguan integritas membran menyebabkan keluarnya berbagai isi sitoplasma, seperti enzim GPT (Harahap IP, 1996).

Pelepasan radikal oksigen toksik

Pembentukan superoksid anion ($O_2^{\bullet -}$), hydroperoxy radikal (HOO^{\bullet}), hidroksil radikal dan singlet oksigen (O_2) bersifat sitotoksik baik secara langsung maupun melalui pembentukan peroksida lipid.

Reaksi yang menimbulkan pengosongan glutathion

Keadaan ini dapat menimbulkan "oxidatif stress", dimana terjadi gangguan keseimbangan pro-oksidan dan anti-oksidan yang menguntungkan keadaan pro-oksidan. Hal ini berkaitan dengan penumpukan produk-produk oksidatif normal dari metabolisme sel atau akibat dari zat-zat kimia toksik. Salah satu sistem protektif utama untuk mengurangi kerusakan sel adalah glutathion (GSH) yang berperan sebagai "nucleofilic scavenger". Penurunan kandungan glutathion sebanyak 20-30 % dari kadar normal dapat mengganggu mekanisme pertahanan sel terhadap senyawa-senyawa toksik dan berakibat dengan kematian sel (Rang HP, 1995).

Modifikasi gugus sulfidril (SH)

Dapat ditimbulkan oleh "oxidative species" yang bereaksi dengan gugus sulfidril. Disamping itu juga dapat timbul interaksi kovalen. Gugus sulfidril bebas sangat penting dalam aktifitas katalitik beberapa enzim dan modifikasi gugus tersebut menimbulkan ketidakaktifan enzim tersebut. Sasaran penting modifikasi gugus sulfidril adalah protein

“actin cytoskeletal”, berbagai enzim seperti glutathion reduktase dan Ca^{++} -transporting ATPase. Enzim terakhir ini dijumpai pada membran plasma dan endoplasmik retikulum dan sangat penting dalam mempertahankan konsentrasi ion kalsium internal, sekitar 0,1 $\mu\text{mol/l}$. Peningkatan ion kalsium intraselluler dan peningkatan permeabilitas membran sel akan membahayakan terhadap kelangsungan hidup sel. Mekanisme terjadinya kematian sel setelah gangguan homeostasis kalsium belum jelas, diduga melibatkan enzim-enzim degradatif yang diaktifkan oleh ion kalsium (neutral protease, fosfolipase) (Ray SD, 1996, Kim HJ, 1992).

Interaksi kovalen

Sasaran interaksi kovalen dapat berupa DNA, protein/peptida, lipid atau karbohidrat. Ikatan kovalen terhadap makromolekul merupakan mekanisme dasar zat-zat kimia yang bersifat karsinogenik. Beberapa zat kimia nonkarsinogenik juga membentuk ikatan kovalen dengan makromolekul, tetapi hubungannya dengan kerusakan sel belum jelas. Sebagai contoh adalah ikatan kovalen metabolik parasetamol dengan glutathion, meskipun mekanisme secara pasti dalam menimbulkan kematian sel belum jelas, namun peranan timbulnya “oxidative stress” sangat penting (Rang HP, 1995, Gitlin N, 1990, Lie at al, 1993).

2.3. Tinjauan tentang tanaman *Cassia siamea lank*

2.3.1 Klasifikasi tanaman

- Menurut Heyne:

Devisi : Spermatophyta

Anak devisi : Angiospermea

Klas : Dycotylae

Anak klas : Dialypetalae

Bangsa : Leguminasae

Suku : Caesalpiniaceae

Marga : Cassea

Jenis : Cassea seamea lank

- Menurut Bailey :

Devisi : Spermatophyta

Anak devisi : Angiospermea

Klas : Dycotylae

Bangsa : Rosales

Suku : Caesalpiniaceae

Marga : Senna

Jenis : Senna seamea (lour)

Sinonim : Cassea florida, Senna seamea.

2.3.2. Nama daerah

Johar, juwar (Jawa), cek brek (Aceh), johor (Minangkabau), khe-lek (Thailand), cassod tree atau thai copper pad (Inggris).

2.3.3. Morfologi

Merupakan tanaman pohon (keras) menahun berbatang tegak, banyak bercabang. Tanaman ini dapat mencapai tinggi hingga 20 m, berbatang bulat dan barkayu keras

Budidaya

Casseea seamea lamk merupakan tanaman asli India dan Sumatra bagian khatulistiwa. Tanaman ini dipulau Jawa banyak ditaman dipinggir jalan sebagai pohon penuduh. Tanaman ini merupakan tumbuhan yang tumbuh baik pada 1000 m diatas permukaan laut, tanaman ini tidak membutuhkan kondisi tanah yang terlalu baik.

2.3.4. Kegunaan tanaman

Di pulau Jawa tanaman ini digunakan sebagai pohon peneduh dan di Sumatra kayu pohon johar digunakan untuk bahan bangunan dan jembatan. Daun *casseea seamea lamk* berkhasiat sebagai obat anti malaria. Dalam indische dagbladen 1 juni 1917 seorang bernama Wilkens di Surakarta menganjurkan penggunaan teh johar sebagai obat anti malaria (Heyne, 1987)

Air rebusannya kadang-kadang digunakan untuk obat cuci luka, dipakai juga untuk perangsang nafsu makan. Kulit batang dan akarnya dapat digunakan untuk

gangguan lambung dan untuk pencahar sedang. Secara tradisional di Aceh air rebusanya digunakan untuk mengobati penyakit kuning.

Ekstrak daun johar mempunyai aktivitas biologik antara lain efek hipoglikemik, aktivitas penekanan susunan saraf pusat, efek penambahan urinasi dan stimulasi aktivitas otot polos baik pada manusia maupun hewan percobaan. Ekstrak airnya dapat mematikan pertumbuhan *plasmodium falsiparum* (Amri S, 1995).

2.3.5. Kandungan tanaman / isi simplisia

Pada daun ditemukan sitosterol, lignan, asam parakumarat , flavonoid { physcion, talaktiin (apigenin-7-0-galaktosida)}, kasiakromon, quinon (kasiamin A, kasiamin B, kasiamin C, krisofenol), senyawa antraquinon (dioksapenalin, krisofenolantron), triterpenoid/ steroid.

Pada batang/ kayu ditemukan tanin, senyawa alkaloid, flavonoid, antraquinon, lignin, steroid, quinon, triterpenoid, pentosa hidrosianat.

Pada bunga terdapat senyawa alkaloid inti kromon yaitu cassiadinin dan dihidroisokumarin.

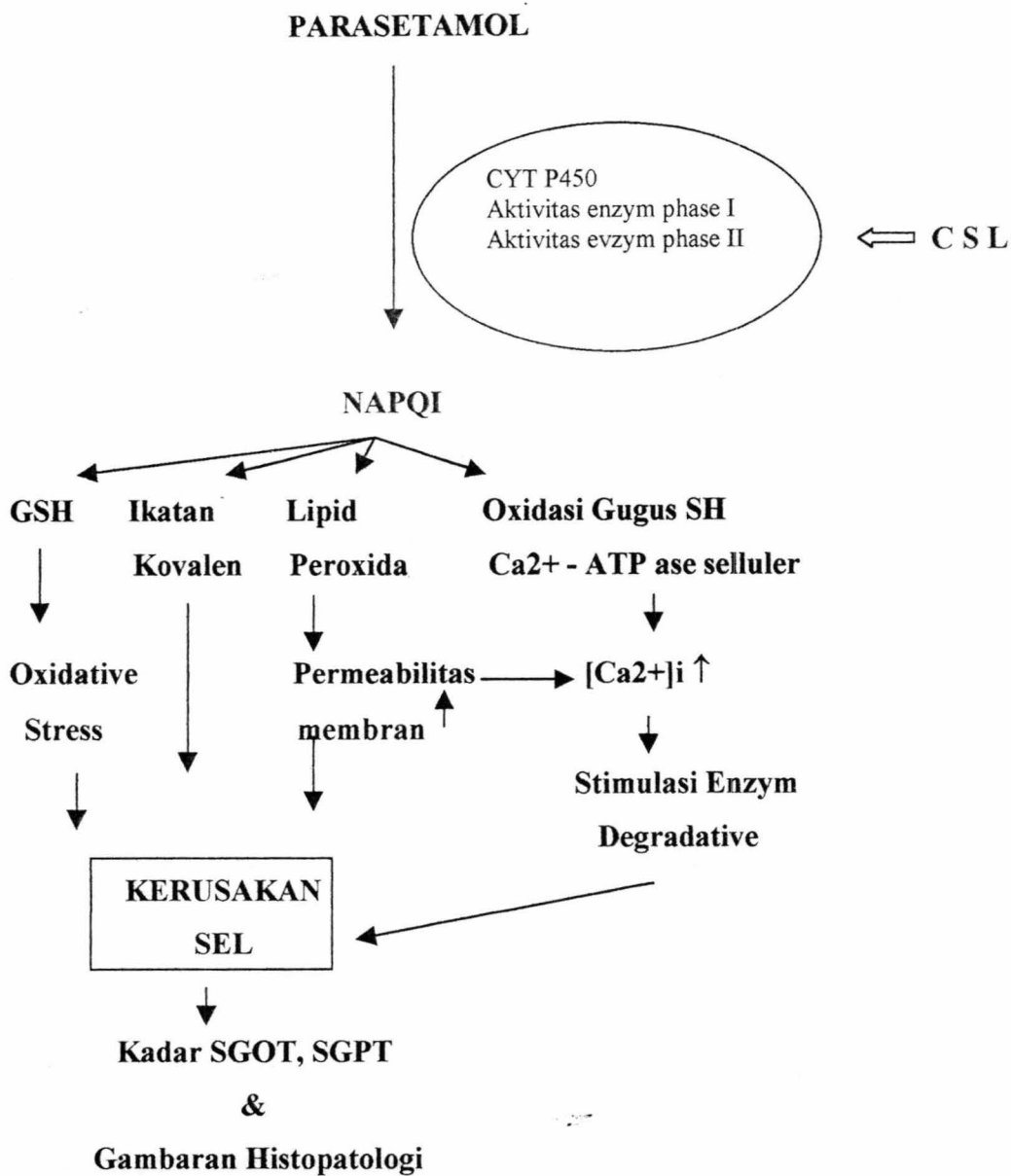
BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Landasan teori

- Ekstrak *cassia seamea lamk* secara empiris telah digunakan sejak dulu sebagai obat seperti untuk anti malaria.
- Ekstrak *cassia seamea lamk* telah terbukti mempunyai efek hepatoprotektif pada tikus yang diinduksi dengan CCL4 (sebagai model hepatotoksik).
- Penggunaan parasetamol dalam dosis berlebihan menimbulkan hepatotoksik demikian juga penggunaan dalam dosis lazim tetapi dalam jangka panjang.
- Sitokrom P450 berperan penting dalam pembentukan metabolik reaktif (NAPQI) pada pemberian parasetamol dosis tinggi, demikian juga dengan aktivitas enzim phase I.
- Pada penelitian terdahulu terbukti bahwa ekstrak *cassia seamea lamk* menurunkan secara bermakna aktivitas enzim sitokrom P450 dan juga mengurangi aktivitas enzim reaksi phase I serta bersifat inducer enzim phase II.
- Dilakukan penelitian pengaruh pemberian ekstrak daun johar (*cassia seamea lamk*)terhadap kadar SGOT, SGPT dan gambaran Histopatologis hepar mencit yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik.

3.2. KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 3.2. Kerangka konseptual

3.3. Hipotesis penelitian

1. Pemberian peroral ekstrak daun johar (*Casseea seamea lamk*) dapat menghambat peningkatan serum SGOT mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
2. Pemberian peroral ekstrak daun johar (*Casseea seamea lamk*) dapat menghambat peningkatan serum SGPT mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.
3. Pemberian peroral ekstrak daun johar (*Casseea seamea lamk*) dapat menghambat kerusakan histopatologi hepar mencit akibat pemberian parasetamol dosis toksik.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan penelitian

Jenis Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik, dengan rancangan penelitian true experimental yang menggunakan metode " Randomized, the post only control-group design ".

4.2. Populasi sampel dan besar sampel

4.2.1. Sampel penelitian

Digunakan mencit jantan (*Mus musculus*) Strain BALB-C yang diperoleh dari unit pengembangan hewan percobaan Universitas Gajah Mada Yogyakarta dan kemudian dipelihara di laboratorium Biokimia FK UNAIR Surabaya. Mencit berumur lebih kurang 3 bulan, dengan berat badan 20-30 gram.

4.2.2. Estimasi besar sampel (Steel dan Torrie, 1980)

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan rumus sbb:

$$N_i \geq \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot \sigma^2}{\delta^2}$$

Dimana N_i : besar sampel

- $Z\alpha$: Nilai kesalahan (nilai kemaknaan) yang besarnya tergantung α , bila $\alpha = 0,05$ maka $Z = 1,96$

- $Z\beta$: Nilai kesalahan (nilai kemaknaan) yang besarnya tergantung β , bila $\beta = 0,20$

maka $Z = 0,85$

Jadi $Ni \geq (1,96 + 0,85)^2$

$Ni \geq 8$

Dalam penelitian ini digunakan 10 sampel untuk tiap kelompok sehingga jumlah sampel keseluruhan yang digunakan adalah 50 ekor mencit

4.2.3. Tehnik pengambilan sampel

Digunakan metode simple random sampling dengan alasan, walaupun populasi mencit dalam kandang pemeliharaan telah diusahakan dalam kondisi perawatan yang sama, misalnya : pakan, situasi kandang, jenis dan spesies yang digunakan, umur mencit tetapi masih terdapat perbedaan berat badan (Hume, 1972).

4.3. Variabel penelitian

4.3.1. Klasifikasi variabel

a. Variabel bebas

Variabel bebas meliputi:

- Ekstrak daun johar

b. Variabel kendali

Variabel kendali meliputi:

- Jenis kelamin mencit

- Species mencit
- Keceragaman makanan dan air minum
- Sanitasi kandang
- Pembuatan preparat histologis

c. Variabel tergantung

Variabel tergantung meliputi:

- SGOT
- SGPT
- Gambaran histopatologis

d. Variabel moderator

Variabel moderator meliputi :

- Berat badan
- Umur

e. Variabel Intervening

Variabel intervening meliputi :

- Pemberian parasetamol

4.3.2. Definisi operasional variabel

a. Variabel bebas

Dosis pemberian oral ekstrak daun johar

Ekstrak daun johar konsentrasi 0,20 g/ml, 0,40 g/ml, 0,80 g/ml dosis 0,01 cc setiap gr BB dan sebagai kontrol diberikan air pelarut ekstrak,

b. Variabel kendali

Species mencit : mencit galur Balb/ C , jenis kelamin jantan .

Makanan, minuman, kandang dan pemeliharaan diusahakan dalam kondisi perawatan yang sama.

c. Variabel tergantung

Pengukuran kadar enzim SGOT dan SGPT

Kadar enzim SGOT dan SGPT dalam darah ditentukan dengan metode Begmeyer (1978), cara kerja sebagai berikut :

Pipetkan campuran reagen SGOT atau SGPT 2 ml dan serum 0,2 ml kedalam kuvet, kemudian dicampur dengan baik. Setelah satu menit ekstremis dibaca dan bersamaan dengan itu stop watch berjalan. Pembacaan diulang tepat pada menit pertama, kedua, ketiga. Pembacaan ini dilakukan pada panjang gelombang 340 nm. Kuvet diameter bagian dalam 1 cm dan pada suhu pengukuran 25° C.

Perhitungan :

Hitung nilai rata-rata dari perbedaan ekstrimsi permenit dan nilai tersebut dipakai untuk kalkulasi hasil analisis.

Kalkulasi : $U/L = 1746 \times E \text{ 340 nm/ menit.}$

Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Kesehatan Daerah.

Pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dengan memakai metode standar. Segera setelah binatang dibunuh, organ hati diangkat dan selanjutnya diambil setebal kurang lebih 0,5 cm yang telah difiksasi dalam larutan formalin dimasukkan dalam alat pemroses jaringan otomatis (autotechnicon) selama 24 jam. Kemudian dilakukan pembuatan blok parafin. Setelah itu dilakukan pemotongan dengan mikrotom dengan ketebalan 6-7 micron dan dimasukkan dalam waterbath. Baru kemudian diletakkan diatas kaca slide. Pengecatan yang dilakukan adalah hematoxylin-eosin dengan metode Harris.

Gambaran histologis sel hepar terdiri dari 3 kelompok sel :

1. Sel normal

Ciri-ciri :

- a. Sitoplasma rata, tidak berlubang-lubang
- b. Inti sel terang (open face), anak inti jelas

2. Sel degenerasi

Ciri-ciri :

- a. Sitoplasma berlubang-lubang
- b. Inti sel masih terang (open face), anak inti masih kelihatan

3. Sel piknotis

Ciri-ciri :

- a. Sitoplasma berlubang-lubang
- b. Inti sel gelap, anak inti tak jelas

d. Variabel moderator

Mencit yang digunakan berumur lebih kurang 3 bulan dengan berat badan berkisar 20 –30 gram.

e. Variabel intervening

Pemberian parasetamol

Pada hari ke delapan percobaan setelah 2 jam pemberian ekstrak daun johar, kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif diberi larutan Parasetamol peroral dengan dosis 400 mg/ kg BB dan 48 jam kemudian tikus dibedah untuk diambil darah dan hatinya untuk diperiksa kadar SGOT, SGPT dan gambaran histopatologinya.

4.4. Bahan dan metodologi**4.4.1. Bahan uji**

Bahan uji yang digunakan adalah daun johar (*cassia seamea lamk*) yang diperoleh dari Banda Aceh dan diekstraksi di laboratorium Farmasi UNAIR dengan konsentrasi 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml, dosis 0,01 ml/ g BB mencit.

4.4.2. Preparasi ekstrak

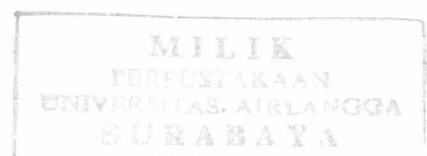
Daun johar yang diperoleh dari Banda Aceh dan telah diterminasi di Kebon Raya Sidodadi. Daun yang diperoleh mula-mula dipisahkan dari pengotoran, kemudian dicuci dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Daun yang telah kering kemudian dihaluskan menjadi serbuk. Pembuatan ekstrak dilakukan dilaboratorium Farmasi UNAIR

4.4.3. Pembuatan ekstrak

Serbuk kering daun yang sudah dihaluskan sebanyak 200 gram dimasukkan kedalam bejana dan dituangkan air sebanyak 1000 ml. Kemudian dipanaskan sampai mendidih selama lebih kurang 15 menit sambil diaduk dengan alat pengaduk, lalu disaring dengan alat penyaring Buchner dan dibantu dengan pompa vacum serta dicukupkan sampai 1000 ml dengan mengalirkan air panas kedalam ampas yang terdapat dalam alat penyaring Buchner. Ekstrak yang diperoleh adalah ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml. Demikian dengan cara yang sama dibuat ekstrak dengan konsentrasi 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml.

4.4.4. Hewan percobaan

- Pada penelitian ini digunakan mencit jantan 50 ekor berumur 3 bulan, dengan berat rata-rata 20-30 gram yang diperoleh dari unit pengembangan hewan percobaan Universitas Gajah Mada Yogyakarta dan kemudian dipelihara di Laboratorium Biokimia FK UNAIR.
- Mencit diadaptasikan dulu sebelum penelitian selama 1 minggu.
- Kemudian dipilih secara random dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok ada 10 ekor.
- Selanjutnya masing-masing hewan ditempatkan di dalam kandang secara terpisah (kandang individual), hal ini untuk menjaga agar hewan yang satu tidak terpengaruh oleh hewan yang lain. Agar tidak keliru masing-masing hewan pada tiap-tiap kandang diberi tanda.



Air	: 11-12 %
Protein kasar	: 21-23 %
Serat kasar	: 3-5 %
Lemak	: 4 %
Abu	: 4-7 %
Kalsium	: 0,9-1,1 %
Phosphor	: 0,7-0,9 %

4.4.5. Bahan yang digunakan

1. Ekstrak daun johar (*cassia seamea lamk*) konsentrasi 0,2 g/ml, 0,4 g/ml, 0,8 g/ml
2. Parasetamo bentuk bubuk (Kimia farma)
3. CMC-Na (Na-Carboxyl Methyl Cellulose) 0,5 %
4. Eter dari kimia farma
5. Formalin 10 % dari kimia farma
6. Alkohol 70 %, 80 %, 95 %, 100 %
7. Xylol
8. Parafin
9. Larutan hematoxylin (Harris)
10. Larutan amonia
11. Larutan eosin
12. Larutan egg albumin

4.5. Instrumen penelitian

1. Kandang mencit
2. Sonde lambung
3. Sduit dissposable 1cc
4. Sduit dissposable 2,5cc
5. Gelas ukur
6. Seperangkat alat operasi
7. Mikroskop
8. Water bath
9. Alat untuk pemeriksaan enzim SGOT dan enzim SGPT
10. Alat untuk pemeriksaan preparat histologi

4.6. Lokasi dan waktu penelitian

- Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Farmasi UNAIR.
- Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia UNAIR.
- Pemeriksaan dan penentuan kadar SGOT, SGPT mencit dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan, DATI I Jawa Timur.
- Pemeriksaan Histopatologi dilakukan di Laboratorium Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran UNAIR.
- Penelitian dilakukan mulai Agustus 2000 sampai Januari 2001

4.7. Prosedur pengambilan atau pengumpulan data

4.7.1. Prosedur pelaksanaan penelitian

- Hewan percobaan diadaptasikan dalam kandang selama 1 minggu sebelum dilakukan penelitian .

- Kemudian dipilih secara random dan dibagi menjadi 5 kelompok.
- Kelompok kontrol negatif diberi aqua persone dan CMC 0,5 %, kelompok kontrol positif diberikan aqua persone dan parasetamol dosis 400 mg/ kg BB.
- Kelompok perlakuan terdiri-dari 3 kelompok, masing-masing terdiri-dari 10 ekor mencit diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,20 g/ml, 0,40 g/ml, 0,80g/ml sebanyak 0,01 ml/ g BB selama 8 hari berturut-turut . Ekstrak daun johar diberikan secara oral dengan dimasukkan secara langsung kedalam esofagus tikus dengan memakai sonde, tikus dipegang tengkuknya dengan tangan kiri kemudian posisinya ditelentangkan, tangan kanan memegang spuit yang telah diisi dengan dosis yang telah ditentukan, selanjutnya sonde dimasukkan kedalam esofagus dan isinya dikeluarkan, dengan demikian tidak ada obat yang tertumpah keluar sehingga keakuratan dosis dapat terjamin. Setelah dipakai ekstrak bahan ini ditutup rapat dan disimpan pada suhu kamar untuk mencegah penguapan dan tidak stabilnya dosis.
- Pada hari ke 8 setelah 2 jam pemberian ekstrak daun johar kelompok perlakuan tersebut masing-masing diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB dan setelah 48 jam kemudian dibedah untuk diambil darah dan heparnya.
- Penentuan kadar SGOT dan SGPT dilakukan secara spektrofotometri dan histopatologi dilakukan secara mikroskopik.

4.7.2. Pembuatan preparat histologi

Tahapan pembuatan sediaan

1. Fiksasi

Jaringa hati setebal kurang dari 0,5 cm dimasukan kedalam larutan formalin 10 % selama 24 jam.

2. Pemrosesan jaringan

Dilakukan secara otomatis dengan alat autotechnicon selama 24 jam.

Tahap pemrosesan :

- Dehidrasi dengan alkohol 70 %, 96 % dan 100 %
- Penjernihan dengan xylol
- Pengerasan dengan paraffin
- Pembuatan blok paraffin

3. Pemotongan jaringan

Dilakukan dengan pisau mikrotom dengan ketebalan 6-7 micron. Potongan jaringan dimasukkan kedalam waterbath dengan suhu 30-60 derajat, sehingga parafin larut. Kemudian dipilih yang baik. Diletakkan diatas kaca slide dan didiamkan sampai kering atau dimasukkan kedalam incubator.

4. Pewarnaan jaringan

Pewarnaan yang digunakan adalah hematoxylin-eosin metode Harris, dengan tahapan sebagai berikut :

- Xylol I 2 menit
- Xylol II 2 menit
- Alkohol absolut 1 menit
- Alkohol absolut 1 menit
- Alkohol 95 % 1 menit
- Alkohol 95 % 1 menit
- Air kran 4 celupan
- Larutan Harris Hematoxylin 15 menit
- Air kran 4 celupan
- Acid alkohol 1% 3-10 celupan
- Air kran 4 celupan
- Larutan amonia-air 4 celupan
- Aquades 15 menit
- Larutan eosin 15 detik- 2 menit
- Alkohol 95 % 1 menit
- Alkohol 95 % 1 menit
- Alkohol absolut 1 menit
- Alkohol absolut 1 menit
- Xylol I 2 menit
- Xylol II 2 menit

- Xylol III 2 menit

Dikeluarkan dari xylol III langsung ditetesi dengan egg-albumin dan ditutupi dengan gelas penutup.

4.7.3. Teknik pengumpulan data

Untuk mendapatkan data penelitian dilakukan pengamatan mikroskopis terhadap preparat jaringan hati yang telah dibuat. Adapun langkah-langkah adalah sebagai berikut :

1. Pengamatan mikroskopis terhadap gambaran histologis sel hati dilakukan dengan cara menghitung jumlah sel normal, sel degenerasi dan sel nekrosis.
2. Jumlah pengamatan untuk masing-masing preparat hati dilakukan 5 lapangan pandang, dengan menghitung semua sel, kemudian dihitung persentase jumlah sel normal, sel degenerasi dan sel nekrosis.
3. Bagian sel yang diamati adalah sel yang terpotong intinya.
4. Untuk membantu mempermudah penghitungan sel dibantu dengan hand tally counter dan mikrometer okuler yang dipasang diatas lensa okuler.
5. Untuk memperbesar obyek digunakan pembesaran kuat 400x, sedang untuk memperjelas obyek dilakukan dengan cara menggerakkan mikrometernya.
6. Selanjutnya dilakukan pemotretan terhadap sel hati.
7. Setelah data didapat, maka data dicari rata-ratanya dan dimasukkan dalam tabel
8. Kemudian dari data hasil rata-rata dimasukkan dalam tabel sebagai data terolah dan selanjutnya data ini akan dianalisis.

4.8. Teknik analisis data

Data yang terkumpul dari pemeriksaan kadar SGOT, SGPT dan histopatologi dianalisis dengan analisis varian (Anava). Bila terdapat perbedaan diantara kelompok perlakuan dilanjutkan dengan uji LSD. Hasil ini bermakna jika diperoleh harga $P < 0,05$.

BAB 5

ANALISIS HASIL PENELITIAN

5.1. Kadar SGOT

Data hasil penelitian kadar SGOT mencit dapat dilihat pada lampiran 1.

Rata-rata dan simpangan baku kadar SGOT pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1. Rata-rata dan simpangan baku kadar enzim SGOT (U/L).

Kelompok	Rata-rata	±	Simpangan baku
Po1	48,40 ^c	±	6,52
Po2	170,20 ^a	±	35,77
P1	81,60 ^b	±	7,76
P2	58,80 ^c	±	14,56
P3	51,90 ^c	±	10,68

Keterangan :

Nilai rata-rata pada kolom yang sama yang diikuti superskrip berbeda, berbeda nyata ($P < 0,05$)

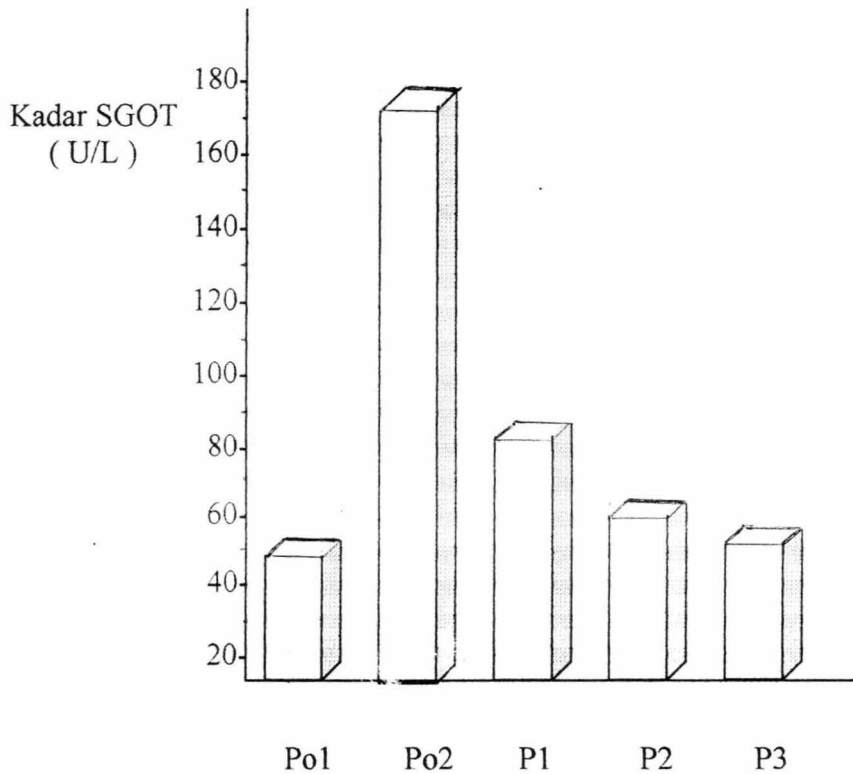
Po1 : Kontrol negatif

Po2 : Kontrol positif

P1 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB

P2 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,40 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB

P3 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,80 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB



Gambar 5.1. Diagram batang kadar SGOT

Hasil analisis varian menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar SGOT serum diantara kelima kelompok perlakuan secara bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 5.2 Hasil analisis varian kadar enzim SGOT

	Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig
Between Groups	103903.7	4	25975.920	76.035	.000
Within Groups	15373.300	45	341.629		
Total	119277.0	49			

Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan LSD, ternyata pada semua kelompok uji ekstrak daun johar (P1,P2 dan P3) menunjukkan hambatan peningkatan kadar SGOT yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol positif (Po2).

Tabel 5.3 Tabel Hasil uji LSD kadar SGOT (U/L)

No	Antar Kelompok	Mean Difference	Significant
1	Po1-po2	121.80*	.000
2	Po1-P1	33.20*	.000
3	Po1-P2	9.60	.252
4	Po1-P3	3.50	.674
5	Po2-P1	121.80*	.000
6	Po2-P2	112.20*	.000
7	Po2-P3	118.30*	.000
8	P1-P2	23.60*	.006
9	P1-P3	29.70*	.001
10	P2-P3	6.10	.464

Keterangan : * Beda mean bermakna pada tingkat 0,05

Pemberian ekstrak daun johar dengan konsentrasi 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml menghambat peningkatan kadar SGOT sebesar $81,60 \pm 7,76$ U/L, $58,00 \pm 14,56$ U/L dan $51,90 \pm 10,68$ U/L ($p < 0.05$) dan diantara kelompok perlakuan (P1 dan P2) terdapat perbedaan hambatan peningkatan kadar SGOT yang bermakna ($p < 0,05$), demikian juga diantara kelompok perlakuan (P1 dan P3) terdapat perbedaan hambatan peningkatan

kadar SGOT yang bermakna ($p < 0,05$). Namun demikian diantara kelompok perlakuan (P2 dan P3) tidak terdapat perbedaan hambatan peningkatan kadar SGOT yang bermakna ($p > 0,05$). Hambatan peningkatan kadar SGOT kelompok P1 masih belum menyamai kadar SGOT kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Sedangkan hambatan peningkatan kadar SGOT pada kelompok perlakuan P2 dan P3 tidak berbeda secara bermakna dengan kadar SGOT kelompok kontrol negatif (Po1) ($p < 0,05$), dimana kadar SGOT kelompok kontrol negatif sebesar $48,40 \pm 6,52$ U/L. Dengan demikian diantara ketiga kelompok perlakuan, terlihat bahwa pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml dan dosis 0,01 ml/ g BB telah memperlihatkan hambatan peningkatan kadar SGOT yang bermakna.

5.2. Kadar SGPT

Data hasil penelitian kadar SGPT mencit dapat dilihat pada lampiran 3 Rata-rata dan simpangan baku kadar SGPT pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.2.

Tabel 5.2. Rata-rata dan simpangan baku kadar SGPT (U/L)

Kelompok	Rata-rata \pm Simpangan baku
P01	31,20 ^c \pm 3,99
Po2	97,00 ^a \pm 20,71
P1	50,90 ^b \pm 6,72
P2	35,60 ^c \pm 8,53
P3	31,40 ^c \pm 5,76

Keterangan :

Nilai rata-rata pada kolom yang sama yang diikuti superskrip berbeda,

Nilai rata-rata pada kolom yang sama yang diikuti superskrip berbeda, berbeda nyata ($P < 0,05$)

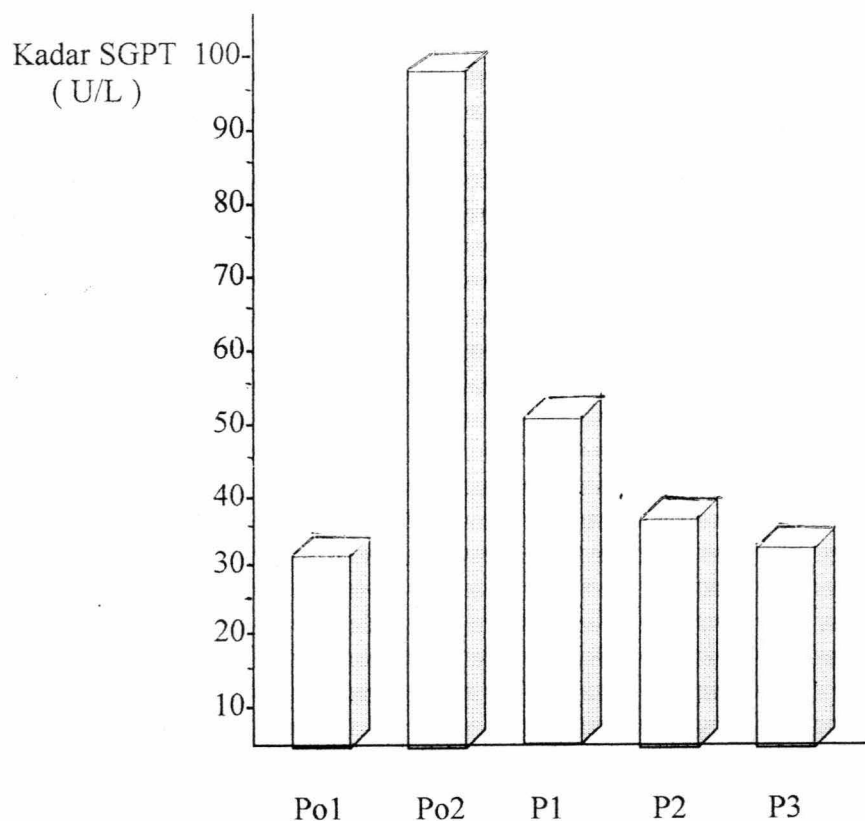
Po1 : Kontrol negatif

Po2 : Kontrol positif

P1 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB

P2 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,40 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB

P3 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,80 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB



Gambar 5.2. Diagram batang kadar SGPT

Hasil analisis varian menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar SGPT serum diantara kelima kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Tabel 5.2 Hasil analisis varian kadar SGPT

	Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig
Between Groups	31135.280	4	7783.820	65.309	.000
Within Groups	5363.300	45	119.184		
Total	36498.580	49			

Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan LSD, ternyata pada semua kelompok uji ekstrak daun johar (P1,P2 dan P3) menunjukkan hambatan peningkatan kadar SGPT yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol positif (Po2).

Tabel 5.3 Tabel Hasil uji LSD kadar SGPT (U/L)

No	Antar Kelompok	Mean Difference	Significant
1	Po1-po2	65.80*	.000
2	Po1-P1	19.70*	.000
3	Po1-P2	4.40	.372
4	Po1-P3	0.20	.968
5	Po2-P1	46.10*	.000
6	Po2-P2	61.40*	.000
7	Po2-P3	65.60*	.000
8	P1-P2	15.30*	.003
9	P1-P3	19.50*	.000
10	P2-P3	4.20	.394

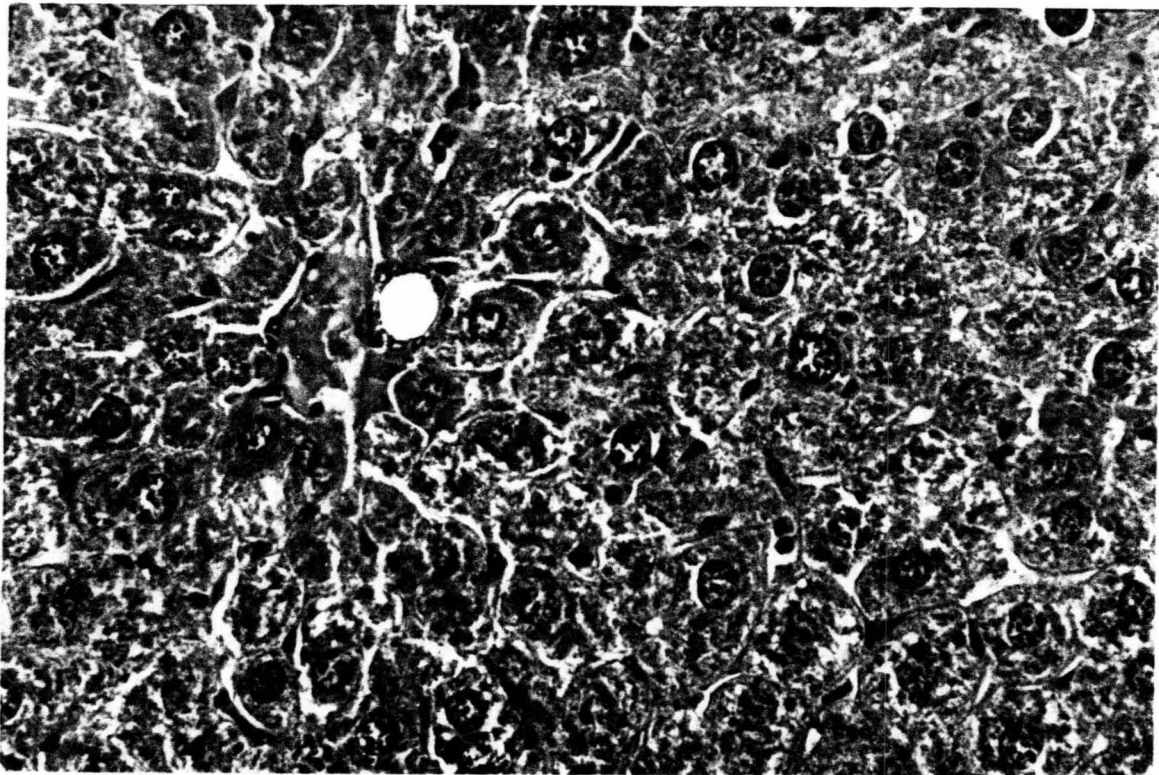
Keterangan : * Beda mean bermakna pada tingkat 0,05

Pemberian ekstrak daun johar dengan konsentrasi 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml menghambat peningkatan kadar SGPT sebesar $50,90 \pm 6,72$ U/L, $35,60 \pm 8,53$ U/L dan $31,40 \pm 5,76$ U/L ($p < 0,05$) dan diantara kelompok perlakuan (P1 dan P2) terdapat perbedaan hambatan peningkatan kadar SGPT yang bermakna ($p < 0,05$), demikian juga diantara kelompok perlakuan (P1 dan P3) terdapat perbedaan hambatan peningkatan kadar SGPT yang bermakna ($p < 0,05$). Namun demikian diantara kelompok perlakuan (2 dan P3) tidak terdapat perbedaan hambatan peningkatan kadar SGPT yang bermakna ($p > 0,05$). Hambatan peningkatan kadar SGPT kelompok P1 masih belum menyamai kadar SGPT kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Sedangkan hambatan peningkatan kadar enzim SGOT pada kelompok perlakuan P2 dan P3 tidak berbeda secara bermakna dengan kadar SGPT kelompok kontrol negatif (Po1) ($p < 0,05$), dimana kadar kelompok kontrol negatif sebesar $31,20 \pm 3,99$ U/L. Dengan demikian diantara ketiga kelompok perlakuan, terlihat bahwa pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml dan dosis 0,01 ml/ g BB telah memperlihatkan hambatan peningkatan kadar SGPT yang bermakna.

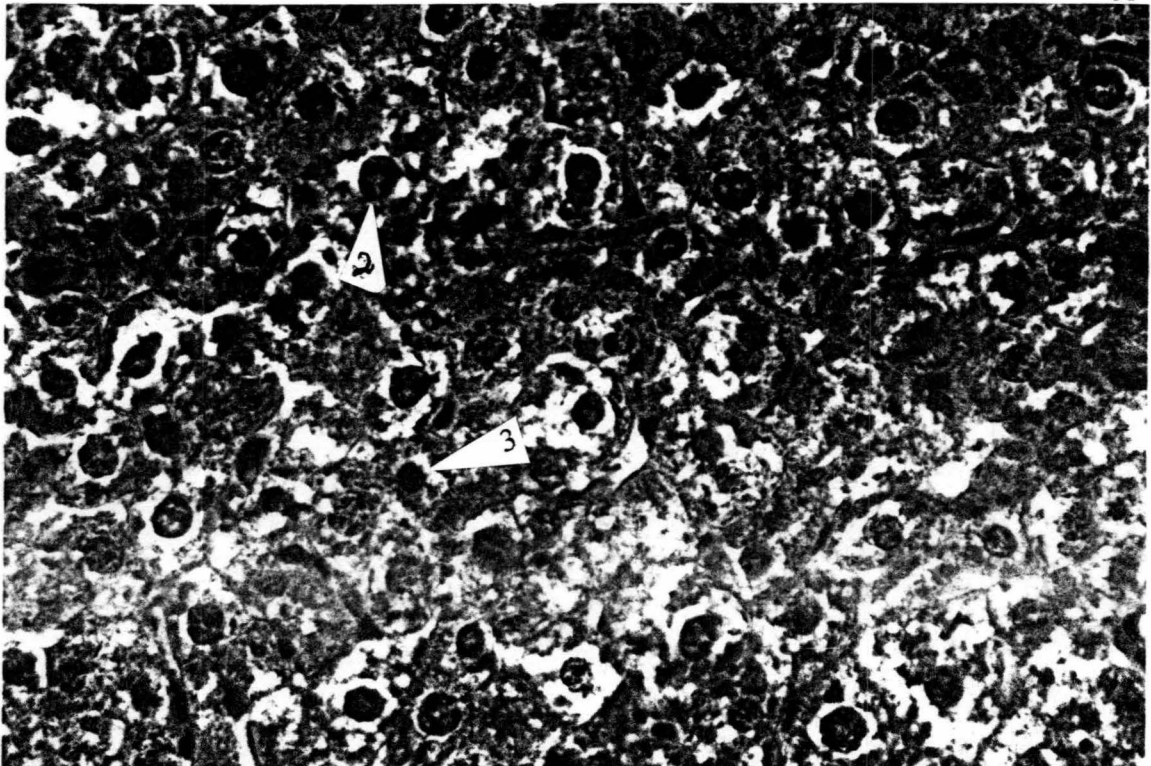
5.3. Persentase Kerusakan sel

Data hasil pengamatan mikroskopik kerusakan sel hati mencit (persentase kerusakan sel) pada penelitian ini dapat dilihat pada lampiran 6. Perubahan yang terjadi akibat pemberian parasetamol dosis toksik adalah terjadinya kerusakan sel yang dapat berupa degenerasi sel (pada keadaan ringan) sampai dengan nekrosis (pada keadaan berat). Ciri-ciri gambaran histologis sel hati normal adalah intinya terang (open face), anak inti jelas, sitoplasmanya rata. Ciri-ciri gambaran histologis sel hati yang mengalami

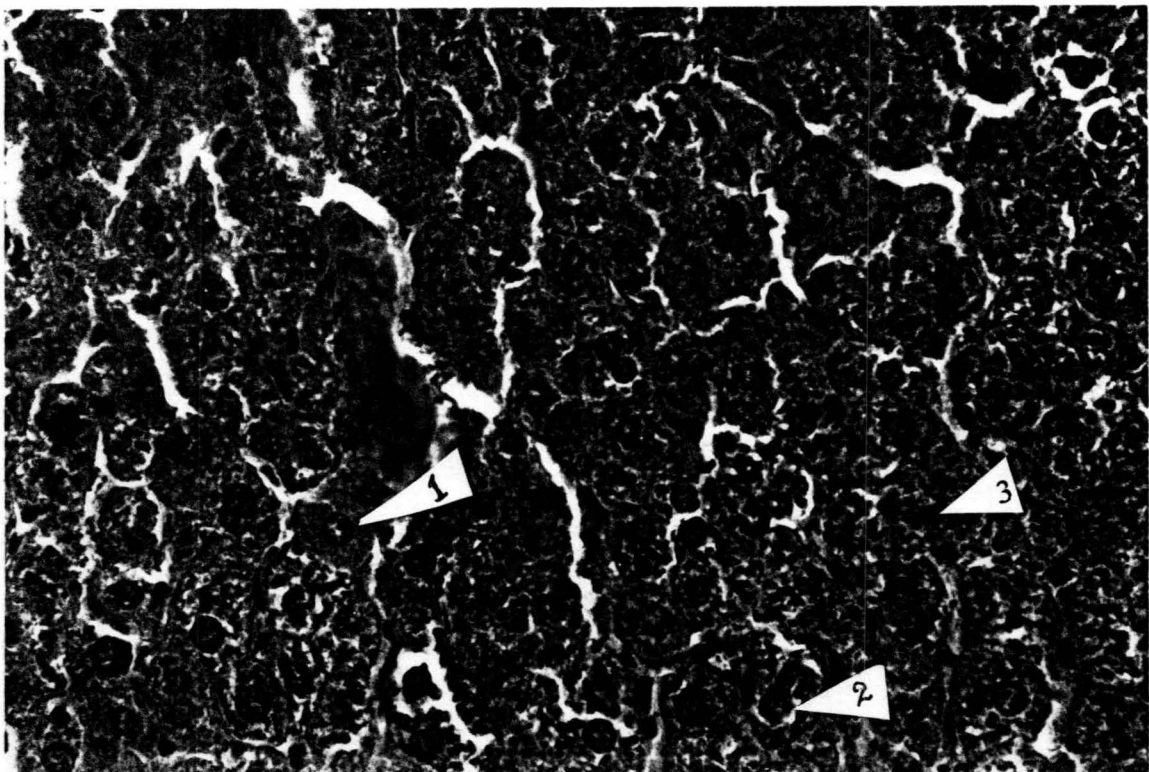
degenerasi adalah inti selnya terang (open face), anak inti masih kelihatan, sitoplasmanya tidak rata (berlubang-lubang). Ciri-ciri gambaran histologis sel hati yang piknotis adalah inti selnya gelap, ukurannya relatif lebih kecil (mengkerut), anak inti tidak kelihatan, sitoplasmanya tidak rata (berlubang-lubang). Gambaran histologis berbagai sel tersebut dapat dilihat pada gambar 5. 3 – 7.



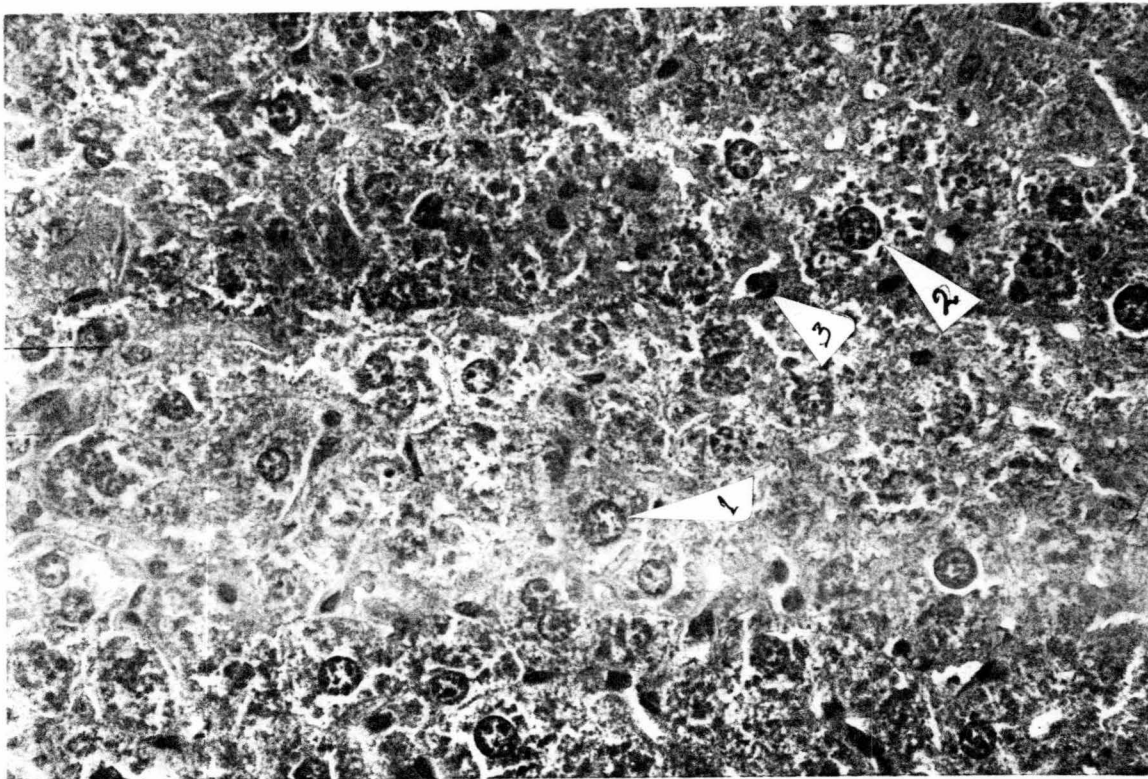
Gambar 5.3. Foto gambaran histologis sel normal, pembesaran 400X



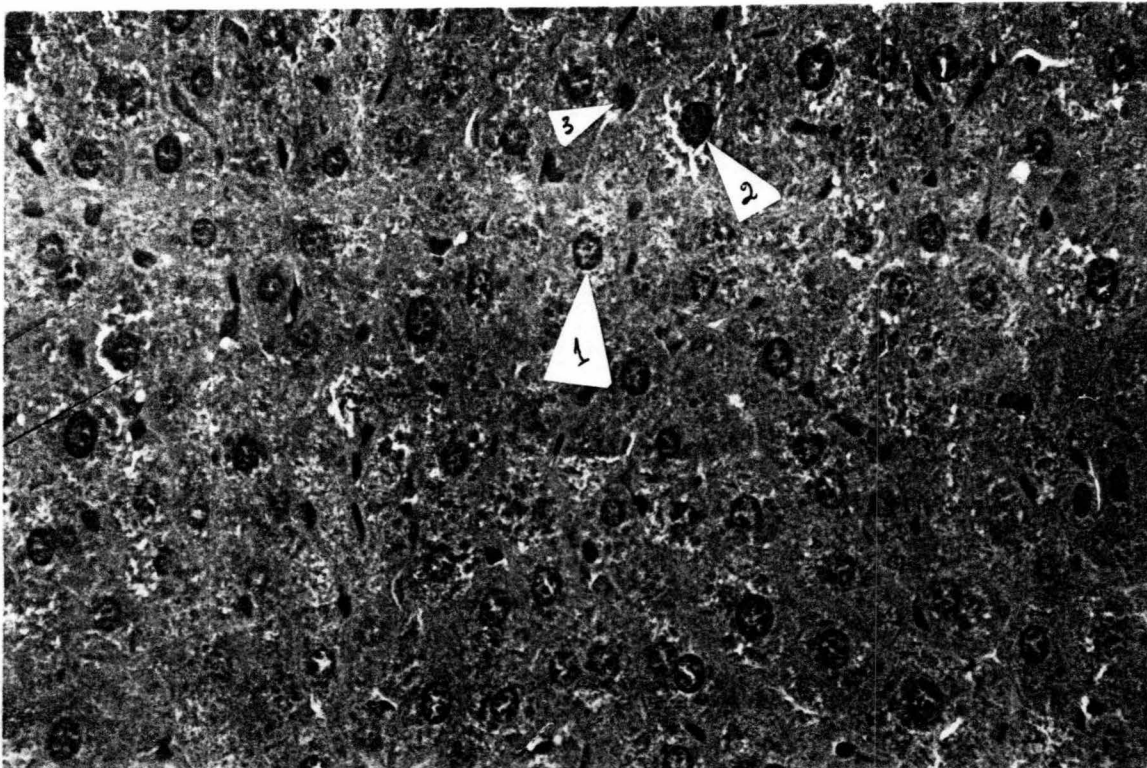
Gambar 5.4. Foto gambaran histologis sel normal (1), sel degenerasi (2), sel piknotis (3) pada hati mencit (kontrol positif). Pembesaran 400X.



Gambar 5.5. Foto gambaran histologis sel normal (1), sel degenerasi (2), sel piknotis (3) pada hati mencit (kelompok P1). Pembesaran 400X.



Gambar 5.6. Foto gambaran histologis sel normal (1), sel degenerasi (2), sel piknotis (3) pada hati mencit (kelompok P2). Pembesaran 400X.



Gambar 5.7. Foto gambaran histologis sel normal (1), sel degenerasi (2), sel piknotis (3) pada hati mencit (kelompok P3). Pembesaran 400X.

Rata-rata dan simpangan baku persentase kerusakan sel pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 5.7

Tabel 5.7. Rata-rata dan simpangan baku persentase kerusakan sel

Kelompok	Rata-rata ± Simpangan baku
Po1	2,2620 ^c ± 0,4189
Po2	38,8020 ^a ± 12,1338
P1	15,3930 ^b ± 2,4097
P2	7,1210 ^c ± 1,9293
P3	4,8820 ^c ± 1,6091

Keterangan :

Nilai rata-rata pada kolom yang sama yang diikuti superskrip berbeda, berbeda nyata ($P < 0,05$)

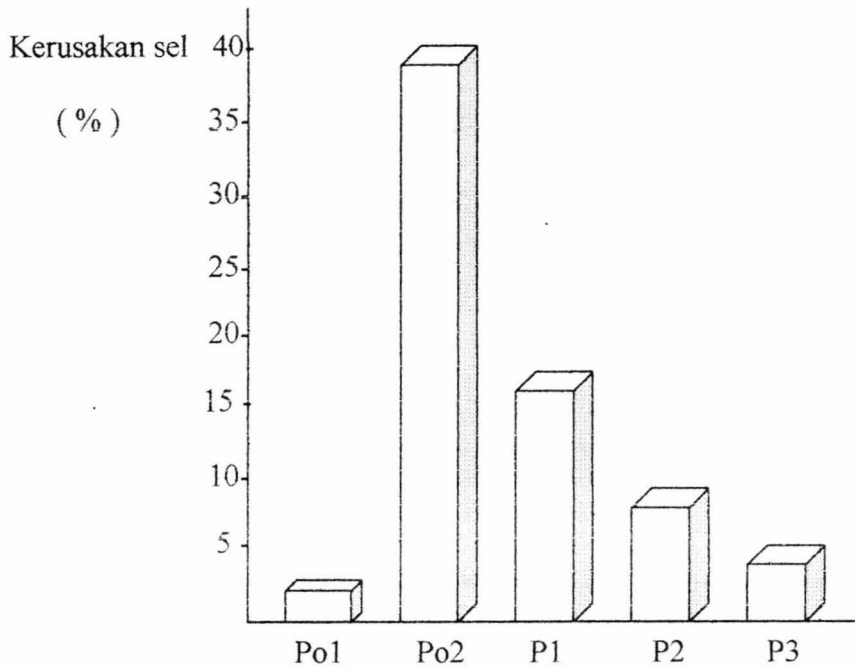
Po1 : Kontrol negatif

Po2 : Kontrol positif

P1 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB

P2 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,40 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB

P3 : Pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,80 g/ml, dosis 0,01 ml/g BB



Gambar 5.8. Diagram batang persentase kerusakan sel

Hasil analisis varian menunjukkan bahwa ada perbedaan persentase kerusakan sel diantara kelima kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

Tabel 5.2 Hasil analisis varian persentase kerusakan sel

	Sum of Squares	Df	Mean square	F	Sig
Between Groups	8848.445	4	2212.111	69.335	.000
Within Groups	1435.706	45	31.905		
Total	10284.151	49			

Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan LSD, ternyata pada semua kelompok uji ekstrak daun johar (P1, P2 dan P3) menunjukkan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok kontrol Positip (Po2).

Tabel 5.3 Tabel Hasil uji LSD persentase kerusakan sel

No	Antar Kelompok	Mean Difference	Significant
1	Po1-po2	36.5400*	.000
2	Po1-P1	13.1310*	.000
3	Po1-P2	4.8590	.061
4	Po1-P3	2.6200	.305
5	Po2-P1	23.4090*	.000
6	Po2-P2	31.6810*	.000
7	Po2-P3	33.9200*	.000
8	P1-P2	8.2720*	.002
9	P1-P3	10.5110*	.000
10	P2-P3	2.2390	.380

Keterangan : * Beda mean bermakna pada tingkat 0,05

Pemberian ekstrak daun johar dengan konsentrasi 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml menghambat peningkatan persentase kerusakan sel sebesar $15,3930 \pm 2,4097$, $7,1210 \pm 1,9293$ dan $4,8820 \pm 1,6091$ ($p < 0,05$) dan diantara kelompok perlakuan (P1 dan P2) terdapat perbedaan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel yang bermakna ($p < 0,05$), demikian juga diantara kelompok perlakuan (P1 dan P3) terdapat perbedaan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel yang bermakna ($p < 0,05$). Namun demikian diantara kelompok perlakuan (P2 dan P3) tidak terdapat perbedaan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel yang bermakna ($p > 0,05$). Hambatan peningkatan

persentase kerusakan sel kelompok P1 masih belum menyamai persentase kerusakan sel kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Sedangkan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel pada kelompok perlakuan P2 dan P3 tidak berbeda secara bermakna dengan persentase kerusakan sel kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Dengan demikian diantara ketiga kelompok perlakuan, terlihat bahwa pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml dan dosis 0,01 ml/ g BB telah memperlihatkan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel yang bermakna.



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Kadar SGOT dan SGPT

Hasil analisis varian menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar SGOT dan SGPT serum diantara kelima kelompok perlakuan secara bermakna ($P < 0,05$). Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan LSD, ternyata pada semua kelompok uji ekstrak daun johar (P1, P2 dan P3) menunjukkan hambatan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang bermakna ($P < 0,05$) terhadap kelompok kontrol positif (Po2). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak dengan berbagai konsentrasi dapat menghambat peningkatan kadar SGOT dan SGPT akibat pemberian pemberian parasetamol dosis 400 mg/ kg BB pada mencit. Dengan demikian maka ekstrak daun johar dengan berbagai konsentrasi mempunyai khasiat sebagai hepatoprotektor yaitu mampu mencegah kerusakan sel hati (gangguan fungsi hati) akibat pemberian parasetamol dosis toksik pada mencit.

Dari hasil uji LSD diketahui bahwa kelompok Po1 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po2 dan P1 serta tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok P2 dan P3. Kelompok Po2 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po1, P1, P2 dan P3. Kelompok P1 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po1, Po2, P2 dan P3. Kelompok P2 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po2 dan P1. Kelompok P3 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po2 dan P1 serta tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok P2 dan kelompok Po1.

Pada kelompok Po2 (mencit yang diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB) menunjukkan kadar SGOT dan SGPT yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok

perlakuan yang lain. Hal ini karena pemberian parasetamol dosis 400 mg/ kg BB pada mencit dapat menyebabkan kerusakan sel hati (gangguan fungsi hati). Katzung (1998) melaporkan bahwa pemberian parasetamol pada dosis besar atau penggunaan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan sel hati yang berupa nekrosis hati. Silviana (1993) dan Gillani (1994) melakukan penelitian pada mencit yang diberikan parasetamol dosis besar, menunjukkan adanya kerusakan sel hati yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT. Kerusakan sel hati ini terjadi karena parasetamol mengalami biotransformasi pada hati sehingga dihasilkan metabolit N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang sangat reaktif dan toksik terhadap sel hati. Selain itu dilaporkan juga bahwa kerusakan sel hati akibat pemberian parasetamol ini karena adanya pembentukan radikal bebas, dengan melalui reaksi lipid peroksidasi akan dihasilkan lipid peroksid (Manson, 1992, Lie et al, 1993) dan karena adanya pengosongan glutathion hati sehingga sel hati tidak mampu mengadakan proses detoksikasi terhadap NAPQI (Gitlin N, 1990).

Pada kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3) yaitu mencit yang diberi ekstrak daun johar dan diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB memperlihatkan adanya penurunan kadar SGOT dan SGPT bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Pada gambar 5.1 menunjukkan bahwa hambatan peningkatan kadar SGOT kelompok ekstrak dengan konsentrasi lebih tinggi lebih kuat hambatannya terhadap peningkatan kadar SGOT. Pada gambar 5.2 juga menunjukkan bahwa hambatan peningkatan kadar SGPT ekstrak dengan konsentrasi lebih tinggi lebih kuat dalam menghambat peningkatan kadar SGPT. Hal ini karena pada kelompok ekstrak dengan konsentrasi tinggi mengandung bahan aktif yang lebih besar sehingga mempunyai khasiat hepatoprotektor yang lebih besar. Telah

dilaporkan bahwa sejumlah produk-produk alamiah yang digunakan sebagai obat hepatoprotektor atau produk-produk yang mempunyai aktivitas antioksidan diyakini efeknya sebagai akibat dari interaksi dengan sistem monooxygenase yang dependent dengan sitokrom P450 yang menimbulkan pengurangan pembentukan metabolit reaktif (Kapil A, Koul IB, 1995). Tepsuwan A et al (1999) melaporkan juga bahwa ekstrak *Cassia seamea* mempunyai efek menurunkan aktivitas sitokrom P450 dan menurunkan aktivitas enzim fase I dan bersifat inducer enzim fase II. Dengan demikian ekstrak *Cassia seamea* akan mengurangi terbentuknya metabolit reaktif dan meningkatkan ekskresi zat-zat tersebut sehingga bersifat protektif dan melindungi sel hati (hepatoprotektor). Zat-zat lain yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis tinggi dengan akibat melindungi kerusakan sel hati adalah Sylmarin, Colchicine dan vitamin E (Gadgoli C et al, 1993). Mengingat hampir semua obat mempunyai efek tambahan dan mampu mempengaruhi fungsi berbagai macam alat dan faal tubuh, maka perlu diperhatikan penentuan dosis yang adekuat yang dapat menimbulkan efek farmakoterapeutik. Berdasarkan penelitian ini maka pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml dengan dosis 0,01 ml/ g BB telah memberikan hasil hambatan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang bermakna. Dengan demikian maka dosis tersebut merupakan dosis yang paling baik

6.2. Kerusakan sel

Dari hasil pengamatan mikroskopik persentase kerusakan sel hati mencit setelah dianalisis dengan analisis varian (Anava) menunjukkan bahwa ada perbedaan diantara

kelima kelompok perlakuan secara bermakna ($P < 0,05$). Setelah dilakukan uji lebih lanjut dengan LSD, ternyata pada semua kelompok uji ekstrak daun johar (P1, P2 dan P3) menunjukkan penurunan persentase kerusakan sel yang bermakna ($P < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak dengan berbagai konsentrasi dapat menghambat kerusakan sel akibat pemberian pemberian parasetamol dosis 400 mg/ kg BB pada mencit. Dengan demikian maka ekstrak daun johar dengan berbagai konsentrasi mempunyai khasiat sebagai hepatoprotektor yaitu mampu mencegah kerusakan sel hati akibat pemberian parasetamol dosis toksik pada mencit.

Dari hasil uji LSD diketahui bahwa kelompok Po1 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po2 dan P1 serta tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok P2 dan P3. Kelompok Po2 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po1, P1, P2 dan P3. Kelompok P1 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po1, Po2, P2 dan P3. Kelompok P2 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po2 dan P1. Kelompok P3 berbeda secara bermakna dengan kelompok Po2 dan P1 serta tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok P2 dan kelompok Po1.

Pada kelompok Po2 (mencit yang diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB) menunjukkan persentase kerusakan sel yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain (Gambar 5.8). Hal ini karena pemberian parasetamol dosis 400 mg/ kg BB pada mencit dapat menyebabkan kerusakan sel hati. Darmawan (1994) melaporkan bahwa suatu jejas dapat menimbulkan cedera pada sel, respon pertama sel adalah adanya gangguan proses biokimiawinya yang mengakibatkan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, lemak pada sel. Gangguan metabolisme itu akhirnya dapat menimbulkan perubahan pada struktur sel. Bila pengaruh jejas cukup hebat dan

berlangsung cukup lama, maka sel tersebut tidak lagi dapat mengkompensasikan dan melangsungkan metabolisme dan selanjutnya akan terjadi nekrosis. Perubahan-perubahan yang terjadi akibat jejas dapat dilihat dari inti dan sitoplasma yang bersangkutan.

Menurut Sandritter (1988) perubahan-perubahan yang terjadi pada sel berupa degenerasi sampai nekrose. Degenerasi sel meliputi bengkak keruh yang ditandai adanya granula protein dan gambaran seperti sarang tawon halus pada sitoplasma, degenerasi hidropik yang ditandai adanya vakuola-vakuola jernih yang terisi air pada sitoplasma, degenerasi droplet hialin yang ditandai dengan droplet hialin yang tidak merata pada sitoplasma dan degenerasi droplet lemak yang ditandai dengan adanya droplet lemak pada sitoplasma. Namun untuk memudahkan keempat jenis degenerasi tersebut dianggap satu jenis sel yaitu sel degenerasi (Wahyuni S, 1998).

Menurut Douglas (1984) perubahan-perubahan yang terjadi pada inti dan sitoplasma yang mengalami nekrose itu meliputi : Piknotis, karioreksis dan kariolisis. Piknotis ditandai dengan terjadinya penggumpalan kromatin sehingga tidak dikenal lagi adanya anak inti, sitoplasma menjadi lebih gelap dan lebih tua dalam proses pewarnaan. Karioreksis yang ditandai dengan terjadinya kerusakan pada inti yang pecah berkeping-keping dan meninggalkan pecahan zat-zat khromatin yang tersebar didalam sel atau inti, bentuk tidak teratur dan sitoplasma mulai memanjang. Kariolisis ditandai dengan intinya yang mulai tidak jelas atau hilang sehingga sulit dikenal lagi bentuk selnya, warna tidak begitu jelas setelah proses pewarnaan. Untuk memudahkan dalam hal ini hanya satu ciri nekrose yang dapat dikenali yaitu piknotis yang ditandai dengan inti yang gelap dan mengkerut, anak inti tidak kelihatan dan sitoplasma yang tidak merata (berlubang-lubang).

Katzung (1998) melaporkan bahwa pemberian parasetamol pada dosis besar atau penggunaan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan sel hati yang berupa nekrosis hati. Kerusakan sel hati ini terjadi karena parasetamol mengalami biotransformasi pada hati sehingga dihasilkan metabolit N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) yang sangat reaktif dan toksik terhadap sel hati. Selain itu dilaporkan juga bahwa kerusakan sel hati akibat pemberian parasetamol ini karena adanya pembentukan radikal bebas, dengan melalui reaksi lipid peroksidasi akan dihasilkan lipid peroksid (Manson, 1992, Lie et al, 1993) dan karena adanya pengosongan glutathion hati sehingga sel hati tidak mampu mengadakan proses detoksikasi terhadap NAPQI (Gitlin N, 1990).

Pada kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3) yaitu mencit yang diberi ekstrak daun johan dan diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB memperlihatkan adanya hambatan peningkatan persentase kerusakan sel bila dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Pada gambar 5.8 menunjukkan bahwa kelompok ekstrak dengan konsentrasi lebih tinggi lebih kuat hambatannya terhadap peningkatan kerusakan sel . Hal ini karena pada kelompok ekstrak dengan konsentrasi tinggi mengandung bahan aktif yang lebih besar sehingga mempunyai khasiat hepatoprotektor yang lebih besar. Hampir semua obat mempunyai efek tambahan dan mampu mempengaruhi fungsi berbagai macam alat dan faal tubuh, maka perlu diperhatikan penentuan dosis yang adekuat yang dapat menimbulkan efek farmakoterapeutik. Berdasarkan penelitian ini maka pemberian ekstrak dengan konsentrasi 0,20 g/ml dengan dosis 0,01 ml/ g BB telah memberikan hasil hambatan peningkatan persentase kerusakan yang bermakna. Dengan demikian maka dosis tersebut merupakan dosis yang paling baik

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Pemberian ekstrak daun johar pada penelitian ini :

1. Menghambat peningkatan kadar SGOT pada konsentrasi ekstrak 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml
2. Menghambat peningkatan kadar SGPT pada konsentrasi ekstrak 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml
3. Menghambat peningkatan persentase kerusakan sel pada konsentrasi ekstrak 0,20 g/ml, 0,40 g/ml dan 0,80 g/ml

Pemberian ekstrak daun johar dengan konsentrasi 0,20 g/ml dan dosis 0,01 ml/g BB telah memberikan hasil berupa hambatan peningkatan kadar SGOT , SGPT dan hambatan peningkatan persentase kerusakan sel hati mencit. Dengan demikian dosis tersebut merupakan dosis yang paling baik sebagai dosis hepatoprotektor.

7.2. Saran

Penelitian ini perlu ditindak lanjuti, pertama, upaya memisahkan dan memilih bahan aktif yang ada dalam ekstrak. Kedua, dilakukan penelitian dengan menggunakan bahan aktif yang ada untuk khasiat tertentu agar kestabilan dosis, efek samping yang merugikan dapat dikendalikan.

DAFTAR PUSTAKA

Amri S, 1995. Isolasi dan penentuan struktur kandungan kimia ekstrak etanol kulit batang johar (*Casseea seamea lamk*). Tesis. ITB: Bandung.

Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB, 1996. The dynamic of drug absorption, distribution and elimination. In Goodman & Gillman ed. The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. Newyork. Pergusen press Inc, pp 617-622.

Bhakta T, Mukherjee PK, 1999. Evaluation of hepatoprotective activity of *Cassia fistula* leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology* 66: 277-287.

Cotran RS, Kumar, Collin, 1999. Cellular pathology cell injury and cell death. In Robbins pathologic basis of disease, WB. Saunder Campany, pp 1-10.

Dai Y, Cederbaum AI, 1995. Cytotoxicity of acetaminophen in human Cyt P450. Transfected HepG2 cells. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 273: 1497-1505.

Darmawan S, 1994. Patologi. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta, hlm 226-230.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. Farmakope Indonesia .Edisi III.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1983. Pemanfaatan Tanaman Obat, Edisi II, hlm 77-78.

Desmeules J et al, 2000. Hepatic metabolism of drugs in *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Bircher J et al ed, Oxford University Press, pp 145-46

Douglass EK et al, 1984. *Baileys Textbook of Microscopic Anatomy*, 5th ed. London, pp 190-92.

Gitlin N, 1990. Clinical aspects of liver diseases by industrial and enviromental toxin in Hepatology, Zakim ed. 2nd ed, WB Saunders Campany, pp 791-796.

Hamzah., Sujarwo SA, Kurnijasanti R, 1995. Potensi ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) sebagai hepatoprotektor. Laporan penelitian peneliti muda, Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.

Heyne K, 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia, Jilid I, Yayasan Sarana Warnajaya, Jakarta, hlm 755-756.

Hume CW, 1972. The UFAW Hand book in the care and management of laboratory animal. 4th edition. Churchill, Livingstone, Edinburg and London , pp 199-204.

Insel PA, 1996. Anagesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Goodman & Gillman ed. The pharmacological basis of therapeutics, 8th ed. Newyork. Pergusen press Inc, pp 617.

Julia AR, 1988. Perubahan histologis sel hati tikus putih jenis winster akibat pemberian parasetamol dosis tinggi peroral. Tesis Fakultas pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.

Junqueira L, Carneiro J, 1980. Basic histology, 3rd ed. Lange Medical Publication, Drower L, Los Altos California , pp 341-45.

Kapil A, Koul IB, 1995. Antihepatotoxic effect of Chlorogenic acid from *Anthocephalus Cadamba*. *Phytotherapy Research* 9: 189-193.

Katzung BG, 1998. Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed. Appleton and Lange, pp 50.

Kim HJ, Rozman P, Madhu C, Klaasan CD, 1992. Homeostasis of sulfate and 3'-phosphoadenosin 5'phosphosulfate in rats after acetaminophen administration. *The journal of pharmacology & exp therapeutic*, 261: 1015-1021.

Leeson TS, Leeson CR, 1981. *Histology*. WB Saunders Company. Philadelphia London, pp 427-453.

Liu J, Liu Y, Madhu C, Klaasan CD, 1993. Protective effect of oleanolic acid on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *The journal of pharmacology & exp therapeutic*, 266: 1607-1613.

Manyike PT, 2000. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*, 275-76.

Martindale, 1989. *The Extra Pharmacopoeia*. 29 th ed. The Pharmaceutical Press. London, pp 32-34.

Paulsen DF, 1993. *Basic histology examination and board review*, 2nd edition, Lange Medical Book Prentice-Hall International Inc, pp 229-33

Plaa GL, 1986. Toxic responses of the liver. In *Toxicology*, Cassarett ed, 3th ed, New York Macmillan publishing company, pp 286-310.

Rang HP, Dale MM, 1993. *Pharmacology* 3th ed, Churchill livingstone, pp 901.

Ray SD, Mumau VR, Raje RR, 1996. Protection of acetaminophen-induced hepatocellular apoptosis and necrosis by cholesteryl hemisuccinate pretreatment. *The journal of pharmacology & exp therapeutic*, 279: 1470-1483.

Reed D, 1990. Chemical mechanism in drug-induced liver injury, in *Hepatology*, Zakim & Boyer ed, 2nd ed, WB Saunders company, pp 737-750.

Robin, 1992. Buku Ajar Patologi, Penerbit Buku Kedokteran Jakarta hlm 1-27.

Rosalki SB, Mc Intyre N, 1999. Biochemical investigations in the management of liver disease in Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Bircher J et al ed, Oxford University Press, pp 500-504.

Rumack BH, Augenstein WL, 1990. Acetaminophen in Clinical management of poisoning & drug overdose, 2nd ed, Haddad LM ed, WB Saunders Company, pp 893-900.

Sandritter, 1986. Histopathology. Textbook and Color Atlas, B.C. Decker Inc. Toronto Philadelphia, pp 184-211.

Setyandarta CY, 1993. Efek hepatoprotektif infus daun johan pad tikus yang diberi CCL4. Skripsi, Jurusan farmasi FMIPA, Depok, Jakarta.

Slatter TF, 1984. Free radical mechanism in tissue injury. Biochemical J 222, 1-15.¹

Tepswan A, Kupradinun P, Kusamran WR, 1999. Effect of siamese cassea leave on the activities of chemical carcinogen metabolizing enzymes and on mammary gland carcinogenesis in rat. Mutat Res 428: 363-373.

Trease, Evans, 1978. Pharmacognosy, 11th ed, New york Bailliere Tindall, pp 377-382.

Wahyono P, 2000. Pengaruh pemberian sari buah tomat (*Lycopersicum pyriforme*) terhadap efek hepatotoksik CCL4 pada tikus putih. Tesis. Pascasarjana Universitas Airlangga.

Wahyuni S, 1998. Pengaruh Pb asetat terhadap gambaran Histologis tubulus Kontortus proximal, tubulus kontortus distal dan gambaran ginjal mencit. Tesis. Pascasarjana Universitas Airlangga.

Wilson and Gisvold, 1982. Kimia Farmasi dan Medisinal Organik. Edisi 8 IKIP Semarang Press Inc, pp 1566-69.

Lampiran 1 : Data hasil pemeriksaan kadar SGOT mencit (U/L)

	po1	po2	p1	p2	p3
1	56	120	70	50	60
2	40	140	80	88	60
3	52	160	78	50	40
4	42	145	78	45	45
5	46	160	94	52	58
6	52	200	84	75	56
7	52	212	74	65	42
8	46	205	88	55	35
9	58	140	78	60	55
10	40	220	92	40	68

Lampiran 2 : Analisis statistik kadar SGOT (U/L)

Means

Case Processing Summary

	Cases	
	Included	
	N	Percent
SGOT * 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	50	100.0%

Case Processing Summary

	Cases			
	Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent
SGOT * 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	0	.0%	50	100.0%

Report

SGOT

1=po1, 2=po2,	Mean	N	Std. Deviation
1	48.40	10	6.52
2	170.20	10	35.77
3	81.60	10	7.76
4	58.00	10	14.56
5	51.90	10	10.68
Total	82.02	50	49.34

Oneway

ANOVA

SGOT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	103903.7	4	25975.920	76.035	.000
Within Groups	15373.300	45	341.629		
Total	119277.0	49			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGOT

LSD

(I) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	(J) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
1	2	-121.80*	8.27	.000
	3	-33.20*	8.27	.000
	4	-9.60	8.27	.252
	5	-3.50	8.27	.674
2	1	121.80*	8.27	.000
	3	88.60*	8.27	.000
	4	112.20*	8.27	.000
	5	118.30*	8.27	.000
3	1	33.20*	8.27	.000
	2	-88.60*	8.27	.000
	4	23.60*	8.27	.006
	5	29.70*	8.27	.001
4	1	9.60	8.27	.252
	2	-112.20*	8.27	.000
	3	-23.60*	8.27	.006
	5	6.10	8.27	.464
5	1	3.50	8.27	.674
	2	-118.30*	8.27	.000
	3	-29.70*	8.27	.001
	4	-6.10	8.27	.464

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGOT

LSD

(I) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	(J) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
1	2	-138.45	-106.15
	3	-49.85	-16.55
	4	-26.25	7.05
	5	-20.15	13.15
2	1	105.15	138.45
	3	71.95	105.25
	4	95.55	128.85
	5	101.65	134.95
3	1	16.55	49.85
	2	-105.25	-71.95
	4	6.95	40.25
	5	13.05	46.35
4	1	-7.05	26.25
	2	-128.85	-95.55
	3	-40.25	-6.95
	5	-10.55	22.75
5	1	-13.15	20.15
	2	-134.95	-101.65
	3	-46.35	-13.05
	4	-22.75	10.55

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 3 : Data hasil pemeriksaan kadar SGPT (U/L)

	po1	po2	p1	p2	p3
1	30	80	45	35	36
2	24	95	55	24	40
3	34	65	45	32	24
4	30	80	44	41	27
5	28	100	44	36	30
6	30	110	60	48	30
7	36	120	50	49	36
8	37	130	60	25	24
9	34	80	48	30	38
10	29	110	58	36	29

Means

Case Processing Summary

	Cases	
	Included	
	N	Percent
SGPT * 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	50	100.0%

Case Processing Summary

	Cases			
	Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent
SGPT * 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	0	.0%	50	100.0%

Report

SGPT

1=po1, 2=po2,	Mean	N	Std. Deviation
1	31.20	10	3.99
2	97.00	10	20.71
3	50.90	10	6.72
4	35.60	10	8.53
5	31.40	10	5.76
Total	49.22	50	27.29

Oneway

ANOVA

SGPT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	31135.280	4	7783.820	65.309	.000
Within Groups	5363.300	45	119.184		
Total	36498.580	49			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGPT

LSD

(I) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	(J) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
1	2	-65.80*	4.88	.000
	3	-19.70*	4.88	.000
	4	-4.40	4.88	.372
	5	-.20	4.88	.968
2	1	65.80*	4.88	.000
	3	46.10*	4.88	.000
	4	61.40*	4.88	.000
	5	65.60*	4.88	.000
3	1	19.70*	4.88	.000
	2	-46.10*	4.88	.000
	4	15.30*	4.88	.003
	5	19.50*	4.88	.000
4	1	4.40	4.88	.372
	2	-61.40*	4.88	.000
	3	-15.30*	4.88	.003
	5	4.20	4.88	.394
5	1	.20	4.88	.968
	2	-65.60*	4.88	.000
	3	-19.50*	4.88	.000
	4	-4.20	4.88	.394

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGPT

LSD

	(I) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	(J) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1		2	-75.63	-55.97
		3	-29.53	-9.87
		4	-14.23	5.43
		5	-10.03	9.63
2		1	55.97	75.63
		3	36.27	55.93
		4	51.57	71.23
		5	55.77	75.43
3		1	9.87	29.53
		2	-55.93	-36.27
		4	5.47	25.13
		5	9.67	29.33
4		1	-5.43	14.23
		2	-71.23	-51.57
		3	-25.13	-5.47
		5	-5.63	14.03
5		1	-9.63	10.03
		2	-75.43	-55.77
		3	-29.33	-9.67
		4	-14.03	5.63

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Gambaran histologis sel hati pada kontrol negatif

Hwn ke	Gbr hist	Jumlah sel setiap ulangan.					Rata- rata	Persen
		U1	U2	U3	U4	U5		
1	A	186	191	180	185	1901	186,4	97,79
	B	3	3	3	2	4	3	1,57
	C	1	1	1	1	2	1,2	0,63
2	A	185	180	190	185	190	186	98,10
	B	3	3	2	2	4	2,8	1,48
	C	1	1	0	1	1	0,8	0,42
3	A	193	185	185	190	192	189	97,83
	B	2	3	5	2	3	3	1,55
	C	1	1	2	1	1	1,2	0,62
4	A	185	190	185	186	190	187,2	98,01
	B	3	3	4	3	2	3	1,57
	C	1	1	1	1	0	0,8	0,42
5	A	190	185	190	192	190	189,4	97,73
	B	3	4	3	3	3	3,2	1,65
	C	1	2	1	1	1	1,2	0,62
6	A	185	188	190	190	195	189,61	97,83
	B	3	2	4	3	3	3	1,55
	C	1	2	1	1	1	1,2	0,62
7	A	180	185	180	188	185	183,6	97,25
	B	4	4	3	4	4	3,8	2,01
	C	1	1	2	2	1	1,4	0,74
8	A	188	190	190	195	185	189,6	97,63
	B	4	3	4	2	4	3,4	1,75
	C	1	1	2	1	1	1,2	0,62
9	A	184	182	184	190	190	186	96,88
	B	4	5	5	3	4	4,2	2,19
	C	2	3	1	2	1	1,8	0,94
10	A	183	185	190	190	195	188,6	98,33
	B	2	3	2	2	3	2,4	1,25
	C	0	1	1	1	1	0,8	0,42

Keterangan :

- A : Gambaran histologis sel normal
- B : Gambaran histologis sel degenerasi
- C : Gambaran histologis sel piknotis
- U : Ulangan

Gambaran histologis sel hati pada kontrol positif

Hwn ke	Gbr hist	Jumlah sel setiap ulangan					Rata- rata	Persen
		U1	U2	U3	U4	U5		
1	A	135	130	140	150	140	139	79,70
	B	20	25	15	20	22	19	10,89
	C	15	20	16	16	15	16,4	9,40
2	A	120	140	150	115	100	125	67,64
	B	40	20	50	45	50	41	22,19
	C	18	16	20	15	25	18,8	10,17
	A	130	120	100	95	100	115,7	63,01
	B	28	25	50	60	45	41,6	24,05
	C	25	20	22	25	20	22,4	12,95
4	A	140	145	140	150	115	139	74,84
	B	20	15	18	50	45	29,6	16,05
	C	15	18	16	20	15	16,8	9,11
5	A	100	95	115	105	100	103	59,54
	B	50	60	45	50	45	50	28,90
	C	22	25	18	20	20	21	12,14
6	A	85	75	110	125	110	101	59,20
	B	60	50	40	25	40	43	25,21
	C	30	30	25	28	20	26,6	15,59
7	A	100	118	110	105	90	104,6	59,70
	B	40	30	30	45	50	39	22,26
	C	35	25	35	25	38	31,6	18,04
8	A	85	112	80	68	100	89	51,86
	B	50	35	60	65	50	52	30,30
	C	35	28	30	35	25	30,6	17,83
9	A	120	100	115	100	95	106	61,41
	B	40	50	45	50	48	46,6	26,99
	C	18	20	15	25	22	20	11,59
10	A	55	60	65	40	90	62	35,63
	B	80	70	75	90	50	73	41,95
	C	40	40	35	42	38	39	22,41

Keterangan :

- A : Gambaran histologis sel normal
- B : Gambaran histologis sel degenerasi
- C : Gambaran histologis sel piknotis
- U : Ulangan

Gambaran histologis sel hati pada perlakuan 1

Hwn ke	Gbr hist	Jumlah sel setiap ulangan					Rata-rata	Persen
		U1	U2	U3	U4	U5		
1	A	162	160	167	160	162	162,2	88,06
	B	12	15	13	14	12	13,2	7,17
	C	9	11	7	8	9	8,8	4,78
2	A	154	162	150	150	152	153,6	82,85
	B	17	16	20	21	24	19,6	10,57
	C	12	11	11	13	14	12,2	6,58
3	A	147	155	162	150	155	153,8	86,31
	B	15	15	14	16	16	15,2	8,53
	C	9	11	7	10	9	9,2	5,16
4	A	156	160	150	155	152	154,6	86,08
	B	16	15	16	15	18	16	8,91
	C	10	8	8	10	9	9	5,01
5	A	140	140	153	150	148	146,2	82,32
	B	20	19	17	19	17	18,4	10,36
	C	11	15	13	14	12	13	7,32
6	A	152	160	155	145	162	154,8	84,68
	B	16	14	17	20	13	16	8,75
	C	13	12	11	11	13	12	6,56
7	A	155	152	150	161	156	154,8	86,87
	B	15	20	13	11	13	14,4	8,08
	C	9	13	7	8	9	9	5,05
8	A	148	145	150	145	150	147,6	81,37
	B	21	21	20	23	21	21,2	11,69
	C	13	12	12	14	12	12,6	6,95
9	A	167	150	151	162	150	156	86,00
	B	14	18	20	14	16	16,4	9,04
	C	6	9	11	8	8	9	4,96
10	A	150	145	150	148	140	146,6	81,54
	B	20	25	18	18	20	20,2	11,23
	C	10	11	13	14	17	13	7,23

Keterangan :

A : Gambaran histologis sel normal

B : Gambaran histologis sel degenerasi

C : Gambaran histologis sel piknotis

U : Ulangan

Gambaran histologis sel hati pada perlakuan 2

Hwn ke	Gbr hist	Jumlah sel setiap ulangan					Rata-rata	Persen
		U1	U2	U3	U4	U5		
1	A	186	182	181	190	181	184	92,93
	B	10	8	12	8	10	9,6	4,85
	C	4	5	5	4	4	4,4	2,22
2	A	183	170	182	185	172	178,4	90,28
	B	10	15	12	10	14	12,2	6,17
	C	7	8	6	5	9	7	3,54
3	A	188	192	190	186	184	188	94,19
	B	8	6	5	6	10	7	3,51
	C	4	4	6	3	6	4,6	2,30
4	A	188	181	193	193	180	187	94,25
	B	8	8	4	6	10	7,2	3,63
	C	4	6	3	3	5	4,2	2,12
5	A	190	185	181	198	191	189	94,59
	B	6	10	8	4	5	6,6	3,30
	C	3	5	6	3	4	4,2	2,10
6	A	180	176	178	175	183	178,4	90,65
	B	10	15	14	10	10	11,8	5,99
	C	6	7	8	5	7	6,6	3,35
7	A	174	185	180	188	185	182,4	81,53
	B	14	10	12	8	10	10,8	5,42
	C	7	5	8	4	6	6	3,01
8	A	188	180	177	190	180	183	92,99
	B	8	10	12	6	10	9,2	4,67
	C	4	5	6	3	5	4,6	2,34
9	A	157	170	167	170	165	165,8	90,50
	B	15	8	12	12	10	11,4	6,22
	C	8	4	6	7	5	6	3,28
10	A	184	185	180	180	175	180,8	96,17
	B	4	4	5	4	4	4,2	2,23
	C	2	5	4	2	2	3	1,60

Keterangan :

- A : Gambaran histologis sel normal
 B : Gambaran histologis sel degenerasi
 C : Gambaran histologis sel piknotis
 U : Ulangan

Gambaran histologis sel hati pada perlakuan 3

Hwn ke	Gbr hist	Jumlah sel setiap ulangan					Rata- rata	Persen
		U1	U2	U3	U4	U5		
1	A	180	185	185	180	190	184	93,59
	B	10	8	6	5	10	7,8	3,97
	C	6	5	4	4	5	4,8	2,44
2	A	184	190	192	182	194	188,4	94,11
	B	8	9	5	8	6	7,2	3,59
	C	5	4	5	5	4	4,6	2,29
3	A	180	180	190	195	185	186	97,18
	B	3	3	4	4	3	3,4	1,78
	C	3	2	2	1	2	2	1,04
4	A	195	194	184	185	185	188,6	97,32
	B	4	3	3	2	3	3	1,55
	C	3	3	1	2	2	2,2	1,14
5	A	195	185	185	195	183	188,9	94,02
	B	8	5	5	10	10	7,6	3,79
	C	4	5	4	4	5	4,4	2,19
6	A	183	190	193	185	180	186,2	93,85
	B	8	10	10	8	5	8,2	4,13
	C	4	4	5	4	3	4	2,02
7	A	180	175	178	188	190	182,2	96,61
	B	4	4	5	4	5	4,4	2,33
	C	2	3	2	1	2	2	1,06
8	A	188	190	186	184	194	188,4	96,62
	B	5	5	4	5	5	4,8	2,46
	C	2	2	1	1	3	1,8	0,92
9	A	195	195	188	195	188	192,2	94,59
	B	6	8	7	8	6	7	3,44
	C	4	4	5	4	3	4	1,97
10	A	180	170	175	170	180	175	93,28
	B	8	8	6	5	7	6,8	3,62
	C	6	7	5	5	6	5,8	3,09

Keterangan :

- A : Gambaran histologis sel normal
 B : Gambaran histologis sel degenerasi
 C : Gambaran histologis sel piknotis
 U : Ulangan

Lampiran 6 : Data persentase kerusakan sel

	po1	po2	p1	p2	p3
1	2.20	20.29	11.95	7.07	6.41
2	1.90	32.36	17.15	9.07	5.88
3	2.17	37.00	13.69	5.81	2.82
4	1.99	25.16	13.92	5.75	2.69
5	2.27	41.04	17.68	5.40	5.98
6	2.17	40.80	15.31	9.34	6.15
7	2.75	40.30	13.13	8.43	3.39
8	2.37	48.13	18.64	7.01	3.38
9	3.13	38.58	14.00	9.50	5.41
10	1.67	64.36	18.46	3.83	6.71

Lampiran 6 : Analisis statistik kerusakan sel

Means

Case Processing Summary

	Cases	
	Included	
	N	Percent
SELRUSAK * 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	50	100.0%

Case Processing Summary

	Cases			
	Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent
SELRUSAK * 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	0	.0%	50	100.0%

Report

SELRUSAK

1=po1, 2=po2,	Mean	N	Std. Deviation
1	2.2620	10	.4189
2	38.8020	10	12.1338
3	15.3930	10	2.4097
4	7.1210	10	1.9293
5	4.8820	10	1.6091
Total	13.6920	50	14.4873

Oneway

ANOVA

SELRUSAK

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8848.445	4	2212.111	69.335	.000
Within Groups	1435.706	45	31.905		
Total	10284.151	49			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SELRUSAK

LSD

(I) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	(J) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
1	2	-36.5400*	2.5260	.000
	3	-13.1310*	2.5260	.000
	4	-4.8590	2.5260	.061
	5	-2.6200	2.5260	.305
2	1	36.5400*	2.5260	.000
	3	23.4090*	2.5260	.000
	4	31.6810*	2.5260	.000
	5	33.9200*	2.5260	.000
3	1	13.1310*	2.5260	.000
	2	-23.4090*	2.5260	.000
	4	8.2720*	2.5260	.002
	5	10.5110*	2.5260	.000
4	1	4.8590	2.5260	.061
	2	-31.6810*	2.5260	.000
	3	-8.2720*	2.5260	.002
	5	2.2390	2.5260	.380
5	1	2.6200	2.5260	.305
	2	-33.9200*	2.5260	.000
	3	-10.5110*	2.5260	.000
	4	-2.2390	2.5260	.380

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Multiple Comparisons

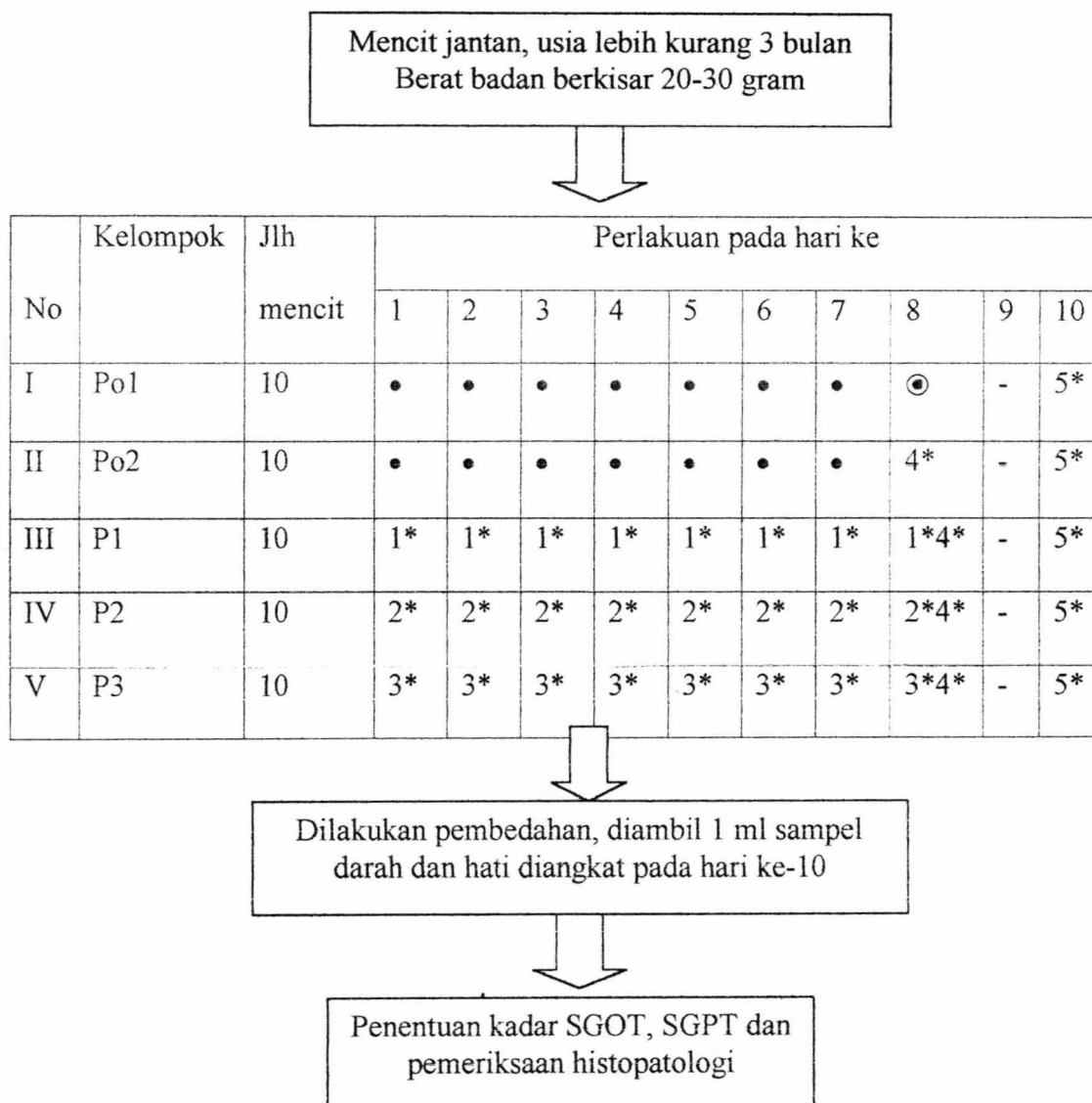
Dependent Variable: SELRUSAK

LSD

(I) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	(J) 1=po1, 2=po2, 3=p1, 4=p2, 5=p3	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound
1	2	-41.6277	-31.4523
	3	-18.2187	-8.0433
	4	-9.9467	.2287
	5	-7.7077	2.4677
2	1	31.4523	41.6277
	3	18.3213	28.4967
	4	26.5933	36.7687
	5	28.8323	39.0077
3	1	8.0433	18.2187
	2	-28.4967	-18.3213
	4	3.1843	13.3597
	5	5.4233	15.5987
4	1	-.2287	9.9467
	2	-36.7687	-26.5933
	3	-13.3597	-3.1843
	5	-2.8487	7.3267
5	1	-2.4677	7.7077
	2	-39.0077	-28.8323
	3	-15.5987	-5.4233
	4	-7.3267	2.8487

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Skema pelaksanaan penelitian



Keterangan :

• : Diberikan aqua persone

⊙ : Diberikan CMC 0,5 %

Po1 : Kontrol negatif

Po2 : Kontrol positif

- 1* : Diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,20 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB
- 2* : Diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,40 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB
- 3* : Diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,80 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB
- 4* : Diberikan parasetamol dosis 400 mg/ kg BB.
- 1*4* : Diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,20 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB dan kemudian diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB.
- 2*4* : Diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,40 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB dan kemudian diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB.
- 3*4* : Diberi ekstrak daun johar konsentrasi 0,80 g/ml dosis 0,01 ml/ g BB dan kemudian diberi parasetamol dosis 400 mg/ kg BB.
- 5* : Dilakukan pembedahan