

NASKAH PUBLIKASI

EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) DALAM PLASMA *Rattus norvegicus* JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL



**RYAN ARIFIN
I 11110011**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA**

2014

**LEMBAR PENGESAHAN
NASKAH PUBLIKASI**

**EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL LIDAH
BUAYA (*Aloe vera*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM ALANIN
AMINOTRANSFERASE (ALT) DALAM PLASMA *Rattus
norvegicus* JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA

Ryan Arifin
NIM: 111110011

DISETUJUI OLEH

PEMBIMBING UTAMA



dr. Pandu Indra Bangsawan, M.Kes
NIP. 19821126 201212 1 002

PEMBIMBING KEDUA



dr. Andriani M. Biomed
NIP. 19820417 200812 2 003

PENGUJI PERTAMA



dr. Willy Handoko, M. Biomed
NIP. 19850417 201012 2 004

PENGUJI KEDUA



dr. Rangga Putra Nugraha
NIP. 19860714 201212 1 001

**MENGETAHUI,
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA**



dr. Bambang Sri Nugroho, Sp. PD
NIP. 19511218 19781 1 001

EFEK HEPATOPROTEKTOR EKSTRAK ETANOL LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) TERHADAP AKTIVITAS ENZIM ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) DALAM PLASMA *Rattus norvegicus* JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Ryan Arifin¹ ; Pandu Indra Bangsawan² ; Andriani³

Abstrak

Latar Belakang : daun lidah buaya (*Aloe vera*) mengandung metabolit sekunder flavonoid yang berfungsi sebagai senyawa antioksidan dan menstimulasi pembentukan GSH (glutation) sehingga memberikan efek hepatoprotektor berupa penurunan aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT). **Tujuan** : penelitian ini bertujuan mengetahui efek hepatoprotektor dan dosis efektif ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) pada tikus putih jantan galur Wistar dibandingkan kurkuma melalui indikator enzim alanin aminotransferase (ALT). **Metodologi**: penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental rancang acak lengkap (RAL) dengan desain *pretest dan posttest*. Sebanyak 30 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok perlakuan, yaitu kontrol negatif (CMC 0,5%), kontrol positif (kurkuma), dosis I (1000 mg/kgBB), dosis II (2000 mg/kgBB), dosis III (4000 mg/kgBB) yang diinduksi parasetamol satu jam kemudian selama 7 hari. Data dianalisis menggunakan uji *One-way anova* yang dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc LSD*. **Hasil** : Uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid. Hasil analisa statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna pada rata-rata aktivitas enzim ALT kelompok kontrol negatif dan positif dengan kelompok dosis I, II, dan III ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) ($p < 0,05$) pada pengukuran aktivitas enzim ALT setelah perlakuan (*posttest*). Dosis efektif yang didapatkan adalah 4000 mg/kgBB. **Kesimpulan** : Ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) memiliki efek hepatoprotektor berupa penurunan aktivitas enzim ALT yang lebih baik dibandingkan kurkuma pada dosis 4000 mg/kgBB.

Kata Kunci : *Aloe vera*, ekstrak etanol lidah buaya, parasetamol, aktivitas enzim ALT, hepatoprotektor.

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.
Email:ryanarifin.expobioenergy@gmail.com
- 2) Departemen Farmakologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
- 3) Departemen Biokimia, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat.

**HEPATOPROTECTOR EFFECT ETANOLIC EXTRACT OF ALOE VERA
AGAINST ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) ENZYME ACTIVITY
IN PLASMA MALE WISTAR RAT (*Rattus norvegicus*) INDUCED
PARACETAMOL**

Ryan Arifin¹ ; Pandu Indra Bangsawan² ; Andriani³

Abstract

Background : Aloe vera's leaves contain of secondary metabolite flavonoid. Flavonoid is an antioxidant molecule that stimulate glutation (GSH) synthesis to increase hepatoprotector effect proved by decrease alanin amino transferase (ALT) enzyme activity. **Objective** : the aim of this study is to investigate the hepatoprotector effect and find the effective dose of etanolic extract from Aloe vera leaves in male wistar rats compared to kurkuma as a positive control. ALT enzyme activity as hepatoprotector indicator. **Method** : this study was pretest and posttest experimental designed. Thirty wistar rat was randomly divided into 5 experimental group consist of negative control group (CMC 0,5%), positive control group (kurkuma), dose I group (1000 mg/kgBW), dose II group (2000 mg/kgBW), and dose III group (4000 mg/kgBW). All groups were induced with a toxic dose of parasetamol within 7 days. The datas were analyzed using parametric analysis by One-Way Anova and continued by LSD Post Hoc test. **Results** : the phytochemical test indicated that etanolic extract from Aloe vera leaves contain flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, and steroid. Statistical analysis showed significance difference between mean of ALT enzyme activity in control group (negative and positive) against dose I, II, and dose III ($p < 0,05$) at ALT enzyme activity posttest. **Conclusion**: The effective dose of ethanolic extract of Aloe vera leaves found in this study was 4000 mg/kgBW.

Keyword : Aloe vera, etanolic extract of Aloe vera, paracetamol, ALT activity, hepatoprotector

-
- 1) Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo. Email:ryanarifin.expobioenergy@gmail.com
 - 2) Pharmacology Departement, Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo.
 - 3) Biochemical Departement, Medical School, Faculty of Medicine, University of Tanjungpura Pontianak, West Borneo.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Penyakit hepar di Indonesia umumnya masih tergolong tinggi. Data Depkes (2010), di Indonesia penyakit hepar menempati urutan ketiga setelah penyakit infeksi dan paru.¹ Salah satu penyebabnya adalah penggunaan obat-obat yang bersifat hepatotoksik. Penyakit hepar yang disebabkan karena penggunaan obat-obatan disebut *Drug Induced Hepatitis* (DIH). Menurut Data Perhimpunan Peneliti Hepar Indonesia (PPHI) pada tahun 2013, sekitar 20-40% penyakit hepar fulminan disebabkan oleh obat-obatan. Data PPHI menyatakan pula 50% penderita hepatitis akut terjadi akibat dari reaksi obat terhadap hepar.² DIH dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan seperti aspirin, artemisin, rifampisin, parasetamol, dan obat-obat lain yang di metabolisme di hepar dengan pemakaian jangka panjang atau dengan dosis yang berlebihan.³ Sebuah survei dari *Acute Liver Failure Study Group* (ALFSG) yang dilakukan pada pasien rawat inap di 17 rumah sakit Amerika Serikat menunjukkan bahwa obat yang diresepkan (termasuk parasetamol) menyebabkan >50% kasus DIH.³ Menurut data Riskesdas (2010), terdapat sekitar 2000 kasus DIH terjadi tiap tahun dan 39% diantaranya disebabkan oleh parasetamol.⁴

Parasetamol merupakan salah satu jenis xenobiotik yang dimetabolisme di hepar dan memiliki efek analgetik-antipiretik yang lazim digunakan. Bila parasetamol diberikan dalam dosis toksik (10-15 gram), maka dapat menyebabkan kondisi hepatoksisitas dan nekrosis sel yang *irreversibel*.³ Parasetamol dosis toksik menghasilkan metabolit aktif yang bersifat radikal bebas dan menimbulkan peningkatan rasio glutathion disulfide (GSSG) terhadap glutathion (GSH).³ Peningkatan rasio GSSG terhadap GSH akan berlanjut menjadi deplesi glutathion saat sitokrom P450 mengubah parasetamol dosis toksik menjadi metabolit aktifnya secara terus-menerus. Deplesi glutathion akan menyebabkan metabolit aktif parasetamol tidak dapat dikonjugasi

membentuk konjugat merkapturat. Akibatnya metabolit aktif dapat berikatan dengan makromolekul sel hepar salah satunya membran sel.³ Rusaknya membran sel akan menyebabkan kebocoran protein dan molekul intraseluler menuju ke darah.⁵ Salah satu protein intraseluler yang dapat keluar menuju darah adalah enzim transaminase dan jenis transaminase yang banyak serta spesifik terdapat di sel hepar adalah alanin aminotransferase (ALT).¹² Bila terjadi kerusakan pada hepar maka ALT banyak dilepaskan ke darah sehingga terjadi peningkatan aktivitas enzim ALT di dalam darah. Melalui mekanisme tersebut saat ini ALT menjadi salah satu enzim yang menjadi indikator kerusakan hepar.⁶

Melihat besarnya dampak yang ditimbulkan oleh paparan radikal bebas akibat metabolisme xenobiotik obat-obatan salah satunya parasetamol, maka perlu dilakukan eksplorasi bahan alam untuk mencari sumber-sumber obat hepatoprotektor yang bersifat ekonomis, mudah didapat, efek samping minimal, dan memiliki efek terapeutik sebaik obat pilihan hepatoprotektor masa kini. Salah satu bahan alam yang diketahui memiliki efek hepatoprotektor adalah lidah buaya (*Aloe vera*) dan bahan alam yang telah banyak serta telah diketahui secara luas efek hepatoprotektornya adalah kurkuma. Menurut Simon *et al* (2010), *Aloe vera* memiliki efek hepatoprotektor yang baik. Efek hepatoprotektor yang dimiliki *Aloe vera* diketahui berasal dari metabolit sekunder yaitu flavonoid.⁷ Menurut Moghaddasi *et al* (2011), ekstrak *Aloe vera* memiliki kandungan flavonoid positif setelah dilakukan skrining fitokimia. Senyawa flavonoid yang terdapat pada *Aloe vera* bersifat antioksidan sehingga dapat menurunkan radikal bebas dan menghambat induksi mediator inflamasi yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel hepatosit.⁸ Flavonoid dapat pula menstimulasi pembentukan glutathione (GSH) yang merupakan salah satu protektor endogen terhadap radikal bebas dalam tubuh. Selain itu, lidah buaya (*Aloe vera*) dipilih karena mudah tumbuh, mudah didapat, perawatan

tidak rumit, dan merupakan produk khas dan unggulan provinsi Kalimantan Barat.⁷

Saat ini belum ditemukan adanya dosis efektif pada ekstrak *Aloe vera* sehingga penelitian ini dilakukan untuk menentukan dosis efektif ekstrak *Aloe vera* sebagai hepatoprotektor pada *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diinduksi parasetamol.

Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat efek hepatoprotektor ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) terhadap *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diinduksi parasetamol ?
2. Berapakah dosis efektif ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) yang dapat menurunkan aktivitas enzim ALT pada plasma *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diinduksi parasetamol ?
3. Bagaimana efektivitas ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*) sebagai hepatoprotektor dibandingkan dengan kurkuma ?

Hipotesis

Aloe vera memiliki efek hepatoprotektor terhadap hepar *Rattus norvegicus* galur Wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik dan dibuktikan dengan adanya penurunan aktivitas enzim ALT pada pemeriksaan fungsi hepar.

BAHAN DAN METODE

1. Instrumen yang digunakan adalah:

Instrumen yang digunakan yaitu kandang tikus, spuit injeksi, sonde lambung, spektrofotometer, *sentrifuge*, timbangan elektronik, timbangan hewan, blender, mikropipet, evaporator, gelas ukur, batang pengaduk, corong pisah, tabung reaksi, *handscun*, *mikrotube*,

toples maserasi, *water bath*, tabung mikrohematokrit, kuvet, *yellow tip*, *blue tip*, *UV sterilisation*

2. Bahan yang digunakan adalah :

Bahan yang digunakan yaitu ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*), kurkuma, bahan murni parasetamol.aquades, makanan standar (pelet dan pur), reagen *Fluitest*, EDTA, CMC 0,5%, aluminium foil, kertas saring, kloralhidrat, etanol, kloroform, KI, HgCl₂, asam klorida, asam asetat glacial, pereaksi meyer, ammonia, serbuk magnesium, H₂SO₄, pereaksi molish, FeCl₃ 1%,

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 30 ekor dengan umur 12-16 minggu dengan berat badan 180-200 gram.

Metode

Pengambilan Tanaman

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini adalah daun lidah buaya (*Aloe vera*) dari family *Liliaceae*. Tanaman ini diambil Aloe Vera Center yang berada di Jalan Budi Utomo Kecamatan Pontianak Utara, Kalimantan Barat.yang berumur 18 bulan. Tanaman ini diambil secara purposif yaitu tanpa membandingkan dengan daerah lain.

Determinasi Tanaman

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini diidentifikasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak. Tanaman yang digunakan bebas hama, penyakit dan kerusakan lainnya.

Pembuatan Simplisia Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*)

Simplisia adalah bahan baku alamiah yang digunakan untuk membuat ramuan obat tradisional yang belum mengalami pengolahan pengeringan. Proses pembuatan simplisia pada prinsipnya meliputi tahap-tahap pencucian, pengecilan ukuran, dan pengeringan.

Pemeriksaan Karakteristik Simplisia

Pemeriksaan karakteristik simplisia meliputi pemeriksaan makroskopik

Pembuatan Ekstrak Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*)

Serbuk 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 55⁰C. Hingga diperoleh ekstrak kental daun lidah buaya (*Aloe vera*).

Skrining Fitokimia

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

Perhitungan Dosis Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*)

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

Dosis 2 = 2 × 1000mg/kgBB = 2000 mg/ kgBB = 400 mg/200 gBB

Dosis 3 = 2 × 2000mg/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 diaklimatisasi, darah tikus diambil untuk diukur aktivitas enzim ALT saat *pretest*, induksi hari ke-1 dan *posttest*. Perlakuan dilakukan selama 1 minggu.

HASIL

Pemeriksaan Karakteristik Sampel

Simplisia daun lidah buaya (*Aloe vera*) diperiksa melalui pemeriksaan makroskopik. Pemeriksaan makroskopik bertujuan untuk mengetahui kebenaran bahan tersebut selain melalui determinasi bahan.

Pemeriksaan Makroskopik

Pemeriksaan makroskopik merupakan pemeriksaan organoleptik yang meliputi warna, bau dan rasa. Dimana hasil organoleptik dapat terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan organoleptik

No.	Pemeriksaan	Pengamatan
1.	Warna	Bening Kehijauan
2.	Bau	Khas
3.	Rasa	Khas Agak Pahit

Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*)

Pembuatan ekstrak etanol 96% daun lidah buaya (*Aloe vera*) 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. Dari hasil tersebut didapatkan rendemen ekstrak etanol daun lidah buaya (*Aloe vera*) sebesar 7,8%.

Susut Pengerinan Ekstrak Etanol Lidah Buaya (*Aloe vera*)

Hasil pengujian susut pengerinan yang dilakukan pengulangan sebanyak dua kali adalah sebesar 19,922 %. Ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) termasuk ekstrak kental.

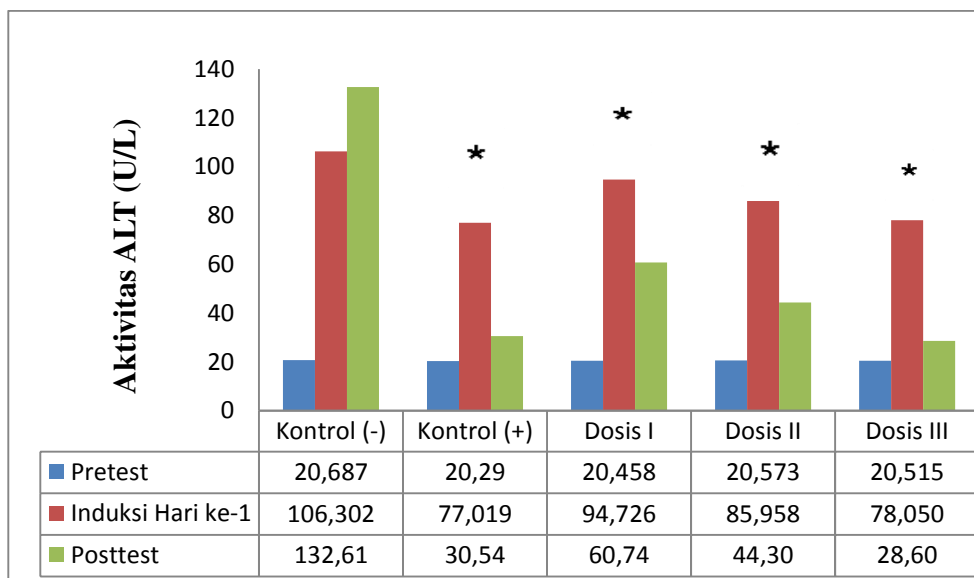
Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Lidah Buaya (*Aloe vera*)

Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (*Aloe vera*)

No.	Pemeriksaan	Hasil	Keterangan
1.	Flavonoid	(+) kuning	Menambahkan serbuk Mg dan HCl pekat
2.	Alkaloid	(+) Terbentuk endapan putih	Menggunakan pereaksi Meyer dan kloroform
3.	Saponin	(+) Terbentuk busa	Dengan penambahan air dan dikocok
4.	Tanin	(+) Coklat kehijauan	Dengan penambahan FeCl ₃ 5%
5.	Terpenoid	(-) Tidak terdapat perubahan warna merah	Dengan penambahan CH ₃ COOH glacial dan H ₂ SO ₄ pekat
6.	Steroid	(+) Terdapat perubahan warna biru	Dengan penambahan CH ₃ COOH glacial dan H ₂ SO ₄ pekat

Pengujian Efek Hepatoprotektor



Gambar 1. Rerata aktivitas enzim ALT sebelum perlakuan (*pretest*), induksi hari ke-1, dan setelah perlakuan (*posttest*) (ANOVA, $p=0,000$; LSD, $*p<0,05$). Terdapat perbedaan bermakna aktivitas enzim ALT plasma antar kelompok tikus putih saat sebelum perlakuan (*pretest*), induksi hari ke-1, dan setelah perlakuan (*posttest*).

Gambar di atas dapat dilihat bahwa kontrol negatif yang diberikan CMC 0,5% masih dalam rentang aktivitas enzim ALT normal saat pengukuran *pretest* serta mengalami peningkatan saat pengukuran induksi hari ke-1 dan *posttest*. Aktivitas enzim ALT pada seluruh kelompok yaitu kontrol (-), kontrol (+), dosis I, II, dan III berada dalam rentang normal saat pengukuran aktivitas enzim ALT *pretest*. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok saat *pretest* ($p > 0,05$). Kemudian, seluruh kelompok mengalami peningkatan aktivitas enzim ALT saat induksi induksi hari ke-1. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok saat induksi hari ke-1 ($p < 0,05$). Saat pengukuran aktivitas enzim ALT *posttest* terjadi penurunan nilai aktivitas enzim ALT pada seluruh kelompok kecuali kelompok kontrol (-). Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok saat *posttest* ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Induksi Parasetamol

Induksi yang diberikan pada sampel tikus putih adalah induksi parasetamol dosis toksik. 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 menetralkan NAPQI menjadi asam merkapturat (bentuk non toksik).^{9,15} GSH yang digunakan dalam jumlah yang tinggi akan menyebabkan deplesi dari glutation, sehingga NAPQI akan meningkat dan menyebabkan kerusakan sel-sel hepar.^{9,13}

Uji Efek Hepatoprotektor

Uji efek hepatoprotektor dilakukan dengan cara mengukur salah satu parameter uji biokimia fungsi hepar yaitu aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT).¹⁶ Pengukuran aktivitas enzim ALT dilakukan sebanyak tiga kali yaitu pengukuran sebelum perlakuan (*pretest*), saat induksi hari ke-1, dan setelah perlakuan (*posttest*).

Pada saat pengukuran aktivitas enzim ALT sebelumnya dilakukan pengambilan darah. Pengambilan darah dilakukan dengan cara menusuk sinus retoorbitalis, darah ditampung sebanyak 2 ml di dalam *mikrotube* yang sebelumnya diberikan EDTA dan *mikrotube* sebelumnya telah di sterilisasi di *UV sterilization*. Sebelum diambil darahnya, tikus dianestesi terlebih dahulu dengan menggunakan dietil eter. Darah yang sudah ditampung, kemudian dimasukkan ke dalam *microcentrifuge* dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan plasma darah. Plasma darah kemudian dipisahkan dan dilakukan pengukuran aktivitas enzim ALT pada spektrofotomer dengan panjang gelombang 340 nm.

Pada saat pengukuran aktivitas enzim ALT *pretest* (sebelum perlakuan) didapatkan rerata aktivitas enzim ALT yang sama dan homogen pada masing-masing kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Rerata enzim pada semua kelompok menunjukkan nilai aktivitas enzim ALT dalam rentang normal. Hasil uji statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar masing-masing kelompok ($p > 0,05$). Hal ini terjadi karena semua kelompok tidak diberikan perlakuan apapun baik ekstrak maupun induksi parasetamol pada saat *pretest*. Hasil aktivitas enzim ALT yang masih dalam rentang normal pada seluruh kelompok saat *pretest* menunjukkan bahwa fungsi hepar masih dalam keadaan baik dan tikus putih masuk dalam kriteria inklusi untuk dapat dijadikan sampel pada penelitian ini.

Pada pengukuran aktivitas enzim ALT induksi hari ke-1 terjadi peningkatan rerata aktivitas enzim ALT pada seluruh kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna nilai aktivitas enzim ALT pada masing-masing kelompok ($p < 0,05$). Kelompok yang mengalami peningkatan aktivitas enzim ALT paling tinggi saat induksi hari ke-1 adalah kelompok kontrol negatif. Peningkatan aktivitas enzim ALT pada kelompok kontrol negatif disebabkan pemberian parasetamol dosis toksik dan hanya diberikan CMC 0,5%. Dari hasil ini dapat dibuktikan bahwa CMC 0,5% tidak memiliki efek hepatoprotektor sama sekali atau merupakan *placebo* yang tidak memiliki efek dalam menurunkan aktivitas enzim ALT. Sedangkan kelompok yang mengalami peningkatan aktivitas enzim ALT paling rendah saat induksi hari ke-1 adalah kelompok kontrol positif yang diberikan kurkuma. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa kurkuma memiliki kemampuan yang paling baik dalam menurunkan aktivitas enzim ALT saat induksi hari ke-1 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan CMC 0,5% dan kelompok perlakuan dosis I, II, dan III yang diberikan dosis ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*). Namun, penurunan rerata aktivitas enzim ALT pada saat induksi hari ke-1 belum mencapai nilai aktivitas enzim ALT normal pada seluruh kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan.

Pada pengukuran aktivitas enzim ALT *posttest* (setelah perlakuan), terjadi penurunan rerata aktivitas enzim ALT pada seluruh kelompok kecuali kelompok kontrol negatif. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata aktivitas enzim ALT antar kelompok ($p < 0,05$). Penurunan rerata aktivitas enzim ALT tertinggi terjadi pada kelompok dosis III yaitu kelompok yang diberikan ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) dosis 4000 mg/kgBB. Penurunan rerata aktivitas enzim ALT paling tinggi saat *posttest* pada kelompok dosis III

menunjukkan bahwa ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) dosis 4000 mg/kgBB memiliki kemampuan menurunkan aktivitas enzim ALT paling baik setelah perlakuan 7 hari pemberian ekstrak dan induksi parasetamol dosis toksik (*posttest*) dibandingkan kelompok lainnya. Kelompok dosis III dapat menurunkan aktivitas enzim ALT hingga mencapai nilai rentang normal, namun belum mencapai nilai aktivitas enzim ALT saat *pretest* (sebelum perlakuan). Sedangkan penurunan rerata aktivitas enzim ALT terendah terjadi pada kelompok dosis I yang diberikan ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*). Hasil ini menunjukkan bahwa dosis I ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) belum optimal dalam menurunkan aktivitas enzim ALT saat *posttest* dibandingkan kelompok yang lainnya. Kemudian, terdapat kelompok kontrol negatif yang merupakan kelompok satu-satunya yang tidak mengalami penurunan rerata aktivitas enzim ALT saat *posttest*. Keadaan ini diakibatkan kontrol negatif hanya diberikan CMC 0,5% dan tetap diinduksi parasetamol selama 7 hari seperti kelompok yang lainnya. CMC 0,5% tidak memiliki efek penurunan aktivitas enzim ALT sama sekali karena merupakan *placebo*.

Dari hasil penelitian didapatkan pula bahwa dosis I dan dosis II tidak lebih baik dalam menurunkan aktivitas enzim ALT saat induksi hari ke-1 hingga *posttest* dibandingkan dengan dosis III dan kontrol positif. Namun, dosis I dan dosis II tetap memberikan efek penurunan aktivitas enzim ALT dibuktikan dengan penurunan aktivitas enzim ALT yang lebih besar daripada kontrol negatif pada pengukuran aktivitas enzim ALT induksi hari ke-1 dan *posttest* ($p < 0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis I dan dosis II memiliki efek hepatoprotektor walaupun tidak lebih baik dari dosis III dan kontrol positif.

Efek penurunan aktivitas enzim ALT oleh ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) ini diduga akibat senyawa yang terkandung di dalam tanaman *Aloe vera* salah satunya flavonoid. Flavonoid diketahui merupakan senyawa antioksidan yang berfungsi

menghambat proses biotransformasi parasetamol menjadi senyawa yang lebih toksik.⁸ Flavonoid merupakan senyawa yang bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap radikal bebas dan sebagai pengkhelat logam.¹⁰ Dengan adanya energi, flavonoid akan melepaskan radikal hidrogen dan membangkitkan radikal baru yang relatif lebih stabil dan tidak reaktif karena adanya efek resonansi inti aromatis.¹¹ Jumlah gugus OH pada flavonoid sangat mempengaruhi aktivitas antioksidan tersebut. Penurunan aktivitas enzim ALT terjadi seiring peningkatan dosis terapi ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*). Mekanisme penurunan aktivitas enzim ALT pada kelompok dengan pemberian ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*) diduga akibat kerja flavonoid yang bertindak sebagai antioksidan. Flavonoid merupakan senyawa yang bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik dalam struktur molekulnya yang memiliki daya tangkap radikal bebas dan sebagai pengkhelat logam. Gugus OH pada senyawa flavonoid akan menggantikan glutathione (GSH) yang telah terdepleksi oleh radikal bebas akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Gugus OH pada flavonoid akan membantu konjugasi parasetamol menjadi asam merkapturat dan mengubah metabolit reaktif parasetamol hasil metabolisme sitokrom P-450 yaitu *N-acetyl p-benzoquinonimine* (NAPQI) menjadi metabolit non-aktif yang bersifat hidrofilik sehingga mudah dieksresikan melalui urin.^{5,9}

Dari hasil penelitian dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*) dosis 1000 mg/kgBB, dosis 2000 mg/kgBB, dan dosis 4000 mg/kgBB dapat menurunkan aktivitas enzim ALT tikus putih yang diinduksi parasetamol dosis toksik dan uji statistik menunjukkan penurunan tersebut bermakna ($p < 0,05$). Namun, dosis ekstrak *Aloe vera* yang dapat menurunkan aktivitas enzim ALT lebih baik dari dosis kontrol positif adalah dosis III ekstrak *Aloe vera*, sehingga dosis III dapat dijadikan sebagai dosis efektif pada penelitian

ini yaitu ekstrak *Aloe vera* dosis 4000 mg/kgBB. Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol positif dan kelompok dosis III saat pengukuran aktivitas enzim ALT *posttest* ($p < 0,05$).

Kesimpulan

Dari hasil penelitian, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Ekstrak etanol daun lidah buaya (*Aloe vera*) diduga memiliki efek hepatoprotektor yang dibuktikan dengan penurunan aktivitas alanin aminotransferase (ALT) pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol.
2. Dosis efektif ekstrak etanol lidah buaya (*Aloe vera*) yang memiliki efek hepatoprotektor lebih baik dibandingkan kontrol positif adalah dosis 4000 mg/kgBB secara *in vivo* pada hewan uji
3. Ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*) dapat menurunkan aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT) lebih signifikan dibandingkan kurkuma

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2010; 2(2); 1-20.
2. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Hepatitis Imbas Obat (HIO)/Drug Induced Liver Injury (DILI). Jakarta : PPHI. 2013
3. Anne ML. Acetaminophen Hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2007; 11(3): 525–548.
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2010. Jakarta : Depkes RI; 2010
5. Williams, DA. Drug Metabolisms, in Williams, D.A. & Lemke, T.L. (editors) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5th Edition. Lippincott Willam & Witkins; 2002, hal 174-233
6. Sacher, Ronald A dan Person, RA. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Ed 11. Jakarta : EGC; 2004.
7. Simon RP, Patel HV, Kiran K. Hepatoprotective Activity of Some Plants Extract Against Parasetamol Induced Hepatotoxicity in Rats. J Herb Med Toxic. 2010; 4 (2); 101-106
8. Moghaddasi S, Verma, Sandeep K. Aloe vera their chemicals composition and applications: A review. Int J Biol Med Res. 2011; 2(1): 466-471
9. Dale MM, Rang, dan Maureen MD. *Rang & Dale's Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
10. Joseph B dan Raj S J. Pharmacognistic and Phytochemical properties of Aloe vera Linn. An overview. Int J Pharm Sci. 2010; 4(2): 106-110
11. Moore dan Fox. Why rats cannot vomit [Internet]. 2004 [cited 23 Maret 2014]. Diunduh dari : <http://www.ratbehavior.org/vomit.htm#summary>.

12. Sheweita SA. Drug Metabolizing Enzymes : Mechanisms and Functions, Current Drug Metabolisms. Clin Liver Dis; 2000 3(1), 107-132
13. King PD dan Perry MC, Hepatotoxicity of Chemotherapy The Oncologist. Boston : Mc Graw Hills; 2001.
14. Katzung, BG. Farmakologi Dasar dan Klinis. Ed 12. Jakarta : Penerbit FKUI. 2010, hal : 345-354
15. Goodman dan Gillman. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 ed. MacMilan Publishing Co, Inc. 2012, hal : 701-704.
16. Sadikin, Mohammad, 2012. Biokimia Enzim. Jakarta : Widya Medika