



**POTENSI DELIMA (*Punica granatum*) SEBAGAI  
HEPATOPROTEKTOR TERHADAP PERBAIKAN  
HISTOPATOLOGI HEPAR PADA KEADAAN  
HEPATOTOKSISITAS IMBAS OBAT SECARA IN VIVO**

***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

**SKRIPSI**

**MARWAH WIDHAWATI**

**1710211098**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA**  
**2022**



**POTENSI DELIMA (*Punica granatum*) SEBAGAI  
HEPATOPROTEKTOR TERHADAP PERBAIKAN  
HISTOPATOLOGI HEPAR PADA KEADAAN  
HEPATOTOKSISITAS IMBAS OBAT SECARA IN VIVO**

***SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW***

**SKRIPSI**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Gelar Sarjana Kedokteran**

**MARWAH WIDHAWATI**

**1710211098**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA**

**2022**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Marwah Widhawati

NRP : 1710211098

Tanggal : 25 Januari 2022

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 25 Januari 2022

Yang Menyatakan,



Marwah Widhawati

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Marwah Widhawati  
NRP : 1710211098  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**“POTENSI DELIMA (*Punica granatum*) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR TERHADAP PERBAIKAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA KEADAAN HEPATOTOKSISITAS IMBAS OBAT SECARA *IN VIVO* : *SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW*”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada Tanggal: 25 Januari 2022

Yang Menyatakan,

A 10,000 Rupiah Indonesian postage stamp is shown. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'METRA TEMPEL', and the serial number 'SA952AJX645122262'. A handwritten signature in black ink is written over the stamp.

Marwah Widhawati

## PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh :

Nama : Marwah Widhawati  
NRP : 1710211098  
Program Studi : Pendidikan Kedokteran  
Judul Skripsi : Potensi Delima (*Punica granatum*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Perbaikan Histopatologi Hepar pada Keadaan Hepatotoksisitas Imbas Obat secara *In Vivo* : *Systematic Literature Review*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

dr. Mila Citrawati, M.Biomed

Ketua Penguji

dr. Niniek Hardini, Sp.PA

Pembimbing

Dr. dr. H. Fauziq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I  
Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Mila Citrawati, M.Biomed  
Ketua Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta  
Tanggal Ujian : 12 Januari 2022

**POTENSI DELIMA (*Punica granatum*) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR TERHADAP PERBAIKAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA KEADAAN HEPATOTOKSISITAS IMBAS OBAT SECARA IN VIVO  
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

**Marwah Widhawati**

**Abstrak**

**Latar Belakang:** Konsumsi senyawa asing (xenobiotik) dapat mengakibatkan terjadinya hepatotoksitas imbas obat (*drug-induced liver injury*, DILI). Hepatotoksitas imbas obat adalah penyebab utama gagal hati akut dan dapat berkembang menjadi cedera hepar kronis serta dapat progresif menjadi gagal hati. Tingkat ROS dan stres oksidatif yang tinggi pada DILI dapat menginduksi kematian sel serta peningkatan inflamasi. Delima (*Punica granatum*) sebagai antioksidan dan anti-inflamasi berpotensi menjadi pilihan alternatif pengobatan DILI. Tujuan penelitian ini diharapkan dapat menilai potensi delima sebagai hepatoprotektor terhadap perbaikan histopatologi hepar pada keadaan hepatotoksitas imbas obat secara *in vivo*. **Metode:** *Systematic Literature Review* dilakukan berdasarkan *the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) 2015. *Database* yang digunakan adalah PubMed dan Google Scholar yang membahas tentang delima, hepatotoksitas, dan histopatologi. **Hasil:** 2 dari 10 jurnal meneliti dan menunjukkan adanya reduksi apoptosis akibat pemberian delima. 9 dari 10 jurnal meneliti reduksi nekrosis dimana 7 di antaranya menunjukkan adanya reduksi nekrosis. Di samping itu, dari 10 jurnal yang dikaji, 8 di antaranya menunjukkan adanya reduksi infiltrasi sel inflamasi. **Kesimpulan:** Delima dengan kandungan senyawa antioksidan dan dapat berfungsi sebagai anti-inflamasi serta mampu memodulasi ekspresi protein terkait apoptosis berpotensi menjadi hepatoprotektor yang mampu memperbaiki gambaran histopatologi hepar pada keadaan hepatotoksitas imbas obat secara *in vivo* berupa reduksi apoptosis, nekrosis, dan infiltrasi sel inflamasi bila dosis dan waktu pemberian yang digunakan dengan metode yang tepat.

**Kata kunci:** Delima, obat, hepatotoksitas, hepatoprotektif, histopatologi

**POMEGRANATE (*Punica granatum*) POTENTIAL AS A  
HEPATOPROTECTOR ON LIVER HISTOPATOLOGICAL  
IMPROVEMENT TOWARDS IN VIVO DRUG INDUCED  
HEPATOTOXICITY  
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

**Marwah Widhawati**

**Abstract**

**Background:** Consumption of foreign compounds (xenobiotics) can cause drug-induced hepatotoxicity (drug-induced liver injury, DILI). Drug-induced hepatotoxicity is a major cause of acute liver failure and can develop to chronic liver injury and able to become a liver failure. High level of ROS and oxidative stress on DILI can induce cell death as well as increased inflammation. Pomegranate (*Punica granatum*) as an antioxidant and anti-inflammatory can be an alternative option for DILI treatment. The aim of this study is to assess the potential of pomegranate as a hepatoprotector to improve histopathology of the liver in the state of drug-induced hepatotoxicity *in vivo*. **Methods:** A systematic review was done according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) 2015. Database used was PubMed and Google Scholar which discusses about pomegranate, hepatotoxicity, and histopathology. **Results:** 2 out of 10 journals researched and demonstrated a reduction in apoptosis due to pomegranate administration. 9 out of 10 journals investigated the reduction of necrosis of which 7 of them showed a reduction of necrosis. In addition, of the 10 journals reviewed, 8 of them showed a reduction in inflammatory cell infiltration. **Conclusion:** Pomegranate contain antioxidant compounds and can function as anti-inflammatory as well as being able to modulate the expression of apoptosis-related proteins potential as hepatoprotector that can improve the histopathological image of the liver in the state of drug-induced hepatotoxicity *in vivo* in the form of reduction of apoptosis, necrosis, and inflammatory cell infiltration if the dose and time of administration used with the right method.

**Key words:** Pomegranate, drug, hepatotoxicity, hepatoprotective, histopathology

## KATA PENGANTAR

Puji syukur peneliti panjatkan kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya, peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Potensi Delima (*Punica granatum*) sebagai Hepatoprotektor terhadap Perbaikan Histopatologi Hepar pada Keadaan Hepatotoksisitas Imbas Obat Secara *In Vivo*”.

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta.
2. dr. Mila Citrawati, M. Biomed selaku Kepala Program Studi Kedokteran Program Sarjana dan penguji yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, pikiran, serta kesabaran dalam membimbing dan memberi dukungan kepada peneliti selama proses penyusunan skripsi.
3. Tim *Research Program* yang memberikan ilmu dalam menyusun skripsi ini.
4. dr. Niniek Hardini, Sp.PA, selaku dosen pembimbing, yang telah memberikan saya banyak arahan, bimbingan, nasihat, ilmu, saran, kritik, dan motivasi sehingga penelitian ini terselesaikan dengan baik.
5. Orang tua saya tercinta, Bapak Widodo Santoso, Ibu Dwi Endah Saptati, yang selalu memberikan saya kekuatan melalui doa, kasih sayang, cinta, dan kesabaran yang tiada hentinya serta keluarga saya yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang selalu mendukung saya dalam keadaan apapun, menguatkan, dan mendoakan saya agar saya tekun di bidang yang saya geluti.
6. Dosen-dosen serta civitas akademika Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta yang selalu sabar membantu dan mengayomi saya dalam proses pembelajaran di UPN Veteran Jakarta baik secara akademik maupun non-akademik.
7. Kepada teman-teman baik saya, Nisrina, Fashan, Debora, Hanif, Widhi, Chabil, Rizka, Hanny, Bang Atta yang siap sedia memberikan bantuan, umpan balik, dan saran dalam penyusunan skripsi ini, terima kasih atas waktu yang diberikan.
8. Rekan satu departemen Patologi Anatomi di bawah bimbingan dr Niniek Hardini, Sp.PA, Hilmi, Simon dan Adrian yang telah memberikan saya



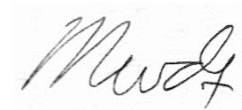
dukungan dan selalu menjadi pendengar yang baik serta pemberi saran yang baik selama proses penyusunan skripsi.

9. Struktur kelas, Angkatan 2017, SEPORA, kakak dan adik tingkat, serta sahabat dan teman-teman saya yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang tidak pernah berhenti mendoakan, mendukung, dan membantu saya melewati kehidupan perkuliahan FK ini.

Peneliti senantiasa menerima kritik dan saran yang dapat membangun peneliti agar menjadi lebih baik. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat. Semoga Tuhan senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua.

Jakarta, 7 Januari 2022

Peneliti,



Marwah Widhawati

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	iii
PENGESAHAN .....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR BAGAN.....	xiii
BAB I .....	1
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian .....	3
I.4. Manfaat Penelitian .....	4
I.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
I.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II.....	5
II.1. Delima ( <i>Punica granatum L.</i> ) .....	5
II.1.1. Klasifikasi Delima .....	5
II.1.2. Morfologi Delima .....	6
II.1.3. Fitokimia Delima .....	7
II.1.4. Manfaat Delima.....	8
II.2. Hepar .....	10
II.3. Obat Hepatotoksik.....	14
II.3.1. Klasifikasi .....	14
II.3.2. Mekanisme Hepatotoksisitas Obat.....	16
II.4. Hepatotoksisitas Imbas Obat (Drug Induced Liver Injury, DILI) .....	20
II.4.1. Definisi.....	20
II.4.2. Prevalensi .....	20
II.4.3. Faktor Presdiposisi .....	21
II.4.4. Klasifikasi .....	22
II.4.5. Gambaran Histopatologi Hepar DILI .....	24
II.4.6. Diagnosis.....	30
II.5. Kerangka Teori.....	34
II.6. Kerangka Konsep .....	35

BAB III.....	36
III.1 Desain Penelitian.....	36
III.2 Waktu Penelitian .....	36
III.3 Metode Systematic Literature Review .....	36
III.4 Strategi Pencarian Literatur.....	37
III.5 Sumber Data.....	37
III.6 Kriteria Jurnal.....	37
III.6.1 Kriteria Inklusi.....	37
III.6.2 Kriteria Eksklusi .....	37
III.7 Quality Assesment .....	38
III.8 Sintesis Data.....	39
III.9 Alur Penelitian .....	41
 BAB IV .....	 42
IV.1 Hasil Penelitian .....	42
IV.1.1 Hasil Identifikasi dan Pemilihan Literatur .....	42
IV.1.2 Hasil Penilaian Kualitas Literatur .....	44
IV.1.3 Hasil Ekstraksi Data .....	47
IV.1.4 Hasil Sintesis Data.....	64
IV.2 Pembahasan.....	69
IV.3 Keterbatasan Penelitian.....	75
 BAB V.....	 76
V.1 Kesimpulan.....	76
V.2 Saran.....	76
 DAFTAR PUSTAKA .....	 77
DATA RIWAYAT HIDUP.....	82
LAMPIRAN.....	84

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Obat Hepatotoksik yang Termasuk Kategori A.....	15
Tabel 2. Pola Histologis Umum DILI.....	24
Tabel 3. <i>Quality Assessment Form</i> .....	45
Tabel 4. Ekstraksi Data .....	47
Tabel 5. Sintesis Data.....	65

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Delima .....	5
Gambar 2. Bunga dari Tanaman Delima.....	6
Gambar 3. Buah Delima.....	7
Gambar 4. Biji Delima .....	7
Gambar 5. Ilustrasi Histologi Hepar .....	11
Gambar 6. Triad Portal dan Lobulus Hepar .....	11
Gambar 7. Lobulus Hepar Babi dan Manusia.....	12
Gambar 8. Perbandingan Lobulus Hepatik, Lobulus Portal, dan Asinus Hepatik	13
Gambar 9. Gambaran Rinci Asinus Hepatik.....	14
Gambar 10. Mekanisme Umum DILI .....	19
Gambar 11. Histopatologi Hepatitis Akut dan Kronik akibat Obat.....	25
Gambar 12. Hepatitis Autoimun akibat Nitrofurantoin .....	26
Gambar 13. Pola <i>Bland Cholestatic</i> .....	26
Gambar 14. Kolestasis Kronik .....	27
Gambar 15. Hepatitis Kolestatik akibat Amoksisilin-Klavulanat.....	27
Gambar 16. Makrofag dan Sumbatan Empedu pada Hepatitis Kolestatik.....	28
Gambar 17. Jejas Hepar Imbas Obat akibat Amiodarone .....	28
Gambar 18. Toksisitas Hepar akibat Parasetamol.....	29
Gambar 19. Hiperplasia Regeneratif Nodular akibat Agen Kemoterapi .....	29
Gambar 20. Jejas Hepar akibat Agen Pengobatan Leukemia .....	30

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori .....	34
Bagan 2. Kerangka Konsep.....	35
Bagan 3. Alur Diagram PRISMA .....	40
Bagan 4. Alur Penelitian .....	41
Bagan 5. Alur Diagram PRISMA .....	42