

**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK DAUN SIRIH HIJAU
(*Piper betle* Linn.) TERHADAP KERUSAKAN HATI
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Sri Oktavia¹⁾, Ifora²⁾, Suhatri²⁾, Marni Susanti¹⁾

¹⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang

²⁾Universitas Andalas Padang

sri.oktavia889@gmail.com

ABSTRAK

Secara empiris, daun sirih hijau banyak digunakan sebagai obat hepatitis, bronkhitis, dan antiseptik. Zat-zat yang terkandung didalamnya mampu mengatasi peradangan. Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas hepatoprotektor dari daun sirih hijau terhadap kerusakan hati yang diinduksi dengan parasetamol pada mencit putih jantan. Parameter yang diamati yaitu aktivitas SGPT dan SGOT. Hewan percobaan dibagi dalam 5 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif (parasetamol 500 mg/KgBB), kelompok dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kg BB. Pemeriksaan kadar SGOT, SGPT pada hari ke 3, 7, 15 dan pemeriksaan histopatologi hati untuk melihat gambaran kerusakan hati. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan aktivitas SGOT dan SGPT. Penurunan tertinggi aktivitas SGOT dan SGPT diperlihatkan pada dosis 200 mg/kgBB pada pemeriksaan hari ke-15 sebesar 13,57 U/L dan 14,15 U/L. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan perbaikan kerusakan jaringan hati yang terlihat dari penurunan nekrosis sentrolobular. Dapat disimpulkan bahwa ekstrakdaun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) memiliki aktivitas hepatoprotektor.

Kata kunci : Hepatoprotektor, *Piper betle* Linn., SGOT, SGPT, Histopatologi

ABSTRACT

Empirically, *Piper betle* Linn. are widely used as hepatitis and bronchitis drugs and as an antiseptic. The substances contained can overcome inflammation. This study aims to see hepatoprotective activity of *Piper betle* Linn. against liver destruction induced by paracetamol in male white mice. Parameters observed were ALT and AST level. The experimental animals were divided into 5 groups i.e negative control group, the positive control (paracetamol 500 mg / KgBW), the dose of extract 50 mg/kgBW, 100 mg/kgBW and 200 mg / kg BW). The level of ALT and AST were determined on days 3, 7, 15 and liver histopathology examination was done to show the liver destruction. The results showed the reduction on AST and ALT level. The highest reduction of AST and ALT level was shown by dosage 200 mg / kgBW at 15th day examination with amount 13.57 U / L and 14.15 U / L. Histopathologic examination showed repairment of liver tissue wich can be seen from the reduction of centrolobular necrosis. It can be concluded that *Piper betle* Linn. extract has a hepatoprotector activity.

Keywords : Hepatoprotector, *Piper betle* Linn., SGOT, SGPT, Histopathology

PENDAHULUAN

Prevalensi kerusakan hati di dunia menunjukkan jumlah yang serius untuk diwaspadai (Poli & Parola, 1997). Kerusakan hati dapat disebabkan oleh infeksi maupun aktifitas senyawa kimia yang masuk ke dalam tubuh dengan berbagai macam mekanisme. Salah satu bentuk proteksi kerusakan hati adalah melalui konsumsi antioksidan yang banyak terkandung dalam bahan alam.

Meskipun mekanisme proteksi sel sangatlah kompleks, tetapi asupan antioksidan disarankan dalam pencegahan dan pengobatan degenerasi sel hati yang disebabkan oleh reaksi oksidasi (Lieber, 1997).

Faktor - faktor yang dapat menimbulkan gangguan fungsi hati antara lain adalah penyakit autoimun primer (hepatitis lupoid), infeksi virus, akibat obat. Gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh obat dikenal dengan hepatitis toksik (Wenas, 1996). Contoh salah satu obat yang dapat

menimbulkan hepatitis toksik ialah parasetamol (Soemarto, 1996).

Pemakaian parasetamol dosis besar, 6-12 gram dapat menimbulkan kerusakan hati (hepatitis) akut dengan ensefalopati. pada pemakain lama dapat terjadi hepatitis menahun (Soemarto, 1996). Hal itu dikarenakan pembentukan metabolik reaktif toksik (N-asetil-p-benzoquinon) dan radikal bebas melalui proses biotransformasi oleh enzim sitokrom P450 dengan bantuan isoenzim CYP2E1. Metabolit reaktif toksik dan radikal bebas dapat mengganggu integritas membran sel dan terjadi kerusakan hati (Podolsky & Isselbacher, 2002). kerusakan hati dapat dilihat dari meningkatnya aktivitas transaminase serum yaitu SGOT (*Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase*), SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*), Bilirubin, GGT (γ -*Glutamil Transpeptidase*), alkaline fosfatase dan protein (Ganong, 1998).

Daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) dalam tradisi budaya Indonesia sudah tak asing lagi. Daun sirih sebagai bahan utama dari kebiasaan yang disebut menyirih, biasanya dimakan dengan cara mengunyah bersama gambir, buah pinang dan kapur (Herniati *et al*, 2012). Daun sirih hijau mengandung minyak atsiri yang berisikan senyawa kimia seperti fenol serta senyawa turunannya, asam nikotinat, riboflavin, tiamin, vitamin C, gula, dan tannin. Daun sirih memiliki rasa dan aroma khas yaitu rasa pedas dan bau yang tajam. Rasa dan aroma ini disebabkan dari kavikol dan bethalphenol dalam minyak atsiri yang terkandung didalam daun sirih.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat aktivitas hepatoprotektor dari tanaman sirih hijau terhadap kerusakan hati yang diinduksi dengan parasetamol pada mencit putih jantan. Bagian tanaman yang digunakan yaitu daun. Secara empiris, daun sirih hijau banyak digunakan sebagai obat hepatitis, bronkhitis, antiseptik dan juga bisa untuk penyembuhan kulit yang bengkak atau gatal-gatal pada kulit. Zat-zat yang terkandung didaunnya pun juga bisa mampu untuk mengatasi peradangan. Hal ini menjadi perhatian peneliti untuk meneliti lebih lanjut aktivitas hepatoprotektor dari daun sirih hijau ini terhadap kerusakan hati yang diinduksi parasetamol dengan parameter

yang diamati kadar SGOT dan SGPT dalam serum darah hewan uji.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat

Penelitian ini telah dilaksanakan selama lebih kurang 8 (delapan) bulan pada bulan Maret-Oktober 2017 di Laboratorium Farmakologi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang dan Balai Veteriner Bukittinggi, Sumatera Barat.

Alat dan Bahan

Alat

Botol maserasi, *rotary evaporator* (Ika[®]), timbangan analitik (Precisa[®]), timbangan hewan (Ohaus[®]), fotometer klinikal (Microlab 300[®]), sentrifus (DKC 1008T[®]), pipet tetes, gelas ukur (Iwaki[®]), pipa kapiler, tabung reaksi (Iwaki[®]), lumpang, stamper, kaca arloji, gunting, kapas, vial.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) segar, parasetamol (PT. Indofarma), alkohol 70% (PT. Brataco), paraffin liquidum (PT. Brataco), plat KLT *Silica* gel GF₂₅₄ (Merck), *Natrium carboxy methyl cellulose* (Na-CMC) (PT. Brataco), air suling, dan reagen SGOT dan SGPT (Dyasis[®]).

Cara Kerja

Pembuatan Ekstrak

Ekstrak dibuat dengan menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% selama 3 hari.

Pemeriksaan Skrining Fitokimia

Uji skrining fitokimia yang dilakukan meliputi pemeriksaan alkaloid, terpenoid, steroid, flavonoid dan saponin.

Karakterisasi Ekstrak

Karakterisasi ekstrak meliputi karakterisasi non spesifik yaitu pemeriksaan kadar susut pengeringan dan kadar abu, sedangkan karakterisasi spesifik ekstrak yaitu

pemeriksaan organoleptik meliputi bentuk, bau, warna dan rasa.

Penyiapan Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan yang sehat berumur 2-3 bulan dengan berat badan 25-35 gram sebanyak 45 ekor. Hewan diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan. Hewan dinyatakan sehat apabila selisih berat sebelum dan sesudah di adaptasikan tidak lebih dari 10% dan secara visual menunjukkan perilaku normal.

Perencanaan Dosis dan Pembuatan Sediaan Uji

Dosis sediaan uji diberikan pada hewan percobaan adalah 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB yang diberikan secara oral. Sediaan uji dibuat dengan cara pembuatan suspensi ekstrak dalam Na.CMC 0,5%.

Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji yang telah diaklimatisasi dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dosis ekstrak 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Hewan diinduksi menggunakan parasetamol 500mg/kg BB. Pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT dilakukan pada hari ke 3, 7 dan 15. Setelah itu, hewan dikorbankan untuk diambil organ hati dan dilakukan pembuatan preparat organ untuk pemeriksaan gambaran histopatologi hati hewan uji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari proses ekstraksi didapatkan ekstrak kental daun sirih hijau sebanyak 28,165 gram sehingga rendemen yang diperoleh sebesar 7,41%. Uji skrining fitokimia dilakukan untuk mendapatkan informasi mengenai golongan kandungan kimia daun sirih hijau sebagai parameter mutu ekstrak dalam kaitannya dengan efek farmakologisnya. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa daun sirih hijau

mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid dan steroid.

Ekstrak yang didapatkan dilakukan karakterisasi. Karakterisasi yang dilakukan meliputi karakterisasi spesifik dan non spesifik. Karakterisasi non spesifik yang dilakukan yaitu penetapan susut pengeringan dan kadar abu. Tujuan dilakukan penetapan susut pengeringan ekstrak adalah untuk memberikan batasan minimal atau rentang besarnya kandungan air didalam bahan (untuk ekstrak yang tidak mempunyai kandungan minyak atsiri tinggi). Hasil yang didapatkan yaitu susut pengeringan 9,3602 % dan kadar abu total 0,2294 %. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih hijau telah memenuhi mutu seperti yang tercantum dalam Farmakope Herbal Indonesia Suplemen I yang menyatakan bahwa susut pengeringan tidak lebih dari 10% dan kadar abu tidak lebih dari 3,7 %. Sedangkan karakterisasi spesifik ekstrak meliputi pemeriksaan organoleptik. Ekstrak daun sirih hijau yang didapatkan dari proses ekstraksi tersebut berwarna hijau, rasa agak pahit, bau khas aromatis dan bentuk konsistensi kental.

Pada penelitian ini digunakan parasetamol (asetaminofen) sebagai penginduksi kerusakan hati. Jika penggunaannya diatas terapeutik window dapat mengakibatkan kerusakan hati. Parasetamol akan membentuk metabolik reaktif yang bersifat toksik (N-asetil-p-benzoquinon) dan radikal bebas melalui proses biotransformasi oleh enzim sitokrom P450 dengan bantuan isoenzim CYP2E1. Metabolit reaktif yang bersifat toksik dan radikal bebas dapat mengganggu integritas membran sel dan berlanjut menjadi kerusakan hati. Kerusakan hati terutama terjadi di area sentrolobuler karena enzim sitokrom P450 banyak terdapat disana (Podolsky & Isselbacher, 2002). Kerusakan membran sel menyebabkan hati mensekresi enzim SGOT dan SGPT.

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan hasil kadar SGOT rata-rata kelompok kontrol positif $33,736 \pm 1,163$ U/L dan kelompok kontrol negatif $12,990 \pm 0,888$ U/L. Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol yang digunakan sebagai penginduksi dapat menimbulkan kerusakan hati dimana terlihat tingginya kadar SGOT pada kelompok kontrol

positif yang diberikan parasetamol dibandingkan dengan kadar SGOT pada kelompok kontrol negatif yang merupakan kelompok normal. Kadar SGOT rata-rata kelompok dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, dan 200mg/kg BB berturut-turut $24,236 \pm 3,506$ U/L, $17,255 \pm 4,207$ U/L, $13,572 \pm 0,672$ U/L. Terlihat penurunan kadar SGOT seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun sirih hijau.

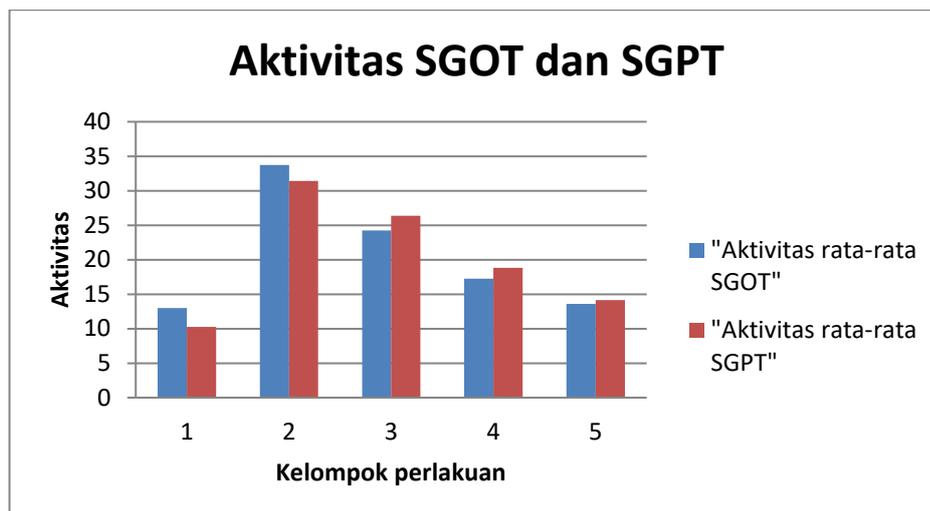
Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA dua arah. Hasilnya menunjukkan bahwa variasi dosis ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) dapat menurunkan kadar SGOT secara signifikan ($p > 0.05$) pada mencit yang sudah dirusak hatinya dengan parasetamol sedangkan lama pemberian ekstrak tidak mempengaruhi kadar SGOT secara signifikan ($p < 0.05$).

Tabel 1. Aktivitas rata-rata SGOT dan SGPT hewan uji

Kelompok	Aktivitas SGOT rata-rata (U/L)	Aktivitas SGPT rata-rata (U/L)
Kelompok 1 Kontrol Negatif	$12,990 \pm 0,888$	$10,275 \pm 0,888$
Kelompok 2 Kontrol Positif	$33,736 \pm 1,163$	$31,409 \pm 0,581$
Kelompok 3 Dosis 50 mg/kgBB	$24,236 \pm 3,506$	$26,368 \pm 4,126$
Kelompok 4 Dosis 100 mg/kgBB	$17,255 \pm 4,207$	$18,807 \pm 4,207$
Kelompok 5 Dosis 200 mg/kgBB	$13,572 \pm 0,672$	$14,153 \pm 3,959$

Dari hasil uji lanjut Duncan pemberian dosis terhadap aktivitas SGOT diketahui pemberian ekstrak etanol daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) menunjukkan ketiga dosis tersebut memberi efek yang berbeda

terhadap aktivitas SGOT. Aktivitas penurunan SGOT paling tinggi ditunjukkan pada dosis 200 mg/kg BB dengan nilai aktivitas SGOT rata-rata $13,572$ U/L.

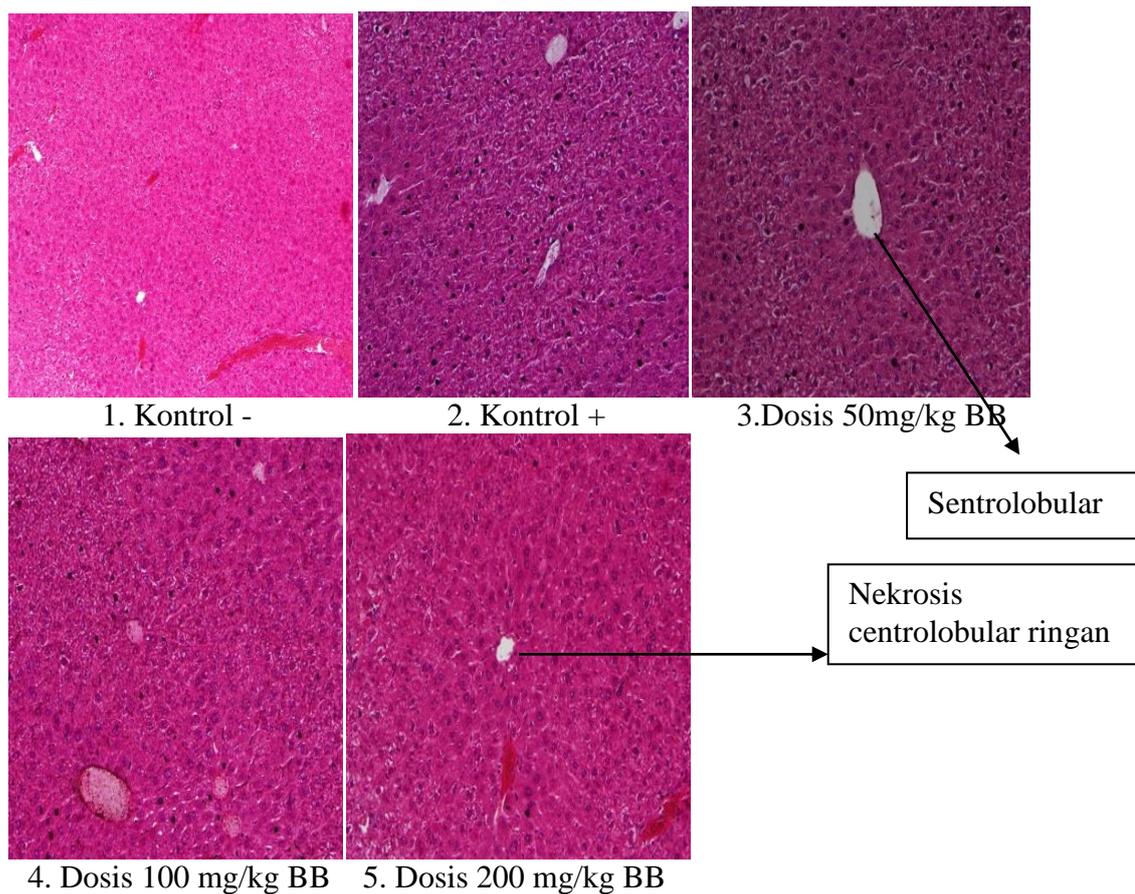


Gambar 1. Aktivitas rata-rata SGOT dan SGPT hewan uji

Parameter lain yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kadar SGPT. Tingginya kadar SGPT juga terlihat pada kelompok kontrol positif yang diinduksi dengan parasetamol yaitu $31,409 \pm 0,581$ U/L. Nilai ini cukup tinggi dibandingkan kontrol negatif yang merupakan kelompok normal dengan kadar SGPT $10,275 \pm 0,888$ U/L. Hal ini menunjukkan adanya efek kerusakan hati yang ditimbulkan oleh parasetamol sebagai penginduksi terhadap hewan uji. Terhadap kelompok dosis juga dilakukan pemeriksaan kadar SGPT dengan hasil pada kelompok dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB berturut-turut adalah $26,368 \pm 4,126$ U/L, $18,807 \pm 4,207$ U/L, $14,153 \pm 3,959$ U/L. Hasil ini menunjukkan penurunan kadar SGPT seiring dengan peningkatan dosis ekstrak.

Hasil penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji ANOVA dua arah. Hasilnya menunjukkan bahwa variasi dosis ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) dapat menurunkan kadar SGPT secara signifikan ($p > 0.05$) pada mencit yang sudah dirusak hatinya dengan parasetamol sedangkan lama pemberian ekstrak tidak mempengaruhi kadar SGPT secara signifikan ($p < 0.05$).

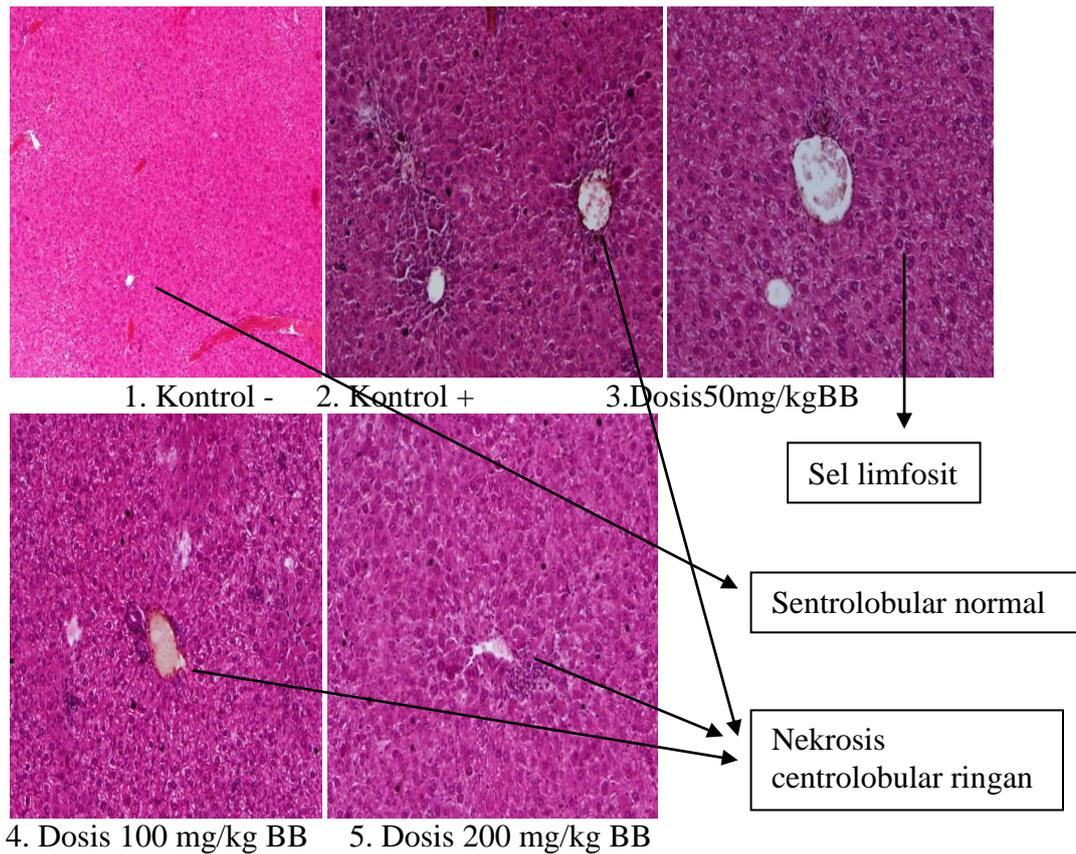
Hasil uji lanjut Duncan terhadap aktivitas SGPT memperlihatkan pemberian ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) dengan berbagai dosis memberikan efek yang berbeda terhadap kadar SGPT. Aktivitas penurunan SGPT paling tinggi ditunjukkan pada dosis 200 mg/kg BB dengan aktivitas SGPT rata-rata sebesar 14,153 U/L.



Gambar 6. Gambaran mikroskopik hati mencit pada hari ke 3.

Selain pemeriksaan aktivitas SGPT dan SGOT untuk melihat aktivitas hepatoprotektor daun sirih hijau dilakukan juga pemeriksaan histopatologi. Pada kelompok kontrol negatif pemeriksaan histopatologi kelompok ini pada hari ke 3, hari ke 7 dan hari ke 15 menunjukkan tidak ada nekrosis sentrolobular. Pada kelompok kontrol positif pemeriksaan histopatologi pada hari ke 3 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular ringan dan hari ke 7 menunjukkan nekrosis sentrolobular ringan

serta adanya sel limfosit, sedangkan hari ke 15 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular. Hal ini membuktikan bahwa pemberian parasetamol pada dosis 500 mg/kg BB selama 15 hari pada mencit dapat menyebabkan nekrosis hati sentrolobular. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Herwiyanti & Ghufro (2000) dimana penggunaan parasetamol dosis 500 mg/kg BB selama 15 hari sebagai agen penginduksi kerusakan hati pada mencit dapat menyebabkan nekrosis hati sentrolobular.

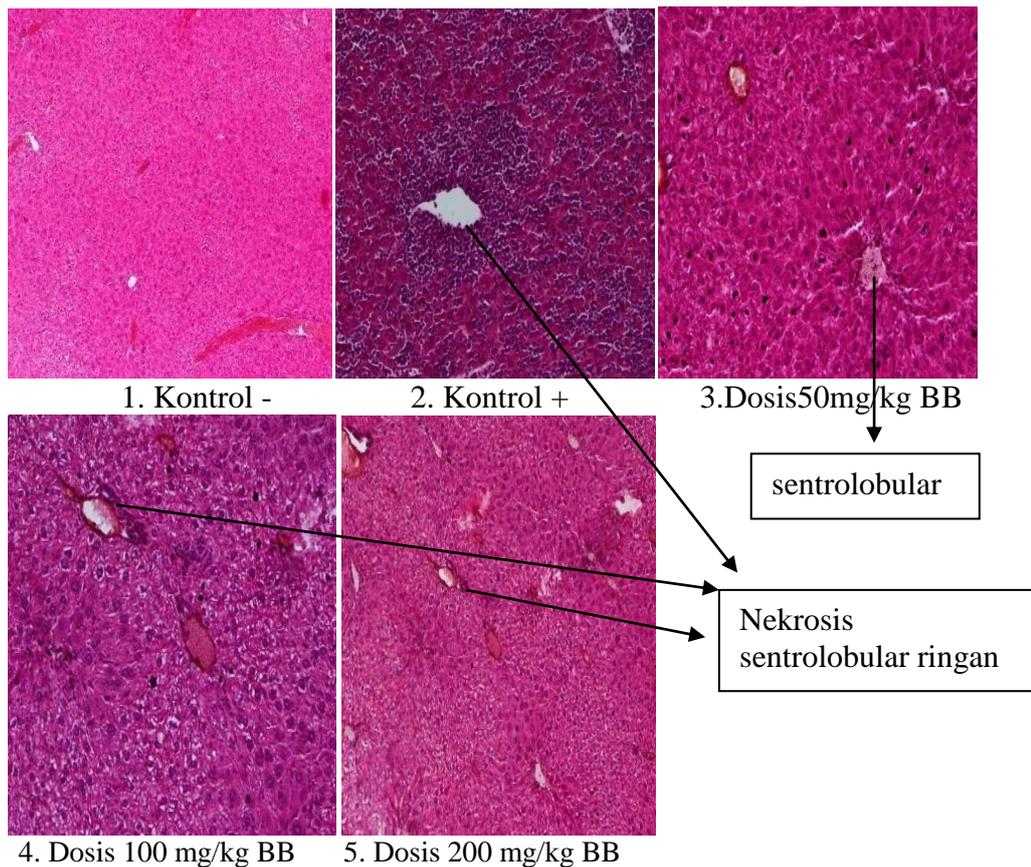


Gambar 6. Gambaran mikroskopik hati mencit pada hari ke 7.

Pada kelompok yang diberikan sediaan uji dosis 50 mg/kg BB pemeriksaan histopatologi pada hari ke 3 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular ringan dan ke 7 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular yang ringan dan sel limfosit yang sangat banyak sedangkan hari ke 15 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular ringan.

Pada kelompok yang diberikan sediaan uji dosis 100 mg/kg BB pemeriksaan histopatologi pada hari ke 3, 7, dan hari ke 15 menunjukkan nekrosis sentrolobular yang

ringan. Pada kelompok yang diberikan sediaan uji dosis 200 mg/kg BB pemeriksaan histopatologi pada hari ke 3 menunjukkan nekrosis sentrolobular ringan. Pada hari ke 7 menunjukkan nekrosis sentrolobular yang ringan dan adanya sel limfosit. Sedangkan pada hari ke 15 menunjukkan adanya nekrosis sentrolobular yang ringan. Ini dapat disimpulkan bahwa pada sediaan uji dengan dosis 200 mg/kg BB dapat memperbaiki sel hepatosit yang diinduksi dengan parasetamol.



Gambar 6. Gambaran mikroskopik hati mencit pada hari ke 15.

KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun sirih hijau (*Piper betle* Linn.) bersifat hepatoprotektor. Hasil analisis statistik menunjukkan variasi dosis ekstrak mempengaruhi penurunan SGOT dan SGPT pada hewan uji secara signifikan ($P > 0,05$). Dari pemeriksaan histopatologi hati dapat dilihat gambaran mikroskopik hati mencit yang mengalami perbaikan nekrosis sentrolobuler.

REFERENSI

Ganong, W.F. 1998. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 17. Penerjemah: M. Djauhari. Penerbit buku kedokteran EGC. Jakarta.

Herniati, Rusli, Naomi Y.M, Mersi S.S., 2012. Ekstrak Daun Sirih Hijau Dan Merah Sebagai Antioksidan Pada Minyak Kelapa: JTK USU, *Aricle in press*.

Herwiyanti, S dan Ghufon, M. 2000. Gambaran Histologik Hepar Tikus putih (*Rattus Norvergicus*) Setelah Pemberian Teh Hijau dan Parasetamol *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 7: 45-40.

Lieber, C.S. 1997. Role of Oxidative Stress and Antioxidant therapy in Alcoholic and nonalcoholic Liver Disease. *Adv Pharmacol*. 38: 601-628.

- Podolsky, D.K & Isselbacher, K.J. 2002. Tes Diagnostik pada Penyakit Hati. *Dalam: Harisson Prinsip – Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 13. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Poli, G. & Parola, M. 1997. Oxidative Damage and Fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*. 22: 287-305.
- Soemarto, W. 1997. *Hepatitis Toksik, Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.
- Wenas, N. T, 1996. *Kelainan Hati Akibat Obat, Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Balai Penerbit FKUI. Jakarta.