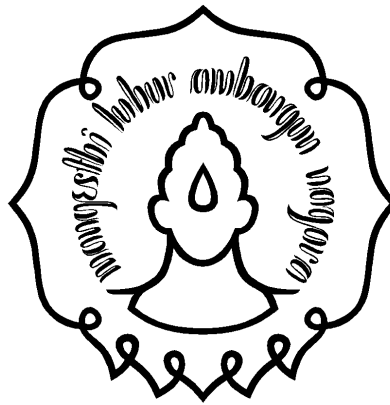


**EFEK PEMBERIAN MADU TERHADAP KERUSAKAN SEL HEPAR
MENCIT (*Mus musculus*) AKIBAT PAPARAN PARASETAMOL**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



HASAN AS'ARI

G0006090

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2009

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 7 Oktober 2009

Hasan As'ari

G0006090

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi dengan judul : Efek Pemberian Madu Terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Parasetamol

Hasan As'ari, NIM : G0006090, Tahun : 2009

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan Dewan Penguji Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
Pada Hari Rabu, Tanggal 7 Oktober 2009

Pembimbing Utama

Nama : Muthmainah, dr., M. Kes
NIP : 19660702 199802 2 001 (.....)

Pembimbing Pendamping

Nama : Annang Giri M., dr., Sp.A., M.Kes.
NIP : 19730410 200501 1 001 (.....)

Penguji Utama

Nama : S. B. Widjokongko, dr., MPd., PHK
NIP : 19481231 197609 1 001 (.....)

Anggota Penguji

Nama : Isdaryanto, dr., MARS
NIP : 19500312 197610 1 001 (.....)

Surakarta,

Ketua Tim Skripsi

Dekan FK UNS

Sri Wahjono, dr., M. Kes
NIP : 19450824 197310 1 001

Prof. Dr. A.A. Subiyanto, dr., MS
NIP : 19481107 197310 1 003

ABSTRAK

Hasan As'ari, G0006090, 2009, Efek Pemberian Madu Terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit (*Mus Musculus*) Akibat Paparan Parasetamol. Skripsi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

Tujuan penelitian. Madu mengandung antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas dan mengurangi terbentuknya NAPQI sebagai hasil dari metabolisme parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian madu terhadap kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol dan peningkatan dosis madu dapat meningkatkan efek proteksinya terhadap kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol.

Metode penelitian. Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik dengan *post test only controlled group design*. Sampel berupa mencit (*Mus musculus*) jantan, galur *Swiss webster* berumur 2-3 bulan dengan berat badan \pm 20 gr. Sampel sebanyak 28 ekor dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor mencit. Teknik sampling yang dipakai adalah *accidental sampling*. Kelompok kontrol (K), mencit diberi aquades 0,2 ml peroral perhari selama 14 hari. Kelompok perlakuan 1 (PI), mencit diberi aquades 0,2 ml peroral perhari selama 14 hari dan parasetamol dosis 0,1 ml/20 gr BB mencit pada hari ke-12, 13 dan 14. Kelompok perlakuan 2 (PII), mencit diberi madu dosis 0,04 ml/20 gr BB mencit selama 14 hari dan parasetamol dosis 0,1 ml/20 gr BB mencit pada hari ke-12, 13 dan 14. Kelompok perlakuan 3 (PIII), mencit diberi madu dosis 0,08 ml/20 gr BB mencit dan parasetamol dosis 0,1 ml/20 gr BB mencit pada hari ke-12, 13 dan 14. Hari ke-15, mencit dikorbankan dengan cara *neck dislocation* kemudian organ hepar diambil dan dibuat preparat dengan metode blok parafin dan pengecatan Hematoksilin Eosin (HE). Gambaran histologis hepar diamati dan dinilai berdasarkan kerusakan histologis yang berupa inti *pyknosis*, *karyorrhexis*, dan *karyolysis*, dimana dari setiap jenis kerusakan ini, masing-masing diberi skor 1. Data dianalisis dengan menggunakan uji *One-Way ANOVA* ($\alpha = 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Multiple Comparisons* (LSD) ($\alpha = 0,05$).

Hasil penelitian. Hasil uji *Oneway ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara keempat kelompok perlakuan. Hasil uji *Post Hoc* menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara P I-K, P I-P II, P II-K, P II-P III, PIII-K dan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok P I-P III.

Simpulan penelitian. Madu dapat mengurangi kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan parasetamol tetapi pada peningkatan dosis madu yang melebihi dosis tertentu, tidak meningkatkan efek proteksinya terhadap kerusakan sel hepar mencit.

Kata kunci: madu, parasetamol, kerusakan sel hepar

ABSTRACT

Hasan As'ari, G.0006090, 2009. The Influence of Honey to Liver Cell Damage of Mice (*Mus musculus*) as a Result of Induce Paracetamol. Script, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

Objective: Honey has antioxidant as a protection of free radicals and reducing NAPQI which produced by paracetamol metabolism. The objective are to know the influence of honey to the liver cell damage of mice which is induced by paracetamol and the increase of honey dose can also increase protection effect to the liver cell damage of mice which is induced by paracetamol.

Methods: This was a laboratory experimental research with *post test only controlled group design*. Samples in this research were twenty eight male mice (*Mus musculus*), *Swiss webster* type, 2-3 months old and ± 20 gr of each weight. Samples divided into 4 groups, each group has seven mice. Mice for control group (K) will not be given paracetamol and honey, it was only given aquadest 0,2 ml/20 gr weight of mice for 14 days in a row. The first treatment group (PI) will be given paracetamol with dose 0,1 ml/20 gr weight of mice on the day 12, 13 and 14. The second treatment group (PII) will be given honey dose I which consist of 0,04 ml/20 gr weight of mice for 14 days in a row and also paracetamol dose 0,1 ml/ 20 gr weight of mice on day 12, 13 and 14. The third treatment group (PIII) will be given honey dose II which consist of 0.08 ml/20 gr weight of mice for 14 days in a row and also paracetamol dose 0,1 ml/ 20 gr weight of mice on day 12, 13 and 14. Finally on day 15th, mice were sacrificed with neck dislocation. After that, we made preparation from the liver that stained with Hematoxillin Eosin (HE). Preparation was observed and scoring based on the liver histological damage (*karyopyknosis*, *karyorrhexis* and *karyolysis*). And each one of *karyopyknosis*, *karyorrhexis* and *karyolysis* was given score 1. Data were analyzed by *One-Way ANOVA* test ($\alpha = 0,05$), and continued by *Post Hoc Multiple Comparisons* (LSD) test ($\alpha = 0,05$).

Results: Result of *One-Way ANOVA* showed that there was a significant difference between 4 groups. Result of LSD method showed that there was a significant difference between K-PI, K-P II, K-P III, PI-P II and P II-P III groups, but there was not the significant difference between group PI-P III.

Conclusion: According to this research, we concluded that the feeding of honey was able to decrease the liver cell damage of mice (*Mus musculus*) but the increase of honey dose which exceed certain dose was not followed by the increase of protection effect to the liver cell damage of mice which was induced by paracetamol.

Key words : honey, paracetamol, liver cell damage.

PRAKATA

Alhamdulillahirabbil'alamini, segala puji bagi Allah SWT atas karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **"Efek Pemberian Madu Terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit (*Mus Musculus*) Akibat Paparan Parasetamol"**. Shalawat dan salam semoga tercurah kepada Rasulullah SAW.

Penulisan skripsi ini dibuat dalam rangka memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan program pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Dengan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian hingga penyusunan laporan ini. Maka pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. A. A. Subijanto, dr., MS, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
2. Sri Wahjono, dr., M.Kes, selaku Ketua Tim Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
3. Muthmainah, dr., M. Kes, selaku Pembimbing Utama yang telah meluangkan waktu dan tenaganya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan motivasi bagi penulis.
4. Annang Giri M., dr., Sp.A, M.Kes. selaku Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan motivasi bagi penulis.
5. S. B. Widjokongko, dr., MPd., PHK, selaku Penguji Utama yang telah memberikan masukan dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
6. Isdaryanto, dr., MARS, selaku Anggota Penguji yang telah memberikan masukan dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
7. Ayah, bunda, kakak dan adik-adikku atas dukungan, doa, semangat dan cinta kasih yang telah kalian berikan.
8. Seluruh Dosen dan Staf Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
9. Bagian Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah berkenan memberikan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
10. Rekan-rekan dalam penelitian ini, Ismi Ratnasari, Achmad Luthfi, Muhammad Saifullah, Alfa Alfin, dan Baarid Hamidi.
11. Teman-teman keluarga besar Asisten Histologi, Ma'had Adz Dzikr, SKI FK UNS, Asisten Agama Islam, kelompok PBL A5, Wisma Anugrah dan sahabat seperjuangan serta Mr. Ahmad, IBC dan KRB atas inspirasinya.
12. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.

Penulis mengharapkan kritik serta sumbang saran di masa mendatang untuk peningkatan karya ini. Semoga karya ini bermanfaat bagi semua.

Surakarta, 7 Oktober 2009

Hasan As'ari

DAFTAR ISI

PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. LANDASAN TEORI.....	4
A. Tinjauan Pustaka.....	4
1. Madu	4
2. Parasetamol.....	7
3. Struktur histologis hepar	10
a. Lobulus Hepar.....	11
b. Parenkim Hepar.....	11
c. Sinusoid Hepar.....	12
4. Mikroskopis Kerusakan Hepar.....	13
5. Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Parasetamol dan Mekanisme Hepatoprotektor madu	14
B. Kerangka Pemikiran.....	18
C. Hipotesis.....	19
BAB III. METODE PENELITIAN	20
A. Jenis Penelitian.....	20
B. Lokasi Penelitian	20
C. Subjek Penelitian.....	20

D. Teknik Sampling.....	21
E. Desain Penelitian.....	21
F. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	23
G. Identifikasi Variabel.....	24
H. Definisi Operasional Variabel.....	24
1. Variabel Bebas.....	24
2. Variabel Terikat.....	25
3. Variabel Luar yang Dapat Dikendalikan.....	26
4. Variabel Luar yang Tidak Dapat Dikendalikan.....	26
I. Cara Kerja.....	27
J. Teknik Analisis Data Statistik.....	33
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	34
A. Data Hasil Penelitian.....	34
B. Analisis Data.....	35
BAB V. PEMBAHASAN.....	38
BAB VI.SIMPULAN DAN SARAN.....	44
A. Simpulan.....	44
B. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

- Tabel 1** Rata-rata skor kerusakan sel hepar mencit pada masing-masing kelompok
- Tabel 2** Ringkasan hasil uji *LSD*
- Tabel 3** Jumlah inti sel hepar yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari tiap 100 sel di zona sentrolobuler untuk kelompok kontrol
- Tabel 4** Jumlah inti sel hepar yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari tiap 100 sel di zona sentrolobuler untuk kelompok P I
- Tabel 5** Jumlah inti sel hepar yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari tiap 100 sel di zona sentrolobuler untuk kelompok P II
- Tabel 6** Jumlah inti sel hepar yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari tiap 100 sel di zona sentrolobuler untuk kelompok P III
- Tabel 7** Hasil uji *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* untuk skor kerusakan sel hepar mencit pada 4 kelompok mencit.
- Tabel 8** Hasil uji *Oneway ANOVA* untuk skor kerusakan sel hepar mencit pada 4 kelompok mencit.
- Tabel 9** Hasil uji *LSD* antar 2 kelompok untuk skor kerusakan sel hepar mencit
- Tabel 10** Tabel konversi dosis untuk manusia dan hewan
- Tabel 11** Daftar volume maksimal bahan uji pada pemberian secara oral

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1.** Fotomikrograf zona sentrolobuler lobulus hepar mencit kelompok kontrol (K) (pengecatan HE, perbesaran 1000 X)
- Gambar 2.** Fotomikrograf zona sentrolobuler lobulus hepar mencit kelompok perlakuan I (P I) (pengecatan HE, perbesaran 1000 X)
- Gambar 3.** Fotomikrograf zona sentrolobuler lobulus hepar mencit kelompok perlakuan II (P II) (pengecatan HE, perbesaran 1000 X)
- Gambar 4.** Fotomikrograf zona sentrolobuler lobulus hepar mencit kelompok perlakuan III (P III) (pengecatan HE, perbesaran 1000 X)

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Hasil Pengamatan pada Kelompok Kontrol (K)
- Lampiran 2.** Hasil Pengamatan pada Kelompok Perlakuan I (P I)
- Lampiran 3.** Hasil Pengamatan pada Kelompok Perlakuan II (P II)
- Lampiran 4.** Hasil Pengamatan pada Kelompok Perlakuan III (P III)
- Lampiran 5.** Uji Statistik *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* untuk Skor Kerusakan Sel Hepar Mencit
- Lampiran 6.** Uji Statistik *Oneway ANOVA* Skor Kerusakan Sel Hepar Mencit
- Lampiran 7.** Uji Statistik *LSD* Skor Kerusakan Sel Hepar Mencit
- Lampiran 8.** Tabel Konversi Dosis Untuk Manusia dan Hewan
- Lampiran 9.** Daftar Volume Maksimal Bahan Uji Pada Pemberian Secara Oral
- Lampiran 10.** Foto Preparat (Fotomikrograf)

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Madu merupakan salah satu bahan makanan manusia yang dihasilkan oleh lebah. Madu merupakan bahan makanan yang istimewa dan memiliki nilai gizi yang tinggi, selain itu madu juga dapat dimanfaatkan sebagai obat (Al Jamili, 2004; Tirtawinata, 2006).

Dalam catatan sejarah, pada masa Yunani kuno, Mesir kuno dan India kuno, madu telah banyak digunakan sebagai obat, antara lain sebagai antiseptik, obat radang usus dan infeksi (Moruk, 2006). Akhir-akhir ini perhatian para peneliti tentang madu sedikit banyak telah mengungkap misteri tentang manfaat madu, beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan secara ilmiah manfaat madu sebagai obat. Namun, di Indonesia penelitian tentang efek madu belum banyak dilakukan.

Madu telah terbukti dapat digunakan sebagai obat luka bakar dan sebagai antioksidan (Fattah, 2005). Secara lebih spesifik Erguder (2008) dan Kilicoglu (2008) mengemukakan bahwa madu dapat digunakan untuk mencegah kerusakan hepar akibat obstruksi duktus biliaris komunis maupun akibat kista sistiserkus dalam hati. Madu diketahui memiliki kandungan asam organik, mineral, vitamin, serta kaya akan zat-zat aktif yang berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan (Moruk, 2006; Erguder, 2008). Berbagai penelitian juga menegaskan bahwa antioksidasi

phenolic yang ada dalam madu sangat efektif sehingga menambah ketahanan tubuh untuk melawan stres oksidatif.

Penulis memilih parasetamol untuk dipaparkan pada mencit karena parasetamol termasuk dalam daftar obat bebas. Parasetamol aman digunakan jika diberikan sesuai dosis yang ditetapkan. Di masyarakat, obat ini banyak digunakan untuk mengatasi flu dan demam. Namun, akses yang mudah ini dapat semakin meningkatkan penggunaan obat secara sendiri oleh masyarakat sehingga akan memperbesar kemungkinan overdosis baik sengaja atau tidak (Andra, 2006; Sunarsih, 1995)

Penggunaan parasetamol yang salah, dalam dosis tinggi dan waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, di antaranya adalah efek hepatotoksisitas yang merusak sel-sel hati (Sheen *et al.*, 2002). Kerusakan hepar terjadi karena pada dosis yang berlebihan, hasil metabolisme parasetamol yang berupa *N-asetil-p-benzokuinon* (NAPQI) tidak dapat dinetralkan semuanya oleh glutathione hepar. NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas (Correia dan Castagnoli, 1989).

Berdasarkan hal tersebut maka penulis ingin membuktikan apakah madu dapat mencegah kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol.

B. Perumusan Masalah

1. Apakah pemberian madu secara peroral dapat mencegah kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan parasetamol ?
2. Apakah peningkatan dosis madu dapat meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan parasetamol

C. Tujuan Penelitian

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian madu dapat mencegah kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol.
2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah peningkatan dosis madu dapat meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan parasetamol.

D. Manfaat Penelitian

1. Memberi informasi ilmiah mengenai efek proteksi madu terhadap kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) akibat paparan parasetamol.
2. Sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut tentang manfaat madu sebagai obat untuk mencegah kerusakan sel hepar yang ditinjau dari aspek biomolekuler.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Madu

Madu merupakan zat manis alami yang dihasilkan lebah dengan bahan baku nektar bunga. Bentuk madu berupa cairan kental, warnanya bening atau kuning pucat sampai kecoklatan. Rasanya manis dengan aroma enak dan segar (Moruk, 2006).

Sebagai produk organik yang dihasilkan lebah, madu telah digunakan sejak zaman purba sebagai bahan pemanis. Orang-orang Mesir, Yunani, dan Romawi kuno menggunakan madu untuk kue, minuman dan bumbu daging (Sarwono, 2001; Suranto, 2004). Selain itu, madu juga telah digunakan oleh masyarakat Mesir kuno untuk mengobati luka bakar, merangsang pengeluaran kemih, sakit perut, mengatasi kram otot, mengobati sesak nafas, demam dan digunakan untuk mengawetkan mumi. Madu secara topikal juga telah terbukti untuk mencegah kerusakan kornea (The National Honey Board, 2004).

Beberapa tahun terakhir, penelitian tentang madu mulai berkembang. Menurut Fattah (2005) dikutip dari beberapa jurnal, dia mengatakan bahwa madu dapat digunakan sebagai anti infeksi, menyembuhkan luka bakar, menjaga kesehatan mulut, serta dapat sebagai obat radang perut maupun kolitis.

Selain itu madu juga dapat menghilangkan rasa letih, lelah, lesu, dapat menurunkan tekanan darah tinggi dan sebagai obat demam, flu, masuk angin, campak, tukak lambung maupun TBC. Lebih spesifik lagi, madu dapat digunakan untuk mengatasi gangguan hati (Moruk, 2006). Hal ini senada dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Erguder (2008) dan Kilicoglu (2008), dimana madu dapat mengurangi kerusakan hepar akibat obstruksi duktus biliaris komunis dan akibat kista yang ditimbulkan oleh cacing hati.

Madu memiliki kandungan gizi yang cukup lengkap. Madu mengandung berbagai jenis gula, yaitu monosakarida, disakarida dan trisakarida. Monosakarida terdiri atas glukosa dan fruktosa sekitar 70%, disakarida yaitu maltosa sekitar 7% dan sukrosa antara 1-3%, sedangkan trisakarida antara 1-5%. Dalam madu juga terdapat banyak kandungan asam amino, vitamin, mineral, asam, enzim serta serat. Asam amino yang terdapat dalam madu berjumlah 18 jenis. Vitamin dalam madu berupa thiamin, riboflavin, niasin, asam pantotenat, folat, vitamin B6, B12, C, A, D, dan vitamin K. Enzim yang terkandung dalam madu antara lain enzim invertase, amilase atau diastase, glukosa oksidase, katalase, dan asam fosfatase. Madu mengandung sekitar 15 jenis asam sehingga pH madu sekitar 3,9 (Tirtawinata, 2006).

Kandungan mineral dalam madu yang telah diketahui antara lain Sulfur (S), Kalsium (Ca), Tembaga (Cu), Mangan (Mn), Besi (Fe), Fosfor (P), Kalium (K), Klor (Cl), Magnesium (Mg), Iodium (I), Seng

(Zn), Silikon (Si), Natrium (Na), Molibdenum (Mo) dan Alumunium (Al). Masing-masing mineral ini memiliki manfaat, diantaranya adalah Mangan yang berfungsi sebagai antioksidan dan berpengaruh dalam pengontrolan gula darah serta mengatur hormon steroid. Magnesium berperan penting dalam mengaktifkan fungsi replikasi sel, protein dan energi. Iodium berguna bagi pertumbuhan. Besi (Fe) dapat membantu proses pembentukan sel darah merah. Magnesium, Fospor dan Belerang berkaitan dengan metabolisme tubuh. Sedangkan Molibdenum berguna dalam pencegahan anemia dan sebagai penawar racun (Saptorini, 2003).

Penelitian Kilicoglu (2008) membuktikan efek antimikrobia dari madu, hal ini berkaitan dengan osmolaritas madu, keasaman, kandungan flavonoid maupun hidrogen peroksida. Madu menunjukkan efek proteksi terhadap mekanisme toksisitas pada sirkulasi dan hati yang disebabkan oleh ikterus obstruktivus. Madu berperan sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah kerusakan hepar. Manifestasinya adalah terjadi peningkatan *nitrit oxide* (NO) di jaringan hati, *nitrit oxide* ini berfungsi dalam mengeliminasi radikal bebas sehingga kerusakan hepar dapat dicegah (Erguder, 2008).

Pada manusia, konsumsi madu sebagai pencegahan terjadinya penyakit adalah sekali sampai dua kali sehari satu sendok makan. Sedangkan untuk penyembuhan dari suatu penyakit, dianjurkan minum lebih banyak, yaitu antara tiga sampai empat kali sehari satu sendok makan (Rumah Madu, 2008).

Madu mengandung zat-zat aktif yang berperan melindungi hepar dari kerusakan baik melalui peningkatan glutathione maupun sebagai antioksidan. Madu memiliki efek antioksidan karena terkandung vitamin C, flavonoid, polifenol, Mangan, betakaroten dan masih banyak zat aktif lain yang mampu melindungi hepar (Erguder, 2008; Al Waili, 2003).

2. Parasetamol

Parasetamol atau asetaminofen merupakan salah satu dari obat yang sering digunakan. Parasetamol bertanggung jawab atas efek analgesiknya. Parasetamol tidak termasuk golongan AINS karena efek antiinflamasinya kecil sekali. Dia bekerja dengan menghambat sintesa prostaglandin dalam susunan saraf pusat yang mempengaruhi pusat hipotalamus untuk pengontrolan suhu tubuh. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Di Indonesia, parasetamol tersedia sebagai obat bebas dan dapat dengan mudah mendapatkannya. Efek analgesik parasetamol yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang seperti nyeri kepala, mialgia, dan keadaan lain. Parasetamol tidak menimbulkan gangguan pernafasan dan keseimbangan asam basa. Sebagai analgesik sebaiknya parasetamol tidak diberikan terlalu lama karena menimbulkan nefropati analgesik. Reaksi alergi karena parasetamol jarang terjadi. Manifestasi dari reaksi alergi berupa eritem atau urtikaria. Parasetamol juga menyebabkan anemia hemolitik,

terutama pada pemakaian kronik. Hal ini dapat terjadi karena mekanisme autoimun, defisiensi G6PD, dan metabolit yang abnormal (Katzung, 1998; Wilmana dan Gunawan, 2007).

Parasetamol diberikan secara peroral. Absorbsinya cepat dan sempurna melalui saluran cerna, tergantung pada kecepatan pengosongan lambung (Katzung, 1998). Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu setengah jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma 25% parasetamol terikat protein plasma dan sebagian dimetabolisme enzim mikrosom hati. Pada kondisi normal, parasetamol mengalami glukuronidasi dan sulfasi dimana 80% dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat (Wilmana dan Gunawan, 2007). Hasil konjugasi ini akan dieliminasi lewat urin (Parod dan Dolgin, 1992). Selain itu dalam jumlah kecil (4%) diubah menjadi metabolit reaktif berupa senyawa antara yang reaktif dan toksik yaitu *N*-asetil-*p*-benzoquinonimin (NAPQI) (Brunton *et al.*, 2006). NAPQI dibentuk dengan adanya bioaktivasi parasetamol melalui sistem sitokrom P-450 (Klaassen dan Watkins, 2003). Metabolit tersebut kemudian didetoksifikasi oleh glutathion hati menjadi metabolit sistin dan metabolit merkapturat yang non toksik. Pada dosis tinggi, jalur konjugasi parasetamol menjadi jenuh sehingga banyak parasetamol menjadi metabolit NAPQI, sebagai akibatnya terjadi deplesi glutathion hati, bahkan kandungan glutathion hati dapat dihabiskan (paling tidak

berkurang 20-30% harga normal) (Rochmah, 2000). Akibatnya NAPQI akan membentuk ikatan kovalen dengan protein sel hati secara irreversibel sehingga akan menyebabkan terjadinya kematian sel atau nekrosis sel hati. Nekrosis tubular ginjal dapat juga terjadi (Mycek *et al.*, 1997). Metabolit ini juga menyebabkan pengikatan kovalen pada makromolekul seperti DNA, RNA dan protein. Jika demikian, maka akibat yang parah pada fungsi sel akan segera terlihat dengan nyata (Murray *et al.*, 2003).

Parasetamol aman diberikan dengan dosis 325-500 mg 4 kali sehari pada orang dewasa dan untuk anak-anak dalam dosis yang lebih kecil yang sebanding (Katzung, 1998). Pemberian parasetamol juga dapat menimbulkan efek samping. Efek samping dari parasetamol tergantung pada dosis yang diberikan. Akibat dari dosis toksik parasetamol yang paling serius adalah nekrosis hati, nekrosis tubulus renalis serta koma hipoglikemi. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg /kg BB) setelah 48 jam menelan parasetamol. Kerusakan yang timbul berupa nekrosis sentrolobularis (Wilmana dan Gunawan, 2007). Dosis 20-25 gram atau lebih dapat berakibat fatal. Sekitar 10% pasien keracunan yang tidak mendapatkan pengobatan yang spesifik berkembang menjadi kerusakan hati yang hebat, dari yang disebutkan tadi, 10-20% akhirnya meninggal karena kegagalan fungsi hati. Kegagalan ginjal akut juga terjadi pada beberapa pasien (Suarsana dan Budiasa, 2005; Insel, 1991).

Hepatotoksisitas karena parasetamol pada manusia pertama kali dilaporkan pada tahun 1966 (Sheen *et al.*, 2002).

3. Struktur Histologis Hepar

Hepar adalah organ pencernaan terbesar dalam tubuh dengan berat antara 1,2 - 1,8 kg atau kurang lebih 25% berat badan orang dewasa. Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh. Hepar terletak di rongga perut di bawah diafragma dan menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen. Hepar merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks, dimana fungsi hepar dalam sistem sirkulasi adalah untuk menampung, mengubah, menimbun metabolit, menetralisasi dan mengeluarkan substansi toksik yang terbawa oleh aliran darah. Sebagian besar darah yang menuju ke hepar dipasok dari vena porta, dan sebagian kecil dipasok dari arteri hepatica (Amirudin, 2007; Junqueira *et al.*, 1995).

Secara makroskopis, hepar terbagi atas beberapa lobus dan tiap lobus hepar terbagi menjadi struktur yang dinamakan lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Secara mikroskopis, di dalam hati manusia terdapat 50.000-100.000 lobuli. Setiap lobulus berbentuk heksagonal yang terdiri atas lembaran sel hepar berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Diantara lembaran sel hepar terdapat kapiler-kapiler yang disebut sinusoid, sinusoid merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica. Selain

cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica yang melingkari bagian perifer lobulus hepar, juga terdapat saluran empedu yang membentuk kapiler empedu, dinamakan kanalikuli empedu yang berjalan diantara lembaran sel hati (Amirudin, 2007; Price dan Wilson, 1994).

a. Lobulus Hepar

Secara fungsional, lobulus hepar dibagi dalam tiga zona:

- 1) Zona 1: zona aktif, sel-sel paling dekat pembuluh darah, akibatnya zona ini yang pertama kali dipengaruhi oleh perubahan darah yang masuk.
- 2) Zona 2: zona intermedia, sel-selnya memberi respon kedua terhadap darah.
- 3) Zona 3: zona pasif, aktivitas sel-selnya rendah dan tampak aktif bila kebutuhan meningkat (Leeson *et al.*, 1996).

Lobulus hepar berbentuk poligonal dengan ukuran 0,7 x 2 mm. Lobulus-lobulus ini dipisahkan oleh jaringan pengikat dan pembuluh darah. Daerah ini disebut trigonum portae yang berisi cabang arteri hepatica, cabang vena porta, cabang duktus biliferus, dan anyaman pembuluh limfe (Junqueira *et al.*, 1995).

b. Parenkim Hepar

Parenkim hepar terdiri atas sel-sel hepar (hepatosit). Hepatosit tersusun berderet secara radier dalam lobulus hepar. Lempong-lempeng hepatosit ini secara radial bermula dari tepian lobulus menuju ke vena sentralis sebagai pusatnya. Lembaran-

lembaran ini bercabang-cabang dan beranastomose secara bebas sehingga diantara lempeng-lempeng tersebut terdapat ruangan sinusoid. Sel hepar berbentuk poligonal dengan 6 atau lebih permukaan, berukuran sekitar 20-35 um, dengan membran sel yang jelas, inti bulat atau lonjong dengan permukaan teratur dan besarnya bervariasi. Permukaan sel hepar berkontak dengan dinding sinusoid melalui celah Disse dan juga kontak dengan permukaan hepatosit lain (Junqueira *et al.*, 1995; Lesson *et al.*, 1996).

c. Sinusoid Hepar

Sinusoid terdapat diantara lempeng-lempeng sel hepar dan mengikuti percabangannya (Eroschenko, 2000). Sinusoid merupakan pembuluh yang melebar tidak teratur dan hanya terdiri dari satu lapis endotel yang tidak kontinyu. Sinusoid mempunyai pembatas yang tidak sempurna dan memungkinkan pengaliran makromolekul dengan mudah dari lumen ke sel-sel hepar dan sebaliknya. Sinusoid dikelilingi dan disokong oleh selubung serabut retikuler halus yang penting untuk mempertahankan bentuknya. Sel-sel endotel dipisahkan dari hepatosit yang berdekatan oleh celah subendotel yang disebut celah Disse. Sinusoid juga mengandung sel-sel fagosit dari retikuloendotelial yang dikenal sebagai sel Kupffer, berbentuk stelat dengan sifat histologis seperti vakuola jernih, lisosom dan retikuloendoplasma granular tersebar di seluruh sitoplasma. Ini membedakan sel-sel Kupffer dan sel-sel endotel (Junqueira *et al.*,

1995). Ruang-ruang sinusoid berbeda dengan kapiler yaitu garis tengahnya lebih besar (9-12 um) dan sel pembatasnya tidak seperti endotel biasa. Lamina basal sinusoid terputus-putus (Lesson *et al.*, 1996).

4. Mikroskopis Kerusakan Hepar

Kematian sel dan kematian jaringan pada tubuh yang hidup disebut nekrosis. Nekrosis merupakan kematian sel lokal (Price dan Wilson, 1994). Nekrosis juga dapat diartikan sebagai proses perubahan morfologi sebagai akibat tindakan degenerasi progresif oleh enzim-enzim pada sel yang terjejas letal (Robbins dan Angell, 1976). Hepar normal memiliki kapasitas regenerasi yang luar biasa karena hepar merupakan organ tubuh yang paling sering menerima jejas. Pada jejas ringan, hepar dapat segera beregenerasi kembali pada fungsi semula. Namun, kapasitas cadangan hepar dapat habis apabila hepar terkena penyakit yang menyerang seluruh parenkim hepar sehingga timbul kerusakan pada hepar (Robbins *et al.*, 2003).

Kerusakan hepar yang berupa nekrosis dapat terjadi sebagai akibat dari pemberian parasetamol dengan dosis yang berlebihan (dosis toksik) (Insel, 1991). Umumnya perubahan-perubahan yang terjadi pada sel nekrotik dapat terjadi pada semua bagian sel. Tetapi perubahan pada inti sel adalah petunjuk yang paling jelas pada kematian sel. Bagian sel yang telah mati intinya menyusut, batas tidak teratur dan berwarna gelap

dengan zat warna yang biasa digunakan oleh para ahli patologi anatomi. Proses ini dinamakan piknosis dan intinya disebut piknotik (Price dan Wilson, 1994).

Nekrosis hati akibat peroksidase lipid maupun radikal bebas dapat bersifat fokal, sentral, pertengahan, perifer atau masif. Kematian sel terjadi bersamaan dengan pecahnya membran plasma. Perubahan morfologis awal berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel dan terjadi pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista (Wenas, 1996). Stadium selanjutnya sel dapat mengalami degenerasi hidropik, susunan sel yang terpisah-pisah, inti sel piknotik (kariopiknosis) yaitu pengerutan inti sel dan kondensasi kromatin. Kemudian terjadi karioreksis yaitu fragmentasi inti yang meninggalkan pecahan-pecahan sisa inti berupa zat kromatin yang tersebar didalam sel. Selanjutnya terjadi kariolisis yaitu kromatin basofil menjadi pucat. Dengan perjalanan waktu, terjadi penghancuran dan pelarutan inti sel sehingga inti sel sama sekali menghilang, pecahnya membran plasma, dan nekrosis (Thomas, 1988).

5. Mekanisme Kerusakan Hepar Oleh Parasetamol Dan Mekanisme Hepatoprotektor Madu

Pada kondisi normal, parasetamol yang diabsorpsi oleh tubuh dikonjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat, sebagian kecil

dihidroksilasi dengan sitokrom P-450 menjadi metabolit *N-asetil-p-benzoquinonimin* (NAPQI). Metabolit NAPQI ini oleh glutathion hati diubah menjadi metabolit sistin dan merkapturat yang kemudian dibuang melalui urin (Wilmana dan Gunawan, 2007).

Jika jumlah parasetamol yang dikonsumsi jauh melebihi dosis terapi, maka asam glukoronat dan asam sulfat dalam hati akan habis cadangannya, kemudian terbentuklah metabolit reaktif NAPQI yang berlebihan. Selama glutathion tersedia untuk mendetoksifikasi NAPQI tersebut, maka tidak akan terjadi reaksi hepatotoksisitas. Namun, bila glutathion terus terpakai, akhirnya terjadi pengosongan glutathion dan terjadi penimbunan metabolit NAPQI yang toksik dan reaktif. *N-asetil-p-benzoquinonimin* (NAPQI) merupakan metabolit minor dari parasetamol yang sangat aktif dan bersifat toksik bagi hati dan ginjal. Metabolit ini akan bereaksi dengan gugusan nukleofilik yang terdapat pada makromolekul sel hepar, seperti protein, menimbulkan hepatotoksisitas yang menyebabkan nekrosis hepar (Wilmana dan Gunawan, 2007; Katzung, 1998). Selain itu, NAPQI dapat menimbulkan stres oksidatif, yang berarti bahwa NAPQI dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid merupakan bagian dari proses atau rantai reaksi terbentuknya radikal bebas (Rubin *et al.*, 2005). Radikal bebas mampu mengubah suatu molekul menjadi radikal bebas baru dan akan membentuk radikal bebas kembali sehingga terjadilah reaksi rantai (*chain reaction*) (Widjaja, 1997).

Kerusakan hepar akibat parasetamol dapat terjadi karena reaksi toksik, alergi dan radikal bebas. Biasanya kerusakan yang terjadi merupakan nekrosis di sekitar vena sentralis / nekrosis sentrolobularis karena sitokrom P-450 paling banyak terdapat pada zona tersebut (Wenas, 1996).

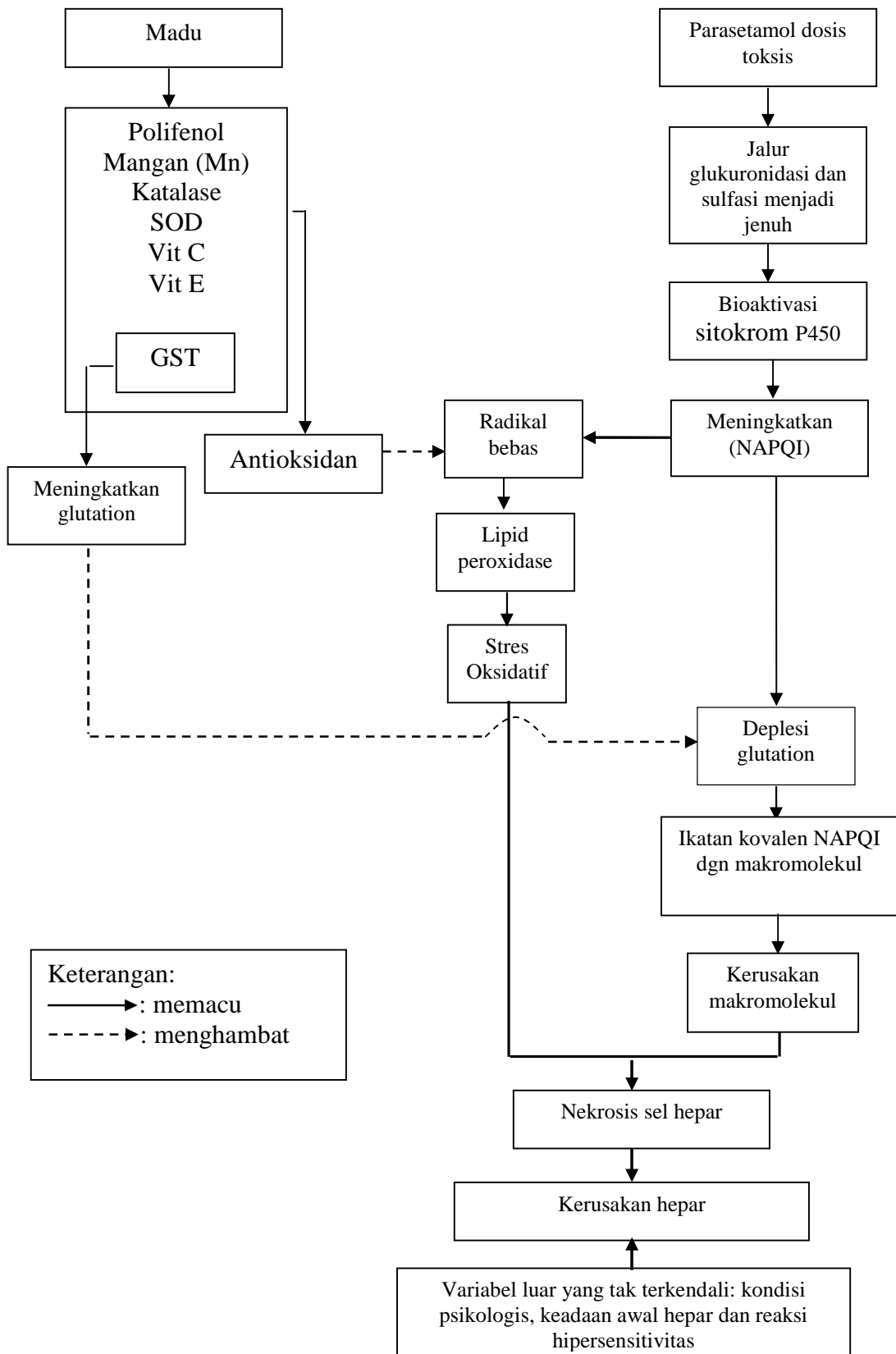
Perubahan morfologis awal pada nekrosis hepar berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel dan terjadi pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan krista (Wenas, 1996). Stadium selanjutnya inti sel dapat mengalami kariopiknosis, karioreksis dan kariolisis (Thomas, 1988).

Madu mengandung bermacam-macam zat aktif yang berfungsi sebagai antioksidan dan dapat meningkatkan kadar glutathion. Dalam madu terkandung enzim GST (Glutathion S Transferase) (Weirich *et al.*, 2001) yang dapat meningkatkan glutathion serum dan hati. Karena glutathion meningkat, maka metabolit NAPQI yang bersifat toksik akan berikatan dengan glutathion, menghasilkan asam merkapturat yang non toksik (Greiner, 1990).

Komponen antioksidan madu diantaranya adalah vitamin C, E, polifenol, Mangan, flavonoid, enzim katalase, superoksida dismutase (SOD) dan beberapa antioksidan lain. Antioksidan tersebut dapat meredam dampak negatif dari oksidan dengan cara memberikan elektronnya pada oksidan (Bagiada, 1995). Antioksidan mampu

mengubah oksidan menjadi molekul yang tidak berbahaya. Antioksidan juga dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan yang ditimbulkannya (Widjaja, 1997). Melalui mekanisme antioksidan dan peningkatan glutathione ini madu dapat mencegah kerusakan histologis hepar.

B. Kerangka Pemikiran



C. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Pemberian madu dapat mencegah kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) yang terpapar parasetamol.
2. Peningkatan dosis madu dapat meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit (*Mus musculus*) yang terpapar parasetamol.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Peneliti mengadakan perlakuan terhadap sampel yang telah ditentukan yang berupa hewan coba di laboratorium.

B. Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

C. Subjek Penelitian

Populasi : Mencit (*Mus musculus*) jantan dengan galur Swiss webster berusia 2-3 bulan dengan berat badan \pm 20 gram.

Sampel : Menurut Purawisastra (2001), jumlah sampel yang digunakan berdasarkan rumus *Federer* yaitu :

$$(k-1)(n-1) > 15$$

$$(4-1)(n-1) > 15$$

$$3 (n-1) > 15$$

$$3n > 15+3$$

$$n > 6 \sim 7$$

Keterangan :

k : Jumlah kelompok

n : Jumlah sampel dalam tiap kelompok

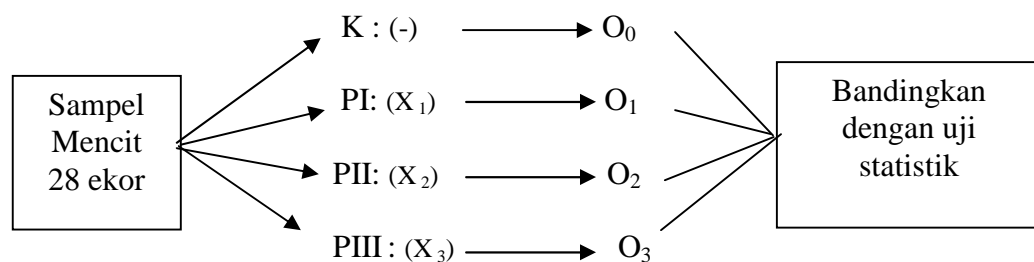
Pada penelitian ini jumlah sampel untuk tiap kelompok ditentukan sebanyak 7 ekor mencit ($n > 6$), dan jumlah kelompok mencit ada 4 sehingga penelitian ini membutuhkan 28 mencit dari populasi yang ada.

D. Teknik Sampling

Teknik sampling yang dipakai adalah *accidental sampling*. Sampel diperoleh dengan mengambil begitu saja subjek penelitian yang ditemui dari populasi yang ada. Kemudian mencit tersebut dimasukkan kedalam 4 kelompok secara random.

E. Desain Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah *The post test only control group design* (Taufiqqurohman, 2003).



Keterangan :

K = Kelompok kontrol tanpa diberi madu maupun parasetamol.

PI = Kelompok perlakuan I yang diberi parasetamol tanpa diberi madu.

PII = Kelompok perlakuan II yang diberi parasetamol dan madu dosis I.

PIII = Kelompok perlakuan III yang diberi parasetamol dan madu dosis II.

(-) = Pemberian aquades 0,2 ml / 20 g BB mencit setiap hari selama 14 hari berturut-turut.

- X_1 = Pemberian aquades peroral sebanyak 0,2 ml / 20 g BB mencit setiap hari selama 14 hari berturut-turut dan pada hari ke-12, 13 dan 14 diberi parasetamol 0,1 ml / 20 g BB mencit perhari.
- X_2 = Pemberian madu peroral dosis I yaitu 0,04 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut, dimana hari ke-12, 13 dan 14 diberikan juga parasetamol dosis 0,1 ml/ 20 g BB mencit 1 jam setelah pemberian madu.
- X_3 = Pemberian madu dosis II yaitu 0,08 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut, dimana hari ke-12, 13 dan 14 diberikan juga parasetamol dosis 0,1 ml/ 20 g BB mencit 1 jam setelah pemberian madu.
- O_0 = Pengamatan jumlah inti sel hepar piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari 100 sel di sentrolobuler hepar kelompok kontrol.
- O_1 = Pengamatan jumlah inti sel hepar piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari 100 sel di sentrolobuler hepar PI.
- O_2 = Pengamatan jumlah inti sel hepar piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari 100 sel di sentrolobuler hepar PII.
- O_3 = Pengamatan jumlah inti sel hepar piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari 100 sel di sentrolobuler hepar PIII.
- Pengamatan jumlah inti sel hepar piknosis, karyoreksis dan karyolisis dilakukan pada hari ke-15 setelah perlakuan pertama dikerjakan.

F. Instrumentasi dan Bahan Penelitian

1. Alat.

Alat yang digunakan adalah sebagai berikut :

- a. Kandang mencit 4 buah masing-masing untuk 7 ekor mencit.
- b. Timbangan hewan.
- c. Timbangan obat.
- d. Alat bedah hewan percobaan (*scalpel*, pinset, gunting, jarum, meja lilin).
- e. Sonde lambung.
- f. Alat untuk pembuatan preparat histologi.
- g. Mikroskop cahaya medan terang.
- h. Gelas ukur dan pengaduk.
- i. Kamera digital

2. Bahan.

Bahan yang akan digunakan adalah sebagai berikut :

- a. Parasetamol.
- b. Makanan hewan percobaan (pellet).
- c. Aquades.
- d. Bahan untuk pembuatan preparat histologi dengan pengecatan HE.
- e. Madu.

G. Identifikasi Variabel

1. Variabel Bebas

Pemberian madu

2. Variabel Terikat

Kerusakan sel hepar mencit.

3. Variabel luar

a. Variabel luar yang dapat dikendalikan

Variasi genetik, jenis kelamin, umur, suhu udara, berat badan, dan jenis makanan mencit semuanya diseragamkan.

b. Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan

Kondisi psikologis, reaksi hipersensitivitas dan keadaan awal hati mencit.

H. Definisi Operasional Variabel Penelitian

1. Variabel bebas.

a. Pemberian madu

Madu diberikan secara per oral dengan sonde lambung dalam 2 dosis

Dosis I : 0,04 ml/20grBB mencit/hari yang diencerkan hingga 0,2 cc diberikan pada mencit kelompok PII, selama 14 hari berturut-turut.

Dosis II : 0,08 ml/20grBB mencit/hari yang diencerkan hingga 0,4 cc diberikan pada kelompok PIII, selama 14 hari berturut-turut.

Madu yang digunakan diperoleh dari pembelian dengan nama dagang *Madu Arbain*. Madu ini merupakan madu terstandar dengan Standar Nasional Indonesia (SNI).

Skala pengukuran variabel ini adalah ordinal.

2. Variabel terikat : Kerusakan sel hepar

Kerusakan sel hepar adalah gambaran mikroskopis sel hepar mencit yang dipapar parasetamol setelah diberi madu. Hal ini dinilai dari jumlah sel hepar yang mengalami *pyknosis*, *karyorrhexis* dan *karyolisis* yang dihitung dari 100 sel pada zona sentrolobuler kemudian dari jumlah sel yang mengalami kerusakan dihitung jumlah skor kerusakannya.

Adapun tanda-tanda kerusakan sel :

- a. Sel yang mengalami *pyknosis* intinya kisut dan bertambah basofil, berwarna gelap batasnya tidak teratur.
- b. Sel yang mengalami *karyorrhexis* inti mengalami fragmentasi atau hancur dengan meninggalkan pecahan-pecahan zat kromatin yang tersebar di dalam sel.
- c. Sel yang mengalami *karyolisis* yaitu kromatin basofil menjadi pucat, inti sel kehilangan kemampuan untuk diwarnai dan menghilang begitu saja (Price *et al.*, 1990).

Pada penelitian ini, masing-masing dari derajat kerusakan diberi skor 1.

Skala pengukuran variabel ini adalah rasio.

3. Variabel luar

a. Variabel luar yang dapat dikendalikan. Variabel ini dapat dikendalikan melalui homogenisasi.

1) Variasi genetik

Jenis hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) dengan galur *Swiss webster*

2) Jenis kelamin

Jenis kelamin mencit yang digunakan adalah jantan

3) Umur

Umur mencit pada penelitian ini adalah 2-3 bulan.

4) Suhu udara

Hewan percobaan diletakkan dalam ruangan dengan suhu udara berkisar antara 25-28° C.

5) Berat badan.

Berat badan hewan percobaan \pm 20 g.

6) Jenis makanan.

Makanan yang diberikan berupa pellet dan minuman dari air PAM.

b. Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan : Kondisi psikologis, reaksi hipersensitivitas dan keadaan awal hati mencit.

1) Kondisi psikologis mencit dipengaruhi oleh lingkungan sekitar.

Lingkungan yang terlalu ramai dan gaduh, pemberian perlakuan yang berulang kali, dan perkelahian antar mencit dapat mempengaruhi kondisi psikologis mencit.

- 2) Reaksi hipersensitivitas dapat terjadi karena adanya variasi kepekaan mencit terhadap zat yang digunakan.
- 3) Keadaan awal hati mencit tidak diperiksa pada penelitian ini sehingga mungkin saja ada mencit yang sebelum perlakuan hatinya sudah mengalami kelainan.

I. Cara Kerja

1. Dosis dan pengenceran Madu.

Madu yang digunakan dalam penelitian ini adalah madu murni yang terstandar sesuai dengan Standar Nasional Indonesia (SNI) dengan nama dagang *Madu Arba'in*. Dosis yang diberikan ditentukan berdasar hasil konversi dari manusia ke mencit (Ngatidjan, 1991) yang setara dengan pemberian satu sendok makan penuh (15ml) dan dua sendok makan penuh (30ml) madu pada orang dewasa dengan berat badan 70 Kg. Pada manusia, konsumsi madu untuk pencegahan penyakit adalah sekali sampai dua kali sehari satu sendok makan (Rumah Madu, 2008). Dosis pemberian madu ini dibedakan dalam dua dosis, yaitu dosis I = 0,04 ml/20grBB mencit dan dosis II = 0,08 ml/grBB mencit. Masing-masing dosis yang disondekan tersebut adalah madu yang telah diencerkan dengan aquades menjadi volume 0,2 ml (untuk dosis I) dan 0,4 ml (untuk dosis II). Madu dosis I diberikan sehari sekali selama 14 hari berturut-turut pada kelompok PII. Sedangkan madu dosis II diberikan sehari sekali selama 14 hari berturut-turut pada kelompok PIII.

Perhitungan dosis madu :

- a. Dosis I madu setara dengan 1 sendok makan (15ml) madu pada manusia.

Nilai konversi x 15 ml madu

= 0,0026 x 15 ml madu

= 0,04 ml madu

Pengenceran Madu :

2 ml madu + aquades → 10ml larutan madu

Dalam 1 ml larutan mengandung 0,2 ml madu

→ 0,05ml larutan mengandung 0,01 ml madu

→ 0,2 ml larutan mengandung 0,04 ml madu

Madu yang disondekan adalah madu yang telah diencerkan. Madu yang disondekan pada 1 ekor mencit dengan berat badan 20 gram = 0,2 ml yang diberikan selama 14 hari berturut-turut.

- b. Dosis II madu

Madu dosis II adalah 2 kali madu dosis I yaitu sebesar 0,08 ml.

Jadi larutan madu yang disondekan pada 1 ekor mencit (20 gram) = 0,4 ml yang diberikan selama 14 hari berturut-turut.

Pemberian madu selama 14 hari berturut-turut dimaksudkan untuk memberikan cadangan glutathione di hati sehingga ketika terpapar parasetamol dosis toksik, glutathione dalam hati tidak habis dan kerusakan hepar dapat dicegah. Menurut Al Waili (2003),

pemberian madu selama dua minggu dapat meningkatkan antioksidan dalam tubuh. Selain itu madu juga meningkatkan enzim glutathion peroksidase.

Di luar jadwal perlakuan, mencit diberi makan pellet dan minum air PAM *ad libitum*.

2. Dosis dan pengenceran parasetamol.

LD-50 untuk mencit secara peroral yang telah diketahui adalah 338 mg/KgBB atau 6,76 mg/20 gBB mencit (Alberta, 2006). Dosis parasetamol yang dapat menimbulkan efek kerusakan hepar berupa nekrosis sel hepar tanpa menyebabkan kematian mencit adalah dosis $\frac{3}{4}$ LD-50 perhari (Sabrang, 2008). Dosis yang digunakan adalah $338 \text{ mg/KgBB} \times 0,75 = 253,5 \text{ mg/KgBB} = 5,07 \text{ mg/20grBB}$ mencit. Parasetamol 500 mg dilarutkan dalam aquades hingga 9,86 ml, sehingga dalam 0,1 ml larutan parasetamol mengandung 5,07 mg parasetamol.

Parasetamol diberikan selama 3 hari berturut-turut yaitu pada hari ke-12, 13, dan 14. Pemberian parasetamol dengan cara ini dimaksudkan untuk menimbulkan kerusakan pada sel hepar berupa nekrosis pada daerah sentrolobularis tanpa menimbulkan kematian pada mencit. Menurut Wilmana dan Gunawan (2007) pemberian parasetamol dosis tunggal sudah dapat menimbulkan kerusakan sel hepar berupa nekrosis pada daerah sentrolobularis dalam waktu 2 hari setelah pemberian parasetamol.

3. Persiapan mencit

Mencit diadaptasikan selama tujuh hari di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran UNS, Surakarta. Sesudah adaptasi, keesokan harinya dilakukan penimbangan untuk menentukan dosis dan dilakukan perlakuan.

4. Pengelompokan Subjek

Pada minggu kedua mulai dilakukan percobaan. Selanjutnya subjek dikelompokkan menjadi empat kelompok secara random, dan masing-masing kelompok terdiri dari 7 mencit. Adapun pengelompokan subjek adalah sebagai berikut:

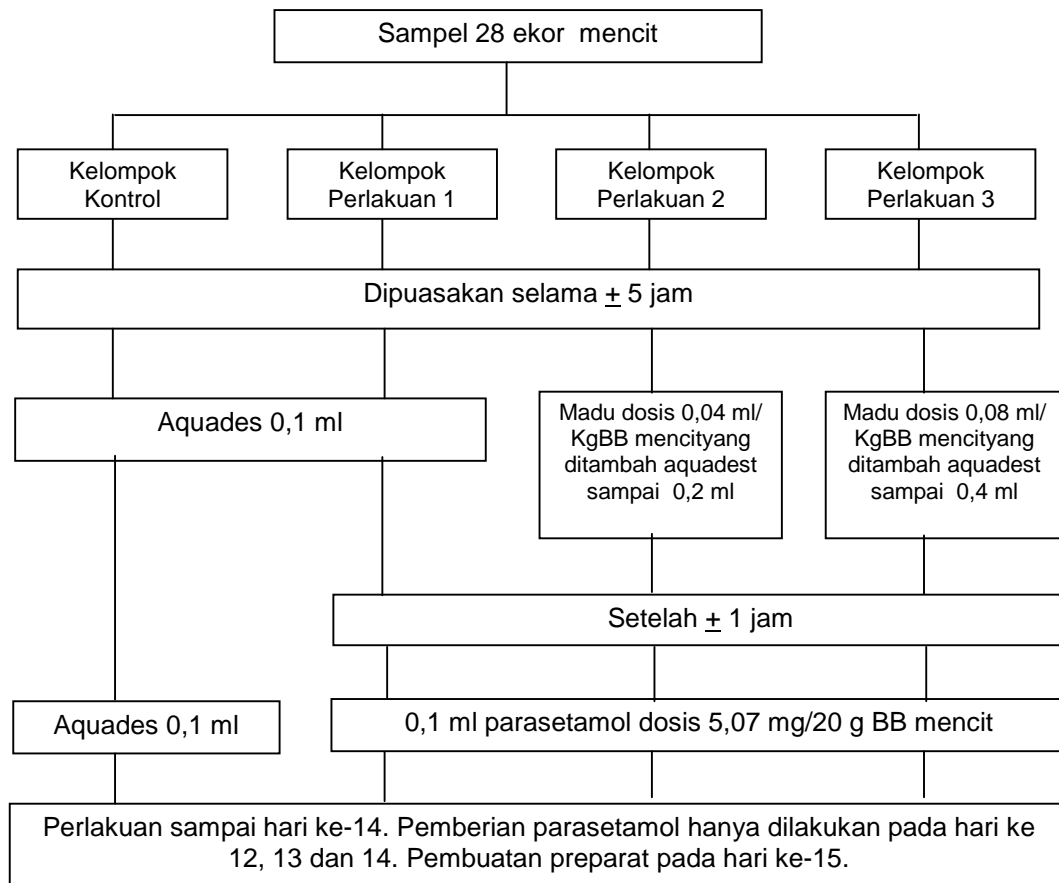
- a. K = Kelompok kontrol diberi aquadest peroral sebanyak 0,2 ml/ 20 g BB mencit setiap hari selama 14 hari berturut-turut.
- b. PI = Kelompok perlakuan I diberi aquades peroral sebanyak 0,2 ml/ 20 g BB mencit setiap hari selama 14 hari berturut-turut dan pada hari ke 12, 13 dan 14 juga diberi parasetamol 0,1 ml / 20 g BB mencit peroral perhari.
- c. PII = Kelompok perlakuan II diberi madu peroral dosis I yaitu 0,04 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut, dimana hari ke-12, 13 dan 14 diberikan juga parasetamol dosis 0,1 ml/ 20 g BB mencit setelah 1 jam pemberian madu.
- d. PIII = Kelompok perlakuan III diberi madu dosis II peroral yaitu 0,08 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut, dimana hari

ke-12, 13 dan 14 diberikan juga parasetamol dosis 0,1 ml/ 20 g

BB mencit setelah 1 jam pemberian madu.

Setiap sebelum pemberian parasetamol dan madu, mencit dipuasakan dahulu \pm 5 jam untuk mengosongkan lambung. Pemberian parasetamol dilakukan \pm 1 jam setelah pemberian madu agar madu terabsorpsi terlebih dahulu.

Skema Pemberian Perlakuan



5. Pengukuran hasil.

Pada hari ke-15 setelah perlakuan pertama diberikan, semua hewan percobaan dikorbankan dengan cara dislokasi vertebra servikalis, kemudian organ hepar diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dengan metode blok paraffin dengan pengecatan HE. Pembuatan preparat dilakukan pada hari ke-15 agar efek perlakuan tampak nyata. Lobus hepar yang diambil adalah lobus kanan dan irisan untuk preparat diambil pada bagian tengah dari lobus tersebut, hal ini dilakukan untuk mendapatkan preparat yang seragam. Dari tiap lobus kanan hepar dibuat 3 irisan dengan tebal tiap irisan 3-8 um. Jarak antar irisan satu dengan yang lain kira-kira 25 irisan. Tiap hewan percobaan dibuat 3 preparat. Dari masing-masing preparat diambil 1 daerah di sentrolobuler yang terlihat kerusakannya paling berat. Dari 1 zona tersebut akan didapatkan 1 skor untuk tiap 100 sel sentrolobuler. Sehingga didapatkan 3 skor dari 1 hewan percobaan. Dalam percobaan ini menggunakan 7 hewan percobaan dalam tiap kelompoknya sehingga akan diperoleh 21 skor untuk tiap kelompok percobaan. Pengamatan preparat dengan pembesaran 100 kali dan 400 kali untuk mengamati seluruh lapang pandang, kemudian ditentukan daerah yang akan diamati pada sentrolobuler lobulus hepar dan dipilih 1 daerah yang kerusakannya terlihat paling berat. Dari tiap zona sentrolobuler lobulus hepar tersebut dengan pembesaran 1000 kali kemudian ditentukan jumlah inti yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis dari tiap 100 sel.

Hasil yang diperoleh kemudian diberi skor dengan ketentuan :

- a. Piknosis diberi skor 1,
- b. Karyoreksis diberi skor 1 dan
- c. Karyolisis diberi skor 1.

Jadi misalnya dari satu daerah zona sentrolobuler dari 100 sel yang diamati, ternyata terdapat 25 sel dengan inti piknosis, 15 dengan karyoreksis dan 5 dengan karyolisis maka jumlah skor dari satu daerah zona sentrolobuler tersebut adalah $(25 \times 1) + (15 \times 1) + (5 \times 1) = 45$. Sehingga dari tiap preparat diperoleh satu nilai skor. Jadi dari 3 preparat akan didapatkan 3 skor dari 1 hewan percobaan. Dalam percobaan ini menggunakan 7 hewan percobaan dalam tiap kelompoknya sehingga akan diperoleh 21 skor untuk tiap kelompok percobaan. Selanjutnya rata-rata skor dari masing-masing kelompok dibandingkan dengan uji *Oneway ANOVA* dan jika terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

J. Teknik Analisa Data Statistik

Data yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan Uji *Oneway ANOVA (Analysis of Variant)*. Jika terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah $\alpha = 0,05$ (Riwidikdo, 2007). Data diolah dengan program komputer SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 16.0 for Windows.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

A. Data Hasil Penelitian

Setelah dilakukan penelitian mengenai efek proteksi madu terhadap kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol, didapatkan hasil pengamatan pada masing-masing kelompok perlakuan. Hasil pengamatan jumlah inti sel hepar yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis untuk masing-masing kelompok dan jumlah total sel hepar yang rusak disajikan pada lampiran 1 – 4. Hasil rata-rata jumlah kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol pada masing-masing kelompok disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata skor kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol pada masing-masing kelompok.

Kelompok	Rata Skor	SD
K	33,00	6,237
P I	61,81	4,676
P II	37,81	6,250
P III	60,81	6,242

Sumber : Data Primer, 2009

Keterangan:

K : Kelompok kontrol

PI : Kelompok perlakuan 1

PII : Kelompok perlakuan 2

PIII : Kelompok perlakuan 3

Skor kerusakan yang paling tinggi adalah pada kelompok P I yaitu $61,81 \pm 4,676$ dan skor kerusakan paling rendah adalah pada kelompok K yaitu $33,00 \pm 6,237$.

Gambaran histologis (fotomikrograf) zona sentrolobuler lobulus hepar mencit kelompok Kontrol (K), kelompok Perlakuan I (P I), kelompok Perlakuan II (P II), kelompok Perlakuan III (P III), yang ditandai dengan *pyknosis*, *karyorrhexis* dan *karyolisis* dapat dilihat pada lampiran 9.

B. Analisis Data

Data yang diperoleh dari penelitian mula-mula dimasukkan dalam uji statistik *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui apakah data hasil penelitian terdistribusi normal atau tidak. Dari uji tersebut terlihat bahwa nilai p yang diperoleh sebesar 0,068 ($p > 0,05$), ini berarti data hasil penelitian terdistribusi secara normal. Perhitungan mengenai uji statistik *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* dapat dilihat pada lampiran 5. Selanjutnya dilakukan uji *Homogeneity of Variances* untuk mengetahui apakah varians data sama atau tidak.

Sebaran data secara deskriptif dan hasil uji *Homogeneity of Variances* dapat dilihat pada lampiran 6. Didapatkan nilai uji *Homogeneity of Variances* adalah 0,365 dimana nilai ini lebih besar dari 0,05 dan dapat ditarik

kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan varians antar data tiap kelompok atau terdapat kesamaan varians data antar kelompok

Kemudian analisis data dilanjutkan dengan uji statistik *One-Way ANOVA* dan hasilnya dapat dilihat pada lampiran 6. Dari hasil perhitungan uji *One-Way ANOVA* didapatkan nilai sig. adalah 0,000 dimana nilai ini lebih kecil dari nilai alpha (0,05), sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan rata-rata jumlah kerusakan histologis sel hepar yang bermakna antara kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1, 2 dan 3.

Karena didapatkan adanya perbedaan yang signifikan dari empat kelompok tersebut maka uji statistik dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* untuk mengetahui antar kelompok mana perbedaan rata-rata skor jumlah kerusakan histologis sel hepar dan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Uji *LSD*. Hasil uji *Post Hoc Multiple Comparisons (LSD)* dapat dilihat lampiran 7. Ringkasannya adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Ringkasan hasil uji *LSD* ($\alpha = 0,05$)

Kelompok	p	Perbedaan
K-P I	0,000	Bermakna
K-P II	0,007	Bermakna
K-P III	0,000	Bermakna
PI-P II	0,000	Bermakna
PI-PIII	0,232	Tidak Bermakna
PII-PIII	0,000	Bermakna

Dari hasil perhitungan dengan menggunakan uji statistik *LSD* tampak adanya perbedaan yang signifikan pada semua pasangan antar kelompok kecuali pada kelompok PI-PIII, terdapat perbedaan yang tidak signifikan. Hasil perhitungan Uji *LSD* secara rinci dapat dilihat pada lampiran 7.

BAB V

PEMBAHASAN

Nekrosis adalah kematian sel dan jaringan pada tubuh yang hidup. Pada nekrosis perubahan tampak nyata pada inti sel (Robbins dan Kumar, 1995). Perubahan morfologis yang pada stadium lanjut dapat berupa inti sel piknotik (kariopiknosis) yaitu pengerutan inti sel dan kondensasi kromatin, karioreksis yaitu pecahnya inti yang meninggalkan pecahan-pecahan sisa inti berupa zat kromatin yang tersebar didalam sel, kariolisis yaitu penghancuran dan pelarutan inti sel sehingga inti sel menghilang, dapat berlanjut menjadi pecahnya membran plasma, dan akhirnya nekrosis (Saleh, 1979; Damjanov dan Linder, 1996).

Secara teoritis, sel hepar mencit yang dipapar parasetamol akan mengalami kerusakan yang digambarkan dengan terdapatnya inti sel yang piknotik, karioreksis dan kariolisis. Sedangkan pemberian parasetamol ditambah madu, derajat kerusakan sel hepar yang didapatkan akan lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian parasetamol tanpa madu karena madu memiliki efek hepatoprotektif terhadap efek toksik yang disebabkan parasetamol. Kelompok kontrol digunakan sebagai pembanding terhadap kelompok parasetamol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol hanya diberikan aquades sebagai placebo dan diharapkan kerusakan sel hepar yang terjadi minimal, dimana derajat kerusakan pada kelompok kontrol akan dianggap sebagai derajat normal.

Dari uji *Oneway ANOVA* didapatkan perbedaan yang bermakna antara keempat kelompok perlakuan. Hasil uji *LSD* menunjukkan perbedaan bermakna

pada kelompok K-P I, K- P II, K- P III, P I- P II, P II- PIII, tetapi pada kelompok P I- PIII menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

Hasil uji *LSD* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dari skor kerusakan sel hepar antara kelompok K dan kelompok P I. Hal ini disebabkan karena pada kelompok P I terjadi kerusakan sel hepar akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Hasil tersebut sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa parasetamol pada dosis toksik mampu menginduksi kerusakan sel hepar.

Kerusakan sel hepar disebabkan oleh metabolit antara yang reaktif *N*-asetil-*p*-benzoquinonimin (NAPQI) yang mengandung radikal bebas (Parod and Dolgin, 1992). Metabolit tersebut kemudian didetoksifikasi oleh glutathion hati menjadi metabolit sistin dan metabolit merkapturat yang non toksik. Pada dosis tinggi, banyak parasetamol menjadi metabolit aktif NAPQI karena jalur konjugasi menjadi jenuh atau kandungan glutathion hati dapat dihabiskan (Rochmah, 2000). Selama glutathion tersedia untuk mendetoksifikasi NAPQI tersebut, maka tidak akan terjadi reaksi hepatotoksisitas. Namun, bila glutathion terus terpakai, akhirnya terjadi pengosongan glutathion dan terjadi penimbunan metabolit NAPQI yang toksik dan reaktif. NAPQI dapat berikatan dengan protein sel hepar dan menyebabkan nekrosis sel hepar (Parod and Dolgin, 1992). Glutathion merupakan suatu kofaktor yang esensial untuk enzim antioksidan yaitu GSH peroksidase. Berdasarkan penelitian penurunan glutathion (GSH) akan memicu sel untuk apoptosis. Selain berikatan dengan protein, NAPQI juga dapat menimbulkan kerusakan komponen penyusun membran sel yaitu asam lemak tak jenuh sehingga mengakibatkan peningkatan lipid peroksidase. Kerusakan membran sel akan

menyebabkan terganggunya metabolisme energi dan hilangnya pengaturan volume. Hal ini mengakibatkan kestabilan lingkungan interna sel terganggu, karena sel tidak mampu memompa natrium dalam sel maka terjadi peningkatan natrium. Keadaan ini menyebabkan perbedaan tekanan osmotik antara intrasel dan ekstrasel, sebagai akibatnya air masuk ke dalam sel. Penambahan air dalam sel yang cedera ini mengakibatkan terjadinya bengkak sel dan bila berlanjut sel akan pecah dan sel akan mati (Price and Wilson, 1990).

Pada kelompok K didapatkan pula gambaran inti sel hepar yang mengalami piknosis, karyoreksis dan karyolisis. Hal ini kemungkinan dikarenakan proses penuaan dan kematian sel secara fisiologis serta karena pengaruh variabel luar yang tidak dapat dikendalikan.

Hasil analisa skor kerusakan sel antara kelompok P I – P II didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini berarti pemberian madu dengan dosis I yaitu 0,04 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut dapat mengurangi jumlah inti sel hepar yang mengalami kerusakan akibat pemberian parasetamol. Menurut Erguder (2008), kerusakan sel hepar dapat dicegah atau dikurangi dengan pemberian zat-zat antioksidan dimana manifestasinya adalah terjadi peningkatan *nitrit oxide* (NO) di jaringan hati, *nitrit oxide* ini berfungsi dalam mengeliminasi radikal bebas sehingga kerusakan hepar dapat dicegah. Antioksidan yang terdapat dalam madu dapat meredam dampak negatif dari oksidan dengan cara memberikan elektronnya pada oksidan (Bagiada, 1995). Antioksidan juga dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan yang ditimbulkannya (Widjaja, 1997). Selain itu madu juga mengandung enzim GST

(Glutation S Transferase) yang dapat meningkatkan glutation serum dan hati (Weirich *et al.*, 2001). Melalui mekanisme antioksidan dan peningkatan glutation ini madu dapat mencegah kerusakan histologis hepar.

Hasil analisa skor kerusakan sel antara kelompok P I – P III menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Kelompok PIII merupakan kelompok yang diberi madu dosis II yaitu 0,08 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut dan juga mendapat parasetamol. Berdasar teori, pemberian madu dapat mencegah kerusakan sel hepar akibat paparan parasetamol, tapi pada kelompok ini terdapat perbedaan yang tidak signifikan dengan Kelompok PI. Atau dengan kata lain, pemberian madu dosis 0,08 ml/ 20 g BB mencit tidak dapat mencegah kerusakan sel hepar. Hal ini dapat terjadi kemungkinan karena dosis madu yang diberikan terlalu tinggi untuk mencit dan dosis tersebut melebihi dosis optimal sehingga menurunkan fungsi madu dalam mencegah kerusakan sel hepar.

Kelompok P II merupakan kelompok perlakuan setelah pemberian madu dosis 0,04 ml/ 20 g BB mencit dan mendapatkan parasetamol. Hasil analisa kerusakan sel hepar pada kelompok P II didapatkan perbedaan bermakna dengan kelompok K dan kelompok P I. Hal ini berarti pemberian madu dosis 0,04 ml/ 20 g BB mencit dapat mencegah kerusakan sel hepar mencit akibat pemberian parasetamol tetapi tidak dapat mengembalikan sel hepar ke kondisi seperti kelompok K.

Hasil pada kelompok P III menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok K namun menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dengan kelompok PI. Hal ini berarti pemberian madu dengan dosis 0,08 ml/ 20 g BB

mencit (dosis II) sebelum pemberian parasetamol tidak mampu mencegah kerusakan sel hepar yang diinduksi dengan parasetamol, hal ini dapat terjadi karena dosis madu yang diberikan pada kelompok PIII terlalu tinggi, sehingga fungsi protektif madu justru menurun dan jumlah kerusakan sel hepar hampir sama dengan kelompok PI meskipun derajat kerusakannya lebih ringan. Hal ini dapat dianalogikan dengan cara kerja obat. Sebagaimana obat yang memiliki dosis optimal, madu juga memiliki dosis optimal. Kurva dosis dan efek berbentuk sigmoid sehingga apabila dosis yang diberikan lebih dari maksimal, maka akan menurunkan fungsi obat tersebut (Mycek *et al.*, 1997). Begitu pula dengan madu, bila dosis yang diberikan berlebihan, maka akan menurunkan efek protektifnya.

Derajat kerusakan sel hepar pada kelompok P II lebih kecil apabila dibandingkan dengan kelompok P III. Hal ini berarti peningkatan dosis madu tidak meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol karena diasumsikan dosis pada kelompok PIII melebihi dosis optimal sehingga menurunkan fungsi protektif madu.

Parameter yang digunakan pada sistem penilaian derajat kerusakan sel hepar adalah piknosis, karyoreksis dan karyolisis. Kemungkinan ketiga parameter ini merupakan proses yang tidak berkelanjutan atau masing-masing berdiri sendiri. Oleh karenanya, skor yang diberikan pada penelitian ini adalah 1 untuk masing-masing tipe kerusakan.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terbukti adanya efek proteksi madu terhadap hepar yang berupa pengurangan kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol pada dosis madu tertentu meskipun belum

optimal karena hasilnya belum sebanding dengan kelompok kontrol. Tetapi pada peningkatan dosis madu sampai tingkat tertentu (dosis II) justru tidak menunjukkan peningkatan efek proteksi madu, oleh karenanya perlu dicari dosis yang tepat.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

1. Pemberian madu dengan dosis 0,04 ml/ 20 g BB mencit selama 14 hari berturut-turut mempunyai efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol dosis 0,1 ml/ 20 g BB mencit.
2. Peningkatan dosis madu dari dosis I sebesar 0,04 ml/ 20 g BB mencit menjadi dosis II sebesar 0,08 ml/ 20 g BB mencit tidak meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan sel hepar mencit akibat paparan parasetamol.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis madu yang lebih bervariasi dan dengan lama pemberian madu yang lebih bervariasi sehingga diketahui dosis dan waktu pemberian yang efektif untuk mencegah atau mengurangi kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sarana dan prasarana yang lebih canggih misalnya penelitian madu ditinjau dari segi biomolekuler sehingga didapatkan data yang lebih lengkap tentang fungsi hepatoprotektor madu dan fungsi dari masing-masing kandungan madu.

DAFTAR PUSTAKA

- Alberta G. and Canada G. 2006. *DrugBank : Acetaminophen (APRD00252)*. <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00252.txt>. (23 Desember 2008).
- Amirudin R. 2007. Fisiologi dan Biokimia Hati. Dalam: Sudoyo A.W., Setyohadi B., Alwi I., Simadribata M. K., Setiati S. (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, pp:415-9.
- Andra. 2006. *Analgesik Untuk Nyeri Kanker*. <http://www.majalah-farmacia.com/medical.php?id=138>. (16 Januari 2009).
- Al Jamili S. 2004. *Khasiat Madu dalam Al Quran dan Sunnah (Manfaat Madu Menurut Ilmu Kedokteran)*. Alih Bahasa: Khairun Naim. Jakarta: Cendekia Sentra Muslim
- Al-Waili N. S. 2003. Effects of daily consumption of honey solution on hematological indices and blood levels of minerals and enzymes in normal individuals. *Journal Of Medicinal Food*. Vol 6. No 2. p: 135.
- Bagiada A. 1995. Radikal bebas dan antioksidan. *Jurnal Kedokteran Universitas Udayana* 26 (89). Penerbit Unud. pp: 136-9.
- Brunton L., Laso J. S., Parker K. L. 2006. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition. McGraw-Hill Companies, p :174.
- Correia M. A., Castagnoli N. 1989. Farmakokinetik: Biotransformasi Obat. Dalam : Bertram G. Katzung. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi III. Alih Bahasa : Petrus Adrianto dkk. Jakarta: EGC, pp: 45-51.
- Damjanov I. dan Linder J. 1996. *Anderson's Pathology*. Tenth Edition. Mosby_Year Book Inc. Missouri. p: 374.
- Erguder B. I., Kilicoglu S. S., Namuslu M., Kilicoglu B., Devrim E., Kismet K., Durak I. 2008. Honey prevent hepatic damage induced by obstruction of the common bile duct. *World J Gastroenterol*. 14(23): 3729-3732.
- Eroschenko V.P. 2000. *Atlas Histologi di Fiore*. Edisi ke-9. Alih Bahasa: Jan Tambayong. Jakarta: EGC, pp:215-21.

- Fattah A. B. A. 2004. *Pengobatan dan Penyembuhan menurut Wahyu Nabi*. Alih Bahasa: Kathur Suhardi. Jakarta: Pustaka As-Sabil, pp: 247-55.
- Greiner. 1990. *Non Invasive Determination of Acetaminophen Disposition in Down Syndrome*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. p:521
- Iber F. L., Latham P. S. 1994. *Pathologic Physiology Mecanism of Disease*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. p:565.
- Insel P. A. 1991. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Goodman dan Gilman (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill inc., pp: 656-9.
- Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. 1995. *Histologi Dasar*. Edisi ke-8. Alih Bahasa: Jan Tambayong. Jakarta: EGC, pp:317-31
- Katzung B.G. 1998. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi VI*. Jakarta : EGC, pp : 59, 574-5.
- Kilicoglu B., Kismet K., Kilicoglu S. S., Erel S., Gencay O. Sorkun K., Erdemli E., Akhan O., Akkus M.A., Sayek I. 2008. Effects of honey as a scolicidal agent n the hepatobilliary system. *World J Gastroenterol*. 14(13): 2085-2088.
- Klaassen C. D., Watkins III J. B. (eds). 2003. *Casarett and Doull's Essentials of Toxicology*. The McGraw-Hill Companies, Inc., pp:194-207.
- Leeson C. R., Leeson T. S., Paparo A. A. 1996. *Buku Teks Histologi*. Alih Bahasa: Yann Tambayong, dkk. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, pp: 383-7.
- Moruk A.K.O., Wigunaningsih. W., Salam A., Uleander B., Hernawardi. 2006. *Madu Obat dan Suplemen*. Bali: Pak Oles Centre.
- Murray R. K., Granner D. K, Mayes P. A., Rodwell V. W. 2003. *Biokimia Harper*. Jakarta: EGC, pp: 743-9.
- Mycek M. J., Harvey R. A., Champe P. C., Fisher B. D. 1997. Obat-obat Antiinflamasi dan Autakoid. Dalam: Harvey R. A., Champe P. C. (eds). *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi ke-2. Jakarta: Widya Medika.
- Ngatidjan. 1991. *Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Yogyakarta: Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, pp: 94-152.

- Parod J. R. dan Dolgin G. J. 1992. Toxicology: management of acute poisoning. In: Cedric, M. Smith dan Alan M. Reynord (eds). *Text Book of Pharmacology*. Philadelphia: W.S. Saunders, pp: 998-1003.
- Price S. A., Wilson L. M. 1994. *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. Edisi 4. Jakarta: EGC, pp: 773-5.
- Purawisastra S. 2001. *Penelitian Pengaruh Isolat Galaktomannan Kelapa terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Serum Kelinci*.
<http://digilib.ekologi.litbang.depkes.go.id/office.php?m=bookmark&id=jpkbppk-gdl-grey-2001-suryana-108-galaktoman> (12 Januari 2009)
- Riwidikdo H. 2007. *Statistik Kesehatan, Belajar Mudah Teknik Analisis Data Dalam Penelitian Kesehatan*. Yogyakarta : Mitra Cendikia Press. pp: 60-70, 140-9.
- Robbins S.M. dan Angell M. 1976. *Basic Pathology*. 2nd Edition. Philadelphia: W. B. Saunders, pp: 3-30, 508-28.
- Robbins S. L., Kumar V., Cotran R.S. 2003. *Robbins Buku ajar Patologi I dan II*. Edisi 4. Alih Bahasa : Pendit B.U. Jakarta: EGC, pp: 663-90
- Rochmah K. 2000. Potensi Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Sebagai Hepatoprotektor. *JKY*, pp: 47-52.
- Rubin E., Gorstein F., Rubin R., Schwarting R., Strayer D. 2005. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp: 22-4.
- Rumah Madu. 2008. *Frequently Asked Question : Tanya Jawab Tentang Madu*. <http://rumahmadu.com/2008/01/frequently-asked-question-tanya-jawab.html> (16 Januari 2009)
- Sabrang R. 2008. *Pengaruh Minyak Jintan Hitam (Nigella Sativa) Terhadap Kerusakan Histologis Hepar Mencit (Mus Musculus) Yang Diinduksi Parasetamol*. Skripsi. FK UNS, p: 18.
- Sarwono, B. 2001. *Kiat Mengatasi Permasalahan Praktis Lebah Madu*. Tangerang: Agromedia Pustaka.
- Saptorini E. 2003. *Madu, Cairan Emas Kaya Antioksidan*.
<http://www.mail-archive.com/forum@alumni-akabogor.net/msg01046.html> (16 Januari 2009)

- Sheen C.L., Dillon J.F., Bateman D.N., Simpson K.J., Macdonald T.M. 2002. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health care system. *Q J Med.* 95: 609-619.
- Suarsana I. N. dan Budiasa, I. K. 2005. *Potensi Hepatoprotektif Ekstrak Mengkudu pada Keracunan Parasetamol.*
<http://www.jvetunud.com/archives/118/> (12 Desember 2008)
- Sunarsih E.S. 1995. Pengaruh Pemberian Dosis Tunggal Parasetamol terhadap Komposisi Metabolit Parasetamol dalam Urin Tikus Jantan Malnutrisi. *Majalah Kedokteran Diponegoro.* 30(3&4):227-31.
- Suranto A. 2004. *Khasiat dan Manfaat Madu Herbal.* Tangerang: Agromedia Pustaka.
- Taufiqurohman M.A. 2003. *Metodologi Penelitian Kedokteran & Kesehatan.* Surakarta : CSGF.
- The National Honey Board. 2004. *Honey Health and Therapeutic Qualities.*
<http://www.nhb.org/download/factsht/compendium.pdf> (15 Januari 2009)
- Thomas C. 1988. *Histopatologi Edisi X.* Alih Bahasa: Tonang dkk. Jakarta: EGC, p: 169.
- Tirtawinata T. C. 2006. *Makanan dalam Perspektif Al Quran dan Ilmu Gizi.* Jakarta: Balai Penerbit FK UI, pp:178-80.
- Weirich G. F., Collins A. M., Williams V. P. 2001. Antioxidant enzymes in the honey bee, *Apis mellifera.* *Apidologie* 33 (2002) 3-14
- Wenas N.T. 1996. Kelainan Hati Akibat Obat. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi III.* Jakarta: Balai Penerbit FK UI, p: 364.
- Widjaja S. 1997. Antioksidan : Pertahanan tubuh terhadap efek oksidan dan radikal bebas. *Maj. Ilm. Fak. Kedokt. Usakti.* 16(1), p : 162.
- Wilmana P.F., Gunawan S.G. 2007. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam: Gunawan S.G. (ed). *Farmakologi dan Terapi.* Edisi 5. Jakarta : Gaya Baru, pp:237-9.