



**PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS  
(*Cinnamomum burmanii*) TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI DAN KADAR SGOT SGPT HEPAR  
TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Skripsi

disusun sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains  
Program Studi Biologi

Oleh

Ita Dwi Rafita  
4411411050

**JURUSAN BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
2015**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi yang berjudul: "**Pengaruh Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Kadar SGOT SGPT Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol**" disusun berdasarkan hasil penelitian saya dengan arahan dosen pembimbing. Sumber informasi atau kutipan yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka dibagian akhir skripsi ini. Skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar dalam program sejenis diperguruan tinggi manapun.

Semarang, 28 Mei 2015



Ita Dwi Rafita

4411411050

## PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul

Pengaruh Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Kadar SGOT SGPT Hepar Tikus yang Diinduksi Parasetamol

disusun oleh

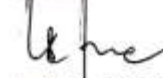
Ita Dwi Rafita

4411411050

telah dipertahankan di hadapan sidang Panitia Ujian Skripsi FMIPA UNNES pada tanggal: 28 Mei 2015.



Sekretaris



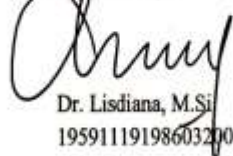
Andin Irsadi, S.Pd, M.Si  
197403102000031001

Ketua Penguji



Dr. Wiwi Isnaeni, M.S  
195808021985032001

Anggota Penguji/  
Pembimbing I



Dr. Lisdiana, M.Si  
195911191986032001

Anggota Penguji/  
Pembimbing II



Dra. Aditya Marianti, M.Si  
196712171993032001

## MOTTO

*Bekerjalah untuk duniamu seakan-akan kau hidup selamanya,  
Bekerjalah untuk akhiratmu seakan-akan besok kau tiada*

*Barang siapa menempuh suatu jalan untuk mencari ilmu,  
Maka Allah memudahkannya mendapat jalan ke syurga (H.R Muslim)*

*Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan  
(QS. Al-Insyiroh:6).*

## PERSEMBAHAN

- ❑ Untuk kedua orang tuaku tercinta, Wartum dan Zulaikhah yang setiap saat selalu mendorongku dan mendoakanku, terima kasih Bapak Ibu.
- ❑ Untuk mbah Karsi dan *My Brother* Achmad Nur Chafid.
- ❑ Untuk teman-teman seperjuangan Biologi angkatan 2011.
- ❑ Untuk sahabat-sahabat terbaikku yang selalu menemaniku dan mendorongku baik dalam suka maupun duka.
- ❑ Anda yang membaca skripsi saya.

## **PRAKATA**

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Selama menyusun skripsi ini, penulis telah banyak menerima bantuan, kerjasama, dan sumbangan pikiran dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Negeri Semarang atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di UNNES.
2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan ijin penelitian.
3. Ketua Jurusan Biologi Universitas Negeri Semarang yang membantu kelancaran administrasi dalam penyelesaian skripsi.
4. Dr. Lisdiana, M.Si., dosen pembimbing I yang telah memberikan arahan selama bimbingan pada penulis.
5. Dra. Aditya Marianti, M.Si., dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan dan masukan dalam pelaksanaan skripsi ini.
6. Dr. Wiwi Isnaeni, M.S., dosen penguji utama yang telah memberikan arahan dan masukan dalam pelaksanaan skripsi ini.
7. Dr. Lisdiana, M.Si., dosen wali yang sangat perhatian dalam memberi arahan, dorongan dan kelancaran selama penulis menjalani studi.
8. Beasiswa BIDIK MISI dan dana *living cost* yang selama ini memberikan beasiswa kepada saya selama 8 semester.

9. dr. Noor Yazid, Sp.PA, dan pak dian, atas bimbingan dan pengarahan dalam melaksanakan penelitian.
10. Segenap Keluarga Besar Jurusan Biologi yang telah memberikan bekal ilmu kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
11. Teknisi Laboratorium Biologi FMIPA UNNES, Mbak Tika dan Mbak Endah, laboratorium kesehatan semarang, klinik waspada atas bantuan dan kerjasama selama penelitian.
12. Bapak Wartum, Ibu Zulaikhah, Mbah Karsi, Mas Achmad Nur Chafid dan saudara-saudaraku yang telah memberikan dukungan dan motivasi serta doa restu sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
13. Keluarga besar SEBICO (Biologi Rombel 2 angkatan 2011) yang saling memberi motivasi, dukungan dan kebersamaannya.
14. Keluarga besar Wisma Pojok Sari yang selalu memberi dukungan, kesetiakawanan dan kebersamaannya.
15. Teman-teman Rusunawa Putri “Kamar 2A08 (Kak Imah, Kak Nurul, Kak Tessa)” yang telah memberikan support dan berbagi semangat selama 1 tahun di Rusunawa Kamar 2A08.
16. Teman-teman asisten praktikum “Biochemistry and Organic Chemistry Laboratory” team angkatan 2014, 2015, Mbak Fitri, Kamila, Ita M, Nimas, Hanum, Cadaffie, Silvi, Maya, Faris, Agustin, Mar’ah.

17. Teman satu organisasi Hima biologi 2012-2013, 2013-2014, dan tim asisten praktikum di Laboratorium Genetika, Fisiologi Tumbuhan, Struktur Jaringan Hewan, Struktur Tubuh Hewan angkatan 2014/2015.

18. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, baik kritik maupun saran sangat penulis harapkan demi kesempurnaan penyusunan hasil karya selanjutnya. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi pembaca demi kebaikan di masa mendatang.

Semarang, 28 Mei 2015

Penulis

## ABSTRAK

**Rafita, Ita Dwi. 2013. Pengaruh Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) Terhadap Gambaran Histopatologi dan Kadar SGOT SGPT Hepar Tikus yang Diinduksi Parasetamol. Skripsi. Jurusan Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Dr. Lisdiana, M.Si., Dra. Aditya Marianti, M.Si.**

Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan dapat digunakan untuk menghambat atau memperlambat proses oksidasi. Proses oksidasi pada tubuh salah satunya karena sering mengkonsumsi obat-obatan salah satunya parasetamol. Efek negatif dari overdosis parasetamol akan menyebabkan kerusakan hepar.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kayu manis terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

Penelitian ini menggunakan sampel 20 ekor tikus putih jantan wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan  $\pm$  200 gram. Sampel dibagi dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan (P1,P2,P3). Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok kontrol diberi pakan standar dan air minum, kelompok perlakuan diberi pakan standar, air minum, parasetamol dan ekstrak kayu manis selama 21 hari. Pada hari ke-22, tikus dinekropsi, diambil darah dan organ heparnya untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dan menghitung kadar SGOT SGPT. Perubahan histopatologi yang diamati berupa degenerasi parenkimatos, hidropik dan nekrosis. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji *One Way ANOVA*.

Analisis data menggunakan *One Way ANOVA* diperoleh hasil nilai sig.  $0,039 < 0,05$ , hal ini membuktikan bahwa rata-rata skor sel hepar yang rusak antar kelompok perlakuan berbeda signifikan. Hasil LSD menunjukkan bahwa rata-rata skor kerusakan hepar kelompok parasetamol berbeda dengan kelompok kontrol, P2, dan P3. Hasil nilai sig.  $0,001 < 0,05$ , untuk kadar SGOT SGPT membuktikan bahwa kelompok parasetamol berbeda dengan kelompok kontrol, P2, dan P3. Hasil uji LSD kadar SGOT SGPT menunjukkan bahwa kelompok P1 lebih tinggi dari pada kelompok kontrol, P2, dan P3. Hasil uji regresi linier, dosis ekstrak kayu manis 320 mg/KgBB adalah dosis yang paling efektif, sehingga dengan ekstrak kayu manis dapat memperbaiki dan menurunkan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

**Kata Kunci :** Kayu Manis, Histopatologi Hepar, SGOT, SGPT.



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
MOTTO DAN PERSEMBAHAN .....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
<b>BAB</b>	
1. PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Penegasan Istilah .....	5
1. Ekstrak Kayu Manis .....	5
2. Histopatologi Hepar .....	5
3. SGOT SGPT .....	6
4. Parasetamol .....	6
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
A. Kayu Manis ( <i>Cinnamomum burmanii</i> ) .....	7
B. Farmakologi Parasetamol .....	10
C. Hepar .....	13
1. Anatomi Hepar .....	14

2. Hepatosit .....	15
3. Fisiologi Hepar.....	16
4. Kerusakan Hepar .....	17
5. Mekanisme Kerusakan Hepar oleh Parasetamol.....	19
D. SGOT SGPT .....	21
E. Kerangka Berpikir.....	24
F. Hipotesis Penelitian .....	24
3. METODE PENELITIAN.....	25
A. Jenis Penelitian.....	25
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
C. Populasi dan Sampel .....	25
D. Variabel Penelitian.....	25
1. Variabel Bebas .....	25
2. Variabel Tergantung.....	26
3. Variabel Kendali .....	26
E. Alat dan Bahan.....	26
F. Rancangan Penelitian.....	28
G. Prosedur Penelitian .....	28
1. Persiapan Penelitian .....	28
2. Pelaksanaan Penelitian .....	28
H. Pengambilan Data .....	31
I. Metode Analisis Data.....	31
4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
A. Hasil Penelitian .....	33
B. Pembahasan.....	43
5. PENUTUP.....	55
A. Simpulan .....	55
B. Saran .....	55
DAFTAR PUSTAKA .....	56
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Alat dan Bahan Penelitian .....	26
2. Pemberian Perlakuan Penelitian .....	29
3. Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar .....	31
4. Hasil Pemeriksaan Gambaran Histopatologi Hepar Tikus.....	36
5. Nilai Perubahan Struktur Histologi Sel Hepar Pada Semua Kelompok.....	37
6. Hasil Uji Statistik Kadar SGOT (U/L) Hepar Tikus .....	40
7. Hasil Uji Statistik Kadar SGPT (U/L) Hepar Tikus .....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia <i>Cinnamic acid</i> .....	9
2. Kerangka Berpikir Penelitian .....	24
3. Pemberian Perlakuan Penelitian .....	30
4. Gambaran Sel Hepar Normal .....	33
5. Gambaran Sel Hepar Kelompok P1.....	34
6. Gambaran Sel Hepar Kelompok P3.....	35
7. Gambaran Sel Hepar Kelompok P4.....	35
8. Garis Regresi Linier Antara Dosis Ekstrak Kayu Manis dengan Kadar SGOT .....	41
9. Garis Regresi Linier Antara Dosis Ekstrak Kayu Manis dengan Kadar SGPT .....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Pembuatan Preparat Histopatologi .....	61
2. Hasil Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus .....	63
3. Ringkasan Hasil Uji Normalitas, Homogenitas dan <i>One Way</i> ANOVA Data Skoring Sel Hepar.....	64
4. Metode Pengukuran Kadar SGOT SGPT .....	66
5. Hasil Data Kadar SGOT SGPT .....	67
6. Ringkasan Hasil Uji <i>One Way</i> ANOVA SGOT.....	68
7. Ringkasan Hasil Uji <i>One Way</i> ANOVA SGPT .....	71
8. Ringkasan Hasil Uji Regresi Linier Data SGOT .....	73
9. Ringkasan Hasil Uji Regresi Linier Data SGPT .....	76
10. SK Dosen Pembimbing .....	79
11. Surat Ijin Penelitian.....	80
12. Surat Ijin Uji Sampel.....	81
13. Dokumentasi Penelitian .....	82

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) banyak dimanfaatkan di masyarakat sebagai rempah-rempah asli Indonesia yang digunakan sebagai bumbu masakan maupun sebagai ramuan obat herbal tradisional. Tanaman kayu manis terutama bagian kulit batangnya pada umumnya digunakan secara tradisional baik sebagai bumbu masakan maupun sebagai bahan dalam pengobatan tradisional, misalnya sebagai peluruh kentut (karminatif). Kayu manis berkhasiat mengatasi masuk angin, diare, dan penyakit yang berhubungan dengan saluran pencernaan. Kayu manis juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Bisset & Wichtl 2001).

Tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) merupakan salah satu hasil bumi yang murah dan mudah didapat. Kayu manis mengandung protein, karbohidrat, vitamin (A, C, K, B3), mineral seperti kalsium, zat besi, magnesium, mangan, fosfor, sodium, zinc dan kolin. Dalam penelitian sebelumnya diketahui bahwa kayu manis merupakan jenis rempah dengan kandungan antioksidan paling tinggi dibanding dengan rempah-rempah lainnya (Ravindran *et al.* 2004).

Ekstrak kulit batang kayu manis dengan kandungan kadar *trans-sinamaldehyd* menjadi sumber senyawa antioksidan dengan kemampuannya menangkap radikal bebas atau *radical scavenger*. Kayu manis merupakan tanaman rempah yang mengandung banyak senyawa fitokimia yang mempunyai mekanisme khusus yang berguna bagi manusia. Diantaranya dalam kayu manis banyak ditemukan senyawa fitokimia dari kelas *phenylproponoids* berupa

*cinnamic acid*. Senyawa ini dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah pembentukan radikal bebas, menghilangkan radikal sebelum kerusakan muncul, memperbaiki kerusakan oksidatif, menghilangkan molekul rusak didalam sel.

Senyawa antioksidan dapat digunakan sebagai senyawa yang dapat menghambat atau memperlambat proses oksidasi. Proses oksidasi pada tubuh salah satunya karena sering mengkonsumsi obat-obatan. Obat-obatan merupakan salah satu penginduksi tidak langsung terbentuknya *Reactive oxygen species* (ROS) yang selanjutnya menyebabkan disfungsi mitokondria, seperti mengkonsumsi parasetamol dengan dosis toksik.

Parasetamol merupakan obat yang sering digunakan untuk mengobati demam dan nyeri ringan seperti sakit kepala dan nyeri otot. Meskipun aman dikonsumsi pada dosis terapeutik, namun overdosis obat yang disebabkan oleh pemakaian jangka panjang ataupun penyalahgunaan masih sering terjadi. Overdosis parasetamol akan mengakibatkan terjadinya nekrosis sel hepar daerah sentrolobuler yang dapat menyebabkan gagal hepar akut. Ketika terjadi overdosis, kadar GSH dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan NAPQI berikatan secara kovalen pada makromolekul sel yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman dan Gilman 2008).

Parasetamol aman digunakan jika diberikan sesuai dosis yang ditetapkan. Di masyarakat, obat ini banyak digunakan untuk mengatasi flu dan demam. Namun, akses yang mudah ini dapat semakin meningkatkan penggunaan obat

secara sendiri oleh masyarakat sehingga akan memperbesar kemungkinan overdosis baik sengaja atau tidak (Sunarsih 1995). Penggunaan parasetamol yang salah, dalam dosis tinggi dan waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, di antaranya adalah efek hepatotoksisitas yang merusak sel-sel hati (Sheen *et al.*, 2002). Kerusakan hepar terjadi karena pada dosis yang berlebihan, hasil metabolisme parasetamol yang berupa *N-asetil-p-benzokuinon* (NAPQI) tidak dapat dinetralkan semuanya oleh glutathion hepar. NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas (Correia dan Castagnoli 1989). Efek yang ditimbulkan yaitu adanya kerusakan pada organ-organ seperti organ hepar.

Salah satu indikator kerusakan hati yaitu dengan melihat kadar SGOT SGPT. Kadar SGOT SGPT digunakan untuk tujuan diagnostik. Dua enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoselular adalah aminotransferase yang terdiri dari Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamik Pyruvik Transaminase (SGPT). Kedua enzim ini berfungsi penting pada pembentukan asam-asam amino yang tepat yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hepar.

Mencermati uraian pada latar belakang tentang khasiat kayu manis dan efek negatif dari overdosis parasetamol yang menyebabkan kerusakan hepar, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar dengan menggunakan hewan uji tikus yang diinduksi parasetamol.



## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol?
2. Pada dosis berapa ekstrak kayu manis dapat memberikan perubahan signifikan pada histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol?

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk menganalisis pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.
2. Untuk mengetahui pada dosis berapa ekstrak kayu manis dapat memberikan perubahan signifikan pada histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat dilakukannya penelitian ini antara lain sebagai berikut:

### **1. Manfaat Teoritis**

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.
- b. Penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

## **2. Manfaat Aplikatif**

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk menggunakan kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) sebagai obat alternatif untuk mencegah kerusakan hepar akibat pemakaian parasetamol.

## **E. Penegasan Istilah**

Untuk mendapatkan pengertian yang sama tentang istilah-istilah dalam penelitian dan tidak menimbulkan interpretasi yang berbeda dari pembaca, maka diperlukan penegasan istilah. Penegasan istilah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

### **1. Ekstrak Kayu Manis**

Ekstrak kayu manis merupakan zat yang dimurnikan dari zat asal. Bahan ini dipisahkan dari zat asal dengan cara melarutkannya ke dalam air atau pelarut organik seperti etanol. Dalam penelitian ini batang kayu manis dibuat dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Hasil akhir ekstrak berupa pasta.

### **2. Histopatologi Hepar**

Preparat yang dibuat dari irisan organ hati dengan tujuan untuk mengamati struktur mikroanatomi sel hepar yang meliputi: normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Pada penelitian ini untuk membuat preparat histopatologi hepar, organ dipotong melintang dan difiksasi dengan formalin. Pembuatan preparat dilakukan secara embedding dengan menggunakan pewarnaan HE (Hematoxilin Eosin).

### **3. SGOT SGPT**

SGOT SGPT merupakan enzim yang utama banyak ditemukan pada sel hati, serta efektif dalam mendiagnosis kerusakan hepatoseluler. Data kadar SGOT SGPT sebagai indikator penting kerusakan hepar diambil dengan menguji kadar SGOT SGPT melalui pemeriksaan darah di laboratorium.

### **4. Parasetamol**

Parasetamol merupakan metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik. Dalam penelitian ini parasetamol yang digunakan merupakan parasetamol sanmol dalam bentuk drops dengan komposisi 60mg/ml. Parasetamol akan disondekan ke tikus. Tujuan digunakan parasetamol dalam penelitian ini adalah menimbulkan efek toksik pada hepar apabila digunakan pada dosis berlebih.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)**

Pohon kayu manis merupakan tumbuhan asli Asia Selatan, Asia Tenggara dan daratan Cina (Heyne 1987). Tanaman *Cinnamomum burmannii* merupakan jenis tanaman berumur panjang yang menghasilkan kulit. Kulit ini di Indonesia diberi nama kayu manis dan termasuk dalam jenis rempah-rempah. Pohon tinggi bisa mencapai 15 meter, batang berkayu dan bercabang-cabang, daun tunggal lanset warna daun muda merah pucat setelah tua berwarna hijau, perbungaan bentuk malai tumbuh diketiak daun buah muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna hitam, akar tunggang (Rismunandar 1995). Tanaman kayu manis sangat banyak manfaatnya yaitu bagian kulit batang kayu manis yang dapat dimanfaatkan oleh masyarakat dalam kehidupan sehari-hari.

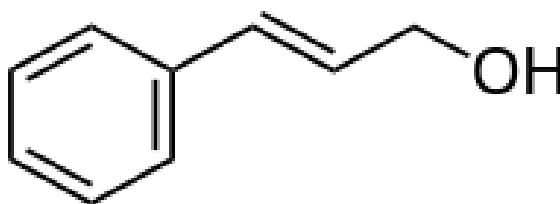
Tumbuhan kayu manis termasuk famili *Lauraceae* yang memiliki nilai ekonomi dan merupakan tanaman tahunan yang memerlukan waktu lama untuk diambil hasilnya. Hasil utama kayu manis adalah kulit batang dan dahan, sedang hasil samping adalah ranting dan daun. Komoditas ini selain digunakan sebagai rempah, hasil olahannya seperti minyak atsiri dan oleoresin banyak dimanfaatkan dalam industri-industri farmasi, kosmetik, makanan, minuman, rokok, dan lain-lain. Kandungan minyak atsiri dari kayu manis berfungsi sebagai bahan pewangi dan penyedap. Tanaman kayu manis terutama bagian kulit batangnya pada umumnya digunakan secara tradisional baik sebagai bumbu masakan maupun

sebagai bahan dalam pengobatan tradisional, misalnya sebagai peluruh kentut (karminatif). Kayu manis berkhasiat mengatasi masuk angin, diare, dan penyakit yang berhubungan dengan saluran pencernaan. Kayu manis juga memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Bisset & Wichtl 2001).

Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menetralkan radikal bebas, dapat berasal dari dalam atau dari luar tubuh manusia melalui makanan yang dikonsumsi. Kayu manis mempunyai kandungan senyawa kimia berupa fenol, terpenoid dan saponin yang merupakan sumber antioksidan (Halliwell 2007). Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menunda, memperlambat, dan mencegah proses oksidasi lipid. Senyawa ini dapat meredam pengaruh negatif dari radikal bebas. Radikal bebas merupakan molekul yang sangat reaktif, yang dapat mengganggu integritas sel, dapat bereaksi dengan komponen struktur sel seperti enzim dan DNA. Di dalam tubuh, radikal bebas secara terus menerus terbentuk. Hal ini menyebabkan terbentuknya radikal bebas baru yang lebih reaktif, sehingga menyebabkan kerusakan dan kematian sel. Dengan adanya sifat yang reaktif ini sebagian besar menimbulkan berbagai penyakit seperti kanker, jantung koroner, diabetes, reumatik dan proses penuaan dini. Untuk melindungi tubuh dari efek radikal bebas maka diperlukan antioksidan atau radikal scavenger.

Zat kimia yang terkandung dalam kayu manis diantaranya adalah *cinnaldehyde*, *eugenol*, *trans-cinnamic acid*, kelompok senyawa fenol *tannins*, *catechins*, *oligomeric proanthocyanidins*, *limonene* dan *alpha-terpineol*. Dan dalam jumlah yang sedikit juga dapat ditemukan mineral dan vitamin A, riboflavin (B<sub>2</sub>), niacin (B<sub>3</sub>), dan vitamin K (Rismunandar 1995).

Ekstrak kulit batang kayu manis dengan kandungan kadar *trans-sinamaldehyd* yang cukup tinggi (68.65 %) menjadi sumber senyawa antioksidan dengan kemampuannya menangkap radikal bebas atau *radical scavenger*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa minyak atsiri dan oleoresin kayu manis jenis *C. burmannii* mempunyai aktivitas antioksidan. Kayu manis merupakan tanaman rempah yang mengandung banyak senyawa fitokimia yang mempunyai mekanisme khusus yang berguna bagi manusia. Diantaranya dalam kayu manis banyak ditemukan senyawa fitokimia dari kelas *phenylpropanoids* berupa *cinnamic acid* (Senyawa sinamaldehyd) yang termasuk dalam golongan fenilpropanoid merupakan turunan senyawa fenol, dimana senyawa fenol tersebut juga berperan penting dalam aktivitas antioksidan. Senyawa ini dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah pembentukan radikal bebas, menghilangkan radikal sebelum kerusakan muncul, memperbaiki kerusakan oksidatif, menghilangkan molekul rusak didalam sel.



Gambar 1. Struktur kimia Cinnamic acid

Komposisi yang terkandung pada kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yaitu: Minyak atsiri yang terdiri dari sinamaldehyda (55-65%), eugenol (4-8), kadar abu (26-36), terpena, safrole dan tannin. Dalam penelitian sebelumnya diketahui bahwa kayu manis merupakan jenis rempah dengan kandungan antioksidan paling tinggi dibanding dengan rempah-rempah lainnya

(Ravindran *et al.* 2004). Ekstrak kayu manis diketahui mempunyai kandungan *glutathion dan lipid conjugated dienes* yang mampu menstimulasi aktivitas enzim antioksidan. Minyak atsiri memiliki efek menenangkan serta memiliki manfaat untuk kesehatan seperti anti radang. Kayu manis juga berfungsi sebagai anti stress pada manusia dan memiliki nilai antioksidan yang tinggi (Ravindran *et al.* 2004).

Dalam kayu manis terkandung enzim GST (Glutation S Transferase) (Weirich *et al.* 2001) yang dapat meningkatkan glutathion serum dan hati. Karena glutathion meningkat, maka metabolit NAPQI yang bersifat toksik akan berikatan dengan glutathion, menghasilkan asam merkapturat yang non toksik (Greiner 1990). Antioksidan berupa *cinnamic acid* (Senyawa sinamaldehyd) tersebut dapat meredam dampak negatif dari oksidan dengan cara memberikan elektronnya pada oksidan (Bagiada 1995). Antioksidan mampu mengubah oksidan menjadi molekul yang tidak berbahaya. Antioksidan juga dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan yang ditimbulkannya (Widjaja 1997). Melalui mekanisme antioksidan dan peningkatan glutathion ini kayu manis dapat mencegah kerusakan histologis hepar. Kerusakan hepar dapat disebabkan karena sering mengkonsumsi obat-obatan yang mengandung bahan-bahan kimia seperti mengkonsumsi parasetamol.

## **B. Farmakologi Parasetamol**

Parasetamol (asetaminofen) merupakan metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik (Goodman dan Gilman 2008). Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen (Katzung 2002). Obat ini tidak mempunyai efek antiinflamasi yang bermakna, tetapi banyak digunakan sebagai

analgesik ringan jika nyeri tidak memiliki komponen inflamasi. Hal ini karena selain merupakan penghambat prostaglandin yang lemah, parasetamol juga merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrogen peroksida) konsentrasi tinggi yang dihasilkan neutrofil dan monosit pada lesi radang (Goodman dan Gilman 2008). Radang merupakan respon yang timbul diakibatkan adanya benda asing atau terjadinya kelukaan jaringan secara langsung, baik kelukaan karena bahan kimia seperti mengkonsumsi parasetamol dengan dosis toksik.

Parasetamol di Indonesia lebih dikenal dibandingkan dengan nama asetaminofen, dan tersedia sebagai obat bebas (Wilmana dan Gunawan 2007). Obat ini pertama kali digunakan dalam kedokteran oleh von Mering pada 1893, namun baru sejak 1949 obat ini populer setelah diketahui merupakan metabolit aktif utama dari asetanilid dan fenasetin.

Pemberian parasetamol secara oral dapat diserap dengan cepat dan hampir sempurna di saluran pencernaan. Penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan lambung, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam 30 sampai 60 menit (Katzung 2002). Hati merupakan tempat metabolisme utama parasetamol. Di dalam hati, 60% dikonjugasikan dengan asam glukuronat, 35% asam sulfat, dan 3% sistein; yang akhirnya menghasilkan konjugat yang larut dalam air serta diekskresi bersama urin. Jalur konjugasi pertama (terutama glukuronidasi dan sulfasi) tidak dapat digunakan lagi ketika asupan parasetamol jauh melebihi dosis terapi dan sebagian kecil akan beralih ke jalur sitokrom P450 (CYP2E1) (Defendi dan Tucker 2009; Goodman dan Gilman 2008).



Metabolisme melalui sitokrom P450 membuat parasetamol mengalami N-hidroksilasi membentuk senyawa antara, *N-acetyl-para-benzoquinoneimine* (NAPQI), yang sangat elektrofilik dan reaktif. Pada keadaan normal, senyawa antara ini dieliminasi melalui konjugasi dengan *glutathione* (GSH) yang berikatan dengan gugus sulfhidril dan kemudian dimetabolisme lebih lanjut menjadi suatu asam merkapturat yang selanjutnya diekskresi ke dalam urin. Ketika terjadi overdosis, kadar GSH dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan NAPQI berikatan secara kovalen pada makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman dan Gilman 2008). Ikatan kovalen dengan makromolekul sel terutama pada gugus tiol protein sel dan kerusakan oksidatif juga merupakan patogenesis utama terjadinya nefropati analgesik (Cotran *et al.* 2007; Neal 2006).

Rangkaian metabolisme minor parasetamol ini dapat menyebabkan efek merugikan. Pengurangan GSH secara tidak langsung dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif akibat penurunan proteksi antioksidan endogen (antioksidan enzimatik), yang juga dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid (Maser *et al.* 2002). Peroksidasi lipid merupakan suatu proses autokatalisis yang mengakibatkan kematian sel. Produk akhir peroksidasi lipid di dalam tubuh adalah malondialdehid (MDA) yang dapat menyebabkan kematian sel akibat proses oksidasi berlebihan dalam membran sel (Mayes 2008; Winarsi 2007). Selain itu, reaksi pembentukan NAPQI akibat detoksifikasi oleh sitokrom P450 memacu terbentuknya radikal bebas superoksida ( $O_2^-$ ) yang dinetralkan oleh

superoksida dismutase (SOD) menjadi  $H_2O_2$ , suatu *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang tidak begitu berbahaya (Ojo *et al.* 2006). Namun, melalui reaksi Haber-Weiss dan Fenton, adanya logam transisi seperti Cu dan Fe akan membentuk radikal hidroksil yang sangat berbahaya yang akan menghancurkan struktur sel (Winarsi 2007).

Indikasi pemberian parasetamol adalah sebagai analgesik dan antipiretik. Nyeri akut dan demam dapat diatasi dengan 325-500 mg empat kali sehari dan secara proporsional dikurangi untuk anak-anak (Katzung 2002). Parasetamol juga merupakan analgesik paling sesuai untuk pascaoperasi terutama pada pasien usia lanjut karena efek minimal penghambatan prostaglandin (Koppert *et al.* 2006).

Parasetamol merupakan obat analgesik antipiretik yang apabila digunakan pada dosis berlebihan atau dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan efek toksik pada hepar. Ketika pemakaian parasetamol melebihi batas terapi, jalur glukoronidasi dan sulfatasi menjadi jenuh dan jalur oksidasi sitokrom P-450 menjadi meningkat. Akibatnya NAPQI (*N-acetyl-pbenzoquinone imine*) yang merupakan metabolit toksik dari parasetamol dapat bertahan dengan makromolekul protein sel hepar secara tak terbalikkan sehingga terjadi kematian sel atau nekrosis sel hepar (Davis *et al.* 1976).

### **C. Hepar**

Hepar adalah organ yang paling penting, yang memainkan peran penting dalam mengatur berbagai proses fisiologis dalam tubuh. Hepar terlibat dalam beberapa fungsi penting, seperti metabolisme, sekresi dan penyimpanan. Hepar

memiliki kapasitas besar untuk detoxicate zat beracun dan mensintesis dengan menggunakan prinsip-prinsip.

Hepar memiliki kapasitas besar untuk detoxicate zat beracun dan mensintesis prinsip-prinsip yang berguna. Oleh karena itu, kerusakan pada hepar yang ditimbulkan oleh hepatotoksik agen adalah konsekuensi serius. Hepar penyakit terutama disebabkan oleh keracunan bahan kimia, kelebihan konsumsi alkohol, infeksi dan gangguan autoimun. Sebagian besar hepar mengalami kerusakan kimia hepatotoksik sel terutama oleh peroksidasi lipid dan kerusakan oksidatif. Selain itu, serum penanda biokimia seperti *Aspartat Transaminase* (AST), *Alanin Transaminase* (ALT), *Alkali Fosfatase* (ALP) dan bilirubin juga meningkat. Meskipun kemajuan luar biasa di zaman modern obat-obatan, tidak ada obat yang efektif banyak tersedia yang merangsang fungsi hepar, menawarkan perlindungan hepar dari kerusakan atau membantu regenerasi sel hepar.

### **1. Anatomi Hepar**

Hepar merupakan salah satu kelenjar pencernaan, terletak di bagian kanan abdomen dibawah diafragma dengan berat rata-rata 1100-1400 gram, dan pemukaannya dibungkus oleh kapsul jaringan fibrosa (Lumongga 2008). Hepar secara anatomi terdiri dari 4 lobus, yaitu lobus kanan, lobus kiri, lobus kuadratus, dan lobus kuadalis. Tiap lobus dibentuk oleh lobulus yang berbentuk prisma polygonal sebagai unit fungsional hepar (Junqueira dan Carneiro 1980).

Pada struktur penghubungnya terdapat venula (cabang dari vena porta), arterioli, duktus (bagian dari sistem saluran empedu), dan pembuluh-pembuluh limfe. Venula mengandung darah dari vena metasentaria superior, inferior dan lienalis,

sedangkan arteriol mengandung darah dari arteri coeliaca yang merupakan cabang dari aorta abdominalis (Junqueira dan Carneiro 1980). Cabang-cabang vena porta dan arteri hepatica mentranspor darah melalui kanalis porta menuju vena sentralis melalui sinusoid dan lobulus (Faiz dan Moffat 2003).

## **2. Hepatosit**

Hepatosit merupakan penyusun hepar. Hepatosit tersusun radier di dalam lobulus hepar dan dibatasi oleh sinusoid diantara selnya. Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hepar dalam metabolisme (Maulida *et al.* 2013). Sel-sel tersebut terletak diantara sinusoid yang terisi dengan darah dan saluran empedu. Sinusoid merupakan pembuluh yang melebar tidak teratur terdiri dari satu lapisan sel-sel endotel. Sel-sel endotel yang terletak berdekatan dengan sinusoid hati dipisahkan oleh celah disse. Pada sinusoid terdapat sel kupffer, sebagai sistem makrofag yang bersifat fagosit. Selain itu, sel kupfer memiliki peran dalam pengangkutan eritrosit yang sudah mati dan zat asing keluar dari sirkulasi (Junqueira dan Carneiro 1980). Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatica, dan disalurkan melalui vena sentral dan kemudian vena hepatica ke dalam vena kava. Saluran empedu mulai berperan sebagai kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan (Hernawati 2010).

Hepatosit memiliki satu atau dua inti sel berbentuk bulat dengan kromatin tersebar di bagian periferanya. Sitoplasmanya bersifat eosinofilik dengan retikulum endoplasma tersebar di dalamnya. Retikulum endoplasma memiliki peran penting dalam proses invansi dan detoksifikasi. Pemberian obat tertentu meningkatkan

reaksi retikulum endoplasma halus di hati disertai peningkatan aktivitas enzim yang berperan dalam konjugasi obat tersebut (Junqueira dan Carneiro 1980).

Kanalikuli merupakan bagian dari sistem duktus biliaris dan merupakan celah tubuler yang dibatasi oleh membran plasma dari dua hepatosit. Kanakuli biliaris membentuk anatomis yang kompleks dan berkembang di sepanjang lobulus hati. Duktus dibatasi oleh epitel kuboid dan memiliki jaringan penghubung yang menyatu dan membesar menjadi duktus hepatosit (Junqueira dan Carneiro 1980).

### **3. Fisiologi Hepar**

Hepar berperan penting dalam proses metabolisme berbagai macam senyawa, dan detoksifikasi (Hastuti 2006). Selain itu, hepar memiliki fungsi mengatur keseimbangan cairan dalam elektrolit, biosintesis senyawa-senyawa dalam tubuh, penyimpanan, perubahan, pemecahan molekul yang disekresikan, ekresi bahan bersama empedu dan pembentukan serta pemecahan komponen darah. Berdasarkan fungsi struktural, fungsi dari sel hepar sendiri dibagi menjadi dua yaitu fungsi sel epitel dan fungsi sel kupper (Hadi 2002). Fungsi sel epitel diantaranya sebagai pusat metabolisme (hidratarang, protein, lemak, dan empedu), sebagai penyimpan hasil metabolisme, sekresi empedu dan proses detoktifikasi. Fungsi sel kupper sebagai sel endotel memiliki fungsi sistem retikulo endothelial diantaranya, menguraikan Hb menjadi billirubin, fagositosis bakteri dan makromolekuler, membentuk  $\gamma$ -globulin dan imun tubuh (Hadi 2002).

Zat toksik yang masuk dalam tubuh akan didetoksifikasi oleh hepar dengan cara oksidasi, reduksi, hidrolisa, atau konjugasi. Asam glukuronat, glycine asam sulfat, asam asetat, sitein, dan glutation merupakan zat yang digunakan dalam

konjugasi. Kandungan asam glukoronat didalam urine yang meningkat ditemukan pada sel hati yang mengalami kerusakan, dikarenakan hepar kekurangan enzim konjugasi, sedangkan detoksifikasi obat pada hepar dengan cara oksidasi. Obat pada umumnya diubah menjadi zat yang larut dalam air dan dikeluarkan melalui urine (Junqueira dan Carneiro 1980). Zat toksik yang masuk dalam tubuh akan mengakibatkan kerusakan pada hepar.

#### **4. Kerusakan Hepar**

Hepar dapat mengalami kerusakan akibat induksi obat dengan dosis berlebih. Pemberian obat secara oral masuk dalam tubuh melalui sistem pencernaan, di dalam usus obat tidak diabsorpsi secara lengkap tetapi akan menembus dinding usus menuju hepar melalui vena porta dan dimetabolisme di hepar. Metabolisme obat terjadi dalam sel mikrosom melalui enzim yang sangat kompleks yang merubah obat tidak larut dalam air menjadi larut dalam air (Hadi 2002). Kerusakan hepar ditandai dengan adanya perubahan struktur mikroanatominya. Dampak kerusakan hepar akibat obat melalui 3 jalur yaitu mengubah sintesis protein atau merubah metabolisme lain yang esensiil dalam sel hepar, mengubah aliran darah ke hepar sehingga timbul nekrosis jaringan hepar, dan mengubah metabolisme lemak (Hadi 2002). Kerusakan hepar dapat bersifat irreversible (tetap) dan reversible (sementara). Perubahan degenerasi merupakan perubahan yang bersifat reversible. Degenerasi yang berlangsung terus-menerus dapat mengakibatkan kematian sel (nekrosis). Nekrosis adalah perubahan yang prosesnya bersifat irreversible (Maulida *et al.* 2013).

Degenerasi merupakan cedera karena toksik dan dapat menyebabkan pembengkakan atau edema hepatosit. Degenerasi sel dapat berupa degenerasi parenkimatososa, hidropik dan melemak. Degenerasi parenkimatososa merupakan bentuk degenerasi teringan dan bersifat reversibel. Degenerasi parenkimatososa terjadi akibat kegagalan oksidasi yang menyebabkan air tertimbun dalam sel sehingga transportasi protein terganggu (Tamad *et al.* 2011). Pada degenerasi parenkimatososa sel sitoplasma mengalami pembengkakan dan timbul granula akibat endapan protein.

Degenerasi hidropik sel pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatososa, tetapi derajat degenerasinya lebih besar jika dibandingkan degenerasi parenkimatososa (Tamad *et al.* 2011). Degenerasi hidropik ditandai dengan sitoplasma pucat, mengalami vakuolisasi, dan vakuola tampak jernih karena adanya penimbunan cairan dalam sel dan kemudian air memasuki vakuola-vakuola tersebut (Hastuti 2006). Apabila kemudian terjadi robekan membran plasma dan terjadi perubahan inti maka jejas sel menjadi ireversibel dan sel mengalami nekrosis (kematian).

*Nekrosis*, adalah kematian sel atau jaringan pada makhluk hidup. Terlihat pada perubahan mikroanatominya. Inti sel menjadi lebih padat (piknotik) dan dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) kemudian sel menjadi esinofilik (Amalina 2009). Menurut luas kerusakannya terdapat beberapa macam nekrosis diantaranya:

- a. Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.

- b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal, dan perifer.
- c. Nekrosis masif, yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.

*Ikterus obstusif* disebabkan oleh dari kondisi intrahepatik dan ekstrahepatik.

Pada intrahepatik yang berhubungan dengan hepatoseluler penyebabnya dapat berupa virus hepatitis A, B, hepatitis karena obat dan sebagainya. Sedangkan penyebab Ikterus obstruktif ekstrahepatik dibagi dalam dua bagian yaitu (Sherly Y *et al.* 2006):

- a. Kolestasis yang berhubungan dengan kerusakan kandung empedu yaitu stadium lanjut sirosis bilier primer dan obat-obat hepatotoksik.
- b. Kolestasis yang berhubungan perubahan atau obstruksi traktus portal seperti batu duktus koledokus, striktur kandung empedu, sklerosis primer kolangitis, karsinoma pankreas dan pankreatitis kronik.

Kerusakan hepar dapat terjadi karena adanya senyawa/ bahan kimia, seperti mengkonsumsi parasetamol dengan dosis toksik atau berlebih.

## **5. Mekanisme Kerusakan Hepar Oleh Parasetamol**

Pada kondisi normal, parasetamol yang diabsorpsi oleh tubuh dikonjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat, sebagian kecil dihidroksilasi dengan sitokrom P-450 menjadi metabolit *N-asetil-pbenzoquinonimin* (NAPQI). Metabolit NAPQI ini oleh glutathion hati diubah menjadi metabolit sistin dan merkapturat yang kemudian dibuang melalui urin (Wilmana dan Gunawan 2007).

Jika jumlah parasetamol yang dikonsumsi jauh melebihi dosis terapi, maka asam glukoronat dan asam sulfat dalam hati akan habis cadangannya, kemudian



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

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

Perubahan morfologis awal pada nekrosis hepar berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel dan terjadi pembengkakan mitokondria

progresif dengan kerusakan krista (Wenas 1996). Stadium selanjutnya inti sel dapat mengalami kariopiknosis, karioreksis dan kariolisis.

Salah satu indikator kerusakan hepar yaitu dengan melihat kadar SGOT SGPT. Kadar SGOT SGPT digunakan untuk tujuan diagnostik.

#### **D. Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamik Pyruvik Transaminase (SGPT)**

Dua enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoselular adalah aminotransferase yang terdiri dari Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamik Pyruvik Transaminase (SGPT). Kedua enzim ini berfungsi penting pada pembentukan asam-asam amino yang tepat yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hepar. Kenaikan kadar transaminase dalam serum disebabkan oleh enzim yang terlepas karena sel yang bersangkutan mengalami nekrosis, atau karena enzim yang bocor dari dalam sel. Walaupun SGPT lebih khas untuk penyakit hepar dibandingkan dengan SGOT tetapi kedua enzim tersebut selalu dipakai bersama-sama dalam evaluasi penyakit hepar. Enzim SGOT sebagian besar terikat dalam organel dan lebih cepat dibebaskan dari sel hepar pada keadaan gangguan kronis. Kerusakan sel hepar terutama yang mengenai organel akan menyebabkan kenaikan SGOT yang lebih menonjol.

SGOT merupakan enzim yang utama banyak ditemukan pada sel hepar serta efektif dalam mendiagnosis kerusakan hepatoseluler. Kadar SGPT dapat lebih tinggi dari kadar sekelompok transaminase lainnya dalam kasus kerusakan hepar akibat penggunaan obat atau zat kimia. Kadar SGPT sering kali dibandingkan dengan SGOT untuk tujuan diagnostik. SGPT meningkat lebih khas daripada

SGOT pada kasus nekrosis hepar dan hepatitis akut, sedangkan SGOT meningkat lebih khas pada sirosis, kanker hati, dan hepatitis kronis (Kee 2008).

SGOT bermanfaat untuk mendiagnosa penyakit pada hepar. SGOT terdistribusi pada sitoplasma dan mitokondria. Pada keadaan normal, SGOT berasal dari fraksi sitoplasma di hepatosit. Cedera sel hati ringan akan melepaskan SGOT dari sitoplasma, sedangkan cedera hati berat akan menyebabkan pelepasan SGOT dari sitoplasma dan mitokondria. Pada beberapa studi telah dilaporkan bahwa disfungsi mitokondria merupakan salah satu proses pada toksisitas parasetamol. Seperti yang dikemukakan oleh Jollow et al, bahwa mitokondria merupakan target metabolit reaktif dari parasetamol. Hal itu dapat menjelaskan bahwa dengan SGOT yang terletak pada mitokondria dapat digunakan sebagai indikator awal untuk kerusakan hati akibat parasetamol.

Hepar mampu mensekresikan enzim-enzim transaminase di saat selnya mengalami gangguan. Kadar transaminase yang tinggi biasanya menunjukkan kelainan dan nekrosis hati. Enzim-enzim tersebut masuk dalam peredaran darah. Transaminase merupakan indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati (Husadha 1996).

Serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT)/Aspartat aminotransaminase (AST) adalah enzim mitokondria yang juga ditemukan dalam hati, jantung, ginjal, dan otak (Widmann 1995). Bila jaringan tersebut mengalami kerusakan yang akut, kadarnya dalam serum meningkat. Diduga hal ini disebabkan karena bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak ke dalam

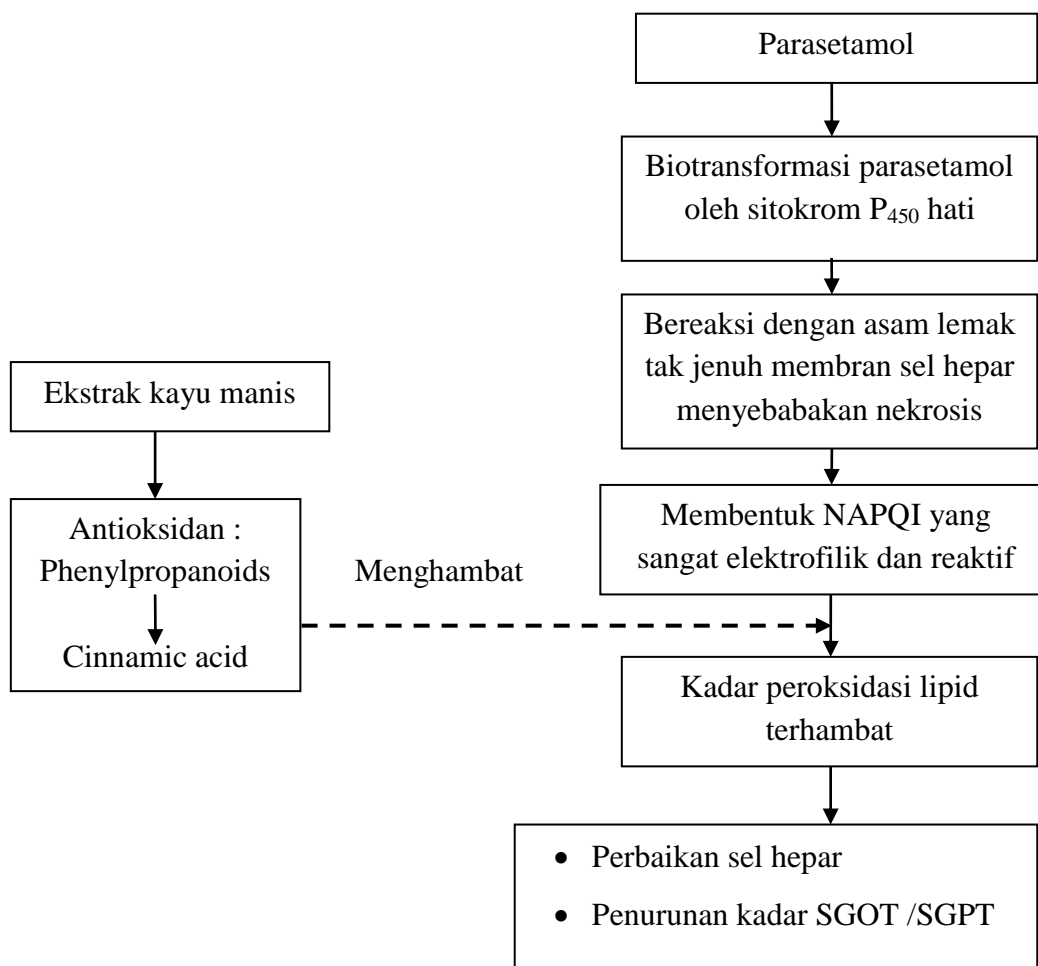
sirkulasi. Kadar yang sangat meningkat terdapat pada nekrosis hepatoseluler atau infark miokard (Hadi 1995).

AST melakukan reaksi antara asam aspartat dan asam alfa-ketoglutarat (Widmann 1995). AST berfungsi untuk mengubah aspartat dan  $\alpha$ -ketoglutarat menjadi oxaloasetat dan glutamat. Terdapat 2 isoenzim, yaitu AST 1 merupakan isoenzim sitosol yang terutama berada dalam sel darah merah dan jantung. Kemudian AST 2 merupakan isoenzim mitokondria yang predominan dalam sel hati (Goze 2007). Kadar normal dalam darah 10-40 IU/ liter. Meningkat tajam ketika terjadi perubahan infark miokardium (Sacher dan McPerson 2002).

Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT)/Alanin aminotransferase (ALT). Enzim ini mengkatalisis pemindahan satu gugus amino antara lain alanin dan asam alfa ketoglutarat. Terdapat banyak dihepatosit dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain. Kadar normal dalam darah 5-35 IU/ liter dan ALT lebih sensitive dibandingkan AST (Sacher dan McPerson 2002).

Enzim ALT sering disebut SGPT. Kadar SGPT dan SGOT serum meningkat pada hampir semua penyakit hati. Kadar SGPT yang tertinggi ditemukan dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas, seperti hepatitis virus yang berat, cedera hati akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan. Peningkatan SGOT yang lebih rendah ditemukan pada hepatitis akut ringan demikian pula pada penyakit hati kronik difus maupun lokal (podolsky dan Isselbacher 2000). Kadar SGOT mendadak turun pada penyakit akut, menandakan bahwa sumber enzim yang masih tersisa habis. Kalau kerusakan oleh radang hati hanya kecil, kadar SGPT lebih dini dan lebih cepat meningkat dari kadar SGOT (Widman 1995).

## E. Kerangka Berpikir



Gambar 2. Kerangka Berpikir Penelitian

## F. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dikemukakan sebelumnya, maka hipotesis yang akan diuji dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: Pemberian ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat menurunkan kadar SGOT SGPT dan memperbaiki kerusakan hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Peneliti mengadakan perlakuan terhadap sampel yang telah ditentukan yang berupa tikus (*Rattus norvegicus*) jantan wistar di laboratorium biologi FMIPA UNNES.

#### **B. Waktu dan Tempat Penelitian**

Kegiatan penelitian dilaksanakan bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Maret 2015. Penelitian dilaksanakan di kandang percobaan hewan Biologi FMIPA UNNES. Pembuatan preparat hepar dilakukan di Laboratorium Balai Besar Veteriner Wates (BBVET) Yogyakarta. Pemeriksaan preparat histologi hepar di Laboratorium Diagnostik Waspada Semarang dan Pemeriksaan kadar SGOT SGPT dilakukan di Laboratorium Kesehatan Semarang.

#### **C. Populasi dan Sampel**

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus (*Rattus norvegicus*) wistar.

Sampel dalam penelitian ini adalah 20 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram.

#### **D. Variabel Penelitian**

Ada 3 macam variabel dalam penelitian ini yaitu :

##### **1. Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak kayu manis.

## 2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini perubahan struktur histopatologi dan kadar SGOT SGPT hepar tikus.

## 3. Variabel kendali

Variabel kendalinya adalah jenis kelamin, umur, berat badan, jenis pakan dan ukuran kondisi lingkungan kandang.

## E. Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Alat dan Bahan Penelitian

No	Nama Alat dan Bahan	Spesifikasi	Fungsi
1.	Timbangan	Analitik	Untuk menimbang ekstrak kayu manis yang digunakan pada tiap dosis
2.	Neraca	Merck	Untuk menimbang berat tikus
3.	Blender	Merck	Untuk menghaluskan batang kayu manis yang telah dikeringkan
4.	Beker glass	Pyrex	Tempat untuk merendam batang kayu manis dalam etanol 96%
5.	Oven	Merck	Menguapkan etanol
6.	Aluminum foil	KlinPak	Menutup pada saat perendaman kayu manis dengan etanol
7.	Petridis	Duran	Tempat saat pengeringan ekstrak kayu manis dalam oven.
8.	Pengaduk	Kaca	Untuk mengaduk ekstrak kayu manis
9.	Kertas saring dan penyaring	Kertas	Untuk memisahkan endapan dan larutan saat ekstraksi

10.	Kayu manis	Batang kayu manis	Bahan uji coba yang dilakukan
11.	Etanol 96%	Merck	Pelarut kayu manis dalam ekstraksi
12.	Kandang tikus	50 cm x 50 cm x 40 cm	Tempat pemeliharaan tikus
No	Nama Alat dan Bahan	Spesifikasi	Fungsi
13.	Wadah minum	Botol kaca	Tempat minum tikus
14.	Sonde lambung spuit	Gavage	Alat untuk menginjeksi ekstrak kayu manis dan parasetamol secara oral
15.	Alat bedah	Minor Set	Untuk membedah tikus
16.	Papan bedah	Merck	Alas untuk membedah tikus
17.	Parasetamol	Sanmol	Bahan uji coba sebagai perusak hepar
18.	Tikus	Wistar Jantan	Hewan uji coba
19.	Klorofom	Merck	Untuk obat bius
20.	Formalin 10%	Merck	Untuk mengawetkan organ
21.	Kapas/tissue	Multi	Untuk membersihkan alat
22.	Staining jar	Merck	Sebagai wadah bahan untuk pembuatan preparat
23.	Gelas benda	Pyrex	Meletakkan sediaan yang telah jadi untuk diamati
24.	Deck gelas	Pyrex	Menutup sediaan
25.	Hot plate	Thermo	Untuk pemanasan
26.	Mikrotom	Leica	Memotong organ hepar untuk dibuat preparat
27.	FAA dalam alkohol 70%,	Merck	Bahan pembuat preparat histopatologi
28.	Alkohol	70%, 80%, 90% dan absolute	Bahan pembuat preparat histopatologi
29.	Alkohol xilol	1:3,1:1,dan 3:1	Bahan pembuat preparat histopatologi
30.	Xilol murni	Merck	Bahan pembuat preparat histopatologi
31.	Xilol paraffin 1:9	Merck	Bahan pembuat preparat



32.	Albumin meyer	Merck	histopatologi Melekatkan sedian
33.	Kanada balsam	Merck	Untuk menutup preparat dengan gelas benda
34.	Miskroskop	Nikon	Untuk analisis atau pemeriksaan histopatologi hepar
35	Kamera	Nikon	Sebagai dokumentasi

---

## F. Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design*.

## G. Prosedur Penelitian

Langkah-langkah yang perlu diperhatikan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

### 1. Persiapan penelitian

- a. Menyiapkan hewan uji yaitu tikus jantan wistar sejumlah 20 ekor dengan umur 2-3 bulan berat badan 180-200 gram
- b. Menyiapkan alat dan bahan penelitian (kandang tikus lengkap dengan tempat pakan standart dan minum, parasetamol, ekstrak kayu manis dan alat bedah untuk nekropsi).

### 2. Pelaksanaan penelitian

- a. Menyiapkan kandang tikus yang bersih dan sehat. Tikus diambil secara acak dan dikelompokkan menjadi 4 kelompok satu kandang untuk 5 ekor tikus wistar jantan.
- b. Tikus diadaptasikan dengan lingkungan selama 1 minggu sebelum diberikan perlakuan serta diberi pakan standart dan minum secara *ad libitum*.

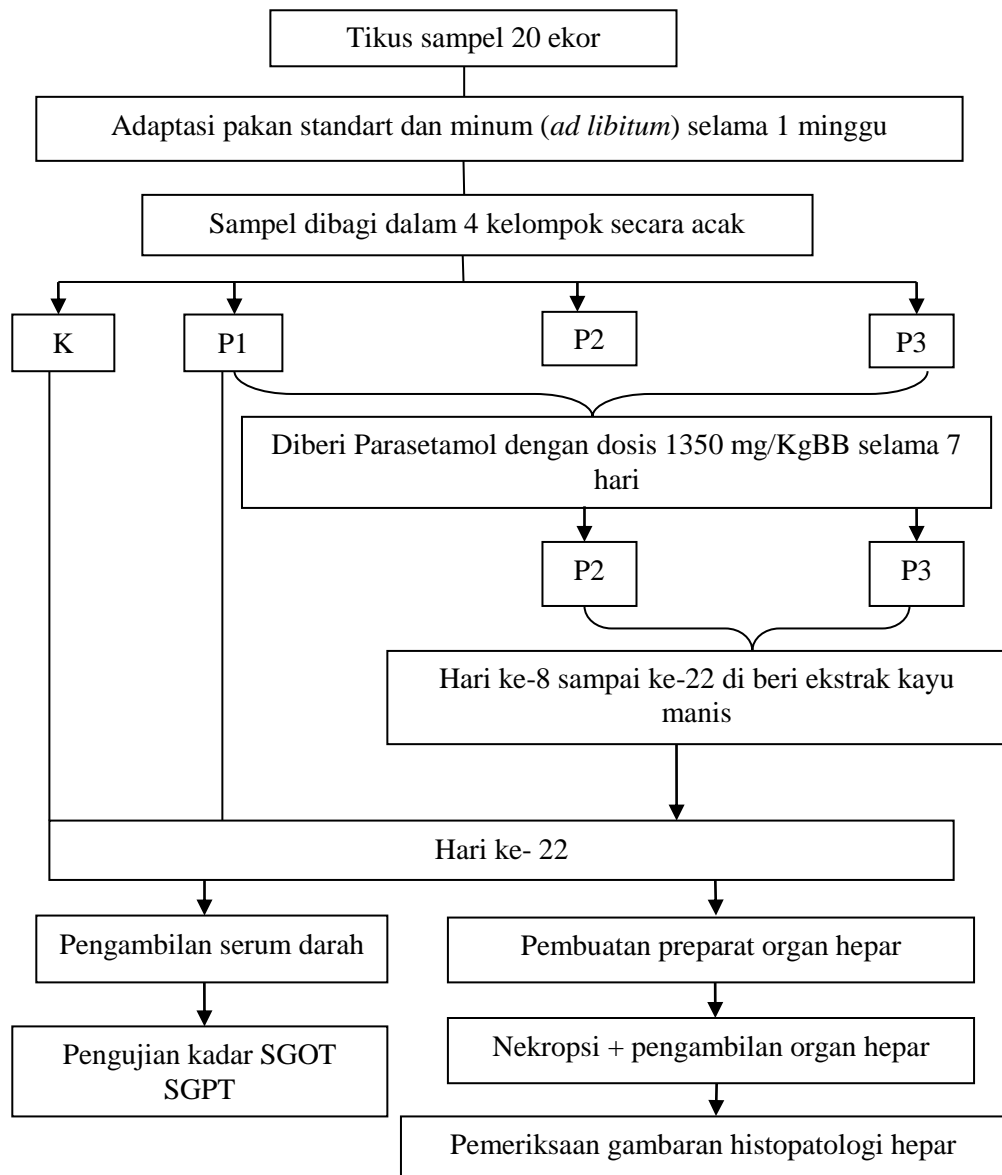
c. Pemberian perlakuan dilakukan per oral dengan menggunakan sonde gavage dengan ketentuan yaitu :

- 1) Kelompok 1 merupakan tikus kontrol yang hanya diberi pakan standart dan minum.
- 2) Kelompok perlakuan 1 merupakan tikus yang diinduksi parasetamol dengan dosis 1350 mg/KgBB (Rini 2013) selama 7 hari.
- 3) Kelompok perlakuan 2 merupakan tikus yang diinduksi parasetamol dengan dosis 1350 mg/KgBB selama 7 hari. Kemudian pada hari ke 8-22 diberi ekstrak kayu manis dosis 160 mg/kgBB.
- 4) Kelompok perlakuan 3 merupakan tikus yang diinduksi parasetamol dengan dosis 1350 mg/KgBB selama 7 hari. Kemudian pada hari ke 8-22 diberi ekstrak kayu manis dosis 320 mg/kgBB.
- 5) Selama perlakuan tikus diberi pakan standart dan minum secara *ad libitum*.
- 6) Pada hari ke-22 semua tikus diambil darahnya dari sinus orbitalis mata dengan hematokrit sebanyak 2 cc dan ditampung dalam tabung eppendorf, kemudian sampel darah disentrifuge untuk mendapatkan serumnya. Setelah itu, dibaca kadar SGOT SGPT dengan reagen *kit* menggunakan alat mikrolab 300 dengan metode spektrofotometri menggunakan panjang gelombang 340 nm (Ari dan sofia 2011).
- 7) Tikus dinekropsi untuk diambil heparnya dan dibuat preparat histologi.
- 8) Pemberian perlakuan penelitian disajikan dalam tabel 2 dan gambar 3.

Tabel 2. Pemberian perlakuan penelitian

Kel	Perlakuan	Pengambilan Data	Keterangan
	Parasetamol	Kayumanis	

K	Pakan standart	Pakan standart	Hari ke-7	Darah & hepar
P1	Dosis 1350 mg/KgBB, 7 hari	-	Hari ke-7	Darah & hepar
P2	Dosis 1350 mg/KgBB, 7 hari	Dosis 160 mg/KgBB, 14hari	Hari ke-22	Darah & hepar
P3	Dosis 1350 mg/KgBB, 7 hari	Dosis 320 mg/KgBB, 14hari	Hari ke-22	Darah & hepar



Gambar 3. Pemberian perlakuan penelitian

Keterangan:

K : Kontrol

P1 : Perlakuan 1 (Parasetamol dengan dosis 1350 mg/KgBB selama 7 hari)

- P2 : Perlakuan 2 ( Parasetamol dengan dosis 1350 mg/KgBB selama 7 hari kemudian hari ke 8-22 diberi ekstrak kayu manis dosis 160 mg/kgBB)
- P3 : Perlakuan 3 (Parasetamol dengan dosis 1350 mg/KgBB selama 7 hari kemudian hari ke 8-22 diberi ekstrak kayu manis dosis 320 mg/kgBB)

### 3. Pengambilan data

Pengambilan data dilakukan setelah penelitian selesai yaitu pada hari ke-22. Data diperoleh dari hasil pengamatan mikroskop histopatologi hepar tikus kontrol, tikus yang diinduksi parasetamol dan kemudian diberi ekstrak kayu manis dengan perbesaran 400X. Data yang lain berupa skoring derajat kerusakan struktur mikroanatomi yang berupa degenerasi parenkimatosia, hidropik dan nekrosis dengan perbesaran 400X, melalui lima pandang yang berbeda yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah dari preparat. Pembacaan preparat lima pandang dicari rerata skor untuk penilaian satu tikus dengan sistem skor berdasarkan *Manja Roenigk* (Ramachandran dan Kakar 2008).

Tabel 3. Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hepar

Tingkat kerusakan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosia	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Selain data histopatologi sel hepar, data kadar SGOT SGPT sebagai indikator penting kerusakan hepar diambil dengan menguji kadar SGOT SGPT melalui serum darah di laboratorium.

### 4. Metode Analisis Data

Data yang diperoleh berupa skor sel hepar dianalisis statistik dengan *One Way ANOVA* menggunakan program SPSS ver.16.

Sebelum melakukan analisis data dengan *One Way ANOVA* terlebih dahulu dilakukan uji normalitas dan homogenitas menggunakan program SPSS ver.16. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui apakah kedua data berdistribusi normal atau tidak. Statistik uji yang digunakan adalah *kolmogorov-smirnov normality test*. Hipotesis uji normalitasnya sebagai berikut:

Ho: Data berdistribusi normal

H1: Data tidak berdistribusi normal.

Ho diterima jika sig. > 5%

Setelah uji normalitas, dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui apakah varians hasil akhir kedua kelompok sama atau tidak. Statistik uji yang digunakan adalah *homogenitas of varian*. Hipotesis uji homogenitasnya sebagai berikut:

Ho: kedua kelompok memiliki varians yang homogen

H1: kedua kelompok memiliki varians yang tidak homogen

Ho diterima jika sig. > 5%

Setelah diketahui data berdistribusi normal dan memiliki varians yang homogen dilakukan uji *One Way ANOVA*, dan jika terdapat perbedaan nyata dilanjut dengan uji LSD.

Dosis ekstrak kayu manis yang optimum dianalisis menggunakan uji regresi. Semua data diolah dengan bantuan program *SPSS (Statistical Package for Social Science) for windows*.



## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. Simpulan**

Dari uraian hasil dan pembahasan, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) dapat memperbaiki kerusakan sel hepar dan menurunkan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.
2. Dosis ekstrak kayu manis yang paling efektif untuk memperbaiki kerusakan sel hepar dan menurunkan kadar SGOT SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol adalah dosis 320mg/KgBB.

#### **B. Saran**

Saran yang dapat peneliti sampaikan berdasarkan penelitian ini sebagai berikut:

1. Perlu ketekunan dan ketelitian dalam mengidentifikasi kerusakan pada sel-sel hepar.
2. Pembuatan preparat harus diperhatikan yaitu pada proses pewarnaan HE (Hematoxilin Eosin) formula atau perbandingannya harus sesuai, sehingga akan menghasilkan warna yang mendukung penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amalia N. 2009. *Uji Toksisitas Akut Ekstrak Valerian (Valeriana Officinalis) terhadap Hepar Mencit BALB/C [Karya Tulis Ilmiah]*. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang.
- Ari ND, sofia V. 2011. Analisis SGPT-SGOT Ekstrak Etanol Daging Buah Pare (*Momordica charantia* L.) pada Tikus Jantan Putih Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian, Vol. 1, No. 2: 43-49*.
- Bagiada A. 1995. Radikal bebas dan antioksidan. *Jurnal Kedokteran Universitas Udayana* 26 (89). Penerbit Unud. pp: 136-9.
- Bisset, N. G and Wichtl, M., 2001, *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, 2nd edition., 67-69, Medpharm Scientific Publishers, Germany
- Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. 2012. population prevalence of high dose paracetamol in dispensed parasetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Pharmacology and Toxicology* 12(11): 1-8
- Cotran R. S., Rennke H., Kumar V. 2007. Ginjal dan Sistem Penyaluarnya. dalam: Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. (eds). *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2*. Edisi VII. Jakarta: EGC, pp: 572, 594-7
- Correia M. A., Castagnoli N. 1989. Farmakokinetik: Biotransformasi Obat. Dalam : Bertram G. Katzung. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi III. Alih Bahasa : Petrus Adrianto dkk. Jakarta: EGC, pp: 45-51.
- Davis, N.G. Harrison, G. Ideo, B. Portmann, D. Labadarios and Roger Williams, 1976, Paracetamol Metabolism in the Rat: Relationship to Covalent Binding and Hepatic Damage, *J. Xenobiotica*, Vol. 6, No. 4 , Pages 249-255
- Defendi G. L., Tucker J. L. 2009. *Toxicity, Acetaminophen*. <http://emedicine.medscape.com/article/1008683-overview>. (19 Januari 2010).
- Faiz O, Moffat David. 2003, *At a Glance Series Anatomy*. Rahmalia A, Penerjemah. Safitri A, Editor. Jakarta: Erlangga Terjemahan dari: *Anatomy at a Grance*. 40 hlm
- Gaze D.C. 2007. *The role of existing and novel cardiac biomarkers for cardioprotection*. *Curr. Opin. Invest. Drugs*. 8 (9): 711-7
- Goodman L. S., Gilman A. 2008. *Dasar Farmakologi Terapi*. Hardman K. G., Limbird L. E., Aisyah C. (eds). Edisi X. Jakarta: EGC, pp: 682-4.



- Greiner. 1990. *Non Invasive Determination of Acetaminophen Disposition in Down Syndrome*. Clinical Pharmacology and Therapeutics. p:521
- Hadi S. 1995. *Gastroenterologi*. Edisi 6. Bandung : Alumni, pp: 400-12;644-50
- Hadi S. 2002. *Gastroenterologi*. Bandung: PT Alumi Bandung. 403-749 Hlm
- Halliwell B. 2007. Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. *Biochem. J.* 401: 1–11
- Hastuti US. 2006. Pengaruh Berbagai Dosis Citrinin terhadap Kerusakan Struktur Hepatosit Mencit (*Mus musculus*) pada Tiga Zona Lobulus Hepar. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*;22(3):121-124
- Hernawati. 2010. *Gambaran Efek Toksik Etanol pada Sel Hati*. Jakarta:Jurusan Pendidikan Biologi FMIPA Universitas Pendidikan Indonesia.
- Heyne. K. 1987. Tumbuhan Berguna Indonesia. Jilid III. Badan Litbang Kehutanan, Jakarta.
- Husadha Y. 1996. *Fisiologi dan Pemeriksaan Hati. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi ketiga. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. Hal: 224-226.
- Iswara A. 2009. Pengaruh Pemberian Antioksidan Vitamin E Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allethrin [Skripsi]. Semarang: FMIPA, Universitas Negeri Semarang.
- Junqueira L.E., Carneiro J., Kelley R.O. 2005. *Basic Histology*. 11th ed. Boston: Mc Graw-Hill, pp : 373-90.
- Katzung BG. 2001. *Farmakologi Dasar dan Klinik buku 1*. Sjabana D et al, penerjemah. Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari: *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Katzung BG. 2001. *Farmakologi Dasar dan Klinik buku 2*. Sjabana D et al, penerjemah. Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari: *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Katzung B. G. 2002. *Farmakologi: Dasar dan Klinik Buku 2*. Edisi I. Jakarta: Salemba Medika, pp: 484-6.
- Kee, Joyce LeFever. 2008. Pedoman Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik. Jakarta : EGC. Hal : 15-16.
- Kendran AAS, Gelgel KTP, Pertiwi NWL, Anthara MS, Dharmayuda AAG, Angrenni LD. 2013. Toksisitas ekstrak daun sirih merah pada tikus putih penderita diabetes melitus. *Jurnal Veteriner* 14(4): 527-533.

- Koppert W., Frotsch K, Huzurudin N., Boswald W., Greissing N., Weisbach V., Schneider R. E., Schuttler J. 2006. The Effect of Paracetamol and Parecoxib on Kidney Function in Elderly Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *Anesth Analg.* 103:1170-6.
- Lorz C., Justo P., Sanz A. B., Egado J., Ortiz A. 2005. Role of Bcl-xL in Paracetamol-Induced Tubular Epithelial Cell Death. *Kidney Int.*67:S14-8.
- Lumongga F. 2008. Struktur Liver. Medan:USU Respository.
- Maser R. L., Vassmer D., Magenheimer B. S., Calvet J. P. 2002. Oxidant Stress and Reduced Antioxidant Enzyme Protection in Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 13:991-9.
- Maulida A, Ilyas S, Hutahaeans. 2013. Pengaruh pemberian vitamin c dan e terhadap gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (msg). *Saintia Biologi*;1(2):15-20
- Mayes P. A. 2003. Struktur dan Fungsi Vitamin larut-Lipid. Dalam: *Biokimia Harper*. Edisi XXV. Jakarta: EGC, pp: 618-9.
- Mitchell R. N., Cotran R. S. 2007. Jejas, Adaptasi, dan Kematian Sel. Dalam: Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L. (eds). *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 1*. Edisi VII. Jakarta: EGC, pp: 3, 26-7.
- Neal M. J. 2006. *At a Glance Farmakologi Medis*. Edisi V. Jakarta: Erlangga, pp: 70, 94-5.
- Ngatidjan. 1991. Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium. Dalam: *Toksikologi*. Yogyakarta: Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM, pp: 152-94.
- Ojo O. O., Kabutu F. R., Bello M., Babayo U. 2006. Inhibition of Paracetamol-Induced Oxidative Stress in Rats by Extracts of Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) and Green Tea (*Camellia sinensis*) in Rats. *Afr J Biotech.* 5:1227-32.
- Paulsen D. F. 2000. *Histology and Cell Biology: Examination and Board Review*. 4th ed. Singapura: Mc Graw-Hill Book Co., pp: 244-6.
- Podolsky dan Isselbacher. 2002. *Tes Diagnostik pada Penyakit Hati*. Dalam: *Horison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 13. Volume 4. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. hal: 1623-1624
- Ramachandran R dan Kakar S. 2009. Histological Pattern in Drug-Induced Liver Disease. *Journal Clin Pathol* 62:481-492.

- Ravindran, P. N., Nirmal Babu, K and M. Shylaja. 2004. Cinnamon and Cassia The Genus Cinnamomum: Medicinal and Aromatic Plants – Industrial Profiles. CRC Press, Washington. D. C, USA.
- Rini A, Hairrudin, Sugiyanta. 2013. Uji Efektivitas Ekstrak Putri Malu (*Mimosa pudica* Linn.) sebagai Nefropotektor pada Tikus Wistar yang diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 1 (1)
- Rismunandar. (1995), *Kayu Manis*, Penerbit penebar swadaya, Jakarta.
- Rubin E., Gorstein F., Rubin R., Schwarting R., Strayer D. 2005. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp: 22-4.
- Rustandi, MI. 2006. Potensi antioksidan ekstrak daun sangitan (*Sambucus javanica Reinw ex Blume*) sebagai hepatoprotektor pada tikus [skripsi]. Bogor: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Sadikin M. 2002. *Biokimia Enzim*. Jakarta: Widya Medika.
- Sacher dan McPerson, 2002. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 11. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal : 369-370
- Schwartz WM. 1995. *Pedoman Klinis Pediarti*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Schmitz G. Lepper H. Heidrich M. 2001. *Farmakologi dan Toksikologi edisi 3*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Sheen C.L., Dillon J.F., Bateman D.N., Simpson K.J., Macdonald T.M. 2002. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health care system. *Q J Med*. 95: 609-619.
- Sherly Y, Widita H, Ardita IG, Soemohardjo S. 2006. Peran Biopsi Hepar dalam Menegakkan Diagnosis Ikterus Obstruktif Ekstra Hepatik. *Journal Peny Dalam*;7(3):203-2013.
- Sibuea H, Panggabean MM, Gulton SP. 2005. *Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Rineka Cipta
- Sulistyowati E, Purnomo Y, Nuri S, Audra F. 2013. Pagaruh diet sambal tomat ranti pada struktur dan fungsi hepar tikus yang diinduksi tawas. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 27(3): 156-161.
- Sunarsih E.S. 1995. Pengaruh Pemberian Dosis Tunggal Parasetamol terhadap Komposisi Metabolit Parasetamol dalam Urin Tikus Jantan Malnutrisi. *Majalah Kedokteran Diponegoro*. 30(3&4):227-31.

- Suryohusodo P. 2000. Ilmu Kedokteran Molekuler. Cetakan Pertama. Jakarta: CV Sagung Setyo.
- Tamad FSU, Hidayat ZS, Sulistiyo H. 2011. Gambaran Histopatologi Hepatosit Tikus Putih Setelah Pemberian Jintan Hitam Dosis 500mg/Kgbb, 1000mg/Kgbb, Dan 1500mg/Kgbb Selama 21 Hari (Subkronik). *Mandala of Health*;5(3):1-5
- Taufiqqurohman M. A. 2008. *Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan*. Safei I., Hastuti S., Saddhono K. (eds). Surakarta: UNS Press, pp: 62-3, 101-2.
- Wahyuni S. 2005. Pengaruh daun sambiloto (*Andrographis paniculata*, Ness) terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus putih. *Jurnal Gamma* 1(1): 45-53
- Wardlaw GM & SH Jeffrey. 2007. *Perspectives in Nutrition: The Vitamin and Minerals*. 7<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill
- Weirich G. F., Collins A. M., Williams V. P. 2001. Antioxidant enzymes in the honey bee, *Apis mellifera*. *Apidologie* 33 (2002) 3-14
- Wenas, N. T., 1996, Kelainan Hati Akibat Obat, Dalam Syaifoellah, N., (Editor Kepala), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi III, Jilid I, 366, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Widmann FK. 1995. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 9. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal : 331
- Widjaja S. 1997. Antioksidan : Pertahanan tubuh terhadap efek oksidan dan radikal bebas. *Maj. Ilm. Fak. Kedokt. Usakti*. 16(1), p : 162.
- Wilmana P. F., Gunawan S. G. 2007. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam: *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, pp: 237-9.
- Winarsi H. 2007. *Antioksidan Alami & Radikal Bebas*. Yogyakarta: Kanisius, pp: 82-77, 105-9, 147-55.
- Wishart D., Knox C. 2006. *Drug Bank: Acetaminophen*. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>. (15 November 2014).
- Zhang S. 1999. *An Atlas of Histology*. New York: Springer-Verlag New York.

## Lampiran 1

### Pembuatan preparat histopatologi hepar:

1. Mengambil dan menfiksasi hepar tikus dalam tremos atau plastik dengan fiksatif FAA dalam alcohol 70% selama 24 jam.
2. Mencuci hepar tikus dengan alcohol 70%.
3. Mendehidrasi dengan alcohol bertingkat dari alcohol 80%, 90%, dan absolut masing-masing selama 60 menit.
4. Mendealkhoholisasi bertingkat dengan larutan alkohol xilol 3:1, 1:1, 1:3 dan dilanjutkan dengan xilol murni I dan II masing-masing selama 60 menit.
5. Sediaan diinfiltrasi dengan mengganti xilol murni dengan xilol paraffin (1:9), paraffin murni I dan II masing-masing selama 60 menit pada suhu 60<sup>0</sup> C di oven.
6. Menselubungi atau embedding sediaan dengan paraffin murni cair pada Petridis yang sebelumnya telah diolesi dengan sedikit gliserin. Membiarkannya membeku selama 24 jam sehingga diperoleh blok paraffin yang di dalamnya berisi bahan yang akan diiris.
7. Bahan yang sudah membeku kemudian ditriming sehingga berbentuk trapesium dengan bahan organ hepar tepat ditengah sisi trapesium yang pendek dengan posisi irisan melintang.
8. Menempelkan blok parafin berbentuk trapesium di atas holder pada sisi panjang trapesium melekat pada holder, dengan bantuan pisau dan paraffin panas. Dan membiarkannya membeku kembali.
9. Mengiris blok parafin dengan menggunakan mikrotom rotari dengan ketebalan 5-10 $\mu$ m, sehingga dihasilkan kouples.
10. Menempelkan kouples pada gelas benda dengan bantuan albumin meyer dan air di atas hot plate.
11. Mendeparafinasi sediaan dengan cara memasukan gelas benda ke dalam stanning jar berisi xilol murni I dan II selama 10-15 menit.
12. Mewarnai sediaan dengan cara gelas benda dengan kouples yang menempel dimasukan ke dalam staning jar berisi medium zat warna. alkohol xilol 1:3, 1:1, 3:1, alkohol absolut, 90%, 80% dan 70% masing-

masing selama 2 menit. Mewarnai koupes dengan safranin (1% dalam alcohol 70%) dalam stanning jar selama 2 jam.

13. Mendehidrasi dengan alcohol bertingkat dari alcohol 80%, 90%, dan absolut masing-masing selama 2 menit.
14. Mendealkhoholisasi bertingkat dengan larutan alcohol xilol 3:1, 1:1, 1:3 dan dilanjutkan dengan xilol muni I dan II masing-masing selama 2 menit.
15. Mounting, meneteskan 1 tetes kanada balsam dan menutupnya dengan deck glass secara perlahan dan memberikan label pada preparat.
16. Mengamati preparat di bawah miskroskop dengan perbesaran kuat.
17. Mendokumentasi hasil dengan kamera kemudian menganalisis hasilnya.

## Lampiran 2

### Hasil Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus

#### 1. Data Skoring Perubahan Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Kontrol

Kode	Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus pada ulangan ke-			
	Normal	parenkimatosa	hidropik	nekrosis
1	45	28	18	94
2	40	28	11	121
3	56	28	11	82
4	53	40	15	78
5	39	31	18	87

#### 2. Data Skoring Perubahan Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Parasetamol

Kode	Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus pada ulangan ke-			
	Normal	parenkimatosa	hidropik	nekrosis
1	46	36	26	91
2	46	28	36	115
3	119	51	38	161
4	39	30	34	88
5	32	26	32	99

#### 3. Data Skoring Perubahan Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Parasetamol+Kayu Manis Dosis I.

Kode	Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus pada ulangan ke-			
	Normal	parenkimatosa	hidropik	nekrosis
1	69	26	55	100
2	25	21	69	71
3	22	29	48	55
4	28	38	31	73
5	36	43	33	83

#### 4. Data Skoring Perubahan Histopatologi Hepar Tikus Kelompok Parasetamol+Kayu Manis Dosis II.

Kode	Data Skoring Histopatologi Hepar Tikus pada ulangan ke-			
	Normal	parenkimatosa	hidropik	nekrosis
1	27	36	31	85
2	87	25	13	54
3	22	32	26	82
4	21	31	30	80
5	28	42	17	60

### Lampiran 3

## Ringkasan Hasil Uji Normalitas, Homogenitas dan *One Way* ANOVA Data Skoring Sel Hepar

### UJI NORMALITAS

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerusakan (P+H+N)
N		20
Normal Parameters <sup>a, b</sup>	Mean	150.3000
	Std. Deviation	31.25464
Most Extreme Differences	Absolute	.216
	Positive	.216
	Negative	-.129
Kolmogorov-Smirnov Z		.966
Asymp. Sig. (2-tailed)		.308

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Uji Homogenitas

#### Test of Homogeneity of Variances

Kerusakan (P+H+N)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.280	3	16	.315

### Oneway

#### Descriptives

Kerusakan (P+H+N)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Parasetamol	5	179.4000	40.78358	18.23897	152.00	250.00
Ekm Dosis 1	5	155.0000	18.88121	8.44393	132.00	181.00
Ekm Dosis 2	5	128.8000	23.78445	10.63673	92.00	152.00
Total	20	150.3000	31.25464	6.98875	92.00	250.00
Model	Fixed Effects		26.39602	5.90233		
	Random Effects			11.11470		



## ANOVA

Kerusakan (P+H+N)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7412.200	3	2470.733	3.546	.039
Within Groups	11148.000	16	696.750		
Total	18560.200	19			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kerusakan (P+H+N)

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
LSD	Kontrol	Parasetamol	-41.40000*	16.69431	.025	-76.7904	-6.0096
		Ekmdosis 1	-17.00000	16.69431	.324	-52.3904	18.3904
		Ekmdosis 2	9.20000	16.69431	.589	-26.1904	44.5904
	Parasetamol	Kontrol	41.40000*	16.69431	.025	6.0096	76.7904
		Ekmdosis 1	24.40000	16.69431	.163	-10.9904	59.7904
		Ekmdosis 2	50.60000*	16.69431	.008	15.2096	85.9904
Ekmdosis 1	Kontrol	17.00000	16.69431	.324	-18.3904	52.3904	
	Parasetamol	-24.40000	16.69431	.163	-59.7904	10.9904	
	Ekmdosis 2	26.20000	16.69431	.136	-9.1904	61.5904	
Ekmdosis 2	Kontrol	-9.20000	16.69431	.589	-44.5904	26.1904	
	Parasetamol	-50.60000*	16.69431	.008	-85.9904	-15.2096	
	Ekmdosis 1	-26.20000	16.69431	.136	-61.5904	9.1904	

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

## Homogeneous Subsets

## Kerusakan (P+H+N)

Kelompok	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	
Tukey B <sup>a</sup>	Ekmdosis 2	5	128.8000	
	Kontrol	5	138.0000	138.0000
	Ekmdosis 1	5	155.0000	155.0000
	Parasetamol	5	179.4000	

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

#### **Lampiran 4**

##### **Metode pengukuran kadar SGOT SGPT**

Pengambilan data kadar SGOT SGPT dilakukan pada hari ke-22. Cara pengambilan data kadar SGOT SGPT, sebagai berikut:

- a. Mengambil darah tikus untuk pemeriksaan kadar SGOT SGPT.

Pengambilan darah tikus dilakukan dengan menggunakan mikrohematokrit melalui plexus retroorbitalis. Darah yang keluar ditampung dalam tabung ependorf 1,5 ml melalui dinding tabung sampai penuh dan didiamkan selama 60 menit supaya serum terpisah dari total darah, kemudian disentrifuge dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit atau 12.000 rpm 2 menit. Cairan yang berwarna bening (serum/ plasma) diambil menggunakan mikropipet kemudian dipindahkan ke tabung ependorf baru.

- b. Mengukur kadar SGOT SGPT
  1. Membuat monoreagen/ reagen mix yaitu reagen satu dengan reagen dua dicampur dengan perbandingan 4:1 hingga homogen.
  2. Mencampurkan reagen mix sebanyak 1000  $\mu$ l dengan serum sebanyak 600  $\mu$ l ke dalam tabung ependorf hingga homogen.
  3. Menginkubasi campuran tersebut pada suhu kamar selama satu menit.
  4. Membaca kadar SGOT SGPT menggunakan Automatic Spectrophometer Microlab 300 pada panjang gelombang 340 nm.

**Lampiran 5**  
**Hasil Data Kadar SGOT SGPT**  
 Hasil Kadar SGOT (U/L)

Kelompok	Kadar SGOT (U/L) pada ulangan ke-				
	1	2	3	4	5
Kontrol	103,8	113,5	170,1	127,8	128,0
Parasetamol 1350 mg/kgBB	198,0	217,1	289,5	197,4	193,0
EKM dosis 160 mg/kgBB	141,8	163,0	201,1	167,0	192,8
EKM dosis 320 mg/kgBB	121,5	141,8	179,4	141,9	137,6

Hasil Kadar SGPT (U/L)

Kelompok	Kadar SGPT (U/L) pada ulangan ke-				
	1	2	3	4	5
Kontrol	12,08	20,56	14,95	19,310	10,57
Parasetamol 1350 mg/kgBB	21,39	31,88	21,03	36,20	12,85
EKM dosis 160 mg/kgBB	14,33	13,97	18,41	12,73	11,99
EKM dosis 320 mg/kgBB	13,41	13,41	7,33	10,38	10,57

**Lampiran 6**  
**Ringkasan hasil uji *One Way* ANOVA Data SGOT**  
**Homogeneous Subsets**

**Hasil Kadar SGOT (U/L)**

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Duncan <sup>a</sup> Kontrol	5	128.6400		
EKM dosis 320 mg/kgBB	5	144.4400	144.4400	
EKM dosis 160 mg/kgBB	5		173.1400	
Parasetamol 1350 mg/kgBB	5			219.0000
Sig.		.398	.134	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Berdasarkan hasil homogenitas Duncan, menunjukkan bahwa data diatas berdistribusi normal (sig > 0,05)

**Test of Homogeneity of Variances**

**sgot**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.603	3	16	.623

Berdasarkan hasil uji homogenitas, menunjukkan bahwa data diatas memiliki varian yang homogen (sig 0,623 > 0,05).

### Descriptives

sgot	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Kontrol	5	128.6400	25.32929	11.32760	103.80	170.10
Parasetamol 1350 mg/kgBB	5	219.0000	40.48895	18.10721	193.00	289.50
EKM dosis 160 mg/kgBB	5	173.1400	23.93215	10.70278	141.80	201.10
EKM dosis 320 mg/kgBB	5	144.4400	21.26412	9.50961	121.50	179.40
Total	20	166.3050	44.02416	9.84410	103.80	289.50
Model			Fixed Effects	28.74821	6.42830	
			Random Effects	19.83308		

### ANOVA

sgot	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23601.054	3	7867.018	9.519	.001
Within Groups	13223.356	16	826.460		
Total	36824.410	19			

Berdasarkan hasil *one way* ANOVA, menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan antara ekstrak kayu manis dengan kadar SGOT (sig 0,001 < 0,05).

### Multiple Comparisons

#### Sgot

#### LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Parasetamol 1350 mg	-90.36000*	1.81820E1	.000	-128.9040	-51.8160
	EKM dosis 160 mg	-44.50000*	1.81820E1	.026	-83.0440	-5.9560
	EKM dosis 320 mg	-15.80000	1.81820E1	.398	-54.3440	22.7440
Parasetamol 1350 mg	Kontrol	90.36000*	1.81820E1	.000	51.8160	128.9040
	EKM dosis 160 mg	45.86000*	1.81820E1	.023	7.3160	84.4040
	EKM dosis 320 mg	74.56000*	1.81820E1	.001	36.0160	113.1040
EKM dosis	Kontrol	44.50000*	1.81820E1	.026	5.9560	83.0440

160 mg	Parasetamol 1350 mg	-45.86000*	1.81820E1	.023	-84.4040	-7.3160
	EKM dosis 320 mg	28.70000	1.81820E1	.134	-9.8440	67.2440
EKM dosis 320 mg	Kontrol	15.80000	1.81820E1	.398	-22.7440	54.3440
	Parasetamol 1350 mg	-74.56000*	1.81820E1	.001	-113.1040	-36.0160
	EKM dosis 160 mg	-28.70000	1.81820E1	.134	-67.2440	9.8440

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan : Apabila terdapat pada tanda (\*) pada Mean Difference menunjukkan bahwa kadar SGOT antar kelompok berbeda nyata dengan signifikansi 95%.

## Lampiran 7

### Ringkasan hasil uji *One Way ANOVA Data SGPT* Homogeneous Subsets

sgpt

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Duncan <sup>a</sup>			
EKM dosis 320 mg/kgBB	5	11.0200	
EKM dosis 160 mg/kgBB	5	14.2860	
Kontrol	5	15.4940	
Parasetamol 1350 mg/kgBB	5		24.6700
Sig.		.236	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Berdasarkan hasil homogenitas Duncan, menunjukkan bahwa data diatas berdistribusi normal (sig > 0,05).

### Test of Homogeneity of Variances

sgpt

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.843	3	16	.007

Berdasarkan hasil uji homogenitas, menunjukkan bahwa data diatas memiliki varian yang homogen (sig 0,007 < 0,05).

### Descriptives

sgpt	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	Minimum	Maximum
Kontrol	5	15.4940	4.37102	1.95478	10.57	20.56
Parasetamol 1350 mg/kgBB	5	24.6700	9.33602	4.17520	12.85	36.20
EKM dosis 160 mg/kgBB	5	14.2860	2.53241	1.11360	11.99	18.41
EKM dosis 320 mg/kgBB	5	11.0200	2.49008	1.13253	7.33	13.41
Total	20	16.3675	7.21343	1.61297	7.33	36.20
Model Fixed Effects			5.45162	1.21902		
Random Effects				2.92436		

## ANOVA

sgpt	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	513.115	3	171.038	5.755	.007
Within Groups	475.523	16	29.720		
Total	988.638	19			

Berdasarkan hasil *one way* ANOVA, menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan antara ekstrak kayu manis dengan kadar SGOT (sig 0,007 < 0,05).

## Multiple Comparisons

Sgpt  
LSD

(I) Kelompok (J) Kelompok		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Parasetamol 1350 mg	-9.17600*	3.44791E0	.017	-16.4852	-1.8668
	EKM dosis 160 mg	1.20800	3.44791E0	.731	-6.1012	8.5172
	EKM dosis 320 mg	4.47400	3.44791E0	.213	-2.8352	11.7832
Parasetamol 1350 mg	Kontrol	9.17600*	3.44791E0	.017	1.8668	16.4852
	EKM dosis 160 mg	10.38400*	3.44791E0	.008	3.0748	17.6932
	EKM dosis 320 mg	13.65000*	3.44791E0	.001	6.3408	20.9592
EKM dosis 160 mg	Kontrol	-1.20800	3.44791E0	.731	-8.5172	6.1012
	Parasetamol 1350 mg	-10.38400*	3.44791E0	.008	-17.6932	-3.0748
	EKM dosis 320 mg	3.26600	3.44791E0	.358	-4.0432	10.5752
EKM dosis 320 mg	Kontrol	-4.47400	3.44791E0	.213	-11.7832	2.8352
	Parasetamol 1350 mg	-13.65000*	3.44791E0	.001	-20.9592	-6.3408
	EKM dosis 160 mg	-3.26600	3.44791E0	.358	-10.5752	4.0432

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan : Apabila terdapat pada tanda (\*) pada Mean Difference menunjukkan bahwa kadar SGPT antar kelompok berbeda nyata dengan signifikansi 95%.



## Lampiran 8

### Ringkasan Hasil Uji Regresi Linier Data SGOT

#### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.578 <sup>a</sup>	.334	.251	22.63748

a. Predictors: (Constant), Dosis

#### ANOVA<sup>b</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2059.225	1	2059.225	4.018	.080 <sup>a</sup>
	Residual	4099.644	8	512.456		
	Total	6158.869	9			

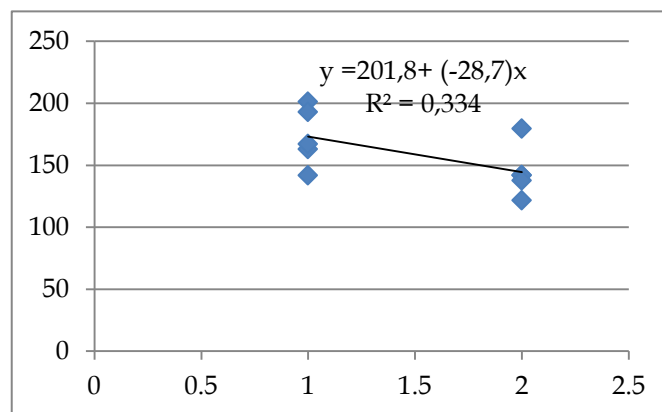
a. Predictors: (Constant), Dosis

b. Dependent Variable: SGOT

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	201.840	22.637		8.916	.000
	Dosis	-28.700	14.317	-.578	-2.005	.008

a. Dependent Variable: SGOT



**Persamaan regresi linier :  $Y = a + bX$**

Keterangan :

Y : nilai prediksi variabel dependen

- a : konstanta : nilai Y jika  $X = 0$   
 b : koefisien regresi, yaitu nilai peningkatan atau penurunan variabel Y yang didasarkan variabel X  
 X : variabel independen

**Persamaan regresi linier data SGOT diatas:**

$$Y = 201,8 + (-28,7)X$$

Artinya:

- Nilai konstanta (a) adalah 201,8; artinya jika dosis ekstrak kayu manis bernilai 0, maka kadar SGOT bernilai 201,8
- Nilai koefisien regresi variabel dosis ekstrak kayu manis adalah -28,7. Artinya bahwa setiap peningkatan dosis sebesar 1, maka kadar SGOT juga akan meningkat -28,7.

Cara menentukan garis regresi linier:

- X = dosis 160 mg  
 $Y = 201,8 + (-28,7)X$   
 $Y = 201,8 + (-28,7) (160)$   
 $Y = 201,8 + (-4,59)$   
 $Y = 197,21$
- X = dosis 320 mg  
 $Y = 201,8 + (-28,7)X$   
 $Y = 201,8 + (-28,7) (320)$   
 $Y = 201,8 + (-9,18)$   
 $Y = 210,98$

**Uji T**

Digunakan apakah dosis berpengaruh signifikan atau tidak terhadap kadar SGOT. Pengujian menggunakan tingkat signifikansi 0,05 dan 2 sisi. Langkah-langkah pengujian sebagai berikut:

- Merumuskan hipotesis  
 $H_0$  : dosis tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar SGOT  
 $H_a$  : dosis berpengaruh signifikan terhadap kadar SGOT

➤ Menentukan t hitung dan signifikansi

Dari output didapat t hitung sebesar -2,005 dengan signifikansi 0,008

➤ Menentukan t tabel

T tabel dapat dilihat pada tabel statistik pada signifikansi  $0,05 / 2 = 0,025$  dengan derajat kebebasan  $df = n-1$  atau  $2-1=1$ . Hasil yang diperoleh untuk t tabel sebesar -12,706 (lihat pada t tabel).

➤ Kriteria pengujian

# jika  $-\text{tabel} \leq t \text{ hitung} \leq t \text{ tabel}$ , maka  $H_0$  diterima

# jika  $-t \text{ hitung} < -t \text{ tabel}$  atau  $t \text{ hitung} > t \text{ tabel}$ , maka  $H_0$  ditolak

Berdasarkan signifikansi

# jika  $\text{sign} > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima

# jika  $\text{sign} < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak

➤ Kesimpulan

Karena nilai t hitung  $> t \text{ tabel}$  ( $-2,005 > -12,706$ ) dan signifikansi  $< 0,05$  ( $0,008 < 0,05$ ), maka  $H_0$  ditolak. Jadi dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak kayu manis berpengaruh terhadap SGOT.

## Lampiran 9

### Ringkasan Hasil Uji Regresi Linier Data SGPT

#### Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.588 <sup>a</sup>	.346	.264	2.51133

a. Predictors: (Constant), Dosis

#### ANOVA<sup>b</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	26.667	1	26.667	4.228	.074 <sup>a</sup>
	Residual	50.454	8	6.307		
	Total	77.121	9			

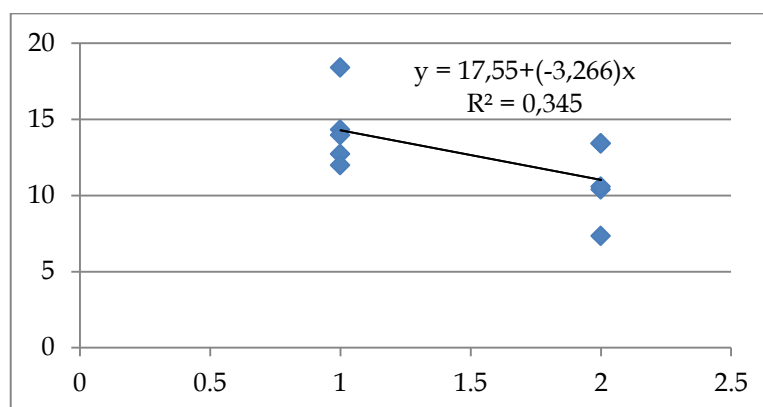
a. Predictors: (Constant), Dosis

b. Dependent Variable: SGPT

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	17.552	2.511		6.989	.000
	Dosis	-3.266	1.588	-.588		

a. Dependent Variable: SGPT



**Persamaan regresi linier :  $Y = a + bX$**

Keterangan :

Y : nilai prediksi variabel dependen

a : konstanta : nilai Y jika  $X = 0$

b : koefisien regresi, yaitu nilai peningkatan atau penurunan variabel Y yang didasarkan variabel X

X : variabel independen

**Persamaan regresi linier data SGPT diatas:**

$$Y = 17,55 + (-3,26)X$$

Artinya:

- Nilai konstanta (a) adalah 17,55; artinya jika dosis ekstrak kayu manis bernilai 0, maka kadar SGPT bernilai 17,55
- Nilai koefisien regresi variabel dosis ekstrak kayu manis adalah -3,26. Artinya bahwa setiap peningkatan dosis sebesar 1, maka kadar SGPT juga akan meningkat -3,26.

Cara menentukan garis regresi linier:

- X = dosis 160 mg

$$Y = 17,55 + (-3,26)X$$

$$Y = 17,55 + (-3,26) (160)$$

$$Y = 17,55 + (-521,6)$$

$$Y = -504,05$$

- X = dosis 320 mg

$$Y = 17,55 + (-3,26)X$$

$$Y = 17,55 + (-3,26) (320)$$

$$Y = 17,55 + (-1,043)$$

$$Y = 16,507$$

## Uji T

Digunakan apakah dosis berpengaruh signifikan atau tidak terhadap kadar SGPT. Pengujian menggunakan tingkat signifikansi 0,05 dan 2 sisi. Langkah-langkah pengujian sebagai berikut:

- Merumuskan hipotesis

$H_0$  : dosis tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar SGPT

$H_a$  : dosis berpengaruh signifikan terhadap kadar SGPT

- Menentukan t hitung dan signifikansi

Dari output didapat t hitung sebesar -2,056 dengan signifikansi 0,007

- Menentukan t tabel

Tabel dapat dilihat pada tabel statistik pada signifikansi  $0,05 / 2 = 0,025$  dengan derajat kebebasan  $df = n-1$  atau  $2-1=1$ . Hasil yang diperoleh untuk t tabel sebesar -12,706 (lihat pada t tabel).

➤ Kriteria pengujian

# jika  $-t_{tabel} \leq t_{hitung} \leq t_{tabel}$ , maka  $H_0$  diterima

# jika  $-t_{hitung} < -t_{tabel}$  atau  $t_{hitung} > t_{tabel}$ , maka  $H_0$  ditolak

Berdasarkan signifikansi

# jika  $sign > 0,05$ , maka  $H_0$  diterima

# jika  $sign < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak

➤ Kesimpulan

Karena nilai  $t_{hitung} > t_{tabel}$  ( $-2,056 > -12,706$ ) dan signifikansi  $< 0,05$  ( $0,007 < 0,05$ ), maka  $H_0$  ditolak. Jadi dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak kayu manis berpengaruh terhadap SGOT.

**Lampiran 10**  
**SK Dosen Pembimbing**



**KEPUTUSAN**  
**DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG**  
 Nomor: *732/P/2014*  
 Tentang  
**PENETAPAN DOSEN PEMBIMBING SKRIPSI/TUGAS AKHIR SEMESTER**  
**GASAL/GENAP**  
**TAHUN AKADEMIK 2014/2015**

Menimbang : Bahwa untuk memperlancar mahasiswa Jurusan/Prodi Biologi/Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam membuat Skripsi/Tugas Akhir, maka perlu menetapkan Dosen-dosen Jurusan/Prodi Biologi/Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam UNNES untuk menjadi pembimbing.

Mengingat : 1. Undang-undang No.20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Tambahan Lembaran Negara RI No.4301, penjelasan atas Lembaran Negara RI Tahun 2003, Nomor 78)  
 2. Peraturan Rektor No. 21 Tahun 2011 tentang Sistem Informasi Skripsi UNNES  
 3. SK Rektor UNNES No. 164/O/2004 tentang Pedoman penyusunan Skripsi/Tugas Akhir Mahasiswa Strata Satu (S1) UNNES;  
 4. SK Rektor UNNES No.162/O/2004 tentang penyelenggaraan Pendidikan UNNES;

Menimbang : Usulan Ketua Jurusan/Prodi Biologi/Biologi Tanggal 7 November 2014

**MEMUTUSKAN**

Menetapkan :  
 PERTAMA : Menunjuk dan menugaskan kepada:

1. Nama : Dr Lisdiana, M.Si  
 NIP : 195911191986032001  
 Pangkat/Golongan : IV/A  
 Jabatan Akademik : Lektor Kepala  
 Sebagai Pembimbing I

2. Nama : Dra Aditya Marianti, M.Si  
 NIP : 196712171993032001  
 Pangkat/Golongan : IV/A  
 Jabatan Akademik : Lektor Kepala  
 Sebagai Pembimbing II

Untuk membimbing mahasiswa penyusun skripsi/Tugas Akhir :

Nama : ITA DWI RAFITA  
 NIM : 4411411050  
 Jurusan/Prodi : Biologi/Biologi  
 Topik : PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS (Korteks sinamum) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

KEDUA : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan.

DITETAPKAN DI : SEMARANG  
 PADA TANGGAL : 7 November 2014

Tembusan  
 1. Pembaritu Dekan Bidang Akademik  
 2. Ketua Jurusan  
 3. Petinggal

  
 Prof. D. H. Wicakanto, M.Si  
 NIP. 10121988031001

  
 4411411050  
 ...: FM-03-AKD-24/Rev. 00 ...

## Lampiran 11

### Surat Ijin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

Gedung D5 Kampus Sekaran Gunungpati Semarang - 50229  
Telp. +62248508112/+62248508005 Fax. +62248508005  
Website: <http://mipa.unnes.ac.id> Email: [mipa@unnes.ac.id](mailto:mipa@unnes.ac.id)

No : 1706/UN37.1.4/LT/2015  
Lamp : -  
Hal : Ijin Penelitian

Yth.

Kepala Laboratorium Biologi FMIPA Unnes

Dengan hormat,

Bersama ini, kami mohon ijin pelaksanaan penelitian untuk penyusunan Skripsi/Tugas Akhir oleh mahasiswa sebagai berikut:

Nama : Ita Dwi Rafita  
NIM : 4411411050  
Prodi : Biologi, S1  
Judul : Pengaruh Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanii*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus yang Diinduksi Paracetamol  
Tempat : Laboratorium Biologi FMIPA Unnes  
Waktu : 18 Februari 2015 - selesai

Atas perhatian dan kerjasamanya disampaikan terima kasih.



16 Februari 2015

Dekan

Prof. Dr. Wiyanto, M.Si

NIP. 19631012 198803 1 001



## Lampiran 12

### Permohonan Ijin Uji Sampel



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS NEGERI SEMARANG  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

Gedung D5 Kampus Sekaran Gunungpati Semarang - 50229  
Telp. +62248508112/+62248508005 Fax. +62248508005  
Website: <http://mipa.unnes.ac.id> Email: [mipa@unnes.ac.id](mailto:mipa@unnes.ac.id)

Nomor : *2123* /UN37.1.4/TU/2015 Semarang, 04 Maret 2015  
Lampiran : -  
Hal : *Permohonan Ijin Uji Sampel*

Yth. Kepala Balai Lab.Kesehatan Semarang  
di Semarang

Kami memberitahukan dengan hormat, bahwa mahasiswa Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang tersebut di bawah ini:

Nama : Ita Dwi Rafita  
NIM : 4411411050  
Jurusan/Prodi : Biologi / Biologi

dalam rangka tugas menyusun skripsi dengan dosen pengampu/ pembimbing :  
Dr. Lisdiana, M.Si dan Dr. Aditya Marianti, M.Si. bermaksud akan Uji Sampel pada:

Tempat : Balai Lab.Kesehatan Semarang  
Waktu : Maret 2015 s/d selesai

Berkaitan dengan hal ini, kami mohon dapat diberikan ijin Menguji Sampel kepada mahasiswa yang bersangkutan pada tempat dan jadwal waktu tersebut di atas.

Atas perhatian dan kerja sama Bapak/Ibu, kami sampaikan terima kasih.



Dekan,  
FMIPA UNNES

*[Signature]*  
Prof. Dr. Wiyanto, M.Si  
NIP. 196310121988031001

Tembusan:  
1. Ketua Jurusan Biologi  
2. Dosen Pengampu/Pembimbing

Lampiran 13

Dokumentasi Penelitian



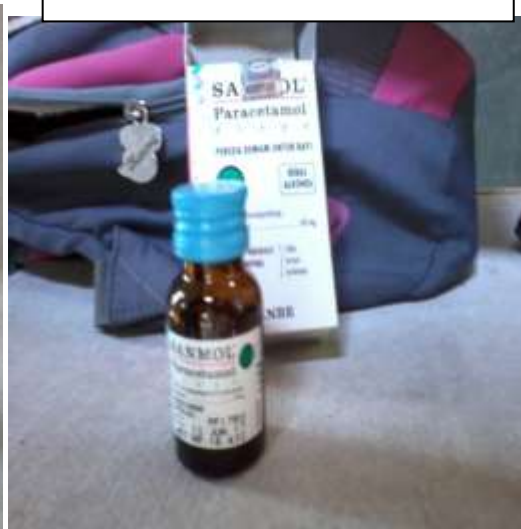
Penimbangan Berat Badan Tikus



Pengambilan Tikus Secara Acak



Ekstrak Kayu Manis



Parasetamol Drop



Penempatan Tikus Berdasarkan Kelompok



Ekstrak Kayu Manis yang Telah Dilarutkan



Pemberian Perlakuan Secara Oral



Pengambilan Darah Melalui Sinus Orbitalis



Darah Ditempatkan Dalam Tube



Darah Dalam Tube, Kemudian Disentrifuge



Pengambilan Serum Setelah Disentrifuge



Proses Pembedahan dan Pengambilan Organ Hepar



Memasukkan Organ Hepar  
Kedalam Larutan Formalin



Proses Pengirisan Organ  
Untuk Membuat Histopatologi