

## Penelitian

# PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN EKSTRAK JINTAN HITAM (*NIGELLA SATIVA*) DAN TEMULAWAK (*CURCUMA XANTHORRHIZA*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Chairunna Amalia<sup>1</sup>, Des Suryani<sup>2</sup>, Humairah Medina  
Liza Lubis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara, Medan

<sup>2</sup>Departemen Histologi, Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara, Medan

<sup>3</sup>Departemen Patologi Anatomi, Universitas  
Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik yang paling sering digunakan, memiliki efek samping terbesar pada hati. Jintan hitam dan temulawak telah diteliti memiliki efek hepatoprotektor, namun belum ada peneliti yang membandingkan efektifitasnya sebagai hepatoprotektor. Karenanya, peneliti ingin mengetahui perbedaan efek antara keduanya.

**Tujuan:** Untuk membandingkan efektifitas pemberian jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hepar tikus yang di induksi parasetamol.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan hewan uji sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: KN ( aquades), KP ( parasetamol), P1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB+ parasetamol 500mg/kgbb), dan P2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB+ parasetamol 500mg/kgbb) selama 7 hari. Pada hari ke delapan dilakukan pembuatan sediaan preparat histologi hepar dan diamati dibawah mikroskop, untuk menilai derajat kerusakan hepar tikus antar kelompok , kemudian dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Man Whitney*.

**Hasil:** Uji *Kruskal Walis*, menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar seluruh kelompok perlakuan. Selanjutnya pada uji *post hoc Mann- Whitney* dijumpai perbedaan bermakna antar kelompok KN dan KP, juga pada KP dengan P1 dan P2.

**Kesimpulan:** Efektivitas ekstrak jintan hitam dosis 500mg/KgBB sama dengan ekstrak temulawak dosis 500mg/KgBB.

**Kata Kunci:** Ekstrak jintan hitam, Ekstrak temulawak, Hepar, Parasetamol.

## COMPARISON OF THE EFFECT OF BLACK CUMIN (NIGELLA SATIVA) AND TEMULAWAK (CURCUMA XANTHORRHIZA) EXTRACT IN HISTOPATHOLOGY OF RATS HEPAR INDUCED BY PARACETAMOL

### ABSTRACT

**Background:** Paracetamol as the most commonly used analgesic and antipyretic has the biggest side effects on the liver. Black cumin and Temulawak have been investigated to have a hepatoprotector effect, but no researchers have compared its effectiveness as a hepatoprotector. Hence, the researchers wanted to see the difference in effect between the two.

**Objective:** To compare the effectiveness of administration of black cumin (*Nigella sativa*) and temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) as a hepatoprotector against the histopathological picture of rat liver induced by parasetamol.

**Method:** This study used 24 test animals of Wistar strain male rats divided into 4 groups, namely: negative control (aquades), positive group (paracetamol), treatment group 1 (black cumin extract 500mg / KgBB + paracetamol 500mg / kgbb), and treatment group 2 (temulawak extract 500mg / kgBB + paracetamol 500mg / kgbb) for 7 days, on the eighth day the animals were killed and made preparations for liver histology preparations and observed under a microscope, to assess the degree of liver damage between groups, then analyzed with the Kruskal Wallis test and the Man Whitney test.

**Results:** Kruskal Walis test, showed that there were significant differences between all treatment groups ( $p > 0.05$ ). Furthermore, in the Mann-Whitney post hoc test, there were significant differences between the KN and KP groups, also in the KP with P1 and P2.

**Conclusion:** The effectiveness of black cumin extract dose of 500mg / KgBB is the same as temulawak extract dose of 500mg / KgBB

**Keywords:** Black cumin extract, Lliver, Paracetamol, Temulawak extract

### 1. PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan salah satu obat yang memiliki efek hepatotoksik. Parasetamol saat ini merupakan obat paling umum yang digunakan di seluruh dunia, hampir selalu tersedia tanpa resep dokter, juga dapat digunakan di hampir semua usia.<sup>1</sup> Parasetamol merupakan obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), seperti orang dengan asma bronkial, penyakit tukak lambung, hemofilia, orang yang peka terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, wanita hamil atau menyusui, juga disarankan sebagai pengobatan lini pertama nyeri skala sedang yang terkait dengan osteoarthritis maupun pada nyeri otot dan tendon.<sup>2</sup> Dosis

terapi parasetamol maksimum yang disarankan adalah 4g/hari pada orang dewasa dan 50–75mg/kg/hari pada anak-anak. Konsumsi dosis tunggal lebih besar dari 7 g pada orang dewasa dan 150 mg/kg pada anak dianggap berpotensi toksik terhadap hati dan ginjal.<sup>3</sup> Parasetamol dilaporkan memiliki efek samping terbesar pada hati karena parasetamol di metabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pengekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>4</sup> Pemberian parasetamol 500mg/kgBB pada tikus, ditemukan peningkatan enzim hati, yaitu *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda fungsi hati.<sup>5</sup>

Selama beberapa dekade

terakhir, kemajuan pemahaman yang signifikan telah dibuat tentang mekanisme pensinyalan intraseluler yang menyebabkan kematian sel yang diinduksi oleh parasetamol pada hepatosit hewan percobaan dan manusia.<sup>6</sup> Pada tikus, pemberian parasetamol dosis 100-150 mg/kgBB secara intraperitoneal, mengakibatkan sinusoid yang tidak teratur, vakuola sel parenkim, kongesti di vena centralis, dilatasi sinusoid, degenerasi hidrofilik ringan hepatosit, serta terdapat daerah basofilik dengan struktur tidak teratur di sitoplasma hepatosit.<sup>7</sup> Penelitian lain menyatakan pemberian parasetamol 300 mg/kgBB selama 14 hari, mengakibatkan peningkatan *Serum Glutamic Pyruvate* (SGOT), *Serum Glutamate Oksaloasetate Transaminase* (SGPT), *Alkali Phosphatase* (ALP), dan bilirubin, yang menyebabkan kerusakan hati seperti nekrosis dan hilangnya struktur hepatosit, pembengkakan, degenerasi hidropik ringan, apoptosis, binukleasi, infiltrasi sel kuffer, dan perdarahan pada sel hati.<sup>8</sup>

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan herbal dengan latar belakang sejarah dan agama dan telah diuji oleh banyak peneliti. Penelitian lebih lanjut mengenai obat-obatan herbal ini telah membuktikan bahwa manfaat ekstrak jintan hitam salah satunya ialah sebagai hepatoprotektor.<sup>8</sup> *Thymoquinone* yang merupakan kandungan utama jintan hitam memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.<sup>9</sup> Kuswah dkk mengatakan pemberian ekstrak jintan hitam 500 mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, secara signifikan mampu mencegah kenaikan enzim hati dan total bilirubin.<sup>10</sup>

Peneliti lain juga menemukan bahwa pemberian ekstrak jintan hitam selama 14 hari dengan dosis 900mg/kgBB pada tikus yang diinduksi parasetamol 800mg/kgBB melalui intraperitoneal, efektif mengurangi efek toksik parasetamol, dengan meningkatkan aktivitas antioksidan dan menekan peroksidasi lipid dan

ROS.<sup>11</sup>

Selain jintan hitam, temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) juga telah digunakan selama berabad-abad dalam sistem pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa penyakit serupa seperti gangguan hati, dan juga beberapa penyakit lain seperti hepatitis dan diabetes. Temulawak telah banyak dikonsumsi sebagai suplemen makanan dan "jamu" di masyarakat Indonesia. Karenanya, temulawak dieksplorasi lebih lanjut untuk potensinya sebagai makanan fungsional untuk penyakit terkait hati.<sup>12</sup> Manfaat temulawak dapat ditemukan melalui bukti empiris pada Balai Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) melalui pengujian yang telah dilakukan secara in vitro, pengujian praklinis kepada binatang dan uji klinis terhadap manusia.<sup>13</sup> Selain itu, dijumpai bahwa temulawak mengandung *curcumin* yang memiliki efek sebagai antioksidan mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *Gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi sehingga dapat disimpulkan bahwa *curcumin* dapat dijadikan alternatif lain sebagai hepatoprotektor.<sup>14</sup> Pada sebuah penelitian yang dilakukan pada sel HepG2215 manusia, dijumpai hasil bahwa temulawak memiliki efek anti-virus hepatitis bergantung pada dosis *curcumin* dan ditemukan bahwa pemberian *curcumin* pada dosis tinggi (1000-2000mg/hari) berefek hepatoprotektor serta tidak menimbulkan efek samping lain yang berbahaya bagi tubuh.<sup>15</sup> Uji praklinis pada tikus yang diberikan temulawak selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB, dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Pada penelitian lain, menyatakan pemberian temulawak 1600mg/kgBB selama 7 hari pada tikus yang diinduksi parasetamol, dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus.<sup>16</sup> Dengan adanya perbedaan dosis pada hasil praklinis dan klinis ini peneliti mengambil kesimpulan standar dosis yang telah terbukti sebagai hepatoprotektor pada manusia adalah 500mg/ kgBB.<sup>12</sup> Maka inilah yang

dianggap dosis standar temulawak sebagai hepatoprotektor.

Pengaruh hepatoprotektor jintan hitam dan temulawak telah banyak diteliti, namun dari hasil penelusuran literatur yang penulis cari, belum ada yang meneliti perbandingan jintan hitam dan curcuma sebagai hepatoprotektor, maka peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan efek hepatoprotektor kedua herbal ini untuk melihat manakah yang lebih baik potensinya.

## 2. METODE

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan nomor No.340/KEPL/FKUMSU 2019, untuk menggunakan hewan sebagai subjek penelitian. Jenis penelitian ini adalah quasi experimental dengan rancangan *post test only controlled group* yang dilakukan pada Oktober 2019 sampai Desember 2019. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) dan Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Medan. Subjek penelitian yang digunakan adalah tanaman jintan hitam (*Nigella sativa*) dan temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Hewan uji yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi dalam 4 kelompok, yaitu: KN, KP, P1 (ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB), dan P2 (ekstrak temulawak 500mg/kgBB). Semua kelompok di adaptasi selama 7 hari, lalu kelompok KN hanya diberi aquadest, KP diinduksi parasetamol dengan dosis 500mg/kgBB, P1 diberikan ekstrak jintan hitam 500mg/KgBB ditambah parasetamol 500mg/kgBB, P2 diberikan ekstrak temulawak 500mg/KgBB ditambah parasetamol 500mg/kgBB dan seluruhnya dilakukan selama 7 hari. Pada hari ke-15 dilakukan pembuatan sediaan preparat hepar

tikus menggunakan pewarnaan hematoxylin. Lalu selanjutnya dilakukan pengamatan dan penilaian gambaran histologi hepar tikus berdasarkan penjumlahan kerusakan sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis, serta adanya proliferasi sel kupffer berdasarkan pengamatan deskriptif dan menggunakan kategori skoring. Nilai 0 jika <25% hati mengalami kerusakan, nilai 1 jika 25-50% hati mengalami kerusakan, nilai 3 jika 50-75% hati mengalami kerusakan, dan nilai 4 jika >75% hati mengalami kerusakan. Gambaran histopatologi dilihat pada 5 lapangan pandang dengan pembesaran mikroskop 400x. Pengamatan dilakukan oleh 2 orang secara bersama menggunakan mikroskop triokular yang terhubung dengan layar komputer, dan telah dikonfirmasi oleh bagian patologi anatomi. Kemudian data dianalisis dengan uji Kruskal Wallis dan uji Man Whitney, menggunakan program SPSS versi 22.

## 3. HASIL

Telah dilakukan penelitian dengan jumlah sampel 6 ekor tikus setiap kelompok dan 2 ekor tikus cadangan untuk setiap kelompok. Ada 3 tikus yang mati selama perlakuan, 2 tikus dari KP dan 1 tikus dari KN. Sebanyak 2 tikus tidak diketahui penyebab kematiannya. Hipotesis kematian tikus tersebut bisa karena stress selama masa adaptasi dan perlakuan, sedangkan 1 tikus lainnya mati post pemberian perlakuan, diduga ekstrak masuk bukan ke saluran cerna, melainkan masuk ke saluran pernafasan.

Hal tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian dikarenakan tikus yang mati merupakan tikus yang sebelumnya telah dicadangkan.

Bahan uji berupa ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak yang telah terdaftar di BPOM. Uji Kualitatif fitokimia terhadap ekstrak temulawak dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

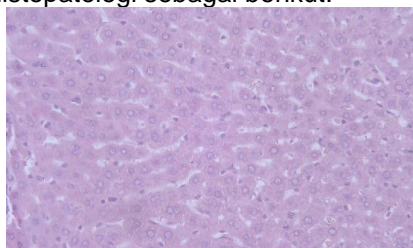
**Tabel 1.** Hasil Uji Fitokimia

Ekstrak Jintan Hitam dan  
Temulawak Secara Kualitatif.

Parameter uji	Pengamatan	Hasil Uji	Metode
Jintan Hitam			
Uji Alkaloid	Endapan Coklat	+	Kualitatif
Uji Kuinon	Hitam	-	
Uji Flavonoid	Merah jingga	+	
Uji Steroid	Merah Kecoklatan	-	
Temulawak			
Flavonoid	Coklat		
Saponin	Terbentuk busa yang tidak tahan lama	-	
Alkaloid	Merah jingga	+	
Tanin	Merah Kecoklatan	+	
Steroid	Coklat	-	
Terpenoid	Atas coklat, Bawah merah	+	

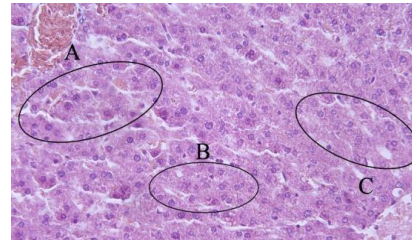
Berdasarkan tabel 1 terlihat bahwa jintan hitam mengandung alkaloid dan flavonoid, sedangkan uji quinon yang diharapkan sebagai hepatoprotektor menunjukkan hasil negatif. Pada temulawak dijumpai flavonoid, alkaloid tannin, dan terpenoid, sedangkan curcumin yang merupakan turunan fenol yang berperan sebagai hepatoprotektor tidak dapat dijumpai dikarenakan keterbatasan alat.

Pemeriksaan histopatologi hepar dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Sumatera Utara menggunakan mikroskop cahaya *Olympus* dengan perangkat lunak *TrueChrome III* dengan perbesaran 400x, diperoleh gambaran histopatologi sebagai berikut:



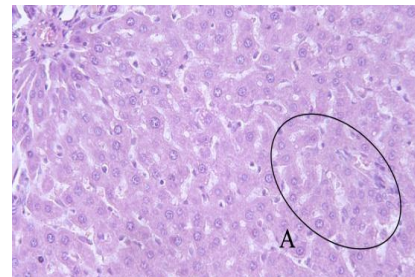
**Gambar 1.** (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok KN dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer



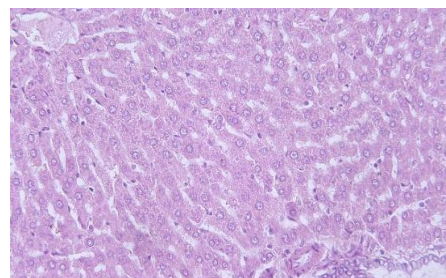
**Gambar 2.** (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok KP dengan derajat 3, terlihat batas antar sel tidak tegas, dijumpai perdarahan (A), tanda kerusakan sel berupa degenerasi & nekrosis (B), maupun proliferasi sel kupffer



**Gambar 3.** (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok P1 dengan derajat 1, terlihat perbaikan berupa berkurangnya jumlah sel yang mengalami degenerasi & nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer, namun masih dijumpai perdarahan di beberapa wilayah (A).



**Gambar 4.** (HE, 400x)

Gambaran histopatologi kelompok P2 dengan derajat 0, tampak batas sel tegas, hampir tidak dijumpai degenerasi, nekrosis, maupun proliferasi sel kupffer (<25%).

**Tabel 2.** Hasil Skoring Histopatologi Hepar Tikus

No.	Kelompok			
	KN	KP	P1	P2
1	1	3	2	1
2	0	3	1	0
3	1	2	0	1
4	0	3	2	1
5	1	2	1	2
6	1	3	1	0

Keterangan KN : Kontrol negatif  
KP : Kontrol Positif  
P1 : Perlakuan 1  
P2 : Perlakuan 2

### 3.1 Analisis Data

Pengamatan dilakukan dengan melihat gambaran histopatologi yang diperoleh pada sekitar porta triad pada tiap kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol yang dilakukan oleh peneliti dan dikonfirmasi ke ahli patologi anatomi dan dilakukan secara *double blind*.

**Tabel 3.** Uji Kruskal-Wallis

Kelompok	N	P-Value
KN	6	0,003
KP	6	
P1	6	
P2	6	

Berdasarkan hasil uji Kruskal-Wallis pada Tabel 3, diperoleh nilai  $p = 0,003 < 0,05$ , maka disimpulkan terdapat perbedaan skoring yang signifikan di antara KN, KP, P1 dan P2. Selanjutnya digunakan uji *post hoc Mann-Whitney* untuk menguji apakah terdapat perbedaan skoring yang signifikan antar 2 kelompok.

**Tabel 4.** Uji Mann-Whitney

Perbandingan Skoring	P-Value
KN dan KP	$p = 0.003$
KN dan P1	$p = 0.206$
KN dan P2	$p = 0.715$
KP dan P1	$p = 0.007$
KP dan P2	$p = 0.005$
P1 dan P2	$p = 0.434$

Tabel 4, menunjukkan bahwa terdapat efek pemberian parasetamol terhadap gambaran histopatologi hepar tikus. Ekstrak jintan hitam dan ekstrak temulawak memiliki efek hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang diinduksi parasetamol dengan efektivitas yang sama.

## 4. PEMBAHASAN

Parasetamol pada penelitian memiliki efek merusak hati karena parasetamol dimetabolisme di hati dan juga ginjal sebagai organ pekekskresinya dengan menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>4</sup> Fokus kerusakan pada penelitian ini terlihat pada zona disekitar porta triad, karena supply darah yang memasuki organ hepar terlebih dahulu memasuki daerah ini. Selanjutnya darah akan mengalir melalui sinusoid menuju vena sentralis sesuai dengan konsep asinus hati yang membagi area dari portal ke vena sentralis menjadi tiga zona. Zona 1 paling dekat dengan sumbu pendek dan suplai darah dari penetrasi cabang vena porta dan arteri hepatica. Zona ini sesuai dengan pinggiran lobulus klasik.<sup>17</sup>

Hasil analisis jumlah kerusakan histologi hepar menunjukkan parasetamol merusak hepar, yaitu dijumpai degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, juga proliferasi sel Kupffer. Sebagaimana penelitian sebelumnya, dijumpai peningkatan enzim hati, yaitu *Alanine Aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (ASP) yang merupakan penanda kerusakan fungsi hati pada pemberian parasetamol

dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB pada tikus.<sup>5</sup> Penelitian lain juga menunjukkan bahwa terjadi kerusakan berupa nekrosis, inflamasi, dan deposit kollagen berlebih pada gambaran histopatologi hepar dengan rerata gambaran histopatologi derajat 3, dibandingkan pada kelompok kontrol (tanpa perlakuan) dengan derajat 0. Selain itu, pada penelitian lain dengan pemberian parasetamol pada tikus, ditemukan pula beberapa indikator kerusakan lain pada hepar tikus percobaan, yaitu perdarahan, nekrosis dan dilatasi sinusoid hepar dengan pemberian parasetamol 50mg/kgBB secara injeksi.<sup>4</sup> Kerusakan hati pada beberapa penelitian yang telah disebutkan sebelumnya terjadi dikarenakan adanya konversi parasetamol menjadi metabolit reaktif, *N-asetil- para-benzo-kuinon-imin* (NAPQI) dihati, yang paling terkait dengan hepatotoksisitas parasetamol. Kerusakan seluler yang disebabkan oleh NAPQI menyebabkan penipisan glutathione, dan menyebabkan penumpukan NAPQI dan kehadiran NAPQI dalam jumlah yang berlebihan dapat mengikat protein mitokondria hepatosit sehingga menghasilkan penurunan respirasi mitokondria, peningkatan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria disertai depleksi simpanan ATP, serta melibatkan pembentukan radikal bebas toksik yang diproduksi di mitokondria, sehingga menyebabkan cedera oksidatif mempengaruhi fragmentasi DNA, hal tersebut terhubung langsung ke penghentian sintesis ATP. Semua modifikasi ini mengarah pada perubahan homeostasis, peningkatan permeabilitas membrane sel dengan konsekuensi pembengkakan seluler, karyolisis, vakuolisasi dan hilangnya elemen seluler (seperti alanine aminotransferase, ALT), yang mewakili beberapa indikator dari nekrosis hepatosit.<sup>18</sup>

Jintan hitam dapat mencegah kerusakan histologi hepar. Hal ini dikarenakan kandungan *Thimoquinone* didalamnya, walaupun secara kualitatif uji quinon pada jintan hitam ini tidak ditemukan, mungkin karena kadarnya yang terlalu sedikit sehingga tidak terdeteksi secara kualitatif, namun perkiraan lain adalah karena adanya

flavonoid dan alkaloid yang terdapat pada jintan hitam yang berperan sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid dan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan antioksidan dalam tubuh.<sup>11</sup> Pada penelitian lain yang juga dilakukan pemberian jintan hitam dengan dosis sama yaitu 500mg/kgBB dengan pemberian melalui oral selama 7 hari, didapatkan bahwa jintan hitam dapat secara signifikan mencegah peningkatan enzim hati dan bilirubin total, penurunan tingkat GSH,<sup>10</sup> Hal ini dikarenakan ekstrak jintan hitam dapat meningkatkan aktivitas antioksidan didalam tubuh dan menekan peroksidasi lipid serta ROS yang merupakan salah satu penyebab kerusakan sel sel hepar.<sup>11</sup>

Ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) pada penelitian ini melindungi hepar dari efek toksik parasetamol sejalan dengan penelitian sebelumnya, dengan metode yang sama dengan hasil dapat mengurangi perlemakan hati dan secara signifikan menghambat peningkatan kadar ALT, ASP, dan ALP.<sup>12</sup> Penelitian lain menunjukkan perbaikan pada nekrosis berat sel hepatosit di sekitar daerah sentrilobular dan hepatosit binuklear pada area midzone yang agak berbeda dengan penelitian ini, dimana pada penelitian ini kami menemukan regenerasi pertama pada area 1 dari zona asinus hati, yang yang menandakan adanya regenerasi sel hepatosit baru dengan pemberian 100mg/kgBB ekstrak temulawak terhadap tikus.<sup>20</sup>

Hal itu dikarenakan kandungan *curcumin* pada temulawak memiliki efek sebagai antioksidan yang mampu mencegah rusaknya sel hepar, meningkatkan *Gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi dengan cara dimediasi oleh *Superoxide Dismutase* (SOD) yang merupakan enzim antioksidan yang kemudian akan mengonversi O<sub>2</sub> menjadi produk yang kurang toksik.<sup>15</sup> Kandungan yang sama seperti pada jintan hitam, yaitu flavonoid juga dapat mencegah resiko terjadinya penyakit kronik pada ginjal.<sup>19</sup>

Hasil analisis histologi hepar pada

ekstrak jintan hitam menunjukkan tidak ada perbedaan dengan ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*). Hal tersebut menandakan kedua ekstrak tersebut memiliki efektivitas hepatoprotektor yang sama. Sejauh ini, belum dilakukan penelitian yang membandingkan efektifitas kedua bahan tersebut, namun hanya berfokus kepada pengembangan ekstrak temulawak, maka dari itu, penelitian tentang ekstrak jintan hitam sebagai hepatoprotektor dapat di kembangkan lebih jauh.

## 5. SIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa efektifitas hepatoprotektor jintan hitam sama dengan temulawak pada dosis 500mg/kgBB.

## 6. SARAN

1. Perlu dilakukan uji fitokimia pada kedua bahan perlakuan secara kuantitatif.
2. Perlu dilakukannya uji kappa untuk memastikan konsistensi dalam penilaian.
3. Perlu penelitian lebih lanjut terhadap bahan aktif jintan hitam sebagai hepatoprotektor.
4. Perlu dilakukan penambahan dosis dan waktu penelitian untuk penelitian yang akan datang, agar mencapai hasil proteksi yang maksimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sharma CV, Mehta V. Parasetamol :mechanisms and update *Continuing Education Anaesthesia Critical Careand Pain*. 2014;14(4):153-158.
2. Benista MJ, Nowak JZ. Parasetamol : mechanism of action , applications and safety concern. *Polish Pharmaceutical Society*. 2014; 71(1):11-23.
3. Mazaleuskaya LL, Katrin S, Thorn CF, Fitzgerald GA, Altman RB, Klein TE. Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Wolters Kluwer Health*. 2015:416-426.
4. Aksun S, Kahyaoglu F, Demirci B, Gokcimen A. The effect of Parasetamol exposure on hepatic and renal tissues during statin usage. *Turkish Journal Biochemistry*. 2019;44(1):113-120.
5. Tung BT, Hai NT, Son PK. Hepatoprotective effect of phytosome curcumin against parasetamol induced liver toxicity in mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011:1-13.
6. Ramachandran A, Jaeschke H. Invited review acetaminophen toxicity : novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*. 2018;18:19-30.
7. Atac MS, Sezen SC, Bilge M,Isisk B, Arslan M, Comu FM, Kavutcu M, et al. Effect of acetaminofen versus lornoxicam administration on oxidative stressin rat hepatic and renal tissues. *Medical Science and Discovery*.2015.
8. Adam GO, Rahman M, Lee S, Kim GB, Kang HS, Kim JS, Kim SJ. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress . *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016:1-7.
9. Afdin RR, Quzwain F. Efek hepatoprotektor ekstrak jintan hitam ( nigella sativa ) terhadap kerusakan hepar tikus putih ( rattus norvegicus) jantan galur sparague dawley yang diinduksi etanol. *Jambi Medical Journal*. 2018:6(1), 36-44
10. D K. Kushwah D, Salman MT, Singh P, Verma VK, Ahmad A. Protective effect of ethanolic extract of nigella sativa seed in parasetamol induced acute hepatotoxicity in vivo. *Pakistan Journal of Biological Science*. 2014.
11. Adam GO, Rahman MM, Lee S, et al. Hepatoprotective effects of nigella sativa seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016;9(3):221-227.
12. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Yam MF. Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized curcuma xanthorrhiza rhizome in carbon tetrachloride-induced hepatic damaged rats. *Scientific World Journal*. 2014.
13. Rosidi A, Khomsan Ali, Budi S, Hadi R, et al. Potensi temulawak(curcuma



- xanthorrhiza roxb) sebagai antioksidan. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*. 2014
14. Herlianto B, Mustika S, Pratomo B, Achmad H. Hepatoprotector in chronic hepatitis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2014; 15(3):157-160
  15. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. *Jurnal Majority*. 2014;3:52-56
  16. Klarissa C. Uji efek pemberian ekstrak temulawak (curcuma xanthorrhiza roxb.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2016
  17. Jevan O. Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences*. 2017; (October)
  18. Ellis H. *Anatomy of the liver*. Elsevier Ltd. 2011;29(12):589-592
  19. Eroschenko VP. *Atlas Histology Diflore Dengan Korelasi Fungsional*. Jakarta: EGC. 2010.
  20. Ross, Michael H, Gordon I Kaye, Pawlina W. *Histology a text and atlas*. North American: Lippincott Williams&Wilkin