

**AKTIFITAS HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN
SIDAGURI (*Sida rhombifolia* L.) DILIHAT DARI RASIO BERAT
HEPAR, NILAI SGPT-SGOT, DAN HISTOPATOLOGI HEPAR
PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* YANG DIINDUKSI CCL_4**

**HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF EXTRACT ETHANOL
SIDAGURI LEAVES FROM RATIO HEPAR WEIGHT, SGPT-SGOT
AND HISTOPATHOLOGIC OF HEPAR IN *SPRAGUE DAWLEY* RATS
INDUCED BY CCL_4**

Lalu Muhammad Irham*, Wahyu Widyaningsih

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

Jl. Prof. Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta, Telp. (0274) 379418

*Penulis Korespondensi, e-mail: lalu.irham@pharm.uad.ac.id

ABSTRAK

Hepar merupakan organ yang berperan dalam pengaturan homeostasis tubuh meliputi metabolisme, biotransformasi, sintesis dan imunologi. Penyebab penyakit hepar bervariasi, diantaranya adalah virus, obat-obatan, alkohol dan stress oksidatif yang merupakan faktor utama. Jumlah radikal bebas yang melebihi antioksidan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) mengandung senyawa fenol dan flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) terhadap nilai SGPT-SGOT, gambaran histopatologi hepar tikus dan rasio berat hepar yang diinduksi carbon tetrachloride (CCl_4). Dua puluh lima tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok I merupakan kelompok normal yang hanya diberi makan dan minum, kelompok II merupakan kelompok kontrol yang diinjeksi CCl_4 secara intraperitoneal dengan dosis 1 mL/KgBB dan kelompok (III, IV dan V merupakan kelompok perlakuan yang diberi EEDS peroral dengan dosis: 25, 50 dan 100 mg/KgBB) berturut-turut selama 21 hari. Pada hari ke 21 kelompok ini diinjeksi CCl_4 1 mL/KgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan. Data rasio berat organ hepar dari masing masing kelompok dianalisis secara statistik menggunakan analisis varian (ANOVA), LSD *post hoc test* $P < 0,05$ untuk menentukan perbedaan signifikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rasio berat hepar pada kelompok II (kontrol) $216,52 \pm 15,04$ berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok III, IV dan V berturut turut dengan nilai $436,56 \pm 46,78$; $438,86 \pm 44,79$; dan $534,46 \pm 45,49$. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian EEDS dapat menaikkan rasio berat hepar. Data ini didukung dengan nilai SGPT dan SGOT yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Dilihat dari gambaran histopatologi hepar, pada kelompok II (kontrol), III, IV dan V berturut-turut tidak menunjukkan adanya nekrosis karena CCl_4 . Kesimpulan dari penelitian ini bahwa EEDS dapat melindungi hepar berdasarkan rasio berat hepar dan nilai SGPT-SGOT, namun belum dapat disimpulkan bahwa EEDS memiliki efek hepatoprotektif dilihat dari gambaran histopatologi.

Kata kunci : *sida rhombifolia* L., hepatoprotektor, CCl_4 , histopatologik

ABSTRACT

Hepar is an important organ for homeostases such as metabolism, biotransformation, synthetic, and immunologic system. Many causes in pathogenesis of hepar such as virus, drugs, alcohol, and oxidative stress as the main factor. The number of radical scavenging much more than antioxidant leading the oxidative stress. Sidaguri (Sida rhombifolia L.) has phenolic and flavonoid compounds, which possess antioxidant activity. The aims of this study is to determined the effect of ethanol extract of sidaguri leaves asses by Sprague Dawley rats induced by carbon tetrachloride (CCl₄). Twenty-five rats divided into 5 groups. Group, I treated with aquades as normal, group II treated with a single dose of CCl₄ (1 mL/ Kg BW i.p), group III, IV and V were treated with Sida rhombifolia extract 21 days (25, 50 and 100 mg/Kg BW p.o) respectively. And administered with CCl₄ 1 mL/Kg BW 1 hours after treated with Sida rhombifolia. Statistical analysis was carried out using the one-way analysis of variance (ANOVA), with LSD post hoc test to compare group mean and $P < 0.05$ was considered statistically significant. The result showed ratio of hepar weight at Group group II (control) 216.52 ± 15.04 had significant difference comparing with III, IV and V group 436.56 ± 46.78 , 438.86 ± 44.79 and 534.46 ± 45.49 consecutively. This study showed that ethanol extract of sidaguri leaves doses of 25, 50 and 100 mg/Kg BW had hepatoprotective by increase the ratio of hepar. This also emphesized by SGPT and SGOT parameter were significant difference in compare to II Group ($p < 0.05$). The histopatological view of hepar rats showed that group II as control, III, IV and V group does not appear to caused necrosis by CCl₄. The conclusion of this study, the ethanol extract of sidaguri leaf has hepatoprotective effect of hepar based on ratio of hepar and SGPT-SGOT. Conversely with histopatologic view that ethanol extract of sidaguri leaf did not associated with a hepatoprotective effect.

Keywords : *Sida rhombifolia L, hepatoprotector, CCl₄, histology*

PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ yang sangat penting dalam pengaturan homeostasis tubuh meliputi metabolisme, biotransformasi, sintesis, penyimpanan dan imunologi. Hepar melakukan banyak fungsi penting yang berbeda-beda dan bergantung pada sistem aliran darahnya yang unik dan sel-selnya yang sangat khusus. Ketika hepar rusak, maka semua sistem tubuh terpengaruh. Sel-sel hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang cepat. Oleh karena itu sampai batas tertentu, hepar dapat mempertahankan fungsinya bila terjadi gangguan ringan. Pada gangguan yang lebih berat, terjadi gangguan fungsi yang serius yang dapat berakibat fatal (Corwin, 2009).

Sel-sel hepar sering sekali mengalami kerusakan. Kerusakan sel-sel hepar dapat disebabkan karena infeksi bakteri, virus, pemberian obat atau karena kanker dan bisa karena konsumsi alkohol serta zat-zat kimia. Kerusakan sel-sel hepar dapat berupa

peradangan (hepatitis) ataupun kematian sel-sel hepar (nekrosis) (Underwood, 1999). Salah satu faktor yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar adalah karena stres oksidatif. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas atau prooksidan dan antioksidan yang dipicu oleh adanya dua kondisi di mana jumlah radikal bebas di dalam tubuh melebihi kapasitas tubuh untuk menetralkannya (Benhar *et al.*, 2002).

Carbon tetrachloride (CCl₄) merupakan senyawa yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan sering digunakan sebagai penginduksi kerusakan hepar (Panjaitan *et al.*, 2007). CCl₄ tertimbun secara besar-besaran dalam lemak tubuh, hepar dan sumsum tulang belakang (Klassen, 2001) dan diaktifkan oleh enzim sitokrom P-450 menjadi radikal triklorometil peroksi (CCl₃O₂*) yang reaktivitasnya tinggi. Radikal yang dihasilkan dapat menyebabkan autooksidasi pada asam lemak yang terdapat dalam membran sel. Maka dari itu, CCl₄ dapat menyebabkan nekrosis berat pada bagian sentrolobuler hepar yang mengandung isoenzim sitokrom P-450 dengan konsentrasi tertinggi (Hodgson dan Levi, 2002).

Sering kali suatu penyakit timbul karena ketidakseimbangan antara stress oksidatif dan pertahanan antioksidan, maka untuk mengurangi kerusakan jaringan oleh oksidatif tersebut diperlukan sebuah pencegahan dengan suplemen antioksidan (Narendhirakannan dan Limmy, 2010). Potensi terapi antioksidan alami harus mencakup enzim antioksidan yang mengikat radikal bebas atau agen yang mampu meningkatkan aktivitas enzim tersebut.

Salah satu tanaman yang mengandung senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan adalah sidaguri (*Sida rhombifolia* L.). Kapasitas total antioksidan sidaguri setara dengan asam askorbat. Jumlah komponen fitokimia pada daun, batang, dan akar sidaguri, menunjukkan bahwa tanaman ini kaya akan flavonoid, tanin, fenol, steroid, glikosida, saponin dan terpenoid sampai batas tertentu. Senyawa fenolik dikenal sebagai agen antioksidan, yang bertindak sebagai terminator radikal bebas dan diketahui memiliki aktivitas medis dengan menunjukkan fungsi fisiologis. Senyawa seperti flavonoid yang mengandung hidroksil bertanggung jawab pada pengikatan radikal dari sebagian besar tanaman. Mekanisme aksi flavonoid adalah dengan proses pengikatan atau pembentukan khelat. Akar, batang dan daun *Sida rhombifolia* L. merupakan sumber potensial antioksidan alami (Narendhirakannan dan Limmy, 2010).

Berdasarkan uraian di atas, serta didukung dari penelitian sebelumnya maka perlu dikaji efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) terhadap rasio berat organ hepar dan gambaran histopatologik hepar tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi dengan CCl₄.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *True Experimental Design-Post Test Only Control Group Design* yaitu rancangan yang digunakan untuk mengukur efek setelah diberikan perlakuan pada kelompok kontrol dan perlakuan yang dikondisikan secara identik dan telah dikendalikan berbagai variabel yang tidak dikehendaki. Pada kelompok-kelompok tertentu diberikan intervensi sebagai *cause* sedangkan kelompok yang lain tidak diberikan intervensi, kemudian dibandingkan efek yang terjadi antara kelompok-kelompok tersebut (Yanwirasti, 2008).

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan berupa alat maserasi, penangas air, spuit, alat-alat gelas, alat bedah, timbangan satu lengan, timbangan analitik. Bahan yang digunakan berupa daun sidaguri yang diperoleh dari Merapi Farma Yogyakarta, tikus putih betina galur SD umur 1,5 bulan dengan berat badan \pm 80 g diperoleh dari LPPT UGM, etanol 96 %, CMC-Na 1%, CCl₄ sebagai bahan penginduksi hepatotoksik, minyak zaitun (pelarut CCl₄), formalin 10%, hematoksilin eosin, larutan xylol, NaCl fisiologis, akuades.

Jalannya Penelitian

Pembuatan ekstrak

Daun sidaguri sebanyak 3 Kg dikeringkan di bawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam lalu dirajang hingga terbentuk serbuk kasar. Serbuk kasar 350 g dimaserasi dengan 2 L etanol 96% sambil diaduk dengan *magnetik stirer* selama 1 jam dan didiamkan selama 2 hari kemudian disaring. Maserat yang diperoleh diuapkan dengan penangas air sampai diperoleh ekstrak kental. Suspensi EEDS dibuat dengan mencampur EEDS dengan CMC-Na 1% yang dibuat dalam tiga variasi dosis yaitu 25, 50 dan 100 mg/KgBB.

Pembuatan larutan CCl₄

Pembuatan larutan CCl₄, dibuat dengan cara mencampur CCl₄ dengan minyak zaitun dengan perbandingan 1 : 1 (Sreelatha *et al.*, 2009).

Perlakuan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih galur SD (*Sprague Dawley*) umur 1,5 bulan. Tikus tersebut diadaptasikan terlebih dahulu dengan lingkungan penelitian selama 1 minggu. Dua puluh lima ekor tikus dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok tersebut antara lain :

1. Kelompok I (normal) : diberi makan dan minum selama 21 hari.
2. Kelompok II (kontrol) : diberi makan, minum dan CMC-Na 1% secara peroral selama 21 hari, kemudian pada hari ke 21 diinduksi CCl₄ 1 mL/KgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan.
3. Kelompok III : diberi makan, minum, dan suspensi ekstrak etanol daun sidaguri (EEDS) dosis 25 mg/KgBB/hari secara peroral selama 21 hari, kemudian pada hari ke 21 diinduksi CCl₄ 1 mL/KgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan.
4. Kelompok IV : diberi makan, minum dan suspensi (EEDS) dosis 50 mg/KgBB/hari secara peroral selama 21 hari, kemudian pada hari ke 21 diinduksi CCl₄ 1 mL/KgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan.
5. Kelompok V : diberi makan, minum, dan suspensi EEDS dosis 100 mg/KgBB/hari secara peroral selama 21 hari, kemudian pada hari ke 21 diinduksi CCl₄ 1 mL/kgBB secara intraperitoneal 1 jam setelah perlakuan.

Pada hari ke 21 semua hewan uji dipuasakan selama 24 jam kemudian pada hari k 22 tikus dikorbankan untuk dibedah dan diambil organ heparnya.

Penentuan Rasio Berat Organ Hepar

Rasio berat badan terhadap berat organ dengan menggunakan rumus penentuan rasio berat organ (Thomas,1998):

$$RBO = BB/BO \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan: RBO = Rasio berat organ, BB = berat badan tikus, BO = berat organ tikus

Preparasi Histopatologik Hepar

Hepar tikus dari masing-masing kelompok yang sudah diambil kemudian disimpan di dalam wadah yang berisi larutan formalin 10%. Proses yang dilakukan untuk membuat preparat histopatologik hepar, dilakukan di Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan UGM Yogyakarta. Pemeriksaan selanjutnya dilakukan di bawah mikroskop binokuler di Laboratorium Diagnostik Fakultas Kedokteran Hewan UGM Yogyakarta dengan pembesaran 400 kali. Hasil langsung terekam di komputer.

Analisis data

Data rasio berat organ hepar dan nilai SGPT-SGOT dari masing masing kelompok dianalisis secara statistik menggunakan analisis varian (ANOVA), *LSD post hoc test* $P < 0,05$ untuk menentukan perbedaan signifikan. Gambaran histopatologik hepar dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan antar kelompok kontrol CCl_4 dengan kelompok normal, dan kelompok EEDS dosis 25, 50 dan 100 mg/Kg BB.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini efek hepatoprotektif EEDS dilihat dari parameter yaitu rasio berat badan terhadap berat organ hepar tikus (rasio berat hepar), nilai SGPT-SGOT dan gambaran histopatologik hepar tikus. Pada penentuan rasio berat badan terhadap organ hepar ini dengan membandingkan berat badan tikus terhadap organ hepar sehingga apabila berat heparnya semakin berat, maka akan menghasilkan nilai rasio berat organ hepar yang kecil. Parameter selanjutnya dengan melihat aktivitas SGPT dan SGOT serum darah tikus yang telah diinduksi CCl_4 . Tikus diberi suspensi EEDS selama 21 hari sebelum diinduksi CCl_4 disebabkan karena kerusakan hati bersifat irreversibel, sehingga pengobatan yang dapat dilakukan adalah pengobatan preventif atau pencegahan.

Parameter ketiga adalah gambaran histopatologik hepar. Dari gambaran histopatologik ini akan terlihat seberapa besar kerusakan hepar tikus dan kemampuan EEDS sebagai hepatoprotektor. Kemampuan EEDS sebagai hepatoprotektor dapat dilihat dari kerusakan hepar dari gambaran histopatologik kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rerata rasio berat hepar tersaji pada Tabel I.

Tabel I. Data rerata rasio berat hepar (rerata \pm SD) tikus pada masing-masing kelompok

Kelompok	Dosis EEDS (mg/KgBB)	Rata rata berat hepar (mg)	Rata rata berat badan(gram)	Rata-rata rasio berat hepar
Normal	-	186,02	109,04	587,32 \pm 61,47 ^a
Kontrol	-	334,07	72,47	216,52 \pm 15,05 ^b
EEDS	25	193,04	84,28	436,56 \pm 46,78 ^a
EEDS	50	200,52	88,00	438,86 \pm 44,79 ^a
EEDS	100	191,02	102,09	534,46 \pm 45,49 ^a

Keterangan: Huruf (a) menunjukkan bahwa kelompok normal dan huruf (b) menunjukkan EEDS berbeda signifikan dengan kelompok kontrol

Kelompok normal mempunyai berat hepar lebih kecil dan rasio hepar tikus lebih besar (587,32 \pm 61,47) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (216,52 \pm 15,05). Pada kelompok normal berat hepar lebih kecil dan nilai rasio hepar lebih besar hal ini menunjukkan tidak terjadi kerusakan hepar. Dari hasil analisis statistik menunjukkan kelompok normal berbeda signifikan 0,009 ($p < 0,05$) dengan kelompok kontrol. Hal ini membuktikan bahwa pemberian CCl₄ memiliki efek toksik terhadap hepar tikus yang ditandai dengan meningkatnya berat hepar. Peningkatan berat hepar ini dapat terjadi karena kerusakan sel-sel hepar baik berupa nekrosis, degenerasi dan hepatitis (Raymond *et al.*, 1983). Raymond *et al.*, menyebutkan, pemberian CCl₄ pada hewan coba akan menyebabkan terjadinya kerusakan hepar yang berujung pada kematian sel atau nekrosis. Kerusakan oleh CCl₄ disebabkan karena adanya gangguan sintesis lipoprotein (VLDL) yang berfungsi sebagai alat transpor lipid dalam tubuh. Beberapa hal yang dapat menyebabkan kerusakan hepar adalah hipoksemi karena hepar tidak dapat membakar lemak, atau karena adanya toksin yang mengakibatkan penurunan fungsi lipolitik hepar dan terjadi penimbunan lipid intrasel sehingga sitoplasma tampak bervakuola dan menimbulkan kematian sel berupa nekrosis (Ressang, 1984).

Berat hepar dan nilai rasio berat hepar berturut-turut pada kelompok dosis 25 (436,56 \pm 46,78), dosis 50 (438,86 \pm 44,79) dan dosis 100 mg/KgBB (534,46 \pm 45,49) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (216,52 \pm 15,05) mempunyai berat hepar lebih kecil dan nilai berat organ hepar lebih besar dibanding kelompok kontrol. Hal ini

menunjukkan kerusakan hepar pada kelompok kontrol lebih besar dibanding kelompok yang diberi EEDS. Berdasarkan analisis statistik terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok perlakuan EEDS dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok dosis 25, 50 dan 100 mg/KgBB berpengaruh terhadap pencegahan peningkatan berat hepar. Pada kelompok dosis 25 mg/KgBB ($436,56 \pm 46,78$), jika dibandingkan dengan kelompok dosis 50 mg/KgBB ($438,86 \pm 44,79$) tidak mempunyai perbedaan yang signifikan $0,917$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian EEDS dengan dosis 25 dan 50 mg/KgBB memiliki efek yang sama terhadap rasio berat hepar.

Pada kelompok dosis 100 mg/KgBB ($534,46 \pm 45,49$) rasio berat hepar nya tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok normal ($587,32 \pm 61,47$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian EEDS dengan dosis 100 mg/KgBB mampu mencegah peningkatan berat hepar tikus yang diinduksi CCl_4 . Perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) juga terlihat jika kelompok dosis 100 mg/KgBB ($534,46 \pm 45,49$) dibandingkan dengan kelompok dosis 25 mg/KgBB ($436,56 \pm 46,78$) dan kelompok dosis 50 mg/kgBB ($438,86 \pm 44,79$). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis pemberian EEDS sampai 100 mg/KgBB memberikan efek yang lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok dosis 25 dan 50 mg/KgBB. Data ini didukung oleh hasil pengukuran alkaline phosphatase ALP oleh Hanifa (2012), menyimpulkan bahwa kemampuan EEDS dalam menurunkan aktivitas ALP serum tikus semakin meningkat sebanding dengan peningkatan dosisnya. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan dari parameter rasio berat badan terhadap berat hepar, semakin besar dosis EEDS yang diberikan, kemampuannya dalam melindungi hepar semakin besar. Hal ini dapat dilihat dari semakin besarnya rasio organ hepar yang menunjukkan kerusakan hepar semakin kecil. Dari gambaran histopatologik hepar bahwa CCl_4 yang digunakan sebagai penginduksi kerusakan hepar tidak menimbulkan nekrosis pada hepar, sehingga belum dapat diambil kesimpulan bahwa EEDS mempunyai efek hepatoprotektif terhadap adanya radikal bebas CCl_4 . Data histopatologik hepar tikus pada masing-masing kelompok tersaji pada Tabel II.

Tabel II. Data histopatologik hepar tikus masing-masing kelompok

Kelompok	Dosis (mg/KgBB)	Tikus	Hasil Pengamatan
Normal	-	1	Normal
		2	Normal
		3	MFN
		4	FN
		5	Normal
Kontrol	1 mL/KgBB	1	DM,PH
		2	PH
		3	PH
		4	FN,PH
		5	PH
EEDS	25 mg/KgBB	1	PH
		2	MFN
		3	Normal
		4	MFN,PH
		5	PH
EEDS	50 mg/KgBB	1	PH
		2	PH
		3	MFN, PH
		4	PH
		5	PH
EEDS	100 mg/KgBB	1	Normal
		2	PH,A
		3	PH
		4	PH
		5	PH

Keterangan : DM = Degenerasi melemap, FN = Foki Nekrotik, MFN =Multi fokal nekrotik, PH= Perihepatitis, A= Atropi hepatosit

Berdasarkan hasil analisis histopatologik, kelompok normal mengalami multi fokal nekrotik dan fokal nekrotik. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh faktor bakterial yang berasal dari lingkungan, pakan dan minuman atau tikus pada saat perlakuan. Seharusnya pada kelompok normal tidak terjadi nekrosis karena tidak diinjeksi CCl₄. Berbanding terbalik dengan kelompok yang hanya diinjeksi CCl₄ dapat menyebabkan nekrosis yang hebat di sentrolobuler hepar yang mengandung isoenzim sitokrom P-450 dengan konsentrasi tertinggi (Hodgson and Levi, 2002). Hasil penelitian ini nekrosis terjadi di tepi, terlihat pada gambar 7 dimana intinya memekat di tepi atau dikenal dengan piknosis.

Kelompok kontrol mengalami kerusakan berupa foki nekrotik, degenerasi melemap (vakuoler) serta perihepatitis. Nekrosis merupakan kematian sel atau jaringan pada organisme hidup (Underwood, 1999). Peristiwa ini ditandai dengan inti sel yang

mengkerut dan menjadi gelap sampai tidak ada lagi eukromatin (piknosis), kemudian terfragmentasi (karioreksis), kemudian menghilang (kariolisis). Kerusakan ini disebabkan karena efek toksik dari CCl_4 di dalam tubuh akan dimetabolisme oleh sitokrom P_{450} menjadi radikal triklorometil (CCl_3^*). Dengan adanya oksigen akan mempercepat reaksi terbentuknya radikal triklorometilperoksi (CCl_3O_2^*). Radikal bebas yang terbentuk menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca^{2+} . Terganggunya homeostasis Ca^{2+} menyebabkan hiperkalsemia intraseluler. Hal ini memacu peningkatan produksi senyawa oksigen reaktif atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat merusak unsur-unsur dalam mitokondria seperti fosfolipid dan protein sehingga menyebabkan kematian sel (Panjaitan *et al.*, 2007).

Pada gambaran histopatologik hepar terlihat intinya memekat di tepi artinya nekrosis disebabkan bukan karena efek CCl_4 tetapi disebabkan karena faktor bakterial dan faktor dosis CCl_4 yang kurang memberikan efek nekrosis. Degenerasi vakuoler merupakan perubahan biokimia intraseluler disertai perubahan morfologik pada sel seperti akumulasi cairan dan sifatnya reversibel. Bentuk perubahan degeneratif sel berupa pembengkakan sel atau perubahan hidrofik dan penimbunan lipid intrasel sehingga menyebabkan kerusakan dalam sel dan terbentuknya ruangan yang luas dan terlihat kosong di bawah mikroskop (Raymond, 1983). Akibat dari terjadinya nekrosis dan degenerasi vakuoler ini fungsi hepar yang berangsur turun menjadi fokus infeksi (medium perkembangbiakan mikroorganisme tertentu), perubahan sistemik tertentu, misalnya leukositosis dan demam, serta pengeluaran enzim-enzim dalam hepar ke pembuluh darah, misalnya ditandai dengan meningkatnya kadar SGPT-SGOT dalam darah. Pada percobaan dengan pengukuran aktivitas SGPT-SGOT terlihat pada kelompok kontrol mengalami peningkatan SGPT dan SGOT paling tinggi dibanding kelompok yang lain. Hasil pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT dapat dilihat pada Tabel III.

Pada kelompok EEDS dosis 25 dan 50 mg/KgBB hanya terdapat kelainan sel hepar yaitu multifokal nekrotik. Pada kelompok EEDS dosis 100 mg/KgBB terjadi kelainan pada sel hepar yaitu atropi dan perihepatitis. Perihepatitis terjadi kemungkinan besar disebabkan oleh bakteri yang berasal dari kurang bersihnya kandang dan minuman selama percobaan, karena pada minuman dapat tumbuh bakteri seperti *E. coli* yang dapat menyebabkan terjadinya hepatitis, maka kebersihan hal utama yang

seharusnya menjadi perhatian khusus bagi seorang peneliti sehingga hasil percobaan nantinya dapat benar-benar memberikan hasil yang optimal sesuai dengan teori.

Tabel III. Hasil pengukuran aktivitas SGPT-SGOT serum darah

Kelompok	Dosis (mg/KgBB)	Aktivitas (U/L)	
		SGPT	SGOT
Normal	-	44,6 ± 2,191	119,84 ± 18,237
Kontrol	-	67 ± 1,141	262,7 ± 21,640
EEDS	25	42,2 ± 6,979	193,04 ± 32,264
EEDS	50	40,4 ± 6,387	191,02 ± 45,253
EEDS	100	57,75 ± 8,098	200,52 ± 36,559

Pada dosis 100 mg/KgBB hanya terjadi perihepatitis dan atropi, sedangkan nekrosis tidak tampak. Pengukuran aktivitas SGPT merupakan tes fungsi hepar yang lebih sensitif untuk hepatitis yang disebabkan oleh senyawa toksin (Widmman, 1995). Hal ini mendukung data gambaran histopatologik hepar bahwa pada dosis 100 mg/KgBB terjadi perihepatitis.

Data hasil pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT tersebut dianalisis secara statistik dengan *Post Hoc Test LSD* dengan taraf kepercayaan 95% (signifikansi=0,05) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil analisis tersebut dapat dilihat pada Tabel IV dan Tabel V.

Tabel IV. Hasil analisis aktivitas SGPT dengan *Post Hoc Test LSD*

Kelompok	Normal	Kontrol	EEDS		
			dosis 25 mg/KgBB	dosis 50 mg/KgBB	dosis 100 mg/KgBB
Normal	-				
Kontrol	0,000*	-			
EEDS dosis 25 mg/kgBB	0,512**	0,000*	-		
EEDS dosis 50 mg/kgBB	0,257**	0,000*	0,622**	-	
EEDS dosis 100 mg/kgBB	0,003*	0,033*	0,001*	0,000*	-

*Berbeda Signifikan ($p < 0,05$)

**Tidak Signifikan ($p > 0,05$)

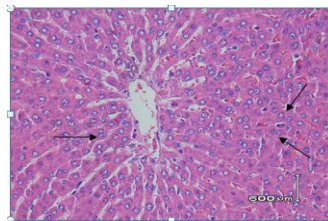
Tabel V. Hasil analisis aktivitas SGOT dengan *Post Hoc Test LSD*

Kelompok	Normal	Kontrol	EEDS dosis 25 mg/KgBB	EEDS dosis 50 mg/KgBB	EEDS dosis 100 mg/KgBB
Normal	-				
Kontrol	0,000*	-			
EEDS dosis 25 mg/kgBB	0,002*	0,003*	-		
EEDS dosis 50 mg/kgBB	0,002*	0,002*	0,922**	-	
EEDS dosis 100 mg/kgBB	0,001*	0,006*	0,718**	0,647**	-

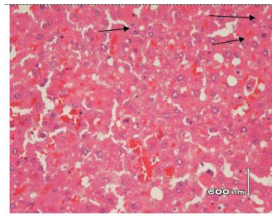
*Berbeda Signifikan ($p < 0,05$)

**Tidak Signifikan ($p > 0,05$)

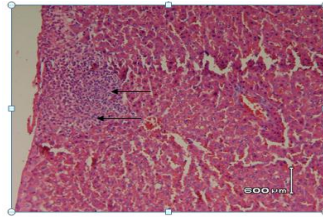
Secara teoritis efek hepatoprotektif dari ekstrak etanol daun sidaguri disebabkan karena kandungan antioksidannya. Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menangkal radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh (Winarsi, 2007). Sidaguri merupakan salah satu tanaman sebagai sumber potensial antioksidan alami. Salah satu senyawa antioksidan yang terkandung dalam tanaman sidaguri adalah flavonoid (Narendhirakannan dan Limmy, 2010). Flavonoid merupakan senyawa fenolik penangkap radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh (Amic *et al.*, 2003). Mekanisme aksi flavonoid adalah dengan cara pengikatan atau pembentukan khelat yang membuat radikal bebas tersebut menjadi senyawa yang tidak toksik sehingga radikal bebas tersebut tidak sampai merusak hepar (Amic *et al.*, 2003). Hasil gambar hispatologik hepar tersaji pada Gambar 1-5.



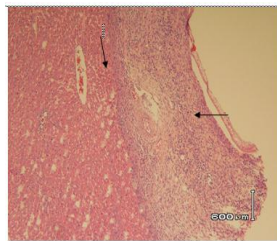
Gambar 1 : Gambar histopatologik hepar kelompok normal dengan perbesaran 400x. Tanda panah menunjukkan inti sel yang normal terlihat tidak ada perubahan yang spesifik dan inti selnya sama besar. Pengecatan menggunakan *Hematoksilin* dan *Eosin*.



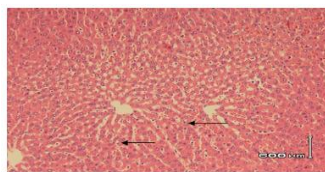
Gambar 2 : Gambar histopatologik hepar pada kelompok kontrol mengalami degenerasi melembak dengan perbesaran 400x. Tanda panah mengalami degenerasi vakuoler. Pengecatan menggunakan *Hematoksilin* dan *Eosin*.



Gambar 3: Gambar histopatologik hepar nekrosis yang terjadi pada kelompok normal ,kontrol, Dosis EEDS 25 mg/KgBB, 50 mg/kgBB dengan perbesaran 400x. Tanda panah mengalami nekrosis, terlihat jelas inti sel mengkerut (piknosis). Pengecatan menggunakan *Hematoksilin* dan *Eosin*.



Gambar 4 :Gambar histopatologik hepar perihepatitis yang terjadi pada kelompok kontrol, dosis EEDS 25, 50 dan 100 mg/KgBB dengan perbesaran 400x. Tanda panah menunjukkan terjadinya perihepatitis ditandai dengan peradangan pada tepi hepar dan penebalan kapsula glissoni. Pengecatan menggunakan *Hematoksilin* dan *Eosin*.



Gambar 5 : Gambaran histopatologik hepar atropi yang terjadi pada kelompok EEDS 100 mg/Kg BB dengan perbesaran 200x, ditandai dengan ukuran hepatosit yang lebih kecil dari normal sehingga terjadinya pelebaran ukuran sinusiod. Pengecatan menggunakan *Hematoksilin* dan *Eosin*.

Gambar 1 merupakan gambaran histopatologik hepar kelompok normal. Di sana terlihat bahwa sel hepar masih tersusun rapi dan dengan ukuran sel yang sama. Pada Gambar 2 degenerasi vakuoler ditunjukkan dengan adanya rongga-rongga pada sel. Rongga-rongga ini terbentuk karena adanya penimbunan cairan atau lemak pada sel-sel hepar yang kemudian cairan atau lemak tersebut terlarut dalam pelarut organik yang digunakan dalam pembuatan preparat histopatologik. Gambar 3 merupakan gambaran histopatologik yang menunjukkan sel hepar mengalami nekrosis dimana terlihat jelas inti sel mengkerut dan memekat (piknosis). Sementara pada Gambar 4 merupakan gambaran histopatologik hepar yang mengalami perihepatitis, ditandai dengan peradangan pada tepi hepar dan penebalan kapsula glissoni. Gambar 5 menunjukkan gambaran histopatologik hepar yang mengalami atropi hepatosit, ditandai dengan ukuran hepatosit yang lebih kecil dari normal sehingga terjadinya pelebaran ukuran sinusoid.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini bahwa EEDS dapat melindungi hepar berdasarkan rasio berat hepar dan nilai SGPT, SGOT. Dari gambaran histopatologik hepar EEDS tidak menunjukkan adanya gambaran efek hepatoprotektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Amic, D., Davidovic, D., Beslo, D., Trinajstic, N., 2003, Structure-Radical Scavenging Activity Relationships of Flavonoids, *Croatia Chemica Acta*, 76 (1) : 55-61.
- Corwin, E.J., 2009, *Buku Saku Patofisiologi*, diterjemahkan oleh Subekti, N.B., 646-655, EGC, Jakarta.
- Benhar, M., Engelberg D., Levistki A., 2002, Reactive Oxygen Species (ROS), stress activated kinases and stress signaling in cancer, *EMBO reports.*;3(5):420-5.
- Hanifa, I., 2012, Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L) dengan parameter aktivitas alkaline phosphatase (ALP) serum tikus galur

Sprague dawley, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta.

Hodgson, E., Levi P.E., 2000, *A Textbook of Modern Toxicology ,1999-2006*,^{2th Edition}. Boston: McGraw Hill Book Co., Singapore

Narendhirakannan R.T., and Limmy T.P., 2010, *In vitro* Antioxidant Studies on Ethanolic Extracts of Leaf, Stem and Root of *Sida rhombifolia* L. *International Journal of Pharmacology and Biochemical Sciences*, VI(2).

Panjaitan, R.G.P., Handharyani, E., Chairul., Masriani., Zakiah, Z., dan Manalu, W., 2007, Pengaruh Pemberian Karbon Tetraklorida terhadap Fungsi Hepar dan Ginjal Tikus, *Makara Kesehatan*, (11) 1 : 11-16.

Raymond, FB., Kuldeep, P., James, ML., 1983, Reduced Glutathione Against Rat Liver Microsomal Injury by Carbon Tetrachloride, *Biochemistry.*, 215:441-45.

Ressang, A.A., 1984, *Patologi Khusus Veteriner*, Ed ke-2. Bali: Percetakan Bali.

Sreelatha, S., Padma, P.R., Umadevi, M., 2009, Protective Effects of *Coriandrum sativum* Extracts on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats, *Food and Chemical Toxicology*, 47 : 702-708.

Thomas, L., 1998, *Clinical laboratory diagnostic*, (1st ed). Frankfrut: the Basic Verlagesell Schaft.

Underwood, J.C.E., 1999, *Patologi Umum dan Sistemik*, Edisi 2, diterjemahkan oleh Sarjadi, EGC, Jakarta, hal 470-471, 474.

Winarsi, H., 2007, *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*, Kanisius, Yogyakarta, hal 12, 15, 18, 79-81.

Widmann, 1995, *Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, EGC, Jakarta.

Yanwirasti, 2008, *Langkah-Langkah Pokok Penelitian Biomedik*, Padang: FK Universitas Andalas Padang.