

THE EFFECT OF SEA GRAPES ON THE HISTOPATHOLOGICAL IMAGE OF THE BRAIN OF WHITE RATS GIVEN PARACETAMOL

Pengaruh Pemberian Anggur Laut terhadap Gambaran Histopatologi Otak Tikus Putih yang Diberikan Parasetamol

Arvantsa Raihan Rahman Putra¹, Samsuri^{2*}, Ida Ayu Pasti Apsari³, I Made Merdana²

¹Mahasiswa Sarjana Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;

²Laboratorium Fisiologi, Farmasi dan Farmakologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia 80234;

³Laboratorium Parasitologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia 80234;

*Corresponding author email: samsuri@unud.ac.id

How to cite: Putra ARR, Samsuri, Apsari IAP, Merdana IM. 2025. The effect of sea grapes on the histopathological image of the brain of white rats given paracetamol. *Bul. Vet. Udayana*. 17(3): 983-991. DOI: <https://doi.org/10.24843/bulvet.2025.v17.i03.p45>

Abstract

Paracetamol is a commonly consumed analgesic and antipyretic drug, but has the potential to cause brain toxicity if consumed excessively. Sea grapes are known to contain many bioactive compounds such as phenolics, polyphenols, flavonoids, caulerpin and chlorophyll which have the potential to protect the brain from paracetamol toxicity. This study aims to determine the effect of administering sea grapes (*Caulerpa lentillifera*) and the difference in dosage on the histopathology of the brain of white rats (*Rattus norvegicus*) given paracetamol. This study used 25 male white rats consisting of five treatments, namely treatment group P0 (negative control), P1 (paracetamol 250 mg/kg body weight (BW)), P2 (paracetamol 250 mg/kgBW with sea grapes 10 g/kgBW), P3 (paracetamol 250 mg/kgBW with sea grapes 15 g/kgBW) and P4 (paracetamol 250 mg/kgBW with sea grapes 20 g/kgBW). The treatment was given for fourteen days, and on the fifteenth day a necropsy was performed to take the brain organ to make a histopathology preparation with Hematoxylin-Eosin staining. The variables examined were congestion, edema and necrosis. Histopathological analysis revealed significant reductions in congestion and edema ($P < 0.05$) in sea grapes-treated groups (P2–P4), with the most pronounced effect at 20 g/kgBW. No necrosis was observed across all groups, which may be due to the dose of paracetamol or the duration of paracetamol administration being insufficient to cause necrosis. The results of this study indicate that sea grapes have the potential as a neuroprotective agent that protects the brain from oxidative damage due to high-dose drug consumption. Further research is needed to evaluate the effect of sea grapes on the brain of white rats given paracetamol, using higher doses of paracetamol and sea grapes, or with a longer research period.

Keywords: paracetamol, sea grapes, brain, white rat, histopathology.

Abstrak

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang umum dikonsumsi, namun berpotensi menimbulkan toksisitas pada otak jika dikonsumsi secara berlebihan. Anggur laut diketahui mengandung banyak senyawa bioaktif seperti fenolik, polifenol, flavonoid, caulerpin dan klorofil yang berpotensi melindungi otak dari toksisitas parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian anggur laut (*Caulerpa lentillifera*) dan perbedaan dosis pemberiannya terhadap gambaran histopatologi otak tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan parasetamol. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan yang terdiri atas lima perlakuan, yaitu kelompok perlakuan P0 (kontrol negatif), P1 (parasetamol 250 mg/kg berat badan (BB)), P2 (parasetamol 250 mg/kgBB dengan anggur laut 10 g/kgBB), P3 (parasetamol 250 mg/kgBB dengan anggur laut 15 g/kgBB) dan P4 (parasetamol 250 mg/kgBB dengan anggur laut 20 g/kgBB). Perlakuan diberikan selama empat belas hari, dan di hari ke lima belas dilakukan nekropsi untuk diambil organ otaknya untuk dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin. Variabel yang diperiksa adalah kongesti, edema dan nekrosis. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya pengurangan yang signifikan pada kongesti dan edema ($P < 0,05$) pada kelompok yang diberi anggur laut (P2–P4), dengan efek yang paling signifikan pada dosis pemberian 20 g/kgBB. Tidak ada nekrosis yang tampak di semua kelompok perlakuan, yang mungkin disebabkan oleh kurangnya dosis dan jangka waktu penelitian untuk menimbulkan nekrosis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa anggur laut memiliki potensi sebagai agen neuroprotektif yang melindungi otak dari kerusakan oksidatif akibat konsumsi obat dalam dosis tinggi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi pengaruh pemberian anggur laut terhadap otak tikus putih yang diberi parasetamol, dengan menggunakan dosis parasetamol dan anggur laut yang lebih tinggi, atau dengan rentang waktu penelitian yang lebih panjang.

Kata kunci: parasetamol, anggur laut, otak, tikus putih, histopatologi.

PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan obat yang paling umum digunakan sebagai analgesik (peredai nyeri) dan antipiretik (penurun demam), tersedia di pasaran secara bebas maupun dengan resep dokter (Moore & Moore, 2016). Parasetamol umumnya aman dikonsumsi dalam dosis yang dianjurkan, namun penggunaan dalam dosis berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh termasuk hati dan otak (Essawy et al., 2017). Kerusakan hati dan otak akibat toksisitas parasetamol terjadi ketika overdosis menghasilkan metabolit toksik *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) melalui metabolisme enzim sitokrom P450. Dalam dosis normal, NAPQI dinetralkan oleh glutathione (GSH). Namun, pada overdosis, cadangan GSH habis, sehingga NAPQI dapat merusak protein seluler, mengganggu fungsi mitokondria, memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), dan menyebabkan nekrosis hati. Kerusakan ini mengakibatkan peradangan dan gagal hati akut yang berdampak sistemik, termasuk neurotoksisitas, dengan gejala seperti ensefalopati hepatik dan edema otak (Ghanem et al., 2016).

Gejala neurotoksisitas yang muncul akibat parasetamol dalam dosis berlebihan disebabkan oleh adanya enzim sitokrom P450, terutama CYP2E1 yang dapat memetabolisme parasetamol di dalam otak (García-Suástegui et al., 2017). Parasetamol juga memiliki kemampuan untuk menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*, BBB), yang memungkinkan terjadinya metabolisme parasetamol menjadi NAPQI di otak dan memicu kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh pembentukan ROS pada jaringan otak (Toussaint et al., 2010). Efek kerusakan otak akibat ROS dapat diamati pada gambaran histopatologi jaringan otak, yang ditandai oleh lesi seperti edema intraseluler, kongesti, dan nekrosis neuronal (Al-Saeed et al., 2023).

Otak merupakan organ vital yang mengatur fungsi-fungsi dasar yang esensial bagi kelangsungan hidup, seperti menjaga homeostasis tubuh, mengatur rasa lapar dan haus, serta mengontrol suhu tubuh (Van Opstal et al., 2021). Jika terjadi kerusakan otak seperti edema akibat toksisitas parasetamol, fungsi-fungsi dasar otak akan terganggu dan bahkan dapat mengakibatkan kematian (Michinaga & Koyama, 2015).

Penggunaan tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan semakin diminati karena dianggap lebih aman dan memiliki efek samping yang minimal. Tanaman ini kaya akan senyawa antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas dan menjaga kesehatan tubuh. Sejak dahulu, manusia telah memanfaatkan berbagai bagian tanaman seperti daun, akar, dan kulit kayu untuk pengobatan (Yulianto, 2017).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai sumber terapeutik alami adalah anggur laut (*Caulerpa lentillifera*), sejenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia dan telah lama dikonsumsi masyarakat Indo-Pasifik, termasuk Indonesia (Stuthmann et al., 2023). Anggur laut kaya akan nutrisi, baik metabolit primer seperti serat, karbohidrat, asam lemak tak jenuh, vitamin, asam amino, dan protein, maupun metabolit sekunder berupa berbagai senyawa bioaktif yang bermanfaat bagi kesehatan. Komponen yang paling dominan dalam anggur laut adalah karbohidrat dan serat pangan, termasuk polisakarida sulfat (Syakilla et al., 2022). Penelitian oleh Tesvichian et al., (2024) mengungkapkan bahwa polisakarida sulfat dalam anggur laut memiliki aktivitas antioksidan seluler yang signifikan.

Selain itu, anggur laut juga merupakan sumber vitamin yang kaya, termasuk vitamin A, B1, B2, B3, C, dan E. Vitamin C adalah vitamin yang paling melimpah dalam anggur laut, sementara kandungan vitamin B2 (riboflavin) pada anggur laut ditemukan jauh lebih tinggi dibandingkan dengan beberapa jenis kacang-kacangan, seperti kacang arab, lentil, dan kacang kedelai (Syakilla et al., 2022). Vitamin C memiliki sifat antioksidan karena kemampuannya sebagai agen pereduksi yang kuat dan penangkal radikal bebas (Pehlivan, 2017). Sementara itu, vitamin B2 berperan penting dalam pembentukan glutathione, yang mampu menetralkan metabolit toksik NAPQI (Olfat et al., 2022). Senyawa-senyawa yang terkandung di dalam anggur laut menjadikannya sebagai salah satu bahan pangan alami yang berpotensi untuk mencegah kerusakan jaringan otak akibat penggunaan obat dalam dosis berlebihan, termasuk parasetamol.

Maka berdasarkan pendahuluan di atas, dibuatlah penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian anggur laut dan perbedaan dosisnya terhadap gambaran histopatologi, seperti edema, kongesti dan nekrosis, pada otak tikus putih yang diberikan parasetamol.

METODE PENELITIAN

Kelaikan etik hewan coba

Penggunaan tikus putih sebagai hewan coba dalam penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana dengan nomor sertifikat B/100/UN14.2.9/PT.01.04/2024.

Objek Penelitian

Objek yang digunakan dalam penelitian ini adalah adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar berjenis kelamin jantan, berumur 2 – 3 bulan dengan berat badan antara 120 – 150 g.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang tikus, tempat makan dan minum, timbangan digital, toples, mortar dan pestle, spuit 1 mL, spuit 3 mL, spuit 5 mL, sonde tikus, peralatan bedah, gelas beker, saringan, ayakan ukuran 80 mesh, pot plastik, gloves,

mikrotom, object glass, rak pewarnaan, water bath, hotplate/oven, mikroskop cahaya, anggur laut parasetamol sirup 250 mg/mL (Sanmol® Forte, PT. Sanbe Farma, Bandung, Indonesia), eter, ketamin, neutral buffered formalin 10%, larutan NaCl 0,9%, tisu, kapas, pakan 597, air minum, akuades, sekam, hematoksilin dan eosin, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90% alkohol absolut (100%), xylene, paraffin, larutan HCl, dan ammonia water 0,3%.

Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian anggur laut dengan dosis 10 g/kgBB, 15 g/kgBB dan 20 g/kgBB serta pemberian parasetamol dengan dosis 250 mg/kgBB. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi otak tikus. Variabel kontrol dari penelitian ini adalah jenis kelamin, umur, berat badan, lingkungan kandang, pakan dan minum.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dan *randomized control trial* (RCT) yang menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dan mengadopsi desain *post test only control group*. Sebelum diberi perlakuan, tikus dibiarkan hidup dan diberikan makan dan minum seperti biasa selama 7 hari sebagai masa aklimatisasi. Tikus dibagi menjadi lima kelompok secara acak dengan perlakuan yang berbeda (P0, P1, P2, P3, P4). Perlakuan P0 diberikan akuades (kontrol negatif). Perlakuan P1 diberikan parasetamol 250 mg/kgBB (kontrol positif). Perlakuan P2 diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan anggur laut 10 g/kgBB. Perlakuan P3 diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan anggur laut 15 g/kgBB. Perlakuan P4 diberikan parasetamol 250 mg/kgBB dan anggur laut 20 g/kgBB. Perlakuan diberikan selama 14 hari secara berturut-turut.

Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke 15. Tikus akan diberikan anestesi inhalasi eter dan dikorbankan untuk dilakukan nekropsi dan pengambilan sampel otak. Otak tikus lalu disimpan di dalam pot plastik yang berisi NBF 10% untuk selanjutnya dibuat preparat histopatologi. Preparat histopatologi diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x pada lima lapang pandang untuk setiap preparat. Pengamatan difokuskan pada perubahan histopatologi otak, meliputi lesi berupa edema, kongesti, dan nekrosis. Penilaian lesi dilakukan menggunakan metode skoring semi-kuantitatif untuk menunjukkan skala keparahan dengan rentang 0 – 3, skor 0 untuk tidak ada lesi, skor 1 untuk lesi ringan/fokal, skor 2 untuk lesi sedang/multifokal, dan skor 3 untuk lesi berat/difusa.

Analisis data

Data skoring hasil pengamatan dianalisis dengan uji statistika non parametrik Kruskal-Wallis, dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney jika ditemukan adanya perbedaan signifikan ($P < 0,05$) menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solutions* atau SPSS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pengamatan histopatologi sampel otak dilakukan dengan pembesaran 400x pada lima lapang pandang tiap preparat. Terdapat lesi edema dan kongesti pada setiap perlakuan kecuali kontrol negatif. Tidak ditemukan adanya lesi nekrosis pada kelima kelompok perlakuan. Hasil pengamatan histologi dapat dilihat pada Gambar 1, dan hasil analisis data dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Pembahasan

Dari hasil penelitian ini, didapatkan bahwa pemberian anggur laut dengan dosis masing-masing 10 g/kg BB, 15 g/kg BB dan 20 g/kg BB pada tikus yang diberikan parasetamol dengan dosis

250 mg/kg BB berpengaruh terhadap gambaran histopatologi otak tikus putih berupa lesi kongesti dan edema. Otak yang terpapar oleh konsumsi obat-obatan dan bahan kimia seperti parasetamol dalam dosis yang tinggi secara terus menerus akan mengalami berbagai jenis penurunan fungsi, baik secara fisiologis maupun secara histopatologi (Essawy et al., 2017).

Lesi kongesti ditemukan pada kelompok P1 (kontrol positif), P2, P3 dan P4, dengan rata-rata skoring tertinggi ditemukan pada kelompok P1 (1,64) dan skoring terendah ditemukan pada kelompok P4 (0,88). Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Essawy et al. (2017), dimana dilaporkan adanya kongesti serebral dan pelebaran pembuluh darah pada otak tikus yang diberikan parasetamol. Kongesti merupakan kondisi di mana pembuluh darah membendung akibat terjadinya peningkatan volume darah dalam pembuluh, yang ditandai dengan pembuluh darah yang tampak penuh oleh eritrosit (Hardi et al., 2011). Kongesti dapat disebabkan oleh inflamasi atau adanya kerusakan jaringan, yang dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh adanya ROS yang terbentuk akibat metabolit toksik parasetamol, yaitu NAPQI (Mudiana et al., 2023). ROS dalam jumlah yang besar dapat mengakibatkan kerusakan pada sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, yang berujung pada kerusakan vaskuler dan gangguan terhadap aliran darah (Le Thi et al., 2022).

Lesi edema ditemukan pada kelompok P1, P2, P3 dan P4, dengan dengan rata-rata skoring tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol positif P1 (1,48) dan skoring terendah ditemukan pada kelompok P4 (0,56). Hal ini sejalan dengan pernyataan dari Ghanem et al., (2016), bahwa metabolit toksik dari parasetamol yakni NAPQI menyebabkan adanya edema serebral akibat ensefalopati hepatik (HE). Edema pada otak merupakan kondisi dimana terdapat penumpukan cairan berlebih di otak, baik karena penyebab neurologis (stroke atau trauma otak) maupun non neurologis (gagal hati atau hipertensi otak). Menurut penyebabnya, edema terbagi menjadi empat yakni sitotoksik, vasogenik, interstisial dan osmotik. Dalam konteks penelitian ini, edema yang terjadi adalah edema vasogenik, dimana edema terjadi akibat rusaknya sawar darah-otak (blood-brain barrier, BBB) oleh stres oksidatif akibat NAPQI, mengakibatkan protein plasma darah dan cairan bocor ke ruang interstisial otak (Dalby et al., 2021).

Pada kelompok perlakuan yang diberi anggur laut dengan dosis 10 g/kg BB (P2), 15 g/kg BB (P3) dan 20 g/kg BB, ditemukan adanya tren penurunan tingkat lesi histopatologi pada otak seiring dengan adanya penambahan dosis pemberian anggur laut. Dibandingkan dengan kelompok perlakuan P1 (kontrol positif), anggur laut secara signifikan berpengaruh terhadap lesi kongesti pada perlakuan P3 ($P = 0,034$) dan P4 ($P = 0,008$), serta terhadap lesi edema pada perlakuan P4 ($P = 0,008$). Temuan ini menunjukkan bahwa anggur laut dapat mengurangi kerusakan jaringan otak yang disebabkan oleh pemberian parasetamol. Efek ini disebabkan oleh kandungan anggur laut yang kaya akan senyawa antioksidan yang melindungi tubuh dari kerusakan jaringan akibat stres oksidatif, seperti polisakarida sulfat, senyawa fenolik, polifenol, flavonoid, caulerpin, dan klorofil (Syakilla et al., 2022). Senyawa fenolik dan flavonoid yang terkandung di dalam anggur laut dapat bereaksi dengan ROS, sehingga kerusakan jaringan otak akibat berkurangnya stres oksidatif.

Lesi nekrosis tidak ditemukan pada setiap kelompok perlakuan. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan yang disebabkan oleh hilangnya suplai darah atau paparan zat toksik, yang ditandai dengan pembesaran sel dan kerusakan organel (Hamzah et al., 2020). Tidak terjadinya nekrosis mungkin disebabkan oleh dosis pemberian parasetamol yang belum cukup untuk menyebabkan nekrosis, atau lama pemberian parasetamol yang terlalu singkat untuk menyebabkan nekrosis. Penelitian yang dilakukan Essawy et al. (2017) melaporkan bahwa nekrosis baru muncul pada otak tikus setelah pemberian parasetamol dalam dosis 650 mg/kgBB selama 15 hari berturut-turut.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian anggur laut memberikan pengaruh yang signifikan ($P < 0,05$) terhadap gambaran histopatologi otak tikus putih yang diberikan parasetamol, khususnya dalam bentuk lesi kongesti dan edema. Temuan ini menunjukkan bahwa anggur laut memiliki potensi besar sebagai suplemen neuroprotektif yang melindungi otak dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh konsumsi obat secara berlebihan. Perbedaan dosis anggur laut juga menunjukkan pengaruh terhadap tingkat keparahan kongesti dan edema, dengan dosis 20 g/kg BB memberikan efek perlindungan yang paling signifikan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi pengaruh pemberian anggur laut terhadap otak tikus putih yang diberi parasetamol, dengan menggunakan dosis parasetamol dan anggur laut yang lebih tinggi, atau dengan rentang waktu penelitian yang lebih panjang. Hal ini bertujuan untuk menilai secara lebih mendalam efektivitas anggur laut dalam mencegah kerusakan otak akibat penggunaan obat-obatan dalam dosis tinggi dalam jangka panjang.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan Dekan FKH Universitas Udayana, Laboratorium Fisiologi, Farmasi dan Farmakologi Veteriner FKH Universitas Udayana, dan Laboratorium Patologi Veteriner FKH Universitas Udayana yang telah memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Saeed, F. A., Naz, S., Saeed, M. H., Hussain, R., Iqbal, S., Chatha, A. M. M., Ghaffar, A., & Akram, R. (2023). Oxidative Stress, Antioxidant Enzymes, Genotoxicity and Histopathological Profile in *Oreochromis niloticus* Exposed to Lufenuron. *Pakistan Veterinary Journal*, 43(1), 160–166. <https://doi.org/10.29261/pakvetj/2023.012>
- Dalby, T., Wohl, E., Dinsmore, M., Unger, Z., Chowdhury, T., & Venkatraghavan, L. (2021). Pathophysiology of Cerebral Edema-A Comprehensive Review. In *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 8(3), 163–172. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721165>
- Essawy, A., Alkhuriji, A. F., & Soffar, A. A. (2017). Paracetamol overdose induces physiological and pathological aberrations in rat brain. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(9), 185–190. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70925>
- García-Suástegui, W. A., Ramos-Chávez, L. A., Rubio-Osornio, M., Calvillo- Velasco, M., Atzin-Méndez, J. A., Guevara, J., & Silva-Adaya, D. (2017). The Role of CYP2E1 in the Drug Metabolism or Bioactivation in the Brain. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/4680732>
- Ghanem, C. I., Pérez, M. J., Manautou, J. E., & Mottino, A. D. (2016). Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. In *Pharmacological Research*, 109, 119–131. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>
- Hamzah, Jumriadi, Asa'at, M., & Fauzia. (2020). Kasus Nekrosis Kaki Udang pada Tambak Tradisional Yang Mengaplikasikan Probiotik. *Journal of Aquatropica Asia*. Universitas Bangka Belitung. 5(1), 9–15 <https://journal.ubb.ac.id/index.php/aquatropica/article/download/1817/1229>

- Hardi, E. H., Sukenda, Harris, E., & Lusiastuti, A. M. (2012). Karakteristik dan Patogenesis Streptococcus Agalactiae Tipe - β hemolitik dan Non-hemolitik pada Ikan Nila. *Jurnal Veteriner*, 152-164. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/jvet/article/view/3496>
- Le Thi, P., Tran, D. L., Hoang Thi, T. T., Lee, Y., & Park, K. D. (2022). Injectable reactive oxygen and nitrogen species-controlling hydrogels for tissue regeneration: current status and future perspectives. In *Regenerative Biomaterials*, 9. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/rb/rbac069>
- Michinaga, S., & Koyama, Y. (2015). Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. In *International Journal of Molecular Sciences* 16(5), 9949–9975. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms16059949>
- Moore, R. A., & Moore, N. (2016). Paracetamol and pain: The kiloton problem. In *European Journal of Hospital Pharmacy* 23(4), 187–188. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2016-000952>
- Mudiana, I. W., Sudisma, I. G. N., Setiasih, N. L. E., & Sudira, I. W. (2023). Gambaran Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Ekstrak Bunga Kecubung (*Datura metel* L.) Sebagai Anestesi. *Acta Veterinaria Indonesia*, 11(2), 102-108. <https://doi.org/10.29244/avi.11.2.102-108>
- Olfat, N., Ashoori, M., & Saedisomeolia, A. (2022). Riboflavin is an antioxidant: a review update. *British Journal of Nutrition*, 128(10), 1887–1895. <https://doi.org/10.1017/S0007114521005031>
- Pehlivan, F. E. (2017). Vitamin C: An Antioxidant Agent. In *Vitamin C*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69660>
- Stuthmann, L. E., Brix da Costa, B., Springer, K., & Kunzmann, A. (2023). Sea grapes (*Caulerpa lentillifera* J. Agardh, Chlorophyta) for human use: Structured review on recent research in cultivation, nutritional value, and post-harvest management. In *Journal of Applied Phycology*, 35(6), 2957–2983. Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s10811-023-03031-x>
- Syakilla, N., George, R., Chye, F. Y., Pindi, W., Mantihal, S., Wahab, N. A., dzwi, F. M., Gu, P. H., & Matanjun, P. (2022). A Review on Nutrients, Phytochemicals, and Health Benefits of Green Seaweed, *Caulerpa lentillifera*. In *Foods*, 11(18) MDPI. <https://doi.org/10.3390/foods11182832>
- Tesvichian, S., Sangtanoo, P., Srimongkol, P., Saisavoey, T., Buakeaw, A., Puthong, S., Thitprasert, S., Mekboonsonglarp, W., Liangsakul, J., Sopon, A., Prawatborisut, M., Reamtong, O., & Karnchanatat, A. (2024). Sulfated polysaccharides from *Caulerpa lentillifera*: Optimizing the process of extraction, structural characteristics, antioxidant capabilities, and anti-glycation properties. *Heliyon*, 10(2). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24444>
- Toussaint, K., Yang, X. C., Zielinski, M. A., Reigle, K. L., Sacavage, S. D., Nagar, S., & Raffa, R. B. (2010). What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? In *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(6), 617–638. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01143.x>
- van Opstal, A. M., Hafkemeijer, A., van den Berg-Huysmans, A. A., Hoeksma, M., Mulder, T. P. J., Pijl, H., Rombouts, S. A. R. B., & van der Grond, J. (2021). Brain activity and connectivity changes in response to nutritive natural sugars, non-nutritive natural sugar

replacements and artificial sweeteners. *Nutritional Neuroscience*, 24(5), 395–405.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1639306>

Yulianto, S. (2017). *Penggunaan Tanaman Herbal untuk Kesehatan*. Jurusan Jamu Politeknik Kesehatan Surakarta, Kementerian Kesehatan.

Tabel

Tabel 1. Hasil Uji Kruskal-Wallis untuk Lesi Kongesti, Edema dan Nekrosis

	Kongesti	Edema	Nekrosis
Kruskal-Wallis H	19,482	18,032	0,000
df	4	4	4
Asymp. Sig.	0,001*	0,001*	1,000

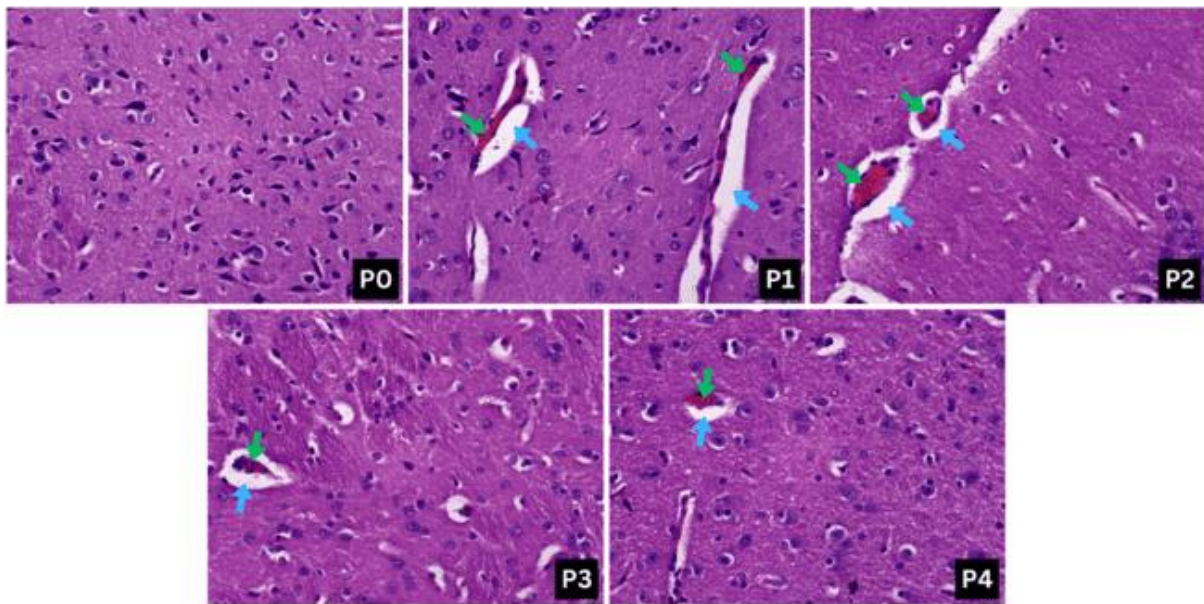
Keterangan: * ditemukan adanya perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$)

Tabel 2. Hasil Uji Mann-Whitney untuk Lesi Kongesti, Edema dan Nekrosis

Perlakuan	Analisis <i>Mann-Whitney</i> dari rerata skor tiap lesi histopatologi $\pm$ standar deviasi		
	Kongesti	Edema	Nekrosis
P0 (kontrol negatif)	0,00 ^a	0,00 ^a	0,00 ^a
P1 (kontrol positif, parasetamol 250mg/kg BB)	1,64 $\pm$ 0,2608 ^b	1,48 $\pm$ 0,3899 ^b	0,00 ^a
P2 (parasetamol 250mg/kg BB + anggur laut 10g/kg BB)	1,40 $\pm$ 0,3162 ^b	1,12 $\pm$ 0,2280 ^b	0,00 ^a
P3 (parasetamol 250mg/kg BB + anggur laut 15g/kg BB)	1,20 $\pm$ 0,2449 ^{bc}	0,84 $\pm$ 0,5367 ^b	0,00 ^a
P4 (parasetamol 250mg/kg BB + anggur laut 20g/kg BB)	0,88 $\pm$ 0,1789 ^c	0,56 $\pm$ 0,2608 ^c	0,00 ^a

Keterangan*abc = huruf superskrip yang sama pada kolom menunjukkan perbedaan tidak signifikan ($P > 0,05$), sedangkan yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan ($P < 0,05$)

Gambar



Gambar 1. Histopatologi otak tikus putih (400x, HE). Panah hijau = kongesti, Panah biru = edema.