

**AKTIVITAS DARI *WATER KEFIR* UNTUK PENGOBATAN
HEPATOKSISITAS**

LAPORAN TUGAS AKHIR

**Sonya Lorensa Taaraungan
11161111**



**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA
BANDUNG
2020**

**AKTIVITAS DARI *WATER KEFIR* UNTUK PENGOBATAN
HEPATOKSISITAS**

LAPORAN TUGAS AKHIR

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan
Program Strata Satu Farmasi

Sonya Lorensa Taaraungan
11161111

Bandung, Juli 2020

Menyetujui,

Pembimbing Utama



apt. Widhya Aligita, M.Si

Pembimbing Serta



apt. Elis Susilawati, M.Si

Dipersembahkan kepada orang tua, keluarga, saudara dan sahabat-sahabat yang terkasih...

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi yang tidak dipublikasikan terdaftar dan tersedia di Perpustakaan Universitas Bhakti Kencana dan terbuka untuk umum.

Referensi kepustakaan diperkenankan dicatat, tetapi pengutipan atau peringkasan hanya dapat dilakukan seizin pengarang dan harus disertai dengan kebiasaan ilmiah untuk menyebutkan sumbernya.

Memperbanyak atau menerbitkan sebagian atau seluruh skripsi haruslah seizin Ketua Program Studi Farmasi di lingkungan Universitas Bhakti Kencana.

ABSTRAK

AKTIVITAS DARI *WATER KEFIR* UNTUK PENGOBATAN HEPATOKSISITAS

Oleh :
Sonya Lorensa Taaruangan
11161111

Hati berperan penting dalam merubah dan membersihkan zat-zat kimia dan sangat rentan ketika terkena bahan toksik dari berbagai zat asing. Beberapa obat dapat menyebabkan kerusakan pada hati, salah satunya adalah parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas *water kefir* dalam mengobati kerusakan hati. Penelitian dilakukan secara *in vivo* menggunakan metode kuratif dengan parameter kadar enzim AST, ALT, ALP dan protein total menggunakan tikus jantan galur wistar. Induksi dilakukan secara oral menggunakan parasetamol dosis 2 g/kgBB. Hewan yang telah terinduksi akan diberikan perlakuan sesuai dengan kelompoknya, yaitu kelompok pembanding diberikan hepamax 51.84 mg/kgBB dan kelompok *water kefir* dengan dosis 90 mL/kgBB, 180 mL/kgBB, dan 270 mL/kgBB. Berdasarkan hasil penelitian, kelompok yang diberikan *water kefir* dosis 180 mL/kgBB mengalami penurunan kadar AST, ALT, ALP berturut – turut sebesar 38%, 59%, dan 52%; serta peningkatan kadar protein total sebesar 29%. Selain itu, hasil histologi menunjukkan adanya penurunan skor menjadi 1.48. Dapat disimpulkan bahwa *water kefir* memiliki kemampuan untuk mengembalikan fungsi hati setelah mengalami kerusakan akut.

Keywords : Hepatoprotektor, *Water Kefir*, Parasetamol

ABSTRACT

ACTIVITY OF WATER KEFIR FOR TREATMENT OF HEPATOXYCITY

By :

Sonya Lorensa Taaruangan

11161111

Liver plays an important role in changing and cleaning chemical substances and is very vulnerable when exposed to toxic substances from various foreign substances. Some medications can cause damage to the liver, one of which is paracetamol. This research aims to evaluate water kefir activity in treating liver damage. The research was conducted in vivo using curative methods with parameters of the enzyme levels of AST, ALT, ALP and total protein using Wistar strain male rats. Oral induction using paracetamol dose 2 g/kgBB. The induced animal will be given treatment according to the group, i.e. comparative groups are given Hepamax 51.84 mg/kgBB and water kefir group with dose 90 mL/kgBB, 180 mL/kgBB, and 270 mL/kgBB. Based on the results of the study, the group given the water kefir dose 180 mL/kgBB decreased levels of AST, ALT, ALP consecutive, 38%, 59%, and 52%; and increased total protein levels by 29%. In addition, histological results showed a decrease in the score to 1.48. It can be concluded that water kefir has the ability to restore liver function after experiencing acute damage.

Keywords: Hepatoprotector, Water Kefir, Paracetamol

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas berkat dan kasih karunia-Nya, Penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik. Penulis telah menyusun skripsi dengan judul “Aktivitas Dari *Water Kefir* Untuk Pengobatan Hepatoksisitas “

Penulis menyadari banyak kekurangan dan kesalahan dalam penyusunan Skripsi ini, akan tetapi atas doa dan dukungan dari orangtua, dosen pembimbing, teman serta kampus Universitas Bhakti Kencana, Penulis berhasil menyelesaikan skripsi ini. Penulis mengucapkan terimakasih kepada berbagai pihak yang senantiasa mendukung Penulis dalam penyusunan skripsi ini guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi, diantaranya:

1. Ibu apt. Widhya Aligita, M.Si, selaku pembimbing I Penulis, yang senantiasa memberikan bimbingan yang penuh kasih kepada penulis selama penyusunan tugas akhir ini.
2. Ibu apt. Elis Susilawati, M.Si, selaku pembimbing II Penulis, yang juga memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan tugas akhir Penulis.
3. Orangtua Penulis, Bapak Jhoni Tamazero Taaraungan dan Ibu Wati yang senantiasa memberikan dukungan doa serta material kepada Penulis dalam penyelesaian tugas akhir Penulis.
4. Saudara Penulis, Jemris Christian Taaraungan dan Richie Liung Taaraungan yang selalu memberikan dukungan doa dan semangat kepada Penulis untuk menyelesaikan tugas akhir dengan baik.

5. Rekan Penulis Verent Alex, Nia kurniati, Fitri Wulansari dan Areta Evi selaku tim dalam penelitian terkait aktivitas *water kefir*.
6. Kelas FA3 serta angkatan 2016 penulis yang senantiasa memberikan dukungan doa dan semangat kepada Penulis dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir yang telah disusun masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi Penulis berharap Skripsi ini dapat bermanfaat bagi Penulis, Pembaca dan juga Peneliti yang ingin mengembangkan Skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun tetap diharapkan Penulis.

Semoga Bermanfaat.

Bandung, Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

Abstrak.....	i
<i>Abstrack</i>	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	v
Daftar Gambar	viii
Daftar Tabel	ix
Daftar Lampiran	x
Bab I Pendahuluan	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian.....	2
I.4. Manfaat Penelitian.....	2
I.5. Waktu dan Tempat Penelitian	3
Bab II Tinjauan Pustaka	4
II.1. Anatomi dan Fisiologi Hati.....	4
II.2. Fungsi Hati.....	4
II.3. Kerusakan Hati	7
II.3.1. Patofisiologi	7
II.3.2. Tahapan Kerusakan Hati.....	8
II.3.3. Kerusakan Hati Karena Obat	9
II.4. Obat-obat Kerusakan Hati.....	12
II.5. Water Kefir	12
II.5.1. Definisi.....	12
II.5.2. Kandungan	13
Bab III Metodologi Penelitian	14

Bab IV Alat dan Bahan	15
IV.1. Alat	15
IV.2. Bahan	15
IV.3. Hewan Percobaan	15
Bab V Prosedur Kerja	16
V.1. Sediaan <i>Water Kefir</i>	16
V.1.1. Pembuatan Minuman <i>Water Kefir</i>	16
V.1.2. Standarisasi <i>Water Kefir</i>	16
V.1.3. Penetapan Kadar Alkohol	16
V.1.4. Penetapan pH	17
V.1.5. Penetapan Kadar Asam Laktat	17
V.2. Penyiapan Hewan Percobaan	17
V.3. Pembuatan Suspensi Parasetamol	17
V.4. Pembuatan Suspensi Hepamax	18
V.5. Pengujian Hepatoprotektor	18
V.6. Pengambilan Serum Tikus	18
V.7. Pengukuran Kadar AST, ALT, ALP, dan Protein Total.....	19
V.8. Histopatologi Hepar.....	19
V.9. Analisis Statistik.....	19
Bab VI Hasil dan Pembahasan	20
VI.1. Pembuatan <i>Water Kefir</i>	20
VI.2. Pengujian Hepatoprotektor	22
VI.2.1. Penetapan Kadar AST (aspartate aminotransferase) dan Kadar ALT (alanine aminotransferase).....	23
VI.2.2. Penetapan Kadar ALP (alkaline phosphatase)	27
VI.2.3. Penetapan Kadar Protein Total.....	29
VI.2.4. Analisis Histopatologi Organ.....	32
Bab VII Kesimpulan dan Saran.....	36

VII.1. Kesimpulan	36
VII.2. Saran	36
Daftar Pustaka	37
Lampiran.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar VI. 1 Hasil Mikroskopis Sediaan Hepar Tikus.....	32
---	----

DAFTAR TABEL

Tabel VI.1 Standarisasi <i>Water Kefir</i>	21
Tabel VI.2 Kadar Rata-rata \pm SD nilai AST (Unit/Liter).....	25
Tabel VI.3 Kadar Rata-rata \pm SD nilai ALT (Unit/Liter).....	25
Tabel VI.4 Kadar Rata-rata \pm SD nilai ALP (Unit/Liter).....	28
Tabel VI.5 Kadar Rata-rata \pm SD nilai Protein Total (Unit/Liter)	30
Tabel VI. 6 Skor Rata-rata \pm SD Histopatologi Hepar Tikus.....	33

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1 Kode Etik Penelitian.....	42
LAMPIRAN 2. Alur Prosedur Penelitian.....	43
LAMPIRAN 3. Perhitungan Standarisasi Water Kefir.....	44

Bab I Pendahuluan

I.1. Latar Belakang

Di era yang modern saat ini, banyak pasien yang memerlukan obat untuk mengobati berbagai macam penyakit baik kronik maupun akut. Semakin banyak penggunaan obat, maka semakin tinggi pula resiko kejadian terkait obat, salah satunya ialah kerusakan hati (Freitag *et al.* 2015). Kerusakan hati merupakan masalah kesehatan yang sangat serius, karena dikaitkan dengan fungsi metabolisme dalam tubuh (Masoud, 2018). Penyakit hati merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia (Nancy *et al.* 2014).

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh yang bertanggung jawab pada proses metabolisme organisme dalam detoksifikasi bahkan pengendapan endogen dan eksogen (Raskovic *et al.* 2019). Hati juga berperan dalam proses fisiologi seperti pembangkit energi, produksi empedu, penyimpanan vitamin serta metabolisme karbohidrat, lipid dan protein (Nancy *et al.* 2014).

Hati berperan penting dalam merubah dan membersihkan zat-zat kimia dan sangat rentan ketika terkena bahan toksik dari berbagai zat asing. Ketika obat telah overdosis atau melewati batas terapi, maka dapat merusak organ hati (Udom *et al.* 2018). Kerusakan hati akibat obat parasetamol sering dikaitkan dengan dosis yang berlebihan (overdosis) (Licata, 2016).

Water kefir merupakan minuman fermentasi yang bisa dibuat sendiri dari larutan sukrosa, buah-buahan segar dan kering yang berbeda-beda (Gulitz *et al.* 2011). Butiran kefir berbentuk butiran gel yang tidak teratur yang mengandung berbagai mikroorganisme (Fels *et al.* 2018). Minuman fermentasi ini memiliki warna kekuningan yang mengandung etanol, karbon dioksida, asam laktat dan asam asetat dan ragi (Laureys and De Vuyst, 2014), untuk menghasilkan molekul berupa polisakarida, polipeptida, asam organik dan berbagai senyawa lainnya (Alsayadi *et al.* 2013).

Bioaktivitas yang terdapat pada *water kefir* diantaranya antimikroba, antiedematogenik, antiinflamasi, antioksidan, dan penyembuh luka (Fiorda *et al.* 2017). Berdasarkan studi, peneliti tertarik melakukan penelitian tentang hepatoprotektor dikarenakan terdapat aktivitas antioksidan dan inflamasi.

I.2. Rumusan Masalah

Apakah *water kefir* memiliki aktivitas hepatoprotektor yang dapat mengobati kerusakan hati dan berapa dosis efektifnya

I.3. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektor dan dosis efektif *water kefir* dalam mengobati kerusakan hati

I.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi dan menambah pengetahuan mengenai khasiat *water kefir* dalam mengobati kerusakan hati

2. Dapat mebudidayakan dan memanfaatkan *water kefir* di lingkungan masyarakat agar dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

I.5. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari 2020 di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana jalan Soekarno-Hatta nomor 754 Bandung.

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1. Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati terdiri dari dua lobus besar kanan dan kiri, yang mengisi rongga perut bagian kanan atas dan tengah, tepat dibawah diafragma. Struktur utama hati adalah lobulus hati, yang berbentuk heksagonal. Diantara lobulus yang berdekatan disebut cabang hepatic arteri dan vena porta. Kapiler lobulus (sinusoid) merupakan pembuluh besar dan sangat permeabel di dalam sel (Scanlon and Sanders, 2007).

Sinusoid menerima darah dari kedua arteri dan vena portal di hati, kemudian diangkut oleh sel-sel di dalam hati. Arteri yang ada di hati membawa oksigen darah dan vena portal membawa darah dari organ pencernaan dan limfa. Setiap lobulus memiliki vena sentral, dari semua lobulus bersatu untuk membentuk pembuluh darah hati, yang mengambil darah keluar dari hati ke vena cava inferior (Scanlon and Sanders, 2007).

II.2. Fungsi Hati

Sel-sel hati (hepatosit) menghasilkan banyak enzim yang mengkatalisasi banyak reaksi kimia yang berbeda. Saat darah mengalir melalui sinusoid (kapiler) hati, bahan dikeluarkan oleh sel hati, dan produk-produk sel hati dieksresikan ke dalam darah.

Dibawah ini, beberapa fungsi yang terkait dengan hati :

a. Metabolisme Karbohidrat

Hati mengatur kadar glukosa dalam darah, kelebihan glukosa dapat dirubah menjadi glikogen (glikogenesis) ketika glukosa

dalam darah tinggi, proses ini dilakukan oleh hormon insulin dan kortisol. Selama hipoglikemia atau keadaan stress, glikogen diubah kembali menjadi glukosa (glikogenolisis) untuk menaikkan kadar glukosa dalam darah. Pada proses ini dilakukan oleh hormon Epinefrin dan glukagon (Scanlon and Sanders, 2007).

b. Metabolisme Asam Amino

Hati mengatur kadar asam amino darah berdasarkan kebutuhan jaringan untuk sintesis protein. Dari 20 asam amino yang dibutuhkan untuk memproduksi protein manusia, hati mampu mensintesis 12 asam amino, yang disebut asam amino non esensial. Proses kimia ini disebut sebagai transaminasi, 8 asam amino lainnya harus disuplai oleh makanan yang disebut asam amino esensial (Scanlon and Sanders, 2007).

c. Metabolisme Lipid

Hati membentuk lipoprotein, yang merupakan molekul lipid dan protein untuk mengangkut lemak dalam darah ke jaringan lain. Hati juga mensintesis kolesterol dan mengeluarkan kelebihan kolesterol menjadi empedu dan dihilangkan dalam bentuk tinja (Scanlon and Sanders, 2007).

d. Sintesis Protein Plasma

Hati mensintesis banyak protein yang bersirkulasi dalam darah, albumin merupakan protein plasma yang berlimpah dan membantu menjaga volume darah dengan menarik cairan jaringan ke kapiler. Faktor pembekuan diproduksi oleh hati, seperti protrombin, fibrinogen, dan faktor VIII yang beredar di dalam

darah sampai dibutuhkan dalam mekanisme pembekuan kimia. Hati juga mensintesis globulin alfa dan beta yang berfungsi sebagai pembawa molekul lain seperti lemak dalam darah (Scanlon and Sanders, 2007).

e. Pembentukan Bilirubin

Hati mengandung makrofag yang dapat memfagositosis sel darah merah yang sudah tua. Bilirubin kemudian dibentuk dari bagian heme hemoglobin. Hati mengeluarkan darah bilirubin yang terbentuk di limfa dan susmsum tulang yang akan dikeluarkan dalam empedu untuk dihilangkan dalam bentuk feses (Scanlon and Sanders, 2007)

f. Fagositosis oleh Sel Kupffer

Sel kupffer berfungsi untuk memperbaiki makrofag hati (sel retikuloendotelial stellata). Selain menghancurkan sel darah merah yang sudah tua, sel-sel kupffer memfagositosis patogen atau bahan asing yang beredar melalui hati. Banyak bakteri yang berasal dari usus besar, bakteri ini berasal dari flora normal usus tetapi akan sangat berbahaya ketika berada di bagian tubuh lain. Bakteri akan masuk melalui darah dan air yang diserap oleh usus besar yang kemudian dibawa ke hati dengan cara sirkulasi portal. Sel-sel kupffer akan menghancurkan bakteri tersebut sebelum darah kembali ke jantung (Scanlon and Sanders, 2007).

g. Penyimpanan

Hati menyimpan vitamin yang larut dalam lemak seperti A, D, E, dan K dan vitamin B12 yang larut dalam air. Vitamin A dan D

dapat disimpan selama 6-12 bulan. Mineral, zat besi, dan tembaga juga disimpan di dalam hati. Zat besi diperlukan oleh protein untuk respirasi sel, dan dibutuhkan beberapa enzim untuk sintesis hemoglobin (Scanlon and Sanders, 2007).

h. Detoksifikasi

Hati mampu mensintesis enzim yang akan mendetoksifikasi zat berbahaya menjadi tidak berbahaya. Misalnya alkohol akan diubah menjadi yang merupakan dua karbon molekul (kelompok asetil) yang dapat digunakan dalam respirasi sel (Scanlon and Sanders, 2007).

II.3. Kerusakan Hati

II.3.1. Patofisiologi

Peran utama hati dalam menghilangkan obat lipofilik dan metabolisme, hati ditempatkan sebagai target utama untuk metabolit obat yang reaktif. Setelah terjadi paparan metabolit reaktif, atau dalam beberapa kasus obat induk, proses dasar selanjutnya dalam DILI (Drug Induced Liver Injury) yang merupakan biokimiawi dan kematian hepatosit disertai dengan peradangan (inflamasi) dan dalam banyak kasus, partisipasi dari sistem imun adaptif. Semua proses ini berpotensi mengurangi respon adaptif biokimia dan imunologis. Kejadian ini mengarah pada hepatoksisitas langsung atau IDILI (idiosyncratic Drug Induced Liver Injury) yang memiliki kesamaan dalam proses awal. Tetapi perbedaan mendasar yang ditentukan oleh masing-masing faktor obat dan faktor inang, terutama genetik (Chen 2018).

II.3.2. Tahapan Kerusakan Hati

Tahapan kerusakan hati terjadi karena masuknya zat-zat toksik ke dalam tubuh dan kemudian di metabolisme oleh hati, adapun tahapankerusakan hati :

a. Inflamasi (Peradangan)

Peradangan (inflamasi) merupakan tahap pertama penyakit hati. Peradangan pada umumnya. Peradangan merupakan pertahanan tubuh dalam melawan infeksi atau menyembuhkan luka. Jika inflamasi terjadi secara terus menerus akan menyebabkan jaringan parut di hati. Inflamasi pada hati sering tidak menunjukkan gejala, jika dilakukan penanganan awal maka kemungkinan besar inflamasi akan hilang dan tidak akan berlanjut ke fibrosis (*American Liver Foundation, 2019*).

b. Fibrosis

Fibrosis didefinisikan sebagai perubahan perfusi hati sehingga menimbulkan perubahan pada struktur dan mempengaruhi fungsi hati yang normal. Fibrosis akan berkembang menjadi sirosis, meskipun kecepatan perkembangannya dapat bervariasi (Dipiro *et al.* 2017).

Penyebab terjadinya fibrosis diantaranya (*American Liver Foundation, 2019*).

- Penyakit hati akibat mengkonsumsi alkohol
- Virus hepatitis, B,C, dan D
- Penyakit hati akibat penumpukan lemak
- Hepatitis autoimun
- Konsumsi obat-obatan yang dapat menyebabkan kerusakan hati

c. Sirosis

Sirosis adalah istilah untuk jaringan parut yang lebih lanjut. Ketika sirosis berkembang, semakin banyak jaringan parut yang terbentuk, yang mengakibatkan hati sulit untuk melakukan tugasnya (*American Liver Foundation, 2019*).

Sirosis merupakan stadium lanjut dari fibrosis yang disebabkan oleh perpindahan dari protal dan suplai darah arteri secara langsung ke hati melalui pembuluh darah pusat dan pertukaran antara sinusoid dan hepatosit terganggu karena banyak terdapat jaringan parut di hati. Akibat klinis dari sirosis diantaranya gangguan fungsi hepatosit, peningkatan resistensi intrahepatik hipertensi portal dan karsinoma hepatoseluler (Dipiro *et al.* 2017)

d. Gagal Hati

Gagal hati terjadi jika fungsi hati menurun sebagian atau seluruhnya. Gagal hati kronis terjadi jika gagal hati terjadi dikarenakan sirosis, maka hati telah rusak secara bertahap untuk beberapa waktu, bahkan bertahun-tahun. Sedangkan gagal hati akut terjadi secara tiba-tiba dan merupakan reaksi terhadap keracunan (overdosis obat), virus, dan penyakit hati lainnya. Jika terjadi gagal hati maka harus dilakukan transplantasi hati (*American Liver Foundation, 2019*).

II.3.3. Kerusakan Hati Karena Obat

Kerusakan hati diakibatkan oleh induksi obat atau konsumsi obat yang memiliki efek samping hepatotoksik, beberapa kerusakan hati yang disebabkan karena induksi obat diantaranya yaitu :

a. Cedera Mitokondria

Obat-obatan dapat merusak struktur mitokondria, fungsi atau sintesis DNA serta dapat mengganggu oksidasi β lipid dan produksi energi oksidatif dalam hepatosit. Pada penyakit akut yang berkepanjangan dapat menyebabkan gangguan β -oksidasi steatosis mikrovessicular. Sedangkan pada penyakit kronis dapat menyebabkan kegagalan hati hingga kematian (Dipiro *et al.* 2017).

b. Cedera Hepatoseluler

Cedera hepatoseluler ditandai dengan peningkatan yang signifikan pada serum aminotransferase dan peningkatan kadar bilirubin dan kadar alkaline fosfatase. Hy's Law mendefinisikan cedera hepatoseluler ditandai dengan peningkatan kadar ALT lebih dari 3 kali di atas batas normal, kenaikan total bilirubin 2 kali di atas batas normal, dan kenaikan yang tidak signifikan pada kadar alkaline fosfatase.

Kebanyakan cedera hepatoseluler terjadi dalam 1 tahun setelah memulai terapi obat. Cedera hepatoseluler dapat menyebabkan hepatitis fulminan dengan tingkat kelangsungan hidup 20%. Acarbose, allopurinol, fluoxetine, dan losartan merupakan obat yang dapat menyebabkan hepatoseluler (Dipiro *et al.* 2017)

c. Cedera Kolestatik

Cedera kolestatik lebih sering terjadi pada pasien usia di atas 60 tahun dan sering terjadi pada laki-laki. Pada cedera kolestatik, terjadi gangguan filamen subseluler di sekitar kanalisasi yang mencegah pergerakan empedu melalui sistem kanalis. Ketidakmampuan hati dalam mengeluarkan cairan empedu dapat menyebabkan akumulasi asam empedu dan eksresi intrahepatik.

Cedera kolestatik ditandai dengan peningkatan kadar alkalin fosfatase 3 kali diatas batas normal dan kenaikan kadar bilirubin 3 kali diatas normal (Dipiro *et al.* 2017).

d. Steatohepatitis nonalkohol (NASH)

Steatohepatitis nonalkohol (NASH), juga dikenal sebagai steatohepatitis dan steatonekrosis, yang diakibatkan oleh penumpukan asam lemak di hepatosit. Pada tahap pre akut NASH dikelanl sebagai penyakit berlemak nonalkohol (NAFLD). Obat-obat atau metabolit yang dapat menyebabkan NAFLD bekerja dengan mempengaruhi esterifikasi asam lema dan tingkat oksidasi dalam mitokondria hepatosit. Vesikel hati membengkak yang diakibatkan oleh asam lemak yang teroksidasi dan akhirnya mengganggu hepatosit homeostasis (Dipiro *et al.* 2017).

e. Fosfolipidosis

Fosfolipidosis adalah akumulasi fosfolipid tetapi bukan asam lemak. Fosfolipid biasanya membesar pada lisosom dari hepatosit amiodaron yang dikaitkan dengan reaksi ini, pasien yang diobati dengan amiodaron dapat meningkatkan resiko penyakit hati jika digunakan dalam dosis yang tinggi. Pasien juga memiliki amiodarone-to-N-desethylamiodarone yang lebih tinggi, sehingga dapat amiodaron dan metabolitmeningkatkan tingkat akumulasi senyawa induk. Amiodaron dan metabolit utamanya N-desethylamiodarone tetap berada di hati pasien yang dirawat selama 1 tahun. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan aminotransferase atau hepatomegali (Dipiro *et al.* 2017).

II.4. Obat-obat Kerusakan Hati

Acetaminophen

Asetaminophen (N-asetil-p-aminofenol) atau biasa dikenal dengan nama parasetamol merupakan salah satu obat yang digunakan sebagai analgetik dan antipiretik di dunia. Parasetamol dianggap sebagai obat yang aman untuk tujuan terapi, tetapi ketika overdosis parasetamol dapat menyebabkan nekrosis sentrilobular hati (Banerjee *et al.* 2017) Toksisitas parasetamol diakibatkan karena pembentukan metaolit ketika dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450, oleh sulfation dan glucuronidation dari kelompok parahydroxyl dan disebabkan oleh metabolit reaktif N-asetil-p-benzokuinon yang menyebabkan stress oksidatif (Freitag *et al.* 2015).

II.5. Water Kefir

II.5.1. Definisi

Water kefir adalah minuman fermentasi yang dihasilkan dengan menambahkan bibit kefir, air dan buah-buahan atau ekstrak buah. (Fels *et al.* 2018). Kefir adalah salah satu produk probiotik yang penting dan dianggap sebagai suplemen yang baik. Produk ini memiliki warna kekuningan atau putih, asam dan kental, serta mengandung sedikit alkohol (Nogay, 2019).

Water kefir adalah hasil fermentasi dari larutan gula yang berasal dari bibit kefir yang mengandung etanol, karbon dioksida, asam laktat dan asam asetat dan ragi (Laureys and De Vuyst, 2014), untuk menghasilkan molekul berupa polisakarida, polipeptida, asam organik dan berbagai senyawa lainnya. Penyajian minuman *water kefir* yang

mengandung larutan gula 8% dengan buah kering atau segar dan difermentasi pada suhu 20-25⁰ (suhu ruang) selama 2-3 hari (Alsayadi *et al.* 2013).

Mikroorganisme yang melakukan metabolisme gula pada *water kefir* diantaranya *Lactic acid bacteria (LAB)* *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus nagelii*, *Lactobacillus paracasei*; dan spesies ragi *Saccharomyces cerevisia* (Laureys *et al.* 2018).

II.5.2. Kandungan

Kefir merupakan produk fermentasi yang mengandung alkohol 0,5-1,0% dan asam laktat 0,9-1,15% (Rahman *et al.* 1992). *Water kefir* terbuat dari campuran bibit kefir, larutan sukrosa, buah-buahan segar dan kering yang berbeda-beda seperti kismis (Gulitz *et al.* 2011). *Water kefir* dengan bahan baku 4 macam jenis gulan yaitu gula pasir, gula batu, *raw sugar*, dan niratebu memiliki kisaran pH 5,91-5,98%. Sedangkan nilai total asam berkisar 0,612-1,950%. *Water kefir* memiliki keunggulan diantaranya kadar alkohol yang dihasilkan lebih rendah dan kandungan lemak yang ada sangat sedikit jumlahnya dibandingkan kefir berbahan baku susu (Sampurno, 2015).

Water kefir memiliki aktivitas diataranya antimikroba, antiedematogenik, antiinflamasi, antioksidan, dan penyembuh luka (Fiorda *et al.* 2017). Eksopolisakarida (EPS) dapat menurunkan stress oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas, meningkatkan kadar antioksidan endogen seperti glutathione peroxide (GSH-Px), dan catalase (Nogay, 2019).