

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN FUNGSI
HEPAR PASCA PEMBERIAN OMEPRAZOLE,
KUNYIT, MADU, DAN KOMBINASI KUNYIT
MADU PADA TERAPI LUKA LAMBUNG
PASCA GASTROTOMI**

SKRIPSI

**Oleh :
FOMALHA HARI ANDANI
175130107111003**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN FUNGSI
HEPAR PASCA PEMBERIAN OMEPRAZOLE,
KUNYIT, MADU, DAN KOMBINASI KUNYIT
MADU PADA TERAPI LUKA LAMBUNG
PASCA GASTROTOMI**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan

Oleh :
FOMALHA HARI ANDANI
175130107111003



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN FUNGSI
HEPAR PASCA PEMBERIAN OMEPRAZOLE,
KUNYIT, MADU, DAN KOMBINASI KUNYIT
MADU PADA TERAPI LUKA LAMBUNG
PASCA GASTROTOMI**

Oleh :
FOMALHA HARI ANDANI
175130107111003

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 24 Mei 2021
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran Hewan

Pembimbing I



drh. Muhamad Arfan Lesmana, M.Sc.
NIP. 201309 841004 1 001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan
Universitas Brawijaya



drh. Dyah Ayu Oktaviane A. P., M.Biotech.
NIP. 19841026200812 2 004

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fomalha Hari Andani
NIM : 175130107111003
Program Studi : Pendidikan Dokter Hewan
Penulis Skripsi berjudul :

**Gambaran Histopatologi dan Fungsi Hepar Pasca Pemberian
Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Pada Terapi
Luka Lambung Pasca Gastrotomi**

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi yang saya buat adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala risiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 24 Mei 2021

Yang menyatakan,



Fomalha Hari Andani

NIM. 175130107111003

Gambaran Histopatologi dan Fungsi Hepar Pasca Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi

ABSTRAK

Gastrotomi merupakan prosedur pembedahan yang dilakukan pada lambung dengan menginsisi bagian antara kurvatura mayor dan kurvatura minor hingga ke lumen. Indikasi gastrotomi adalah pengangkatan benda asing, biopsi, dan evaluasi kondisi patologis pada mukosa lambung. Tindakan pembedahan menyebabkan terjadinya perlukaan jaringan, sehingga diberikan omeprazole, kunyit, madu dan kombinasi kunyit madu yang diketahui memiliki efek dalam membantu kesembuhan luka pada lambung. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek dari pemberian omeprazole, kunyit, madu dan kombinasi kunyit madu secara peroral sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap hepar berdasarkan kadar SGPT, SGOT, dan histopatologi. Tikus *Sprague-Dawley* yang digunakan sebanyak 25 ekor, berjenis kelamin jantan, berbobot 400 gram, dan berumur 3 bulan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan secara acak terdiri dari kelompok K, P1, P2, P3, dan P4. Kelompok K tidak diberikan terapi, kelompok P1 diberikan omeprazole dengan dosis 20 mg/kg BB, kelompok P2 diberikan kunyit dengan dosis 500 mg/kg BB, kelompok P3 diberikan madu dengan volume pemberian 1 ml/tikus, kelompok P4 diberikan kombinasi kunyit dan madu dengan perbandingan komposisi kunyit : madu adalah 1 ml : 1 ml. Semua perlakuan diberikan selama 10 hari. Tikus dieutanasia untuk dilakukan pengambilan organ hepar sebagai sampel untuk pengamatan histopatologi dengan menggunakan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) serta koleksi sampel serum untuk pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT menggunakan alat *Biochemical Analyzer*. Analisis data kadar SGPT dan SGOT dilakukan menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan rata-rata kerusakan sel hepatosit menggunakan uji *One-Way ANOVA*, dimana kedua uji tersebut menggunakan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$) terhadap kadar SGPT, SGOT yang masih dalam referensi normal serta rata-rata kerusakan sel hepatosit.

Kata kunci: hepar, kunyit, madu, omeprazole

Overview of Liver Function and Histopathology After Administration of Omeprazole, Turmeric, Honey, and Combination of Turmeric & Honey in Post Gastrotomy Gastric Wound Therapy

ABSTRACT

Gastrotomy is a surgical procedure performed on the stomach by incising the part between the major curvature and the minor curvature to the lumen. This surgery is indicated for removal of foreign bodies, biopsy, and evaluation of pathological conditions in the gastric mucosa. Gastrotomy causes tissue injury, so omeprazole, turmeric, honey and a combination of turmeric and honey, which known have the effect of healing of gastric wounds, were given. The purpose of this study is to compare the effect of the oral administration of omeprazole, turmeric, honey and a combination of turmeric honey as a post-gastrotomy gastric wound therapy on SGPT, SGOT levels, and histopathological features of rat liver. This study used 25 male Sprague-Dawley rats, weight 400 grams, and aged 3 months old were divided into 5 treatment groups randomly consisting of groups K, P1, P2, P3, and P4. Group K was untreated rats, group P1 was given omeprazole at a dose of 20 mg/kg BW, group P2 was given turmeric at a dose of 500 mg/kg BW, group P3 was given honey with a volume of 1 ml/rat, group P4 was given a combination of turmeric and honey with a ratio composition of turmeric : honey is 1 ml : 1 ml. All treatments were given for 10 days. The rats were euthanized to take liver organs as samples for histopathological observation using Hematoxylin Eosin (HE) staining and collection of serum samples for SGPT and SGOT levels using the Biochemical Analyzer. The data analysis of SGPT and SGOT levels were used the Kruskal Wallis test and the average of hepatocyte cell damage was used the One-Way ANOVA test, where both tests used a 95% confidence level ($\alpha = 0.05$). The results showed that the administration of omeprazole, turmeric, honey, and a combination of turmeric and honey showed no significant difference between treatment groups ($p > 0.05$) on the levels of SGPT, SGOT which were still within normal reference and the average of hepatocyte cell damage.

Keywords : liver, turmeric, honey, omeprazole

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Batasan Masalah	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hepar	6
2.1.1 Anatomi	6
2.1.2 Fisiologi	8
2.1.3 Histologi.....	9
2.1.4 Patologi	11
2.2 Agen Hepatotoksik.....	15
2.3 Gastrotomi	16
2.4 Terapi Pasca Gastrotomi dengan Omeprazole	17
2.4.1 Indikasi.....	18
2.4.2 Farmakodinamik dan Farmakokinetik.....	18
2.4.3 Kontraindikasi	18
2.4.4 Efek Samping.....	19
2.5 Terapi Pasca Gastrotomi dengan Kunyit.....	19
2.5.1 Pengertian	19
2.5.2 Taksonomi.....	19
2.5.3 Morfologi	20

2.5.4	Kandungan	20
2.5.5	Manfaat	21
2.6	Terapi Pasca Gastrotomi dengan Madu	21
2.6.1	Pengertian	21
2.6.2	Kandungan	22
2.6.3	Manfaat	22
2.7	Pemeriksaan Fungsi Hepar	23
2.7.1	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)</i>	24
2.7.2	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)</i>	24
2.8	Tikus Galur <i>Sprague-Dawley</i>	25
2.8.1	Pengertian	25
2.8.2	Taksonomi	25
2.8.3	Anatomi dan Fisiologi	26
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		27
3.1	Kerangka Konseptual	27
3.2	Kerangka Teori	28
3.3	Hipotesis Penelitian	30
BAB 4. METODE PENELITIAN		31
4.1	Tempat dan Waktu Penelitian	31
4.2	Alat dan Bahan Penelitian	31
4.2.1	Alat Penelitian	31
4.2.2	Bahan Penelitian	32
4.3	Rancangan Penelitian	32
4.4	Penetapan Sampel Penelitian	34
4.5	Variabel Penelitian	34
4.6	Tahapan Penelitian	35
4.6.1	Aklimatisasi Hewan Coba	35
4.6.2	Pembedahan Gastrotomi	35
4.6.3	Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu	36
4.6.4	Pengambilan Sampel Serum Darah	37
4.6.5	Koleksi Serum Darah	37
4.6.6	Eutanasia Hewan Coba	38
4.6.7	Pengambilan Sampel Organ	38
4.6.8	Pemeriksaan Fungsi Hepar SGPT dan SGOT	39
4.6.9	Pembuatan Preparat Histopatologi	39
4.6.10	Pemeriksaan Hasil Fungsi Hepar SGPT dan SGOT	42
4.6.11	Pemeriksaan Preparat Histopatologi	42

4.6.12 Analisis Data	44
BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
5.1 Pengaruh Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Terhadap Kadar <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i> (SGPT) Tikus pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi.....	45
5.2 Pengaruh Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Terhadap Kadar <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT) Tikus pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi.....	51
5.3 Pengaruh Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi.....	56
BAB 6. PENUTUP	65
6.1 Kesimpulan.....	65
6.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Agen Hepatotoksik	15
2.2 Data Biologis pada Tikus.....	26
4.1 Rancangan Penelitian	33
4.2 Prosedur <i>Tissue Processor</i> dan Waktu Setiap Tahap	40
4.3 Prosedur <i>Staining</i> dan Waktu Setiap Tahap.....	41
4.4 Referensi Normal Kadar SGPT dan SGOT	42
4.5 Tingkat Kerusakan Sel Hepatosit Model Modifikasi <i>Histopathology Scoring</i> Manja Roenigk	43
5.1 Hasil Perhitungan Rata-rata Pemeriksaan Kadar SGPT.....	46
5.2 Hasil Uji <i>Kruskal Wallis</i> Kadar SGPT.	51
5.3 Hasil Perhitungan Rata-rata Kadar SGOT.....	52
5.4 Hasil Perhitungan Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit.	59
5.5 Hasil Uji <i>One-Way</i> ANOVA Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit.....	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi Hepar pada Tikus	8
2.2 Gambaran Histologi Hepar, Lobulus Hepatik. Pewarnaan <i>Hematoxylin Eosin</i> , Perbesaran 40x	10
2.3 Gambaran Histologi Hepar, Asinus Hepatik. Pewarnaan <i>Hematoxylin Eosin</i> , Perbesaran 400x	11
2.4 Prosedur Gastrotomi	17
2.5 Tanaman Kunyit	20
3.1 Kerangka Konseptual	27
5.1 Grafik Rata-rata Kadar SGPT	46
5.2 Grafik Rata-rata Kadar SGOT	52
5.3 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus pada Kelompok K, P1, P2, P3, P4, Pewarnaan <i>Hematoxylin Eosin</i> , Perbesaran 400x.	58
5.8 Grafik Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Diagram Alur Penelitian.....	77
2. Laik Etik.....	78
3. Perhitungan Dosis Obat Anestesi.....	79
4. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Omeprazole.....	80
5. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Kunyit.....	81
6. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Madu.....	82
7. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Kombinasi Kunyit Madu.....	83
8. Analisis Data Kadar SGPT.....	85
9. Analisis Data Kadar SGOT.....	88
10. Analisis Data Kerusakan Sel Hepatosit.....	91

DAFTAR ISTILAH DAN LAMBANG

<u>Simbol/singkatan</u>	<u>Keterangan</u>
%	persentase
°C	derajat Celsius
α	alpha
γ	gamma
®	<i>Registered</i>
ALT	<i>Alanine Aminotransferase</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i>
BB	Berat Badan
BW	<i>Body weight</i>
cc	<i>cubic centimeter</i>
CCK	<i>Cholecystokinin</i>
cm	sentimeter
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
dL	desiliter
ECL	<i>Enterochromaffin-like cells</i>
GERD	<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>
GRP	<i>Gastrin-releasing peptide</i>
IU	<i>international unit</i>
L	liter
m	meter
mg	miligram
mmHg	<i>millimeter hydrargyrum</i>
MRP	<i>Maillard Reaction Products</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NSAIDs	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
PPIs	<i>Proton Pump Inhibitors</i>
RAL	Rancangan Acak Lengkap
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Gangguan saluran cerna merupakan penyakit yang umum terjadi dan tersebar di seluruh dunia. Menurut Chan *et al.* (2018), penyakit ini menyebabkan sekitar 8 juta kematian per tahun di seluruh dunia dan terus mengalami peningkatan setiap tahun. Gangguan saluran cerna yang umum terjadi, yaitu gastritis, *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), *dyspepsia*, dan ulser pada lambung (Grassi *et al.*, 2011). Ulser dan perforasi gastroduodenal merupakan gangguan yang umum terjadi pada hewan kecil, selain itu gangguan lambung tertentu seperti adanya benda asing pada lambung juga sering terjadi (Daure *et al.*, 2017; Patil *et al.*, 2010). Penanganan yang tepat sangat diperlukan dalam menangani kondisi ini, adanya benda asing dapat menimbulkan komplikasi yang lebih serius dan dapat menyebabkan kematian seperti obstruksi, hipovolemia, dan toksemia (Papazoglou *et al.*, 2003).

Gastrotomi merupakan prosedur pembedahan yang dilakukan dengan cara menginsisi bagian antara kurvatura mayor dan kurvatura minor hingga ke lumen pada lambung (Monnet, 2013). Prosedur pembedahan dapat juga dilakukan dengan indikasi pengambilan sampel biopsi serta dapat dilakukan untuk mengevaluasi perubahan patologis pada mukosa lambung (Monnet *and* Smeak, 2020; Tobias, 2010). Insisi pada prosedur gastrotomi dapat menyebabkan ulser pada lambung, sehingga penanganan pasca operasi yang tepat diperlukan untuk membantu proses kesembuhan luka. Terapi yang umum digunakan pasca gastrotomi yaitu

menggunakan obat kimia sintetis golongan gastroprotektan dan golongan *Proton Pump Inhibitors* (PPIs), seperti omeprazole (Tobias, 2010).

Penggunaan terapi yang digunakan dalam menangani gangguan pada lambung serta manajemen pasca gastrotomi sejauh ini masih menggunakan obat kimia sintetis. Menurut Nisar *and* Sultan (2017), obat sintetis merupakan obat yang disintesis dengan menggunakan metode yang berbeda di laboratorium dan memiliki kandungan yang tidak ditemukan di alam, meskipun obat kimia sintetis memberikan efek obat yang ampuh tetapi obat kimia sintetis dapat menyebabkan efek samping yang berisiko pada tubuh. Oleh sebab itu, obat herbal dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai terapi alternatif, selain harga yang lebih terjangkau, obat herbal dinilai mampu mengurangi efek samping dan toksisitas akibat obat kimia sintetis.

Madu dan kunyit merupakan obat herbal yang telah banyak dilaporkan dapat digunakan sebagai obat alternatif pada terapi gangguan saluran cerna terutama pada lambung. Madu telah digunakan untuk menangani ulser pada lambung dan gastritis selain itu madu juga memberikan efek antioksidan dan antimikroba (Orey, 2011; Stanway, 2013). Kunyit diketahui dapat memberikan efek antioksidan, efek perlindungan terhadap saluran digesti dan dapat memberikan efek antiulserogenik (Kim *et al.*, 2005; Nabavi *and* Silva, 2018).

Penggunaan herbal sebagai terapi telah digunakan dalam beberapa dekade terakhir, obat herbal dipercaya memiliki kandungan yang alami, efek samping yang rendah, dapat digunakan dalam jangka waktu yang lama dan aman untuk diberikan, tetapi setiap agen obat memiliki potensi menyebabkan toksisitas dan efek samping

termasuk obat herbal (Hong *et al.*, 2015). Penggunaan obat herbal seperti madu dan kunyit dalam dunia kesehatan sudah banyak dilaporkan terkait manfaatnya tetapi efek samping dari penggunaannya belum banyak dilaporkan termasuk pada hepar.

Menurut Rajaratnam *et al.* (2015), lebih dari 900 obat, toksin, dan herbal dilaporkan dapat menyebabkan kerusakan pada hepar. Hepar merupakan organ vital yang memiliki peran yang sangat besar dalam metabolisme, ekskresi, dan detoksifikasi obat pada tubuh (Rane *et al.*, 2016). Kerusakan pada hepar dapat diketahui dengan mengamati kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) yang merupakan indikator kerusakan sel hepar (Mahtab and Rahman, 2009). Oleh sebab itu, topik penelitian ini diambil untuk mengetahui perbandingan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi berdasarkan kadar SGPT dan SGOT serta gambaran histopatologi pada hepar.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana perbedaan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus galur *Sprague-Dawley*?
2. Bagaimana perbedaan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap gambaran histopatologi pada hepar tikus galur *Sprague-Dawley*?

1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Hewan coba yang digunakan adalah tikus galur *Sprague-Dawley* berjenis kelamin jantan, berumur 3 bulan dengan berat badan (BB) 400 g yang didapatkan dari Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dengan kondisi bebas patogen dan telah mendapatkan surat keterangan laik etik yang didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya.
2. Omeprazole sediaan tablet 20 mg, ekstrak kurkumin dibeli dengan merk dagang Now Food Curcumin[®] dengan kandungan kurkuminoid per kapsul sebanyak 635 mg (95%), dan madu menggunakan madu hitam produksi Eco Green Park Kota Batu.
3. Perlakuan terapi terdiri dari dosis omeprazole 20 mg/kg BB dengan konsentrasi 5 mg/ml, dosis kunyit 500 mg/kg BB dengan konsentrasi 100 mg/ml, dosis madu 1 ml dengan konsentrasi 0,5 ml, dan larutan kunyit madu dengan perbandingan 1:1 (1 ml : 1 ml) yang diberikan secara per oral menggunakan sonde selama 10 hari.
4. Variabel yang diamati dalam penelitian ini yaitu kadar SGPT dan SGOT menggunakan *Biochemical Analyzer* dengan prinsip spektrofotometri serta gambaran histopatologi organ hepar.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus galur *Sprague-Dawley*.
2. Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap gambaran histopatologi pada hepar tikus galur *Sprague-Dawley*.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan wawasan dalam dunia kesehatan terkait dengan pengaruh penggunaan omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap organ hepar.

2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian dapat memberikan informasi mengenai perbandingan potensi toksisitas omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi berdasarkan pengaruh terapi terhadap kadar SGPT dan SGOT serta gambaran histopatologi organ hepar.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hepar

2.1.1 Anatomi

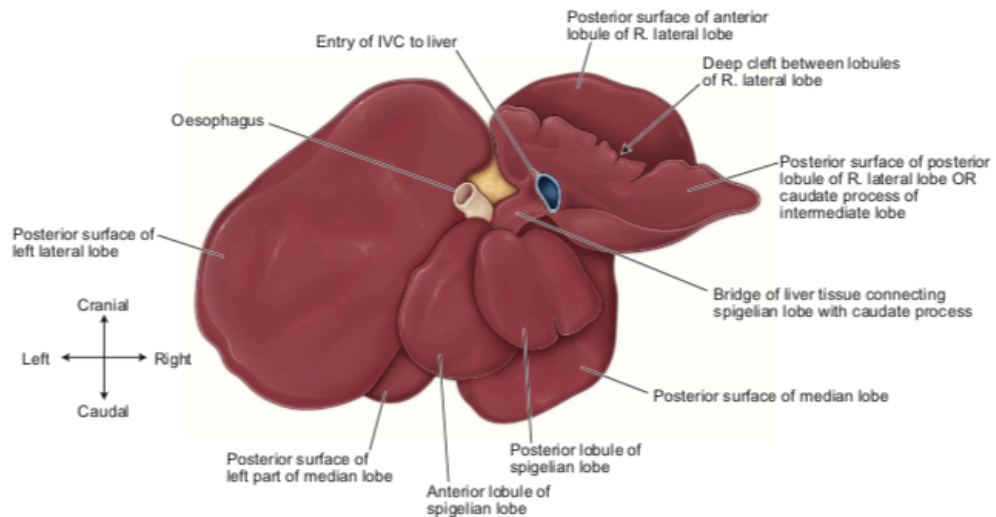
Hepar merupakan organ terbesar dalam rongga abdomen yang memiliki kendali dalam pusat regulasi yang meliputi produksi protein, homeostasis energi, pemrosesan nutrisi, dan detoksifikasi. Hepar pada tikus memiliki berat sekitar 6% dari berat badan (BB), hal ini menjadikan hepar sebagai kelenjar terbesar dalam tubuh (Treuting *et al.*, 2012). Hepar dalam penelitian umumnya digunakan untuk kepentingan toksikologi dan biokimia, organ akan dikoleksi untuk dilakukan pemeriksaan secara *post mortem* dan dilakukan pembuatan preparat histopatologi (Maynard *and* Downes, 2019).

Hepar merupakan organ yang berlobus dengan ukuran besar dan berwarna merah gelap yang terletak pada bagian caudal anterior pada rongga abdomen yang berbatasan dengan bagian permukaan posterior diafragma. Hepar memiliki dua bagian permukaan yang terdiri dari permukaan cembung antero-ventral dan permukaan cekung posterior atau permukaan visceral yang berbatasan dengan organ pada rongga abdomen bagian anterior seperti lambung, ginjal dexter, dan kelenjar adrenal dexter (Maynard *and* Downes, 2019). Hepar tikus terletak memenuhi daerah subdiafragmatik (Ellis, 2011).

Hepar pada tikus terdiri atas empat lobus yaitu lobus medial, lobus lateral sinister, lobus lateral dexter, dan lobus caudatus. Lobus medial memiliki ukuran besar dan merupakan tempat letaknya permukaan cembung antero-ventral yang terbagi atas dua bagian oleh ligamen falciform. Lobus lateral

dexter dan lobus lateral sinister terletak pada permukaan visceral, tepatnya pada bagian belakang lobus medial. Bagian permukaan visceral tampak adanya dua lobulus yang terdiri dari lobulus anterior dan lobulus posterior yang merupakan bagian dari lobus caudatus (Maynard *and* Downes, 2019). Struktur anatomi hepar secara keseluruhan ditunjukkan pada **Gambar 2.1**.

Mencit memiliki kantung empedu, tetapi tidak dengan tikus. Beberapa *ligamentum* bertanggung jawab untuk menahan organ pada abdomen seperti *ligamentum falciform*, *ligamentum coronary*, *ligamentum triangular dexter*, *ligamentum triangular sinister*, dan *omentum minor* yang merupakan penyokong hepar. Pembuluh darah utama sebagai pemasok darah pada organ hepar, yaitu vena *porta hepatica* dan arteri *hepatica* (Malarkey *et al.*, 2005). Setiap waktu, hepar mengandung darah sekitar 25% dari curah jantung. Aliran darah pada hepar mengalir melalui vena *hepatica* menuju vena *cava inferior*, sedangkan aliran darah dari vena *porta* dan arteri *hepatica* menuju *porta hepatis*. Hepar memetabolisme 40% oksigen untuk disuplai ke organ hepar, darah yang dimetabolisme lebih banyak berasal dari arteri *hepatica* dibandingkan dengan vena *hepatica* (Mahtab *and* Rahman, 2009). Sekitar 75% darah yang masuk ke hepar melalui vena *porta hepatica* yang berasal dari lambung, usus, dan limpa merupakan darah yang kaya akan nutrisi tetapi kandungan oksigen yang rendah dan 25% lainnya berasal dari arteri *hepatica* sebagai penyuplai oksigen pada organ hepar (Mescher *and* Junqueira, 2016).



Gambar 2.1 Anatomi Hepar pada Tikus (Maynard *and* Downes, 2019).

2.1.2 Fisiologi

Hepar merupakan organ padat dan kelenjar yang berukuran besar serta merupakan salah satu organ vital yang memiliki fungsi sebagai pusat metabolisme nutrisi dan ekskresi sisa-sisa metabolit. Fungsi utama organ ini yaitu untuk mengawasi aliran dari zat yang terserap dari sistem pencernaan sebelum zat-zat tersebut akan didistribusikan melalui sistem sirkulasi secara sistemik (Ozougwu, 2017). Organ ini memiliki fungsi yang vital seperti penyerapan asam amino, karbohidrat, asam empedu, kolesterol, protein, lipid, dan vitamin yang efisien untuk dilakukan penyimpanan dan akan dimetabolisme setelah dilepaskan ke empedu serta darah (Malarkey *et al.*, 2005).

Menurut Mescher *and* Junqueira (2016), hepatosit dan sel penyusun hepar lainnya memiliki fungsi spesifik dalam memproses darah yaitu sintesis protein plasma, mengkonversi asam amino menjadi glukosa, detoksifikasi dari

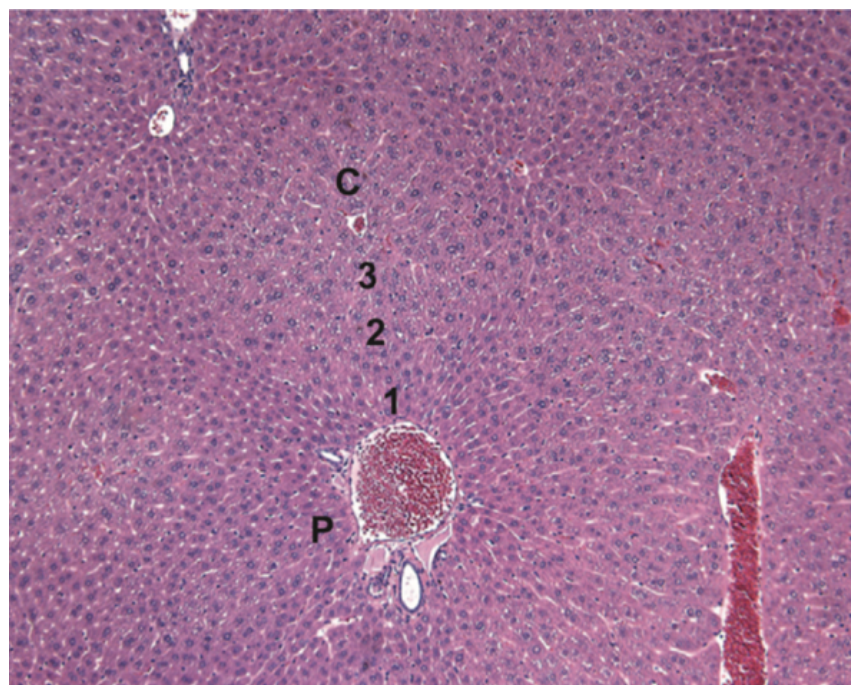
toksin, deaminasi asam amino serta sebagai tempat penyimpanan glukosa, vitamin A, dan zat mineral seperti Fe.

2.1.3 Histologi

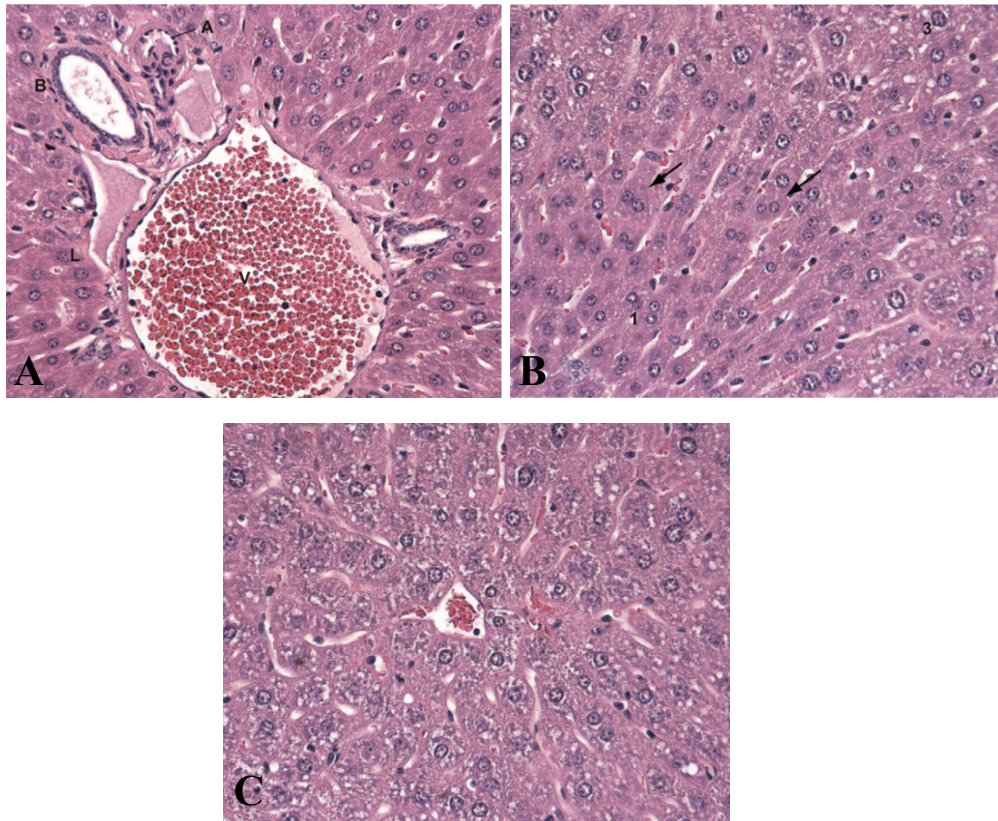
Hepar dikelilingi oleh kapsul kolagen yang disebut kapsul *Glisson* dan tersusun atas lobulus hepatic atau *classic liver lobules* yang memiliki struktur poligonal dengan *triad portal* pada bagian tepi dan vena *centralis* pada bagian tengah lobulus hepatic. Lempeng hepatic terdiri dari beberapa hepatosit yang terletak menyebar pada bagian sekitar vena *centralis*. Ruang berwarna putih pucat diantara lempeng hepatic berisi sinusoid atau kapiler hepar. Bagian yang terletak antara sinusoid dan hepatosit disebut ruang perikapiler *Disse*, pada bagian ini plasma darah berhubungan langsung dengan hepatosit, dimana memungkinkan terjadinya pertukaran makromolekul secara bebas. Hepar juga memiliki sel makrofag khusus yang disebut sel *Kupffer* yang terletak pada lumen sinusoid yang membentuk sekitar 15% dari total sel hepar dan memiliki fungsi dalam menyaring partikulat asing masuk ke dalam hepar. Bagian dalam sinusoid terdapat sel *stellate Ito* yang memiliki fungsi dalam menyimpan vitamin A (Treuting *et al.*, 2012).

Aliran darah dalam organ hepar dapat dilihat dari susunan *hepatic acinus*. *Hepatic acinus* terdiri dari tiga zona yaitu zona *periportal* (zona I), zona *midzonal* (zona II), dan zona *centrilobular* (zona III). Hepatosit pada zona *periportal* merupakan hepatosit yang mendapatkan suplai oksigen dan darah yang paling banyak dibandingkan dengan zona *midzonal* dan zona *centrilobular*, hepatosit pada zona *centrilobular* mendapatkan suplai oksigen

dan darah yang paling sedikit (Mescher *and* Junqueira, 2016). Secara mikroskopis, ketiga zona ini terlihat adanya perbedaan intensitas warna (Treuting *et al.*, 2012). Struktur lobulus hepatik dapat terlihat pada **Gambar 2.2**. *Triad portal* atau *trigonum Kiernan* terdiri atas empat komponen yaitu *arteriole*, *venule*, *duktus biliaris*, dan duktus limfatik, struktur *triad portal* ditunjukkan pada **Gambar 2.3 A**. Hepatosit pada zona *midzonal* memiliki peran dalam memetabolisme sel yang terdapat antara zona I dan II (Mescher *and* Junqueira, 2016). Struktur zona *midzonal* dapat terlihat pada **Gambar 2.3 B**. Zona *centrilobular* memiliki suplai oksigen yang rendah sehingga pada zona ini umum terjadi kerusakan akibat toksik (Treuting *et al.*, 2012). Struktur zona *centrilobular* dapat terlihat pada **Gambar 2.3 C**.



Gambar 2.2 Gambaran Histologi Hepar, Lobulus Hepatik. Pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, Perbesaran 40x (Treuting *et al.*, 2012). Keterangan : (P) *triad portal*, (C) *vena centralis*, (1) *zona periportal*, (2) *zona midzonal*, (3) *zona centrilobular*.



Gambar 2.3 Gambaran Histologi Hepar, Asinus Hepatik. Pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, Perbesaran 400x (Treuting *et al.*, 2012). Keterangan : A. Zona *triad portal* (A: arteriole, B: duktus *biliaris*, L: duktus limfatik, V: *venule*); B. Zona *midzonal* (Panah hitam: sel hepatosit *binukleus*); C. Zona *centrilobular*.

2.1.4 Patologi

Hepar merupakan organ yang memiliki peran penting dalam metabolisme, penyimpanan, detoksifikasi, dan absorpsi nutrisi (Cheung *et al.*, 2012). Metabolisme obat-obatan dan xenobiotik berlangsung pada organ hepar melalui proses biotransformasi (Almazroo *et al.*, 2017). Proses biotransformasi dapat menghasilkan metabolit bersifat toksigenik sehingga dapat menyebabkan hepatotoksisitas secara langsung dengan menyebabkan kerusakan sel hepatosit (Njoku, 2014). Oleh sebab itu, kerusakan hepar umum terjadi berkaitan dengan peran hepar dalam metabolisme obat (Kosanam *and* Boyina, 2015). Kerusakan

hepar dapat menyebabkan penurunan fungsi hepar, evaluasi yang dapat dilakukan, yaitu dengan mendeteksi kadar enzim *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) yang terakumulasi dalam serum jika terjadi kerusakan hepatoseluler (Dooley and Sherlock, 2011). Kerusakan hepatoseluler dapat teramati secara mikroskopis dengan pengamatan histopatologi yang mungkin menunjukkan patogenesis perubahan sel akibat agen tertentu (Zhang *et al.*, 2013). Perubahan mikroskopis yang tampak dapat berupa inflamasi, degenerasi hidropik, dan nekrosis (Guicciardi *et al.*, 2013). Berikut merupakan perubahan yang dapat terjadi pada organ hepar akibat toksikan :

1. Inflamasi

Inflamasi merupakan kondisi dimana adanya peradangan pada hepar yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel radang. Gangguan ini terjadi diakibatkan oleh baik adanya agen non-infeksius seperti toksin maupun agen infeksius seperti virus, bakteri, parasit, dan jamur yang dapat menyebabkan infeksi. Selain itu, inflamasi juga dapat terjadi akibat sel-sel imun yang menyerang hepar dan menyebabkan hepatitis autoimun (Sivakrishnan *and* Pharm, 2019).

2. Degenerasi Hidropik (*Ballooning degeneration*)

Degenerasi parenkimatososa merupakan bentuk awal dari degenerasi hidropik. Degenerasi parenkimatososa memiliki tingkat keparahan yang ringan dimana terlihat adanya pembengkakan sel dan munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat akumulasi cairan di

dalam sel (Firdauzi, 2018; Insani dan Berata, 2015). Degenerasi hidropik pada sel hepatosit merupakan kondisi kerusakan sel yang bersifat *reversible* atau masih bersifat ringan. Degenerasi hidropik dapat terjadi pada beberapa kondisi termasuk iskemia, kolestasis, dan adanya toksikan. Morfologi degenerasi hidropik yang dapat teramati yaitu adanya pembengkakan pada sel hepar yang ditandai dengan sitoplasma mengalami vakuolisasi dan pembengkakan pada mitokondria (Burt *et al.*, 2018).

3. Degenerasi Melemek (*Fatty degeneration*)

Degenerasi melemek merupakan gangguan dimana adanya akumulasi lemak di dalam sel hepatosit. Kerusakan sel ini bersifat *reversible*. Lemak tersebut terdiri dari trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol. Gangguan metabolisme, infeksi, dan obat yang bersifat toksik dapat menginduksi terjadinya degenerasi melemek (Nassir *et al.*, 2015).

Degenerasi melemek terdapat dua jenis yang meliputi *microvesicular steatosis* dan *macrovesicular steatosis*. *Microvesicular steatosis* merupakan kondisi dimana terdapat banyak *droplet* lemak yang berukuran kecil dalam jumlah banyak yang tidak menyebabkan berpindahnya nukleus sedangkan *macrovesicular steatosis* merupakan kondisi dimana terdapat *droplet* lemak yang berukuran besar dalam jumlah banyak sehingga menyebabkan tergesernya nukleus ke daerah tepi. *Microvesicular steatosis* dapat terjadi pada pasien dengan kondisi degenerasi melemek yang akut dan toksisitas obat sedangkan kondisi

macrovesicular steatosis dapat terjadi pada pasien dengan kondisi obesitas dan diabetes (Burt *et al.*, 2018).

4. Nekrosis

Nekrosis merupakan kondisi dimana sel mengalami kematian akibat kondisi patologi, sehingga dapat menyebabkan sel mengalami lisis (Krishna, 2017). Nekrosis pada hepar terjadi apabila sel hepatosit tidak dapat mengkompensasi adanya perubahan sel akibat adanya cedera yang melibatkan iskemia jaringan sehingga dapat menyebabkan kematian sel. Iskemia dan metabolit toksik dapat memicu kematian sel jika dipapar terus-menerus (Burt *et al.*, 2018). Nekrosis merupakan kematian sel yang dapat terlihat secara mikroskopis ditandai dengan karyopiknosis, dimana nukleus padat dan mengalami penyusutan, karyoreksis, dimana membran nukleus lisis hingga tampak tersusun oleh beberapa fragmen dan melepaskan kandungannya atau juga karyolisis, dimana inti sel mengalami lisis, sehingga kromatin penyusunnya hilang, pembengkakan organel, pecahnya membran sel, dan pelepasan sitoplasma ke ruang ekstraseluler (Zachary, 2017).

5. Fibrosis

Fibrosis merupakan gangguan pada hepar akibat adanya akumulasi protein matriks ekstraseluler yang berlebihan termasuk kolagen, hal ini terjadi karena hepar tidak dapat meregenerasi jaringan yang hilang akibat adanya cedera yang parah. Tahapan fibrosis lebih lanjut dapat mengakibatkan sirosis, gagal hati, dan hipertensi (Bataller

and Brenner, 2005). Protein matriks ekstraseluler pada hepar normal terdapat sebanyak kurang dari 3% dari area yang relatif dalam suatu bagian jaringan (Burt *et al.*, 2018).

2.2 Agen Hepatotoksik

Toksisitas hepar merupakan gangguan pada hepar yang dapat menyebabkan disfungsi organ. Hal ini dapat terjadi karena adanya paparan zat kimia atau racun serta penggunaan obat-obatan yang tidak sesuai dosis atau overdosis. Beberapa agen hepatotoksik dapat menyebabkan kerusakan pada bagian mitokondria yang dapat menginduksi stress oksidatif, sehingga transfer protein terhambat dan terjadi kerusakan hepatoseluler (Iqbal *et al.*, 2016). Agen yang dapat menyebabkan hepatotoksik ditunjukkan pada **Tabel 2.1** dibawah ini.

Tabel 2.1 Agen Hepatotoksik.

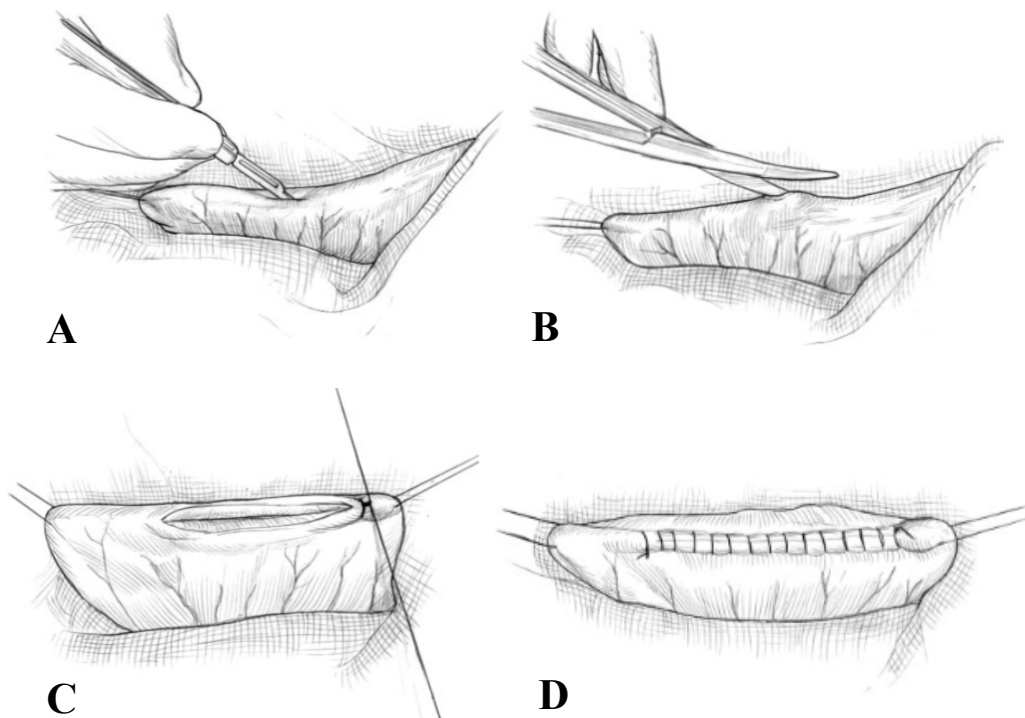
Agen Hepatotoksik	Efek Pada Hepar
Thioacetamide	Metabolitnya dapat menyebabkan fibrosis.
Aflatoxin B1	Metabolitnya dapat menginduksi toksisitas hepatic. Perubahan pada hepar dapat terlihat adanya nekrosis, akumulasi lemak, dan hemoragi.
Ranitidine	Metabolitnya dapat menyebabkan steatosis, cholestasis, dan menginduksi fibrosis pada bagian <i>triad portal</i> .
Halotan	Metabolitnya dapat menyebabkan nekrosis pada sel hepar.
Alkaloid Pirolizidin	Metabolitnya dapat menyebabkan edema dan fibrosis progresis.
<i>Phallotoxin</i>	Metabolitnya dapat menyebabkan cholestasis yang parah.

<i>Alpha-Naphtyl isothiocyanate</i> (ANIT)	Metabolitnya dapat menyebabkan kerusakan pada epitel saluran empedu dan sel parenkim hepar.
Tamoxifen	Metabolitnya bersifat karsinogenik yang dapat menghasilkan radikal bebas.

Sumber : Iqubal *et al.* (2016)

2.3 Gastrotomi

Gastrotomi merupakan salah satu prosedur pembedahan yang dilakukan pada organ gastrointestinal, yaitu lambung. Prosedur pembedahan ini umum dilakukan pada hewan peliharaan seperti anjing dan kucing dengan tujuan untuk pengangkatan benda asing pada lambung (Monnet *and* Smeak, 2020). Pembedahan dilakukan dengan cara menginsisi bagian *midline* tubuh, kemudian dilanjutkan dengan menginsisi bagian *linea alba*. Eksplorasi organ lambung dilakukan, kemudian dilakukan insisi pada bagian korpus gaster ke arah lumen pada bagian antara kurvatura mayor dan kurvatura minor ditunjukkan pada **Gambar 2.4 A**, kemudian insisi dapat diperbesar ukurannya menggunakan gunting *Metzemabaum* ditunjukkan pada **Gambar 2.4 B**. Panjang insisi pada gaster umumnya bervariasi menyesuaikan dengan ukuran benda asing yang akan dilakukan pengangkatan (Monnet, 2013). Insisi ditutup menggunakan dengan tipe jahitan *Simple continuous suture* pada bagian korpus gaster. Penutupan insisi dilakukan hingga insisi tertutup dengan baik ditunjukkan pada **Gambar 2.4 C** dan **Gambar 2.4 D**. Penutupan insisi yang kedua dapat dilakukan dengan tipe jahitan *Lambert suture pattern*.



Gambar 2.4 Prosedur Gastrotomi (Monnet *and* Smeak, 2020). Keterangan : (A) Insisi pada bagian korpus lambung ke arah lumen pada kurvatura mayor; (B) Insisi dapat diperbesar ukurannya menggunakan gunting *Metzenbaum*; (C) Insisi dapat dimulai dari ujung jahitan hingga insisi tertutup dengan baik; (D) Insisi ditutup menggunakan dengan tipe jahitan *Simple continuous suture*.

2.4 Terapi Pasca Gastrotomi dengan Omeprazole

Omeprazole merupakan obat yang umum digunakan pada hewan dalam menangani dan mencegah gangguan pada lambung. Selain itu, obat ini juga dapat digunakan untuk penanganan pasca gastrotomi (Tobias, 2010). Obat ini termasuk dalam golongan *Proton Pump Inhibitors* (PPIs) yang merupakan agen antiulser dan antisekret yang bekerja menekan sekresi asam lambung dengan cara menghambat pompa H^+/K^+ ATPase yang terdapat pada membran apikal sel parietal pada mukosa lambung (Papich, 2016).

2.4.1 Indikasi

Indikasi penggunaan omeprazole adalah infeksi *Helicobacter pylori* pada lambung yang dapat memicu beberapa kondisi, seperti ulser lambung, gastritis, serta mencegah adanya erosi pada lambung yang dapat disebabkan oleh obat ulserogenik sebagai contoh aspirin (Habibilah, 2021; Plumb, 2011). Omeprazole juga dapat digunakan untuk menangani oesophagitis dan kondisi hipersekreksi akibat gastrinoma atau neoplasia sel mast (Ramsey, 2011).

2.4.2 Farmakodinamik dan Farmakokinetik

Omeprazole diubah menjadi bentuk aktif, yaitu *sulfonamide tetrasyclic* yang kemudian akan berikatan dengan pompa H^+/K^+ ATPase pada sel parietal lambung. Distribusi obat ini terjadi secara luas meskipun distribusi utamanya berada pada sel parietal lambung. Usus merupakan tempat dimana omeprazole diabsorpsi secara cepat. Metabolisme omeprazole terjadi di organ hepar yang menghasilkan metabolit yang kemudian akan dieksresikan di urin serta feses (Aubert *et al.*, 2011; Plumb, 2011).

2.4.3 Kontraindikasi

Kontraindikasi penggunaan omeprazole adalah dapat menimbulkan hipersensitivitas pada pasien yang tidak dapat menggunakan obat ini. Pasien dengan gangguan ginjal atau hepar dapat menyebabkan perpanjangan waktu paruh obat serta penggunaannya harus dengan dosis tertentu (Plumb, 2011). Penggunaan obat ini juga dapat menyebabkan toksik pada hewan anjing jika dosis yang diberikan tinggi karena omeprazole mengandung xylitol (Papich, 2016). Menurut Papich (2016), penggunaan omeprazole pada hewan tidak

berkaitan dengan interaksi obat tetapi golongan PPIs dapat menghambat beberapa enzim metabolisme obat seperti enzim *Cytochrome P450* (CYP450).

2.4.4 Efek Samping

Peningkatan enzim hepar dapat terjadi akibat penggunaan omeprazole serta dapat menyebabkan peningkatan serum gastrin pada awal penggunaan omeprazole sebagai terapi (Plumb, 2011). Efek samping penggunaan omeprazole juga dikaitkan dengan pertumbuhan bakteri *Clostridium sp.* yang berlebihan akibat dari efek penekanan sekresi asam lambung (Papich, 2016).

2.5 Terapi Pasca Gastrotomi dengan Kunyit

2.5.1 Pengertian

Kunyit merupakan salah satu jenis tanaman yang sering digunakan selama bertahun-tahun karena memiliki banyak manfaat dalam kehidupan sehari-hari. Kunyit dibudidayakan di negara-negara yang memiliki iklim tropis seperti India, Cina, termasuk Indonesia, oleh sebab itu kunyit sangat mudah ditemukan di Indonesia. Kunyit merupakan tanaman herbal yang memiliki banyak manfaat seperti sebagai penyedap makanan, selain itu kunyit juga telah banyak dimanfaatkan dalam dunia medis (Hewlings *and* Kalman, 2017; Kumar *et al.*, 2011).

2.5.2 Taksonomi

Menurut Lal (2012), klasifikasi ilmiah dari tanaman kunyit adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi	: Magnoliophyta
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: <i>Curcuma</i>
Spesies	: <i>Curcuma longa</i> Linn.

2.5.3 Morfologi

Kunyit merupakan rimpang atau tanaman bawah tanah yang berwarna coklat kekuningan dengan warna jingga muda berbentuk batang. Rimpang berukuran panjang 2,5-7 cm dan diameter 2,5 cm dengan umbi yang bercabang. Tanaman kunyit memiliki tinggi 60-90 cm dengan daun berbentuk mata lembing, bunganya berwarna kuning memiliki panjang antara 10-15 cm, dan tidak memiliki buah (Lal, 2012) yang ditunjukkan pada **Gambar 2.5**.



Gambar 2.5 Tanaman Kunyit (Nabavi *and* Silva, 2018).

2.5.4 Kandungan

Kandungan utama dalam kunyit terdiri dari kurkuminoid dan minyak atsiri. Kurkuminoid merupakan komponen penyusun kunyit yang memberikan warna kuning cerah, dimana dihasilkan dari senyawa polifenol. Kurkuminoid terdiri dari kurkumin, *demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin*. Kurkumin merupakan senyawa polifenol lipofilik tidak larut air (Nabavi *and*

Silva, 2018). Minyak atsiri yang terkandung dalam kunyit sangat beragam, seperti tumerone, sesquiterpen, dan zingiberone. Kandungan lain pada kunyit adalah flavonoid, tanin, saponin, lemak, protein, kalsium, fosfor, dan besi (Abdurrahman, 2019; Akram *et al.*, 2010; Dermawaty, 2015; Shan *and* Iskandar, 2018).

2.5.5 Manfaat

Kunyit memiliki beberapa manfaat dalam kehidupan sehari-hari seperti digunakan secara tradisional sebagai bahan penyedap makanan dan pewarna makanan. Selain memberi manfaat dalam kehidupan sehari-hari, kunyit juga sering digunakan dalam dunia kesehatan. Kunyit dapat memberikan efek antioksidan, antiinflamasi, analgesik, dan mampu memberikan efek perlindungan terhadap saluran digesti dan diketahui dapat memberikan efek antiulser (Kim *et al.*, 2005; Nabavi *and* Silva, 2018). Kandungan flavonoid dan kurkuminoid dalam kunyit memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas (Juswono dkk., 2013). Kandungan kurkumin dalam kunyit memiliki manfaat dalam menangani kondisi ulser lambung yang bekerja dengan cara memblokir reseptor H₂ sehingga dapat menekan produksi sekresi asam lambung (Kim *et al.*, 2005; Srivastava *and* Srivastava, 2018).

2.6 Terapi Pasca Gastrotomi dengan Madu

2.6.1 Pengertian

Madu merupakan salah satu makanan alami yang kompleks dengan nutrisi yang bervariasi (Altman, 2010). Madu merupakan suatu zat kental dan

aromatik yang memiliki rasa manis alami yang dihasilkan oleh lebah madu (*Apis mellifera*) dari nektar bunga yang tersimpan dalam sarang madu. Madu merupakan bahan konsumsi yang memiliki banyak manfaat terutama dalam menghasilkan beberapa produk-produk berbasis sereal selain sebagai bahan konsumsi, madu juga memiliki manfaat dalam pengobatan tradisional (Boukraa, 2014).

2.6.2 Kandungan

Faktor-faktor tertentu dapat memengaruhi kandungan dari madu seperti jenis bunga dan jenis lebah. Secara umum, kandungan madu terdiri dari 75% hingga 80% karbohidrat, 17% hingga 20% air, 1% hingga 2% mineral dan bahan organik. Bahan organik yang terkandung di dalam madu terdiri dari enzim, protein, vitamin, asam organik, senyawa fenolik dan senyawa volatil. Kandungan protein, enzim, dan asam amino dalam madu umumnya kurang dari 0,5%. Enzim utama yang terkandung dalam madu seperti amilase, glukosa oksidase, dan invertase. Senyawa fenolik yang terkandung dalam madu, yaitu flavonoid (quercetin, luteolin, apigenin) dan asam fenolik. Kandungan mineral dalam madu terdiri dari kalium, natrium, kalsium, fosfor, mangan, dan magnesium dalam konsentrasi yang rendah (Bodganov *et al.*, 2008; Boukraa, 2014). Kandungan lain yang juga terkandung dalam madu, yaitu saponin dan tanin (Sumarlin dkk., 2018).

2.6.3 Manfaat

Madu memiliki banyak manfaat dalam dunia kesehatan, madu telah digunakan untuk menangani ulser pada lambung dan gastritis selain itu madu

juga memberikan efek antiinflamasi, antioksidan, dan gastroprotektor (Orey, 2011; Stanway, 2013). Gastroprotektor merupakan salah satu sifat yang dimiliki oleh madu yang berkarakteristik hiperosmolar, dimana konsentrasi gula yang dimiliki madu lebih tinggi dibandingkan dengan kadar air sehingga dapat menyebabkan tingginya tekanan osmotik dan air yang berada pada sel mikroba dapat mengalami plasmolisis (Pratiwi, 2020). Magnesium merupakan salah satu komponen madu yang dapat melapisi mukosa lambung agar tidak menyebabkan kerusakan yang disebabkan oleh asam lambung, selain itu sifat asam pada madu dengan pH 3,2-4,5 dapat meningkatkan pelepasan oksigen dari hemoglobin sehingga dapat membantu kesembuhan luka. Madu memberikan manfaat pada kesehatan hewan sebagai pengobatan penyakit hewan seperti gangguan pencernaan, otitis, sinusitis, dan luka (Boukraa, 2014).

2.7 Pemeriksaan Fungsi Hepar

Hepar merupakan organ yang memiliki peran penting dalam memetabolisme karbohidrat, asam amino, dan lemak, penghantaran berbagai protein plasma, meregulasi kadar beberapa kimia darah, proses detoksifikasi dan biotransformasi dari metabolit yang dapat berpotensi toksik bagi tubuh. Pemeriksaan fungsi hepar terdiri dari berbagai uji biokimia yang dapat mengevaluasi kerusakan sel hepar, gangguan pada hepar, dan adanya perubahan dalam metabolisme hepar. Standar umum uji biokimia pada hepar meliputi pemeriksaan aktivitas enzim pada hepar, konsentrasi bilirubin, amonia, albumin, dan *phrothrombin time* (Mahtab and Rahman, 2009).

Aminotransferase juga disebut transaminase merupakan enzim yang menjadi indikator pada kerusakan sel hepar dan sangat membantu dalam mengidentifikasi gangguan sel hepar yang akut. Transaminase yang sering digunakan untuk mengetahui gangguan pada hepar adalah *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), kedua enzim ini mengkatalis konversi kelompok α -amino dari alanine dan aspartat menjadi kelompok α -keto dari asam ketoglutarat. Transaminase biasanya berada dalam kadar yang tinggi pada gangguan hepar (Schiff *et al.*, 2011).

2.7.1 *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT)

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) atau juga disebut sebagai *Alanine Aminotransferase* (ALT) merupakan enzim yang digunakan sebagai indikator kerusakan pada sel hepar dan gangguan hepar. Enzim ini berada dalam konsentrasi yang rendah pada organ lain selain hepar, oleh sebab itu dapat digunakan secara spesifik sebagai indikator kerusakan sel hepar dibandingkan dengan SGOT (Mahtab *and* Rahman, 2009). SGPT merupakan enzim transaminase yang mengkatalis konversi alanine dan α -asam ketoglutarate dalam siklus alanine menjadi L-asam glutamat dan asam piruvat, pada jaringan SGPT terdapat dalam sitosol (Schiff *et al.*, 2011).

2.7.2 *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT)

Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) atau juga disebut sebagai *Aspartate Aminotransferase* (AST) merupakan enzim yang digunakan sebagai indikator kerusakan pada sel hepar tetapi kurang spesifik untuk mengetahui gangguan hepar (Mahtab *and* Rahman, 2009). SGOT merupakan

enzim transaminase yang mengkatalis konversi L-asam aspartat dan α -asam ketoglutarat menjadi L-asam glutamate dan asam oxaloacetic. Enzim ini dapat ditemukan pada semua jaringan dengan jumlah tertinggi pada organ hepar dan otot rangka. Enzim ini ditemukan pada sitosol dan mitokondria pada jaringan (Schiff *et al.*, 2011).

2.8 Tikus Galur *Sprague-Dawley*

2.8.1 Pengertian

Tikus merupakan hewan mamalia yang hidup secara berkelompok di alam liar. Tikus merupakan salah satu hewan coba yang sering digunakan untuk keperluan penelitian. Galur yang umum digunakan sebagai hewan coba penelitian yaitu galur *Wistar*, *Sprague-Dawley*, *Lister* dan *Long-Evans*. Galur yang digunakan pada penelitian ini yaitu galur *Sprague-Dawley* (Wolfenson and Lloyd, 2013). Penggunaan hewan coba dalam bidang medis dan biologi merupakan suatu hal yang sudah diterapkan selama bertahun-tahun. Hewan coba memiliki peran penting dalam dunia penelitian yang digunakan untuk melakukan pengamatan dan pembelajaran (Intan dan Khariri, 2020; Rigalli and Loreto, 2009).

2.8.2 Taksonomi

Menurut taksonomi hewan, berikut klasifikasi ilmiah dari tikus (Suckow *et al.*, 2006) :

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2.8.3 Anatomi dan Fisiologi

Tikus galur *Sprague-Dawley* merupakan hewan omnivora yang memakan biji-bijian yang dapat diberikan secara *ad libitum* dengan pakan pelet hewan pengerat yang mengandung 20-27% protein dan 5% lemak. Tikus mengkonsumsi sebanyak 5-10 g pakan per 100 g BB setiap hari. Temperatur yang sesuai untuk tikus antara 20-24°C dengan tingkat kelembapan 45-65% (Wolfenson *and* Lloyd, 2013). Data biologis pada tikus ditunjukkan pada

Tabel 2.2.

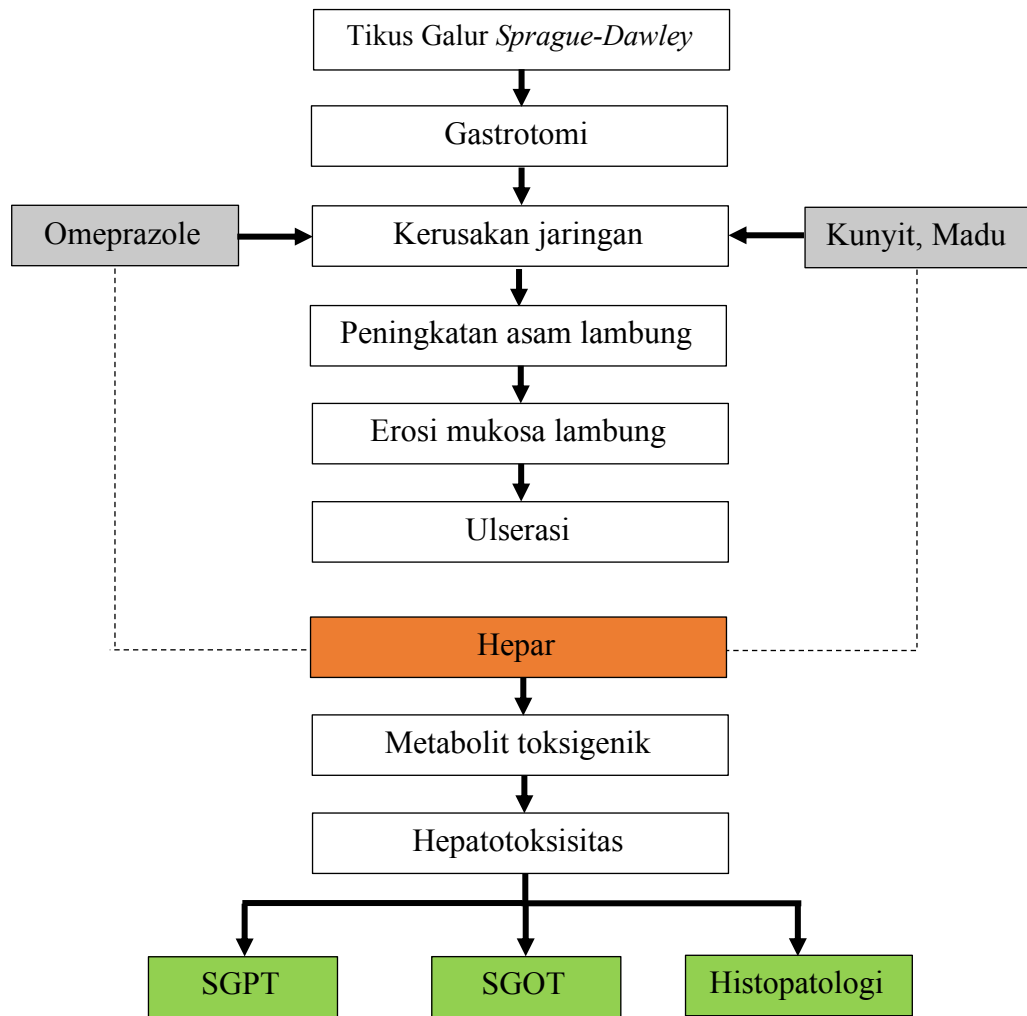
Tabel 2.2 Data Biologis pada Tikus.

Data Biologis	Referensi
Berat badan lahir	5-6 g
Berat badan dewasa	Jantan : 450-520 g Betina : 250-300 g
Lama hidup	3-4 tahun
Suhu tubuh	36-40°C
Denyut jantung	250-450 kali per menit
Sistol	84-134 mmHg
Diastol	60 mmHg
Laju respirasi	70-115 kali per menit
Kebutuhan makan	5-10 g/100 g BB
Kebutuhan minum	10 ml/100 g BB

Sumber : Wolfenson *and* Lloyd (2013)

BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.

Keterangan :

□ : variabel bebas

□ : variabel terikat

□ : organ yang berperan dalam memetabolisme

----- : dimetabolisme

3.2 Kerangka Teori

Prosedur gastrotomi pada tikus galur *Sprague-Dawley* dilakukan dengan cara menginsisi bagian korpus gaster ke arah lumen pada bagian antara kurvatura mayor dan kurvatura minor, insisi tersebut menyebabkan terjadinya perdarahan pada lokasi insisi yang merupakan fase awal dari terbentuknya luka pada bagian lambung (Monnet, 2013). Pasca dilakukan prosedur gastrotomi, hewan tetap diberikan makanan, dimana makanan tersebut akan dicerna di dalam lambung yang kemudian akan menstimulasi sel G yang mengaktifkan *Gastrin-releasing peptide* (GRP) untuk melepaskan hormon gastrin. Gastrin merupakan hormon yang berperan dalam pertumbuhan mukosa lambung, motilitas lambung, dan sekresi asam lambung (HCl). Gastrin berikatan dengan reseptor *Cholecystokinin* (CCK)-2 pada sel *Enterochromaffin-like cells* (ECL). Ikatan antara gastrin dengan reseptor CCK-2 meningkatkan sintesis dan pelepasan histamin yang kemudian berikatan dengan reseptor H₂ yang terdapat pada sel parietal dan menginduksi sekresi asam lambung (Koh and Chen, 2000). Kelebihan gastrin di dalam lambung dapat menyebabkan sekresi asam lambung yang berlebihan, sehingga dapat menyebabkan kondisi patologis seperti ulserasi (Permatasari dkk, 2011).

Penggunaan omeprazole diberikan pada terapi luka lambung yang bekerja dengan cara berikatan secara permanen pada permukaan sel parietal yang terdapat enzim H⁺/K⁺ ATPase, kemudian menghambat pengangkutan ion hidrogen ke dalam lambung, sehingga dapat menekan sekresi asam lambung (Plumb, 2011). Penggunaan madu diketahui dapat menurunkan sekresi asam lambung dan meningkatkan efek penyembuhan melalui mekanisme anti-sekretori, memiliki efek

gastroprotektor dengan meningkatkan produksi mukus, maupun mekanisme antioksidan (Almasaudi *et al.*, 2016; Pasupuleti *et al.*, 2017; Pratiwi, 2020; Susilawati *et al.*, 2016). Penggunaan kunyit diketahui dapat memberikan efek antiulser dengan cara memblokir reseptor H₂, sehingga dapat menekan produksi sekresi asam lambung (Kim *et al.*, 2005).

Hepar merupakan organ yang berperan dalam metabolisme obat terapeutik atau xenobiotik yang dicerna secara oral. Metabolisme obat terjadi dengan tujuan untuk memfasilitasi obat yang bersifat kurang polar diproses untuk menjadi metabolit yang lebih polar agar dapat diekskresi dari tubuh melalui ginjal. Xenobiotik pada dasarnya bersifat lipofilik dan diubah menjadi hidrofilik melalui proses biotransformasi yang terdiri dari fase I (oksidasi, reduksi, hidrolisis) dan fase II (konjugasi). Biotransformasi xenobiotik tergantung pada komposisi kimiawi xenobiotik dan berbagai jenis enzim yang terlibat dalam reaksi tersebut (Faqi, 2017; Gu *and* Manautou, 2012; Njoku, 2014).

Produk hasil metabolisme di hepar dapat bersifat toksigenik, sehingga dapat menyebabkan hepatotoksisitas secara langsung dengan menyebabkan kerusakan sel hepatosit (Njoku, 2014). Patofisiologis hepatotoksisitas terdiri dari mekanisme pada hepatoseluler dan ekstraseluler yang meliputi gangguan hepatosit akibat ikatan metabolit obat dengan sel hepatosit, sehingga menyebabkan kerusakan sel dan membuat sel dalam kondisi hipoksia yang dapat mengganggu mitokondria, sehingga transfer protein akan gagal dilakukan (Rajaratnam *et al.*, 2014). Gagalnya transfer protein dalam sel menyebabkan tingginya tekanan osmotik sel sehingga terjadi akumulasi cairan dalam sel yang berlebihan (degenerasi parenkimatososa)

yang kemudian dapat berlanjut menyebabkan pembengkakan dan vakuolisasi sel (degenerasi hidropik), kondisi ini dapat berlanjut menjadi pembengkakan yang parah sehingga memicu lisisnya dan terjadi kematian sel (nekrosis) (Zachary, 2017). Kerusakan sel hepatosit menyebabkan keluarnya komponen-komponen di dalam sel ke ekstraseluler, seperti enzim SGPT yang terdapat pada bagian sitosol sel hepatosit dan enzim SGOT yang terdapat pada bagian sitosol dan mitokondria sel hepatosit, kemudian keluar ke aliran darah dan terakumulasi di dalam serum darah (Sukohar dkk., 2019).

3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Adanya perbedaan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus galur *Sprague-Dawley*.
2. Adanya perbedaan pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi terhadap gambaran histopatologi pada hepar tikus galur *Sprague-Dawley*.

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Bedah Rumah Sakit Hewan Pendidikan Universitas Brawijaya (RSHP UB). Koleksi serum dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RSHP UB. Pembuatan histopatologi hepar dilakukan di Laboratorium Histologi RSHP UB dan pemeliharaan hewan coba ditempatkan di Kandang Hewan Coba FKH UB sedangkan pemeriksaan SGPT dan SGOT dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FK UB). Penelitian dilakukan pada bulan Juni sampai dengan Oktober 2020.

4.2 Alat dan Bahan Penelitian

4.2.1 Alat Penelitian

Alat yang digunakan untuk pemeliharaan hewan coba selama penelitian adalah kandang, tempat minum, tempat makan, alas kandang, dan timbangan digital. Alat yang digunakan untuk pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu adalah spuit 3 cc dan sonde oral. Alat yang digunakan untuk pembedahan gastrotomi adalah seperangkat alat bedah (*scalpel*, pinset, gunting bedah, *needle holder*, *needle*, benang jahit), kasa, spuit 1 cc, spuit 3 cc, *underpad*, *disposable hand gloves*, dan *oven*. Alat yang digunakan untuk pengambilan sampel organ dan pembuatan preparat histopatologi adalah tabung vacutainer berwarna merah tanpa zat aditif, *scalpel*, toples, pot organ, mikroskop cahaya, tabung *Eppendorf*, gelas penutup, gelas obyek, *microtome*,

pinset, oven, lemari es, sentrifugator, spuit 1 cc, spuit 3 cc, *disposable hand gloves*. Alat yang digunakan untuk perlakuan adalah sonde, sarung tangan dan *syringe*. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT adalah *Biochemical Analyzer Horiba Pentra c400[®]*.

4.2.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan untuk pemeliharaan hewan coba selama penelitian adalah tikus galur *Sprague-Dawley* berjenis kelamin jantan berumur 3 bulan dengan berat badan (BB) 400 g sebanyak 25 ekor, pakan dan minum. Bahan yang digunakan untuk pembedahan gastrotomi adalah anestesi kombinasi ketamine dan xylazine, povidone iodine 0%, NaCl 0,9%, amoxicillin, alkohol 70%, *4.0 Adsorbable Suture*, *3.0 Non-Adsorbable Suture*. Bahan yang digunakan untuk perlakuan pada hewan coba adalah omeprazole, ekstrak kunyit dengan merk Now Food Curcumin[®] dengan kandungan kurkuminoid per kapsul sebesar 635 mg (95%), madu hitam yang diproduksi oleh Eco Green Park Kota Batu dan akuades. Bahan yang digunakan untuk pengambilan sampel darah adalah isofluran. Bahan yang digunakan untuk pengambilan sampel organ dan pembuatan preparat histopatologi adalah formalin, xylol, etanol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95% dan absolut), alkohol asam, ewit, entelan, parafin, pewarna *Hematoxylin Eosin*.

4.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode *experimental* dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dimana hewan coba dikelompokkan menjadi

lima kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3, dan kelompok perlakuan 4 yang dijelaskan pada **Tabel 4.1**.

Tabel 4.1 Rancangan Penelitian.

Kelompok	Perlakuan
Kelompok Kontrol (K)	Tikus dengan gastrotomi yang mendapatkan pakan dan minum setiap hari, tanpa perlakuan.
Kelompok Perlakuan 1 (P1)	Tikus dengan gastrotomi yang mendapatkan pakan dan minum setiap hari, diberikan omeprazole dosis 20 mg/kg BB per hari dengan konsentrasi 5 mg/ml dan volume pemberian 1 ml selama 10 hari.
Kelompok Perlakuan 2 (P2)	Tikus dengan gastrotomi yang mendapatkan pakan dan minum setiap hari, diberikan kunyit 500 mg/kg BB per hari dengan konsentrasi 100 mg/ml dan volume pemberian 2 ml selama 10 hari.
Kelompok Perlakuan 3 (P3)	Tikus dengan gastrotomi yang mendapatkan pakan dan minum setiap hari, diberikan madu dosis 1 ml/tikus dengan BB 400 g per hari dengan konsentrasi 0,5 ml yang dengan volume pemberian 3 ml selama 10 hari.
Kelompok Perlakuan 4 (P4)	Tikus dengan gastrotomi yang mendapatkan pakan dan minum setiap hari, diberikan kunyit-madu dengan perbandingan kunyit dan madu sebesar 1:1 (1 ml : 1 ml) per hari dengan volume pemberian 2 ml selama 10 hari.

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus galur *Sprague-Dawley* berjenis kelamin jantan berumur 3 bulan dengan BB 400 g yang diperoleh dari Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta telah mendapatkan surat keterangan laik etik yang terlampir pada **Lampiran 2** yang didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya.

4.4 Penetapan Sampel Penelitian

Penetapan sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus Federer (Hasanah, 2015) :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah ulangan yang diperlukan

Nilai (n) menunjukkan hasil 4,75 yang menandakan bahwa jumlah hewan coba yang diperlukan dalam lima kelompok perlakuan adalah paling sedikit 4 ekor dalam setiap kelompoknya, sehingga jumlah hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor.

4.5 Variabel Penelitian

Variabel bebas : Omeprazole, madu, kunyit, dan kombinasi kunyit madu

Variabel terikat : Kadar SGPT dan SGOT dalam serum darah dan gambaran histopatologi organ hepar tikus

Variabel kontrol : Dosis, tikus galur *Sprague-Dawley*, pakan, dan minum

4.6 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian yang dilaksanakan terdiri dari aklimatisasi hewan coba, pembedahan gastrotomi, pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu, pengambilan serum darah, koleksi serum darah, eutanasia hewan coba, pengambilan sampel organ, pemeriksaan fungsi hepar SGPT dan SGOT, pembuatan preparat histopatologi, pemeriksaan hasil fungsi hepar SGPT dan SGOT, pemeriksaan preparat histopatologi serta analisis data. Sistematis pelaksanaan penelitian dapat terlihat pada skema operasional yang terlampir pada **Lampiran 1**.

4.6.1 Aklimatisasi Hewan Coba

Aklimatisasi hewan coba merupakan suatu proses adaptasi hewan coba terhadap lingkungan pemeliharaan. Hewan coba diaklimatisasi pada kandang plastik berbentuk kotak dengan ukuran 30 x 50 x 20 cm yang diberi sekam sebagai alas serta diberi penutup berupa kawat, juga diberikan pakan dan minum setiap hari selama 1 minggu. Tahap ini dilakukan di Kandang Hewan Coba FKH UB.

4.6.2 Pembedahan Gastrotomi

Tahap pembedahan gastrotomi dilakukan di Laboratorium Bedah RSHP UB. Hewan coba dipuasakan selama 6 - 8 jam sebelum dilakukan pembedahan gastrotomi, kemudian hewan coba diberikan kombinasi anestesi yang terdiri dari Ketamine dosis 50 mg/kg BB dan Xylazine dosis 2 mg/kg BB dengan perhitungan yang dijelaskan pada **Lampiran 3**. Hewan coba yang sudah dalam pengaruh anestesi kemudian direbahkan secara dorsal diatas meja operasi yang

sudah diberi *underpad* sebagai alas, kemudian area abdomen dicukur menggunakan alat pencukur rambut atau *hair clipper*, setelah itu area abdomen disterilkan menggunakan alkohol 70% dan povidone iodine 0%. Pembedahan dimulai dengan insisi pada abdomen, diawali dari kulit, subkutan, dan linea alba, kemudian dieksplorasi organ lambung, diletakkan kassa steril yang sudah dibasahi dengan larutan NaCl 0,9% pada sekeliling lambung, dilakukan insisi bagian korpus lambung pada bagian antara kurvatura mayor dan kurvatura minor menggunakan *scalpel*. Insisi dimulai dari lapisan terluar lambung, yaitu serosa, kemudian diperlebar menggunakan gunting pada lapisan muskularis, submukosa, dan mukosa dengan panjang insisi sebesar 1 – 2 cm hingga terlihat lumen lambung. Sebelum insisi ditutup, lumen lambung diberikan larutan NaCl 0,9% kemudian lapisan mukosa dan submukosa ditutup menggunakan 5.0 *Adsorbable Suture* dengan tipe jahitan *Simple continuous suture pattern* dilanjutkan penutupan lapisan muskularis dan serosa menggunakan 5.0 *Adsorbable Suture* dengan tipe jahitan *Lambert suture pattern*. Sebelum insisi ditutup, peritoneum dibersihkan dengan diberikan larutan NaCl 0,9%. Insisi pada bagian linea alba dan bagian kulit ditutup menggunakan 3.0 *Non-Adsorbable Suture* dengan tipe jahitan *Simple interrupted suture pattern*. Hewan coba diletakkan kembali ke kandang dan diberikan perawatan pasca pembedahan.

4.6.3 Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu

Terapi pasca gastrotomi yang diberikan pada kelompok perlakuan adalah omeprazole, madu, kunyit, dan kombinasi kunyit madu diberikan peroral

dengan bantuan sonde. Dosis omeprazole yang diberikan sebesar 20 mg/kg BB per hari dengan konsentrasi 5 mg/ml dan volume pemberian 1 ml selama 10 hari pada kelompok perlakuan 1 dengan perhitungan yang dijelaskan pada **Lampiran 4**, dosis kunyit yang diberikan sebesar 500 mg/kg BB per hari dengan konsentrasi 100 mg/ml dan volume pemberian 2 ml selama 10 hari pada kelompok perlakuan 2 dengan perhitungan yang dijelaskan pada **Lampiran 5**, dosis madu diberikan sebesar 1 ml/tikus per hari dengan konsentrasi 0,5 ml dan volume pemberian 3 ml selama 10 hari pada kelompok perlakuan 3 dengan perhitungan yang dijelaskan pada **Lampiran 6**, serta dosis kunyit madu diberikan larutan kunyit dan madu dengan perbandingan 1:1 (1 ml : 1 ml) per hari dengan volume pemberian 2 ml dengan perhitungan yang dijelaskan pada **Lampiran 7** selama 10 hari pada kelompok perlakuan 4. Tahap ini dilakukan di Kandang Hewan Coba FKH UB.

4.6.4 Pengambilan Sampel Serum Darah

Pengambilan sampel serum darah dimulai setelah hewan coba diberikan anestesi inhalasi isofluran selama beberapa menit kemudian darah diambil secara *intracardiac* menggunakan spuit 3 ml, selanjutnya sampel diletakkan dalam tabung *vacutainer* dengan tutup berwarna merah tanpa antikoagulan untuk mengoleksi serum. Tahap ini dilakukan di Laboratorium Bedah RSHP UB.

4.6.5 Koleksi Serum Darah

Serum darah dikoleksi dengan bantuan alat sentrifugator dengan prinsip sedimentasi, dimana percepatan sentripetal dimanfaatkan untuk dapat

memisahkan substansi dengan kepadatan lebih besar atau endapan dan lebih kecil berupa cairan supernatan (Hawa dkk, 2019), dimana tabung *vacutainer* berwarna merah diletakkan pada alat tersebut kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 5000 rpm selama 10 menit lalu serum diletakkan pada tabung *Eppendorf* menggunakan spuit 1 ml dan diberi identitas. Serum disimpan dalam lemari beku pada suhu -4°C sebelum dilakukan analisis. Tahap ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Veteriner RSHP UB.

4.6.6 Eutanasia Hewan Coba

Eutanasia hewan coba dilakukan pada hari ke-10 pasca perlakuan. Metode eutanasia dilakukan harus dengan mempertimbangkan kondisi hewan coba, eutanasia harus dilakukan secara aman dan dapat dipastikan langsung menyebabkan hilangnya kesadaran pada hewan coba secara cepat (Hubrecht and Kirkwood, 2010). Metode eutanasia yang digunakan dalam penelitian ini adalah dekapitasi. Metode ini dimulai setelah pengambilan darah dilakukan, metode eutanasia dilakukan dengan pemenggalan bagian kepala menggunakan *scalpel*. Tahap ini dilakukan di Laboratorium Bedah RSHP UB.

4.6.7 Pengambilan Sampel Organ

Organ hepar dikoleksi dengan cara memotong bagian diafragma dan jaringan sekitarnya secara perlahan agar tidak terjadi kerusakan pada organ, kemudian disimpan dalam pot organ berisikan formalin 10%. Tahap ini dilakukan di Laboratorium Bedah RSHP UB.

4.6.8 Pemeriksaan Fungsi Hepar SGPT dan SGOT

Pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT dilakukan menggunakan alat *Biochemical Analyzer* Horiba Pentra c400[®]. Pemeriksaan kadar enzim tersebut dilakukan dengan prinsip spektrofotometri, dimana apabila cahaya monokromatik melalui suatu media (larutan), maka sebagian cahaya tersebut diserap, sebagian dipantulkan, dan sebagian lagi dipancarkan (Yanlinastuti dan Fatimah, 2016). Nilai absorbansi dari cahaya yang diserap berbanding lurus dengan konsentrasi larutan dalam media, kemudian nilai tersebut akan tampak pada alat. Tahap ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik FK UB.

4.6.9 Pembuatan Preparat Histopatologi

Tahap ini dilakukan di Laboratorium Histologi RSHP UB. Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Fiksasi

Sampel organ yang sudah dikoleksi diletakkan ke dalam pot organ berisi formalin 10% untuk dilakukan tahap fiksasi jaringan.

2. Pemotongan Sampel

Sampel yang sudah dikoleksi dipotong dengan ketebalan 1 cm kemudian diletakkan ke dalam kaset organ. Kaset diberikan label nomor sampel dan ditulis menggunakan pensil.

3. *Processing* dan *Embedding*

Sampel yang dimasukkan ke dalam kaset organ, kemudian dilakukan tahapan *tissue processor* dengan waktu yang ditunjukkan pada **Tabel 4.2** dibawah ini.

Tabel 4.2 Prosedur *Tissue Processor* dan Waktu Setiap Tahap.

No.	Tahap	Larutan	Waktu
1.	Dehidrasi	Ethanol 70%	60 menit
2.	Dehidrasi	Ethanol 85%	60 menit
3.	Dehidrasi	Ethanol 95%	60 menit
4.	Dehidrasi	Ethanol 100%	60 menit
5.	Dehidrasi	Ethanol 100%	60 menit
6.	Dehidrasi	Ethanol 100%	60 menit
7.	<i>Clearing</i>	Xylol	5 menit
8.	<i>Clearing</i>	Xylol	5 menit
9.	<i>Clearing</i>	Xylol	10 menit
10.	Infiltrasi	Parafin	60 menit
11.	Infiltrasi	Parafin	60 menit
12.	Infiltrasi	Parafin	60 menit

Kaset organ yang sudah dilakukan tahap *tissue processor* kemudian dilanjutkan dengan tahap *embedding* yaitu dengan cara menanamkan jaringan ke dalam parafin cair dan ditutup dengan kaset organ yang terdapat label kemudian dibiarkan dalam suhu ruangan agar membeku. Kaset organ tersebut diletakkan dalam *freezer* selama 5 menit kemudian dipindahkan dalam kulkas.

4. Pematangan dengan *Microtome*

Blok jaringan yang dipotong menggunakan *microtome* akan menghasilkan potongan tipis yang diletakkan pada *waterbath* dengan suhu $\pm 40^{\circ}\text{C}$ kemudian diletakkan pada *object glass* dengan diberi perekat ewit yang sudah diberi label nomor spesimen. *Object glass* kemudian diposisikan dalam keadaan berdiri.

5. *Staining*

Object glass yang terdapat potongan organ kemudian dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxylin Eosin*, dengan tahapan dan

waktu yang ditentukan sebagai ditunjukkan pada **Tabel 4.3** dibawah ini.

Tabel 4.3 Prosedur *Staining* dan Waktu Setiap Tahap.

No.	Larutan	Waktu
<i>Deparafinisasi</i>		
1.	Xylol I	20 menit
2.	Xylol II	20 menit
3.	Xylol III	20 menit
<i>Rehidrasi</i>		
4.	Ethanol 100%	5 menit
5.	Ethanol 100%	5 menit
6.	Ethanol 100%	5 menit
7.	Ethanol 95%	5 menit
8.	Ethanol 80%	5 menit
9.	Ethanol 70%	5 menit
10.	<i>Hematoxylin</i>	15 menit
11.	Alkohol Asam	4 kali celup
12.	Air mengalir	20 menit
13.	<i>Eosin</i>	10 menit
<i>Dehidrasi</i>		
14.	Ethanol 70%	4 kali celup
15.	Ethanol 80%	4 kali celup
16.	Ethanol 95%	4 kali celup
17.	Ethanol 100%	4 kali celup
18.	Ethanol 100%	4 kali celup
19.	Ethanol 100%	4 kali celup
<i>Clearing</i>		
20.	Xylol I	20 menit
21.	Xylol II	20 menit
22.	Xylol III	20 menit

6. *Mounting*

Setelah tahap *staining* selesai dilakukan selanjutnya dilakukan tahap *mounting* dimana jaringan yang sudah diwarnai ditutup dengan *cover glass* menggunakan bantuan entelan, selanjutnya ditunggu hingga

entelan mengering dan menutupi seluruh permukaan jaringan. Preparat kemudian disimpan dalam suhu ruang.

4.6.10 Pemeriksaan Hasil Fungsi Hepar SGPT dan SGOT

Pemeriksaan hasil fungsi hepar SGPT dan SGOT dilakukan dengan cara membandingkan hasil dengan referensi normal kadar SGPT dan SGOT pada tikus galur *Sprague-Dawley* yang tertera pada **Tabel 4.4**.

Tabel 4.4 Referensi Normal Kadar SGPT dan SGOT.

Parameter	Referensi
SGPT	24-53 IU/L
SGOT	77-157 IU/L

Sumber : Suckow *et al.* (2006)

4.6.11 Pemeriksaan Preparat Histopatologi

Pemeriksaan preparat histopatologi dianalisis dengan melihat perubahan sel hepatosit organ hepar tikus galur *Sprague-Dawley* secara kualitatif menggunakan alat mikroskop cahaya pada perbesaran 400 kali dalam lima lapang pandang dengan pola pada keempat sudut dan bagian tengah dengan bantuan perangkat lunak *Optilab Viewer*. Setiap satu lapang pandang dilakukan pemberian nomor pada sel hepatosit yang terlihat menggunakan perangkat lunak *ImageJ*, kemudian dilakukan pemilihan 20 sel hepatosit secara acak menggunakan fitur *Random Number Generation* pada perangkat lunak *Microsoft Excel*, kemudian dilihat secara deskriptif berdasarkan nilai perubahan sel hepatosit disesuaikan dengan skoring menggunakan *Histopathology Scoring* Manja Roenigk yang mengikuti sitasi Sativani (2010) yang ditunjukkan pada **Tabel 4.5**, kemudian kerusakan sel hepatosit yang

tampak dikalikan dengan nilai skoring dan dilanjutkan perhitungan rata-rata kerusakan sel hepar tikus pada setiap kelompok.

Tabel 4.5 Tingkat Kerusakan Sel Hepatosit Model Modifikasi *Histopathology Scoring* Manja Roenigk.

Nilai	Tingkat Perubahan
1	Normal
2	Degenerasi parenkimatosa
3	Degenerasi hidropik
4	Nekrosis

Sumber : Satiavani (2010)

Keterangan :

- (1) Sel hepatosit normal, nukleus terdapat pada bagian tengah sitoplasma dan sitoplasma berwarna merah muda homogen.
- (2) Sel hepatosit mengalami degenerasi parenkimatosa dimana terlihat adanya pembengkakan sel dan munculnya granul-granul dalam sitoplasma akibat akumulasi cairan di dalam sel.
- (3) Sel hepatosit mengalami degenerasi hidropik yang dimana terlihat adanya pembengkakan pada sel hepar, sitoplasma mengalami vakuolisasi, dan pembengkakan pada mitokondria.
- (4) Sel hepatosit mengalami nekrosis ditandai dengan karyopiknosis, dimana nukleus padat dan mengalami penyusutan, karyoreksis, dimana nukleus lisis hingga tampak tersusun oleh beberapa fragmen dan melepaskan kandungan dalamnya atau juga karyolisis, dimana inti sel mengalami lisis sehingga kromatin penyusunnya hilang, pembengkakan organel, pecahnya membran sel dan pelepasan sitoplasma ke ruang ekstraseluler.

4.6.12 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) secara kuantitatif pada kadar SGPT dan SGOT, dimulai dari uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* (p value/Sig. > 0,05) dan uji homogenitas dengan uji *Levene* (p value/Sig \geq 0,05), kemudian dilanjutkan menggunakan uji *Kruskal Wallis* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) apabila terdapat perbedaan yang signifikan, kemudian dilanjutkan dengan uji *Independent-samples Kruskal Wallis* untuk mengetahui perbedaan yang nyata antar kelompok.

Analisis data gambaran histopatologi hepar dilakukan secara kuantitatif menggunakan rata-rata kerusakan sel hepatosit antar kelompok yang dilakukan dengan perangkat lunak SPSS, dimulai dari uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan uji *Levene*, kemudian dianalisis dengan uji *One-Way ANOVA (Analysis of Variance)* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN

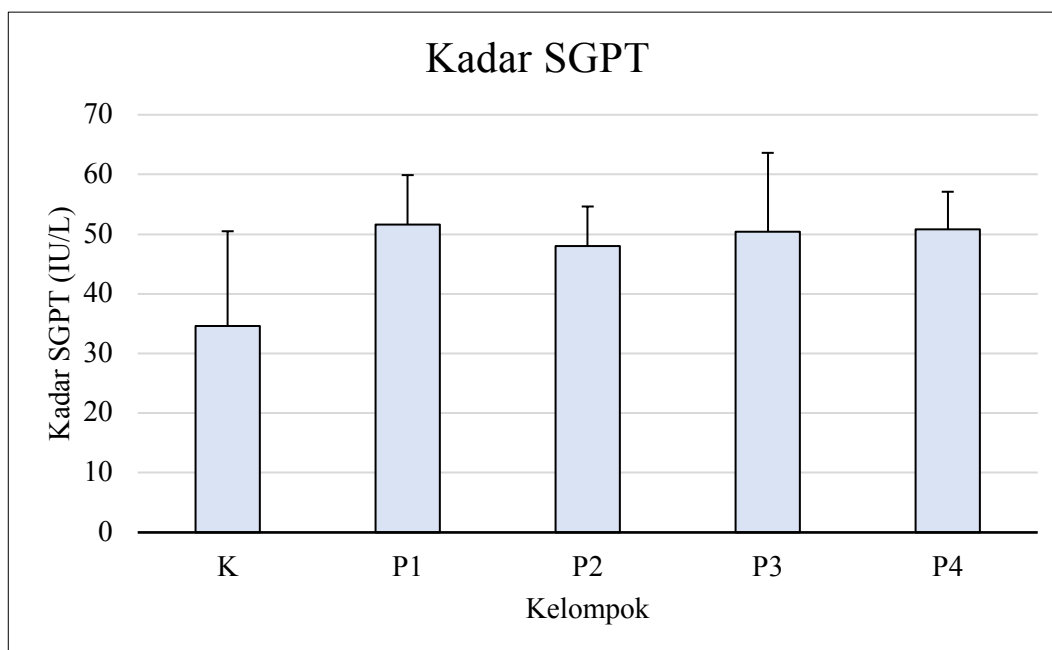
5.1 Pengaruh Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Terhadap Kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) Tikus pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) atau *Alanine Aminotransferase* (ALT) merupakan enzim yang terdistribusi dalam jumlah paling tinggi pada organ hepar yang terletak di sitosol sel hepatosit dibandingkan dengan organ lain seperti ginjal, jantung, dan otot (Dooley *and* Sherlock, 2011). Oleh sebab itu, enzim ini merupakan indikator yang spesifik untuk mengevaluasi kerusakan hepatoseluler dibandingkan dengan SGOT (Gad, 2007). Enzim SGPT umum digunakan pada tikus, anjing, dan kucing untuk mengevaluasi kerusakan hepatoseluler, namun tidak spesifik pada ruminan dan kuda (Barger *and* MacNeill, 2015; Boone *et al.*, 2005).

Enzim SGPT dalam kondisi normal lebih banyak terkonsentrasi dalam hepar, jika kerusakan membran hepatoseluler terjadi enzim tersebut akan keluar ke ekstraseluler dan terakumulasi dalam serum darah (Sukohar dkk., 2019; Woreta *and* Alqahtani, 2014). Peningkatan kadar SGPT umumnya mengindikasikan adanya penurunan fungsi hepar akibat kerusakan sel, sehingga dilakukan pemeriksaan kadar enzim tersebut pada kelima kelompok yang terdiri dari kelompok K, P1, P2, P3, dan P4. Hasil perhitungan rata-rata kadar SGPT terlampir pada **Lampiran 8.1** serta perhitungan presentase peningkatan kadar SGPT terlihat pada **Lampiran 8.2** yang disajikan pada **Tabel 5.1**.

Tabel 5.1 Hasil Perhitungan Rata-rata Pemeriksaan Kadar SGPT.

Kelompok	Kadar SGPT (IU/L) Mean \pm SD	Peningkatan Terhadap K (%)
K	34,6 \pm 15,88	-
P1	51,6 \pm 8,29	49,13
P2	48 \pm 6,63	38,72
P3	50,4 \pm 13,22	45,66
P4	50,8 \pm 6,30	46,82

**Gambar 5.1** Grafik Rata-rata Kadar SGPT.

Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata kadar SGPT pada **Tabel 5.1** dan tampilan grafik perbandingan rata-rata kadar SGPT setiap kelompok hewan coba pada **Gambar 5.1**, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rata-rata kadar SGPT pada kelompok P1 (51 IU/L), P2 (48 IU/L), P3 (50,4 IU/L), dan P4 (50,8 IU/L) terhadap kelompok K (34,6 IU/L), berturut-turut sebesar 49,13%, 38,72%, 45,66%, dan 46,82%. Peningkatan kadar SGPT umumnya mengindikasikan terjadi penurunan fungsi hepar (Swapna *et al.*, 2018). Peningkatan enzim tersebut pada

keempat kelompok tergolong normal sesuai dengan Suckow *et al.* (2006) yang menyatakan bahwa referensi normal kadar SGPT pada tikus sebesar 24-53 IU/L. Peningkatan kadar SGPT dapat terjadi pada beberapa kondisi, seperti adanya inflamasi dan penggunaan obat-obatan (Barger *and* MacNeill, 2015). Selain itu, peningkatan kadar SGPT juga dapat karena adanya faktor ekstrahepatik, seperti adanya kerusakan pada otot (Boone *et al.*, 2005).

Penggunaan obat-obatan menyebabkan peningkatan kerja hepar dalam memetabolisme obat tersebut. Hepar bekerja dalam metabolisme obat dengan tujuan untuk membuat obat yang semula bersifat lipofilik menjadi hidrofilik agar dapat tereliminasi keluar tubuh melalui proses biotransformasi dengan bantuan berbagai enzim. Biotransformasi terdiri atas dua fase, yaitu fase I prekonjugasi (oksidasi, reduksi, hidrolisis) dan fase II konjugasi (Waller *and* Sampson, 2014). Fase I akan menghasilkan metabolit obat yang inaktif atau substrat yang akan digunakan pada fase II, kemudian pada fase II terjadi konjugasi antara metabolit obat dengan senyawa endogen yang bertujuan membuat metabolit obat bersifat lebih hidrofilik, sehingga obat dapat dilanjutkan pada proses detoksifikasi (Klaassen, 2008). Proses biotransformasi dapat menghasilkan produk sampingan berupa oksidan reaktif atau radikal bebas, seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan hidroksil (Banerjee *and* Ghosh, 2016).

Pemberian omeprazole dengan dosis 20 mg/kg BB per hari selama 10 hari pada kelompok P1 menunjukkan peningkatan kadar SGPT yang paling tinggi terhadap kelompok K dibandingkan dengan kelompok lain, hal ini sejalan dengan penelitian Jassim *and* Nasser (2018), dimana penggunaan omeprazole dalam waktu yang lama

berbanding lurus dengan peningkatan enzim tersebut. Omeprazole merupakan obat golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPIs) yang dimetabolisme organ hepar melalui proses biotransformasi pada fase I oleh *Cytochrome P450* (CYP450) yang mengkonversi omeprazole menjadi *hydroxyomeprazole* (Liau dan Muliaty, 2014; Nazir *et al.*, 2013). Fase II terjadi konjugasi antara *hydroxyomeprazole* dan glutation (Zhong *et al.*, 2010).

Pemberian kunyit dengan dosis 500 mg/kg BB per hari selama 10 hari pada kelompok P2 menunjukkan peningkatan kadar SGPT yang paling rendah terhadap kelompok K dibandingkan dengan kelompok lain. Peningkatan kadar SGPT yang tampak, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kresnadipayana dkk. (2019), dimana penggunaan kunyit dengan dosis bertingkat berbanding lurus dengan peningkatan enzim tersebut, tetapi masih dalam kadar normal. Kunyit dimetabolisme oleh hepar menjadi *tetrahydrocurcumin*, kemudian akan berkonjugasi dengan glukoronat dan sulfat (Cas and Ghidoni, 2019).

Kunyit memiliki kandungan senyawa golongan *diphenylheptanoid* salah satunya adalah kurkumin (Hewlings and Kalman, 2017). Senyawa golongan tersebut diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada hepar sesuai dengan penelitian yang dilakukan Balaji and Chempakam (2010), dimana kerusakan tersebut bergantung pada dosis yang diberikan, penggunaan kunyit dengan dosis yang tinggi dan semakin lama waktu pemberian dapat menyebabkan toksisitas pada hepar. Senyawa tersebut diketahui dapat berikatan dengan CYP450 yang terdapat pada sel hepatosit yang berperan dalam proses biotransformasi pada organ hepar bergantung pada dosis yang diberikan (Faqi, 2017; Luber *et al.*, 2019). Hal tersebut

dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Sugiyama *et al.* (2006), dimana kurkumin yang merupakan salah satu senyawa yang termasuk golongan tersebut dapat meningkatkan inaktivasi CYP450 yang sudah diinduksi dengan toksisitas sehingga fungsi detoksifikasi melalui proses biotransformasi dapat terganggu, namun pada kondisi hepar yang normal, kurkumin tidak memengaruhi aktivitas dari CYP450.

Pemberian madu pada kelompok P3 dengan dosis 1 ml/tikus per hari selama 10 hari menyebabkan peningkatan kadar SGPT. Peningkatan kadar SGPT juga dapat terjadi dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti stress dan pakan yang dapat menyebabkan radikal bebas mengalami peningkatan dalam tubuh sehingga dapat memicu peningkatan enzim tersebut (Wahdaningsih dkk., 2011). Pemberian kombinasi kunyit madu dengan dosis 2 ml/tikus selama 10 hari pada kelompok P4 memiliki peningkatan kadar SGPT yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok P2 dan P3 yang juga diberikan terapi herbal. Kunyit dan madu mengandung senyawa polifenol, yaitu flavonoid (Mushtaq *et al.*, 2019; Stanway, 2013). Flavonoid merupakan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antioksidan dengan cara menyumbangkan satu atom hidrogen pada radikal bebas, sehingga membentuk radikal yang stabil (Roosdiana dkk., 2019). Aktivitas antioksidan pada senyawa flavonoid yang dapat menghambat terjadinya kerusakan hepar akibat proses biotransformasi, sehingga peningkatan kadar SGPT masih dalam referensi normal (Kresnadipayana dkk., 2019).

Proses biotransformasi terjadi untuk mengeliminasi metabolit obat yang sudah tidak digunakan oleh tubuh, tetapi pada proses ini dapat menghasilkan produk

sampingan yang dapat bersifat oksidan reaktif atau radikal bebas (Banerjee and Ghosh, 2016). Stress oksidatif merupakan suatu kondisi dimana terjadi ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh (Hasan *et al.*, 2017). Paparan senyawa kimia secara terus-menerus dapat menghasilkan radikal bebas, jika radikal bebas dihasilkan dalam jumlah berlebihan maka dapat menginduksi terjadinya kerusakan sel hepatosit (Kresnadipayana dkk., 2019). Akumulasi radikal bebas yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel, sehingga menyebabkan keluarnya enzim SGPT yang terdapat pada sitosol sel hepatosit ke ekstraseluler dan terakumulasi dalam serum darah (Wang *et al.*, 2020). Enzim SGPT merupakan enzim yang spesifik dalam mengevaluasi kerusakan hepatoseluler pada organ hepar (Metón *et al.*, 2015). Peningkatan kadar SGPT umumnya mengindikasikan adanya kerusakan pada organ hepar, tetapi peningkatan yang tidak lebih dari tiga kali dari nilai normal menandakan bahwa tidak adanya kerusakan organ hepar yang signifikan (Navarro and Senior, 2006).

Pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu terhadap kadar SGPT dapat diperiksa dengan melakukan uji statistika untuk mengetahui perbedaan signifikan antara kelompok K, P1, P2, P3, dan P4. Berdasarkan hasil uji homogenitas dengan uji *Levene* yang ditunjukkan pada **Lampiran 8.3** menunjukkan bahwa terdapat data yang tidak homogen yang terlihat pada nilai p (p value/Sig. < 0,05). Oleh sebab itu, analisis data yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis*, yang merupakan uji statistika untuk data non-parametrik yaitu data yang tidak terdistribusi normal atau tidak homogen (Jayadiputra dan

Kuntardjo, 2013). Hasil uji *Kruskal Wallis* Kadar SGPT ditunjukkan pada **Tabel 5.2**.

Tabel 5.2 Hasil Uji *Kruskal Wallis* Kadar SGPT.

Uji <i>Kruskal Wallis</i> Kadar SGPT	
Chi-Square	4,555
df	4
Asymp. Sig.	0,336

Keterangan : Nilai p (*p-value*) ditunjukkan dalam nilai Asymp. Sig. Perbedaan signifikan ditunjukkan jika nilai Asymp. Sig. < 0,05.

Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai Asymp. Sig. 0,336 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan antara pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu terhadap kadar SGPT. Perbedaan tidak signifikan dapat terjadi karena waktu pemberian terapi selama 10 hari yang tergolong singkat, dimana menurut Wahyuningsih dkk. (2016), aktivitas enzim dapat berpengaruh jika pemberian terapi dalam jangka panjang lebih dari 3 bulan. Selain itu, kondisi stress juga berpengaruh dalam aktivitas enzim tersebut.

5.2 Pengaruh Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Terhadap Kadar *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) Tikus pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi

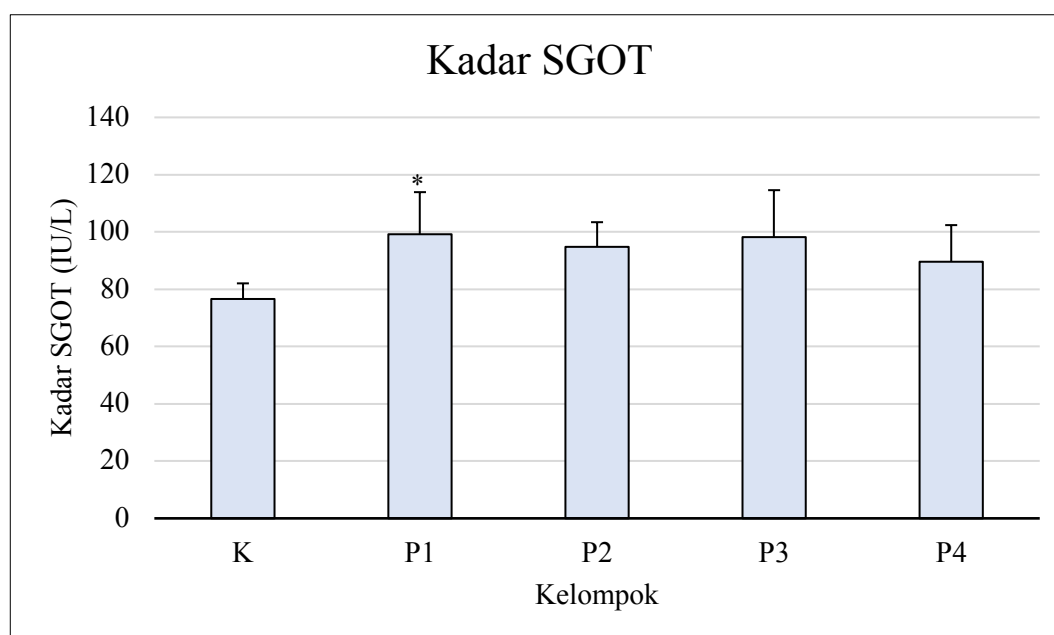
Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) atau *Aspartate Aminotransferase* (AST) merupakan enzim yang digunakan sebagai indikator untuk mengetahui fungsi hepar tetapi kurang spesifik untuk mengetahui gangguan pada hepar karena distribusi enzim ini selain pada hepar juga terdapat pada sel otot dengan konsentrasi yang tinggi (Mahtab *and* Rahman, 2009; Thrall *et al.*, 2012). Kerusakan sel mengakibatkan keluarnya enzim SGOT dari mitokondria dan sitosol,

kemudian terakumulasi dalam serum darah (McGill, 2016). Selain enzim SGPT, enzim SGOT juga merupakan penanda kerusakan hepatoseluler yang sensitif pada tikus dan anjing (Boone *et al.*, 2005). Enzim SGOT lebih spesifik sebagai penanda kerusakan hati pada ruminan dan kuda dibandingkan dengan enzim SGPT (Barger *and* MacNeill, 2015). Penurunan fungsi hepar juga dapat ditandai dengan peningkatan kadar SGOT, sehingga dilakukan pemeriksaan enzim tersebut pada kelima kelompok dan didapatkan nilai rata-rata yang disajikan pada **Tabel 5.3**.

Tabel 5.3 Hasil Perhitungan Rata-rata Kadar SGOT.

Kelompok	Kadar SGOT (IU/L) Mean \pm SD	Peningkatan Terhadap K (%)
K	76,6 \pm 5,45 ^a	-
P1	99,2 \pm 14,7 ^b	29,5
P2	94,8 \pm 8,61 ^{ab}	23,75
P3	98,2 \pm 16,39 ^{ab}	28,19
P4	89,6 \pm 12,79 ^{ab}	16,97

Keterangan : Perbedaan signifikan ditunjukkan oleh adanya perbedaan notasi dimana nilai $p < 0,05$.



Gambar 5.2 Grafik Rata-rata Kadar SGOT. Keterangan : Tanda bintang (*) menunjukkan perbedaan nyata terhadap kelompok K.

Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai Asymp. Sig. $< 0,05$ yang dapat terlihat pada **Lampiran 9.3**, hal ini menandakan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara kelompok K, P1, P2, P3, dan P4 terhadap kadar SGOT. Hasil uji lanjutan menggunakan uji *Independent-Samples Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa terjadi perbedaan nyata antara kelompok K dan kelompok P1 yang dapat terlihat pada **Lampiran 9.3**, yang disajikan dalam **Tabel 5.3** berupa perbedaan notasi dan tanda bintang pada **Gambar 5.2**, sedangkan antara kelompok perlakuan terapi tidak terdapat perbedaan nyata. Berdasarkan hasil analisis data rata-rata kadar SGOT yang terlihat pada **Tabel 5.3** dan tampilan grafik perbandingan rata-rata kadar SGOT antar kelompok pada **Gambar 5.2**, menunjukkan peningkatan rata-rata kadar SGOT pada kelompok P1 (99,2 IU/L), P2 (94,8 IU/L), P3 (98,2 IU/L), dan P4 (89,6 IU/L) terhadap kelompok K (76,6 IU/L), berturut-turut sebesar 29,5%, 23,75%, 28,19%, dan 16,97%. Keempat kelompok terapi menunjukkan adanya peningkatan kadar SGOT, namun tidak terdapat perbedaan signifikan.

Peningkatan rata-rata kadar SGOT pada keempat kelompok tersebut masih tergolong normal sesuai dengan Suckow *et al.* (2006) yang menyatakan referensi normal kadar SGOT pada tikus sebesar 77-157 IU/L, sedangkan kelompok K memiliki rata-rata kadar SGOT yang paling rendah dan berada dibawah referensi normal dibandingkan dengan kelompok lain. Menurut Knoll *et al.* (2009), penurunan enzim pada kelompok K yang masih mendekati referensi normal tidak mengindikasikan adanya kondisi patologi, karena kerusakan organ hepar umumnya hanya tampak peningkatan kadar SGOT melebihi referensi normal. Peningkatan kadar SGOT dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti operasi, penggunaan obat-

obatan, dan aktivitas, namun peningkatan kadar SGOT tidak dapat menunjukkan bahwa terjadi kerusakan hanya pada hepar karena distribusi enzim ini menyebar di berbagai organ selain hepar seperti jantung, otot, pankreas, dan ginjal (Huang *et al.*, 2006; Reza dan Rachmawati, 2017).

Perbedaan yang signifikan terjadi pada kelompok P1 terhadap kelompok K, hal ini menunjukkan bahwa penggunaan omeprazole dengan dosis 20 mg/kg BB per hari selama 10 hari dapat memberikan pengaruh terhadap kadar SGOT tetapi tidak menunjukkan adanya kerusakan hepatoseluler yang parah karena kadar SGOT masih dalam referensi normal (Maharani dkk., 2015). Peningkatan kadar SGOT pada kelompok P1 terhadap kelompok K, merupakan peningkatan kadar yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lain, hal ini sejalan dengan penelitian Jassim *and* Nasser (2018), dimana penggunaan omeprazole dalam waktu yang semakin lama dapat menyebabkan peningkatan enzim tersebut. Proses biotransformasi pada organ hepar terjadi dengan bantuan CYP450 yang mengkonversi omeprazole menjadi *hydroxyomeprazole*, kemudian berkonjugasi dengan glutathion dan membentuk metabolit yang bersifat hidrofilik agar dapat diekskresikan ke luar tubuh (Klaassen, 2008; Liau *and* Muliaty, 2014; Nazir *et al.*, 2013).

Pemberian kunyit dengan dosis 500 mg/kg BB per hari selama 10 hari pada kelompok P2 dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT. Hal ini sesuai dengan penelitian Kresnadipayana dkk. (2019), dimana penggunaan kunyit dengan dosis bertingkat berbanding lurus dengan peningkatan enzim tersebut, tetapi masih dalam kadar normal. Kunyit dimetabolisme oleh hepar menjadi *tetrahydrocurcumin*,

kemudian akan berkonjugasi dengan glukoronat dan sulfat, kemudian diekskresikan ke luar tubuh (Cas *and* Ghidoni, 2019).

Menurut penelitian yang dilakukan Balaji *and* Chempakam (2010), kunyit memiliki senyawa golongan *diphenylheptanoid* yang dapat menyebabkan kerusakan hepar yang bergantung pada dosis yang diberikan, dimana semakin tinggi dosis dan semakin lama waktu pemberian dapat menyebabkan toksisitas pada hepar. Menurut Luber *et al.* (2019), senyawa tersebut diketahui dapat berikatan dengan CYP450 yang terdapat pada sel hepatosit yang memiliki peran dalam proses biotransformasi pada organ hepar bergantung pada dosis yang diberikan. Hal tersebut dibuktikan dalam penelitian yang dilakukan oleh Sugiyama *et al.* (2006), dimana kurkumin yang merupakan salah satu senyawa yang termasuk golongan tersebut dapat meningkatkan inaktivasi CYP450 yang sudah diinduksi dengan toksisitas sehingga fungsi detoksifikasi melalui proses biotransformasi dapat terganggu, tetapi kurkumin tidak memengaruhi aktivitas CYP450 dalam kondisi hepar yang normal.

Pemberian madu pada kelompok P3 dengan dosis 1 ml/tikus per hari selama 10 hari menyebabkan peningkatan kadar SGOT yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P2 dan P4 yang juga diberikan perlakuan terapi herbal, hal ini juga dapat dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti stress dan pakan yang dapat menyebabkan radikal bebas mengalami peningkatan dalam tubuh sehingga dapat memicu peningkatan enzim tersebut (Wahdaningsih dkk., 2011). Pemberian kombinasi kunyit madu dengan dosis 2 ml/tikus selama 10 hari pada kelompok P4 memiliki peningkatan kadar SGOT yang paling rendah terhadap kelompok K

dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya terhadap kelompok kontrol. Penggunaan kombinasi kunyit dan madu yang juga mengandung senyawa polifenol, yaitu flavonoid dapat membantu mencegah stress oksidatif melalui aktivitas antioksidan dengan cara mengikat radikal bebas yang dihasilkan dalam organ hepar, sehingga kadar SGOT masih dalam referensi normal (Kresnadipayana dkk., 2019; Stanway, 2013; Tanvir *et al.*, 2017; Treml and Šmejkal, 2016).

Menurut Kresnadipayana dkk. (2019), penggunaan senyawa kimia secara terus-menerus dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas yang merupakan produk sampingan dari proses biotransformasi dalam organ hepar, radikal bebas ini apabila berada dalam jumlah yang berlebihan maka dapat menyebabkan stress oksidatif, dimana dapat memengaruhi aktivitas enzim SGOT. Stress oksidatif yang diinduksi dari radikal bebas dapat mengakibatkan kerusakan sel hepatosit yang menyebabkan keluarnya komponen-komponen di dalam sel ke ekstraseluler, seperti enzim SGOT yang terdapat pada bagian sitosol dan mitokondria sel hepatosit kemudian keluar ke aliran darah dan terakumulasi di dalam serum darah (Sukohar dkk., 2019).

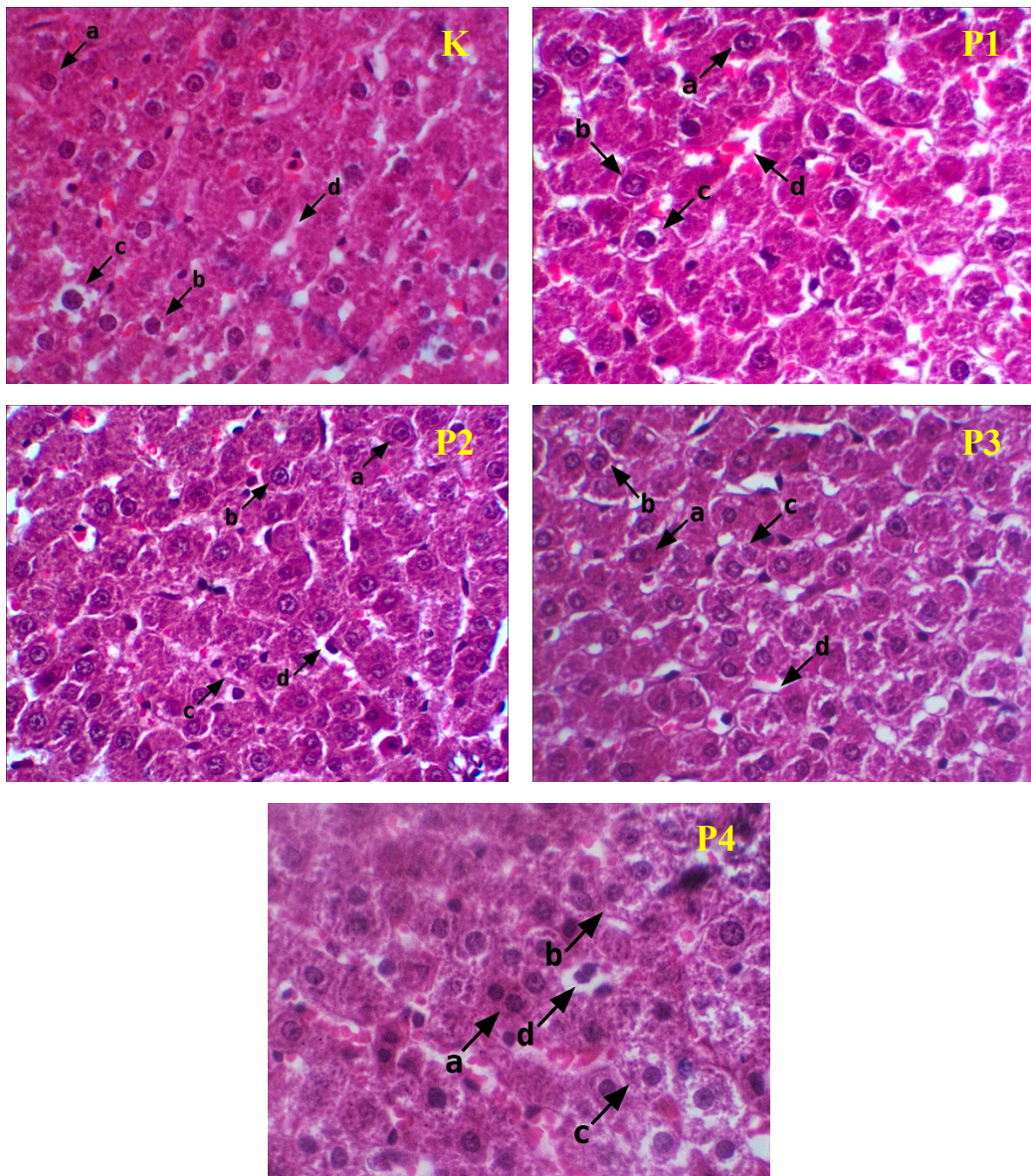
5.3 Pengaruh Pemberian Omeprazole, Kunyit, Madu, dan Kombinasi Kunyit Madu Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus pada Terapi Luka Lambung Pasca Gastrotomi

Hepar merupakan organ terbesar dalam rongga abdomen yang memiliki kendali dalam pusat regulasi yang meliputi produksi protein, homeostasis energi, pemrosesan nutrisi, dan detoksifikasi (Treuting *et al.*, 2012). Hepar merupakan organ utama yang berperan dalam proses metabolisme obat-obatan dan xenobiotik

(Almazroo *et al.*, 2017). Xenobiotik semula bersifat lipofilik akan diubah menjadi hidrofilik melalui proses biotransformasi yang terdiri dari fase I (oksidasi, reduksi, hidrolisis) dan fase II (konjugasi) (Faqi, 2017; Gu *and* Manautou, 2012; Njoku, 2014).

Proses metabolisme tersebut akan menghasilkan beberapa senyawa dalam organ hepar, sehingga memungkinkan terjadinya akumulasi zat-zat asing dan senyawa toksik yang dapat menginduksi kerusakan hepar (Abarghoei *et al.*, 2016). Evaluasi adanya kerusakan hepar dapat dilakukan dengan pemeriksaan terhadap kadar enzim aminotransferase, yaitu SGPT dan SGOT yang merupakan indikator sensitif terhadap kerusakan hepatoseluler, dimana enzim tersebut akan keluar ke ekstraseluler dan terakumulasi dalam serum apabila terjadi kerusakan sel (Mahtab *and* Rahman, 2009; Schiff *et al.*, 2011). Kerusakan hepatoseluler secara mikroskopis dapat terlihat dengan pengamatan histopatologi yang mungkin menunjukkan patogenesis perubahan sel akibat agen tertentu (Zhang *et al.*, 2013). Perubahan mikroskopis yang tampak dapat berupa inflamasi, degenerasi, dan nekrosis (Guicciardi *et al.*, 2013).

Pengamatan histopatologi organ hepar pada kelima kelompok yang terdiri dari kelompok K, P1, P2, P3, dan P4 dilakukan menggunakan mikroskop dengan bantuan perangkat lunak *Optilab Viewer* pada perbesaran 400x. Gambaran histopatologi organ hepar pada masing-masing kelompok hewan coba menunjukkan terdapat sel hepatosit normal, degenerasi parenkimatos, dan degenerasi hidropik. Nekrosis tidak ditemukan pada kelima kelompok. Gambaran histopatologi organ hepar pada kelima kelompok ditampilkan pada **Gambar 5.3**.



Gambar 5.3 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus pada Kelompok K, P1, P2, P3, P4, Pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, Perbesaran 400x. Keterangan : (a) hepatosit normal, (b) degenerasi parenkimatosa, (c) degenerasi hidropik, (d) sinusoid.

Kelima kelompok tersebut dilakukan perhitungan rata-rata kerusakan sel hepatosit, perhitungan presentase kerusakan sel hepatosit per skor, dan persentase peningkatan rata-rata kerusakan sel hepatosit yang terlampir berturut-turut pada **Lampiran 10.1**, **Lampiran 10.2**, dan **Lampiran 10.3** sesuai dengan skoring

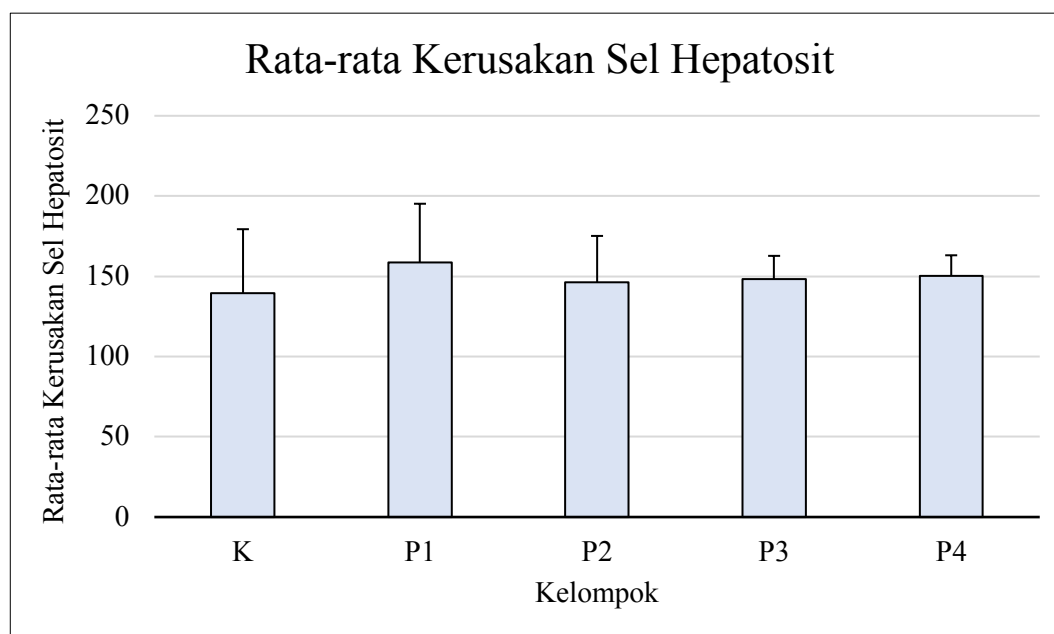
Histopathology Scoring Manja Roenigk yang mengikuti sitasi Sativani (2010) yang ditampilkan pada **Tabel 5.4** dan grafik perbandingan pada **Gambar 5.8**.

Tabel 5.4 Hasil Perhitungan Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit.

Kelompok	Kerusakan Sel Hepatosit (%)				Mean \pm SD	Peningkatan Terhadap K (%)
	1	2	3	4		
K	47,06	42,18	10,76	0,00	139,4 \pm 39,95	-
P1	33,80	43,13	23,08	0,00	158,6 \pm 36,61	13,77
P2	41,18	44,87	13,95	0,00	146,2 \pm 28,96	4,87
P3	40,22	43,99	15,79	0,00	148,2 \pm 14,54	6,31
P4	38,70	44,15	17,15	0,00	150,4 \pm 12,70	7,89

Keterangan :

- (1) Normal
- (2) Degenerasi Parenkimatosa
- (3) Degenerasi Hidropik
- (4) Nekrosis



Gambar 5.4 Grafik Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit.

Pengaruh pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu terhadap rata-rata kerusakan sel hepatosit dilakukan uji statistika untuk mengetahui perbedaan signifikan antara kelompok K, P1, P2, P3, dan P4. Uji statistika yang

digunakan adalah uji *One-Way* ANOVA (*Analysis of Variance*) yang merupakan uji statistik untuk data parametrik atau data yang homogen dan terdistribusi normal pada kelima kelompok yang dapat dilihat pada **Lampiran 10.3**. Hasil uji *One-Way* ANOVA terlihat pada **Tabel 5.5**.

Tabel 5.5 Hasil Uji *One-Way* ANOVA Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit.

Uji <i>One-Way</i> ANOVA Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit					
Sumber Keragaman	df	Jumlah Kuadrat (JK)	Kuadrat Tengah (KT)	F _{hitung}	Sig.
Perlakuan	4	968,960	242,240	0,292	0,880
Galat	20	16597,200	829,860		
Total	24	17566,160			

Keterangan : Nilai p (*p-value*) ditunjukkan dalam nilai Sig. Perbedaan signifikan ditunjukkan jika nilai Sig. < 0,05.

Hasil uji *One-Way* ANOVA menunjukkan nilai Sig. 0,880 ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan antara pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu terhadap rata-rata kerusakan sel hepatosit. Hal ini dapat terjadi karena hepar memiliki kemampuan regenerasi yang cepat terhadap kerusakan sel hepatosit, sehingga sel hepatosit yang abnormal dapat digantikan dengan sel hepatosit yang baru (Abdellatif and Shiha, 2017). Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata kerusakan sel hepatosit yang ditampilkan pada **Tabel 5.4** dan grafik perbandingan rata-rata kerusakan sel hepatosit antar kelompok pada **Gambar 5.8**, dapat diurutkan rata-rata kerusakan dari nilai terendah sampai dengan tertinggi, yaitu kelompok K (139,4), P2 (146,2), P3 (148,2), P4 (150,4), dan P1 (158,6).

Gambaran histopatologi pada kelompok K menunjukkan terdapat sel hepatosit normal (47,06%), degenerasi parenkimatososa (42,18%), dan degenerasi hidropik

(10,76%). Rata-rata kerusakan pada kelompok K memiliki nilai yang paling rendah jika dibandingkan dengan kelompok lain, hal ini terjadi karena hewan coba tidak diinduksi dengan obat-obatan dan zat tertentu dibandingkan dengan kelompok lain. Menurut Indahsari (2017), penggunaan obat-obatan, senyawa yang berpotensi hepatotoksik, dan toksin dapat menginduksi kerusakan sel-sel hepatosit. Perubahan sel hepatosit seperti degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik merupakan kondisi yang bersifat *reversible* (Ilyas *et al.*, 2019). Perubahan sel pada kelompok K merupakan hal yang umum terjadi karena menurut pernyataan Sagita (2012), dimana perubahan sel hepatosit dapat terjadi disebabkan oleh faktor eksternal seperti faktor stress, selain itu juga dapat dipengaruhi oleh faktor internal seperti kondisi imunitas dan kerentanan hewan coba.

Keempat kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok P1, P2, P3, dan P4 menunjukkan terjadi peningkatan rata-rata kerusakan sel hepatosit berturut-turut sebesar 13,77%, 4,87%, 6,31%, dan 7,89%. Keempat kelompok tersebut menunjukkan adanya peningkatan rata-rata kerusakan sel hepatosit, namun tidak terdapat perbedaan signifikan berdasarkan hasil uji statistik pada **Tabel 5.5**. Peningkatan ini dapat terjadi berkaitan dengan terapi yang diberikan, dimana dengan adanya terapi maka hepar yang berperan dalam metabolisme obat melalui proses biotransformasi akan bekerja untuk memproses senyawa tersebut (Faqi, 2017). Proses biotransformasi akan menghasilkan oksidan melalui mekanisme oksidasi, jika oksidan tersebut dihasilkan secara berlebihan dapat menginduksi stress oksidatif yang menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas membran sel dengan cara mengganggu sintesis protein dalam sel, sehingga terjadi

penumpukan cairan di dalam sel dan terjadi pembengkakan sel atau degenerasi parenkimatososa yang tampak sitoplasma bergranul secara mikroskopis, apabila penumpukan cairan terjadi secara terus-menerus dapat menyebabkan terjadinya degenerasi hidropik, dimana sitoplasma mengalami vakuolisasi yang berisi cairan keruh. Degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik merupakan kerusakan sel yang bersifat ringan dan *reversible*, jika pembengkakan terjadi secara persisten dapat menyebabkan kematian sel atau nekrosis, dimana merupakan kerusakan sel yang bersifat *irreversible* (Ilyas *et al.*, 2019; Sukohar dkk., 2019). Nekrosis merupakan kematian sel, dimana sel tidak mampu mempertahankan strukturnya yang dapat terlihat secara mikroskopis ditandai dengan karyopiknosis, dimana nukleus padat dan mengalami penyusutan, karyoreksis, dimana membran nukleus lisis hingga tampak tersusun oleh beberapa fragmen dan melepaskan kandungan dalamnya atau juga karyolisis, dimana inti sel mengalami lisis, sehingga kromatin penyusunnya hilang, pembengkakan organel, pecahnya membran sel, dan pelepasan sitoplasma ke ruang ekstraseluler (Zachary, 2017).

Gambaran histopatologi pada kelompok P1 yang diberikan omeprazole menunjukkan terdapat sel hepatosit normal (33,80%), degenerasi parenkimatososa (43,13%), dan degenerasi hidropik (23,08%). Rata-rata kerusakan sel hepatosit pada kelompok P1 menunjukkan adanya peningkatan terhadap kelompok K, hal ini dapat terjadi karena dalam proses biotransformasi akan menghasilkan oksidan reaktif, apabila dihasilkan secara terus-menerus dapat menginduksi kerusakan sel hepatosit (Nazir *et al.*, 2013; Shin and Kim, 2013). Menurut Elmahdy and Almater (2019), obat golongan PPIs dapat menginduksi kerusakan hepatoseluler, jika

penggunaannya diberikan dalam jangka waktu hingga 1 bulan, hal ini teramati dengan peningkatan kadar SGPT dan SGOT yang melebihi referensi normal.

Kelompok pemberian kunyit menunjukkan terdapat sel hepatosit normal (41,18%), degenerasi parenkimatososa (44,87%), degenerasi hidropik (13,95%), kelompok pemberian madu menunjukkan terdapat sel hepatosit normal (40,22%), degenerasi parenkimatososa (43,99%), dan degenerasi hidropik (15,79%) dan kelompok pemberian terapi kombinasi kunyit madu menunjukkan terdapat sel hepatosit normal (38,70%), degenerasi parenkimatososa (44,15%), degenerasi hidropik (17,15%). Ketiga kelompok pemberian terapi herbal tersebut ditemukan perubahan sel berupa degenerasi yang masih tergolong ringan. Hal ini terjadi berkaitan dengan peran hepar dalam memproses suatu senyawa yang dicerna secara oral. Proses tersebut akan menghasilkan senyawa sampingan yang dapat menginduksi kerusakan sel hepatosit jika dihasilkan terus-menerus (Kresnadipayana dkk., 2019).

Sel hepatosit normal pada ketiga kelompok tersebut memiliki persentase yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok terapi omeprazole, hal ini diduga karena sifat hepatoprotektor yang dimiliki madu dan kunyit, dimana kandungan flavonoid yang dimiliki oleh kunyit mampu mengikat radikal bebas, sehingga kerusakan pada hepar dapat dikurangi (Kresnadipayana dkk., 2019). Perubahan sel pada kelompok P3 dengan pemberian terapi madu dapat terjadi sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wilson *et al.* (2011), dimana perubahan susunan sel hepatosit hingga nekrosis dapat muncul dalam jangka waktu 2 bulan dan bergantung dengan dosis yang diberikan. Menurut Sumarlin dkk. (2018), madu

memiliki kandungan saponin, dimana Kresnadipayana dkk. (2019), menyatakan bahwa saponin dengan konsentrasi yang tinggi dapat meningkatkan permeabilitas membran plasma.

Peningkatan rata-rata kerusakan sel hepatosit pada kelompok P4 terhadap kelompok K diduga karena pemberian kombinasi kunyit madu dapat meningkatkan proses biotransformasi dari senyawa, sehingga dapat menginduksi kerusakan sel hepatosit dibandingkan dengan pemberian terapi herbal tunggal pada kelompok P2 dan P3. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pemberian terapi omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu menunjukkan perubahan sel yang ringan dan tidak menyebabkan kerusakan sel hepatosit yang signifikan, sehingga pemberian terapi tersebut tidak memengaruhi sel hepatosit. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi tersebut dalam waktu 10 hari aman untuk diberikan. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar SGPT, SGOT serta rata-rata kerusakan sel hepatosit pada keempat kelompok perlakuan yang terdiri dari kelompok P1, P2, P3, P4 terhadap kelompok K yang mengindikasikan bahwa perubahan sel hepatosit yang terjadi konsisten dengan pengeluaran enzim tersebut ke ekstraseluler, sebagai akibat dari adanya proses biotransformasi obat yang diberikan.

BAB 6. PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil berdasarkan penelitian yang sudah dilaksanakan, yaitu :

1. Pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$) terhadap kadar SGPT dan SGOT yang masih dalam referensi normal.
2. Pemberian omeprazole, kunyit, madu, dan kombinasi kunyit madu sebagai terapi luka lambung pasca gastrotomi menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$) terhadap gambaran histopatologi pada hepar dilihat dari rata-rata kerusakan sel hepatosit.

6.2 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan adalah perlu dilakukan perpanjangan waktu pemberian terapi terkait dengan potensi toksisitas yang dapat diinduksi dari omeprazole, kunyit, dan madu serta dapat ditambahkan kelompok kontrol positif dengan senyawa hepatotoksik untuk dapat membandingkan pengaruh terhadap kadar SGPT dan SGOT, untuk memastikan obat dapat menurunkan fungsi hepar perlu dilakukan pemeriksaan fungsi hepar lainnya. Enzim SGPT dan SGOT pada beberapa hewan tertentu mungkin memiliki perbedaan sensitifitas terhadap kerusakan hepatoseluler.

DAFTAR PUSTAKA

- Abarghoei, S., Hedayati, A., Ghorbani, R., Miandareh, H.K., Bagheri, T., 2016. Histopathological effects of waterborne silver nanoparticles and silver salt on the gills and liver of goldfish *Carassius auratus*. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* 13, 1753–1760.
- Abdellatif, H., Shiha, G., 2017. Liver Regeneration: Summary Of Involved Cell Types. *J. Stem Cell Regen. Biol.* 3, 1–5.
- Abdurrahman, N., 2019. Kurkumin pada *Curcuma longa* sebagai Tatalaksana Alternatif Kanker. *J. Agromedicine* 6, 410–415.
- Akram, M., Ahmed, A., Usmanghani, K., Hannan, A., Mohiuddin, E., Asif, M., 2010. *Curcuma longa* and Curcumin: A Review Article. *Romanian J. Biol. - Plant Biol.* 55, 65–70.
- Almasaudi, S.B., El-Shitany, N.A., Abbas, A.T., Abdel-dayem, U.A., Ali, S.S., Al Jaouni, S.K., Harakeh, S., 2016. Antioxidant, Anti-inflammatory, and Antiulcer Potential of Manuka Honey against Gastric Ulcer in Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 1–10.
- Almazroo, O.A., Miah, M.K., Venkataramanan, R., 2017. Drug Metabolism in the Liver. *Clin. Liver Dis.* 21, 1–20.
- Altman, N., 2010. *The Honey Prescription: The Amazing Power of Honey as Medicine*. Healing Arts Press, Toronto, Canada.
- Aubert, J., Mulder, C.J.J., Schrör, K., Vavricka, S.R., 2011. Omeprazole Mups®: An Advanced Formulation Offering Flexibility And Predictability For Self Medication. *Self Care* 2, 1–14.
- Balaji, S., Chempakam, B., 2010. Toxicity prediction of compounds from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem. Toxicol.* 48, 2951–2959.
- Banerjee, S., Ghosh, J., 2016. Drug Metabolism and Oxidative Stress: Cellular Mechanism and New Therapeutic Insights. *Biochem. Anal. Biochem.* 5, 1–11.
- Barger, A.M., MacNeill, A.L., 2015. *Clinical Pathology and Laboratory Techniques for Veterinary Technicians*, 1st ed. John Wiley & Sons, Inc, Oxford, United Kingdom.
- Bataller, R., Brenner, D.A., 2005. Liver Fibrosis. *J. Clin. Invest.* 115, 209–218.

- Bodganov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P., 2008. Honey for Nutrition and Health: a Review. *Am. J. Coll. Nutr.* 27, 677–689.
- Boone, L., Meyer, D., Cusick, P., Ennulat, D., Bolliger, A.P., Everds, N., Meador, V., Elliott, G., Honor, D., Bounous, D., Jordan, H., for the Regulatory Affairs Committee of the American Society for Veterinary Clinical Pathology, 2005. Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies. *Vet. Clin. Pathol.* 34, 182–188.
- Boukraa, L., 2014. *Honey in Traditional and Modern Medicine*. CRC Press, Florida, United States.
- Burt, A.D., Ferrell, L.D., Hubscher, S.G., 2018. *MacSween's Pathology of The Liver*, 7th ed. Elsevier, Philadelphia, United States.
- Cas, M.D., Ghidoni, R., 2019. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients* 11, 2147.
- Chan, J.S.H., Chao, A.C.W., Cheung, V.C.H., Wong, S.S.K., Tang, W., Wu, J.C.Y., Chan, H.L.Y., Chan, F.K.L., Sung, J.J.Y., Ng, S.C., 2018. Gastrointestinal disease burden and mortality: A public hospital-based study from 2005 to 2014: Gastrointestinal diseases in HK. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 34, 124–131.
- Cheung, K., Lee, S.S., Raman, M., 2012. Prevalence and Mechanisms of Malnutrition in Patients With Advanced Liver Disease, and Nutrition Management Strategies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 117–125.
- Daure, E., Ross, L., Webster, C.R.L., 2017. Gastroduodenal Ulceration in Small Animals: Part 1. Pathophysiology and Epidemiology. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 53, 1–10.
- Dermawaty, D.E., 2015. Potential Extract Curcuma (*Curcuma xanthorrhizal*, Roxb) as Antibacterials. *J. Major.* 4, 5–11.
- Dooley, J., Sherlock, S. (Eds.), 2011. *Sherlock's Diseases of The Liver and Biliary System*, 12th ed. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, United Kingdom.
- Ellis, H., 2011. Anatomy of the liver. *Surg. Oxf.* 29, 589–592.
- Elmahdy, M.F., Almater, J.M., 2019. Omeprazole Induced Increase in Liver Markers-A Case Report. *J. Clin. Diagn. Res.* 13, 1–2.

- Faqi, A.S., 2017. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*, 2nd ed. Elsevier/Academic Press, Massachusetts, United States.
- Firdauzi, A.R., 2018. Pengaruh Serbuk Cacing Tanah (*Pheretima javanica* K.) Kering Terhadap Faal Hati, Morfologi Hati, Serta Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* B.) [Skripsi]. Universitas Jember, Jember.
- Gad, S.C. (Ed.), 2007. *Animal Models in Toxicology*, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, Florida, United States.
- Grassi, M., Petraccia, L., Mennuni, G., Fontana, M., Scarno, A., Sabetta, S., Fraioli, A., 2011. Changes, Functional Disorders, and Diseases in The Gastrointestinal Tract of Elderly. *Nutr. Hosp.* 26, 659–668.
- Gu, X., Manautou, J.E., 2012. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev. Mol. Med.* 14, 1–25.
- Guicciardi, M.E., Malhi, H., Mott, J.L., Gores, G.J., 2013. Apoptosis and Necrosis in the Liver. *Compr. Physiol.* 3, 977–1010.
- Habibilah, H.Y., 2021. Systematic Literature Review : Perbandingan Efektivitas Penggunaan Omeprazole Dengan Lansoprazole Sebagai Bagian Dari Rejimen Terapi *Helicobacter Pylori* [Skripsi]. Universitas Islam Malang, Malang.
- Hasan, W., Rajak, R., Jat, D., 2017. Oxidative Stress And Antioxidants: An Overview. *Int. J. Adv. Res. Rev.* 2, 110–119.
- Hasanah, A., 2015. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit yang Diinduksi Streptozotocin (STZ). *Saintika Med.* 11, 92–101.
- Hawa, L.C., Ervantri, A.A., Lastriyanto, A., 2019. Analisis Sifat Fisik dan Kandungan Gizi Produk Krim Susu Menggunakan Teknologi Sentrifugasi. *J. Ilm. Rekayasa Pertan. Dan Biosist.* 7, 196–206.
- Hewlings, S., Kalman, D., 2017. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* 6, 92.
- Hong, M., Li, S., Tan, H., Wang, N., Tsao, S.-W., Feng, Y., 2015. Current Status of Herbal Medicines in Chronic Liver Disease Therapy: The Biological Effects, Molecular Targets and Future Prospects. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 28705–28745.

- Huang, X.-J., Choi, Y.-K., Im, H.-S., Yarimaga, O., Yoon, E., Kim, H.-S., 2006. Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. *Sensors* 6, 756–782.
- Hubrecht, R., Kirkwood, J. (Eds.), 2010. *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*, 8th ed. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, United Kingdom.
- Ilyas, S., Hutahaean, S., Elimasni, Ar-roisyi, D.K., 2019. Effect of Turmeric Rhizome Extract (*Curcuma longa* L.) on Liver Histology of Preeclampsia Rat (*Rattus norvegicus* L.). *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.* 305, 012077.
- Indahsari, N.K., 2017. Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa Oleifera*). *J. Kim. Ris.* 2, 123–130.
- Insani, A., Berata, I.K., 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih yang Diberikan Deksametason dan Vitamin E. *Indones. Med. Veterinus* 4, 228–237.
- Intan, P.R., Khariri, 2020. Pemanfaatan Hewan Laboratorium Yang Sesuai untuk Pengujian Obat dan Vaksin. *J. UIN Alauddin* 18, 1490–1492.
- Iqbal, A., Iqbal, M.K., Haque, S.E., 2016. Experimental Hepatotoxicity Inducing agents: A Review. *Int. J. Pharmacol. Res.* 6, 12.
- Jassim, S.Y., Nasser, R.A.A., 2018. Effect of omeprazole on liver functions of laboratory rat (albino) *Rattus norvegicus*. *Int. J. Biosci.* 12, 123–138.
- Jayadiputra, J.V., Kuntardjo, Y., 2013. Analisa Perbedaan Persepsi Konsumen Terhadap Lingkungan Fisik Di Restoran Platimnum Grill Surabaya. *J. Hosp. Dan Manaj. Jasa* 1, 14.
- Juswono, U.P., Noor, J.A., Respati, A.D., 2013. Pengaruh Pemberian Kunyit (*Curcuma domestica*) dalam Mempertahankan Kadar Protein Daging Sapi yang Menurun Akibat Radiasi. *Nat. B* 2, 5.
- Kim, D.-C., Kim, S.-H., Choi, B.-H., Baek, N.-I., Kim, D., Kim, M.-J., Kim, K.-T., 2005. *Curcuma longa* Extract Protects against Gastric Ulcers by Blocking H2 Histamine Receptors. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 2220–2224.
- Klaassen, C.D. (Ed.), 2008. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*, 7th ed. McGraw-Hill, New York, United States.

- Knoll, J.S., Smith, F.W.K., Vaden, S.L., Tilley, L.P., 2009. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Laboratory Tests and Diagnostic Procedures: Canine & Feline*. Wiley-Blackwell, Iowa, United States.
- Koh, T.J., Chen, D., 2000. Gastrin as a Growth Factor in The Gastrointestinal Tract. *Regul. Pept.* 93, 37–44.
- Kosanam, S., Boyina, R., 2015. Drug –induced liver injury: A review. *Int. J. Pharmacol. Res.* 5, 8.
- Kresnadipayana, D., Subianto, R.H., Faradilla, R., 2019. Efek Subkronik Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica* Val) Terhadap Hati Tikus Galur Wistar dengan Pemeriksaan SGOT dan SGPT. *J. Biotek Medisiana Indones.* 8, 77–85.
- Krishna, M., 2017. Patterns of Necrosis in Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 10, 53–56.
- Kumar, A., Dora, J., Singh, A., 2011. A Review on Spice of Life *Curcuma longa* (Turmeric). *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Technol.* 2, 371–179.
- Lal, J., 2012. Turmeric, Curcumin and Our Life: A Review. *Bull. Environ. Pharmacol. Life Sci.* 1, 11–17.
- Liau, Y., Muliaty, D., 2014. The Pharmacogenetics of Cytochrome P450 2C19 Enzymes - Effects on Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *Indones. Biomed. J.* 6, 33.
- Luber, R.P., Rentsch, C., Lontos, S., Pope, J.D., Aung, A.K., Schneider, H.G., Kemp, W., Roberts, S.K., Majeed, A., 2019. Turmeric Induced Liver Injury: A Report of Two Cases. *Case Rep. Hepatol.* 2019, 1–4.
- Maharani, H.W., Bachri, M.S., Soepomo, J.D., 2015. Efek Pemberian Subkronis Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) Pada Hati Tikus. *Media Farm.* 12, 213–224.
- Mahtab, M., Rahman, S., 2009. *Liver: A Complete Book On Hepato-Pancreato-Biliary Diseases*. Elsevier, Chennai, India.
- Malarkey, D.E., Johnson, K., Ryan, L., Boorman, G., Maronpot, R.R., 2005. Patterns of Necrosis in Liver Disease. *Toxicol. Pathol.* 33, 27–34.
- Maynard, R.L., Downes, N., 2019. *Anatomy and Histology of The Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. Elsevier/Academic Press, Massachusetts, United States.

- McGill, M.R., 2016. The Past and Present of Serum Aminotransferases and The Future Of Liver Injury Biomarkers. *EXCLI J.* 15, 817–828.
- Mescher, A.L., 2016. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 14th ed.* McGraw Hill Education, New York, United States.
- Metón, I., Salgado, M.C., Anemaet, I.G., González, J.D., Fernández, F., Baanante, I.V., 2015. Alanine aminotransferase: A target to improve utilisation of dietary nutrients in aquaculture. *Recent Adv. Pharm. Sci.* 133–148.
- Monnet, E. (Ed.), 2013. *Small Animal Soft Tissue Surgery*, 1st ed. Wiley-Blackwell, Oxford, United Kingdom.
- Monnet, E., Smeak, D.D., 2020. *Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals*, 1st ed. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA.
- Mushtaq, Z., Tahir Nadeem, M., Arshad, M.U., Saeed, F., Ahmed, M.H., Bader UI Ain, H., Javed, A., Anjum, F.M., Hussain, S., 2019. Exploring the biochemical and antioxidant potential of ginger (Adric) and turmeric (Haldi). *Int. J. Food Prop.* 22, 1642–1651.
- Nabavi, S.M., Silva, A.S., 2018. *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, 1st ed. Elsevier/Academic Press, Massachusetts, United States.
- Nassir, F., Rector, R.S., Hammoud, G.M., Ibdah, J.A., 2015. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol. Hepatol.* 11, 167–195.
- Navarro, V.J., Senior, J.R., 2006. Drug-Related Hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 354, 731–739.
- Nazir, S., Iqbal, Z., Ahmad, L., Shah, Y., Khan, A., Nasir, F., Akhlaq, M., 2013. Pharmacokinetics of Omeprazole and Its Metabolites in Premenopausal and Postmenopausal Females. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 7, 865–872.
- Nisar, B., Sultan, A., 2017. Comparison of Medicinally Important Natural Products versus Synthetic Drugs-A Short Commentary. *Nat. Prod. Chem. Res.* 6, 308.
- Njoku, D., 2014. Drug-Induced Hepatotoxicity: Metabolic, Genetic and Immunological Basis. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 6990–7003.
- Orey, C., 2011. *The Healing Powers of Honey*. Kensington Publishing Corp., New York, United States.
- Ozougwu, J.C., 2017. Physiology of the Liver. *Int. J. Res. Pharm. Biosci.* 4, 13–24.

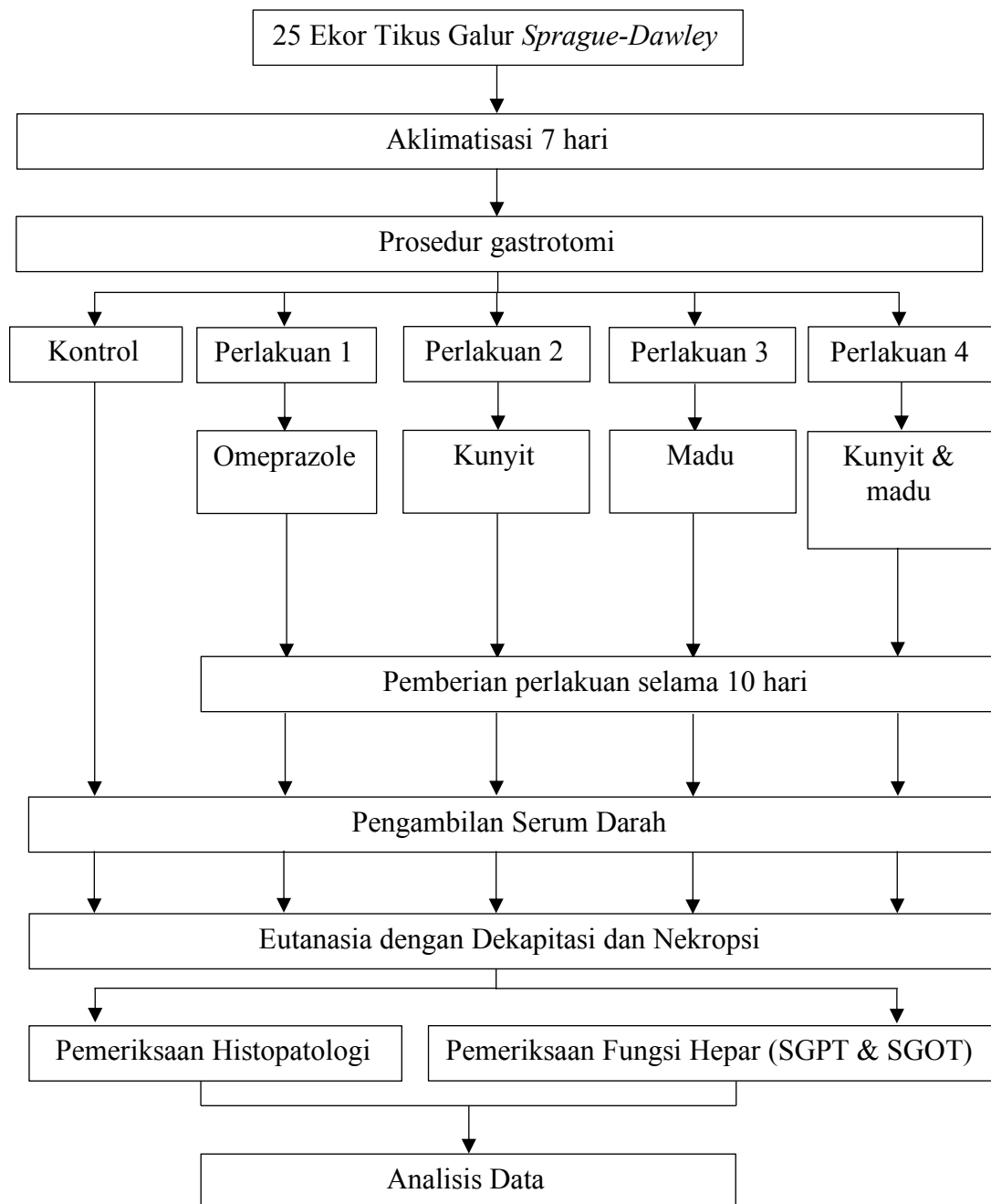
- Papazoglou, L.G., Patsikas, M.N., Rallis, T., 2003. Intestinal Foreign Bodies in Dogs and Cats. *Compendium* 25, 13.
- Papich, M.G., 2016. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal*, 4th ed. Elsevier, St. Louis, Missouri, United States.
- Pasupuleti, V.R., Sammugam, L., Ramesh, N., Gan, S.H., 2017. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017, 1–21.
- Patil, D.B., Parikh, P.V., Jhala, S.K., Tiwari, D.K., 2010. Gastric Foreign Bodies in Dogs - A Report of Five Cases. *Intas Polivet* 11, 297–298.
- Permatasari, L., Wangko, S., Kalangi, S.J.R., 2011. Peran Sel Gastrin dalam Saluran Pencernaan. *J. Biomedik* 3, 150–157.
- Plumb, D.C., 2011. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 7th ed. PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, United States.
- Pratiwi, A.D., 2020. Efek Gastroprotektor Madu Terhadap Penyembuhan Tukak Lambung. *J. Ilm. Kesehat. Sandi Husada* 11, 512–516.
- Rajaratnam, M., Prystupa, A., Lachowska-Kotowska, P., Załuska, W., Filip, R., 2014. Herbal medicine for treatment and prevention of liver diseases. *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 8, 55–60.
- Ramsey, I. (Ed.), 2011. *BSAVA Small Animal Formulary, 7th ed.* British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester, United Kingdom.
- Rane, J., Jadhao, R., Bakal, R.L., 2016. Liver diseases and herbal drugs:-A review. *J. Innov. Pharm. Biol. Sci.* 3, 24–36.
- Reza, A., Rachmawati, B., 2017. Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT Antara Subyek Dengan dan Tanpa Diabetes Mellitus. *J. Kedokt. Diponegoro* 6, 9.
- Rigalli, A., Loreto, V.E.D. (Eds.), 2009. *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. CRC Press, Boca Raton, Florida, United States.
- Roosdiana, A., Permata, F.S., Graf, P.S., 2019. The Sumbawa Forest Honey as Preventive Agent for Organ Damaged Caused by Environmental Pollution. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.* 239, 012031.
- Sagita, A.A., 2012. Uji Toksisitas Subkronik Polisakarida Krestin Dari Ekstrak *Coriolus Versicolor* Pada Mus *Musculus L.* Dengan Parameter Gambaran Histologis Hati Dan Kadar Sgpt [Skripsi]. Universitas Airlangga, Surabaya.

- Satiavani, I., 2010. Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar [Skripsi]. Universitas Diponegoro, Semarang.
- Schiff, E.R., Sorrell, M.F., Maddrey, W.C., 2011. *Schiff's Diseases of The Liver, 1st ed. Wiley-Blackwell*, Chichester, West Sussex, United Kingdom.
- Shan, C.Y., Iskandar, Y., 2018. Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Kunyit (*Curcuma Longa L.*). *Farmaka* 16, 547–555.
- Shin, J.M., Kim, N., 2013. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 19, 25–35.
- Sivakrishnan, S., 2019. Liver Diseases-An Overview. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 12.
- Srivastava, R., Srivastava, P., 2018. Hepatotoxicity and the Role of Some Herbal Hepatoprotective Plants in Present Scenario. *Glob. J. Dig. Dis.* 4, 3.
- Stanway, P., 2013. *The Miracle of Honey: Practical Tips for Health, Home & Beauty*. Watkins Publishing, London, United Kingdom.
- Suckow, M.A., Weisbroth, S.H., Franklin, C.L. (Eds.), 2006. *The Laboratory Rat, 2nd ed, American College of Laboratory Animal Medicine series*. Elsevier, Massachusetts, United States.
- Sugiyama, T., Nagata, J., Yamagishi, A., Endoh, K., Saito, M., Yamada, K., Yamada, S., Umegaki, K., 2006. Selective protection of curcumin against carbon tetrachloride-induced inactivation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. *Life Sci.* 78, 2188–2193.
- Sukohar, A., Soleha, T.U., Hafizfadillah, D., 2019. Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa Bilimbi Linn*) Sebagai Antioksidan terhadap Kadar SGPT (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase) serta SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) Tikus Galur Sprague dawley yang Diinduksi Parasetamol. *J. Kedokt. Unila* 3, 123–128.
- Sumarlin, L., Tjachja, A., Octavia, R., Ernita, N., 2018. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Madu Cair dan Madu Bubuk Lokal Indonesia. *Al-Kim.* 6, 10–23.
- Sumarlin, L.O., Hadera, M., Chalid, S.Y., Sukandar, D., 2018. Aktivitas Antioksidan Kombinasi Madu Monoflora dengan Ekstrak Daun Namnam (*Cynometra cauliflora L.*). *J. Chem.* 6, 10–17.


- Susilawati, N.M., Yuliet, Y., Khaerati, K., 2016. Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus manihot* (L.) Medik) Terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus* L.) Yang Diinduksi Dengan Aspirin. *J. Nat. Sci.* 5, 296–306.
- Swapna, V.S., Sudhakar, V., Javerappa, D., 2018. Study of Liver Function Tests in Breast Carcinoma Patients before and After Chemotherapy. *Int. J. Biotechnol. Biochem.* 14, 177–184.
- Tanvir, E.M., Hossen, Md.S., Hossain, Md.F., Afroz, R., Gan, S.H., Khalil, Md.I., Karim, N., 2017. Antioxidant Properties of Popular Turmeric (*Curcuma longa*) Varieties from Bangladesh. *J. Food Qual.* 2017, 1–8.
- Thrall, M.A., Weiser, G., Allison, R.W., Campbell, T.W., 2012. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, Iowa, USA.
- Tobias, K.M., 2010. *Manual of Small Animal Soft Tissue Surgery*, 1st ed. Wiley-Blackwell, Iowa, United States.
- Treml, J., Šmejkal, K., 2016. Flavonoids as Potent Scavengers of Hydroxyl Radicals. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 15, 720–738.
- Treuting, P.M., Dintzis, S.M., Frevert, C.W., Liggitt, H.D., Montine, K.S. (Eds.), 2012. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas*, 1st ed. Elsevier/Academic Press, Massachusetts, United States.
- Wahdaningsih, S., Setyowati, E.P., Wahyuono, S., 2011. Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Batang Pakis (*Alsophila glauca* J. Sm). *Maj. Obat Tradis.* 16, 5.
- Wahyuningsih, S.P.A., Ma'Unah, I., Winarni, D., 2016. Toksisitas Kronis Polisakarida Krestin dari Ekstrak *Coriolus Versicolor* pada Histologi Ginjal dan Kadar Kreatinin Serum Mus *Musculus* L. *J. UIN Alauddin* 32–39.
- Waller, D.G., Sampson, A.P., 2014. *Medical Pharmacology and Therapeutics*, 4th ed. Saunders/Elsevier, Oxford, United Kingdom.
- Wang, J., Li, J., Ren, Y., Shi, H., Rong, X., Zhang, X., Shao, Y., Wu, R., Chu, M., Qiu, H., 2020. Association between Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase Ratio (AST/ALT Ratio) and Coronary Artery Injury in Children with Kawasaki Disease. *Cardiol. Res. Pract.* 2020, 1–7.
- Wilson, J.I., George, B.O., Umukoro, G.E., 2011. Effects of honey on the histology of liver in adult Wistar rats. *Biol. Med.* 3, 1–5.

- Wolfenson, S., Lloyd, M., 2013. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, 4th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, United Kingdom.
- Woreta, T.A., Alqahtani, S.A., 2014. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med. Clin. North Am.* 98, 1–16.
- Yanlinastuti, Fatimah, S., 2016. Pengaruh Konsentrasi Pelarut Untuk Menentukan Kadar Zirkonium Dalam Paduan U-Zr Dengan Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *J. BATAN* 9, 12.
- Zachary, J.F. (Ed.), 2017. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, Sixth edition. ed. Elsevier, St. Louis, Missouri.
- Zhang, X., Ouyang, J., Thung, S.N., 2013. Histopathologic Manifestations of Drug-induced Hepatotoxicity. *Clin. Liver Dis.* 17, 547–564.
- Zhong, D., Xie, Z., Chen, X., 2010. Metabolism of pantoprazole involving conjugation with glutathione in rats†. *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 341–349.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram Alur Penelitian.

Lampiran 2. Laik Etik.



**KOMISI ETIK PENELITIAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
"ETHICAL CLEARANCE"**

No: 050-KEP-UB-2020

KOMISI ETIK PENELITIAN (*ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE*)
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA:


PENELITIAN BERJUDUL : EFEKTIVITAS KOMBINASI KUNYIT MADU SEBAGAI
TERAPI ALTERNATIVE KESEMBUHAN LUKA
LAMBUNG PASCA OPERASI GASTROTOMI

PENELITI : NOFAN RICKYAWAN

UNIT/LEMBAGA/TEMPAT : UNIVERSITAS BRAWIJAYA

DINYATAKAN : LAIK ETIK

Malang, 2 Juni 2020
Ketua Komisi Etik Penelitian
Universitas Brawijaya


Prof. Dr. drh. Aulanni'am, DES.
NIP. 19600903 198802 2 001

Lampiran 3. Perhitungan Dosis Obat Anestesi.

Pembedahan gastrotomi dilakukan pada area abdomen hewan coba untuk mengekspos organ lambung, kemudian dilakukan insisi bagian kurvatura mayor corpus lambung. Dalam pelaksanaan pembedahan tersebut, obat anestesi yang digunakan adalah kombinasi Ketamine dosis 50 mg/kg BB dan Xylazine dosis 2 mg/kg BB yang diberikan intramuskular, dengan perhitungan sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\text{Volume Ketamine} &= \frac{\text{Dosis x Berat Badan}}{\text{Konsentrasi}} \\ &= \frac{50 \text{ mg/kg} \times 0,4 \text{ kg}}{100 \text{ mg/ml}} \\ &= 0,2 \text{ ml}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Volume Xylazine} &= \frac{\text{Dosis x Berat Badan}}{\text{Konsentrasi}} \\ &= \frac{2 \text{ mg/kg} \times 0,4 \text{ kg}}{20 \text{ mg/ml}} \\ &= 0,04 \text{ ml}\end{aligned}$$

Lampiran 4. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Omeprazole.

Terapi yang diberikan untuk hewan coba pada luka lambung pasca gastrotomi berupa omeprazole pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan peroral menggunakan sonde, dengan perhitungan sebagai berikut.

Dosis Omeprazole = 20 mg/kg BB
 Sediaan Omeprazole = 20 mg (tablet)
 Pelarut = 4 ml (akuades)

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi} &= \frac{\text{Zat Terlarut}}{\text{Pelarut}} \\ &= \frac{20 \text{ mg}}{4 \text{ ml}} \\ &= 5 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume Omeprazole} &= \frac{\text{Dosis x Berat Badan}}{\text{Konsentrasi}} \\ &= \frac{20 \text{ mg/kg} \times 0,4 \text{ kg}}{5 \text{ mg/ml}} \\ &= 1,6 \text{ ml} \sim 1 \text{ ml} \end{aligned}$$

Lampiran 5. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Kunyit.

Terapi yang diberikan untuk hewan coba pada luka lambung pasca gastrotomi berupa kunyit pada kelompok perlakuan 2 yang diberikan peroral menggunakan sonde, dengan perhitungan sebagai berikut.

Dosis kunyit = 500 mg/kg BB
 Sediaan kunyit = 635 mg (kapsul)
 Pelarut = 6 ml (akuades)

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi} &= \frac{\text{Zat Terlarut}}{\text{Pelarut}} \\ &= \frac{(635 \text{ mg} \times 2)}{12 \text{ ml}} \\ &= \frac{1270 \text{ mg}}{12 \text{ ml}} \\ &= 105 \text{ mg/ml} \sim 100 \text{ mg/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Volume kunyit} &= \frac{\text{Dosis} \times \text{Berat Badan}}{\text{Konsentrasi}} \\ &= \frac{500 \text{ mg/kg} \times 0,4 \text{ kg}}{100 \text{ mg/ml}} \\ &= 2 \text{ ml} \end{aligned}$$

Lampiran 6. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Madu.

Terapi yang diberikan untuk hewan coba pada luka lambung pasca gastrotomi berupa madu pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan peroral menggunakan sonde, dengan perhitungan sebagai berikut.

Dosis madu = 1 ml/tikus dengan Berat Badan 400 g
Pelarut = 2 ml (akuades)

Konsentrasi = $\frac{\text{Zat Terlarut}}{\text{Pelarut}}$
= $\frac{1 \text{ ml}}{2 \text{ ml}}$
= 0,5 ml

Volume Madu = 1 ml madu + 2 ml akuades
= 3 ml

Lampiran 7. Perhitungan dan Pembuatan Larutan Kombinasi Kunyit Madu.

Terapi yang diberikan untuk hewan coba pada luka lambung pasca gastrotomi berupa kunyit madu pada kelompok perlakuan 4 yang diberikan peroral menggunakan sonde, dengan perhitungan sebagai berikut.

KUNYIT

Dosis kunyit = 500 mg/kg BB
 Sediaan kunyit = 635 mg (kapsul)
 Pelarut = 6 ml (akuades)

Konsentrasi = $\frac{\text{Zat Terlarut}}{\text{Pelarut}}$
 $= \frac{635 \text{ mg}}{6 \text{ ml}}$
 $= 105 \text{ mg/ml} \sim 100 \text{ mg/ml}$

Volume kunyit = $\frac{\text{Dosis x Berat Badan}}{\text{Konsentrasi}}$
 $= \frac{500 \text{ mg/kg} \times 0,4 \text{ kg}}{100 \text{ mg/ml}}$
 $= 2 \text{ ml} \sim \text{diberikan } 1 \text{ ml}$

MADU

Dosis madu = 0,5 ml
 Pelarut = 0,5 ml (akuades)

Konsentrasi = $\frac{\text{Zat Terlarut}}{\text{Pelarut}}$
 $= \frac{0,5 \text{ ml}}{0,5 \text{ ml}}$
 $= 1 \text{ ml}$

Volume madu = 0,5 ml + 0,5 ml
 $= 1 \text{ ml}$

KUNYIT MADU

Perbandingan kunyit : madu = (1 ml : 1 ml)

Volume kunyit-madu = 1 ml + 1 ml
= 2 ml

Lampiran 8. Analisis Data Kadar SGPT.

8.1 Perhitungan Rata-rata SGPT.

Kode Spesimen	SGPT (IU/L)	Rata-Rata (IU/L)
K1	20	34,6
K2	25	
K3	56	
K4	47	
K5	25	
P1-1	60	51,6
P1-2	46	
P1-3	56	
P1-4	56	
P1-5	40	
P2-1	47	48
P2-2	37	
P2-3	51	
P2-4	51	
P2-5	54	
P3-1	47	50,4
P3-2	62	
P3-3	55	
P3-4	29	
P3-5	59	
P4-1	46	50,8
P4-2	59	
P4-3	56	
P4-4	48	
P4-5	45	

8.2 Perhitungan Peningkatan Kadar SGPT Terhadap Kelompok K.

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar SGPT kelompok P1} &= \frac{\bar{x}_{P1} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\
 &= \frac{51,6 - 34,6}{34,6} \times 100\% \\
 &= 49,13 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar SGPT kelompok P2} &= \frac{\bar{x}_{P2} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\
 &= \frac{48 - 34,6}{34,6} \times 100\% \\
 &= 38,72\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar SGPT kelompok P3} &= \frac{\bar{x}_{P3} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{50,4 - 34,6}{34,6} \times 100\% \\
 &= 45,66\% \\
 \text{Persentase kadar SGPT kelompok P4} &= \frac{\bar{x}P4 - \bar{x}K}{\bar{x}K} \times 100\% \\
 &= \frac{50,8 - 34,6}{34,6} \times 100\% \\
 &= 46,82\%
 \end{aligned}$$

8.3 Uji Statistika Kadar SGPT.

a. Uji Deskriptif

Descriptives

SGPT

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kelompok K	5	34.6000	15.88395	7.10352	14.8775	54.3225	20.00	56.00
Kelompok P1	5	51.6000	8.29458	3.70945	41.3009	61.8991	40.00	60.00
Kelompok P2	5	48.0000	6.63325	2.96648	39.7637	56.2363	37.00	54.00
Kelompok P3	5	50.4000	13.22120	5.91270	33.9837	66.8163	29.00	62.00
Kelompok P4	5	50.8000	6.30079	2.81780	42.9765	58.6235	45.00	59.00
Total	25	47.0800	11.77540	2.35508	42.2194	51.9406	20.00	62.00

b. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	Kelompok K	.327	5	.086	.847	5	.185
	Kelompok P1	.302	5	.153	.896	5	.390
	Kelompok P2	.274	5	.200*	.855	5	.210
	Kelompok P3	.236	5	.200*	.882	5	.317
	Kelompok P4	.272	5	.200*	.865	5	.246

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

c. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGPT	Based on Mean	3.153	4	20	.037
	Based on Median	.604	4	20	.664
	Based on Median and with adjusted df	.604	4	12.022	.667
	Based on trimmed mean	2.905	4	20	.048

d. Uji Kruskal Wallis

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank
SGPT	Kelompok K	5	7.30
	Kelompok P1	5	15.50
	Kelompok P2	5	12.20
	Kelompok P3	5	15.90

	Kelompok P4	5	14.10
	Total	25	

Test Statistics^{a,b}

	SGPT
Chi-Square	4.555
df	4
Asymp. Sig.	.336

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Kelompok

Lampiran 9. Analisis Data Kadar SGOT.

9.1 Perhitungan Rata-Rata Kadar SGOT.

Kode Spesimen	SGOT (IU/L)	Rata-Rata (IU/L)
K1	80	76,6
K2	75	
K3	84	
K4	74	
K5	70	
P1-1	104	99,2
P1-2	103	
P1-3	117	
P1-4	95	
P1-5	77	
P2-1	94	94,8
P2-2	103	
P2-3	81	
P2-4	95	
P2-5	101	
P3-1	94	98,2
P3-2	89	
P3-3	94	
P3-4	87	
P3-5	127	
P4-1	89	89,6
P4-2	107	
P4-3	92	
P4-4	89	
P4-5	71	

9.2 Perhitungan Peningkatan Kadar SGOT Terhadap Kelompok K.

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar SGOT kelompok P1} &= \frac{\bar{x}_{P1} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\
 &= \frac{99,2 - 76,6}{76,6} \times 100\% \\
 &= 29,5 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar SGOT kelompok P2} &= \frac{\bar{x}_{P2} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\
 &= \frac{94,8 - 76,6}{76,6} \times 100\% \\
 &= 23,75\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persentase kadar SGOT kelompok P3} &= \frac{\bar{x}_{P3} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{98,2 - 76,6}{76,6} \times 100\% \\
 &= 28,19\% \\
 \text{Persentase kadar SGOT kelompok P4} &= \frac{\bar{x}P4 - \bar{x}K}{\bar{x}K} \times 100\% \\
 &= \frac{89,6 - 76,6}{76,6} \times 100\% \\
 &= 16,97\%
 \end{aligned}$$

9.3 Uji Statistika Kadar SGOT

a. Uji Deskriptif

Descriptives

SGOT

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kelompok K	5	76.6000	5.45894	2.44131	69.8218	83.3782	70.00	84.00
Kelompok P1	5	99.2000	14.70374	6.57571	80.9429	117.4571	77.00	117.00
Kelompok P2	5	94.8000	8.61394	3.85227	84.1044	105.4956	81.00	103.00
Kelompok P3	5	98.2000	16.39207	7.33076	77.8466	118.5534	87.00	127.00
Kelompok P4	5	89.6000	12.79844	5.72364	73.7086	105.4914	71.00	107.00
Total	25	91.6800	14.01404	2.80281	85.8953	97.4647	70.00	127.00

b. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	Kelompok K	.215	5	.200 [*]	.970	5	.876
	Kelompok P1	.202	5	.200 [*]	.956	5	.782
	Kelompok P2	.263	5	.200 [*]	.896	5	.391
	Kelompok P3	.401	5	.008	.719	5	.015
	Kelompok P4	.281	5	.200 [*]	.927	5	.579

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

c. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGOT	Based on Mean	.766	4	20	.560
	Based on Median	.322	4	20	.860
	Based on Median and with adjusted df	.322	4	13.191	.858
	Based on trimmed mean	.644	4	20	.637

d. Uji Kruskal Wallis

	Kelompok	N	Mean Rank
SGOT	Kelompok K	5	4.40
	Kelompok P1	5	17.80
	Kelompok P2	5	15.80
	Kelompok P3	5	15.00
	Kelompok P4	5	12.00
	Total	25	

	SGOT
Chi-Square	10.178
df	4
Asymp. Sig.	.038

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Kelompok

e. Uji Independent-samples Kruskal Wallis

Each node shows the sample average rank of Kelompok.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
Kelompok K-Kelompok P4	-7.600	4.646	-1.636	.102	1.000
Kelompok K-Kelompok P3	-10.600	4.646	-2.282	.023	.225
Kelompok K-Kelompok P2	-11.400	4.646	-2.454	.014	.141
Kelompok K-Kelompok P1	-13.400	4.646	-2.884	.004	.039
Kelompok P4-Kelompok P3	3.000	4.646	.646	.518	1.000
Kelompok P4-Kelompok P2	3.800	4.646	.818	.413	1.000
Kelompok P4-Kelompok P1	5.800	4.646	1.248	.212	1.000
Kelompok P3-Kelompok P2	.800	4.646	.172	.863	1.000
Kelompok P3-Kelompok P1	2.800	4.646	.603	.547	1.000
Kelompok P2-Kelompok P1	2.000	4.646	.430	.667	1.000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same.

Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is .05.

Lampiran 10. Analisis Data Kerusakan Sel Hepatosit.

10.1 Perhitungan Total dan Rata-rata Nilai Kerusakan Sel Hepatosit.

Kelompok K

Ulangan	Skor	Lapang Pandang					Total	Nilai Skor	Skor Total	Rata-rata
		1	2	3	4	5				
K1	1	0	0	0	6	5	11	11	208	139,4
	2	15	14	17	11	13	70	140		
	3	5	6	3	3	2	19	57		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
K2	1	20	19	20	19	19	97	97	103	
	2	0	1	0	1	1	3	6		
	3	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
K3	1	13	13	17	16	16	75	75	127	
	2	7	6	3	4	3	23	46		
	3	0	1	0	0	1	2	6		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
K4	1	16	15	14	13	14	72	72	128	
	2	4	5	6	7	6	28	56		
	3	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
K5	1	13	14	14	16	16	73	73	131	
	2	7	5	6	2	3	23	46		
	3	0	1	0	2	1	4	12		
	4	0	0	0	0	0	0	0		

Kelompok P1

Ulangan	Skor	Lapang Pandang					Total	Nilai Skor	Skor Total	Rata- rata
		1	2	3	4	5				
P1-1	1	14	15	6	10	14	59	59	154	158,6
	2	4	4	10	7	3	28	56		
	3	2	1	4	3	3	13	39		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P1-2	1	17	20	18	19	18	92	92	108	
	2	3	0	2	1	2	8	16		
	3	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P1-3	1	13	18	13	11	9	64	64	143	
	2	3	2	6	9	9	29	58		
	3	4	0	1	0	2	7	21		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P1-4	1	9	7	2	4	6	28	28	190	
	2	6	11	17	12	8	54	108		
	3	5	2	1	4	6	18	54		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P1-5	1	0	10	8	0	7	25	25	198	
	2	7	10	10	15	10	52	104		
	3	13	0	2	5	3	23	69		
	4	0	0	0	0	0	0	0		

Kelompok P2

Ulangan	Skor	Lapang Pandang					Total	Nilai Skor	Skor Total	Rata- rata
		1	2	3	4	5				
P2-1	1	20	14	20	17	15	86	86	114	146,2
	2	0	6	0	3	5	14	28		
	3	0	0	0	0	0	0	0		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P2-2	1	20	15	13	19	18	85	85	118	
	2	0	4	5	1	2	12	24		
	3	0	1	2	0	0	3	9		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P2-3	1	4	13	11	7	5	40	40	173	
	2	13	6	6	11	11	47	94		
	3	3	1	3	2	4	13	39		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P2-4	1	14	15	10	6	11	56	56	152	
	2	6	5	8	10	7	36	72		
	3	0	0	2	4	2	8	24		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P2-5	1	10	6	7	1	10	34	34	174	
	2	9	11	11	14	10	55	110		
	3	1	3	1	5	0	10	30		
	4	0	0	0	0	0	0	0		

Kelompok P3

Ulangan	Skor	Lapang Pandang					Total	Nilai Skor	Skor Total	Rata- rata
		1	2	3	4	5				
P3-1	1	3	10	12	14	15	54	54	155	148,2
	2	10	10	7	5	5	37	74		
	3	7	0	1	1	0	9	27		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P3-2	1	14	8	15	17	16	70	70	132	
	2	6	11	4	3	4	28	56		
	3	0	1	1	0	0	2	6		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P3-3	1	8	15	18	15	15	71	71	133	
	2	10	4	2	5	4	25	50		
	3	2	1	0	0	1	4	12		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P3-4	1	9	12	17	3	8	49	49	159	
	2	11	7	3	13	9	43	86		
	3	0	1	0	4	3	8	24		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P3-5	1	12	14	9	7	12	54	54	162	
	2	5	5	9	7	4	30	60		
	3	3	1	2	6	4	16	48		
	4	0	0	0	0	0	0	0		

Kelompok P4

Ulangan	Skor	Lapang Pandang					Total	Nilai Skor	Skor Total	Rata- rata
		1	2	3	4	5				
P4-1	1	11	8	7	9	10	45	45	165	150,4
	2	8	9	11	10	7	45	90		
	3	1	3	2	1	3	10	30		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P4-2	1	7	12	7	10	15	51	51	160	
	2	12	6	8	8	4	38	76		
	3	1	2	5	2	1	11	33		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P4-3	1	14	16	20	16	6	72	72	134	
	2	5	4	0	3	10	22	44		
	3	1	0	0	1	4	6	18		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P4-4	1	9	11	11	12	13	56	56	151	
	2	9	7	8	7	6	37	74		
	3	2	2	1	1	1	7	21		
	4	0	0	0	0	0	0	0		
P4-5	1	18	14	8	7	20	67	67	142	
	2	1	5	11	7	0	24	48		
	3	1	1	1	6	0	9	27		
	4	0	0	0	0	0	0	0		

10.2 Perhitungan Persentase Kerusakan Sel Hepatosit Per Skor

$$\text{Persentase skor} = \frac{\text{nilai per skor}}{\text{nilai skor total}} \times 100\%$$

Kelompok	Nilai Per Skor				Nilai Skor Total
	1	2	3	4	
Kelompok K					
K1	11	140	57	0	
K2	97	6	0	0	
K3	75	46	6	0	
K4	72	56	0	0	
K5	73	46	12	0	
	328	294	75	0	
Persentase	47,06	42,18	10,76	0,00	100
Kelompok P1					
P1-1	59	56	39	0	
P1-2	92	16	0	0	
P1-3	64	58	21	0	
P1-4	28	108	54	0	
P1-5	25	104	69	0	
	268	342	183	0	
Persentase	33,80	43,13	23,08	0,00	100
Kelompok P2					
P2-1	86	28	0	0	
P2-2	85	24	9	0	
P2-3	40	94	39	0	
P2-4	56	72	24	0	
P2-5	34	110	30	0	
	301	328	102	0	
Persentase	41,18	44,87	13,95	0,00	100
Kelompok P3					
P3-1	54	74	27	0	
P3-2	70	56	6	0	
P3-3	71	50	12	0	
P3-4	49	86	24	0	
P3-5	54	60	48	0	
	298	326	117	0	
Persentase	40,22	43,99	15,79	0,00	100

Kelompok P4					
P4-1	45	90	30	0	
P4-2	51	76	33	0	
P4-3	72	44	18	0	
P4-4	56	74	21	0	
P4-5	67	48	27	0	
	291	332	129	0	752
Persentase	38,70	44,15	17,15	0,00	100

10.3 Perhitungan Peningkatan Kerusakan Sel Hepatosit Terhadap Kelompok K.

$$\begin{aligned} \text{Persentase kelompok P1} &= \frac{\bar{x}_{P1} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\ &= \frac{158,6 - 139,4}{139,4} \times 100\% \\ &= 13,77\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Persentase kelompok P2} &= \frac{\bar{x}_{P2} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\ &= \frac{146,2 - 139,4}{139,4} \times 100\% \\ &= 4,87\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Persentase kelompok P3} &= \frac{\bar{x}_{P3} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\ &= \frac{148,2 - 139,4}{139,4} \times 100\% \\ &= 6,31\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Persentase kelompok P4} &= \frac{\bar{x}_{P4} - \bar{x}_K}{\bar{x}_K} \times 100\% \\ &= \frac{150,4 - 139,4}{139,4} \times 100\% \\ &= 7,89\% \end{aligned}$$

10.4 Uji Statistika Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit.

a. Uji Deskriptif

Descriptives

Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kelompok K	5	139.4000	39.95372	17.86785	89.7909	189.0091	103.00	208.00
Kelompok P1	5	158.6000	36.61694	16.37559	113.1341	204.0659	108.00	198.00
Kelompok P2	5	146.2000	28.96895	12.95531	110.2303	182.1697	114.00	174.00
Kelompok P3	5	148.2000	14.54991	6.50692	130.1339	166.2661	132.00	162.00
Kelompok P4	5	150.4000	12.70039	5.67979	134.6304	166.1696	134.00	165.00
Total	25	148.5600	27.05408	5.41082	137.3926	159.7274	103.00	208.00

b. Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit	Kelompok K	.383	5	.016	.784	5	.060
	Kelompok P1	.204	5	.200 [*]	.944	5	.696
	Kelompok P2	.235	5	.200 [*]	.842	5	.170
	Kelompok P3	.280	5	.200 [*]	.812	5	.100
	Kelompok P4	.175	5	.200 [*]	.965	5	.840

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

c. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit	Based on Mean	1.610	4	20	.211
	Based on Median	.760	4	20	.564
	Based on Median and with adjusted df	.760	4	9.662	.575
	Based on trimmed mean	1.456	4	20	.253

d. Uji One-Way ANOVA

ANOVA

Rata-rata Kerusakan Sel Hepatosit

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	968.960	4	242.240	.292	.880
Within Groups	16597.200	20	829.860		
Total	17566.160	24			