

## NASKAH PUBLIKASI

# EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL LIDAH BUAYA (*Aloe vera* Linn.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS JANTAN PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL



NOVIANUS ERIK GIBSON  
I11110063

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
PONTIANAK  
2014

HALAMAN PENGESAHAN  
NASKAH PUBLIKASI

**EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL LIDAH  
BUAYA (*Aloe vera* Linn.) TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH  
(*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG  
DIINDUKSI PARASSETAMOL**

**TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA**

Novianus Erik Gibson  
I11110063

**DISETUJUI OLEH**

**PEMBIMBING UTAMA**

dr. M. In'am Ilmiawan, M. Biomed  
NIP. 19791018 200614 1 002

**PEMBIMBING KEDUA**

dr. Heru Fajar Trianto, M. Biomed  
NIP. 19841013 200912 1 005

**PENGUJI PERTAMA**

dr. Pandu Indra Bangsawan, M.Kes  
NIP. 198221126 20121 2 002

**PENGUJI KEDUA**

dr. Sari Eka Pratiwi  
NIP. 19870701 201404 2 001

**MENGETAHUI,  
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA**

dr. Bambang Sri Nugroho, Sp. PD.  
NIP. 19511218 197811 1 001

# EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL LIDAH BUAYA (*Aloe vera* Linn.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Novianus Erik Gibson<sup>1</sup>; Muhammad In'am Ilmiawan<sup>2</sup>; Heru Fajar Trianto<sup>3</sup>

## Abstrak

**Latar Belakang :** Hati berperan dalam metabolisme sebagian besar obat sehingga menjadi target utama kerusakan akibat obat. Banyak obat yang telah dilaporkan dapat menyebabkan hepatotoksisitas, salah satunya adalah parasetamol. Hepatotoksisitas dapat dicegah dengan pemberian obat hepatoprotektif. Lidah buaya (*Aloe vera* Linn.) berpotensi sebagai agen hepatoprotektor karena memiliki sifat antioksidan. **Tujuan :** penelitian ini bertujuan mengetahui efek hepatoprotektor dan dosis efektif ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera* Linn.) pada tikus melalui indikator histopatologi. **Metodologi :** penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental rancang acak lengkap (RAL) dengan desain *post test*. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi secara acak ke dalam 6 kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif (parasetamol), kontrol normal (CMC 0,5%), kontrol positif (kurkumin), dosis I (1000 mg/kgBB), dosis II (2000 mg/kgBB), dosis III (4000 mg/kgBB) yang diinduksi parasetamol satu jam kemudian, perlakuan selama 7 hari. Data dianalisis menggunakan uji *One-way anova* yang dilanjutkan dengan *Post Hoc Test LSD*. **Hasil :** Berdasarkan skrining fitokimia ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera* Linn.) mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid. Hasil analisa menunjukkan perbedaan yang bermakna rerata derajat kerusakan hepatosit kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis I, II, dan III ekstrak etanol lidah buaya ( $p<0,05$ ). Ekstrak etanol lidah buaya dosis 4000 mg/kgBB merupakan dosis efektif. **Kesimpulan :** Ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera* Linn.) memiliki kemampuan dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol dosis toksik pada tikus putih galur wistar. Ekstrak

Kata Kunci : Lidah Buaya, Histopatologi, hepatoprotektor

- 
- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
  - 2) Departemen Patologi Anatomi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
  - 3) Departemen Histologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.

**HEPATOPROTECTOR EFFECT ETANOLIC EXTRACT OF ALOE VERA  
AGAINST HISTOPATHOLOGY OF LIVER WISTAR RATS (*Rattus  
norvegicus*) INDUCED PARACETAMOL.**

Novianus Erik Gibson<sup>1</sup>; Muhammad In'am Ilmiawan<sup>2</sup>; Heru Fajar Trianto<sup>3</sup>

*Abstract*

**Background:** Liver has an important role in drug metabolism which cause liver as the main target of the damage caused by drugs. There are so many drugs that has been reported to cause hepatotoxicity, one of them is paracetamol. Hepatotoxicity can be prevented by hepatoprotective agents. Aloe vera has potency as hepatoprotective agents because it has antioxidant biochemical content. **Objective:** This study aims to determine the hepatoprotective effects and effective dose of ethanol extract of aloe vera on rats through histopathological indicators. **Methodology:** This study is an experimental research, completely randomized design (CRD) with post test design. A total of 24 rats were randomly divided into six treatment groups, the negative control (paracetamol), normal controls (CMC 0.5%), positive control (curcumin), dose I (1000 mg / kg), dose II (2000 mg / kg), dose III (4000 mg / kg) then induced by paracetamol an hour later, treated for 7 days. The data were analyzed using One-way ANOVA test followed by LSD Post Hoc Test. **Results:** Based on the phytochemical screening of ethanol extract of aloe vera, it contains flavonoids, alkaloids, tannins, saponins, and steroids. The results of the analysis showed a significant difference mean degree of hepatocyte damage on negative control compared to the group with dose I, II, and III of the ethanol extract of aloe vera ( $p < 0.05$ ). Ethanol extract of aloe vera with 4000 mg / kg dose is an effective dose. **Conclusion:** The ethanol extract of aloe vera has the ability to prevent hepatocytes damaged that induced by toxic dose of paracetamol on rats.

**Keywords:** Aloe vera, Histopathology, hepatoprotective

- 
- 1) Medical Education Program, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Kalimantan
  - 2) Department of Anatomical Pathology, Medical Education Program, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo.
  - 3) Department of Histology, Medical Education Program, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo.

## PENDAHULUAN

Hati merupakan organ penting di dalam tubuh. Hati mempunyai banyak fungsi, diantaranya dalam sistem metabolisme dan detoksifikasi zat yang berbahaya bagi tubuh. Kerusakan hati dapat terjadi akibat infeksi atau intoksikasi zat kimia. Kerusakan hati karena obat dapat terjadi karena penggunaan obat dalam dosis toksik.<sup>1</sup>

Paracetamol merupakan metabolit aktif fenasetin yang berguna sebagai obat analgesik-antipiretik.<sup>2</sup> Analgesik derivat *para amino fenol* ini dapat diperoleh dan digunakan secara bebas tanpa perlu menggunakan resep dokter. Peredaran paracetamol yang bebas ini meningkatkan resiko untuk terjadinya penyalahgunaan dan kejadian keracunan paracetamol.<sup>3</sup> Hepatotoksitas paracetamol pada manusia dapat terjadi setelah penggunaan dosis tunggal 10-15 gram. Mekanisme hepatotoksik paracetamol berkaitan dengan penurunan kadar glutation hati akibat hasil metabolit paracetamol yaitu *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang merupakan metabolit reaktif dari paracetamol yang bersifat toksik pada sel hati.<sup>4</sup>

Lidah buaya telah dibudidayakan secara luas di Kalimantan Barat, khususnya diwilayah kota Pontianak dan sekitarnya. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, terdapat data yang menunjukkan potensi lidah buaya sebagai hepatoprotektor.<sup>5,6,7</sup> Penelitian yang dilakukan Nayak, *et al.* (2011) mendapatkan ekstrak air lidah buaya dapat menurunkan kadar Aspartate Minotrasferase (AST) dan Alanine Aminotrasferase (ALT) secara signifikan.<sup>5</sup> Ebenyi *et al.* (2012) mendapatkan ekstrak etanol lidah buaya memiliki efek hepatoprotektif, hal ini berdasarkan perubahan yang signifikan dalam menurunkan parameter biokimia enzim hati (AST dan ALT).<sup>6</sup> Penelitian terbaru yang dilakukan Sharma *et al.* (2013) mendapatkan peningkatan serum bilirubin pada tikus yang berkaitan dengan kerusakan hati.<sup>7</sup>

Efek hepatoprotektor lidah buaya diduga karena aktivitas kandungan antioksidannya. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol 95%

lidah buaya yang dilakukan Mariappan *et al.* (2013) mendapatkan ekstrak tersebut mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, terpenoid, tanin, dan saponin.<sup>8</sup> flavonoid diketahui memiliki sifat antioksidan, sifat antioksidan tersebut yang mungkin berperan sebagai hepatoprotektor dan berkaitan dengan peningkatan kadar glutation hati.<sup>5,6,7</sup>

Salah satu cara untuk melihat kerusakan hati dapat melalui pemeriksaan histopatologi. Histopatologi adalah cabang biologi yang mempelajari kondisi dan fungsi jaringan dalam hubungannya dengan penyakit. Kelebihan pemeriksaan histopatologi adalah dapat melihat secara langsung morfologi dan struktur jaringan sehingga dapat menentukan perubahan dan derajat kerusakan pada organ terkait.<sup>9</sup>

Semakin meningkatnya penggunaan parasetamol dimasyarakat dan manfaat lidah buaya sebagai hepatoprotektor. Maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efek hepatoprotektor lidah buaya khususnya melalui penelitian histopatologi, sehingga menjadi dasar peneliti untuk melakukan penelitian ini.

## **METODOLOGI**

### **Bahan**

1. Istrumen yang digunakan adalah :

Istrumen yang digunakan blender, toples kaca, *rotary evaporator* dan *water bath*, timbangan analitik, timbangan digital, kandang hewan, spuit, minor set, *Rotary Microtome Spencer*, *Tissue Embedding Console*, *tissue cassette*, *tissue processor automatic*, *objek glass*, *cover glass*, *perekat permount*, inkubator.

2. Bahan yang digunakan adalah :

Bahan yang digunakan yaitu ekstrak etanol lidah buaya, kurkumin, parasetamol, aquades CMC 0,5%, alumunium foil, kertas saring, kloralhidrat, etanol, kloroform, KI, HgCl<sub>2</sub>, asam klorida, asam asetat glacial, pereaksi meyer, ammonia, serbuk magnesium, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

pereaksi molish,  $\text{FeCl}_3$  1%, *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10%, alkohol 70%, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 95%, alkohol absolute, xylol I, xylol II, Parafin, pewarna *Hematoxyllin-Eosin*.

### **Hewan Uji**

Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar yang diambil dari sebanyak 25 ekor dengan umur 12-16 minggu dengan berat badan 180-200 gram.

### **Pengambilan Tanaman**

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah daun lidah buaya berumur 18 bulan. Tanaman ini diambil Aloe Vera Center yang berada di Jalan Budi Utomo Kecamatan Pontianak Utara, Kalimantan Barat.

### **Determinasi Tanaman**

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini diidentifikasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak.

### **Pembuatan Ekstrak Etanol Lidah Buaya**

Simplisia dimasukkan ke dalam bejana maserasi dan ditambahkan pelarut etanol 96%. Tambahkan pelarut etanol 96% sampai terendam dan didiamkan sambil sesekali diaduk. Proses dilakukan dengan mengganti pelarut tiap 1x24 jam selama 5 hari. Hasil maserasi dikumpulkan dan disaring pemekatan dilakukan dengan *rotary evaporator* dengan suhu  $55^{\circ}\text{C}$ . Hingga diperoleh ekstrak kental daun lidah buaya.

### **Skrining Fitokimia**

Pemeriksaan fitokimia yang dilakukan adalah pemeriksaan alkaloid, fenol, flavonoid, glikosida, minyak atsiri, steroid/triterpenoid, dan tanin.

### **Perhitungan Dosis Daun Lidah Buaya**

Dosis 1 = 1000 mg/ kgBB = 200 mg/200 gBB

Dosis 2 =  $2 \times 1000\text{mg/kgBB}$  = 2000 mg/ kgBB = 400 mg/200 gBB

Dosis 3 =  $2 \times 2000\text{mg/kgBB}$  = 4000 mg/ kgBB = 800 mg/200 gBB

### **Pengujian Efek Hepatoprotektor**

#### **Adaptasi Hewan Uji**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar dengan berat badan 180-200g. Diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium selama 10 hari dan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok masing-masing 6 hewan uji, pemberian makanan adalah pakan standar dan minum *ad libitum*.

#### **Pemberian Induksi Parasetamol**

Dosis yang akan diberikan sebesar 180 mg/200g BB tikus putih/hari secara peroral sesuai dengan faktor konversi menurut Laurence & Bacharach 0,018. Parasetamol diberikan setiap hari selama 7 hari.

#### **Uji Efek Hepatoprotektor**

Setelah diberi perlakuan selama 7 hari, dihari ke-8 dilakukan pengambilan organ hati tikus untuk pembuatan preparat. Preparat histopatologi diamati untuk menilai kerusakan hepatosit berupa degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan nekrosis. Penilaian dilakukan dengan memberikan skor terhadap kondisi sel hepatosit pada 5 lapang pandang per sediaan. Aspek yang dinilai pada masing-masing lapang pandang diberikan skor 0 apabila kondisi sel normal; 1 apabila terdapat degenerasi hidropik/degenerasi lemak/nekrrosis setempat; 2 apabila terdapat degenerasi hidropik/degenerasi lemak/nekrrosis di beberapa tempat; 3 apabila terdapat degenerasi hidropik/degenerasi lemak/nekrrosis menyeluruh. Kemudian skor pada 5 lapang pandang tersebut dijumlahkan sehingga didapat skor derajat kerusakan hepatosit. Perbedaan masing-masing kelompok dianalisis secara

statistik menggunakan program *SPSS 18* dengan menggunakan uji *One Ways Anova* dan *Post Hoc Test LSD*.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya**

Pembuatan ekstrak etanol 96% daun lidah buaya menggunakan metode ekstraksi dingin yaitu maserasi. Simplisia yang diekstrak sebanyak 5 kg dan menghasilkan maserat sebanyak 10 liter. Maserat ini dipekatkan dan dihasilkan ekstrak sebanyak 390 gram.

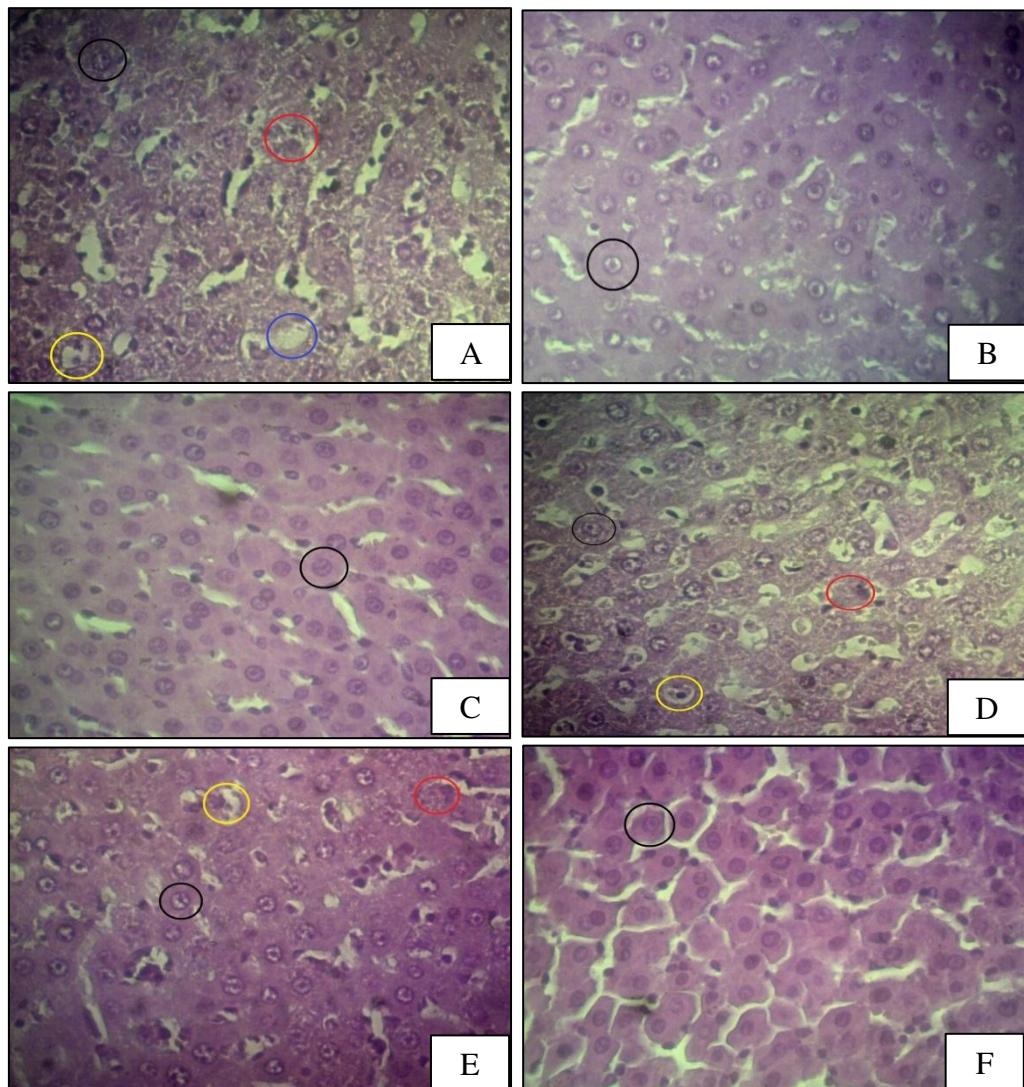
### **Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Lidah Buaya**

Ekstrak etanol lidah buaya mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan steroid kecuali terpenoid. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol lidah buaya dapat dilihat pada tabel 1. dibawah ini.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Lidah Buaya

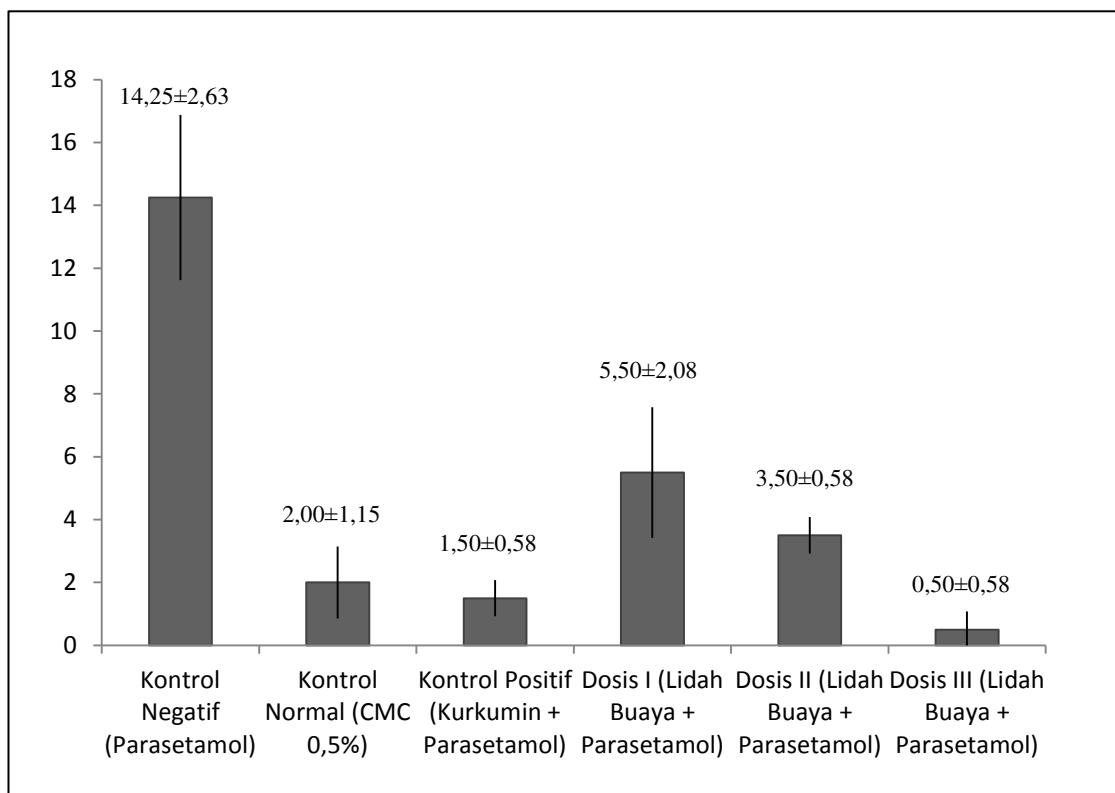
No	Pemeriksaan	Hasil
1	Flavonoid	Didapatkan perubahan dari warna coklat menjadi warna kuning (positif)
2	Alkaloid	Didapatkan endapan putih pada dibagian bawah tabung reaksi (positif)
3	Saponin	Setelah tabung reaksi dikocok selama 10 menit terbentuk busa/buih (positif)
4	Tanin	Didapatkan perubahan warna coklat menjadi warna biru tua (positif)
5	Terpenoid	Didapatkan perubahan warna coklat menjadi warna biru (negatif)
6	Steroid	Didapatkan perubahan warna coklat menjadi warna biru (positif)

## Hasil Pengamatan Histopatologi



**Gambar 1. Hasil Pengamatan Mikroskopik Jaringan Hati Tikus.** (A) parasetamol 180 mg/200 gBB; (B) kontrol CMC 0,5%; (C) Kurkumin 100 mg/200 gBB + parasetamol 180 mg/200 gBB; (D) ekstrak etanol lidah buaya dosis I + parasetamol 180 g/200 gBB; (E) ekstrak etanol lidah buaya dosis II + parasetamol 180 g/200 gBB; (F) ekstrak etanol lidah buaya dosis III + parasetamol 180 g/200 gBB. Terdapat gambaran hepatosit normal (●); hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik (○); hepatosit yang mengalami degenerasi lemak (○); hepatosit yang mengalami nekrosis (○). HE, objektif 40x.

## Kurva Rerata Derajat Kerusakan Hepatosit



**Gambar 2. Rerata derajat kerusakan hepatosit semua kelompok perlakuan (n=4) (Anova,  $p=0,000$ ).** Terdapat perbedaan bermakna derajat kerusakan hepatosit antar kelompok.

Dari kurva rerata derajat kerusakan hepatosit semua kelompok pada gambar diatas didapatkan bahwa kelompok kontrol negatif mengalami kerusakan hepatosit paling tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Kelompok yang diberi perlakuan ekstrak etanol lidah buaya dosis III merupakan kelompok yg mengalami kerusakan hepatosit paling rendah dibandingkan kelompok dosis I dan dosis II. Dari semua kelompok perlakuan, kelompok yang diberi perlakuan ekstrak etanol lidah buaya dosis III yang mengalami kerusakan hepatosit paling rendah.

## Hasil Analisis Post Hoc Test LSD Rerata Derajat Kerusakan Hepatosit Antar Kelompok.

Tabel 2. Hasil analisis Post Hoc Test Rerata Derajat Kerusakan Hepatosit Antar Kelompok.

	Kontrol normal (CMC 0,5%)	Kontrol positif (parasetamol + kurkumin)	Dosis I (parasetamol + lidah buaya)	Dosis II (parasetamol + lidah buaya)	Dosis III (parasetamol + lidah buaya)
Kontrol negatif (parasetamol)	p = 0,000 <sup>*</sup>	p = 0,000 <sup>*</sup>	p = 0,000 <sup>*</sup>	p = 0,000 <sup>*</sup>	p = 0,000 <sup>*</sup>
Kontrol normal (CMC 0,5%)		p = 0,644	p = 0,004 <sup>*</sup>	p = 0,176	p = 0,176
Kontrol positif (parasetamol + kurkumin)			p = 0,001 <sup>*</sup>	p = 0,076	p = 0,360
Dosis I (parasetamol + lidah buaya)				p = 0,076	p = 0,000 <sup>*</sup>
Dosis II (parasetamol + lidah buaya)					p = 0,011 <sup>*</sup>

Keterangan : **Rerata Derajat Kerusakan Hepatosit Antar Kelompok (n=4).** Tanda superskrip (\*) menunjukkan perbedaan bermakna derajat antar kelompok terkait.

Dari hasil analisis Post Hoc Test LSD pada tabel diatas didapatkan bahwa induksi parasetamol dalam penelitian ini berhasil menyebabkan kerusakan hepatosit, karena didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dibandingkan kelompok kontrol normal.

Ekstrak etanol lidah buaya dosis I, dosis II dan dosis III dapat mencegah kerusakan hepatosit yang akibat induksi parasetamol dosis toksik, karena didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok dosis I, dosis II dan dosis III dibandingkan kelompok kontrol negatif. Namun kemampuan ekstrak etanol lidah buaya dosis I tidak sebaik kelompok kontrol positif dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol dosis toksik, karena didapatkan perbedaan bermakna antara dosis I dengan kelompok kontrol positif. Sedangkan ekstrak etanol lidah buaya dosis II dan dosis III memiliki kemampuan yang

sama dengan kelompok kontrol positif dalam mencegah kerusakan akibat induksi parasetamol dosis toksik karena tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok dosis II dan dosis III dibandingkan kelompok kontrol positif. Ekstrak etanol lidah buaya dosis III memiliki kemampuan yang lebih baik dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat diinduksi parasetamol dosis toksik dibandingkan dosis II, karena didapatkan perbedaan bermakna antara ekstrak etanol lidah buaya dosis III dengan kelompok dosis II.

### **Induksi Parasetamol**

Induksi Parasetamol Induksi diberikan pada tikus putih adalah induksi menggunakan induksi dosis toksik parasetamol. Dosis yang diberikan yaitu 180 mg/200 grBB pada seluruh kelompok perlakuan. Induksi parasetamol dosis toksik akan menyebabkan tingginya metabolit reaktif *N-Acetyl-p-benzoquinone-imine* (NAPQI) sehingga jalur reaksi sulfasi dan glukoronidasi akan jenuh akibatnya glutation (GSH) akan menetralisir NAPQI menjadi asam merkapturat (bentuk non toksik). GSH yang digunakan dalam jumlah yang tinggi akan menyebabkan deplesi dari glutation, sehingga NAPQI akan meningkat dan menyebabkan kerusakan sel-sel hepar.<sup>1</sup>

### **Uji Efek Hepatoprotektor**

Hasil pemeriksaan mikroskopik preparat jaringan hati tikus dapat dilihat pada gambar 1. Struktur mikroskopik hati normal berupa sel-sel hepatosit yang membentuk lempeng tersusun radier dari vena sentralis. Bentuk sel hepatosit polihedral dengan sitoplasma asidofilik, nukleus sel besar, bulat dan vesikuler dengan nukleolus yang menonjol.<sup>11</sup> Hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik memiliki ciri-ciri berupa pembengkakan hepatosit, vakuolisasi sitoplasma, penggumpalan filamen intermediet, pembengkakan mitokondria, dan *blebbing* membran sel. Apabila menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin degenerasi hidropik tampak sebagai bentuk membran plasma yang

membulat, sitoplasma jernih, dan gumpalan material sitoplasma eosinofilik yang sebenarnya merupakan gumpalan filamen intermediet. Degenerasi hidropik ditemukan pada semua kelompok, dimana ditemukan paling banyak pada kelompok kontrol negatif, namun minimal pada kelompok lainnya. Degenerasi lemak atau steatosis merupakan akumulasi droplet lemak trigliserida di dalam hepatosit, yang dapat berupa gambaran adanya droplet kecil-kecil yang banyak.<sup>12</sup> Degenerasi lemak ditemukan pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok yang diberi perlakuan ekstrak etanol lidah buaya dosis I dan dosis II. Nekrosis merupakan kematian sel yang meliputi terjadinya pembengkakan sel, vakuolisasi, karyolisis, dan pelepasan isi sel.<sup>11</sup> Jaringan nekrosis melibatkan perubahan sitoplasma dan inti menuju kematian sel. Biasanya inti sel yang mati menyusut, batas tidak teratur dan berwarna gelap, proses ini disebut piknosis. Inti dapat hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan kromatin yang tersebar di dalam sel, proses ini disebut karyoreksis. Inti sel yang mati kehilangan kemampuan untuk diwarnai dan menghilang, proses ini disebut karyolisis.<sup>11</sup> Nekrosis ditemukan pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok yang diberi perlakuan ekstrak etanol lidah buaya dosis I dan dosis II. Nekrosis hepatosit paling banyak ditemukan pada kelompok kontrol negatif dan minimal pada kelompok kontrol positif.

Skor derajat kerusakan hati dianalisis dengan uji *One Way Anova*, dan didapatkan hasil rerata derajat kerusakan hati semua kelompok yang dapat dilihat pada gambar 2. dimana terdapat perbedaan bermakna pada antar semua kelompok (*Anova*,  $p<0,05$ ). Kelompok kontrol negatif mengalami kerusakan hepatosit paling tinggi dan kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak etanol lidah buaya dosis III mengalami kerusakan hepatosit paling rendah. Hasil *Post Hoc Test* LSD pada tabel 2. mendapatkan bahwa induksi paracetamol dosis toksik berhasil menyebabkan kerusakan hepatosit, hasil ini didapat dengan membandingkan kelompok kontrol negatif yang diinduksi

parasetamol dengan kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi parasetamol. Ekstrak etanol lidah buaya memiliki kemampuan dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol, karena didapatkan perbedaan bermakna antara ekstrak etanol lidah buaya dosis I, dosis II dan dosis III dibandingkan kelompok kontrol negatif yang diberi perlakuan dengan parasetamol. Namun kemampuan ekstrak etanol lidah buaya dosis I dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol dosis toksik tidak sebaik kontrol positif. Sedangkan ekstrak etanol lidah buaya dosis II dan dosis III memiliki kemampuan yang sama dengan kelompok kontrol positif yang diberi perlakuan kurkumin dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol dosis toksik. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan Nayak *et al.* (2011), Ebenyi *et al.* (2012) dan Sultana *et al.* (2012) yang mendapatkan bahwa ekstrak lidah buaya dapat menurunkan kadar aspartate minotrasferase (AST) dan alanine aminotrasferase (ALT) pada hewan coba yang diinduksi agen hepatotoksik.<sup>5,6,15</sup>

Efek hepatoprotektor lidah buaya diduga karena lidah buaya memiliki kandungan senyawa antioksidan yang aktif secara biologis seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan steroid.<sup>15,16</sup> Aktivitas antioksidan flavonoid dan tanin dikarena kedua senyawa yang merupakan turunan senyawa fenolik tersebut memiliki gugus OH sehingga mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogennya dalam mereduksi radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil.<sup>15-17</sup> Gugus OH pada senyawa flavonoid dan tanin akan menggantikan glutation yang telah terdeplesi oleh radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis toksik dan membantu konjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat dan mengubah metabolit reaktif parasetamol yaitu NAPQI menjadi metabolit non-aktif yang bersifat hidrofilik yang dieksresikan melalui urin.<sup>17</sup> Melalui mekanisme ini secara tidak langsung metabolit reaktif parasetamol yaitu NAPQI dapat direduksi dan efek

hepatoprotektor dapat terwujud.<sup>22,24,48</sup> Senyawa alkaloid, terutama indol, memiliki kemampuan untuk menghentikan reaksi rantai radikal bebas secara efisien tetapi senyawa radikal turunan dari senyawa amina ini memiliki tahap terminasi yang sangat lama. Senyawa steroid juga memiliki aktivitas antioksidan. Namun aktivitas antioksidan kedua senyawa ini tidak terlalu baik.

Efek hepatoprotektor lidah buaya diduga karena lidah buaya memiliki kandungan senyawa antioksidan yang aktif secara biologis seperti flavonoid, alkaloid, dan steroid yang dapat melindungi hati. Flavonoid dan tanin merupakan senyawa yang bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap radikal bebas dan sebagai pengkhelat logam. Aktivitas antioksidan flavonoid dan tanin dikarena kedua senyawa tersebut memiliki gugus OH yang terikat pada karbon cincin aromatik. Senyawa ini mempunyai kemampuan untuk menyumbangkan atom hidrogen, sehingga radikal dapat tereduksi menjadi bentuk yang lebih stabil. Jumlah dan posisi gugus OH pada flavonoid dan tanin sangat mempengaruhi aktivitas antioksidan kedua senyawa tersebut. Gugus OH pada senyawa flavonoid dan tanin akan menggantikan glutation yang telah terdeplesi oleh radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis toksik.<sup>16,17</sup> Gugus OH pada flavonoid dan tanin akan membantu konjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat dan mengubah metabolit reaktif parasetamol yaitu NAPQI menjadi metabolit non-aktif yang bersifat hidrofilik yang dieksresikan melalui urin.<sup>18</sup> Melalui mekanisme ini secara tidak langsung enzim sitokrom P-450 yang merupakan salah satu *mixed function oxydase systems (MFO)* dapat direduksi sehingga metabolit reaktif NAPQI dapat diturunkan dan efek hepatoprotektor dapat terwujud.<sup>17,18</sup> Senyawa alkaloid, terutama indol, memiliki kemampuan untuk menghentikan reaksi rantai radikal bebas secara efisien tetapi senyawa radikal turunan dari senyawa amina ini memiliki tahap terminasi yang sangat lama.<sup>19</sup> Senyawa steroid juga

memiliki aktivitas antioksidan. Namun aktivitas antioksidan kedua senyawa ini tidak terlalu baik.<sup>20</sup>

Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak etanol lidah buaya dosis I (1000 mg/kgBB), dosis II (2000 mg/kgBB), dan dosis III (4000 mg/kgBB) dapat mengurangi derajat kerusakan hati tikus putih yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ( $p<0,05$ ). Ekstrak etanol lidah buaya dosis II dan dosis III memiliki kemampuan yang sama dengan kurkumin dalam menurunkan derajat kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol dosis toksik dan memberikan hasil yang sama dengan kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi parasetamol. Dari nilai rerata  $\pm$  SD didapatkan bahwa ekstrak etanol lidah buaya dosis III bahkan lebih baik dibandingkan dengan kurkumin dalam mencegah kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol dosis toksik.

## **KESIMPULAN**

1. Ekstrak etanol lidah buaya memiliki efek hepatoprotektor yang dibuktikan dengan kemampuan mencegah kerusakan hepatosit pada pengamatan histopatologi pada hati tikus jantan putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol.
2. Ekstrak etanol lidah buaya mengandung senyawa metabolit sekunder flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan steroid.
3. Dosis efektif ekstrak etanol lidah buaya yang memiliki efek hepatoprotektor paling baik adalah dosis 4000 mg/kgBB.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wibowo WA, Maslachah L, Bijanti, R. Pengaruh pemberian perasan buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*) diet tinggi lemak. *Journal Unair*. 2005; 1(1):1-5.
2. Roberts LJ, Morrow JD. Dasar farmakologi terapi. Edisi ke-10. Hardman JG, Limbird LE, Editor, Jakarta: EGC; 2012: 682.
3. Sari PM. Pengaruh pemberian asetaminofen berbagai dosis peroral terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus wistar [Skripsi]. Semarang, Universitas Diponegoro; 2010.
4. Larson, AM. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(7): 528-9.
5. Nayak V, Gincy TB, Prakash M, Joshi C, Soumya SR, Somayaji SN *et al*. Hepatoprotective activity of *Aloe vera* gel against paracetamol induced hepatotoxicity in albino rats. *Asian J Pharm Biol Res*. 2011; 1(2): 94-7.
6. Ebenyi LN, Ibniam UA, Agha ROI, Sgbanshi ME, Uhoo CA. A comparison of the effects of *Aloe barbadensis* and *Allium sativum* extracts on paracetamol-induced hepatotoxicity in albino rats. *IOSRJPBS*. 2012; 4(5): 28-31.
7. Sharma B, Siddiqui S, Ram G, Chaundhary M, Sharma G. Hypoglycemic and hepatoprotective effects of processed *Aloe vera* gel in a mice model of alloxan induced diabetes mellitus. *J Diabetes Metabolism*. 2013; 4(9): 1-6.
8. Mariappan V, Shanthi G. Antimicrobial and phytochemical analysis of *Aloe vera* L. *IRJP*. 2012; 3(10): 158-61.
9. Lumongga F. Interpretasi mikroskopis jaringan dari biopsi hati [Tesis]. Medan, Universitas Sumatera Utara; 2008.
10. Dale MM, Rang, dan Maureen MD. *Rang & Dale's Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.

11. Burt, AD, Portmann BC, Ferrel LD.. MacSween's Pathology of the Liver, Ed-6. China : Elsevier; 2012: 55-60
12. Heirmayani. Toksikopatologi hati mencit (*Mus musculus*) pada pemberian parasetamol [Skripsi]. Bogor, Institut Pertanian Bogor; 2007
13. Salama SM, Abdulla MA, Alrashdi AS, Ismail S, Alkiyumi SS, Golbabapour. Hepatoprotective effects of ethanolic extract of *Curcuma longa* on thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 13(56): 1-17.
14. Sultana N, Najam R. Gross toxicities and hepatoprotective effect of *Aloe vera* (L) Burm.F. *IRJP*. 2012; 3(10): 106-10
15. Sulandi A. Aktivitas antioksidan ekstrak kloroform buah lakum (*Cayratia trifolia*) dengan metode DPPH (2,2-difenil-pikrilhidrazil) [Skripsi]. Pontianak, Universitas Tanjungpura; 2013
16. Zakaria ZA. Free radical scavenging activity of some plants. *IJPT*. 2007; 6: 87-91.
17. Seyoum A, Asres K, El-fiky FK. Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Phytochemistry*. 2006; 67(18):2058-70
18. Williams, D.A. Drugs Metabolisms. Dalam : Williams, D. A. & Lemke, T.L. (editors) *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 5th Edition. Philadelphia : Lippincott William & Witkins; 2002: 174-233
19. Yuhernita, Juniarti. 2011. Analisis senyawa metabolit sekunder dari ekstrak metanol daun surian yang berpotensi sebagai antioksidan. *Makara Sains*. 2011; 1(15): 48-52.
20. Cui Y, Kim D, Park K.. Antioxidant effect of *Inonotus obliquus*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003; 96: 78-95.