

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK BUAH MAHKOTA  
DEWA TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGIS  
HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN  
PARACETAMOL**

**KARYA TULIS ILMIAH**

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

**PATRICK NALLA NUNSIO**

**41140088**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

2018

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

### EFEK PROTEKTIF EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN PARACETAMOL

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**PATRICK NALLA NUNSIO**  
**41140088**

dalam Ujian Skripsi Program Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
dan dinyatakan DITERIMA  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal

Nama Dosen	Tanda Tangan
1. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA (Dosen Pembimbing I)	
2. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK (Dosen Pembimbing II)	
1. dr. Wiwiek Probowati, Sp. PD (Dosen Penguji)	

Yogyakarta, 11 April 2018

Disahkan Oleh:

Dekan,  
  
Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA

Wakil Dekan I bidang Akademik,  
  
dr. Yanti Ivana, M.Sc

## **PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI**

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

### **EFEK PROTEKTIF EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN PARACETAMOL**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 11 April 2018

  
METERAI  
MPEI  
EAEF98786236  
ENAM RIBU RUPIAH  
**(PATRICK NALLA NUNSIO)**

41140088

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : **PATRICK NALLA NUNSIO**

NIM : **41140088**

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### **EFEK PROTEKTIF EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI DENGAN PARACETAMOL**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalihkan media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Yogyakarta, 11 April 2018

Yang menyatakan,



Patrick Nalla Nunsio  
41140088

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan penyertaan-Nya kepada penulis dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul “Efek protektif ekstrak buah mahkota dewa terhadap struktur histologis hepar mencit yang diinduksi dengan paracetamol”.

Penulisan karya tulis ilmiah ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana.

Selama penulisan karya tulis ilmiah ini penulis mendapat banyak bantuan, dukungan, bimbingan, dan motivasi dari berbagai pihak. Untuk itu penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu, mendukung, membimbing, dan memotivasi dari awal penulisan hingga penulisan karya tulis ilmiah ini selesai, kepada :

1. Universitas Kristen Duta Wacana khususnya Fakultas Kedokteran sebagai tempat penulis menempuh pendidikan dokter.
2. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dan selaku pembimbing I yang telah sabar dalam membimbing dan memberikan dukungan serta doa kepada para mahasiswa untuk kelancaran penelitian dan karya tulis ilmiah ini.
3. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp.FK sebagai pembimbing II penulis dengan sabar dan membimbing serta memberikan arahan kepada penulis dalam menyusun karya tulis ilmiah.

4. dr. Wiwiek Probowati, Sp.PD sebagai penguji yang dengan bijaksana menguji dan memberikan saran demi penulisan karya tulis ilmiah yang lebih baik.
5. dr. Tejo Jayadi, Sp.PA yang telah membimbing dan memberikan masukan kepada penulis selama penelitian di laboratorium Patologi Anatomi Universitas Kristen Duta Wacana
6. Pak Yuli sebagai Laboran Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) UGM yang telah banyak membantu dan memberikan masukan kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
7. Dr. dr. Rizaldy Pinzon, Sp.S, M.Kes dan dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dosen penilai kalaikan etik yang telah memberikan izin penelitian untuk penyusunan karya tulis ilmiah ini.
8. Seluruh staf Medical Education Unit (MEU) dan staf laboran lainnya yang telah membantu dalam proses perizinan dan pelaksanaan penelitian hingga dilaksanakannya sidang karya tulis ilmiah.
9. Kedua orangtua yang terkasih yaitu Nahusman Petrus dan Ursula Utaminingsih yang selalu memberikan semangat, dukungan, doa, dan kasih sayang sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
10. Nera Nautika Valentina dan Advent Nara Nunsiano selaku saudara kandung penulis dan Bapak Sudebyo, Ibu Sunarti dan Bapak Widhi Selaku paman dan bibi penulis yang selalu memberikan dukungan dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah

11. Marisa Shintani Putriaji yang tidak henti hentinya memberikan semangat, dukungan dan kasih sayang yang begitu besar serta menjadi tempat berkeluh kesah bagi peneliti.
12. dr. Marito Woelan Logor, Sp. A yang telah memberikan dorongan serta motivasi dalam penyelesaian karya ilmiah ini
13. Kevin Wenardi, Stefanus Edu Argaswan, Abraham Aljody, Anindita Kristanti, Bougenvil Bunga, dan Kelompok belajar BBS lainnya yang memberikan dukungan dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian karya tulis ilmiah ini baik dalam bentuk doa maupun dukungan.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu kritik dan saran yang sifatnya membangun, khususnya dari pendidik yang secara khusus mendalami materi yang dibahas dalam karya tulis ilmiah ini dapat menjadi acuan dan bekal pengalaman bagi penulis untuk lebih baik di masa akan datang. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat luas dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam ilmu kedokteran.

Yogyakarta, 11 April 2018

Penulis



Patrick Nalla Nunsio

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Bagi Peneliti.....	4
1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan.....	4
1.4.3. Bagi Masyarakat Luas.....	4
1.5. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan Pustaka.....	7
2.1.1. Buah Mahkota Dewa ( <i>Phaleria Macrocarpa</i> ).....	7
2.1.1.1. Uraian Tumbuhan.....	7
2.1.1.2. Klasifikasi Tumbuhan.....	7
2.1.1.3. Morfologi Tumbuhan.....	8
2.1.1.4. Kandungan dan Manfaat.....	9
2.1.2. Hepar.....	10



2.1.2.1. Anatomi Hepar.....	10
2.1.2.2. Fisiologi Hepar .....	13
2.1.2.3. Histopatologi Hepar.....	14
2.1.3. Paracetamol.....	20
2.1.3.1. Definisi .....	20
2.1.3.2. Farmakokinetik.....	21
2.1.3.3. Farmakodinamik.....	21
2.1.3.4. Efek Samping.....	22
2.1.3.5. Hepatoksisitas Paracetamol .....	23
2.2. Landasan Teori.....	25
2.3. Kerangka Teori .....	27
2.4. Kerangka Konsep.....	28
2.5. Hipotesis .....	29

### BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian .....	30
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.3. Populasi dan Sampling.....	31
3.3.1. Pengambilan Sampel .....	31
3.3.2. Kriteria Inklusi.....	31
3.3.3. Kriteria Eksklusi .....	31
3.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	31
3.4.1. Variabel Bebas.....	31
3.4.2. Variabel Tergantung.....	31
3.4.3. Variabel Luar .....	32
3.4.4. Variabel Oprasional .....	32
3.5. Besar Sampel .....	35
3.6. Alat dan Bahan Penelitian .....	37
3.6.1. Alat Penelitian .....	37
3.6.2. Bahan Penelitian.....	38
3.7. Etika Penelitian.....	38
3.8. Penatalaksanaan Penelitian.....	39

3.8.1. Perlakuan Hewan Uji.....	39
3.8.2. Pelaksanaan Perlakuan .....	40
3.8.3. Pembuatan Ekstrak Buah Mahkota Dewa .....	43
3.8.4. Penentuan Dosis .....	44
3.8.5. Pembuatan Preparat Histologis Hepar .....	45
3.8.6. Pembacaan Hasil.....	48
3.9. Analisis Data .....	49
3.10. Jadwal Penatalaksanaan Penelitian .....	50

#### BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Desain Penelitian .....	51
4.2. Pembahasan.....	59
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	66
4.3.1. Kesulitan Penelitian .....	66
4.3.2. Kelemahan Penelitian .....	66

#### BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan .....	67
5.2. Saran .....	67

DAFTAR PUSTAKA .....	69
----------------------	----

LAMPIRAN.....	74
---------------	----

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian .....	5
Tabel 3.1 Kriteria Penilaian Perubahan Struktur Histologi Hepar.....	48
Tabel 3.2 Jadwal Penelitian .....	50
Tabel 4.1 Uji Normalitas Data <i>Kolmogorov Smirnov</i> .....	54
Tabel 4.2 Uji Homogenitas Data <i>Levene Statistic</i> .....	54
Tabel 4.3 Uji <i>Kruskal -Wallis</i> .....	55
Tabel 4.4 Uji <i>Mann - Whitney</i> .....	56

©UKYDWN

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Buah Mahkota Dewa.....	9
Gambar 2.2 Struktur Hepar.....	11
Gambar 2.3 Asinus Hepar.....	15
Gambar 2.4 Sel Hepatosit Normal Mencit <i>Balb/c</i> .....	18
Gambar 2.5 Degenerasi Parenkimatososa .....	18
Gambar 2.6 Degenerasi Hidrofik.....	19
Gambar 2.7 Nekrosis .....	19
Gambar 2.8 Metabolisme Paracetamol.....	24
Gambar 2.9 Kerangka Teori.....	27
Gambar 2.10 Kerangka Konsep.....	28
Gambar 4.1 Derajat Kerusakan Hepatosit Mencit .....	53
Gambar 4.2 Gambaran Struktur Histologis Hepar Kelompok 1 (K-).....	57
Gambar 4.3 Gambaran Struktur Histologis Hepar Kelompok 2 (K+).....	57
Gambar 4.4 Gambaran Struktur Histologis Hepar Kelompok 3 (P1).....	58
Gambar 4.5 Gambaran Struktur Histologis Hepar Kelompok 4 (P2).....	58
Gambar 4.6 Gambaran Struktur Histologis Hepar Kelompok 5 (P3).....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pengamatan .....	74
Lampiran 2. Analisis data .....	79
Lampiran 3. Dokumentasi.....	85
Lampiran 4. Ethical Clearance.....	87
Lampiran 5. Sertifikat .....	88
Lampiran 6. Daftar Riwayat Hidup.....	89

©UKYDWN

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA TERHADAP  
STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI  
DENGAN PARACETAMOL**

Patrick Nalla Nunsio, Jonathan Willy Siagian, Sulanto Saleh Danu

*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana*

Korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

Jl. Dr. Wahidin Sudiro Husodo No.5-25

Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: [kedokteran@ukdw.ac.id](mailto:kedokteran@ukdw.ac.id)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penggunaan paracetamol dengan dosis yang tidak sesuai dapat mengakibatkan kerusakan hepar. Kerusakan hepar yang terjadi ini adalah akibat dari adanya suatu metabolit paracetamol yang bersifat radikal bebas. Antioksidan adalah senyawa yang dapat melindungi sel dari kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas, contohnya flavonoid yang banyak terkandung dalam buah mahkota dewa. Buah mahkota dewa sendiri adalah buah yang banyak tumbuh di Indonesia dan manfaatnya masih jarang diketahui.

**Tujuan:** Mengetahui efek protektif ekstrak buah mahkota dewa terhadap struktur histologis hepar mencit yang diinduksi dengan paracetamol dan apakah dengan peningkatan dosis ekstrak buah mahkota dewa akan memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar mencit yang dipapar obat paracetamol

**Metode dan Subyek:** Eksperimental murni (Rancangan *Posttest* dengan kelompok kontrol). Total sampel dalam penelitian ini adalah 30 Ekor mencit galur *Swiss Webster* jantan umur 3 bulan dengan berat  $\pm$  20g.

**Hasil:** Terdapat penurunan rata rata derajat kerusakan hepar yang signifikan ( $P < 0,05$ ) pada kelompok P1 (21.83), P2 (14.25), P3 (13.58) dibandingkan dengan kelompok K+ (24.30).

**Kesimpulan:** Terdapat efek protektif ekstrak buah mahkota dewa terhadap struktur histologis hepar mencit yang diinduksi dengan paracetamol dan dengan peningkatan dosis, efek proteksi dari ekstrak buah mahkota dewa semakin baik

**Kata kunci:** Ekstrak buah mahkota dewa, Paracetamol, Hepar mencit.

# THE PROTECTIVE EFFECT OF EXTRACT OF MAHKOTA DEWA FRUIT TO THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF MICE LIVER INDUCED WITH PARACETAMOL

Patrick Nalla Nunsio, Jonathan Willy Siagian, Sulanto Saleh Danu

*Medical Faculty Duta Wacana Christian University*

Correspondence: Medical Faculty, Duta Wacana Christian University

Jl. Dr. Wahidin Sudiro Husodo No. 5-25

Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: [kedokteran@ukdw.ac.id](mailto:kedokteran@ukdw.ac.id)

## ABSTRACT

**Background:** The use of paracetamol with inappropriate doses may result in liver damage. This liver damage is the result of free radicals due to metabolism of paracetamol. Antioxidants are compounds that can protect cells from damage caused by free radicals, for example the flavonoids that many contained in the mahkota dewa fruit. Mahkota dewa fruit itself is a fruit that grows a lot in Indonesia and its benefits are still rarely known

**Objectives:** To know the protective effect of extract of mahkota dewa fruit to the histologic structure of mice liver induced with paracetamol and whether by increasing dose of extract of mahkota dewa will give better protective effect to liver cell of mice exposed to paracetamol.

**Methods and Subjects:** True experimental (Posttest design with control group). Total samples in this study were 30 male Swiss Webster Mice aged 3 months with weight  $\pm 20$ g.

**Results:** There was a significant decrease in the mean rank of liver damage ( $P < 0.05$ ) in the P1 group (21.17), P2 (14.50), P3 (10.83) compared with the K + group (27.50).

**Conclusion:** There is a protective effect of extract of mahkota dewa on the histologic structure of mice liver induced by paracetamol and with increasing the dosage, the protective effect of extract of mahkota dewa is better

**Keywords:** extract of mahkota dewa, Paracetamol, liver of mice

**EFEK PROTEKTIF EKSTRAK BUAH MAHKOTA DEWA TERHADAP  
STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI  
DENGAN PARACETAMOL**

Patrick Nalla Nunsio, Jonathan Willy Siagian, Sulanto Saleh Danu

*Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana*

Korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana

Jl. Dr. Wahidin Sudiro Husodo No.5-25

Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: [kedokteran@ukdw.ac.id](mailto:kedokteran@ukdw.ac.id)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penggunaan paracetamol dengan dosis yang tidak sesuai dapat mengakibatkan kerusakan hepar. Kerusakan hepar yang terjadi ini adalah akibat dari adanya suatu metabolit paracetamol yang bersifat radikal bebas. Antioksidan adalah senyawa yang dapat melindungi sel dari kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas, contohnya flavonoid yang banyak terkandung dalam buah mahkota dewa. Buah mahkota dewa sendiri adalah buah yang banyak tumbuh di Indonesia dan manfaatnya masih jarang diketahui.

**Tujuan:** Mengetahui efek protektif ekstrak buah mahkota dewa terhadap struktur histologis hepar mencit yang diinduksi dengan paracetamol dan apakah dengan peningkatan dosis ekstrak buah mahkota dewa akan memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar mencit yang dipapar obat paracetamol

**Metode dan Subyek:** Eksperimental murni (Rancangan *Posttest* dengan kelompok kontrol). Total sampel dalam penelitian ini adalah 30 Ekor mencit galur *Swiss Webster* jantan umur 3 bulan dengan berat  $\pm$  20g.

**Hasil:** Terdapat penurunan rata rata derajat kerusakan hepar yang signifikan ( $P < 0,05$ ) pada kelompok P1 (21.83), P2 (14.25), P3 (13.58) dibandingkan dengan kelompok K+ (24.30).

**Kesimpulan:** Terdapat efek protektif ekstrak buah mahkota dewa terhadap struktur histologis hepar mencit yang diinduksi dengan paracetamol dan dengan peningkatan dosis, efek proteksi dari ekstrak buah mahkota dewa semakin baik

**Kata kunci:** Ekstrak buah mahkota dewa, Paracetamol, Hepar mencit.



# THE PROTECTIVE EFFECT OF EXTRACT OF MAHKOTA DEWA FRUIT TO THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF MICE LIVER INDUCED WITH PARACETAMOL

Patrick Nalla Nunsio, Jonathan Willy Siagian, Sulanto Saleh Danu

*Medical Faculty Duta Wacana Christian University*

Correspondence: Medical Faculty, Duta Wacana Christian University

Jl. Dr. Wahidin Sudiro Husodo No. 5-25

Yogyakarta 55224, Indonesia. Email: [kedokteran@ukdw.ac.id](mailto:kedokteran@ukdw.ac.id)

## ABSTRACT

**Background:** The use of paracetamol with inappropriate doses may result in liver damage. This liver damage is the result of free radicals due to metabolism of paracetamol. Antioxidants are compounds that can protect cells from damage caused by free radicals, for example the flavonoids that many contained in the mahkota dewa fruit. Mahkota dewa fruit itself is a fruit that grows a lot in Indonesia and its benefits are still rarely known

**Objectives:** To know the protective effect of extract of mahkota dewa fruit to the histologic structure of mice liver induced with paracetamol and whether by increasing dose of extract of mahkota dewa will give better protective effect to liver cell of mice exposed to paracetamol.

**Methods and Subjects:** True experimental (Posttest design with control group). Total samples in this study were 30 male Swiss Webster Mice aged 3 months with weight  $\pm 20$ g.

**Results:** There was a significant decrease in the mean rank of liver damage ( $P < 0.05$ ) in the P1 group (21.17), P2 (14.50), P3 (10.83) compared with the K + group (27.50).

**Conclusion:** There is a protective effect of extract of mahkota dewa on the histologic structure of mice liver induced by paracetamol and with increasing the dosage, the protective effect of extract of mahkota dewa is better

**Keywords:** extract of mahkota dewa, Paracetamol, liver of mice

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Penelitian**

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan bahwa pada tahun 2012, terdapat 44, 14% masyarakat Indonesia yang berusaha untuk melakukan pengobatan sendiri. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 juga mencatat sejumlah 103.860 (35, 2%) rumah tangga dari 294.959 rumah tangga di Indonesia menyimpan obat untuk swamedikasi (Kemenkes RI, 2014). Besarnya persentase orang Indonesia yang melakukan swamedikasi ini akibat dari perkembangan tingkat pengetahuan masyarakat dan mudahnya akses informasi mengenai suatu pengobatan. Hal ini dapat mengakibatkan peningkatan resiko penggunaan obat yang tidak sesuai dengan dosis sehingga meningkatkan peluang untuk terjadinya overdosis. Salah satu obat yang sering digunakan secara swamedikasi adalah paracetamol.

Paracetamol yang juga dikenal sebagai asetaminofen, merupakan salah satu obat yang dijual sebagai obat bebas di Indonesia. (Wilmana P.F, 2007).

Menurut Goodman dan Gilman, paracetamol memiliki sifat farmakologi yang ditoleransi dengan baik, sedikit efek samping, dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai antipiretik maupun anti nyeri yang umum di rumah tangga. (Goodman & Gilman, 2008).

Karena akses yang mudah terhadap obat ini, penggunaan paracetamol sering

tidak sesuai dengan aturan dan dapat mengakibatkan *overdosis*. Penggunaan obat parasetamol yang berlebihan dapat menimbulkan efek samping yang serius yaitu kerusakan hepar. Kerusakan hepar terjadi karena pada dosis yang berlebihan, hasil metabolisme parasetamol yang berupa *N-asetil-p-benzoiminoquinon* (NAPQI) tidak dapat dinetralkan semuanya oleh glutathion hepar. NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas (Katzung, 2012)

Radikal bebas adalah molekul tidak stabil yang mudah bereaksi dengan molekul penting dari tubuh, termasuk DNA, lemak dan protein. Radikal bebas memiliki elektron yang tidak berpasangan sehingga cenderung tidak stabil. Akibat dari ketidakstabilan elektron ini, radikal bebas mencoba untuk mencuri atau memberikan elektron yang dimilikinya ke molekul lain, sehingga mengubah struktur kimianya. Radikal bebas sebenarnya terbentuk secara alami sebagai bagian dari proses metabolisme tubuh. Namun radikal bebas juga dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan, termasuk kebiasaan merokok, penggunaan pestisida, polusi dan radiasi serta zat-zat tertentu. (Prakash, 2001).

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas sehingga dapat menghambat reaksi berantai pembentukan senyawa radikal (Prakash, 2001).

Sumber antioksidan sendiri bisa berasal dari dalam tubuh (endogen) yang berupa enzim antara lain superoksida dismutase, glutathione peroxidase, peroxidase dan katalase. Atau pun berasal dari luar tubuh (eksogen) yang berupa tokoferol, vitamin C, betakaroten, flavonoid dan senyawa fenolik dan masih banyak lagi.

Penelitian dan pengembangan tanaman obat telah berkembang pesat,

terutama pada segi farmakologi maupun fitokimianya. Penelitian ini digunakan untuk mencari tanaman yang berpotensi sebagai tanaman obat. Salah satu tanaman yang dikembangkan adalah mahkota dewa.

Menurut Harmanto (2002) buah mahkota dewa mengandung banyak zat yang poten antara lain adalah alkaloid, saponin, flavonoid, dan polifenol dan ekstrak daunnya dapat memberikan efek antihistamin.

Menurut Arini *et al* (2003) dalam buah mahkota dewa mengandung senyawa flavonoid tertinggi disamping senyawa alkaloid, saponin, fenolik, hidrokuinon, tanin dan steroid. Flavonoid sendiri berkasiat sebagai antioksidan yang dapat mengurangi radikal bebas seperti radikal hidroksil, superoksida dan radikal peroksil. (Satria, 2005). Semakin tinggi kandungan flavonoid maka akan semakin poten menjadi salah satu sumber antioksidan yang baik. (Soeksmanto *et al*, 2007).

Berdasarkan fakta dan masalah tersebut, penulis melakukan penelitian terhadap efek ekstrak buah mahkota dewa terhadap kerusakan hati akibat paparan paracetamol pada hewan coba.

## **1.2. Perumusan Masalah**

1. Apakah pemberian ekstrak buah mahkota dewa mempunyai efek protektif terhadap sel hepar mencit yang diinduksi dengan paracetamol?
2. Apakah dengan peningkatan dosis ekstrak buah mahkota dewa akan meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit setelah diinduksi paracetamol?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah dengan pemberian ekstrak buah mahkota dewa dapat mencegah kerusakan sel hepar akibat paparan obat paracetamol.
2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah dengan peningkatan dosis ekstrak buah mahkota dewa akan memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar mencit yang dipapar obat paracetamol.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### 1.4.1. Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi ilmiah mengenai efek yang ditimbulkan ekstrak buah mahkota dewa terhadap hepar mencit yang telah diinduksi obat paracetamol.

#### 1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan pertimbangan penelitian lebih lanjut mengenai sifat buah mahkota dewa sebagai bahan alami yang dapat mencegah kerusakan sel hepar.

#### 1.4.3. Bagi Masyarakat Luas

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan informasi kepada masyarakat mengenai sifat buah mahkota dewa sebagai salah satu bahan yang bersifat hepatoprotektor.

### 1.5. Keaslian Penelitian

Sampai dengan saat ini, belum ada penelitian yang berkaitan dengan pengaruh ekstrak buah mahkota dewa terhadap gambaran histopatologi mencit yang diinduksi paracetamol, namun terdapat beberapa penelitian dengan variabel yang terkait dengan ekstrak buah mahkota dewa dan paracetamol.

Tabel 1.1: Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
<b>Sulistiano D.E et al, 2004</b>	Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa [Phaleria Macrocarpa (Scheff) Boerl] Terhadap Struktur Histologis Hepar Tikus Putih (Rattus Norvegicus L.) Setelah Perlakuan Dengan Karbon Tetraklorida (Ccl4) Secara Oral	Post Test only control group design	Pemberian karbon tetraklorida (CCl <sub>4</sub> ) sebesar 0,2 ml/ 200 g BB pada tikus putih selama 15 hari dan 30 hari me-nyebabkan kerusakan berupa perlemakan hepar, kariolisis, karioreksis.  Kerusakan tersebut mampu dipulihkan dengan pemberian ekstrak buah mahkota dewa sebesar 1,5 ml/200 g BB tikus putih selama 15 hari  Pemberian ekstrak buah mahkota dewa dengan dosis 1,3 ml/ 200 g BB tikus putih selama 15 hari sebelum perlakuan dengan CCl <sub>4</sub> sebesar 0,2 ml/200 g BB pada tikus putih memberikan perlindungan yang belum optimal
<b>Ariani, D et al, 2014</b>	Pengaruh Pemberian Ekstrak Phaleria Macrocarpa terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi 7,12-Dymethylbenz(A)Anthracene (DMBA)	Post Test Only Control group design	Ekstrak Buah Mahkota Dewa Memiliki Efek Sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Yang Diinduksi Bahan Oksidan DMBA

<b>Kharisma Wibawa Nurdin Putra, 2013</b>	Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (Phaleria Macrocarpa) Terhadap Gambaran Makroskopis Hepar Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Rifampisin	Post Test only control group design	<p>Pemberian rifampisin 1 gr/kgBB menyebabkan peningkatan berat dan volume yang signifikan dibanding kelompok kontrol negative</p> <p>Pemberian ekstrak buah mahkota dewa dapat menurunkan berat dan volume hepar yang diinduksi rifampisin secara signifikan.</p> <p>Dosis buah mahkota dewa 7,56 mg/hari/ekor menyebabkan penurunan tertinggi pada berat hepar sedangkan dosis 15,12 mg/hari/ekor menyebabkan penurunan volume hepar tertinggi.</p>
---	---	-------------------------------------	---

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil dari pembahasan dalam penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Ekstrak buah mahkota dewa terbukti memiliki efek protektif terhadap hati mencit yang diinduksi dengan parasetamol, dilihat dari gambaran histopatologi.
2. Peningkatan dosis ekstrak buah mahkota dewa memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar mencit yang dipapar obat paracetamol. Pada peningkatan dosis ekstrak menjadi 4,8 mg/20gBB menunjukkan perbaikan secara gambaran histologis dibandingkan dengan dosis 2,4mg/20gBB.

#### **2. Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian mengenai dosis efektif ekstrak buah mahkota dewa yang dapat memproteksi hepar terhadap paparan paracetamol.
2. Perlu dilakukan uji toksisitas dari ekstrak buah mahkota dewa dan efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan ekstrak buah mahkota dewa.



3. Perlu dilakukan penelitian mengenai efek protektif ekstrak buah mahkota dewa terhadap induksi paracetamol dengan melihat kadar enzimatik hati.

©UKDWN

## DAFTAR PUSTAKA

Altaf R, Asmawi MZ, Dewa A, Sadikun A and Umar MI. Phytochemistry and medicinal properties of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. extracts. *Pharmacogn Rev.* 2013; 7:73-80.

Amirudin, Rifal. (2009). *Fisiologi dan Biokimia Hati*. In: Sudoyo, Aru W., Setiyohadi, Bambang, Alwi, Idrus, Simadibrata, Marcellus, Setiati, Siti. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing, 627-633

Ariani, D., Muhartono And Mustofa, S. (2014). Pengaruh Pemberian Ekstrak *Phaleria Macrocarpa* terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi 7,12-Dimethylbenz(A)Anthracene (DMBA). *Medical Journal Of Lampung University*, 3(3).

Arimbi. (2010). *Gangguan Hemodinamik*. Departemen Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Surabaya. 7-8.

Arini S, Nurmawan D, Alfiani F, Hertiani T. (2003). Daya Antioksidan Dan Kadar Flavonoid Hasil Ekstraksi Etanol-Air Daging Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl.). *Buletin Penalaran Mahasiswa UGM*, 10 (1): 2-6

Blazka, M., Elwell, M., Holladay, S., Wilson, R. and Luster, M. (1996). Histopathology of Acetaminophen-Induced Liver Changes: Role of Interleukin 1 $\alpha$  and Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ . *Toxicologic Pathology*, 24(2), pp.181-189.

Charan, J. and Kantharia, N. (2013). How to calculate sample size in animal studies?. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(4), p.303.

Federer. (1963). In: Ngatidjan. (2006). *Metode Laboratorium Dalam Toksikologi*. Penerbit Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada. Yogyakarta

Fitokimia UMI. (2017). *Mahkota Dewa Penakluk Berbagai Penyakit*. [online image]. Available from:

<https://fitokimiaumi.wordpress.com/2011/07/04/mahkota-dewa-penakluk-berbagai-penyakit/> [Accessed 22 September. 2017].

Gartner, L.P., Hiatt, J.L., Strum, J.M. (2011). *Biologi Sel dan Histologi*. Edisi 6. Alih Bahasa Dr. Fajar Arifin Guna Wijaya. Tangerang: Binarupa Aksara.

Goodman L. S., Gilman A. (2008). *Dasar Farmakologi Terapi*. Hardman K. G., Limbird L. E., Aisyah C. (eds). Edisi X. Jakarta: EGC, pp: 682-4.

Gotama IBI, Sugiarto S, Nurhadi M, Widiyastuti Y, Wahyono S, Prapti II. (1999). *Inventaris tanaman obat Indonesia*. Jilid V. Jakarta: Departemen Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; hal. 147-8.

Greaves, P., (2000). *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation*, Second Edition. 372-380. Elsevier, Amsterdam.

Guyton A.C, dan Hall, J.E. (2014). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 12. Penerjemah: Ermita I, Ibrahim I. Singapura: Elsevier  
Hadi, Sujono. (2002). *Gastroenterologi*. Bandung. PT. Alumni, 402-403, 613 647

Halstedurgery.org. (2017). *Hemochromatosis: Anatomy*. [Online image] Available from: [https://www.halstedurgery.org/GDL\\_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL\\_Cat\\_ID=BB532D8A-43CB-416C-9FD2-A07AC6426961&GDL\\_Disease\\_ID=C8BD9205-E51B-4186-B4E4-B5087B21F9EA](https://www.halstedurgery.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=BB532D8A-43CB-416C-9FD2-A07AC6426961&GDL_Disease_ID=C8BD9205-E51B-4186-B4E4-B5087B21F9EA) [Accessed 22 September. 2017].

Harmanto, N. (2002). *Mahkota Dewa Obat Pusaka Para Dewa*. Jakarta: Agromedia Pustaka.

Hartono, H. Soesanti. (2004). *Tanaman Obat Keluarga 3*. Cetakan Pertama. Jakarta: Penerbit Inti Sari Mediatama.

Haschek, W. M, Wallig, M.A and Rousseaux, C (2010). *Fundamentals of Toxicologic Pathology*. 2ndEdition. San Diego: Academic Press.

Hendra, R., Ahmad, S., Sukari, A., Shukor, M. and Oskoueian, E. (2011). Flavonoid Analyses and Antimicrobial Activity of Various Parts of *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl Fruit. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(12), pp.3422-3431.

Hung, O., Nelson, L.S (2004). Acetaminophen. *Emergency Medicine: A Comprehensive study guide*. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill Inc. p 1088-1094

Isselbacher, Kurt J., Braunwald, Eugene, Wilson, Jean D., Marten, Joseph B., Fauci, Anthony S., Kasper, Dennis L. (2012). *Harrison Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, Alih bahasa Asdie Ahmad H., Edisi 13, Jakarta: EGC

Kanbur, M., Eraslan, G., Beyaz, L., Silici, S., Liman, B., Altinordulu, Ş. and Atasever, A. (2009). The effects of royal jelly on liver damage induced by paracetamol in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61(2), pp.123-132.

Katzung, B. (2012). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 11. Jakarta: EGC

Kemendes RI. (2014). *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

Kharisma Wibawa Nurdin Putra. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) Terhadap Gambaran Makroskopis Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Rifampisin. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Klassen, Curtis D. (2001). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons Sixth Editin*. United States of America: McGraw-Hill

Kumar, V., Abbas, A., Aster, J., Robbins, S., Cornain, S. and Nasar, I. (2015). *Buku ajar patologi Robbins*. Jakarta: EGC

Mitchell, R.N, Kumar, V and Fausto, N. (2008) *Adaptasi Sel, Jejas Sel, dan Kematian Sel*. Dalam Buku Saku Dasar Patologi Penyakit. Jakarta. EGC.

Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. (2009). *Farmakologi, Ulasan Bergambar*. Edisi 4. Lippincott-Raven Publisher

Ngatidjan. (2006). Metode Laboratorium Dalam Toksikologi. Yogyakarta: Penerbit Bagian Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada.

Notoatmodjo, S. (2012). Metodologi Penelitian Kesehatan. Edisi revisi. Jakarta: PT. Rineka Cipta.

Ojo O. O., Kabutu F. R., Bello M., Babayo U. (2006). Inhibition of Paracetamol-Induced Oxidative Stress in Rats by Extracts of Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) and Green Tea (*Camellia sinensis*) in Rats. *Afr J Biotech.* 5:1227-32 Penterjemah: Ermita I, Ibrahim I. Singapura: Elsevier

Prakash, A. (2001), Antioxidant Activity, Heart of Giant Recource, 19 (2), 1-4

Rahmawati E, Dewoto AR, Wuyung PE. (2006). Anticancer activity study of ethanol extract of mahkota dewa fruit pulp (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) In C3H mouse mammary tumor induced by transplantation. *Medical Journal Indonesia.* 4(15): 217–22

Satria, E. (2005). Potensi Antioksidan dari Daging Buah Muda dan Daging Buah Tua Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*). Skripsi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor. Bogor

Shann F. (2013). Drug doses. Australia: Royal Children Hospital: 1-97

Sherwood, L. (2014). Fisiologi manusia: dari sel ke sistem. Edisi 8. Jakarta: EGC

Sloane, E. (2004). Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula. Jakarta: EGC. 291

Soeksmanto, A., Hapsari, Y., Simanjuntak, P. (2007). Kandungan Antioksidan pada Beberapa Bagian Tanaman Mahkota Dewa. *Jurnal Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.* Jakarta.

Sulistianto DE, Harini M, Handajani NS. (2004). Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl] terhadap struktur histopatologis hepar tikus (*Rattus norvegicus* L.) setelah perlakuan

dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) secara oral. Skripsi. Surakarta: Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sebelas Maret.

Thoolen, B., Maronpot, R., Harada, T., Nyska, A., Rousseaux, C., Nolte, T., Malarkey, D., Kaufmann, W., Küttler, K., Deschl, U., Nakae, D., Gregson, R., Vinlove, M., Brix, A., Singh, B., Belpoggi, F. and Ward, J. (2010). Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Hepatobiliary System. *Toxicologic Pathology*, 38(7 suppl), pp.5S-81S.

Tortora, GJ, Derrickson, B. (2012). Principles of Anatomy & Physiology. 13th Ed. United States of America: John Wiley & Sons.

Wenas, N. T., 1996, Kelainan Hati Akibat Obat, dalam Syaifoellah, N., (editor kepala), Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi Ketiga, Jilid I, 366, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Wilmana, P.F. (2007). Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai. Dalam: Farmakologi dan Terapi FK-UI, editor: Sulistia G. Ganiswara. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru, hal: 230-246.

Winarsi H. 2007. Antioksidan Alami & Radikal Bebas. Yogyakarta: Kanisius, pp: 82-77, 105-9, 147-55.

Wulandari, S. (2008). *Pengaruh Pemberian Curcuma domestica Terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit Balb/c yang Diberi Paracetamol*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.