

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau *Bruguiera Gymnorrhiza* Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus* Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi Alkohol

Amelia Rizky Kh

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia, amelia.ai165@gmail.com

Soraya Rahmanisa

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

Merry Indah Sari

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

Abstrak

Alkohol dapat mempengaruhi seluruh bagian tubuh diantaranya pada sistim hepar dimana tempat metabolisme hati, jika terjadi gangguan akibat stres oksidatif yang diinduksi alkohol akan menyebabkan penyakit hati kronis dan steatosis hati. Antioksidan diberikan sebagai usaha pencegahan kerusakan hepar. Tanaman bakau *Bruguiera gymnorrhiza* berperan sebagai antioksidan yang dapat menghambat proses stres oksidatif. Desain Penelitian ini menggunakan rancangan *quasi experimental* dengan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only group control group design*. Penelitian menggunakan 30 tikus putih galur *Sprague Dawley* yang di bagi dalam 5 kelompok yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol, diberikan perlakuan biasa (K-) dan kelompok yang diinduksi alkohol (K+). Pada kelompok perlakuan, mencit diinduksi alkohol dan diberi ekstrak bakau dengan dosis 62,5 mg/kgBB (K3), 125 mg/kgBB (K4) dan 250 mg/kgBB (K5). Diberikan perlakuan selama 14 hari. Hasil penelitian didapatkan perbedaan kerusakan histopatologi pada seluruh sampel dengan nilai yang bermakna yaitu $p < 0,05$. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat adanya pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap Histopatologi Hepar tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi alkohol dan terdapat perbedaan pengaruh pemberian dosis bertingkat ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap Histopatologi Hepar tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi alkohol.

Kata Kunci: Alkohol, *Bruguiera gymnorrhiza*, histopathologi, hepar, *sprague dawley*

Abstract

Alcohol can effect all parts of the body including the liver system where the metabolism of the liver. There is interference due to oxidative stress-induced alcohol, will cause chronic liver disease and liver steatosis. Antioxidants are given as an effort to prevent liver damage. *Bruguiera gymnorrhiza* mangrove plant acts as an antioxidant that can inhibit the oxidative stress process. This study used a quasi-experimental design with randomized controlled design with a post-test only group control. The study used 30 Sprague Dawley strain rats divided into 5 groups: 2 control groups and 3 treatment groups. In the control group, without given treatment (K-) and alcohol-induced group (K+). In the treatment group, rat were induced with alcohol and given mangrove extract at a dose of 62.5 mg/kgBW (K3), 125 mg/kgBW (K4) and 250 mg/kgBW (K5). Treatment given for 14 days. The result of the study showed different in histopathological damage in all samples with significant value $p < 0,05$. Conclusion this study there is an effect of the administration of mangrove bark extract (*Bruguiera gymnorrhiza*) on histopathology of the liver of male white rat

(*Rattus norvergicus*) *Sprague-dawley* strain induced by alcohol and there is a difference in the effect of grading doses of mangrove bark extract (*Bruguiera gymnorhiza*) on histopathology of the liver of male white rats (*Rattus norvergicus*) *Sprague-Dawley* strain induced by alcohol.

Keywords: Alcohol, *Bruguiera gymnorhiza*, histopathology, hepar, *sprague dawley*

Pendahuluan

Alkohol (etanol atau etil alkohol) merupakan bahan yang ditemukan didalam *bir*, anggur dan dapat menyebabkan mabuk¹. Data *World Healthy Organization* (WHO) pada tahun 2016 lebih dari setengah populasi global (57%, atau 3,1 miliar orang) yang berusia 15 tahun ke atas telah minum alkohol dalam 12 bulan sebelumnya². Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018, wilayah di Indonesia untuk proporsi dalam mengkonsumsi minuman beralkohol penduduk pun meningkat dari 3% menjadi 3,3% dan selain itu ada 0,8% yang mengonsumsi alkohol berlebihan. Wilayah provinsi Jakarta (3,2%), Lampung (2,6%) dan Banten (1,8 %)³. Pada sistem *hepar*, konsumsi alkohol jangka panjang dalam jumlah besar dapat menyebabkan penyakit hati kronis dan steatosis hati (*alcoholic fatty liver*), yang didefinisikan sebagai akumulasi lipid berlebih dalam sitoplasma hepatosit; hal ini dianggap sebagai faktor risiko yang signifikan untuk fibrosis hati dan sirosis⁴.

Terdapat tiga mekanisme pada metabolisme alkohol diantaranya melibatkan jalur *alcohol dehidrogenase* (ADH), sistem oksidasi etanol mikrosomal (MEOS) dan katalase. Ketiga jalur ini masing-masing menghasilkan radikal bebas yang mempengaruhi sistem oksidan⁵.

Keanekaragaman hayati Indonesia sangat berpotensi dalam senyawa baru sebagai antioksidan. Salah satu tumbuhan yang mengandung komponen aktif antioksidan adalah bakau (*Bruguiera gymnorhiza*)⁶. *Bruguiera gymnorhiza* merupakan tanaman bakau yang berpotensi sebagai antioksidan diantaranya memiliki kandungan senyawa antioksidan alami seperti flavonoid, tannin, fenol, saponin, triterpenoid. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Siluh (2016) bahwa pada ekstrak etanol kulit batang bakau *Bruguiera gymnorhiza* memiliki kandungan khusus diantaranya flavonoid dan tannin yaitu 0,42% dan 4,10%. Senyawa antioksidan pada tanaman khususnya polifenol dapat dikorelasikan sebagai pertahanan *stress oksidative* dan hepatoprotektif⁷.

¹ F I Gunasekara, 'Alcohol-the Body and Health Effects: A Brief Overview', *Alcohol Advisory Council of New Zealand*, 2012.

² WHO, 'Global Status Report on Alcohol and Health', 2018.

³ Riskesdas, *Perilaku Minum-Minum Beralkohol* (Jakarta: Kemenkes, 2018).

⁴ Gunasekara, 'Alcohol-the Body and Health Effects: A Brief Overview'.

⁵ Samir Zakhari, 'Overview: How Is Alcohol Metabolized by the Body?', *Alcohol Research* 29, no. 4 (2006): 245.

⁶ Widya Selawa, Max R J Runtuwene, and Gayatri Citraningtyas, 'Kandungan Flavonoid Dan Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Etanol Daun Binahong [Anredera Cordifolia (Ten.) Steenis.]', *Pharmakon* 2, no. 1 (2013).

⁷ Utari DSPS, 'Potensi Lindur (*Bruguiera Gymnorhizza*) Dari Mangrove Sebagai Antioksidan Dan Inhibitor a-Glukosidase' (Bogor, 2016).

Kerusakan *hepar* melibatkan sebagian besar kasus tekanan oksidatif dan ditandai oleh evolusi progresif dari steatosis untuk hepatitis kronis, fibrosis, sirosis, dan *hepatoseluler karsinoma*⁸. Respon utama tubuh terjadi *steatosis* (perlemakan *hepar*) terdapat di sentrilobulus karena area ini merupakan tempat pembentukan *asetaldehid* dan radikal bebas terbanyak⁹.

Patofisiologi pada *hepar* jika terpapar oleh alkohol dapat meliputi reson diantaranya:(1) *asetaldehid* yang menginduksi peroksidasi lipid dan *asetaldehid-protein* dapat merusak kerangka sel dan fungsi membran sel, (2) efek alkohol langsung terhadap susunan kerangka sel, fungsi mitokondria, dan kestabilan membran sel, (3) *reactive oxygen species* yang dihasilkan selama metabolisme alkohol akan bereaksi dan merusak membran sel dan protein, (4) Inflamasi yang terjadi akibat zat toksik yang dihasilkan dari metabolisme alkohol akan merusak sel *hepar* terutama diperantarai oleh TNF. Setelah terjadi kerusakan, sel makrofag akan merespon untuk memakan sel yang rusak dan terjadi penumpukan sel radang di parenkim normal¹⁰.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *Quasi experimental* yang merupakan rancangan eksperimen yang dilakukan pada kondisi yang tidak memungkinkan mengontrol atau memanipulasikan semua variabel yang relevan dan menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*¹¹. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Dimulai pada bulan April-Mei 2019. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 3-4 bulan diperoleh dari LPPM Institut Pertanian Bogor yang ditetapkan dengan menggunakan rumus Freederer $(t-1)(n-1) > 15$ yang dikelompokkan dengan teknik randomisasi menjadi 5 kelompok. Penelitian kali ini menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol normal negatif. Kelompok yang kedua adalah kelompok kontrol positif patologis yang diinduksi dengan alkohol 50 % dengan dosis 0,01mL/grBB. Kelompok yang ketiga, keempat, dan kelima adalah kelompok perlakuan dosis ekstrak bakau (*Bruguiera gymnorhizza*) 62,5 mg/KgBB, 125 mg/KgBB dan 250 mg/KgBB selama 14 hari. Variabel independen (bebas) pada penelitian ini adalah ekstrak kulit batang bakau lindur yang diberikan kepada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi alkohol. Variabel dependen (terikat) pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi *hepar* Perhitungan volume pemberian alkohol dalam penelitian ini diperoleh 1 gram alkohol sama dengan 1 ml alkohol 100%. Jadi, jika

⁸ Nataša Lekić et al., 'The Involvement of Heme Oxygenase 1 but Not Nitric Oxide Synthase 2 in a Hepatoprotective Action of Quercetin in Lipopolysaccharide-Induced Hepatotoxicity of D-Galactosamine Sensitized Rats', *Fitoterapia* 87 (2013): 20–26.

⁹ Vinay Kumar, Ramzi S Cotran, and Stanley L Robbins, *Buku Ajar Patologi* (Jakarta: EGC, 2007).

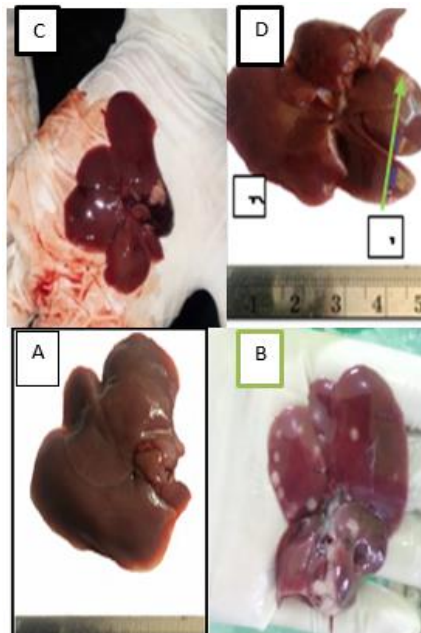
¹⁰ Hernawati, 'Gambaran Efek Toksik Etanol Pada Sel Hati. Karya Tulis Ilmiah' (Bandung, 2011); Kumar, Cotran, and Robbins, *Buku Ajar Patologi*.

¹¹ Sudarwan Danim, *Riset Keperawatan: Sejarah Dan Metodologi*, vol. 1441 (Jakarta: EGC, 2003).

konsentrasi alkohol yang diinginkan 50%, maka dalam 50% v/v 100 ml terdapat 50 gram alkohol¹². Jadi setiap tikus diberikan alkohol 50% sebanyak 0,01 ml/grBB¹³. Ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorhizza* diambil sesuai kebutuhan dan diletakkan ke dalam alat piknometer untuk dihitung berat jenis dan volumenya. Sehingga didapatkan berat jenis 0,85 gr/ml dan volume 10 mL. Kemudian dilakukan pengenceran dan didapatkan dosis yang akan digunakan pada penelitian¹⁴.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian didapatkan gambaran makroskopis tikus sebagai berikut:



Gambar 1. Makroskopis Tikus *Rattus Novergicus*.

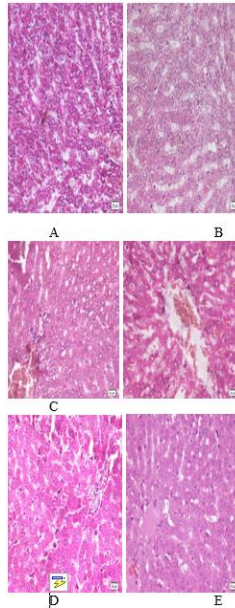
Pada gambar A dan C: kontrol normal: B dan D : perlakuan alkohol

Gambaran mikroskop yang dilihat adalah adanya perlemakan hati pada masing-masing perlakuan. Gambaran histopatologi dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada gambar dibawah ini:

¹² Fairuz Quzwain, Armaid Darmawan, and M Irga, 'Efek Protektif Madu Hutan Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Etanol', *JAMBI MEDICAL JOURNAL" Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan"* 1, no. 1 (2013).

¹³ Rizki Hanriko and Sutyarso Sutyarso, 'Khasiat Proteksi Madu Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Yang Diinduksi Etano', *Majalah Kedokteran Bandung* 45, no. 1 (2013): 16–22.

¹⁴ Syazili Mustofa et al., 'The Influence of Piper Retrofractum Vahl (Java's Chili) Extract towards Lipid Profile and Histology of Rats Coronary Artery with High-Fat Diet', *Juke Unila* 4, no. 07 (2014); V Mutia, 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora Apiculata*) Terhadap Histopatologi Paru Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) Galur Sprague Dawley Yang Terpapar Asap Rokok' (Bandar Lampung, 2018).



Gambar 2. Histopatologi Kelompok Perlakuan K1 (a), K2 (b), K3 (c), K4 (d), K5 (e). Kelompok K2 terdapat degenerasi Lemak Paling Banyak setelah diberikan alkohol. K3,K4, K5 terjadi Penurunan Degenerasi Lemak Signifikan Setelah Diberikan Ekstrak Bakau *Bruguiera gymnorrhiza*.

Berdasarkan gambar 2 didapatkan hasil pada kelompok K1 kelompok yang tidak diberi perlakuan apapun, hanya diberikan pakan tikus dan minum berupa aquades, K2 merupakan kelompok yang diberi perlakuan berupa pemberian alkohol 50% sebanyak 0,01mlgrBB secara oral, K3 merupakan kelompok tikus yang diberikan alkohol 50% sebanyak 0,01mlgrBB kemudian dilanjutkan dengan pemberian ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* dengan dosis 62,5 mg/KgBB, K4 merupakan kelompok tikus yang diberikan alkohol 50% sebanyak 0,01mlgrBB kemudian dilanjutkan dengan pemberian ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* sebanyak 125 mg/KgBB dan K5 merupakan kelompok tikus yang diberikan alkohol 50% sebanyak 0,01ml/grBB dilanjutkan pemberian ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorrhiza* sebanyak 250 mg/KgBB masing- masing diberi perlakuan selama 14 hari. Dilakukan analisis dengan menggunakan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro wilk*, karena sampel <50 yang ditunjukkan pada tabel dibawah ini:

Tabel 1. Uji normalitas Shapiro-Wilk

	Shapiro wilk		
	Statistic	Df	Sig
K1	,640	6	,006
K2	,683	6	,006
K3	,927	6	,086
K4	,640	6	,006
K5	,907	6	,119

Analisis univariat dinyatakan dari hasil 4 kelompok data tidak terdistribusi normal sehingga menggunakan nilai median (minimum dan maksimum) dan didapatkan data:

Tabel 2. Rata-Rata Hasil Gambaran Histopatologi

Kelompo	Nilai Median Minimum-Maksimum)
K1	0,000 (0,0-0,2)
K2	2,600 (2,4-2,6)
K3	2,200 (2,0-2,6)
K4	1,400 (1,4-1,6)
K5	1,000 (0,8-1,2)

Analisis Bivariat didapatkan Pada empat kelompok diperoleh uji normalitas $p < 0,05$ yang artinya data tidak terdistribusi normal. Dikarenakan persyaratan untuk uji *one way ANOVA* tidak terpenuhi maka digunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Pada uji non parametrik *Kruskal-Wallis*, dilihat didapatkan p signifikan yang artinya paling tidak terdapat perbedaan rata-rata yang bermakna pada gambaran hispatologi *hepar* antara dua kelompok. Untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan skor kerusakan degenerasi lemak rata-rata yang bermakna, maka dilakukan analisis *Post-hoc* untuk uji *Kruskal-Wallis* yaitu *Post hoc Mann-Whitney*. Dari analisis *Post-hoc* didapatkan hasil yaitu K(-) dengan K(+), K(-) dengan K3 , K(-) dengan K4, K(-) dengan K5, K(+) dengan K3 bermakna, K(+) dengan K4, K(+) dengan K5 bermakna ,K3 dengan K4 bermakna, K3 dengan K5 bermakna, maka dapat disimpulkan bahwa secara statistik terdapat pengaruh pemberian kulit batang bakau *Bruguiera gymnorhiza* terhadap histopatologi *hepar* antar kelompok K- dengan K+ (0,003), K- dengan K3(0,003), K- dengan K4 (0,003), K- dengan K5 (0,003), K+ dengan K3 (0,026), K+ dengan K4 (0,003), K+ dengan K5 (0,003), K3 dengan K4 (0,003), K3 dengan K5(0,004), K4 dengan K5 (0,008).

Dari hasil yang didapat secara statistik pada tabel 2, maka didapatkan kelompok kontrol patologis K2 memiliki rerata kerusakan hati yang besar daripada semua kelompok uji karena kelompok tersebut hanya diberikan zat oksidan alkohol yang dapat merusak hasil ini sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Muhartono et., al 2013 bahwa alkohol dapat merusak pada hepar tikus diinduksi menggunakan etanol dengan kadar 50% (v/v) dengan dosis 5 g/kgBB per oral kepada tikus selama 10 hari¹⁵, dilihat dari analisis statistik pada tabel 2, K2 dibandingkan dengan kelompok K1 terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Dalam K2 pada gambaran histopatologis ditemukan adanya sel hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh dan perlemakan hati yang masif

¹⁵ Hanriko and Sutyarso, 'Khasiat Proteksi Madu Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Yang Diinduksi Etano'.

Kono meneliti kerja oksidan pada perjalanan steatohepatitis yang diinduksi alkohol dengan menggunakan hewan coba tikus yang diberi antioksidan dipheylene iodium (DPI) yang merupakan inhibitor NADPH oksidase. Pada tikus yang diberi DPI terbukti bahwa antioksidan ini dapat mencegah steato hepatitis yang diinduksi etanol. Hal ini disebabkan oleh penghambatan pembentukan radikal bebas melalui jalur NADPH oksidase yang mencegah aktivasi NF-kB dan ekspresi TNF- α di hati, disertai penurunan produksi sitokin lainnya¹⁶.

Efek hepatoprotektif ekstrak bakau *Bruguiera gymnorhiza* yang paling besar didapatkan pada kelompok K5 yang diberikan dosis ekstrak bakau 250mg/KgBB dosis 0,5 ml/grBB yang berhasil menurunkan kadar kerusakan hepar menjadi lebih rendah yaitu 1,1%, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi dosis bakau yang diberikan maka semakin melindungi kerusakan hepar atau kerusakan hepar semakin rendah. Pemberian ekstrak kulit batang bakau *Bruguiera gymnorhiza* dalam penelitian ini mampu menurunkan derajat kerusakan pada hepar yang bermakna ($p < 0,005$) seperti pada tabel 2 yaitu pada K3, K4 dan K5 terjadi penurunan derajat kerusakan hepar bila dibandingkan K2 yang diberi alkohol dan menunjukkan gambaran histopatologi sel hepatosit tampak mengalami degenerasi bengkak keruh dan perlemakan hati. Hasil penelitian ini berhubungan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Quzwain bahwa etanol dengan dosis 50% 0,01 ml/grBB yang diberikan pada kelompok 2 selama 14 hari menyebabkan pembentukan radikal bebas, serta meningkatkan peroksidasi membran lipid pada hepar yang menyebabkan perlemakan pada hepar. Akumulasi butir lemak trigliserida di dalam hepatosit dikenal sebagai steatosis¹⁷.

Pada penelitian ini dosis bakau yang semakin meningkat maka akan semakin melindungi dari kerusakan hati karena senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak bakau *Bruguiera gymnorhiza* memiliki zat antioksidan sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Eastman bahwa senyawa metabolit sekunder pada tanaman bakau memiliki potensial sebagai antioksidan alami untuk menangkap radikal bebas dan senyawa yang paling banyak ditemukan pada ekstrak kulit batang bakau dan terdapat diseluruh jaringan kayu adalah senyawa fenol seperti flavonoid fenol, monosiklik sederhana dan kuinon fenolik¹⁸. Antioksidan yang berasal dari tanaman; terutama polifenol dapat dikorelasikan dengan pertahanan stres oksidatif dan perlindungan hepar¹⁹.

Flavonoid juga dapat menghambat oksidasi lipid sehingga pada orang yang mengkonsumsi alkohol dapat menurunkan peroksidasi membran lipid pada hepar yang menyebabkan perlemakan pada hepar. Pada peneliti ini membandingkan 3 dosis yaitu dosis 62,5mg/KgBB; 125 mg/KgBB

¹⁶ Hiroshi Kono et al., 'Diphenyleneiodonium Sulfate, an NADPH Oxidase Inhibitor, Prevents Early Alcohol-Induced Liver Injury in the Rat', *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 280, no. 5 (2001): G1005–12.

¹⁷ Quzwain, Darmawan, and Irga, 'Efek Protektif Madu Hutan Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Etanol'.

¹⁸ Eastman, *Hydroquinonen and Hydroquinon Derivates* (Canada: Eastman Chemical Company, 2009).

¹⁹ E A Adewusi and Anthony Jide Afolayan, 'A Review of Natural Products with Hepatoprotective Activity', *Journal of Medicinal Plants Research* 4, no. 13 (2010): 1318–34.

dan 250 mgK/gBB dan didapatkan kesimpulan bahwa dengan dosis rendah 62,5 mg/KgBB sudah dapat memberikan efek protektif melindungi hepar²⁰.

Penelitian yang pernah dilakukan oleh Sur Tapas Kumar (2013) bahwa daun *B. gymnorrhiza* L. memberikan efek stabilisasi pada membran sel hepatosit dan mempromosikan perbaikan jaringan hepar yang terluka melalui jalur pembersihan radikal bebas. *Bruguiera gymnorrhiza* dengan berbagai dosis yang dihasilkan berpotensi dalam perlindungan efek kerusakan hepar secara signifikan pada enzim katalase (enzim dalam membantu agar radikal bebas menjadi senyawa yang tidak reaktif) dan glutathion (GSH) dalam jaringan hati tikus yang menunjukkan potensi pertahanan pencegahan oksidannya. Dengan demikian, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *polyphenol* hadir dalam daun *B. gymnorrhiza* L. menghasilkan efek antioksidan dan memiliki potensi untuk mengobati cedera hati²¹.

Kesimpulan

Terdapat adanya pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau (*Bruguiera gymnorrhiza*) terhadap gambaran Histopatologi Hepar tikus putih jantan (*Rattus norvergicus*) galur *Sprague-dawley* yang diinduksi alkohol.

Daftar Pustaka

- Adewusi, E A, and Anthony Jide Afolayan. 'A Review of Natural Products with Hepatoprotective Activity'. *Journal of Medicinal Plants Research* 4, no. 13 (2010): 1318–34.
- Danim, Sudarwan. *Riset Keperawatan: Sejarah Dan Metodologi*. Vol. 1441. Jakarta: EGC, 2003.
- DSPS, Utari. 'Potensi Lindur (*Bruguiera Gymnorrhizza*) Dari Mangrove Sebagai Antioksidan Dan Inhibitor a-Glukosidase'. Bogor, 2016.
- Eastman. *Hydroquinonen and Hydroquinon Derivates*. Canada: Eastman Chemical Company, 2009.
- Gunasekara, F I. 'Alcohol-the Body and Health Effects: A Brief Overview'. *Alcohol Advisory Council of New Zealand*, 2012.
- Hanriko, Rizki, and Sutyarso Sutyarso. 'Khasiat Proteksi Madu Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Yang Diinduksi Etano'. *Majalah Kedokteran Bandung* 45, no. 1 (2013): 16–22.
- Hernawati. 'Gambaran Efek Toksik Etanol Pada Sel Hati. Karya Tulis Ilmiah'. Bandung, 2011.
- Kono, Hiroshi, Ivan Rusyn, Takehiko Uesugi, Shunhei Yamashina, Henry D Connor, Anna Dikalova, Ronald P Mason, and Ronald G Thurman. 'Diphenyleneiodonium Sulfate, an NADPH Oxidase Inhibitor, Prevents Early Alcohol-Induced Liver Injury in the Rat'. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 280, no. 5 (2001): G1005–12.

²⁰ Adewusi and Afolayan.

²¹ Tapas Kumar Sur et al., 'Antioxidant and Hepatoprotective Properties of Indian Sunderban Mangrove *Bruguiera Gymnorrhiza* L. Leave', *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 7, no. 3 (2016): 75.

- Kumar, Vinay, Ramzi S Cotran, and Stanley L Robbins. *Buku Ajar Patologi*. Jakarta: EGC, 2007.
- Lekić, Nataša, Nikolina Kutinová Canová, Aleš Hořínek, and Hassan Farghali. 'The Involvement of Heme Oxygenase 1 but Not Nitric Oxide Synthase 2 in a Hepatoprotective Action of Quercetin in Lipopolysaccharide-Induced Hepatotoxicity of D-Galactosamine Sensitized Rats'. *Fitoterapia* 87 (2013): 20–26.
- Mustofa, Syazili, Ahmad A Anindito, Agustia Pratiwi, Aisyah A Putri, and Muhammad Maulana. 'The Influence of Piper Retrofractum Vahl (Java's Chili) Extract towards Lipid Profile and Histology of Rats Coronary Artery with High-Fat Diet'. *Juke Unila* 4, no. 07 (2014).
- Mutia, V. 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 95% Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora Apiculata*) Terhadap Histopatologi Paru Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) Galur Sprague Dawley Yang Terpapar Asap Rokok'. Bandar Lampung, 2018.
- Quzwain, Fairuz, Armaid Darmawan, and M Irga. 'Efek Protektif Madu Hutan Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Yang Diinduksi Etanol'. *JAMBI MEDICAL JOURNAL" Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan"* 1, no. 1 (2013).
- Riskesdas. *Perilaku Minum-Minuman Beralkohol*. Jakarta: Kemenkes, 2018.
- Selawa, Widya, Max R J Runtuwene, and Gayatri Citraningtyas. 'Kandungan Flavonoid Dan Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Etanol Daun Binahong [*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis.]'. *Pharmacon* 2, no. 1 (2013).
- Sur, Tapas Kumar, Avijit Hazra, Alok Kumar Hazra, and Dipankar Bhattacharyya. 'Antioxidant and Hepatoprotective Properties of Indian Sunderban Mangrove *Bruguiera Gymnorhiza* L. Leave'. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 7, no. 3 (2016): 75.
- WHO. 'Global Status Report on Alcohol and Health', 2018.
- Zakhari, Samir. 'Overview: How Is Alcohol Metabolized by the Body?' *Alcohol Research* 29, no. 4 (2006): 245.

Amelia Rizky Kh, Soraya Rahmanisa, Merry Indah
Sari

Pengaruh Pemberian Ektrak Kulit Batang Bakau
Bruguiera Gymnorhiza Terhadap Gambaran
Histopatologi Hepar Tikus Putih Jantan *Rattus*
Novergicus Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi
Alkohol