

**PENGARUHPEMBERIAN EKSTRAK BUAH DELIMA (*Punicagranatum*
L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT JANTAN (*Mus*
musculusL.) YANG DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran**

Oleh:

ADAM ARYA PRATAMA

J500150 065

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UMUM
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2019**

HALAMAN PERSETUJUAN

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH DELIMA (*Punica granatum L.*) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT JANTAN (*Mus musculus L.*) YANG DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

ADAM ARYA PRATAMA

J 500 150 065

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh :

Dosen Pembimbing



dr. Retno Sintowati, M.Sc

NIK. 1005

HALAMAN PENGESAHAN
**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH DELIMA (*Punica granatum*
L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT JANTAN
(*Mus musculus L.*) YANG DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK**

OLEH:

ADAM ARYA PRATAMA

J 500 150 065

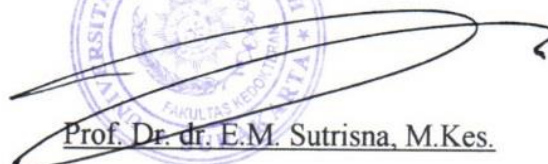
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari senin, 29 April 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat.

Dewan Penguji :

1. Prof. Dr. dr. EM Sutrisna, M.Kes
(Ketua Dewan Penguji)
2. dr. Nur Mahmudah, M.Sc
(Anggota I Dewan Penguji)
3. dr. Retno Sintowati, M.Sc.
(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)
(.....)
(.....)

Dekan,


Prof. Dr. dr. E.M. Sutrisna, M.Kes.

NIK. 919

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan orang lain untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka. Apabila kemudian hari terbukti bahwa pernyataan ini tidak benar, saya sanggup menerima hukuman/sanksi apapun sesuai peraturan yang berlaku

Surakarta, 29 April 2019

Penulis



ADAM ARYA PRATAMA

J 500 150 065

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK BUAH DELIMA (*Punica granatum*
L.) TERHADAP HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT JANTAN (*Mus
musculusL.*) YANG DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK**

Abstrak

Antioksidan berperan aktif dalam menetralkan radikal bebas, buah delima merah mempunyai kandungan polyphenol (flavonoids, hydrolysable tannins, condensed tannins) tinggi yang berperan sebagai antioksidan. Subjek penelitian menggunakan 30 ekor mencit jantan galur Swiss yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Pembagian kelompoknya terdiri dari: kontrol normal (diberikan Aquadest), kontrol negatif (diberikan 1 batang rokok dan Aquadest setiap hari), perlakuan 1 (diberikan satu batang rokok + @350mg/KgBB ekstrak delima), perlakuan 2 (diberikan 1 batang rokok + @ 700mg/KgBB ekstrak delima), perlakuan 3 (diberikan 1 batang rokok + @ 1400 mg/KgBB ekstrak delima). Perlakuan berlangsung selama 35 hari, pada hari ke-36 mencit diterminasi, kemudian dilakukan pemeriksaan histologi hepar. Hasil pemeriksaan makroskopis menunjukkan rata-rata ukuran organ kelompok normal (2,436 cm³), kelompok negative (4,81 cm³), kelompok P1 (3,9032 cm³), kelompok P2 (3,544 cm³), kelompok P3 (7,7468 cm³). Dan hasil pemeriksaan mikroskopis menggunakan metode aktivitas skoring CRN system menunjukkan gambaran histologi lobular inflammation kelompok P2 mengalami rata rata jumlah yang paling sedikit dibanding kelompok lainya dan gambaran histologi ballooning kelompok P1 dan P2 menunjukkan perbedaan yang tidak terlalu signifikan. Dosis pada kelompok P2 merupakan dosis optimal, sedangkan dosis kelompok P3 sudah memasuki dosis toksik, sedangkan dosis pada P1 merupakan dosis kurang optimal. Ekstrak buah delima memiliki pengaruh menghambat terjadinya kerusakan histologi hepar mencit jantan setelah pemaparan asap rokok.

Keywords : *histopatologi, delima, mikroskopis, makroskopis, rokok, flavonoid, antioksidan.*

Abstract

Antioxidants play an active role in neutralizing free radicals. Red pomegranate fruit has polyphenols (flavonoids, hydrolysable tannins, condensed tannins) high which acts as an antioxidant. Subject study using 30 male mice Swiss strain were divided randomly into 5 groups. The division of the group consisting of: normal control (given Aquadest), negative controls (given 1 cigarettes and Aquadest every day), treatment 1 (given one cigarette + @ 350mg / KgBW pomegranate extract), treatment 2 (given 1 cigarette + @ 700mg / KgBW pomegranate extract), treatment 3 (given 1 cigarette + @ 1400 mg / KgBW pomegranate extract). Treatment lasted for 35 days, on day 36 mice were terminated, then performed liver histology. Macroscopic examination results showed that the average size of the organs of the normal group (2,436 cm³), negative group (4.81 cm³), the group P1 (3.9032 cm³), a group P2 (3,544 cm³), group P3 (7.7468 cm³). And the results of the microscopic examination method CRN scoring system activity showed histological features of lobular inflammation P2 group experienced an average amount of at least compared to the other groups. Histology ballooning P1 compared P2 groups showed no significant differences. The optimal dose showed in P2 group (700 mg/kgbb). Pomegranate extract has effects inhibiting damage on hepatic histology of male mice after exposure to cigarette smoke.

Keywords: histopathology, pomegranate, microscopic, macroscopic, cigarettes, flavonoids, antioxidants.

1. PENDAHULUAN

Jumlah perokok di seluruh dunia dari tahun ke tahun menunjukkan peningkatan. Sekitar hampir 6 juta orang terbunuh akibat rokok dan 5 juta orang di antaranya adalah perokok dan mantan perokok. Merokok juga menyebabkan berbagai macam gangguan kesehatan yang disebabkan oleh banyaknya kadar radikal bebas yang terkandung di dalam rokok. Salah satunya adalah kerusakan pada organ hepar (Muliartha, 2009). Masalah yang

ditimbulkan rokok belum bisa tertangani secara optimal hingga saat ini. Jika belum ada penanggulangan yang optimal untuk mengurangi dampak dari rokok, diperkirakan terjadi kematian lebih dari 8 juta orang pada tahun 2030. (Legowo, G. , 2015)

Indonesia menempati peringkat pertama di Asia Tenggara dalam hal prevalensi perokok dewasa per hari. Menurut data *Global Adult Tobacco Survey (GATS)* tahun 2011, sebanyak 67% laki-laki dewasa dan 2,7% wanita dewasa atau sekitar 59,9 juta orang dewasa keseluruhan di Indonesia adalah perokok. *Global Youth Tobacco Survey (GYTS)* menunjukkan bahwa prevalensi perokok pada anak sekolah usia 13-15 tahun sebanyak 30,4% pernah merokok dan 20,3% dari seluruh pelajar di usia tersebut adalah perokok aktif. Pada rentang usia tersebut, terjadi peningkatan sebanyak 2 kali lipat antara rentang tahun 2006 hingga 2009 (Setyawan, 2017).

Perokok berat menghasilkan toksin yang menginduksi necroinflamasi dan meningkatkan keparahan lesi pada hepar (fibrosis dan skor aktivitas) bila dikaitkan dengan virus hepatitis C (HCV) atau infeksi virus hepatitis B (HBV). Merokok meningkatkan risiko terjadinya karsinoma hepatoseluler (HCC) di antara pasien yang menderita penyakit hepar kronis (CLD) terlepas dari status hepar. Asosiasi merokok dengan karsinoma hepatoseluler (HCC) terlepas dari status HBV telah dilaporkan (Zayadi, 2006). Oleh karena itu tubuh memerlukan suatu substansi penting yakni antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari serangan radikal bebas yang ditimbulkan oleh zat-zat aktif dalam rokok (Parwata *et al*, 2010).

Antioksidan adalah zat yang berperan aktif dalam menetralkan radikal bebas, salah satunya dapat ditemukan dalam tanaman delima. Sebuah penelitian menemukan, bahwa buah delima merah mempunyai kandungan antioksidan tiga kali lipat lebih banyak daripada anggur merah dan teh hijau. (Oci, 2014). Di dalam al-Quran, terdapat firman Allah:

﴿ ۝۶۸ ۝ ﴾ وَرُمَّانٍ وَخُلْفَاكَ فِيهِمَا

Yang artinya :”Di dalam kedua-duanya (syurga) juga terdapat buah-buahan serta pohon kurma dan delima”. [Surah al Rahman ayat 68]. Allah

menyebut buah delima (rumman) sebanyak 3 kali di dalam ayat-Nya untuk menunjukkan betapa hebatnya penciptaan Allah itu dan ia juga disebut sebagai buah dari surga.

Buah delima (*Punica granatum L.*) adalah salah satu sumber antioksidan dari tumbuh-tumbuhan dengan kandungan polifenol dan antosianin yang cukup tinggi (Haloho, 2015). Kandungan *polyphenol* pada buah delima terdiri dari *flavonoids* (*flavonols*, *flavonols* dan *anthocyanins*), *hydrolyzable tannins* (*ellagitannins* dan *gallotannins*) dan *condensed tannins* (*proanthocyanidins*) (Hernawati, 2013). Senyawa flavonoid yang berasal dari tumbuhan mempunyai aktivitas anti-oksidan yang sangat berguna bagi kesehatan manusia. Flavonoid mempunyai berbagai efek, seperti imunostimulan, antitumor, anti-HIV, antioksidan, antiradang, antidiare, antifungal, antihepatotoksik, antihiperlikemi, dan vasodilator dan masih banyak lainnya (Miller, 1996).

Pada penelitian sebelumnya (Widigdo, 2014), Pemberian dosis bertingkat madu, yaitu kelompok perlakuan 1 dosis 0,2 ml, perlakuan 2 dosis 0,4 ml, dan perlakuan 3 dosis 0,6 ml berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis hepar mencit strain Balb/c jantan yang diberi paparan asap rokok. Dalam penelitian lainnya, Pemberian ekstrak polifenol buah delima dengan dosis 500 mg/kg BB selama 16 hari perlakuan berfungsi sebagai hepatoprotektor paling baik dalam menghambat kerusakan jaringan hati akibat induksi parasetamol 500 mg/kg BB selama 34 hari. Hal ini terlihat pada pengaruhnya terhadap jumlah sel nekrotik yang rendah yaitu sebesar 2.2 ± 1.12 , tidak ditemukan sel apoptosis, jumlah sel kuffer yang rendah yaitu sebesar 5.73 ± 1.52 dan jumlah degenerasi lemak yang rendah yaitu sebesar 1.93 ± 1.21 . (Apriliani, 2015)

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian dengan menggunakan hewan uji mencit jantan untuk melihat dan membandingkan Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Delima Terhadap Histopatologi hepar mencit jantan.

2. METODE

Penelitian ini bersifat ekperimental laboratorium dengan rancangan *posttest only with control group design*. Penelitian ini dilakukan di laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta pada bulan November 2018, untuk proses determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium biologi FKIP Universitas Muhammadiyah Surakarta pada bulan yang sama. Perawatan mencit dan ekstraksi dilakukan di Laboratorium Farmakologi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Pengambilan buah delima dimulai pada bulan Oktober 2018 dari desa Gunungan, Kabupaten Sukoharjo, Provinsi Jawa Tengah. Semua kegiatan dilakukan pada bulan Oktober-Desember 2018.

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Swiss webster berusia 2-3 bulan dengan berat badan $\pm 20-30$ gr. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling*, yaitu peneliti menentukan subjek sampel yang dipilih berdasarkan kriteria yang sudah ditentukan oleh peneliti, diantaranya mencit jantan (*Mus musculus L*) yang sehat, memiliki berat antara $\pm 20-30$ gram, dan berumur 2-3 bulan. Mencit jantan dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok K(N) sebagai kontrol normal, kelompok K(-) sebagai kontrol negative, sedangkan kelompok P1, P2, P3 sebagai kelompok perlakuan. Setelah dilakukan penghitungan menggunakan rumus Federer didapatkan jumlah 5 ekor mencit untuk setiap kelompok. Selama penelitian kemungkinan mencit mengalami kematian dan sakit cukup besar sehingga jumlah sampel ditambah satu ekor. Penulis menggunakan 6 mencit per kelompok, sehingga jumlah keseluruhan mencit dalam penelitian ini adalah 30 ekor mencit. Pengelompokan dilakukan secara acak atau random pada 5 kelompok uji.

Cara kerja:

1. Ekstraksi Etanol Delima

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi dengan langkah sebagai berikut :

- a. Buah delima (*Punica granatum L.*) dicuci bersih dan ditimbang sebanyak 3000 gram,

- b. Kemudian dipisahkan antara kulit dan buahnya.
- c. Buah delima (*Punica granatum L.*) dijemur dibawah sinar matahari secara tidak langsung dengan ditutup menggunakan kain hitam sampai kering.
- d. Setelah kering kemudian dihaluskan dengan cara diblender hingga berubah bentuk menjadi serbuk.
- e. Kemudian dilarutkan dalam etanol 96% dan dimasukkan ke dalam labu erlenmeyer. Labu erlenmeyer yang telah berisi ekstrak buah delima dibungkus dengan plastik gelap lalu diinkubasi di atas shaker orbital selama 7 hari. Setelah diinkubasi selama 7 hari, labu erlenmeyer berisi ekstrak buah delima dimasukkan ke dalam microwave selama 30 menit pada suhu 50°C. Ekstrak etanol buah delima kemudian disaring dan diletakkan di atas cawan uap yang dipanaskan pada suhu sekitar 40°C (Widjaya, 2012).

2. Perlakuan hewan uji

a. Persiapan

- 1) Kandang tikus disiapkan dengan alas triplek dan mencit jantan sebanyak 30 ekor diadaptasikan dengan lingkungan kandang diberi makan standar.
- 2) Subjek penelitian dibagi menjadi 5 kelompok dengan randomisasi. Masing-masing kelompok terdiri dari enam ekor mencit jantan (*Mus musculus L.*). Kelompok penelitian terdiri dari kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, kelompok yang diberi ekstrak etanol delima dengan dosis 350mg/KgBB, kelompok yang diberi ekstrak etanol buah delima dengan dosis 700mg/KgBB, dan kelompok yang diberi ekstrak etanol buah delima dengan dosis 1400mg/KgBB.
- 3) Pembuatan ekstrak etanol buah delima dilakukan di FK UMS. Buah delima diekstraksi dengan etanol 96%. Hasil ekstraksi kemudian disimpan didalam almari pendingin.

b. Pemaparan asap rokok

Pemaparan asap rokok menggunakan spuit injeksi yang ujungnya disambung dengan rokok kretek kemudian rokok dibakar dan dimasukkan ke dalam kandang perlakuan sambil dipompa dengan spuit injeksi. Kandang mencit didesain khusus tanpa ventilasi kecuali lubang pipa, sehingga sebagian besar asap rokok tersebut dapat dihirup oleh mencit. Pemaparan asap rokok ditunggu sampai rokok kretek telah habis dan ditunggu sekitar 5 menit agar asap yang didalam kandang tidak banyak menyebar. Saluran pipa dibuka lagi agar mencit dapat bernafas secara normal. Perlakuan dilakukan dari hari ke-1 hingga hari ke-35. Pemaparan asap rokok dilakukan 1x sehari pada pukul 15.00 WIB dengan dosis 1 batang rokok untuk tiap kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif.

c. Pengambilan data

Mencit diterminasi pada hari ke-36 dengan cara dislokasi *vertebrae cervicales* sesuai standar kelayakan etik (Hamilton 2012) dan mencit yang sudah mati akan dikubur sesuai dengan prosedur pembuangan limbah biologik. Kemudian hepar diambil dan diletakkan di tabung berisi cairan pengawet buffer formalin 10% dengan 1 bagian hepar dan 9 bagian buffer formalin 10% selama 24 jam. Selanjutnya hepar diblok dengan paraffin, dipotong, dan diletakkan pada kaca objek glass. Blok kemudian dicat dengan HE. Sampel hepar dideparafinasi dan direhidrasi jaringan menggunakan PBS. Sampel dicuci dengan menggunakan aquadest dan dideferensiasi dengan asam asetat 1 % selama satu menit, dibuang dan dicuci kembali menggunakan aquadest. Kemudian slide didehidrasi, dibersihkan dan ditutup dengan kaca penutup. Tiap hewan percobaan diambil heparnya. Preparat Hepar terdiri dari tiga lobules, di setiap preparat hepar diamati dan diambil salah satu lobulus hepar yang terlihat kerusakannya paling berat. Lalu diamati dalam lapang pandang 200x perbesaran sebanyak 10 lapang pandang. Pembuatan preparat histopatologi hepar dilakukan di

Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Pemeriksaan Sel Hepar

Tabel 1 : Data rata-rata penilaian histologi Lobular Inflammation

Kelompok	Rata-rata Jumlah ± SD
Kontrol Normal	0,44 (± 0,11)
Kontrol Negatif	2,58 (± 0,10)
Kelompok 1	1,34 (± 0,39)
Kelompok 2	1,24 (± 0,27)
Kelompok 3	1,38 (± 0,19)

Tabel 2 : Data rata-rata penilaian histologi Balloning

Kelompok	Rata-rata Jumlah ±SD
Kontrol Normal	0 (± 0,0)
Kontrol Negatif	0,46 (± 0,19)
Kelompok 1	0,14 (± 0,05)
Kelompok 2	0,14 (± 0,05)
Kelompok 3	0,74 (± 0,33)

1. Hasil Pemeriksaan Makroskopis

Tabel 3 : Data Ukuran Rata-rata Makroskopis Organ Hepar Mencit

Kelompok Perlakuan	Ukuran Makroskopis Organ Hepar PxLxT (CM)
Perlakuan 1	3,90 cm ³ (±0,68)
Perlakuan 2	3,54 cm ³ (±0,64)
Perlakuan 3	7,74 cm ³ (±2,23)
Normal	2,54 cm ³ (±0,17)
Negative	4,81 cm ³ (±0,21)

3.2 Analisis statistik

1. Uji normalitas data

Data diuji normalitas untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk*(n=25 sampel).

Didapatkan hasil $p=0,069$ untuk penilaian histologi lobular inflammation memiliki arti sampel normal karena nilai $p>0,05$. Hasil uji $p=0,000$ untuk penilaian histology ballooning memiliki arti sampel tidak normal karena nilai $p<0,05$. Dan hasil uji $p=0,001$ untuk penilaian makroskopis hepar memiliki arti sampel tidak normal dengan nilai $p<0,05$.

2. Uji homogenitas varian

Selanjutnya uji homogenitas dengan *Levene Test*. Dari analisis data didapatkan hasil nilai $p=0,004$ mempunyai arti data Lobular Inflammatory memiliki varian yang tidak homogen karena nilai $p<0,05$. Data ballooning didapatkan hasil nilai $p=0,000$ juga memiliki varian yang tidak homogen karena nilai $p<0,05$. Data ukuran makroskopis didapatkan hasil $p=0,000$ memiliki varian yang tidak homogen karena nilai $p<0,05$, karena uji homogenitas tidak signifikan dilakukan uji *kruskal-wallis*.

3. Kruskal-Wallis

Pada analisis *Kruskal-Wallis*, memiliki syarat data tidak normal dan tidak homogen, didapatkan hasil $p=0,001$ untuk Lobular inflammatory. Nilai $p=0,000$ untuk Balloning. Nilai $p=0,000$ untuk makroskopis. Maka sample dinyatakan setidaknya ada dua kelompok yang beda signifikansi $p<0,05$. Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda dilakukan uji pos hoc *Man Whitney*.

4. Pos Hoc Man Whitney

Tabel 4. Pos hoc uji *Man Whitney* Makroskopis

Kelompok	Nilai p	Hasil Uji
I-II	0,008	Berbeda bermakna
I-III	0,008	Berbeda bermakna
I-IV	0,008	Berbeda bermakna
I-V	0,008	Berbeda bermakna
II-III	0,05	Berbeda bermakna
II-IV	0,008	Berbeda bermakna

II-V	0,151	Berbeda tidak bermakna
III-IV	0,222	Berbeda tidak bermakna
III-V	0,008	Berbeda bermakna
IV-V	0,008	Berbeda bermakna

*berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 5. Pos Hoc uji *ManWhitney* Lobular inflamation

Kelompok	Nilai p	Hasil Uji
I-II	0,008	Berbeda bermakna
I-III	0,008	Berbeda bermakna
I-IV	0,008	Berbeda bermakna
I-V	0,008	Berbeda bermakna
II-III	0,008	Berbeda bermakna
II-IV	0,008	Berbeda bermakna
II-V	0,008	Berbeda bermakna
III-IV	0,548	Berbeda tidak bermakna
III-V	0,008	Berbeda bermakna
IV-V	0,008	Berbeda bermakna

*berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 6. Pos Hoc uji *Man Whitney* Balloning

Kelompok	Nilai p	Hasil Uji
I-II	0,008	Berbeda bermakna
I-III	0,008	Berbeda bermakna
I-IV	0,008	Berbeda bermakna
I-V	0,008	Berbeda bermakna
II-III	0,05	Berbeda bermakna
II-IV	0,008	Berbeda bermakna
II-V	0,095	Berbeda tidak bermakna
III-IV	1,000	Berbeda tidak bermakna
III-V	0,008	Berbeda bermakna
IV-V	0,008	Berbeda bermakna

*berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Keterangan

I : Kontrol Normal

- II : Kontrol Negative
- III : Kelompok Perlakuan 1
- IV : Kelompok Perlakuan 2
- V : Kelompok Perlakuan 3

3.3 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini dan analisis data, didapatkan hasil berupa mencit jantan yang hanya diberi paparan asap rokok selama 35 hari dengan aquadest menunjukkan aktivitas nekrosis lebih besar dibandingkan dengan kontrol normal, dan data lain menunjukkan adanya perbaikan mikroskopis organ hepar pada kelompok P1, P2 menunjukkan kerusakan mikros lebih kecil di banding kelompok negative. Data ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak buah delima pada histopatologi hepar mencit jantan dengan pengaruh asap rokok terhadap aktivitas necroinflamatori sel hepar.

Pada data kelompok P1, P2, dan P3, data pemeriksaan makroskopis menunjukkan bahwa P3 mengalami pembesaran organ dibandingkan kelompok perlakuan lainnya dan kelompok control negative, data kelompok P2 menunjukkan data rata-rata aktivitas skor CRN terhadap lobular inflammation yang lebih baik dibandingkan P1 dan P3. Sedangkan pada data P3 menunjukkan adanya peningkatan rata-rata aktivitas skor CRN Balloning dibandingkan kelompok P2 dan P3. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok P3 memiliki balloning yang lebih tinggi dari pada kelompok negative, diduga karena dosis P3 yang bersifat toksik sehingga gagal dalam hepatoproteksi, hal ini dibuktikan bahwa kelompok P1 dan P2 memiliki presentase yang lebih rendah dari kelompok negative meskipun tidak berbeda secara signifikan dan juga dibuktikan dengan perbandingan ukuran makroskopis organ pada P3 yang lebih besar.

Rokok merupakan salah satu faktor resiko yang menyebabkan kerusakan struktur morfologi sel pada hepar. Saat merokok terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*), yaitu agen pengoksidasi

yang sangat reaktif milik kelas radikal bebas yang dihasilkan oleh asap rokok serta dapat mengakibatkan stress oksidatif. ROS menyebabkan kerusakan pada DNA sel hepar dan menyebabkan peningkatan nekrosis hepar sehingga akan terjadi kerusakan (Fitria, 2013 ; Widigdo, 2014).

Hepatoproteksi diakibatkan oleh senyawa flavonoid yang ada di dalam ekstrak buah delima. Flavonoid berperan sebagai anti oksidan yang dapat mengurangi kadar radikal bebas di dalam tubuh, sehingga kadar ROS dalam tubuh juga akan menurun. Selain menurunkan kadar radikal bebas secara langsung, flavonoid juga dapat meningkatkan aktivasi gen anti oksidan yang ada didalam tubuh sehingga terjadi pelepasan hormon SOD yang dapat menurunkan kadar radikal bebas. Selain flavonoid, antioksidan lain yang dapat mempengaruhi kadar radikal dalam tubuh yaitu vitamin c, flavonol, dll. (Apriliani, 2015; Haloho, 2015 ; Sudjijo, 2014 ; Novitasari, 2015 ; Widigdo, 2014)

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Apriliani, 2015; Haloho, 2015 ; Sudjijo, 2014 ; Novitasari, 2015 ; Widigdo, 2014 yang menunjukkan hasil berupa flavonoid dapat memperbaiki kerusakan sel hepar dan asap rokok memiliki efek berupa merusak sel hepar. Tetapi dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang sedikit berbeda dengan penelitian yang lain. Perbedaan ini diduga dikarenakan dosis ekstrak buah delima untuk kelompok P3 yang kurang optimal dan belum menunjukkan efek yang begitu signifikan terhadap Hepatoproteksi dibandingkan dengan kelompok P2 dan dosis kelompok P1 yang menunjukkan hasil tidak lebih baik dari kelompok P2 . Selain itu, penggunaan etanol 96% sebagai pelarut dalam pembuatan ekstrak diduga memberikan kadar flavonoid yang berbeda dengan penelitian sebelumnya.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian Apriliani (2015) yang menggunakan buah delima sebagai ekstrak dengan induksi parasetamol dengan hewan uji berupa tikus, dimana pada penelitian sebelumnya Pemberian ekstrak polifenol buah delima dengan dosis 500 mg/kg BB selama 16 hari perlakuan berfungsi sebagai hepatoprotektor paling baik

dalam menghambat kerusakan jaringan hati akibat induksi parasetamol 500 mg/kg BB selama 34 hari. Hal ini terlihat padapengaruhnya terhadap jumlah sel nekrotik yang rendah yaitu sebesar 2.2 ± 1.12 , tidak ditemukan sel apoptosis, jumlah sel kuffer yang rendah yaitu sebesar 5.73 ± 1.52 dan jumlah degenerasi lemak yang rendah yaitu sebesar 1.93 ± 1.21 . denganperkataan lain, pemulihan kerusakan jaringan hati yang terjadi pada kelompok tikus percobaann yang diberi ekstrak polifenol 500 mg/kg BB hamper mendekati kelompok normal.

4. PENUTUP

Perbedaan yang bermakna secara statistik indeks massa tubuh dan ukuran lingkaran pinggang terhadap nilai arus puncak ekspirasi pada mahasiswa Universitas Muhammadiyah Surakarta sehingga penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan dalam penelitian serupa dengan variabel yang lebih bervariasi

PERSANTUNAN

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Prof. Dr. dr. EM Sutrisna, M.Kes , dr. Nur Mahmudah, M.Sc. , dan dr. Retno Sintowati, M.Sc yang telah menguji, membimbing, memberikan saran kepada penulis dalam skripsi ini. Penulis juga berterimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Apriliani, D. (2015). Aktivitas hepatoproteksi ekstrak polifenol buah delima (*punica granatum L.*) terhadap tikus putih yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 23 (3) : 128-142).
- Fitria. , T. K. (2013). Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika*, 113-120.
- Haloho, A. C. (2015). Pengaruh Pemberian Jus Buah Delima (*Punica Granatum L.*) Terhadap Kualitas Sperma Pada Mencit Yang Telah Diinduksi Ekstrak Daun Tembakau. Skripsi. Universitas Sumatra Utara, Fakultas Biologi, Medan.

- Hamilton, J. W. (2012). Pengaruh Pemberian Ekstrak Dimer Isoeugenol Secara Oral Terhadap Kualitas Spermatozoa Mencit (*Mus Musculus L.*) Jantan Galur Ddy. Skripsi. Depok: Universitas Indonesia.
- Legowo, G. , 2015. Manfaat Madu Sebagai Antioksidan dalam Melawan Radikal Bebas dari Asap Rokok untuk Menjaga Kualitas Sperma. *Majority*. 4:41-42.
- Muliartha, I. S. (2009). oral consumption of combined vitamin C and E repair liver damage due to subchronic exposure to cigarette kretek. *jurnal kedokteran brawijaya*, 23.
- Novitasari, D. A. (2015). Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Delima Merah (*Punica Granatum L.*) Terhadap Motilitas Dan Konsentrasi Spermatozoa Studi Eksperimental Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Yang Dipapar Obat Nyamuk Bakar. Skripsi. Universitas Islam Sultan Agung, Fakultas Kedokteran, Semarang.
- Parwata, O. A. , Ratnayani K. , Listya, A. , 2010. Aktivitas Antiradikal Bebas Serta Kadar Beta Karoten Pada Madu Randu (*Ceiba Pentandra*) dan Madu Kelengkeng (*Nephelium Longata L.*). *Jurnal Kimia* 4:54-62.
- Setyawan, M. E. , Romadhon, Y. A. , Sintowati, R. , Sutrisna, E. , Nugraha, Y. O. , & Afwan, F. M. (2017). The effect of Kalimantan's Honey Propolis Toward The Quality of Mice's (*Mus Musculus L*) Spermatozoa That Exposed By Cigarette Smoke. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research* Volume 7 Nomor 2, 70-5.
- Sudjijo. (2014). Sekilas Tanaman Delima Dan Manfaatnya. Solok Sumatra Barat: Balai Penelitian Tanaman Buah Tropika.
- Widigdo, A. P. (2014). Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar pada Mencit Strain Balb/c Jantan yang Diberi Paparan Asap Rokok. Skripsi. Semarang: Fakultas Kedokteran UNDIP.
- Widjaya, R. A. (2012). Uji Antifertilita Ekstrak Etanol 70% Biji Delima (*Punica Granatum L.*) Pada Tikus Jantan Strain Sprague-Dawley Secara In Vivo. Skripsi. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Zayadi, A. R. , Heavy Smoking and Liver. *World Journal of Gastroenterology*. 12(38); 6098-6101