

TESIS

**EFEKTIVITAS EKSTRAK UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas*
L.) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR DALAM PENURUNAN
EKSPRESI CASPASE-3 HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN
GALUR WISTAR INDUKSI GENTAMISIN**



**KHAIRUNNISA RIZQIKA AMANDA PUTRI
04112682327004**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

TESIS

EFEKTIVITAS EKSTRAK UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas* L.) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR DALAM PENURUNAN EKSPRESI CASPASE-3 HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR INDUKSI GENTAMISIN

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Biomedik (M. Biomed)**



**KHAIRUNNISA RIZQIKA AMANDA PUTRI
04112682327004**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas* L.) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR DALAM PENURUNAN EKSPRESI CASPASE-3 HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR INDUKSI GENTAMISIN

TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Magister Biomedik (M.Biomed)

Oleh:

KHAIRUNNISA RIZQIKA AMANDA PUTRI
04112682327004

Pelembang, 8 Mei 2025

Pembimbing I



Dr. dr. Evi Lusiana, M. Biomed
NIP 198607112015042004

Pembimbing II



dr. Theodorus, M. MedSc
NIP 1960091519890031005

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Unsri



Dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M. Biomed
NIP 1966092919960110001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir tesis dengan judul “Efektivitas Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Sebagai Hepatoprotektor Dalam Penurunan Ekspresi Caspase-3 Hepar Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Induksi Gentamisin” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 08 Mei 2025.

Palembang, 08 Mei 2025

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Tesis.

Ketua :

dr. Ayesah Augusta Rosdah, M. Biomed.Sc, PhD
NIP 1990083002014042001



Anggota:

Dr. dr. Evi Lusiana, M. Biomed
NIP 198607112015042004



dr. Theodorus, M. MedSc
NIP 1960091519890031005



Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M. Kes
NIP 198312282015042001



dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP 198510272009122006

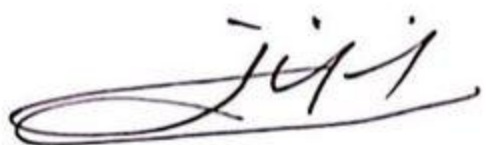


Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Unsri

Koordinator Program Studi



Prof. Dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M. Biomed
NIP 1966092019960110001



Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed
NIP 197212291998031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Khairunnisa Rizqika Amanda Putri

NIM : 04112682327004

Judul : Efektivitas Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Sebagai Hepatoprotektor Dalam Penurunan Ekspresi Caspase-3 Hepar Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Induksi Gentamisin

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan / *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan / *plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 08 Mei 2025



Khairunnisa Rizqika A.P

ABSTRAK

Efektivitas Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Sebagai Hepatoprotektor Dalam Penurunan Ekspresi Caspase-3 Hepar Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Induksi Gentamisin

(Khairunnisa Rizqika Amanda Putri, Mei 2025, 97 Halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) mengandung pigmen antosianin yang berkhasiat sebagai antioksidan kuat. Penelitian ilmiah terkait pemanfaatan ubi jalar ungu sebagai pengobatan herbal sebagai hepatoprotektor masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak ubi jalar ungu dalam penurunan ekspresi Caspase-3 dan penilaian gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.

Metode: Penelitian eksperimental in vivo telah dilakukan pada bulan Januari-Februari 2025. Sebanyak 30 ekor tikus jantan galur Wistar usia 2-3 bulan dan berat 200-250 gram dibagi menjadi lima kelompok yakni kontrol negatif (CMC 0,5%), kontrol positif (*anthocyanin concentrate* 10%), dan tiga kelompok perlakuan (Ekstrak ubi jalar ungu dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB). Masing-masing kelompok diinduksi gentamisin intraperitoneal dosis 80 mg/kgBB selama 7 hari, lalu diberi perlakuan sesuai kelompok. Pemeriksaan histopatologi hepar dengan pewarnaan Masson's Trichrome dan penilaian Skor METAVIR, serta ekspresi Caspase-3 dengan Imunohistokimia. Data yang diperoleh dianalisis dengan *Shapiro-Wilk*, *Lavene Test*, *Independent T Test*, dan *PostHoc* menggunakan aplikasi SPSS.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ubi jalar ungu induksi gentamisin dapat menyebabkan fibrosis hepar yang signifikan pada kelompok kontrol negatif dan terjadi penurunan pada kelompok yang diberi perlakuan. Ekspresi Caspase-3 terendah ditunjukkan pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak ubi jalar ungu dosis 200 mg/kgBB dibandingkan semua kelompok perlakuan.

Simpulan: ekstrak ubi jalar ungu efektif dalam menurunkan ekspresi Caspase-3 dan penurunan perkembangan fibrosis. Ekstrak ubi jalar ungu dosis 200 mg/kgBB memiliki nilai rerata ekspresi Caspase-3 paling rendah dibandingkan semua kelompok perlakuan.

Kata kunci: Ubi Jalar Ungu, Gentamisin, Caspase-3, dan Histopatologi Hepar, *In vivo*.

ABSTRACT

Effectiveness of Purple Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L.) Extract as Hepatoprotector in Reducing Caspase-3 Expression in Hepatic in Wistar Male White Rats Induced by Gentamicin

(Khairunnisa Rizqika Amanda Putri, Mei 2025, 97 Pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) contains anthocyanin pigments, which are effective as potent antioxidants. Scientific research on using purple sweet potato as an herbal medicine for hepatoprotection is still limited. This study aims to determine the effectiveness of purple sweet potato extract in reducing Caspase-3 expression and assessing the histopathological features of liver tissue in male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by gentamicin.

Method: In vivo experimental research was conducted in January-February 2025. A total of 30 male Wistar rats aged 2-3 months and weighing 200-250 grams were divided into five groups, namely negative control (CMC 0.5%), positive control (10% anthocyanin concentrate), and three treatment groups (Purple sweet potato extract dose 50 mg/kgBW, 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW). Each group was induced with intraperitoneal gentamicin at a dose of 80 mg/kgBW for 7 days, then given treatment according to the group and histopathologically examined the liver with Masson's Trichrome staining, METAVIR Score assessment and Caspase-3 expression with Immunohistochemistry. The data obtained were explained using the Shapiro-Wilk, the Lavene Test, the Independent T-Test, and PostHoc using the SPSS application.

Result: The results showed that the administration of gentamicin-induced purple sweet potato extract could cause significant liver fibrosis in the negative control group and a decrease in the treated group. Compared to all treatment groups, the group of mice given purple sweet potato extract at a dose of 200 mg/kgBW showed the lowest Caspase-3 expression.

Conclusion: Purple sweet potato extract is effective in reducing Caspase-3 expression and fibrosis development. At a dose of 200 mg/kgBW, purple sweet potato extract has the lowest mean Caspase-3 expression value compared to all treatment groups

Keywords: Purple Sweet Potato, Gentamicin, Caspase-3, and Liver Histopathology, In vivo.

RINGKASAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK UBI JALAR UNGU (*Ipomoea batatas* L.) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR DALAM PENURUNAN EKSPRESI CASPASE-3 HEPAR PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR INDUKSI GENTAMISIN

Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis, 08 Mei 2025

Khairunnisa Rizqika Amanda Putri, dibimbing oleh Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed dan dr. Theodorus, MMedSc.

Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

XVII+80 Halaman, 8 tabel, 16 gambar, 6 lampiran

Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) mengandung pigmen antosianin yang berkhasiat sebagai antioksidan kuat. Penelitian ilmiah terkait pemanfaatan ubi jalar ungu sebagai pengobatan herbal sebagai hepatoprotektor masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak ubi jalar ungu dalam penurunan ekspresi Caspase-3 dan penilaian gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin. Penelitian eksperimental in vivo telah dilakukan pada bulan Januari-Februari 2025. Sebanyak 30 ekor tikus jantan galur Wistar usia 2-3 bulan dan berat 200-250 gram dibagi menjadi lima kelompok yakni kontrol negatif (CMC 0,5%), kontrol positif (*anthocyanin concentrate* 10%), dan tiga kelompok perlakuan (Ekstrak ubi jalar ungu dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB). Masing-masing kelompok diinduksi gentamisin intraperitoneal dosis 80 mg/kgBB selama 7 hari, lalu diberi perlakuan sesuai kelompok. Pemeriksaan histopatologi hepar dengan pewarnaan Masson's Trichrome dan penilaian Skor METAVIR, serta ekspresi Caspase-3 dengan Imunohistokimia. Data yang diperoleh dianalisis dengan *Shapiro-Wilk*, *Lavene Test*, *Independent T Test*, dan *PostHoc* menggunakan aplikasi SPSS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ubi jalar ungu induksi gentamisin dapat menyebabkan fibrosis hepar yang signifikan pada kelompok kontrol negatif dan terjadi penurunan pada kelompok yang diberi perlakuan. Ekspresi Caspase-3 terendah ditunjukkan pada kelompok tikus yang diberikan ekstrak ubi jalar ungu dosis 200 mg/kgBB dibandingkan kontrol positif. Disimpulkan bahwa ekstrak ubi jalar ungu efektif dalam menurunkan ekspresi Caspase-3 dan penurunan perkembangan fibrosis. Dosis ekstrak ubi jalar ungu yang efektif adalah 200 mg/kgBB.

Kata kunci: Ubi Jalar Ungu, Gentamisin, Caspase-3, dan Histopatologi Hepar.
Sitasi : 106

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PURPLE SWEET POTATO EXTRACT (*Ipomoea batatas* L.) AS A HEPATOPROTECTION IN REDUCING CASPASE-3 LIVER EXPRESSION IN WISTAR MALE WHITE RATS INDUCED BY GENTAMICIN

Scientific Paper in the form of a Thesis, 08 May 2025

Khairunnisa Rizqika Amanda Putri, supervised by Dr.dr. Evi Lusiana, M.Biomed and dr. Theodorus, MMedSc.

Biomedical Science Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

XVII+80 Pages, 8 tables, 16 images, 6 attachments

Purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) contains anthocyanin pigments that are efficacious and potent antioxidants. Scientific research on using purple sweet potato as a herbal medicine and hepatoprotector is still limited. This study aims to determine the effectiveness of purple sweet potato extract in reducing Caspase-3 expression and assessing the histopathological features of liver tissue in male white rats (*Rattus norvegicus*) Wistar strain induced by gentamicin. An in vivo experimental study was conducted in January-February 2025. A total of 30 male Wistar rats aged 2-3 months and weighing 200-250 grams were divided into five groups, namely negative control (CMC 0.5%), positive control (10% anthocyanin concentrate), and three treatment groups (Purple sweet potato extract dose of 50 mg/kgBW, 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW). Each group was induced with an intraperitoneal gentamicin dose of 80 mg/kgBW for 7 days and then given treatment according to the group. The liver was histopathologically examined with Masson's Trichrome staining, METAVIR Score assessment, and Caspase-3 expression with Immunohistochemistry. The data obtained were explained by the Shapiro-Wilk, the Lavene Test, the Independent T-Test, and PostHoc using the SPSS application. The results showed that administering purple sweet potato extract induced by gentamicin can cause significant liver fibrosis in the negative control group and a decrease in the group given treatment. The lowest Caspase-3 expression was shown in the group of mice given purple sweet potato extract at a dose of 200 mg/kgBW compared to the positive control. It was concluded that purple sweet potato extract effectively reduces Caspase-3 expression and fibrosis development. Caspase-3 expression at a dose of 200 mg/kgBW purple sweet potato extract was lower, but not better, than in the positive control group.

Keywords: Purple Sweet Potato, Gentamicin, Caspase-3, and Liver Histopathology.
Citation: 106

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT atas berkah rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Sebagai Hepatoprotektor Dalam Penurunan Ekspresi Caspase-3 Hepar Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Induksi Gentamisin”. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini terdapat beberapa kekurangan oleh karena itu, penulis dengan rendah hati memohon maaf dan bersedia menerima kritik dan saran yang bermanfaat untuk perbaikan tesis ini di masa yang akan datang. Dalam penyusunan tesis ini, penulis menemukan berbagai kesulitan dan hambatan, akan tetapi berkat bimbingan, saran, bantuan serta dukungan berbagai pihak sehingga penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Ungkapan Syukur dan terimakasih yang sebesar-besarnya dan sudah selayaknya penulis ucapkan kepada.

1. Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed dan dr. Theodorus, MMedSc selaku dosen pembimbing yang telah membimbing dan mendukung penulis dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan penulisan tesis ini dengan sebaik-baiknya.
2. dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed.Sc, PhD., Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes., dan dr. Veny Larasati, M.Biomed selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan tambahan ilmu pengetahuan yang bermanfaat dalam penulisan tesis ini.
3. Seluruh staf pengajar Prodi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan ilmu selama proses belajar.
4. Seluruh staf pegawai Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan bantuan dalam mengurus administrasi selama proses belajar dan penyusunan tesis.

5. Kedua orang tua (Daddy dan Mami) yang selalu memberikan yang terbaik untuk penulis, baik doa, dukungan, moral dan material sehingga penulis bisa menyelesaikan tesis ini dan berada pada tahap ini.
6. Kakak, adik dan keluarga besar yang selalu memberikan dukungan dan doa untuk penulis.
7. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama kuliah hingga tesis ini selesai.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa masih banyak kekurangan dalam tesis ini, oleh karena itu penulis mengharapkan saran yang membangun demi memberikan manfaat bagi penulis maupun pembaca dan dapat menjadi rujukan bagi penelitian selanjutnya.

Palembang, 08 Mei 2025



Khairunnisa Rizqika Amanda Putri

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Khairunnisa Rizqika Amanda Putri

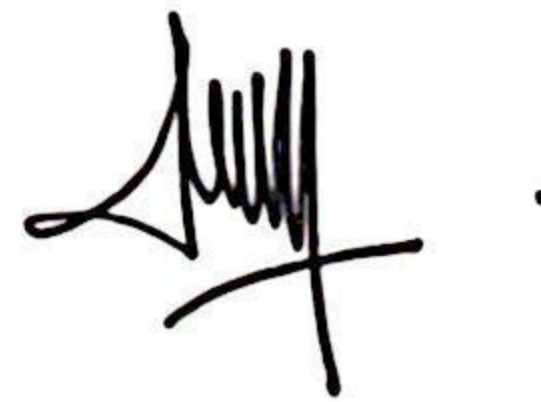
NIM : 04112682327004

Judul : Efektivitas Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) Sebagai
Hepatoprotektor Dalam Penurunan Ekspresi Caspase-3 Hepar Pada
Tikus Putih Jantan Galur Wistar Induksi Gentamisin

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasi hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasi karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.

Palembang, 08 Mei 2025



Khairunnisa Rizqika Amanda Putri

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Teoritis	4
1.5.2. Manfaat Praktis	5
1.5.3. Manfaat Sosial	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Hati.....	6
2.1.1. Anatomi Hati.....	6
2.1.2. Fisiologi Hati	7
2.1.3. Histologi Hati.....	8
2.2. Histopatologi.....	9
2.3. Kerusakan Hati.....	11
2.4 Caspase-3	15
2.4.1. Caspase dalam Apoptosis.....	15
2.4.2. Definisi dan Mekanisme seluler Caspase-3	16
2.5 Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea batatas</i> L.)	18
2.5.1. Klasifikasi Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea Batatas</i> L.)	18
2.5.2. Deskripsi	18
2.5.3. Kandungan Senyawa Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea Batatas</i> L.).....	20
2.5.4. Antosianin	20
2.6 Hepatotoksik Akibat Gentamisin	21
2.7 Hewan Percobaan.....	23
2.7.1. Hewan Coba Induksi Gentamisin	25

2.8 Kerangka Teori.....	26
2.9 Kerangka Konsep.....	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
3.1. Jenis Penelitian.....	28
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	28
3.3. Populasi dan Sampel	28
3.3.1. Populasi.....	29
3.3.2. Sampel.....	29
3.3.2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
3.3.2.2 Bear Sampel	30
3.4. Variabel Penelitian	30
3.4.1. Variabel Bebas (<i>Independent Variable</i>).....	29
3.4.2. Variabel Terikat (<i>Dependen Variable</i>).....	29
3.5. Definisi Operasional	30
3.6. Prosedur Kerja	32
3.6.1. Persiapan Alat Penelitian	33
3.6.2. Persiapan Bahan Penelitian.....	34
3.6.3. Ethical Clearance	35
3.6.4. Persiapan Hewan Coba	35
3.6.5. Persiapan Bahan Uji Ekstrak Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea Batatas</i> L.)	35
3.6.6. Penentuan Dosis.....	36
3.6.7. Pembuatan Sediaan	37
3.6.8. Perlakuan Tikus Putih Jantan Galur Wistar	37
3.6.9. Kelompok Hewan Coba.....	37
3.6.10. Pemeriksaan Sampel.....	38
3.6.10.1. Euthanasia.....	38
3.6.10.2. Pengambilan Sampel Hepar	39
3.6.10.3. Imunohistokimia.....	39
3.6.10.4. Pemeriksaan Histopatologi Hati	40
3.7. Parameter Keberhasilan	41
3.8. Analisis Data.....	41
3.9. Alur Kerja Penelitian	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1. Hasil	43
4.2. Pembahasan.....	48
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	53
5.1. Kesimpulan	53

5.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA.....	54

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Sistem Nilai Fibrosis Hati Metavir's.	14
Tabel 2.2. Kandungan Gizi Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea batatas</i> L.) Per 100 Gram.	20
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	30
Tabel 4.1. Data Derajat Fibrosis Hepar Dengan Pewarnaan Masson's Trichrome	44
Tabel 4.2. Uji Normalitas Ekspresi Caspase-3 Pada Tikus	46
Tabel 4.3. Uji Homogenitas Ekspresi Caspase-3 Pada Tikus.....	46
Tabel 4.4. Efektivitas Ekstrak Ubi Jalar Ungu Terhadap Ekspresi Caspase-3 Pada Tikus	47
Tabel 4.5. Kesesuaian Dosis Antara Ekstrak Ubi Jalar Ungu Dengan Kontrol Positif Terhadap Ekspresi Caspase-3 Pada Tikus.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi Hati	7
Gambar 2.2 Gambaran Histologi Hepar	9
Gambar 2.3 Gambaran Histopatologi Hepar Pewarnaan-Eosin.....	11
Gambar 2.4 Tahapan penyakit hati Kronis.....	13
Gambar 2.5 Gambaran Perkembangan Fibrosis Penilaian Metavir	15
Gambar 2.6 Mekanisme Apoptosis jalur Ekstrinsik dan Intrinsik	17
Gambar 2.7 Ubi Jalar	19
Gambar 2.8 Mekanisme Gentamisin Menuju apoptosis sel.....	22
Gambar 2.10 Kerangka Teori	26
Gambar 2.11 Kerangka Konsep	27
Gambar 3.1 Kandang Hewan Coba.....	34
Gambar 3.2 Alur Kerja Penelitian	42
Gambar 4.1 Histologi Jaringan Hepar dengan pewarnaan Massons's Trichrome	44
Gambar 4.2 Ekspresi Caspase-3 Jaringan Hepar dengan Pewarnaan Imunohistokimia	45
Gambar 4.3. Grafik Perbandingan Rerata Ekspresi Caspase-3	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Data	62
Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Hepar	68
Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan IHK Caspase-3	71
Lampiran 4. Kaji Etik	74
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian	75
Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian	76
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kemiripan/Kesamaan Naskah	77
Lampiran 8. Biodata	78

DAFTAR SINGKATAN

NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
SNMC	: <i>Stronger Neo Minophagen-C</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phospate</i>
AST	: <i>aspartat aminotransferase</i>
ALT	: <i>alanin aminotransferase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ECM	: <i>Extracelullar Matrix</i>
MT	: <i>Masson's Trichrome</i>
HSC	: <i>Hepatic Stellate Cell</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hati merupakan organ yang berperan dalam metabolisme, detoksifikasi dan eliminasi berbagai zat. Namun, paparan zat berbahaya dapat menyebabkan cedera serta penurunan fungsi hati.¹ Cedera hati yang disebabkan oleh zat toksik dapat dipengaruhi oleh dosis, jenis, dan lama paparan.² Perubahan struktur dan fungsi sel-sel hati dapat terjadi akibat berbagai faktor penyebab seperti virus, obat-obatan dan alkohol. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan gangguan fungsi hati berupa sirosis, fibrosis dan karsinoma hepatoseluler.³

Sirosis hepatis merupakan kondisi dimana hati mengalami kerusakan struktur dan penurunan fungsi hati. Kondisi ini merupakan penyakit hati tahap akhir yang terjadi saat jaringan sehat berganti menjadi jaringan parut yang disebut dengan fibrosis. Sirosis hati dapat disebabkan oleh penyakit infeksi hepatitis, penyakit metabolik, obat-obatan, dan *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD).⁴

Sirosis hepatis termasuk dalam lima besar penyebab utama kematian di Indonesia. Berdasarkan laporan Rumah Sakit Umum Pemerintah di Indonesia, pada tahun 2016 pasien sirosis hepatis mencapai rata-rata proporsi 47,4% pasien yang dirawat.⁵ Sirosis hepatis dapat disebabkan oleh toksisitas obat akibat pemberian dosis tinggi, yang mengakibatkan kerusakan hati dan memicu fibrosis hati. Dalam hal ini, pemberian gentamisin dengan dosis tinggi merupakan salah satu agen yang dapat bersifat toksik terhadap hati.⁶

Gentamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida pada pengobatan penyakit infeksi bakteri gram negatif. Pemberian gentamisin dosis tinggi dapat menyebabkan suatu keadaan nefrotoksitas dan hepatotoksitas.^{7,1} Paparan gentamisin dosis tinggi dapat menyebabkan cedera dan penurunan fungsi hati.⁸ Patogenesis dari toksisitas hati yang diinduksi oleh gentamisin diawali dengan stres oksidatif sebagai penyebab utama hepatotoksitas.

Hepatotoksisitas ini terjadi selama proses metabolisme gentamisin di hati.¹ Stres oksidatif yang meningkat memicu aktivasi Caspase-3, yang berperan dalam proses apoptosis sel.⁹

Caspase-3 merupakan anggota famili *cystein aspartate-specific protease* yang berfungsi sebagai Caspase efektor dalam proses degradasi sel, yang menyebabkan apoptosis intrinsik dan ekstrinsik.¹⁰ Caspase ini diekspresikan di berbagai organ, termasuk hati dan ginjal. Peningkatan ekspresi Caspase-3 menunjukkan peningkatan aktivitas apoptosis.¹¹

Saat ini pengobatan untuk hati diberikan terapi injeksi *Stronger Neo Minophagen-C* (SNMC) dengan kandungan utama *Glycyrrhiza*. Kandungan ini dapat mengurangi serum AST yang meningkat dan mengurangi apoptosis hepatosit. Namun, pengobatan ini masih menggunakan dosis rendah sesuai dosis klinik, dikarenakan belum terdapat standar dosis dan waktu terapeutik yang pasti.¹² Efek samping yang mungkin terjadi seperti hipersensitivitas, Pseudoaldosteronisme, hipopotasemia berat dan tekanan darah tinggi.¹³

Pengobatan penyakit hepar masih terbatas dalam hal efikasi dan proses pengobatan. Tidak terdapat pengobatan standar sebagai hepatoprotektor yang efektif untuk semua jenis penyakit hepar.¹⁴ Pemanfaatan herbal menjadi salah satu alternatif dalam perlindungan, pengobatan dan peningkatan daya tahan tubuh.¹⁵ Pengembangan alternatif herbal sebagai obat standar hepatoprotektor diharapkan menjadi terapi yang lebih efektif, aman, terjangkau, dan memanfaatkan kekayaan alam serta pengetahuan untuk pengobatan penyakit hati.¹⁶ Oleh karena itu, pengobatan herbal sering dipilih sebagai alternatif terapi.

Bahan herbal yang mengandung antioksidan dapat digunakan sebagai alternatif terapi untuk kerusakan hati. Penelitian menunjukkan bahwa beberapa tanaman yang telah terbukti mengandung antioksidan dan berpotensi sebagai hepatoprotektor adalah ekstrak ubi jalar ungu,¹⁷ ekstrak kubis ungu,¹⁸ ekstrak bunga telang,¹⁹ ekstrak kelopak bunga rosella²⁰ dan ekstrak blueberry-bilberry.²¹

Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) merupakan tanaman yang bermanfaat bagi kesehatan manusia karena kandungan kimia yang beragam, termasuk pigmen antosianin, senyawa fenolik, mineral, vitamin, serat dan karotenoid.

Antosianin merupakan pigmen utama dalam memberikan warna ungu pada ubi jalar ungu, memiliki sifat antioksidan yang mampu melawan radikal bebas.²²

Penelitian ekstrak ubi jalar ungu pada mencit diinduksi CCl₄ yang telah dilakukan menunjukkan bahwa senyawa antosianin ubi jalar ungu mampu memberikan efek perlindungan pada fibrosis hati akut mencit.¹⁷ Pada penelitian bonggol jagung ungu menunjukkan bahwa ekstrak tersebut mengandung antosianin yang mampu memperbaiki kerusakan hati dengan cara mengatur stres oksidatif dan jalur apoptosis, termasuk menurunkan ekspresi protein Caspase-3. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa antosianin memiliki potensi sebagai hepatoprotektor. Namun, penelitian terkait penggunaan ekstrak ubi jalar ungu sebagai hepatoprotektor dalam penurunan ekspresi Caspase-3 pada tikus putih jantan induksi gentamisin masih terbatas.²³

Berdasarkan uraian di atas, perlu adanya penelitian terkait efektivitas ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dalam penurunan ekspresi Caspase-3 dan perbaikan histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) efektif dalam penurunan ekspresi Caspase-3 jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin ?
2. Berapa dosis ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) yang efektif dalam penurunan ekspresi Caspase-3 jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dalam penurunan ekspresi Caspase-3 jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menilai gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.
2. Untuk mengetahui dosis efektif ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dalam penurunan ekspresi Caspase-3
3. Untuk mengetahui kesesuaian dosis antara ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dengan *Anthocyanins concentrate* 10% dalam penurunan ekspresi Caspase-3 dan penilaian gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis (H0):

Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dengan *Anthocyanins concentrate* 10% dalam penurunan ekspresi Caspase-3 dan penilaian gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.

2. Hipotesis (H1):

Terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dengan *Anthocyanins concentrate* 10% dalam penurunan ekspresi Caspase-3 dan penilaian gambaran histopatologi jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

1. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi dan menambah ilmu pengetahuan mengenai efektivitas ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) dalam penurunan ekspresi Caspase-3 jaringan hepar pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar induksi gentamisin.
2. Hasil penelitian yang diperoleh dapat digunakan sebagai rujukan penelitian lanjutan terkait ekstrak ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) sebagai hepatoprotektor.

1.5.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian yang diperoleh dapat digunakan sebagai acuan penelitian lanjutan dengan subjek penelitian manusia sehingga ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai alternatif terapi dalam penurunan ekspresi Caspase-3 pada keadaan hepatotoksisitas.

1.5.3. Manfaat Sosial

Hasil penelitian yang diperoleh dapat digunakan sebagai bahan bacaan dan edukasi pada masyarakat terkait efektivitas ekstrak ubi jalar ungu sebagai herbal untuk melindungi hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arjinajarn P, Chueakula N, Pongchaidecha A, Jaikumkao K, Chatsudthipong V, Mahatheeranont S, et al. Anthocyanin-rich Riceberry bran extract attenuates gentamicin-induced hepatotoxicity by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;92:412–20.
2. Prasetiawan E, Sabri E, Ilyas DS. Gambaran Histologis Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) Strain Ddw Setelah Pemberian Ekstrak N-Heksan Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) Selama Masa Pra Implantasi Dan Pasca Implantasi. *J Kesehat.* 2018;1(3):252–61.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838–51.
4. Darni Z, Rahmah S. Pelaksanaan Pengukuran Tanda-Tanda Vital Pada Pasien Sirosis Hepatis Untuk Mencegah Hipertensi Portal. *JIKO (Jurnal Ilm Keperawatan Orthop.* 2019;3(2):47–54.
5. Virma Sarah Gita, Adelin Prima, Mona Letvi. Karakteristik Pasien Sirosis Hepatis di Rumah Sakit Dr. Achmad Mochtar Bukittinggi Periode Tahun 2018 - 2020. *J Kedokt Nanggroe Med.* 2023;6(1):6.
6. Bulboacă AE, Porfire AS, Rus V, Nicula CA, Bulboacă CA, Bolboacă SD. Protective Effect of Liposomal Epigallocatechin-Gallate in Experimental Gentamicin-Induced Hepatotoxicity. *Antioxidants.* 2022;11(2).
7. Morales AI, Dettaille D, Prieto M, Puente A, Briones E, Arévalo M, et al. Metformin prevents experimental gentamicin-induced nephropathy by a mitochondria-dependent pathway. *Kidney Int.* 2010;77(10):861–9.
8. Sultana N, Shimmi SC, Parash MTH, Akhtar J. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract On Some Serum Liver Marker Enzymes (AST, ALT) In Gentamicin Intoxicated Rats. *J Bangladesh Soc Physiol.* 2012;7(1):1–7.
9. Greish SM, Abdel-Hady Z, Mohammed SS, Abdel-Hamed AR, Masoud RE, Eltamany DA, et al. Protective potential of curcumin in L-NAME-induced hypertensive rat model: AT1R, mitochondrial DNA synergy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2020;12(5):134–46.
10. Utami S. Peran Kaspase pada Apoptosis sebagai Salah Satu Usaha dalam Kemoterapi Kanker. *Jkm.* 2007;7(1):91–7.
11. Emelda. Efek Ekstrak Akar Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* Jack.) Terhadap Ekspresi Caspase-3 Pada Organ Hati Tikus Galur SD yang Diberikan Doxorubicin. *Inpharmmed J J.* 2017;1(1):10–20.
12. Yang BS, Ma YJ, Wang Y, Chen LY, Bi MR, Yan BZ, et al. Protective effect and mechanism of stronger neo-minophagen C against fulminant hepatic failure. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):462–6.
13. BPOM. Hepatic injury therapeutic-Stronger Neo-Minophagen C. 2023;(2):2–8.
14. Diah K, Hidayat S, Dwi KW. Potensi Hepatoprotektor Propolis Terhadap Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karbon Tetraklorida. *J Ners.* 2014;9(2):270–8.
15. Wahyuningtyas P, Sitasiwi AJ, Mardiaty MS. Hepatosomatic Index (Hsi) Dan Diameter Hepatosit Mencit (*Mus musculus* L.) Setelah Paparan Ekstrak Air Biji Pepaya (*Carica papaya* L.). *J Biol.* 2018;7(1):8–17.

16. Ali M, Khan T, Fatima K, Ali Q ul A, Ovais M, Khalil AT, et al. Selected hepatoprotective herbal medicines: Evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanism of actions. *Phyther Res.* 2018;32(2):199–215.
17. Zhang M, Pan LJ, Jiang ST, Mo YW. Protective effects of anthocyanins from purple sweet potato on acute carbon tetrachloride-induced oxidative hepatotoxicity fibrosis in mice. *Food Agric Immunol.* 2015;27(2):157–70.
18. Suriani, Firawati SP. Uji Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Kubis Ungu (*Brassica oleracea* var. *Capitata* L.) Terhadap Hewan Uji Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) Yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *JF FIK UINAM.* 2020;7(1):5–24.
19. Anisa Pebiansyah, Nur Rahayuningsih, Ade Yeni Aprilia, Dichy Nuryadin Zain. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria ternatea* L.) Pada Tikus Putih Yang Diinduksi Parasetamol. *J Ilm Manuntung.* 2022;8(1):100–5.
20. Meilinah Hidayat, Oeij A Adhika, Fenny Tanuwijaya, Adisurja Nugraha RBH. Effective Dose of Rosella Calyx Extract (*Hibiscus sabdariffa* L .) against Liver Marker Enzymes and Liver Histopathological of High-Fat Feed-Induced Rats. *J Med Heatlh.* 2019;2(4):985–98.
21. Čanadanović-Brunet J, Tumbas Šaponjac V, Stajčić S, Četković G, Čanadanović V, Čebović T, et al. Polyphenolic composition, antiradical and hepatoprotective activities of bilberry and blackberry pomace extracts. *J Berry Res.* 2019;9(2):349–62.
22. Saati EA, Wahyudi A, Damat. Analisis Kandungan Antosianin. Malang: PT. Literasi Nusantara Abadi Grup Perumahan; 2024.
23. Cui HX, Luo Y, Mao YY, Yuan K, Jin SH, Zhu XT, et al. Purified anthocyanins from *Zea mays* L. cob ameliorates chronic liver injury in mice via modulating of oxidative stress and apoptosis. *J Sci Food Agric.* 2021;101(11):4672–80.
24. Waugh, A., Grant A. Dasar-dasar anatomi dan fisiologi, trans. Jakarta: Salemba Medika; 2011. Hal. 192-196.
25. Maulina M. Zat-zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hati. Lhokseumawe.: Unimal Press.; 2018.
26. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR MM. Anatomi berorientasi klinis. Edisi ke-5. Jakarta.: Erlangga; 2013.
27. Tortora GJ dan Derrickson B. Dasar Anatomi Dan Fisiologi: Pemeliharaan Dan Kontinuitas Tubuh Manusia. Jakarta.: EGC; 2017.
28. Schunke M, Schulte E, Schumacher U. Atlas Anatomi Manusia Prometheus: Organ Dalam Edisi 3. Jakarta.: EGC; 2017.
29. Azmi F. Anatomi Dan Histologi Hepar. Kedokteran. 2016;(20):147–54.
30. Survarachakan S, Prasad PJR, Naseem R, Pérez de Frutos J, Kumar RP, Langø T, et al. Deep learning for image-based liver analysis — A comprehensive review focusing on malignant lesions. *Artif Intell Med.* 2022;130(June).
31. Maulina M. Zat-Zat yang Mempengaruhi Histopatologi Hepar. Unimal Press. 2018;49:1.
32. Sherwood L. Fisiologi Manusia: dari Sel ke System. edk 6. diterjemahkan oleh: Pendit. EGC, Jakarta. 2012.

33. Price, SA and Wilson L. Patofisiologi Konsep Klinis Proses Penyakit. Edisi 6 Vol.1. trans. H. Pendit, M. Wulansari. EGC. Jakarta. 2012.
34. Junquiera LC and Carneiro J. Histologi dasar, Edisi 10. trans. A Dharma. Jakarta.: EGC; 2012.
35. Bram Y, Nguyen DHT, Gupta V, Park J, Richardson C, Chandar V, et al. Cell and Tissue Therapy for the Treatment of Chronic Liver Disease. *Annu Rev Biomed Eng.* 2021;23:517–46.
36. Fitmawati, Titrawani, Safitri W. Struktur Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) Dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Ekotonia J Penelit Biol Bot Zool dan Mikrobiol.* 2018;3(1):11–9.
37. Sijid SA, Muthiadin C, Zulkarnain Z, Hidayat AS. Pengaruh Pemberian Tuak Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) Icr Jantan. *J Pendidik Mat dan IPA.* 2020;11(2):193.
38. Yana EF, Budijastuti W. Gambaran Histopatologi Toksisitas Hepar Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Pasca-Pemberian Sirup Umbi Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) Histopathological Overview of Liver Toxicity of Male Rats (*Rattus norvegicus*) After Administration of Yakon Tuber Sy. *Lentera Bio.* 2022;11:202–7.
39. Januar R, Yusfiati Y, Fitmawati F. Struktur Mikroskopis Hati Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) Akibat Pemberian Ekstrak Tanaman *Tristania* *Whiteana* Griff. *Jom Fmipa.* 2014;1(2):392–401.
40. Ye X, Feng Y, Tong Y, Ng KM, Tsao SW, Lau GKK, et al. Hepatoprotective effects of *Coptidis rhizoma* aqueous extract on carbon tetrachloride-induced acute liver hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol.* 2009;124(1):130–6.
41. Khudir R, Ghannam M, Salama A, Tousson E, Dsoki S. Curcumin Attenuated Oxidative Stress and Inflammation on Hepatitis Induced of by Fluvastatin in Female Albino Rats. *Alexandria J Vet Sci.* 2019;62(1):102.
42. Baali N, Mezrag A, Bouheroum M, Benayache F, Benayache S, Souad A. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of *Lotus corniculatus* on Paracetamol-induced Hepatitis in Rats . *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2019;19(2):128–39.
43. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16(11):26087–124.
44. Victor J. Navarro, M.D., and John R. Senior MD. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;731–9.
45. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;474–85.
46. Albuquerque-Souza E, Sahingur SE. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. *Periodontol 2000.* 2022;89(1):125–41.
47. Suk KT, Kim DJ. Staging of liver fibrosis or cirrhosis: The role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World J Hepatol.* 2015;7(3):607–15.
48. Venkatesh SK, Torbenson MS. Liver fibrosis quantification. *Abdom Radiol.* 2022;47(3):1032–52.
49. Assaw S. The use of modified Massion's trichrome staining in collagen evaluation in wound healing study. *Malaysian J Vet Res [Internet].* 2012;3(1):39–47. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/263542834>

50. Crawford JM, Bioulac-Sage P, Hytioglou P. Structure, Function, and Responses to Injury [Internet]. Seventh Ed. MacSween's Pathology of the Liver. Elsevier Ltd; 2018. 1–87 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-6697-9.00001-7>
51. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598–607.
52. Wang G, Duan Z. Guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis b. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(5):769–91.
53. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shiehorteza M, Viamonte B, Mazhar S, et al. MR imaging of liver fibrosis: Current state of the art. *Radiographics*. 2009;29(6):1615–35.
54. J. F. R. Kerr Ahwaarc. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med*. 1972;258(6):479–517.
55. Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ. Apoptosis: Controlled demolition at the cellular level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(3):231–41.
56. Amanda B. Parrish, Christopher D. Freel and SK, Department. Cellular Mechanisms Controlling Caspase Activation and Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;3(2):311–2.
57. Fischer U, Jänicke RU, Schulze-Osthoff K. Many cuts to ruin: A comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death Differ*. 2003;10(1):76–100.
58. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(4):1–28.
59. Stoyanovsky DA, Billiar TR. Cellular non-heme iron modulates apoptosis and caspase 3 activity. *Radicals Life Var Forms Nitric Oxide*. 2007;253–68.
60. Boland K, Flanagan L, Prehn JHM. Paracrine control of tissue regeneration and cell proliferation by Caspase-3. *Cell Death Dis*. 2013;4(7):e725-6.
61. Eskes R, Desagher S, Antonsson B, Martinou JC. Bid Induces the Oligomerization and Insertion of Bax into the Outer Mitochondrial Membrane. *Mol Cell Biol*. 2000;20(3):929–35.
62. Wei MC, Zong WX, Cheng EHY, Lindsten T, Panoutsakopoulou V, Ross AJ, et al. Proapoptotic BAX and BAK: A requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science (80-)*. 2011;292(5517):727–30.
63. Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, De Guevara RL, Cepero E, Boise LH. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biol*. 2013;14(1):1.
64. Akhtar N, Singh R, Jha PK, Mallik K, Sinha S, Tripathi SK, et al. Hallmarks and Significance of Apoptosis. :1–10.
65. Liu YT, Lu BN, Peng JY. Hepatoprotective activity of the total flavonoids from *Rosa laevigata* Michx fruit in mice treated by paracetamol. *Food Chem*. 2011;125(2):719–25.
66. Zeng B, Su M, Chen Q, Chang Q, Wang W, Li H. Protective effect of a polysaccharide from *Anoectochilus roxburghii* against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. *J Ethnopharmacol*. 2017;200(February):124–35.
67. Xiao M, Chen W, Wang C, Wu Y, Zhu S, Zeng C, et al. Senescence and cell death in chronic liver injury: Roles and mechanisms underlying

- hepatocarcinogenesis. *Oncotarget*. 2018;9(9):8772–84.
68. Milind P, . M. Sweet Potato As a Super-Food. *Int J Res Ayurveda Pharm*. 2015;6(4):557–62.
69. Ginting E, Utomo JS, Yulifianti R. Potensi Ubi jalar Ungu sebagai Pangan Fungsional. *Iptek Tanam Pangan*. 2011;6(1):116–38.
70. Fatimatuzahro D, Tyas DA, Hidayat S. Pemanfaatan Ekstrak Kulit Ubi Jalar Ungu (*Ipomea batatas* L.) sebagai Bahan Pewarna Alternatif untuk Pengamatan Mikroskopis *Paramecium* sp. dalam Pembelajaran Biologi. *Al-Hayat J Biol Appl Biol*. 2019;2(1):1.
71. MS. Purwono L dan P. Budidaya Tanaman Pangan. Jakarta: Agromedia.; 2007.
72. Hambali M, Mayasari F, Noermansyah F. Ekstraksi Antosianin dari Ubi Jalar dengan Variasi Konsentrasi Solven, dan Lama Waktu Ekstraksi. *Tek Kim*. 2014;20(2):25–35.
73. Yulianti M, Lukmayani Y, Kodir RA, Farmasi P, Matematika F, Ilmu D, et al. Prosiding Farmasi Isolasi Senyawa Flavonoid dari Ubi Jalar Ungu (*Ipomea batatas* L.) yang Berpotensi sebagai Penangkap Radikal Bebas Isolation of Flavonoid Compound from Purple Sweet Potatoes (*Ipomea batatas* L.) with the Potential as a Free Radical Scaveng. . 2019;5(2):773–80.
74. Loretha Natalia Samber, Haryono Semangun dan BP. Ubi Jalar Ungu Papua Sebagai Sumber Antioksidan. *Kanisius, Yogyakarta*. 2007;(Dewi 2007):11–35.
75. Hardiningtyas SD, Purwaningsih S, Handharyani E. Aktivitas Antioksidan Dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *J Pengolah Has Perikan Indones*. 2014;17(1):80–91.
76. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res*. 2017;61(1).
77. Agus Safari, Sani Dwiningrum Rahayu Br Ginting, Muhammad Fadhlillah, Saadah D. Rachman, Nenden I. Anggraeni, Safri Ishmayana. Ekstraksi dan Penentuan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Ubi Ungu (*Ipomoea batatas* L.). *al-Kimiya*. 2018;6(2):46–51.
78. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;223(1):86–98.
79. Radigan EA, Gilchrist NA, Miller MA, Gilchrist NA, Miller MA. Care Medicine Management of Aminoglycosides in the Intensive Care Unit. 2010;
80. Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin. *Toxicol Sci*. 2011;119(2):245–56.
81. Awodele O, Tomoye OP, Quashie NB, Amagon KI, Ogunnowo SA. Gentamicin nephrotoxicity: Animal experimental correlate with human pharmacovigilance outcome. *Biomed J*. 2015;38(2):125–30.
82. Sugiyanto. Peran Aktivasi Metabolik pada Toksikologi Biokimiawi Xenobiotik. In: *Peran Aktivasi Metabolik pada Toksikologi Biokimiawi Xenobiotik*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.; 2006.
83. Hau J, Van Hoosier G. Handbook of laboratory animal science, second

- edition: Essential principles and practices. Vol. 1, Handbook of Laboratory Animal Science, Second Edition: Essential Principles and Practices. 2002. 1–569 p.
84. Sharp, P.E., La Regina MC. A Volume in The Laboratory Animal Pocket. Reference Series: The Laboratory Rat,. United States of America : CRC. Press LLC; 1998.
 85. Potter W. Rats and Mice :Introduction and use In Research. In Health Sciences Center for Educational Resources University of Washington; 2007.
 86. Parle M, Kadian R. Behavioral Models of Psychosis. *Int Res J Pharm.* 2013;4(7):26–30.
 87. Wong HS, Chen JH, Leong PK, Leung HY, Chan WM, Ko KM. β -Sitosterol protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity but not gentamicin nephrotoxicity in rats via the induction of mitochondrial glutathione redox cycling. *Molecules.* 2014;19(11):17649–62.
 88. Lusiana E, Saleh I, Sinaga E, Hafy Z. Nephrotoxicity and Kidney Fibrosis Due to Gentamicin in Wistar Rats. *Medica Hosp J Clin Med.* 2023;10(2):129–37.
 89. Bintoro A, Ibrahim AM, Situmeang B. Analisis Dan Identifikasi Senyawa Saponin Dari Daun Bidara (*Zhizipus mauritania* L.). *J Itékima.* 2017;2(1):84–94.
 90. American Veterinary Medical Association. American Veterinary Medical Association Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. American Veterinary Medical Association guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. 2020. 1–121 p.
 91. Lu JL, Yu CX, Song LJ. Programmed cell death in hepatic fibrosis: current and perspectives. *Cell Death Discov.* 2023;9(1).
 92. Christopher B. Medina, Parul Mehrotra, Sanja Arandjelovic, Justin S.A. Perry, Yizhan Guo, Sho Morioka, Brady Barron, Scott F. Walk, Bart Ghesquière, Alexander S. Krupnick, Ulrike Lorenz KSR. Metabolites released from apoptotic cells act as novel tissue messengers. *Physiol Behav.* 2020;176(1):139–48.
 93. Wang Y, Gao W, Shi X, Ding J, Liu W, He H, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature* [Internet]. 2017;547(7661):99–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature22393>
 94. Ma Y, Li Y, Zhang H, Wang Y, Wu C, Huang W. Malvidin induces hepatic stellate cell apoptosis via the endoplasmic reticulum stress pathway and mitochondrial pathway. *Food Sci Nutr.* 2020;8(9):5095–106.
 95. Wang L, Zhao Y, Zhou Q, Luo CL, Deng AP, Zhang ZC, et al. Characterization and Hepatoprotective Activity of Anthocyanins From Purple Sweet Potato (*Ipomoea batatas* L. cultivar Eshu No. 8). *J Food Drug Anal.* 2017;25(3):607–18.
 96. Aiyer HS, Warri AM, Woode DR, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: Implications for breast cancer prevention. *J Agric Food Chem.* 2012;60(23):5693–708.
 97. Lee MJ, Park JS, Choi DS, Jung MY. Characterization and quantitation of anthocyanins in purple-fleshed sweet potatoes cultivated in Korea by HPLC-

- DAD and HPLC-ESI-QTOF-MS/MS. *J Agric Food Chem.* 2013;61(12):3148–58.
98. Baldwin EJC and LA. U-Shaped Dose-Responses In Biology, Toxicology, And Public Health. *Annu Rev Public Heal.* 2001;(Table 1):463–79.
 99. Baldi E, Bucherelli C. The Inverted “U-Shaped” Dose-Effect Relationships in Learning and Memory: Modulation of Arousal and Consolidation. *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 2005;3(1):nonlin.003.01.0.
 100. Michael Davis J, Svendsgaard DJ. U-shaped dose-response curves: Their occurrence and implications for risk assessment. *J Toxicol Environ Health.* 1990;30(2):71–83.
 101. Wu D, Cypser JR, Yashin AI, Johnson TE. The U-shaped response of initial mortality in *Caenorhabditis elegans* to mild heat shock: Does it explain recent trends in human mortality? *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):660–8.
 102. Nadhif AM, Kamaluddin MT, Theodorus T. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia* Lam) terhadap Kadar CRP pada Tikus Wistar Model Kontusio Pulmonum. *Sriwij J Med.* 2020;3(1):8–14.
 103. Du J, Liu L, Fan H, Yu Y, Luo Y, Gu F, et al. Anthocyanins improve liver fibrosis in mice by regulating the autophagic flux level of hepatic stellate cells by mmu_circ_0000623. *Food Sci Nutr.* 2023;11(6):3002–18.
 104. Hong L, Sun QF, Xu TY, Wu YH, Zhang H, Fu RQ, et al. New role and molecular mechanism of Gadd45a in hepatic Fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(9):2779–88.
 105. Horowitz JC, Thannickal VJ. Mechanisms for the Resolution of Organ. 2025;(35):43–55.
 106. Yang J, Gao J, Yu W, Hao R, Fan J, Wei J. The effects and mechanism of *Aronia melanocarpa* Elliot anthocyanins on hepatic fibrosis. *J Funct Foods.* 2020;68:1–8.