

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Ceplukan (*Physalis angulata L.*) Terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley* yang Diinduksi Isoniazid (INH)

Fiana DN¹, Muhartono¹

¹Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati. Hepatotoksin dapat menyebabkan kerusakan hati akut, sub kronik, dan kronik. Salah satu obat yang dapat menyebabkan masalah pada hati adalah isoniazid. Akan tetapi, efek samping yang ditimbulkan dari obat isoniazid cukup banyak seperti gangguan gambaran histopatologis dari hepar tikus. Tanaman ceplukan (*Physalis angulata L.*) mengandung zat kimia yaitu flavonoid yang dapat mengobati gangguan fungsi hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata L.*) terhadap gambaran histopatologis hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid (INH). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 10-16 minggu selama 16 hari. Hasil penelitian menunjukkan ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata L.*) terhadap gambaran histopatologis tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid. Daun ceplukan (*Physalis angulata L.*) mengandung kelompok senyawa flavonoid yang menunjukkan aktivitas antioksidatif melalui pengikatan radikal bebas sehingga kerusakan hati yang disebabkan isoniazid dapat diatasi. [JuKe Unila 2013;3(2): 25-32].

Kata kunci: daun ceplukan, hepatotoksik, isoniazid

Pendahuluan

Efek toksik obat-obatan sering terlihat dalam hepar, dikarenakan hepar berperan sentral dalam memetabolisme semua obat dan bahan-bahan asing yang masuk tubuh. Hepar akan mengubah struktur obat yang lipofilik menjadi hidrofilik sehingga mudah dikeluarkan dari tubuh melalui urin atau empedu. (Setyawati A, 2007). Ekskresi melalui empedu memungkinkan terjadinya penumpukan xenobiotik di hepar sehingga menimbulkan efek hepatotoksik. (Donatus IO, 2001).

Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati. (Robins SL, Kumar V, 1995). Salah satu obat yang dapat menyebabkan masalah pada hati adalah isoniazid. (Katzung, 2008).

Pengobatan tradisional di Indonesia telah berlangsung sejak dahulu dan obat

tradisional telah digunakan meluas secara turun-temurun. Umumnya obat tradisional digunakan untuk untuk memelihara kesehatan, mencegah penyakit, mengobati penyakit, maupun memulihkan kesehatan. Berasal dari tanaman pertanian, tanaman ceplukan (*Physalis angulata L.*) merupakan salah satu tanaman familia solanaceae yang banyak tumbuh di Jawa. Kandungan kimia dari daun ceplukan (*Physalis angulata L.*) umumnya adalah glikosida flavonoid (Sudarsono dkk., 2002). Flavonoid dapat digunakan sebagai pelindung mukosa lambung, antioksidan, dan mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1995).

Berdasarkan hal diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata L.*) yang diindikasikan memiliki efek anti inflamasi terhadap gambaran

histopatologis hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi obat TB Isoniazid yang bersifat hepatotoksik.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode acak terkontrol. Menggunakan 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague dawley berumur 10-16 minggu yang dipilih secara random yang dibagi menjadi 5 kelompok. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Waktu penelitian selama 3 bulan.

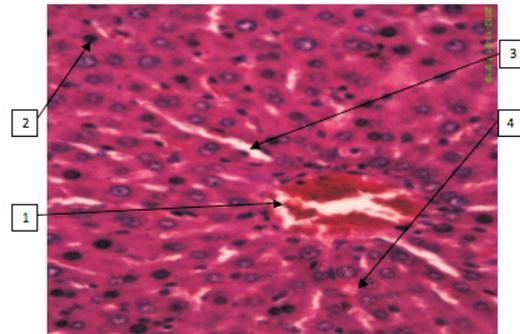
Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 10-16 minggu yang diperoleh dari laboratorium Balai Penelitian Veteriner (BALITVET) Bogor. Sampel penelitian sebanyak 25 ekor yang dipilih secara acak yang dibagi dalam 5 kelompok.

Kriteria inklusi adalah tikus putih yang sehat, memiliki berat badan antara 200-250 gram, jenis kelamin jantan dan berusia sekitar \pm 10-16 minggu (dewasa). Sedangkan kriteria ekslusinya adalah tikus putih yang sakit (penampakan rambut kusam, rontok atau botak dan aktivitas kurang atau tidak aktif, keluarnya eksudat yang tidak normal dari mata, mulut, anus, genital) dan terdapat penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.

Hasil

Kelompok I

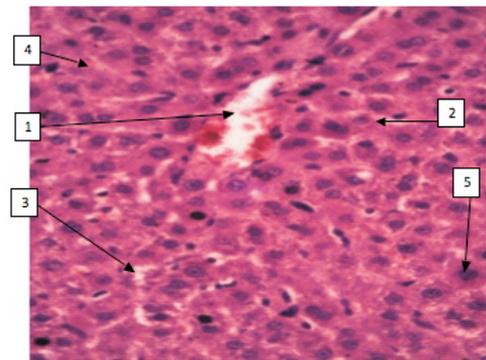
Pada kelompok kontrol normal baik [Gambar 1] terlihat hepatosit tersusun radier, yaitu dari perifer lobulus ke vena sentralis sebagai pusatnya. Bentuk vena sentralis tampak normal. Sinusoid tampak normal dengan pola radier ke pusat lobulus membentuk vena sentralis dan tidak tampak hipertrofi hepatoselular pada hepatosit.



Gambar 1. Histopatologi hepar tikus kelompok kontrol normal; Pewarnaan HE; Ket.: 1. v. Sentralis; 2. hepatosit; 3. sinusoid; 4. eritrosit. Pembesaran 400x: ekstrak daun ceplukan

Kelompok II

Pada kelompok kontrol negatif [Gambar 2] terlihat hepatosit tersusun tidak beraturan, bentuk sinusoid tidak jelas. Bentuk vena sentralis berubah karena dindingnya tidak utuh. Pada gambaran mikroskopis dengan pembesaran 400x ini, terlihat hepatosit mengalami hipertrofi hepatoselular. Keadaan ini ditemukan hampir di seluruh 5 lapangan pandang

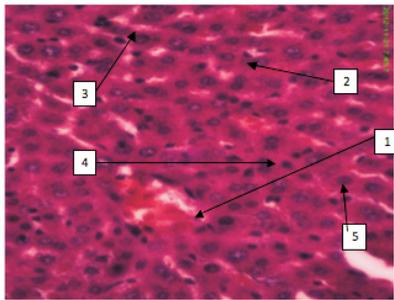


Gambar 2. Histopatologi hepar tikus kelompok kontrol negatif; Pewarnaan HE; Ket.: 1. v. Sentralis; 2. hepatosit; 3. sinusoid; 4. eritrosit; 5. hipertrofi hepatoselular. Pembesaran 400x: ekstrak daun ceplukan.

Kelompok III

Pada perlakuan dengan ekstrak daun ceplukan dengan dosis 7,56 mg/100gBB

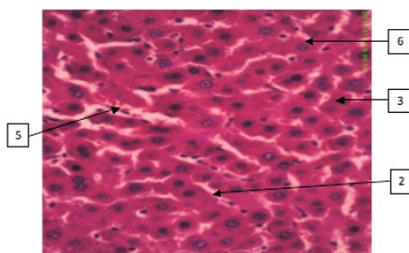
[Gambar 3] terlihat hepatosit tersusun tidak membentuk pola radier sempurna serta hepatosit terlihat mengalami hipertrofi, batas antar hepatosit dan bentuk sinusoid terlihat. Namun bentuk vena sentralis tampak berubah karena dindingnya tidak utuh. Keadaan ini ditemukan hampir di seluruh 5 lapangan pandang.



Gambar 3. Histopatologi hepar tikus kelompok kontrol negatif; Pewarnaan HE; Ket.: 1. v. Sentralis; 2. hepatosit; 3. sinusoid; 4. eritrosit; 5. Hipertrofi hepatoselular; Pembesaran 400x: ekstrak daun ceplukan

Kelompok IV

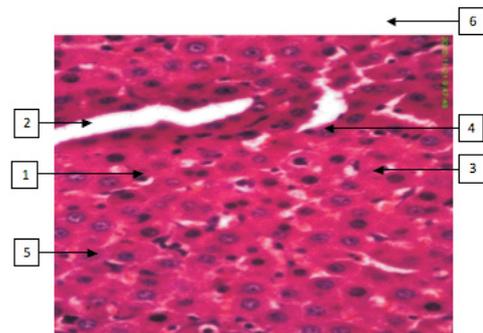
Pada perlakuan dengan ekstrak daun ceplukan dengan dosis 15,12 mg/100gBB [Gambar 4] terlihat hepatosit normal dan hepatosit yang mengalami hipertrofi hepatoselular. Batas antar hepatosit dan bentuk sinusoid jelas terlihat. Keadaan ini ditemukan hampir di seluruh 5 lapangan pandang.



Gambar 4. Histopatologi hepar tikus kelompok kontrol negatif; Pewarnaan HE; Ket.: 1. v. sentralis; 2. hepatosit; 3. sinusoid; 4. eritrosit; 5. Hipertrofi Hepatoselular. Pembesaran 400x: ekstrak daun ceplukan.

Kelompok V

Pada perlakuan dengan ekstrak daun ceplukan dengan dosis 30,24 mg/100gBB [Gambar 5] terlihat hepatosit tersusun beraturan membentuk pola radier serta hepatosit terlihat ada yang berukuran normal dan ada yang mengalami hipertrofi hepatoselular. Batas antar hepatosit dan bentuk sinusoid jelas terlihat. Keadaan ini ditemukan hampir di seluruh 5 lapangan pandang.



Gambar 5. Histopatologi hepar tikus kelompok kontrol negatif; Pewarnaan HE; Ket.: 1. v. sentralis; 2. hepatosit; 3. sinusoid; 4. eritrosit; 5. hipertrofi hepatoselular; Pembesaran 400x: ekstrak daun ceplukan.

Analisis gambaran histopatologi hepar tikus yang diberi ekstrak daun ceplukan berupa persentase rata-rata skor hipertrofi hepatoselular pada setiap kelompok tampak pada Tabel 1.

Dari hasil analisis mikroskopis gambaran kerusakan hepatosit tikus, didapatkan hasil rata-rata hepatosit yang mengalami hipertrofi hepatoselular dari 5 lapangan pandang kelompok uji dengan ekstrak daun ceplukan pada kelompok kontrol normal K1 yaitu sebesar 0%, kelompok kontrol negatif yaitu sebesar 100%, kelompok perlakuan K3 dengan dosis sebesar 7,56 mg/100gBB yaitu sebesar 95%, kelompok perlakuan K4 dengan dosis sebesar 15,12 mg/100gBB yaitu sebesar 45%, kelompok perlakuan K5 dengan dosis sebesar 30,24 mg/100g BB yaitu sebesar 32%.

Tabel 1. Persentase rata-rata skor hipertrofi hepatoselular hepar tikus yang diberi ekstrak daun ceplukan.

	Kelompok	Skor					Total Skor	Rata-rata (%)
		Lp1	Lp2	Lp3	Lp4	Lp5		
K1	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
K2	1	4	4	4	4	4	20	100
	2	4	4	4	4	4	20	100
	3	4	4	4	4	4	20	100
	4	4	4	4	4	4	20	100
	5	4	4	4	4	4	20	100
K3	1	3	4	4	4	4	19	95
	2	4	4	4	4	4	20	100
	3	4	3	4	4	3	18	90
	4	4	4	4	4	4	20	100
	5	4	3	4	3	4	18	90
K4	1	2	2	2	2	2	10	50
	2	2	2	2	2	2	10	50
	3	2	1	1	2	2	8	40
	4	2	1	1	2	2	8	40
	5	2	2	2	1	2	9	45
K5	1	2	1	1	1	2	7	35
	2	1	1	1	2	2	7	35
	3	1	1	1	2	1	6	30
	4	2	2	2	1	1	8	40
	5	1	1	1	1	1	4	20

Keterangan : K (1-5) = Kelompok tikus ; LP (1-5) = Lapangan pandang ; * = Total skor/20 x 100%

Tabel 2. Hasil rata-rata gambaran mikroskopis hipertrofi hepatoselular pada kelompok uji ekstrak daun ceplukan

Kelompok Uji	Rata-rata Gambaran Bengkak Keruh (X ± SD)
K1	0% ± 0
K2	100% ± 0
K3	95% ± 5,000
K4	45% ± 5,00
K5	32% ± 7,58

Dari hasil persentase rata-rata skor hepatosit yang mengalami hipertrofi hepatoselular pada hepar tikus kemudian dianalisis kenormalan distribusi data dengan menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk pada masing-masing pemberian ekstrak. Hasil dari analisis Shapiro-Wilk tampak pada Tabel 3.

Berikut ini analisis hasil uji statistik gambaran histopatologi hipertrofi hepatoselular pada hepar tikus dengan pemberian ekstrak daun ceplukan.

Tabel 3. Analisis Shapiro-Wilk gambaran hipertrofi hepatoselular pada ekstrak daun ceplukan

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	Df	Sig.
Skor	.844	25	.001

Tabel 3 tersebut menunjukkan bahwa nilai sig. untuk statistik uji Shapiro-Wilk sebesar 0,001. Uji statistik tersebut memiliki nilai $p < \alpha$ (0,05) yang berarti mengarah pada keputusan tolak H_0 sehingga dapat disimpulkan bahwa data tersebut tidak berdistribusi normal. Oleh karena data yang digunakan tidak berdistribusi normal maka dalam pengujian hipotesis berikutnya digunakan statistik non-parametrik (Kruskal Wallis).

Hasil dari uji statistik non-parametrik Kruskal Wallis didapatkan nilai asymp.sig. (p) sebesar 0,000 yang nilainya lebih kecil dari α (0,05) atau $p < 0,05$, sehingga

keputusannya adalah menolak H_0 serta kesimpulannya adalah terdapat perbedaan kerusakan gambaran histopatologis hepar yang signifikan antar kelompok. Kemudian, untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda secara bermakna dilakukan uji Mann Whitney. Hasil analisis uji Mann Whitney tampak pada Tabel 4

Tabel 4. Analisa uji Mann Whitney gambaran hipertrofi hepatoselular antar kelompok uji dengan pemberian ekstrak daun ceplukan

Kelompok Uji		P
K2	K3	0.053
	K4	0.005
	K5	0.005
K3	K4	0.008
	K5	0.008
K4	K5	0.014

Berdasarkan hasil uji Mann Whitney di atas dapat diketahui bahwa kelompok 2 dan 4, kelompok 2 dan 5, kelompok 3 dan 4, kelompok 3 dan 5 serta kelompok 4 dan 5 memiliki nilai sig. yang besarnya kurang dari α atau $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa kelima kelompok tersebut berbeda secara signifikan.

Pembahasan

Berdasarkan hasil mikroskopis gambaran histopatologi hepar tikus didapatkan bahwa pada kelompok kontrol positif (KI) memiliki persentase rata-rata skor hipertrofi hepatoselular terendah, yaitu sebesar 0% dimana kelompok ini memiliki

perbedaan gambaran mikroskopis secara signifikan dengan kelompok lainnya. Hal ini dikarenakan kelompok kontrol hanya diberikan aquadest yang bukan zat oksidan sehingga gambaran hepatositnya normal. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Larasati (2011) dan Reddy dkk. (2010) yang menunjukkan kelompok kontrol tanpa diberikan induktor perusak hepatosit memperlihatkan gambaran hepatosit yang normal.

Kelompok kontrol negatif (KII) yang diinduksi INH 300 mg/kgBB selama 8 hari menunjukkan kerusakan hepatosit. Kerusakan yang dimaksud adalah hipertrofi hepatoselular dan tanda-tanda inflamasi ringan. Hepatosit yang terkena jejas toksik akut (INH) dapat menyebabkan gagalnya mekanisme regulasi pompa ion natrium-kalium intrasel sehingga penambahan volume sitoplasma dan menyebabkan hipertrofi. Pembentukan gelembung sitoplasma namun masih ada perlekatan intrasel. (Robbins dkk., 2007).

Pada kelompok II pada perlakuan dengan ekstrak daun ceplukan memiliki perbedaan gambaran histopatologi yang signifikan dengan kelompok I, IV dan V. Hal ini dapat terjadi karena pada dosis kelompok IV dan V zat aktif antioksidannya bekerja efektif untuk mencegah kerusakan hepatosit sedangkan dengan kelompok II dan III tidak memiliki perbedaan gambaran histopatologi yang signifikan, hal ini dapat terjadi dikarenakan dosis yang diberikan belum bekerja secara efektif.

Pada kelompok III yang merupakan kelompok perlakuan dengan dosis 7,56 mg/100gBB menunjukkan gambaran histopatologi hepatosit yang mengalami hipertrofi hepatoselular yaitu dengan nilai 95% atau ditemukan perbaikan gambaran histopatologi sebesar 5% saja dan dengan uji Mann-Whitney memberikan hasil yang tidak signifikan dengan kelompok II.

Pada kelompok IV yang merupakan kelompok perlakuan dengan pemberian

ekstrak daun ceplukan dengan dosis 15,12 mg/100gBB, memiliki kemampuan menurunkan persentase hipertrofi hepatoselular menjadi 45% atau ditemukan perbaikan gambaran histopatologinya sebesar 55%.

Pada kelompok V yang merupakan kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak daun ceplukan dengan dosis 30,24 mg/100gBB, memiliki kemampuan menurunkan persentase hipertrofi hepatoselular menjadi 32% atau ditemukan perbaikan gambaran histopatologinya sebesar 68%. Kelompok V inilah yang menunjukkan perbedaan yang signifikan dari kelompok-kelompok yang lain.

Hal ini dapat terjadi dikarenakan ketiga kelompok tersebut yang diberi ekstrak daun ceplukan menggunakan dosis yang bervariasi sehingga menghasilkan efek yang bervariasi juga. Berdasarkan analisis dengan uji *Kruskal Wallis* pada pemberian ekstrak daun ceplukan disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian perlakuan terhadap gambaran histopatologi hepar tikus jantan secara signifikan ($p < 0,05$). Ekstrak daun ceplukan diduga dalam dosis tertentu dapat mencegah kerusakan hepatosit dengan mekanisme antioksidan yang dikandung dalam kedua tumbuhan tersebut.

Adapun kandungan utama daun ceplukan yang merupakan antioksidan adalah flavonoid. Menurut Jovanovic dan Simic (2000), mekanisme kerja antioksidan flavonoid meliputi: (1) penangkapan radikal bebas dan spesies oksigen reaktif, (2) melakukan pengelatan ion logam metal terutama Fe yang terlibat dalam produksi radikal bebas, (3) menghambat enzim pembangkit radikal bebas.

Sejalan dengan pernyataan Wijoyo (2003) yang menyatakan bahwa mekanisme reaksi penangkapan radikal bebas akan membentuk metabolit yang stabil, baik senyawa radikal bebas yang diberi atom hidrogen maupun senyawa flavonoid itu sendiri (Gordon, 1993).

Bila dihubungkan antara gambaran histopatologis hepar dengan mekanisme kerja antioksidan secara molekuler, maka didapat hubungan bahwa mekanisme penghambatan radikal bebas pada proses peroksidasi lipid yang terjadi diluar membran sel telah berhasil mempertahankan keutuhan membran hepatosit sehingga tidak terjadi kerusakan, mencegah pembentukan vakuola intrasel, mencegah pembentukan hepatosit yang mengalami hipertrofi hepatoselular. Sebaliknya pada kelompok kontrol patologis yang tidak diberikan baik ekstrak daun ceplukan, memperlihatkan gambaran kerusakan hepatosit berupa hipertrofi hepatoselular. Peroksidasi lipid sering dimulai pada kandungan lemak yang terdapat pada membran sel. Hal itu dikarenakan kandungan lemak pada membran sel bersifat tidak jenuh sehingga menjadikan lipid membran lebih sering terikat oleh radikal bebas dan membentuk peroksidasi lipid (Robbins dkk., 2007).

Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa pada perbandingan antar kelompok yang sama pada ekstrak daun ceplukan terdapat kenaikan perbaikan gambaran histopatologis hepar tikus pada kelompok IV ekstrak daun ceplukan dengan dosis 15,12 mg/100gBB. Hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun ceplukan baru memiliki efek antioksidan pada dosis 15,12 mg/100gBB. Dan paling efektif pada pada kelompok V ekstrak daun ceplukan dengan dosis 30,24 mg/100gBB. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penggunaan ekstrak daun ceplukan menunjukkan hasil yang efektif pada dosis 30,24 mg/100gBB.

Penelitian ini juga menunjukkan hasil bahwa pada pemberian ekstrak daun ceplukan dosis 7,56 mg/100gBB tidak terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok II. Hal ini dapat terjadi karena pengaruh dosis ekstrak daun ceplukan yang belum efektif.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata L.*) terhadap gambaran mikroskopis hepar (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi INH

Daftar Pustaka

- Donatus IO. 2001. Toksikologi dasar. Yogyakarta: Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada; 100-2.
- Gordon MH. 1993. The mechanism of antioxidants action in vitro. Applied Science. New York.
- Jovanovic SV, Simic, MG. 2000. Reactive Oxygen Species: From Radiation to Molecular Biology. Annals of The New York Academy of Sciences. 326-334.
- Katzung. 2008. Basic Clinical Pharmacology Edisi 9. Mc. Garw Hill. 635-640.
- Larasati ND. 2011. Efek protektif madu terhadap kerusakan hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Dewasa Galur Sprague Dawley yang Diinduksi oleh Etanol. (Skripsi). Unversitas Lampung.
- Reddy VD, Padmavathi P, Gopi S, Paramahamsa M, Varadacharyulu NCh. 2010. Prospective effect of emblica officinalis againts Alcohol-induced hepatic injury by Ameliorating Oxidative Stress in Rats. Ind J Clin Biochem. 25 (4): 419-424.
- Robins SL, Kumar V. 1995. Buku ajar patologi I. 4th ed. Jakarta: EGC. 318.
- Robbins SL, Kumar V. 2007. Buku Ajar Patologi II 7th ed. EGC. Jakarta. 318 hlm.
- Sudarsono D. Gunawan S. Wahyono IA. Donatus, Purnomo. 2002. Tumbuhan Obat II. Yogyakarta: Pusat Studi Obat Tradisional UGM.

Smeetiawati A, Suyatna FD, Gan S. Pengantar farmakologi. In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth. 2007. Farmakologi dan terapi. ^{5th} ed. Jakarta: Departen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1-11.

Wijoyo, Y. 2003. Intaraksi Sari Wortel (*Daucus carota*)-Parasetamol: Kajian Terhadap Hepatotoksik dan Kinerja Toksikokinetika Parasetamol pada Tikus. Tesis. Program Pascasarjana Universitas Gajah Mada. Yogyakarta.