

SKRIPSI

POTENSI RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhizae* Roxb) DALAM MELINDUNGI HATI DARI ZAT HEPATOTOKSIK PADA MENCIT (*Mus musculus*)



Oleh :

UCE SUGIHARTI
SAMPANG - JAWA TIMUR

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2000

**POTENSI RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhizae* Roxb)
DALAM MELINDUNGI HATI DARI ZAT HEPATOTOKSIK
PADA MENCIT (*Mus musculus*)**

Skripsi sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran Hewan

Pada

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

Oleh

UCE SUGIHARTI

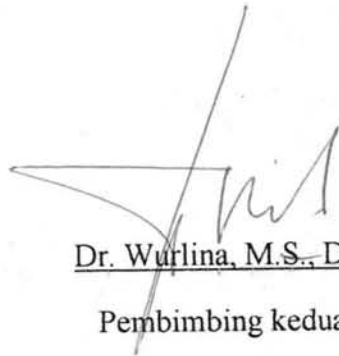
NIM 069512160

Menyetujui

Komisi Pembimbing,

Moh. Moenif, M.S., Drh (Alm)

Pembimbing pertama



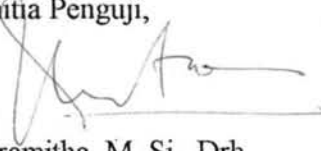
Dr. Wurlina, M.S., Drh

Pembimbing kedua

Setelah mempelajari dan menguji dengan sungguh-sungguh kami berpendapat bahwa tulisan ini baik ruang lingkup maupun kualitasnya dapat diajukan sebagai skripsi untuk memperoleh gelar **SARJANA KEDOKTERAN HEWAN**.

Menyetujui

Panitia Penguji,



Eka Paramitha, M. Si., Drh.

Ketua



Julien Supraptini, S.U., Drh.
Sekretaris



Hany Plumeriastuti, M. Kes., Drh.
Anggota



Dr. Wurlina, M. S., Drh.
Anggota

Moh. Moenif, M.S., Drh. (alm)
Anggota

Surabaya, 24 Januari 2001

Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Airlangga

Dekan,



Dr. Ismudiono, M.S., Drh.
NIP. 130687297

KATA PENGANTAR

Atas rahmat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa, penulis mengucapkan puji syukur dengan telah selesainya penyusunan dan penulisan makalah yang bertujuan untuk membuktikan bahwa rimpang temulawak dapat melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol ditinjau dari gambaran histopatologik hati.

Dengan penuh rasa hormat, perkenankanlah pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada ; Bapak Dr. Ismudiono, M.S., Drh, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Bapak Mohammad Moenif, M.S. Drh selaku Pembimbing Pertama dan Ibu Dr. Wurlina, M.S. Drh selaku Pembimbing Kedua, serta Bapak Thomas Valentino W., Drh yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikiran di dalam membimbing dan mengarahkan penulis mulai dari awal penelitian sampai dengan selesainya penyusunan dan pembuatan makalah ini.

Terima kasih yang tak terhingga kami haturkan kepada Bapak, Ibu, Kakak dan Adik-adikku yang telah memberikan doa dan semangat sehingga terselesainya makalah ini.

Penulis menyadari bahwa di dalam penyusunan dan pembuatan makalah ini masih banyak terdapat kesalahan, kekurangan dan ketidaksempurnaannya, oleh karena itu penulis dengan segala kerendahan hati mengharapkan kritik dan saran ke arah perbaikan dan penyempurnaan makalah ini.

Akhirnya penulis berharap mudah-mudahan makalah ini nantinya bisa bermanfaat bagi pihak-pihak yang membutuhkan.

Surabaya, September 2000

Penulis

POTENSI RIMPANG TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhizae* Roxb)

DALAM MELINDUNGI HATI DARI ZAT HEPATOTOKSIK

PADA MENCIT (*Mus musculus*)

Uce Sugiharti

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah rimpang temulawak mampu melindungi hati dari kerusakan akibat penggunaan parasetamol.

Sejumlah 24 ekor mencit jantan berumur 3 bulan dengan berat badan rata-rata 30 gram digunakan sebagai hewan percobaan yang dibedakan atas empat kelompok. Kelompok kontrol (P0) tidak diberi infusa rimpang temulawak dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3) diberi infusa rimpang temulawak masing-masing dengan konsentrasi 5%, 10%, 20% selama 6 hari berturut-turut. Pada hari ke 4 - 6 diberi parasetamol dengan dosis 1,09 gr/kg BB/hari. Pada hari ke 7 semua mencit dibunuh, selanjutnya hatinya dibuat preparat histologi dan dilakukan pemeriksaan secara mikroskopik.

Hasil pemeriksaan diberi skor, kemudian dianalisis dengan uji Kruskal Wallis, bila didapatkan perbedaan yang nyata dilanjutkan dengan uji Z 5% untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing perlakuan.

Hasil statistik menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antar kelompok-kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol ditinjau dari gambaran histopatologik dan terdapat perbedaan efek pada masing-masing konsentrasi infusa yaitu, konsentrasi 10% dan 20% lebih efektif dibandingkan konsentrasi 5%.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Landasan Teori	3
I.4 Tujuan	4
I.5 Manfaat	5
I.6 Hipotesis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Temulawak	6
II.1.1 Sistematika Temulawak	6
II.1.2 Ciri-ciri Tanaman	7
II.1.3 Komposisi Rimpang Temulawak	7
II.1.4 Ekologi dan Penyebaran Temulawak	8
II.1.5 Pemanfaatan Rimpang Temulawak	9

II.2 Parasetamol	12
II.2.1 Sifat Fisika dan Kimia	12
II.2.2 Absorpsi dan Distribusi	12
II.2.3 Metabolisme dan Ekskresi	13
II.2.4 Indikasi dan Cara Kerja	14
II.2.5 Toksisitas	15
II.3 Hati	16
BAB III MATERI DAN METODE	18
III.1 Tempat dan Waktu Penelitian	18
III.2 Materi Penelitian	18
III.2.1 Hewan Percobaan	18
III.2.2 Bahan dan Alat Penelitian	18
III.3 Metode Penelitian	19
III.3.1 Penentuan Dosis Parasetamol	19
III.3.2 Cara Membuat Infusa Rimpang Temulawak	20
III.4 Perlakuan	21
III.5 Pemeriksaan Histopatologik	22
III.6 Rancangan Percobaan dan Analisa Data	23
BAB IV HASIL PENELITIAN	24
BAB V PEMBAHASAN	26

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	30
VI.1 Kesimpulan	30
VI.2 Saran	30
RINGKASAN	31
DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN	36

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Evaluasi Nilai Tingkat Kerusakan Organ Hati	23
2. Hasil Penilaian Skor Histopatologik Hati Mencit	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman Rimpang Temulawak (<i>Curcuma xanthorrhizae Roxb</i>)	11
2. Rimpang Temulawak (<i>Curcuma zanthorrhiza Roxb</i>)	11
3. Gambaran Histopatologik Hati pada Kelompok Mencit yang Tidak Diberi Infusa Rimpang Temulawak	46
4. Gambaran Histopatologik Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 5%	46
5. Gambaran Histopatologik Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 10%	47
6. Gambaran Histopatologik Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 20%	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Tidak Diberi Infusa Rimpang Temulawak	37
2. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 5%	38
3. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 10%	39
4. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 20%	40
5. Analisis Data dengan Uji Kruskall Wallis	41
6. Perbandingan Luas Permukaan Beberapa Spesies Laboratorium dan Manusia	45

BAB I

PENDAHULUAN

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Obat tradisional adalah ramuan dari tumbuh-tumbuhan yang berkhasiat ataupun diperkirakan berkhasiat sebagai obat. Khasiat dapat diketahui dari penuturan orang-orang atau dari pengalaman (Tampubolon, 1981).

Sejak dahulu nenek moyang kita telah mengenal berbagai jenis bahan obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, digunakan untuk menjaga kesehatan tubuh serta mengobati berbagai jenis penyakit (Arifin dan Kardijono, 1985). Hal ini bisa dimaklumi sebab tanah air Indonesia kaya akan tumbuh-tumbuhan yang lazim digunakan sebagai obat, baik untuk obat luar maupun obat dalam. Kelebihan obat tradisional yaitu dalam pembuatannya tidak memerlukan bahan kimia, hanya memerlukan air dingin atau air panas sebagai penyeduhnya sehingga relatif murah dan gampang serta jarang menimbulkan efek samping yang berbahaya karena mengandung senyawa yang dapat menetralsir efek samping yang ditimbulkan senyawa aktifnya.

Belakangan ini obat-obat modern yang beredar baik di pasaran bebas maupun di apotik makin bertambah banyak dan disertai dengan bertambahnya penderita dengan kelainan hati yang diakibatkan oleh pemakaian obat (Hadi, 1981).

Ada beberapa obat-obatan yang lazim digunakan dapat menyebabkan efek toksik atas hati (hepatotoksik) yang dapat menyerupai hampir setiap penyakit hati yang timbul secara alamiah pada manusia (Sherlock, 1990). Kelainan hati dapat disebabkan : keracunan langsung terhadap sel-sel hati, contohnya oleh parasetamol, tetracyclin, karbon tetraklorid, isoniazid, metyldopa, methotrexate, halothane dan berdasarkan reaksi hipersensitifitas, contohnya oleh chlorpromazine, phenothiazin, phenilbutazon, diphenylhidantoin, nitrofurantin (Hadi, 1981).

Di Indonesia parasetamol merupakan obat bebas, maka hal ini tidak menutup kemungkinan adanya bahaya akibat pemakaian parasetamol. Menurut Martindale (1989) efek samping parasetamol umumnya ringan, akan tetapi apabila pemakaiannya dalam jangka lama atau overdosis dapat menyebabkan anemia hemolitik, leukopenia dan kerusakan hati. Hasil metabolisme parasetamol di hati berupa konjugat glukoronat dan konjugat sulfat, juga dihasilkan suatu metabolit dalam jumlah kecil (N-Acetil-P-Benzoquinonemin) tetapi sangat reaktif, sehingga apabila parasetamol diberikan dalam jumlah besar akan terjadi toksisitas terhadap hati dan ginjal (Schunak, 1990).

Salah satu tanaman obat yang mengandung senyawa beraktivitas hepatoprotektif dan antihepatitis adalah *Curcuma xanthorrhizae* Roxb yang dikalangan masyarakat dikenal dengan nama temulawak. Temulawak adalah suatu jenis tanaman yang mempunyai arti penting dalam obat-obatan tradisional di Indonesia dan berbagai negara Asia lainnya. Rimpang temulawak banyak

digunakan dan dimanfaatkan terutama sebagai obat penyakit hati, obat penambah nafsu makan, obat penambah darah, obat kelainan kantung empedu, obat anti inflamasi, obat penurun kadar kolesterol dan lain-lain.

Khasiat temulawak sebagai obat telah lama dikenal di negara-negara Eropa, terutama Jerman dan Belanda. Di negara ini temulawak dikenal sebagai "liver tea" (Suryati, 1985).

I. 2 Rumusan Masalah

1. Apakah rimpang temulawak mempunyai khasiat dapat melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol ?
2. Apakah terdapat perbedaan efek antara konsentrasi 5%, 10% dan 20% dari infusa rimpang temulawak yang diberikan agar dapat melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol ?

I.3 Landasan Teori

Parasetamol adalah obat analgesik – antipiretik yang digunakan secara luas. Pada dosis terapi, parasetamol dinyatakan aman, tetapi pada dosis yang tinggi parasetamol sering menunjukkan efek toksik pada hati. Hal ini disebabkan parasetamol di hati mengalami proses biotransformasi oksidatif sehingga dihasilkan metabolit yang bersifat toksik, selain itu juga mengandung gugus radikal bebas. Secara normal hasil metabolit parasetamol dalam tubuh yang bersifat toksik

tersebut dapat didetoksikasi oleh hati melalui konjugasi dengan glutation hati. Tetapi jika parasetamol yang diberikan dalam jumlah besar, maka semakin besar pula jumlah yang harus didetoksikasi oleh hati dan jika melampaui kemampuan glutation hati untuk mengadakan konjugasi maka akan terjadi kerusakan sel hati.

Temulawak merupakan salah satu obat tradisional yang banyak kita jumpai di pekarangan rumah terutama di pedesaan dan dapat dimanfaatkan sebagai minuman. Gunster (1943) dan Bowman (1975) yang dikutip Hadi (1985), Kiso *et al.* (1983) dapat menunjukkan beberapa khasiat temulawak yang sebagian besar untuk upaya pemeliharaan kesehatan atau pengobatan penyakit, salah satunya adalah sebagai antihepatotoksik dengan jalan mencegah kerusakan sel parenkim hati, memperbaiki sel parenkim hati, menurunkan SGOT dan SGPT.

Berdasarkan penelitian ternyata di dalam temulawak terkandung suatu zat yang disebut kurkuminoid (Diferuloil Methane) sekitar 0,3%. Zat ini memberi warna kuning pada bonggol *Curcuma*, yang ternyata mempunyai khasiat medis (Ravindranath dan Candrasekara, 1980).

1.4 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa rimpang temulawak berkhasiat untuk melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol.

I. 5 Manfaat

Apabila rimpang temulawak terbukti mampu melindungi hati dari kerusakan akibat penggunaan parasetamol, maka rimpang temulawak dapat digunakan sebagai substansi penyerta pada pasien yang sedang diobati dengan obat-obatan yang tergolong hepatotoksik dalam jangka waktu lama untuk mencegah terjadinya kerusakan hati.

I. 6 Hipotesis

1. Rimpang temulawak dapat melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol.
2. Terdapat perbedaan efek antara infusa 5%, 10% dan 20% rimpang temulawak yang diberikan agar dapat melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Temulawak

Temulawak diperkenalkan pertama kali oleh Roxburg pada tahun 1810 dengan nama *Curcuma xanthorrhizae* Roxb. Tanaman ini dikenal dengan sebutan temulabak (Madura) atau koneng gede (Sunda) (Anonimus, 1983).

II.1.1 Sistematika Temulawak

Strasburger *et al.* yang dikutip oleh Djakamihardja dkk (1985) mengemukakan sistematika temulawak sebagai berikut :

Filum	: Spermatophyta
Sub filum	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Scitaminaeae
Famili	: Curcumaceae/Zingiberceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: <i>Curcuma xanthorrhizae</i> Roxb.

II. 1. 2 Ciri-ciri Tanaman

Temulawak adalah tanaman yang tumbuh merumpun dengan tinggi 1,5 – 2,5 m, tanaman ini mudah dibedakan dengan tanaman lain karena merupakan tanaman tertinggi dan mempunyai rimpang yang berukuran terbesar diantara familinya (Lukman dan Silitonga, 1985). Batangnya tersusun dari pelepah-pelepah daun seperti pohon pisang. Jumlah daun per batang 6 – 8 helai, dengan helai daun yang berbentuk jorong agak lonjong. Di sisi kanan kiri daun biasanya terdapat tanda semacam pita memanjang berwarna merah keunguan. Perbungaan muncul langsung dari rimpang, tingginya sekitar 25 – 40 cm. Bagian atasnya terdiri dari daun-daun pelindung yang membentuk kantung. Daun-daun pelindung pada ujung perbungaan berwarna merah lembayung dan bersifat mandul (pada ketiakanya sama sekali tidak ada bunga). Kantung-kantung daun pelindung yang lain terdiri dari 3 – 5 kuntum bunga yang mekar satu per satu secara bergiliran. Bunganya berwarna kuning. Rimpangnya selain berukuran besar dan berwarna kuning tua pada bagian dalamnya juga berbau khas temulawak (Prana, 1977).

II. 1. 3 Komposisi Rimpang Temulawak

Komposisi rimpang temulawak menurut Balai Penelitian Industri Ujung Pandang, terdiri dari karbohidrat 29% – 34%, minyak atsiri 6% – 10%, mineral 4% – 5%, serat kasar 1% – 2%, masing-masing atas dasar berat kering (Rahardjo dkk,

1983). Menurut laporan Atih Suryati (1985), temulawak segar mengandung 75% air, minyak atsiri, lemak, zat warna, resin, selulosa, pentosa, pati dan sebagainya.

Menurut Ravindranath dan Candrasekara (1980), Lukman dan Silitonga (1985), warna kuning pada rimpang temulawak disebabkan oleh senyawa kurkuminoid (Diferuloyl Methane) sekitar 0,3% dari berat kering. Senyawa ini terdiri dari kurkumin 58% – 71% dan desmethoxy kurkumin 29% – 42% dari total pigmen. Berbeda dengan kunyit, temulawak tidak mempunyai sifat menghambat sekresi empedu.

Selain senyawa tersebut, komponen temulawak yang lain belum banyak dilaporkan. Pati merupakan salah satu komponen terbesar dalam temulawak, sering disebut pati karena mudah dicerna sehingga dapat digunakan untuk makanan bayi atau orang yang baru sembuh dari sakit. Kandungan dari komponen-komponen tersebut sangat tergantung pada umur rimpang saat dipanen (Suryati, 1985).

II. 1. 4 Ekologi dan Penyebaran Temulawak

Temulawak merupakan tanaman asli Indonesia kemudian menyebar ke Malaysia, Thailand, Birma, India dan Philipina. Menurut Supardi yang dikutip oleh Djakamihardja (1985), tanaman temulawak banyak tumbuh liar di hutan jati bersama-sama temuhitam dan temugiring. Tanaman ini dapat tumbuh juga di padang alang-alang, tanah kering, tanah berpasir, tanah liat serta dapat pula

ditanam di kebun atau di pekarangan rumah. Temulawak dapat tumbuh pada ketinggian antara 5 – 1500 m di atas permukaan laut dengan curah hujan antara 1500 – 4000 mm per tahun (Hargono, 1985).

II. 1. 5 Pemanfaatan Rimpang Temulawak

Pemanfaatan rimpang temulawak di Indonesia ditujukan untuk pemeliharaan kesehatan, peningkatan kesehatan atau pengobatan penyakit dan umumnya temulawak dalam bentuk ramuan jamu (Hargono, 1985). Rimpang temulawak sebagai obat digunakan untuk pengobatan kejang-kejang, malaria, diare, radang lambung, radang ginjal dan obat luka. Khasiat lain dari rimpang temulawak adalah sebagai obat cacing (Mardisiswojo dan Harsono, 1968).

Gunster dan Bowman (1975) yang dikutip Hadi (1985), Kiso *et al.* (1983) dapat menunjukkan beberapa khasiat temulawak yang sebagian besar untuk upaya pemeliharaan kesehatan, peningkatan kesehatan atau pengobatan penyakit adalah sebagai berikut :

- ◆ Temulawak mempunyai sifat merangsang produksi empedu dari sel hati dan mensekresikan ke dalam kandung empedu dan usus halus. Disamping itu juga merangsang sekresi pankreas.
- ◆ Dengan adanya rangsangan tersebut di atas maka temulawak agaknya bermanfaat untuk beberapa penyakit saluran cerna yaitu kelainan hati, kandung empedu, pankreas dan usus.

- ◆ Dari hasil percobaan pada binatang tampak bahwa temulawak mempunyai sifat hipokolesterolemia yang tidak berbeda nyata dengan obat anti kolesterol yang beredar.
- ◆ Baik kurkumin maupun zat semi sintetis yang analog dengan kurkumin mempunyai khasiat anti inflamasi yang lebih efektif daripada phenilbutazon. Sebaliknya sifat toksisitas terhadap sel darah hampir tidak ditemukan, misalnya timbul leukopenia ataupun limfositopeni. Demikian pula hampir tidak menimbulkan ulkus atau ulcerogenik.
- ◆ Temulawak dapat membantu menurunkan tekanan darah dan mempengaruhi kontraksi uterus.
- ◆ Antihepatotoksik dengan jalan mencegah kerusakan sel parenkim hati, memperbaiki kerusakan sel parenkim hati, menurunkan SGOT dan SGPT.



Gambar 1. Tanaman Temulawak (*Curcuma xanthorrhizae* Roxb).

Gambar 2. Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhizae* Roxb).

II. 2. Parasetamol

II. 2. 1 Sifat Fisika dan Kimia

Parasetamol mempunyai beberapa nama generik antara lain : Acetaminophen, N-acetyl P-aminophenol, Paracetamol, Acetamide (Martindale, 1989).

Parasetamol merupakan serbuk kristal berwarna putih, tidak berbau, rasanya sedikit pahit, mempunyai perbandingan kelarutan 1 : 70 dalam air, 1 : 20 dalam air panas, 1 : 7 sampai 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).

II. 2. 2 Absorpsi dan Distribusi

Parasetamol yang diberikan secara per oral akan diabsorpsi dari saluran pencernaan dan mencapai konsentrasi tertinggi dalam plasma 30 – 120 menit setelah ingesti, sedangkan waktu paruhnya berkisar antara 1 – 4 jam setelah ingesti (Martindale, 1989).

Menurut Dipalma (1971), parasetamol didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Konsentrasi tertinggi terdapat pada otak sedangkan konsentrasi terendah pada sel darah. Pada hewan percobaan, keseimbangan antara konsentrasi parasetamol di otak dan plasma darah terjadi pada menit ke 30 setelah ingesti.

II. 2. 3 Metabolisme dan Ekskresi

Pada dosis terapi, 60% – 90% parasetamol di hati akan mengalami proses konjugasi dengan asam glukoronat ataupun asam sulfat (Weatherall *et al.*, 1990). Pada proses ini parasetamol diikatkan pada asam glukoronat dengan bantuan enzim glukoronil transferase maupun dengan asam sulfat dengan bantuan enzim sulfonil transferase sehingga berubah menjadi produk yang bersifat inaktif dan non toksik serta larut dalam air dan siap diekskresikan (Wilson dan Gisvold, 1982 b).

Menurut Weatherall *et al.* (1990), 5% – 10% dari seluruh parasetamol yang diingesti akan segera mengalami proses biotransformasi oksidatif. Proses ini dilakukan oleh sistem oksidase fungsi campuran, suatu sistem enzim yang terdapat di retikulum endoplasma sel hati yang bertugas melakukan proses biotransformasi obat. Sistem ini terdiri dari beberapa komponen, yang terpenting adalah enzim yang disebut sitokrom P-450 (Wilson dan Gisvold, 1982 a).

Parasetamol yang telah mengalami proses biotransformasi oksidatif akan segera berubah menjadi bentuk peralihan yang bersifat toksik dan reaktif, yaitu N-Acetil-P-Benzoquinonemin (NAPQ). Produk parasetamol teroksidasi (NAPQ) ini sangat reaktif, karena mudah bersenyawa atau bereaksi dengan makromolekul penyusun sel yang penting seperti protein dan asam nukleat sehingga mampu merubah bahkan merusak kehidupan sel. Mekanisme inilah yang menjelaskan kerusakan sel akibat pemberian parasetamol (Harvey *et al.*, 1988). Jaringan hati dapat mendetoksikasi NAPQ ini dengan jalan mengkonjugasikannya dengan

glutathion, suatu tripeptida (γ -glutaminsisteinglisin) yang terdapat pada hampir semua jaringan (Wilson dan Gisvold, 1982 b ; Weatherall *et al.*, 1990). Dengan demikian maka NAPQ tidak bersifat toksik lagi bagi sel karena gugus radikal oksigennya yang reaktif telah diikat oleh glutathion (Wilson dan Gisvold, 1982 b). Selanjutnya, bentuk konjugasi parasetamol-glutathion mengalami proses biotransformasi lebih lanjut menjadi bentuk metabolit akhir, berupa parasetamol terkonjugasi dengan asam merkapturat atau parasetamol terkonjugasi dengan sistein (Wilson dan Gisvold, 1982 b ; Weatherall *et al.*, 1990).

Sekitar 1% - 4% dari seluruh parasetamol yang diingesti akan diekskresikan oleh tubuh dalam bentuk yang tidak berubah melalui urine (Weatherall *et al.*, 1990).

II. 2. 4 Indikasi dan Cara Kerja

Parasetamol mempunyai daya analgesik dan antipiretik yang kuat, tetapi tidak mempunyai daya anti inflamasi (Martindale, 1989).

Sebagai analgesik, parasetamol bekerja untuk menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang, misalnya pada keadaan artritis, rematik, nyeri otot, sakit kepala, dysmenorrhea, myalgia dan neuralgia dengan jalan menghambat pembentukan prostaglandin (PG). PG adalah suatu mediator sensitisasi reseptor nyeri, sehingga apabila PG bekerja akan terjadi keadaan hiperalgesia. Apabila

sintesa PG dihambat, maka proses sensitisasi reseptor nyeri dapat dihambat sehingga terjadi penurunan rasa sakit (Goodman dan Gillman, 1991).

Sebagai obat antipiretik, parasetamol dapat menurunkan panas badan yang tinggi dengan jalan menekan sintesa PG penyebab sensitisasi pusat termoregulator yang ada di hipotalamus sehingga peningkatan suhu badan dihambat (Goodman dan Gillman, 1991).

II. 2. 5 Toksisitas

Menurut Martindale (1989), dosis terapi parasetamol untuk orang dewasa adalah 500 – 1000 mg. Sedang dosis toksik parasetamol adalah 6 – 10 gram per hari (Anonimus, 1992).

Sebenarnya efek samping parasetamol tergolong ringan, tetapi pada pemakaian yang berlebihan atau jangka panjang dapat menyebabkan timbulnya efek yang merugikan, antara lain : skin rash, agranulositosis, anemia hemolitik, trombotopenia dan kerusakan hati (Harvey *et al.*, 1988 ; Martindale, 1989 ; Weatherall *et al.*, 1990).

Hadi (1981) menyatakan pada keadaan yang berat akibat pemberian parasetamol pada dosis yang berlebihan, maka akan cepat terlihat gejala-gejala ke arah nekrosis hati yang akut (*acute hepatic necrosis*), dan juga terjadi kerusakan pada otot jantung, ginjal serta timbul tanda-tanda hipoglikemi.

Mikroskopis cahaya memperlihatkan nekrosis zona 3 (centrolobuler) yang jelas, dengan perubahan perlemakan tersebar dan sedikit reaksi peradangan. Fibrosis peri-porta kadang-kadang bisa jelas. Parasetamol (acetaminophen) merupakan contoh yang baik bagi jenis ini (Sherlock, 1990).

II. 3 Hati

Hati adalah kelenjar terbesar yang ada di dalam tubuh. Ia mempunyai selubung peritonium dan terletak di dalam rongga perut di bawah diafragma. Hati tergantung pada diafragma dengan perantaraan beberapa ligamenta yaitu ligamenta koronarium hepatitis, ligamenta triangulare sinistra dan ligamenta falciformis hepatitis, ligamenta hepatorenale menghubungkan hati dengan ginjal kanan dan caecum (Ressang, 1984).

Hati menerima aliran darah yang mengandung zat makanan dari arteri hepatic, suatu cabang arteri seliaka yang masuk ke porta hati. Vena porta mengalirkan darah menuju hati dari perut, empedu, pankreas dan usus. Darah porta ini mengalami detoksifikasi dalam sinusoid hati, kemudian ditumpahkan ke dalam vena kaudal (Frandsen, 1992).

Hati menerima semua bahan yang diserap dari usus kecuali lemak, yang sebagian besar diangkut oleh sistem limfatik. Disamping bahan yang dicerna dan diserap usus darah porta juga membawa berbagai bahan toksik ke dalam hati yang kemudian didetoksifikasi atau diekskresi oleh hati (Leeson dkk, 1990).

Secara umum hati berfungsi antara lain, mensekresikan empedu, memetabolisme (lemak, karbohidrat, protein, besi), detoksifikasi racun, pembentukan darah merah, memetabolisme dan menyimpan vitamin (Ressang, 1984). Sel fagosit (sel Kupfer) mempunyai inti lebih besar, pucat dan cabang-cabangnya yang meluas dalam ruang sinusoid. Hal ini merupakan bagian yang sangat penting dari fungsi hati (Leeson dkk, 1990).

BAB III
MATERI DAN METODE

BAB III

MATERI DAN METODE

III.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di laboratorium Patologi dan kandang Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya pada tanggal 2 sampai 30 Juni 2000.

III.2 Materi Penelitian

III.2.1 Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan sebanyak 24 ekor berumur tiga bulan dengan berat badan rata-rata 30 gram.

III.2.2 Bahan dan Alat Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang temulawak, parasetamol generik buatan Kimia Farma, aquadestilata, makanan mencit berupa pellet 521 buatan Charoen Phokphand, air minum, sekam dan kapur untuk alas kandang, kloroform, formalin 10%, alkohol 70%, 80%, 95%, 96%, alkohol absolut, parafin, xylol, Hematoksilin, Eosin untuk pembuatan preparat histologi.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang mencit yang terbuat dari plastik berbentuk empat persegi panjang dengan tutup terbuat dari kawat, tempat pakan dan minum mencit, timbangan, sonde, ayakan, erlenmeyer, termometer, peralatan seksi, kapas, mikroskop untuk melihat kerusakan hati.

III. 3 Metode Penelitian

III. 3. 1 Penentuan Dosis Parasetamol

Dosis toksik parasetamol untuk manusia berkisar antara 6 – 10 gram (Anonimus, 1992). Untuk mencit perhitungan dosisnya sebagai berikut :

Faktor konversi dosis manusia (70 kg) ke mencit (20 gram) = 0,0026. Berat badan rata-rata manusia Indonesia \pm 50 kg. Untuk manusia 70 kg, dosisnya = $(70/50) \times 6$ gram = 8,4 gram. Jadi, dosis toksik parasetamol untuk mencit 20 gram = $8,4 \times 0,0026 = 0,02184$ gram = 21,84 mg. Sedang untuk mencit 30 gram = $(30/20) \times 21,84$ mg = 32,76 mg. Dalam penelitian ini dosis parasetamol yang diberikan 1,09 gr/kg BB/hari.

Menurut Harvey *et al.* (1988), Martindale (1989) dan Weatherall *et al.* (1990) parasetamol dosis toksik bila diberikan selama 2 – 4 hari berturut-turut akan dapat menimbulkan efek toksik pada hati. Pada penelitian ini pemberian parasetamol dilakukan selama 3 hari berturut-turut dengan penghitungan dosis seperti di atas.

III. 3. 2 Cara Membuat Infusa Rimpang Temulawak

Menurut Hargono (1985) yang dikutip oleh Damayanti (1997), rimpang temulawak segar dibersihkan dari tanah dan akar yang melekat. Rimpang-rimpang tersebut dicuci sampai bersih. Rimpang temulawak yang sudah bersih dimasukkan dalam air mendidih selama 3 – 5 menit, tujuannya untuk mengurangi waktu pengeringan, memperoleh produk (rim pang kering) dengan warna seragam dan memperoleh produk yang keras karena gelatinisasi pati. Kemudian ditiriskan agar sisa air dapat dibebaskan. Rimpang temulawak diiris tipis-tipis kemudian diangin-anginkan hingga diperoleh irisan yang benar-benar kering. Setelah kering kemudian dihaluskan dan disaring dengan ayakan ukuran D-50 (terdapat 50 lubang pada tiap-tiap centimeter). Serbuk temulawak ditimbang, selanjutnya hasil penimbangan dipakai untuk pembuatan infus rimpang temulawak.

Untuk membuat infusa 5%, serbuk rimpang temulawak sebanyak 5 gram dimasukkan dalam erlenmeyer yang berisi 100 ml aquadest. Untuk infusa 10%, serbuk rimpang temulawak yang diperlukan sebanyak 10 gram dengan 100 ml aquadest, sedang untuk infusa 20%, diperlukan 20 gram serbuk rimpang temulawak dengan 100 ml aquadest. Selanjutnya dilakukan pemanasan pada suhu 90⁰ C selama 15 menit sambil sesekali diaduk. Hasil infusa disaring dan dimasukkan dalam gelas (Anonimus, 1974).

Masing-masing mencit dalam kelompok perlakuan (PI, PII, PIII) mendapat infusa rimpang temulawak sebanyak 0,5 ml. Untuk infusa 5%, dalam 0,5 ml

terkandung 25 mg serbuk rimpang temulawak, dalam infusa 10% terdapat 50 mg serbuk rimpang temulawak, sedangkan untuk infusa 20% terdapat 100 mg serbuk rimpang temulawak. Jumlah tersebut diperoleh dari perhitungan sebagai berikut :

- Untuk infusa 5 %, maka terkandung temulawak sebesar $= \frac{5 \text{ gr} \times 0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 25 \text{ mg}$.
- Untuk infusa 10 %, maka terkandung temulawak sebesar $= \frac{10 \text{ gr} \times 0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 50 \text{ mg}$.
- Untuk infusa 20 %, maka terkandung temulawak sebesar $= \frac{20 \text{ gr} \times 0,5 \text{ ml}}{100 \text{ ml}} = 100 \text{ mg}$.

III. 4 Perlakuan

Mencit jantan sebanyak 24 ekor dibagi secara acak menjadi empat kelompok perlakuan sebagai berikut :

- P0 = kelompok hewan coba yang diberi parasetamol tanpa diberi infusa rimpang temulawak
- PI = kelompok hewan coba yang diberi infusa 5% rimpang temulawak dan parasetamol
- PII = kelompok hewan coba yang diberi infusa 10% rimpang temulawak dan parasetamol
- PIII = kelompok hewan coba yang diberi infusa 20% rimpang temulawak dan parasetamol

Tiap kelompok ditempatkan di kandang tersendiri dan diberi waktu adaptasi selama tujuh hari, diberikan makan dan minum secara *ad libitum*.

Pemberian temulawak dilakukan selama enam hari berturut-turut yaitu pada hari ke 1 – 6, sedang pemberian parasetamol dilakukan selama tiga hari berturut-turut, mulai hari ke 4 – 6 secara per oral dengan menggunakan sonde.

Pada hari ke 7, semua mencit dibunuh kemudian dilakukan autopsi untuk mengambil hatinya. Hati kemudian disimpan dalam pot plastik yang telah diisi larutan formalin 10 %, minimal 24 jam, kemudian dibuat preparat histologi. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan di bawah mikroskop dengan pembesaran 40 kali dan 100 kali.

III. 5 Pemeriksaan Histopatologik

Setelah preparat jadi dilakukan pemeriksaan di bawah mikroskop dengan pembesaran 40 kali dan 100 kali, untuk melihat perubahan-perubahan yang terjadi.

Parameter yang diamati adalah perubahan selular dari preparat histologi hati mencit. Hasil pemeriksaan histopatologik akan diklasifikasikan menurut tingkat keparahannya, kemudian diberikan nilai tersendiri seperti dalam tabel di bawah ini.

Tabel 1. Evaluasi nilai tingkat kerusakan organ hati

Nilai	Tingkat perubahan histologi hati
0	Tidak terdapat perubahan
1	Degenerasi sel
2	Nekrosis sel
3	Keradangan
4	Kongesti vena
5	Perdarahan

III. 6 Rancangan Percobaan dan Analisis Data

Data gambaran histopatologik hati ditabulasikan dan diuji dengan Kruskal Wallis, apabila didapatkan perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji perbandingan berganda Z 5% (Daniel, 1990) untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing perlakuan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Pemeriksaan histopatologik hati dari seluruh kelompok percobaan menunjukkan adanya kerusakan sel hati berupa : degenerasi sel, nekrosis sel, peradangan, kongesti vena dan perdarahan, tetapi tiap kelompok berbeda tingkat keparahannya. Hasil penilaian dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis yang menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antara kelompok-kelompok perlakuan yang diberi infusa rimpang temulawak dengan kelompok yang tidak diberi infusa rimpang temulawak.

Selanjutnya dengan uji Z 5% didapat perbedaan yang nyata ($P < 0,05$) antara P0 dibandingkan PII dan PIII tetapi tidak berbeda nyata dengan PI. Hasil penilaian menurut skor untuk semua kelompok tersaji dalam tabel 2, sedang hasil penilaian tiap kelompok dapat dilihat pada lampiran 1 - 4.

Tabel 2. Hasil penilaian skor histopatologik hati mencit

n	P0		PI		PII		PIII	
	Ns	R ₀	Ns	R ₁	Ns	R ₂	Ns	R ₃
1	15	21,5	15	21,5	6	8	6	8
2	10	15,5	10	15,5	10	15,5	3	2,5
3	15	21,5	10	15,5	3	2,5	3	2,5
4	15	21,5	7	12	6	8	6	8
5	15	21,5	10	15,5	3	2,5	6	8
6	15	21,5	10	15,5	6	8	6	8
ΣR	123		89,5		44,5		37	
R	20,5		14,92		7,42		6,17	
$[\Sigma R]^2$	15129		8010,25		1980,25		1369	

Keterangan :

Ns : Nilai skor histopatologik hati

R : Rank

n : Ulangan

P0 : Perlakuan kontrol tanpa pencegahan

PI : Perlakuan dengan pencegahan infusa 5% rimpang temulawak

PII : Perlakuan dengan pencegahan infusa 10% rimpang temulawak

PIII : Perlakuan dengan pencegahan infusa 20% rimpang temulawak

$\sum R$: Jumlah rank

R : Rata-rata rank

$[\sum R]^2$: Jumlah rank kuadrat

BAB V
PEMBAHASAN

BAB V

PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan mikroskopik menunjukkan bahwa kelompok mencit yang tidak diberi infusa rimpang temulawak mengalami kerusakan hati dengan tingkat paling parah akibat pemberian parasetamol dibanding dengan kelompok mencit yang diberi infusa rimpang temulawak.

Pada kelompok mencit yang tidak diberi infusa rimpang temulawak (P0), setelah diingesti, parasetamol akan segera mengalami proses metabolisme oksidatif oleh enzim di retikulum endoplasma sel hati, menjadi senyawa kompleks yang bersifat toksik, yakni N-Asetil-P-Benzoquinonemin (NAPQ). Sifat toksik dari NAPQ ini disebabkan karena NAPQ mempunyai gugus radikal bebas berupa oksigen teraktivasi yang kekurangan 1 elektron, sehingga mudah sekali bereaksi dengan senyawa-senyawa lain dalam sel seperti protein dan asam nukleat sehingga menimbulkan kerusakan sel (Wilson dan Gisvold, 1982 b ; Vermeulen *et al.*, 1992). Secara normal, hasil metabolisme oksidatif parasetamol yang bersifat toksik tersebut dalam jumlah tertentu dapat didetoksikasi oleh hati. Tetapi karena parasetamol yang diberikan adalah dalam jumlah besar, hasil metabolit yang bersifat toksik juga dihasilkan dalam jumlah besar sehingga terlalu banyak untuk didetoksikasi oleh sel hati. Maka akibatnya adalah sel-sel hati mengalami kerusakan yang parah seperti yang nampak pada kelompok P0 dalam penelitian ini.

Sebaliknya, semua kelompok mencit yang diberi infusa rimpang temulawak (PI, PII dan PIII) menunjukkan derajat kerusakan hati yang lebih ringan akibat pemberian parasetamol hal ini disebabkan karena temulawak merupakan salah satu tumbuhan obat yang bersifat sebagai hepatoprotektor. Hepatoprotektor yaitu senyawa atau zat berkhasiat yang dapat melindungi sel-sel hati terhadap pengaruh zat toksik yang dapat merusak sel hati. Senyawa tersebut bahkan dapat memperbaiki jaringan hati yang fungsinya sedang terganggu. Mekanisme kerja obat hepatoprotektif antara lain dengan cara detoksikasi senyawa racun baik yang masuk dari luar (eksogen) maupun yang terbentuk di dalam tubuh (endogen); meningkatkan regenerasi; anti inflamasi dan sebagai imunomodulator (Dalimartha, 1999).

Kurkumin merupakan kandungan utama genus *Curcuma*, yang diduga memiliki aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan tersebut karena kurkumin mampu menangkap beberapa radikal bebas (Wuryantoko dan Suparjan, 1997). Tetapi ternyata selain kurkumin ada juga komponen lain yang mempunyai aktivitas anti radikal bebas, seperti dismetoxy kurkumin, minyak atsiri dan komponen lain yang tidak diketahui (Nurmayati, 1999).

Daya anti inflamasi kurkumin dalam rimpang temulawak dilakukan dengan cara merangsang aktivitas enzim ATP-ase pada hati (Dhawan dan Srimal, 1973). Mayes (1987) berpendapat bahwa rangsangan pada ATP-ase dapat menimbulkan energi yang cukup besar dalam bentuk ATP, yang kuantitasnya lebih besar

daripada ATP normal. ATP yang cukup besar ini sangat membantu dalam proses metabolisme lemak. Dengan demikian, setelah pemberian rimpang temulawak akan diperoleh energi yang cukup besar. Energi yang cukup besar ini memungkinkan sekali untuk membantu dalam metabolisme lemak yang terhambat akibat pemberian parasetamol.

Dalam buku *Encyclopedia of Medical Plants* yang dikutip oleh Widodo (2000), dinyatakan bahwa kurkumin mempunyai khasiat antioksidan yang lebih kuat dari vitamin E, sedangkan khasiat anti inflamasinya lebih kuat daripada hidrocortison kimia atau sintesis.

Menurut Gunster (1943) dan Bowman (1975) yang dikutip Hadi (1985), Kiso *et al.* (1983) bahwa disamping sebagai antihepatotoksik temulawak juga mempunyai sifat merangsang produksi empedu sel hati (kholagogum) dan mensekresikan ke dalam kandung empedu dan usus halus. Dengan adanya rangsangan tersebut di atas maka temulawak agaknya bermanfaat untuk beberapa penyakit saluran pencernaan yaitu kelainan hati, kandung empedu, pankreas dan usus.

Diantara semua kelompok mencit yang diberi infusa rimpang temulawak (PI, PII, PIII), kelompok PI yang diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 5 % menunjukkan tingkat kerusakan hati yang paling parah dibanding dengan PII dan PIII, tetapi lebih ringan dibanding kelompok P0. Sedang pada kelompok PII, tingkat kerusakan hati yang timbul akibat pemberian parasetamol

tidak berbeda nyata dengan PIII. Hal ini tersebut disebabkan karena dalam infusa 5% dengan pemberian 0,5 ml, temulawak yang terkandung lebih sedikit dari temulawak yang terkandung dalam infusa 10% dan 20% masing-masing dengan pemberian 0,5 ml. Juga disebutkan oleh Sugeng (1984), bahwa dosis rimpang temulawak untuk penyakit hati pada manusia sebanyak 10 gram dalam bentuk kering, yang jika dikonversikan untuk mencit dengan berat badan rata-rata 30 gram maka dosis yang diperoleh 54,6 mg. Sehingga jika dilihat dari dosis temulawak yang terkandung dalam ketiga macam infusa (5%, 10%, 20%), maka infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 10% dan 20% lebih efektif. Disamping itu juga dikatakan bahwa penggunaan temulawak pada dosis relatif tinggi cukup aman dan tidak pernah ditemukan adanya efek samping yang merugikan (Hadi, 1985).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI. 1 Kesimpulan

1. Rimpang temulawak dalam bentuk sediaan infusa dapat melindungi hati mencit dari kerusakan akibat pemberian parasetamol ditinjau dari gambaran histopatologik hati.
2. Bentuk sediaan infusa 10% dan 20% lebih efektif dalam melindungi hati mencit dari kerusakan akibat pemberian parasetamol ditinjau dari gambaran histopatologik hati.

VI. 2 Saran

1. Perlu dianjurkan kepada masyarakat luas untuk menggunakan rimpang temulawak sebagai substansi penyerta apabila sedang mengkonsumsi parasetamol terutama bila sedang menggunakan parasetamol dalam jangka waktu lama.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan zat lain yang lebih hepatotoksik untuk mengetahui sejauh mana kemampuan rimpang temulawak dalam melindungi hati dari kerusakan.

RINGKASAN

RINGKASAN

Uce Sugiharti. Potensi Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhizae Roxb*) dalam melindungi hati dari zat hepatotoksik pada mencit (*Mus musculus*) ditinjau dari gambaran histopatologik hati.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan tentang khasiat dan konsentrasi yang efektif dari infusa rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhizae Roxb*) untuk melindungi hati dari kerusakan akibat pemberian parasetamol mencit ditinjau dari gambaran histopatologik hati.

Dalam penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit jantan (*Mus musculus*), berumur 3 bulan dengan berat badan rata-rata 30 gram. Mencit-mencit tersebut dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok I dipakai sebagai kontrol, tidak diberi infusa rimpang temulawak. Kelompok II diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 5% sebanyak 0,5 ml tiap ekor. Kelompok III diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasasi 10% sebanyak 0,5 ml tiap ekor. Sedang kelompok IV diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 20% sebanyak 0,5 ml tiap ekor. Pemberian infusa rimpang temulawak dilakukan sekali sehari, selama 6 hari berturut-turut. Pada hari ke 4 – 6 semua mencit diberi parasetamol dengan dosis 1,09 gr/kg/bb/hari. Pada hari ke 7 semua mencit dibunuh, hati dimasukkan dalam larutan formalin 10% untuk pembuatan preparat histopatologik dan dilakukan pemeriksaan mikroskopik.

Hasil pemeriksaan histopatologik yang didapat ditabulasikan dan dianalisis dengan menggunakan uji Kruskall Wallis, bila terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji pasangan berganda Z 5% untuk mengetahui perbedaan masing-masing perlakuan.

Dari hasil statistik didapatkan perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol yang tidak diberi infusa rimpang temulawak dengan kelompok-kelompok perlakuan yang diberi infusa rimpang temulawak ditinjau dari gambaran histopatologik hati. Didapatkan perbedaan efek dari masing-masing konsentrasi, konsentrasi 10% dan 20% lebih efektif dibandingkan konsentrasi 5% ditinjau dari gambaran histopatologik hati.

Dari hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan untuk menggunakan rim pang temulawak sebagai salah satu alternatif pencegahan kerusakan hati akibat penggunaan parasetamol ditinjau dari gambaran histopatologik hati.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Anonimus. 1974. Farmakologi Indonesia. Edisi II. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 157 – 158.
- Anonimus. 1983. Tanaman Obat Indonesia. Edisi II. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Anonimus. 1992. Daftar Obat Indonesia (DOI). Penerbit PT Grafindian Jaya. Jakarta.
- Arifin, Z. dan Kardijanto. 1985. Temulawak dalam Pengobatan Tradisional. Simposium Nasional Temulawak. UNPAD. Bandung.
- Dalimartha, S. 1999. Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Hepatitis. Cet. 3. Penebar Swadaya. Jakarta. 51, 78.
- Damayanti, R. 1997. Pengaruh Infusa Temulawak Terhadap Kontraksi Jantung. Universitas Airlangga.
- Dhawan, B.N. and R.C. Simal. 1973. Pharmacology of Diferuoyl Methane (Curcumin), A Non-Steroidal Anti Inflammatory Agent. J. Pharmae. 447-452.
- Dipalma, J.R. 1971. Drill's Pharmacology in Medicine. 4th ed. Mc. Graw-Hill Book Company. 406-409, 1297-1299.
- Djakamikardja S., Setyadireja P. dan Sujono I. 1985. Budidaya Tanaman Temulawak (*Curcuma xanthorrhizae Roxb*) dan Prospek Pengembangannya di Indonesia. Simposium Nasional Temulawak. UNPAD. Bandung.
- Frandsen, R.D. 1992. Anatomi dan Fisiologi Ternak. Edisi IV. Gadjah Mada Press. Yogyakarta. 649; 660 - 661.
- Ghosh and Schild. 1991. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. Vol. II. Pergamon Press, Inc. Singapura. 1566 – 1569.
- Goodman and Gillman. 1991. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. Vol. II. Pergamon Press, Inc. Singapura. 1566 – 1569.
- Hadi, S. 1981. Gastroenterologi. Penerbit Alumni. Edisi 2. Bandung. 377 – 382.

- Hadi, S. 1985. Manfaat Temulawak Ditinjau dari Segi Kedokteran. Simposium Nasional Temulawak. UNPAD. Bandung.
- Hargono, D.J. 1985. Prospek Pemanfaatan Temulawak. Simposium Nasional Temulawak. UNPAD. Bandung.
- Harvey, A.M.,R.J. Johns, V.A. Mc Kusick and R.S. Ross. 1988. The Principles and Practice of Medicine 22nd ed. Prentice – Hall International Inc. Sidney. 160 – 261.
- Kiso, J., Suzuki Y., Watanabe N. 1983. Antihepatotoxic Principles of Curcuma Longa Rhizomes. *Planta Medica*. 49
- Leeson, C.R., T.S. Leeson and A.P. Anthony. 1990. Buku Ajar Histologi. Edisi V. EGC. Jakarta. 383 – 396.
- Lukman, A.H. dan Silitonga T. 1985. Temulawak, Khasiat dan Aneka Ragam Penggunaannya. Simposium Nasional Temulawak. UNPAD. Bandung.
- Mardisiswojo, S. dan R. Harsono. 1968. Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang III. Cet. II. PT Dian Rakyat.
- Martindale. 1989. The Extra Pharmacopoeia. 29th ed. The Pharmaceutical Press. London. 32 – 34, 1284 – 1285.
- Mayes, P.A. 1987. Biokimia (Harper's Review of Biochemistry). Edisi 20. Alih Bahasa Dharmawan. CV. EGC. Penerbit buku kedokteran 71 – 79.
- Nurmayati, H. 1999. Skripsi Aktivitas Anti Radikal Bebas Difenil Pkril Hidroxil (DPPH) Infus dan Perasan Segar Rimpang *Curcuma* Spp secara Spektrofotometri. Fakultas Farmasi. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Prana, M.S., Sastra Pradya S., Lubis I. dan Hawkes J.G. 1977. Penggunaan Jenis Temu-temuan (*Curcuma* spp) dalam Obat-obat Tradisional. Dep. Fisiologi dan Farmakologi. Fakultas Kedokteran Hewan. IPB. Bogor.
- Rahardjo P., Lapuas., Lasan C., Jalanda R.dan Radjus A. 1983. Penelitian Berbagai Jenis Minuman Temulawak. Balai Penelitian dan Pengembangan Industri. Ujung Pandang.

- Ravindranath, N. and Candrasekara N. 1980. Absorbtion and Tissue Distribution of Curcumin in Rat Toxicol. 16; 159 – 265.
- Ressang, M. 1984. Patologi Khusus Veteriner. Edisi II. N. V. Percetakan Bali. 49 – 50.
- Schunak W., K. Mayer dan M. Haake. 1990. Senyawa Obat. Terjemahan : Wattimena J.R. dan S. Soebito. Edisi II. UGM Press. Semarang. 635 – 636.
- Sienny. 1996. Manfaat Vitamin E dalam Mencegah Efek Toksik Parasetamol pada Hati Mencit. Skripsi Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga.
- Sherlock, S. 1990. Penyakit dan Sistem Saluran Empedu. Cet. I. Terjemahan Petrus Adrianto. Penerbit Widya Medika. Jakarta. 384 – 389.
- Sugeng, H.R. 1984. Pemanfaatan Obat-obat Tradisional. Aneka Ilmu. Semarang.
- Suryati, A.H. 1985. Berbagai Macam Penggunaan Temulawak dalam Makanan dan Minuman. Simposium Nasional Temulawak. UNPAD. Bandung.
- Tampubolon, O.T. 1981. Tumbuhan Obat. Bathara Karya. Aksara. Jakarta. 1,2,66,67.
- Weatherall, D.J., J.G.G. Ledingham and D.A. Warell. 1990. Oxford Textbook of Medicine. 2nd ed. Vol. I. Oxford University Press. New York 6.18 – 6.19.
- Widodo, J. 2000. Meredam Kanker dengan Kunyit Putih. Intisari. November. No. 448. 58 – 62.
- Wilson dan Gisvold. 1982^a. Kimia Farmasi dan Medisinal Organik. Edisi 8. Bagian 1. IKIP Semarang Press. Semarang. 812 – 814.
- Wilson dan Gisvold. 1982^b. Kimia Farmasi dan Medisinal Organik. Edisi 8. Bagian 2. IKIP Semarang Press. Semarang. 57 – 60, 100 – 111.
- Wuryantoko, T. dan Suparjan A.M. 1997. Daya Reduksi Kurkumin dan Turunannya (4 - alkil - kurkumin) terhadap ion Ferri yang Diuji dengan Metode Orto - Fenantrolin Kompleks. Majalah Farmasi Indonesia 8 (4).

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Tidak Diberi Infusa Rimpang Temulawak

No	Tingkatan Histopatologik					Jumlah Skor Histopatologik
	1	2	3	4	5	
1	+	+	+	+	+	15
2	+	+	+	+	-	10
3	+	+	+	+	+	15
4	+	+	+	+	+	15
5	+	+	+	+	+	15
6	+	+	+	+	+	15
Σ						85

Keterangan :

- 1 = Degenerasi sel
- 2 = Nekrosis sel
- 3 = Keradangan
- 4 = Kongesti vena
- 5 = Perdarahan
- + = Terdapat perubahan
- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 2. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 5 %

No	Tingkatan Histopatologik					Jumlah Skor Histopatologik
	1	2	3	4	5	
1	+	+	+	+	+	15
2	+	+	+	+	-	10
3	+	+	+	+	-	10
4	+	+	-	+	-	7
5	+	+	+	+	-	10
6	+	+	+	+	-	10
Σ						62

Keterangan :

- 1 = Degenerasi sel
- 2 = Nekrosis sel
- 3 = Keradangan
- 4 = Kongesti vena
- 5 = Perdarahan
- + = Terdapat perubahan
- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 3. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 10 %

No	Tingkatan Histopatologik					Jumlah Skor Histopatologik
	1	2	3	4	5	
1	+	+	+	-	-	6
2	+	+	+	+	-	10
3	+	+	-	-	-	3
4	+	+	+	-	-	6
5	+	+	-	-	-	3
6	+	+	+	-	-	6
Σ						34

Keterangan :

1 = Degenerasi sel

2 = Nekrosis sel

3 = Keradangan

4 = Kongesti vena

5 = Perdarahan

+ = Terdapat perubahan

- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 4. Tingkatan Perubahan dan Jumlah Skor Histopatologik Sel Hati pada Kelompok Mencit yang Diberi Infusa Rimpang Temulawak dengan Konsentrasi 20 %

No	Tingkatan Histopatologik					Jumlah Skor Histopatologik
	1	2	3	4	5	
1	+	+	+	-	-	6
2	+	+	-	-	-	3
3	+	+	-	-	-	3
4	+	+	+	-	-	6
5	+	+	+	-	-	6
6	+	+	+	-	-	6
Σ						30

Keterangan :

- 1 = Degenerasi sel
- 2 = Nekrosis sel
- 3 = Keradangan
- 4 = Kongesti vena
- 5 = Perdarahan
- + = Terdapat perubahan
- = Tidak terdapat perubahan

Lampiran 5. Analisis Data dengan Uji Kruskal Wallis

Angka-angka yang menunjukkan nilai skor histopatologik yang sama baik dalam satu kelompok maupun di luar kelompok akan diberikan peringkat yang sama. Cara mencari peringkat adalah dengan menjumlahkan nilai skor histopatologik terkecil dengan banyaknya nilai derajat kerusakan histopatologik tersebut.

Nilai skor histopatologik 3 mempunyai rank :

$$= \frac{1 + 2 + 3 + 4}{4} = 2,5$$

Nilai skor histopatologik 6 mempunyai rank :

$$= \frac{5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 + 11}{7} = 8$$

Nilai skor histopatologik 7 mempunyai rank :

$$= \frac{12}{1} = 12$$

Nilai skor histopatologik 10 mempunyai rank :

$$= \frac{13 + 14 + 15 + 16 + 17 + 18}{6} = 15,5$$

Nilai skor histopatologik 15 mempunyai rank :

$$= \frac{19 + 20 + 21 + 22 + 23 + 24}{6} = 21,5$$

Selanjutnya, dari hasil di atas dapat diketahui harga H hitungnya dengan rumus :

$$H_{\text{hitung}} = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{R_j}{n_j} - 3(N+1)$$

Keterangan :

N = jumlah sampel keseluruhan

n = jumlah ulangan

R = jumlah nilai peringkat dalam kelompok

maka :

$$\begin{aligned} H_{\text{hitung}} &= \frac{12}{24(24+1)} \left[\frac{(123)^2 + (35,5)^2 + (44,5)^2 + (37)^2}{6} \right] - 3(24+1) \\ &= 0,02 \times 2599,75 - 75 \\ &= 16,995 \\ &= 17 \text{ (pembulatan)} \end{aligned}$$

Karena dalam data terdapat angka kembar, maka harus dilakukan koreksi terhadap hasil H hitung agar didapat hasil yang lebih benar. Rumus yang digunakan adalah :

$$H_{\text{hitung terkoreksi}} = \frac{H_{\text{hitung}}}{1 - \frac{T}{N^3 - N}}$$

$$T_1 = t^3 - t$$

$$T_3 = 4^3 - 4 = 60$$

$$T_6 = 7^3 - 7 = 336$$

$$T_{10} = 6^3 - 6 = 210$$

$$T_{15} = \frac{6^3 - 6}{816} = 210 +$$

$$\begin{aligned} H \text{ hitung terkoreksi} &= \frac{17}{1 - \frac{816}{13800}} \\ &= 18,08 \end{aligned}$$

$$\text{Untuk db (3) = H tabel (0,05) = 7,82}$$

H hitung > H tabel, berarti terdapat perbedaan yang bermakna antar perlakuan ($p < 0,05$). Untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dilanjutkan dengan uji Z 5%.

$$\text{Rumus } [R_i - R_j] \leq Z \frac{\sqrt{k [N(N^2 - 1) - (\sum t^3 - t)]}}{6N(N-1)}$$

$$= 2,63 \times \frac{\sqrt{4 [24(24^2 - 1) - (816)]}}{6(24)(23)}$$

$$= 2,63 \times \frac{\sqrt{4(13800 - 816)}}{3312}$$

$$= 2,63 \times \sqrt{15,68}$$

$$= 2,63 \times 3,96$$

$$= 10,41$$

Analisis Statistik Skor Histopatologik Hati

Perlakuan	Rata-rata	B e d a			Uji Z 5 %
		X – PIII	X - PII	X – PI	
P0	20,50 ^a	14,33 [*]	13,08 [*]	5,58	10,41
PI	14,92 ^{ab}	8,75	7,50		
PII	7,42 ^b	1,25			
PIII	6,17 ^b				

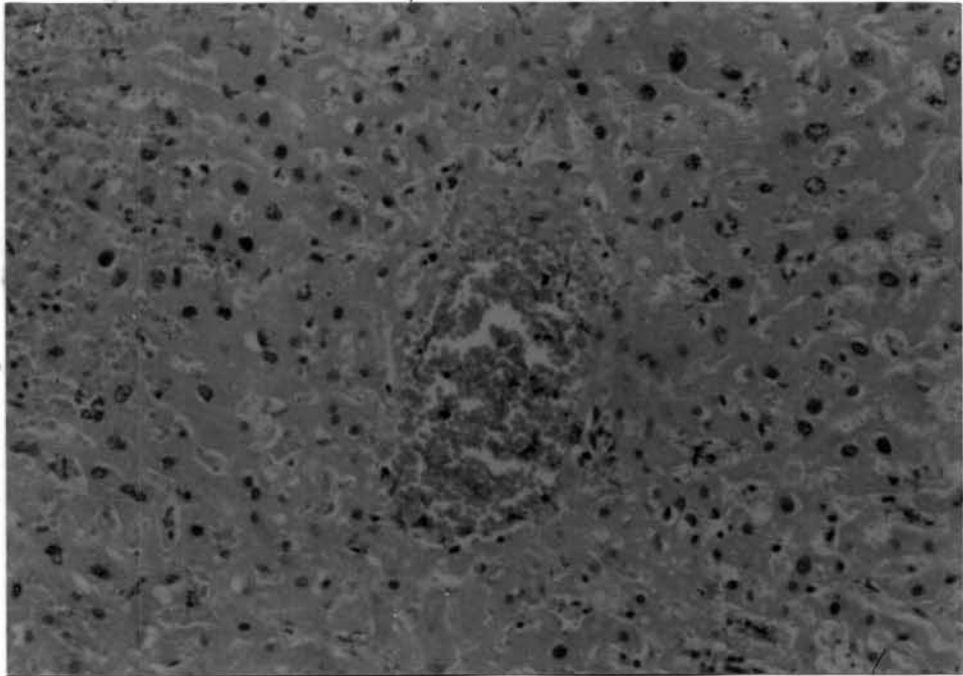
Notasi Skor Histopatologik Hati

P0 ^a	PI ^{ab}	PII ^b	PIII ^b
a			
	b		
		b	
			b

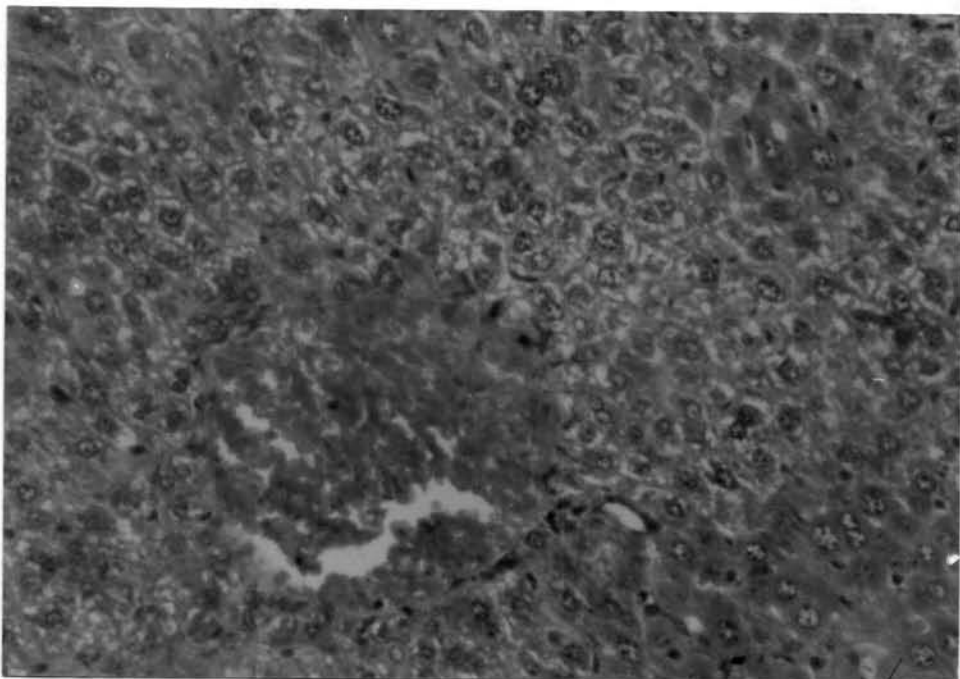
Lampiran 6. Perbandingan Luas Permukaan Beberapa Species Hewan Laboratorium dan Manusia.

	Mencit (29 g)	Tikus (200 g)	Marmot (400 g)	Kelinci (1,5 kg)	Kucing (2 kg)	Kera (4 kg)	Anjing (12 kg)	Manusia (70 kg)
Mencit (20 g)	1	7	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus (200 g)	0,14	1	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot (400 g)	0,08	0,57	1	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci (1,5 kg)	0,04	0,25	0,44	1	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing (2 kg)	0,03	0,23	0,41	0,92	1	2,2	4,1	13,0
Kera (4 kg)	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1	1,9	6,1
Anjing (12 kg)	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1	3,1
Manusia (70 kg)	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1

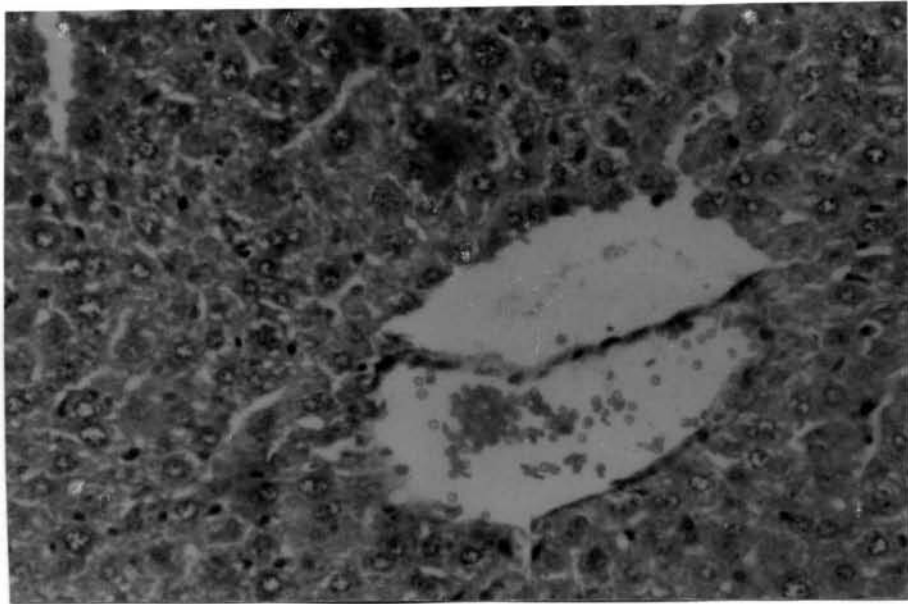
(From Paget and Borner (1964) Evaluation of Drug Activities : Pharmacometries, eds. Laerence and Bacharach, Vol 1, Academic Press, New York).



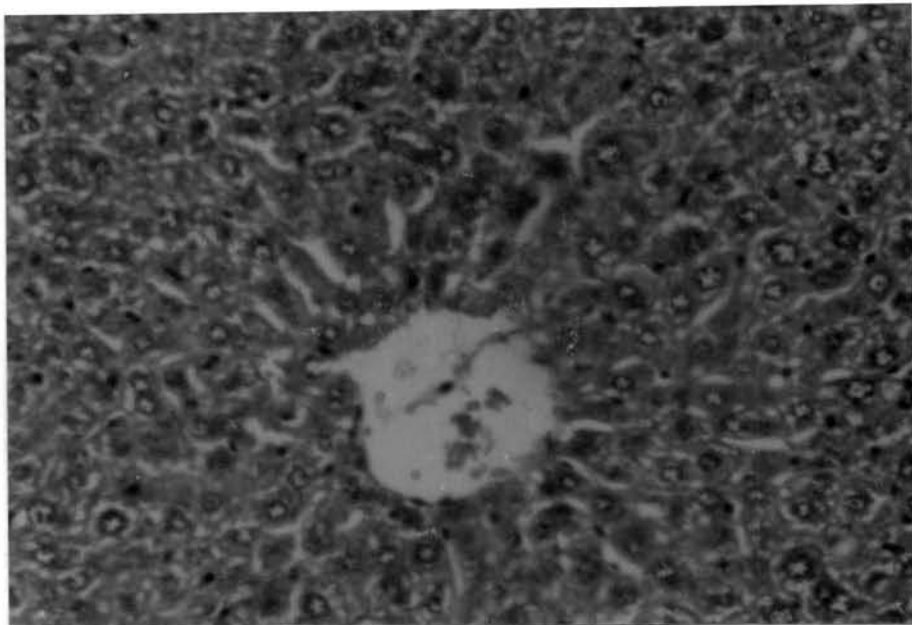
Gambar 3. Gambaran histopatologik hati pada kelompok mencit yang tidak diberi infusa rimpang temulawak (P0).



Gambar 4. Gambaran histopatologik hati pada kelompok mencit yang diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 5 % (P1).



Gambar 5. Gambaran histopatologik hati pada kelompok mencit yang diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 10 % (PII).



Gambar 6. Gambaran histopatologik hati pada kelompok mencit yang diberi infusa rimpang temulawak dengan konsentrasi 20 % (PIII).