

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL KULIT BATANG SIRSAK (*Annona muricata* L.) DAN SRIKAYA (*Annona squamosa* L.) TERHADAP HATI TIKUS (*Rattus novergicus* L.) GALUR WISTAR**

**Masykur<sup>2)</sup>, Widya Sari<sup>3)</sup>, Novi Yana Sari<sup>3)</sup>**

<sup>1,2,3)</sup>Jurusan Biologi FMIPA Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Email: masykur@unsyiah.ac.id

---

---

**ABSTRAK**

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit batang *Annona muricata* dan *Annona squamosa* terhadap perubahan struktur makroskopis hati, serta gejala klinis pada tikus yang diinduksi parasetamol. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri dari 9 perlakuan dan 3 ulangan. Sebanyak 27 tikus diinduksi hepatotoksitas dengan parasetamol sebanyak 1350 mg/kgBB pada hari ke-7, kecuali kontrol normal (K0) yang diberi akuades. Hewan uji juga mendapat perlakuan pemberian akuades pada kontrol negatif (K-), Hepa-Q sebanyak 11,34 mg/kgBB kontrol positif (K+), Ekstrak Etanol Kulit Batang *Annona muricata* dosis 150 mg/kgBB (P1), 300 mg/kgBB (P2) dan 600 mg/kgBB (P3). Ekstrak Etanol Kulit Batang *Annona squamosa* dosis 150 mg/kgBB (P4), 300 mg/kgBB (P5) dan 600 mg/kgBB (P6) selama 14 hari. Parameter yang diamati adalah Gejala klinis dan makroskopis hati tikus meliputi perubahan warna. Data dianalisis menggunakan Analysis of Variance (ANOVA) taraf signifikan 5% dan uji Duncan sebagai uji lanjut. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata ( $P < 0,05$ ) pada perubahan makroskopis hati berdasarkan perubahan warna dan derajat kerusakan hati. Ekstrak etanol kulit batang kedua spesies tumbuhan tersebut berpotensi sebagai hepatoprotektor dimana dosis 150 mg/kgBB adalah dosis yang efektif sebagai bahan hepatoprotektor terhadap parasetamol.

**Kata Kunci:** Gejala klinis, struktur makroskopis hati tikus, induksi parasetamol.

**PENDAHULUAN**

Hati merupakan organ yang sangat penting dan memiliki metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Fungsi hati adalah melindungi tubuh dari zat toksik. Zat toksik dapat merusak organ dan mengganggu metabolisme. Salah satu zat toksik ialah obat-obatan seperti parasetamol. Parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat berefek hepatotoksik. Parasetamol digunakan sebagai analgetik dan antipiretik yang dikenal oleh masyarakat umum dan banyak dijual bebas di pasaran, disamping itu menyebabkan masyarakat mengkonsumsi tanpa menggunakan resep dokter. Pengetahuan masyarakat mengenai bahaya toksisitas obat masih kurang, apabila digunakan dalam dosis berlebihan (Ramdaniah, 2014).

Pengobatan terhadap penyakit pada organ hati memiliki tujuan untuk mengurangi peradangan hati dengan cara menghilangkan atau menekan replikasi virus penyebab kerusakan hati sehingga tidak berlanjut. Merinda (2014) menyatakan sampai saat ini belum ada terapi yang optimal serta biaya terapi yang mahal, efek samping yang serius tidak dapat mencegah rekurensi penyakit, oleh karena itu para ahli mencoba terapi alternatif seperti terapi herbal.

Penelitian ini menggunakan dua jenis tumbuhan yaitu sirsak (*Annona muricata* L.) dan srikaya (*Annona squamosa* L.) yang dapat berperan sebagai hepatoprotektor. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pertiwi, et al. (2020), daun sirsak memiliki antioksidan yang tinggi sehingga dapat berpengaruh terhadap viabilitas kanker. Zakiah, et al. (2017) menyatakan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek sebagai antioksidan sehingga dapat dijadikan sebagai hepatoprotektor. Kebanyakan penelitian yang telah dilakukan memilih bagian daun dari tumbuhan sirsak sebagai sampelnya, namun penelitian ini menggunakan kulit batang dari tumbuhan sirsak dan srikaya sebagai sampelnya. Fitriani, et al. (2017) melaporkan bahwa srikaya (*Annona squamosa* L.) dapat menurunkan tekanan darah pada mencit.

Dua jenis tumbuhan ini diharapkan dapat memberikan efek yang baik untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol sebagai potensial untuk melindungi hati tikus dari kerusakan yang disebabkan oleh induksi parasetamol. Pengaruh

pemberian ekstrak etanol tumbuhan herbal ini dapat diketahui dengan mengamati gejala klinis yang timbul pada hewan uji dan pengamatan makroskopis organ hati setelah pemberian ekstrak. Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui informasi mengenai pengaruh ekstrak sirsak dan srikaya sebagai hepatoprotektor dan bisa dijadikan sebagai obat herbal.

Parasetamol merupakan pilihan pertama bagi masyarakat untuk penanganan demam dan nyeri sebagai antipiretik dan analgetik. Parasetamol juga dijual bebas di pasaran, sehingga menyebabkan masyarakat dapat mengkonsumsinya tanpa harus menggunakan resep dari dokter. Pengetahuan masyarakat mengenai bahaya toksisitas obat juga masih kurang, terutama apabila digunakan dalam dosis yang berlebihan (Sailallah, 2016). Obat parasetamol apabila digunakan dalam jumlah yang besar dan jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan kerusakan pada organ hati.

Penelitian ini menggunakan dua jenis tumbuhan sirsak (*Annona muricata* L.) dan srikaya (*Annona squamosa* L.) yang kemungkinan dapat menjadi obat herbal atau zat pelindung hati (hepatoprotektor). Oleh karena itu penelitian ini menguji potensi hepatoprotektor ekstrak etanol kulit batang tumbuhan tersebut melalui kajian gejala klinis yang mungkin ditimbulkan dan analisis perubahan organ hati secara makroskopis.

Penelitian ini bertujuan untuk mendeteksi perubahan organ hati secara makroskopis dan gejala klinis yang ditimbulkan setelah pemberian ekstrak etanol kulit batang tumbuhan sirsak (*Annona muricata* L.) dan srikaya (*Annona squamosa* L.). Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan mengenai pengaruh ekstrak etanol kulit batang tumbuhan *Annona muricata* L. dan *Annona squamosa* L. terhadap gejala klinis dan perubahan makroskopis hati tikus (*Rattus norvegicus* L.) sehingga dapat diaplikasikan dan dijadikan acuan untuk penelitian selanjutnya.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai dengan Desember 2020. Ekstraksi tumbuhan dilaksanakan di Laboratorium Kimia Organik Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Syiah Kuala. Penyediaan, perlakuan hewan uji, serta pengamatan gejala klinis dan perubahan warna hati secara makroskopis dilakukan di Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Syiah Kuala. Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sonde lambung tikus, wadah maserasi, gunting bedah, mortar dan alu, baki bedah, gelas kimia, timbangan analitik, pisau, pipet tetes, *economical rotary evaporator* RE 100-S, blender, sendok, gelas ukur, dan kandang pemeliharaan mencit berukuran 50 cm x 40 cm x 30 cm dengan bagian atas ditutupi kawat jaring.

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit batang *A. muricata* L. dan *A. squamosa* L. sebanyak 500 g, akuades, etanol 96%, kertas saring Whatmann, NaCl fisiologis, 27 ekor tikus jantan yang berumur 3 bulan dengan rerata berat badan  $267,5185 \pm 14,83595$  g, tisu, kertas label, masker, sarung tangan, sekam padi, pemberian pakan dan air minum secara ad libitum (dua kali sehari pada pukul 11:00 WIB dan 17:00 WIB).

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) terdiri atas 9 perlakuan dan 3 ulangan, semua tikus perlakuan diinduksi parasetamol 1350 mg/kg BB pada hari ke-7 kecuali pada kontrol normal. Tikus perlakuan kontrol normal: dan negatif diberikan akuades selama 14 hari. Tikus kontrol positif diberikan Hepa-Q 11,34 mg/kg BB selama 14 hari. Adapun pada perlakuan 1, perlakuan 2 dan perlakuan 3, tikus diberikan ekstrak etanol kulit batang *A. muricata* selama 14 hari dengan dosis 150 mg/kg/BB, 300 mg/kg/BB dan 600 mg/kg/BB. Sementara pada perlakuan 4, perlakuan 5 dan perlakuan 6, tikus diberikan ekstrak etanol kulit batang *A. squamosa* selama 14 hari dengan dosis 150 mg/kg/BB, 300 mg/kg/BB dan 600 mg/kg/BB.

Proses pengujian aktivitas hepatoprotektor yang meliputi periode dan saat pemberian parasetamol dan ekstrak tumbuhan serta penentuan dosis parasetamol pada hewan coba berdasarkan penelitian Indahsari (2017). Adapun penentuan dosis perlakuan pemberian ekstrak etanol kulit batang *A. muricata* dan *A. squamosa* berdasarkan kisaran dosis pada penelitian Zakiah *et al.* (2017). Penentuan jumlah hewan uji minimal 3 individu berdasarkan rumus Federer (2005) sebagai berikut: Oleh karena itu, jumlah total hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah 27 individu.

Sampel kulit batang *A. muricata* (Sirsak) dan *A. squamosa* (Srikaya) yang digunakan berasal dari Kopelma Darussalam, Kecamatan Syiah Kuala, Banda Aceh. Sirsak dan srikaya merupakan tumbuhan yang banyak dibudidayakan oleh masyarakat, terutama di daerah Darussalam. Sampel yang digunakan adalah kulit batang tumbuhan dewasa. Sampel yang sudah dikumpulkan kemudian dikering-anginkan selama tiga hari. Sampel kemudian dipotong kecil-kecil sehingga sampel siap diekstraksi. Sampel kulit batang kedua tumbuhan yang telah dikeringanginkan tersebut selanjutnya ditimbang sebanyak 500 g dan dimasukkan ke dalam wadah untuk maserasi menggunakan etanol selama 3 x 24 jam. Filtrat disaring dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 30–40 °C. Ekstrak yang diperoleh selanjutnya ditempatkan dalam botol tertutup dan disimpan di lemari pendingin pada suhu 15 °C. Ekstrak dibuat dalam bentuk suspensi berupa ekstrak cair yang dilarutkan dengan akuades untuk mempermudah pemberian kepada hewan coba.

Tikus jantan yang digunakan dalam penelitian ini berumur 3 bulan dengan rerata berat badan  $267,518 \pm 14,836$  g. Tikus diperoleh dari Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala. Tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari dan dilanjutkan dengan pemberian perlakuan serta pengamatan gejala klinis sebelum dibedah, kemudian diamati makroskopis hati. Tikus dipelihara dengan pencahayaan alami serta diberikan pakan berupa pelet dan minuman secara *ad libitum* (secukupnya).

### **Pengamatan gejala klinis**

Pengamatan gejala klinis dilakukan selama 4 jam setelah perlakuan (Makiyah *et al.*, 2017). Pengamatan diteruskan selama 14 hari perlakuan sampai semua tikus siap diuji dan diamati kerusakan organnya. Tanda-tanda toksisitas yang diamati adalah reaksi yang aneh, kelemahan, aktivitas, ekor abnormal, kematian dan perilaku agresif pada tikus perlakuan. Hewan setelah diberikan perlakuan bereaksi aneh seperti berkeliling tanpa arah, menyeruduk dan gerakan berputar-putar, hewan perlakuan tidak lagi bergerak atau hanya diam ditempat, hewan perlakuan melompat-lompat, bergerak sangat aktif dengan berlari-lari sampai ke sudut kandang. Pengamatan terhadap ekor yang abnormal seperti kaku dan lemas. Perilaku agresif pada hewan perlakuan dapat terlihat bila menyerang hewan perlakuan lainnya atau ketakutan pada hewan perlakuan lainnya. Terjadinya kelemahan pada hewan perlakuan bila hewan terlihat lesu, hilang kesadaran, hewan perlakuan seperti tidur (pernapasan perut), gerakan bola mata dan refleks bola mata hilang dan otot lemas. Pengamatan dilakukan selama 14 hari terhadap jumlah hewan perlakuan yang mati.

### **Pengambilan organ**

Pengambilan organ pada tikus yang telah selesai di uji dan diamati gejala klinisnya dilakukan setelah dianastesi dengan kloroform. Tikus dibedah dan diambil organ hatinya, kemudian hati dicuci dengan larutan NaCl fisiologis dan dilakukan pengamatan makroskopis dari segi warna.

### **Pengukuran perubahan warna hati**

Pengukuran warna hati dilaksanakan terhadap organ hati hewan perlakuan segera setelah hewan dianastesi dan dibedah. Organ yang telah dikeluarkan segera difoto dengan kamera digital. Gambar yang didapat dianalisis

menggunakan *Adobe Photoshop* CC 2019 serta dilihat nilai L, a dan b. Tahapan dalam penggunaan *Adobe Photoshop* CC 2019 yaitu program dibuka kemudian diklik 'file', 'open' lalu dipilih gambar yang akan dilihat nilai L, a dan b. Tahapan selanjutnya diklik 'view', 'show' dan 'grid', lalu diklik 'view' kembali dan diklik 'ruler'. Gambar spesimen dibagi menjadi 4 kuadran lalu setiap kuadran diambil 4 titik, kemudian 'eyedropper tool' diklik, setiap kuadran diklik menggunakan kursor sebanyak 4 titik. Tahap selanjutnya diklik 'set foreground color' untuk melihat nilai L, a dan b setiap kuadran lalu dimasukkan dalam perhitungan persamaan perubahan warna yaitu:

$$E^*ab(L^*a^*b)=[(L^*)^2 + (a^*)^2 + (b^*)^2]^{1/2}$$

Keterangan :

E = Nilai perubahan warna

L = Perbedaan nilai kontras warna, L<sub>1</sub> menunjukkan nilai kontras warna organ perlakuan, L<sub>0</sub> menunjukkan warna organ tanpa perlakuan

a = Perbedaan skala warna hijau-merah, a<sub>1</sub> menunjukkan nilai warna organ perlakuan, a<sub>0</sub> menunjukkan nilai warna organ tanpa perlakuan

b = Perbedaan skala warna biru-kuning, b<sub>1</sub> menunjukkan nilai warna organ perlakuan, b<sub>0</sub> menunjukkan nilai warna organ tanpa perlakuan

#### Parameter dan Analisis Data

Data yang diperoleh secara kualitatif, dari pengamatan gejala klinis dianalisis secara deskriptif. Data perubahan warna organ hati secara kuantitatif dianalisis statistik dengan *Analysis of Variance* (ANOVA). Adanya pengaruh perlakuan terhadap derajat kerusakan organ hati dan perubahan warna organ diuji jarak berganda Duncan (Gomez dan Gomez, 1995), dengan fasilitas program SPSS statistik 18.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Terhadap Gejala Klinis

Pengamatan terhadap tikus perlakuan selama 14 hari tidak menemukan adanya kematian namun terdapat beberapa gejala klinis yang ditimbulkan akibat pemberian parasetamol dan ekstrak etanol kulit batang kedua spesies tumbuhan tersebut. Gejala klinis pada hewan setelah pemberian ekstrak dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan Gambar 4.1.

Tabel 1. Gejala-gejala klinis pada hewan perlakuan setelah pemberian ekstrak kulit batang *Annona muricata* L. dan *Annona squamosa* L.

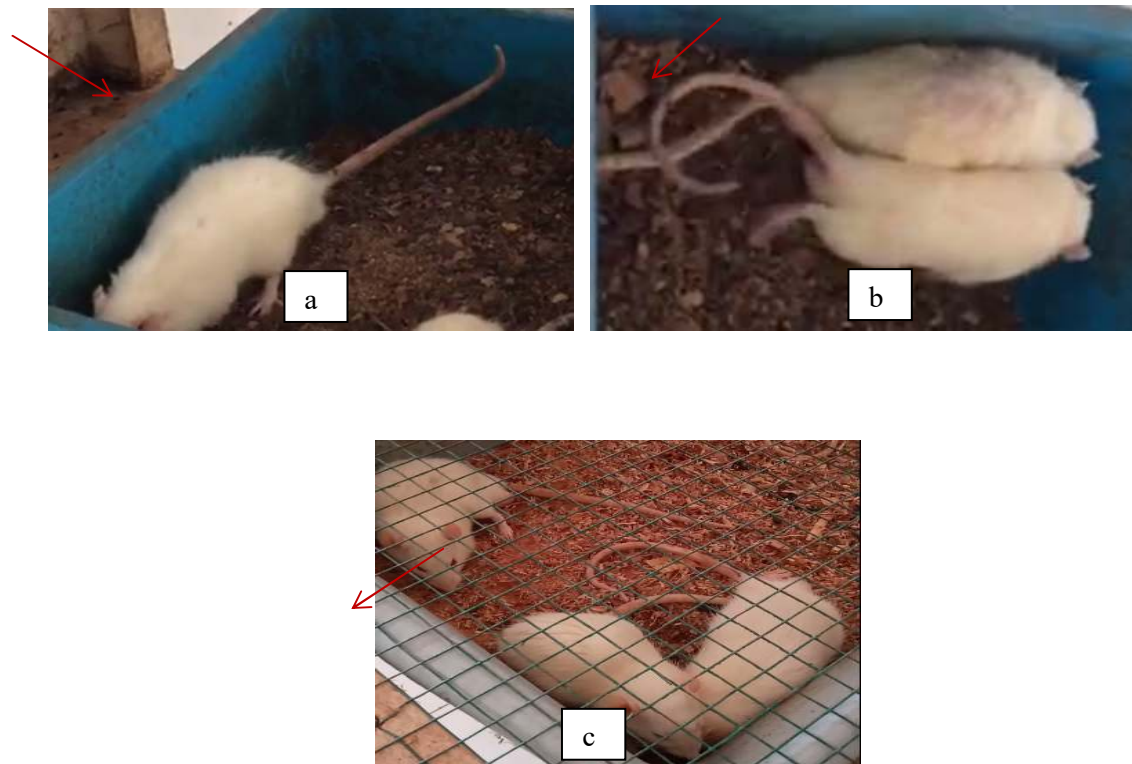
Gejala klinis	Perlakuan								
	K0	K-	K+	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Aktivitas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reaksi yang aneh	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Ekor terlihat kaku	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Perilaku agresif	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kelemahan	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Kematian	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rambut rontok	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Keterangan:

- : tidak menunjukkan gejala

+ : menunjukkan gejala

Berdasarkan Tabel 1 di atas diketahui bahwa setelah pemberian ekstrak etanol kulit batang kedua tumbuhan tidak ditemukan gejala klinis pada perlakuan kontrol normal (K0), kontrol positif (K+), P1, P3 dan P4. Adapun gejala klinis yang teramati pada tikus perlakuan kontrol negatif (K-) yang diberikan parasetamol dengan dosis toksik yaitu 1350 mg/kg bb pada hari ke 7 adalah gejala kelemahan seperti lesu dan tidur. Saubaki (2019) dan McCrae *et al.* (2018) menyatakan bahwa kandungan obat parasetamol yang diberikan dalam dosis berlebihan dapat menyebabkan kantuk dan pusing.



Gambar 1. Berbagai gejala klinis setelah perlakuan pemberian ekstrak kulit batang Sirsak (*A. muricata* L.) dan Srikaya (*A. squamosa* L.): (a) ekor kaku, (b) rambut rontok dan (c) kelemahan.

Berdasarkan Gambar 4.1 di atas terlihat berbagai gejala klinis yang terdapat pada tikus setelah perlakuan, gambar (a) perilaku tikus berupa ekor yang terlihat kaku pada panah berwarna merah. Gejala klinis pada gambar (b) rambut rontok. Kedua gejala klinis ini terjadi pada tikus perlakuan yang diberikan ekstrak srikaya dengan masing-masing dosis 300 mg/kg bb dan 600 mg/kg BB. Gejala klinis yang ditunjukkan oleh gambar (c) adalah kelemahan pada tikus setelah perlakuan. Penelitian Restuati dan Nasution (2019) menyatakan perubahan fisik yang dialami tikus putih setelah pemberian zat karsinogen mengalami kerontokan pada rambut tikus, hal ini diduga karena disebabkan stres yang terjadi pada hewan uji. Menurut penelitian Kurniawan (2013) pertumbuhan rambut dipengaruhi oleh senyawa flavonoid, saponin dan polifenol yang dapat menunjang pertumbuhan rambut. Hairunnisah (2019) menyatakan semakin tinggi dosis yang diberikan maka semakin besar pula gejala toksik yang timbul. Indikasi gejala klinis tersebut diduga akibat efek analgesik yang berlebih dikarenakan dosis toksik dari parasetamol. Menurut Im *et al.* (2012) dan Karandikar *et al.* (2016), mekanisme analgesik dari parasetamol adalah dengan meningkatkan kinerja serotonin di sistem saraf pusat. Wardhana (2016) menyatakan serotonin berperan dalam menjaga stabilitas emosi seperti kegelisahan, depresi, serta kantuk.

Parasetamol yang masuk ke tubuh dapat meningkatkan kadar serotonin di bagian korteks dan pons otak. Kadar serotonin dapat meningkat setelah pemberian parasetamol dosis 10-50 mg/kg. Wilmana dan Gunawan (2007) melaporkan dosis toksik untuk penggunaan parasetamol adalah 10-50 g (200-250 mg/kgBB) pada pemberian dosis tunggal. Selama 14 hari perlakuan pada hewan uji tidak menunjukkan kematian. Menurut Retnomurti (2008) adanya perubahan terhadap tingkah laku hewan uji akibat pemberian senyawa toksik juga merupakan proses adaptasi hewan uji yang mengalami stres setelah perlakuan.

### Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang *Annona muricata* L. dan *Annona squamosa* L. Terhadap Warna Organ

Hasil yang diperoleh setelah data warna organ hati hewan uji dianalisis menggunakan *Adobe Photoshop CS 6.0* menunjukkan perubahan warna pada organ hati perlakuan hewan coba (Tabel 4.2). Data perubahan warna organ diuji menggunakan uji normalitas dan homogenitas dan diketahui bahwa data yang diperoleh terdistribusi normal dan memiliki variasi yang sama sehingga dinyatakan homogen. Berdasarkan hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa perlakuan memberi pengaruh nyata terhadap perubahan warna organ hati tikus. Data selanjutnya dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Duncan pada taraf 0,05. Hasil nilai rata-rata perubahan warna organ hati dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 42. Rerata nilai perubahan warna organ hati pada berbagai perlakuan pemberian ekstrak etanol kulit batang *Annona muricata* L. (EEKBAM) dan *Annona squamosa* L. (EEKBAS) dibandingkan kontrol.

Perlakuan	Rerata perubahan warna organ hati ( $\bar{X} \pm SD$ )
K0	32,70 <sup>a b</sup> ± 3,33
K-	39,30 <sup>b c</sup> ± 5,64
K+	35,46 <sup>a b c</sup> ± 7,03
P1	35,67 <sup>a b c</sup> ± 3,12
P2	33,87 <sup>a b</sup> ± 3,76
P3	31,32 <sup>a</sup> ± 1,32
P4	37,82 <sup>a b c</sup> ± 2,37
P5	41,82 <sup>c</sup> ± 3,39
P6	42,15 <sup>c</sup> ± 3,67

Keterangan :

Superskrip huruf yang berbeda (a, b, dan c) menunjukkan ada perbedaan nyata ( $p < 0,05$ )

K0 : Kontrol normal dengan pemberian aquades

K- : Kontrol negatif pemberian parasetamol dengan dosis 1350 mg/kg BB

K+ : Kontrol positif pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB & HEPA-Q dengan dosis 11,34 mg/kg BB

P1 : Pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB dan EEKBAM dosis 150 mg/kg BB

P2 : Pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB dan EEKBAM dosis 300 mg/kg BB

P3 : Pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB dan EEKBAM dosis 600 mg/kg BB

P4 : Pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB dan EEKBAS dosis 150 mg/kg BB

P5 : Pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB dan EEKBAS dosis 300 mg/kg BB

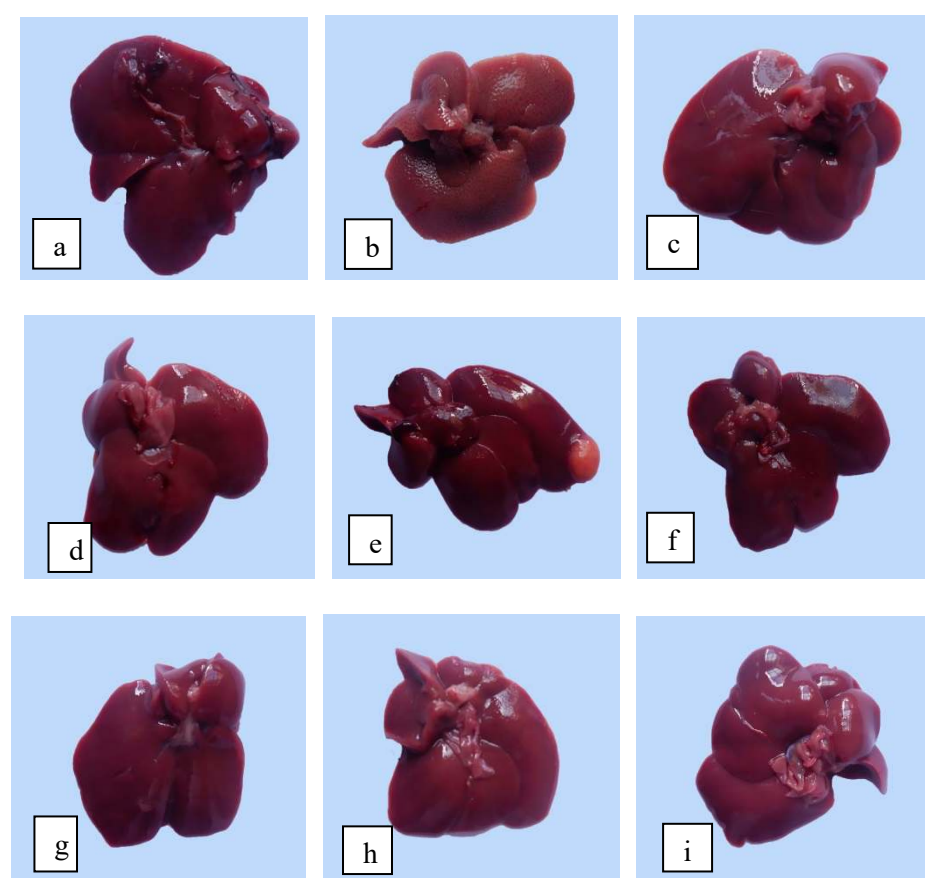
P6 : Pemberian parasetamol 1350 mg/kg BB dan EEKBAS dosis 600 mg/kg BB

Berdasarkan Tabel 4.2 terlihat bahwa pemberian dosis ekstrak etanol kulit batang kedua tumbuhan berpengaruh terhadap perubahan warna organ. Semakin tinggi nilai yang diperoleh maka semakin pucat warna yang dihasilkan pada organ hati. Perubahan warna pada organ hati (Gambar 4.2) menjadi berwarna pucat diduga karena radikal bebas dari parasetamol, berupa *N-asetil-p-benzoquinon* (NAPQI) yang menyebabkan kerusakan hati secara mikroskopis. Menurut Berata *et al.* (2011), perubahan warna dapat terjadi karena adanya kongesti. Kongesti merupakan penimbunan darah yang terjadi pada vena akibat aliran darah yang melambat atau bahkan berhenti. Kegagalan pengaliran darah ini dapat menyebabkan organ berwarna pucat karena kekurangan oksigen.

Perlakuan K+ tidak berbeda nyata dengan K0. Perbaikan yang terjadi pada organ hati perlakuan K+ diduga karena diberikan suplemen Hepa-Q yang dapat menetralkan dan melindungi kerusakan hati dari penumpukan metabolit parasetamol. Hepa-Q diberikan pada tikus perlakuan dengan dosis 11,34 mg/kg BB dan juga diberikan parasetamol

dengan dosis toksik pada hari ke-7 dan dilanjutkan pemberian HEPA-Q lagi. HEPA-Q adalah suplemen untuk membantu menjaga fungsi hati yang memiliki kandungan bahan aktif berupa silymarin (87,5 mg), *Curcuma xanthorrhizae* yang mengandung kurkumin (21 mg) (Putri *et al.*, 2018), *Oleum xanthorrhizae* (10 mg) dan *Fructus schisandrae extract* 7,5 mg (MIMS, 2020). Menurut Mendoza *et al.* (2014), silymarin merupakan senyawa alami yang dihasilkan oleh spesies *Silybum marianum* (*Milk Thistle*). Menurut penelitian Marinda (2014) kurkumin sebagai antioksidan dapat mencegah kerusakan sel hepar.

Tingginya nilai standar deviasi pada perlakuan K+ disebabkan karena adanya data pencilan. Hal ini diduga disebabkan oleh kepekaan individual terhadap zat toksik. Menurut Nurmawati (2017) menyatakan bahwa adanya perbedaan pada respon individu terhadap perubahan pada tubuhnya akan dilakukan dengan menjalankan homeostasis atau keseimbangan tubuh sebagai adaptasi. Organ hati dapat dirusak oleh berbagai jenis zat yang bekerja langsung pada organ atau secara tidak langsung melalui susunan saraf pusat atau pembuluh darah (Rustam *et al.*, 2011).



Gambar 2. Visualisasi organ setelah perlakuan ekstrak etanol kulit batang sirsak dan srikaya: kontrol normal (a), kontrol negatif (b), kontrol positif (c), P1 sirsak (d), P2 sirsak (e), P3 sirsak (f), P4 srikaya (g), P5 srikaya (h) dan P6 srikaya (i).

Perlakuan kontrol normal (K0) yang diberikan akuades berwarna pekat dengan struktur licin dan konsistensi kenyal. Hasil ini serupa dengan yang dilaporkan Anggraini (2008) terkait karakteristik anatomi hati tikus normal. Gambar 2 (a) terlihat perlakuan kontrol normal (K0), dengan permukaan licin dan konsistensi yang kenyal dan berwarna merah kecoklatan. Menurut Randall *et al.* (1986), menyatakan bahwa hati yang normal berwarna coklat kemerahan atau coklat terang dan bila makanannya berlemak tinggi maka akan berwarna kuning.

Adapun perlakuan kontrol normal (K0) berbeda nyata dengan hati tikus kontrol negatif (K-) yang diberikan parasetamol dengan dosis yang toksik yaitu 1350 mg/kgBB pada hari ke-7. Secara visual terlihat mengalami perubahan warna menjadi pucat, permukaan kasar memiliki bintik-bintik yang timbul (bentol) dan konsistensi lunak. Hasil penelitian Bardos *et al.* (2018), menyatakan bahwa organ hati mencit yang diberikan parasetamol berwarna pucat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Adapun keadaan hati yang berbintik-bintik menurut Surasa *et al.* (2014), mengindikasikan keadaan hati yang mengalami perlemakan akibat adanya defisiensi asam lemak tidak jenuh sehingga mengakibatkan infiltrasi lemak ke dalam sel hati. Keadaan hepatosit yang terisi dengan sejumlah lemak disebabkan oleh

asam lemak yang tidak diesterifikasi dengan baik oleh mitokondria (Satapathy *et al.*, 2015). Adapun kerusakan mitokondria tersebut disebabkan oleh NAPQI yang dihasilkan dari parasetamol.

Perlakuan P1, P2, P3, P4 saling tidak berbeda nyata dengan perlakuan kontrol positif (K+) dan kontrol normal (K0), dimana perlakuan P1, P2, P3 dan P4 diberikan ekstrak sirsak dengan masing-masing dosis 150, 300 dan 600 mg/kg BB dan Perlakuan P4 diberikan ekstrak srikaya dengan dosis 150 mg/kg bb dan diberikan parasetamol pada hari ke-7 kemudian dilanjutkan lagi pemberian ekstrak. Rata-rata nilai perubahan warna organ hati P1, P2, P3 dan P4 tikus tidak jauh berbeda dengan perlakuan kontrol normal dan kontrol positif, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit batang kedua tumbuhan tersebut dapat dijadikan sebagai obat hepatoprotektor. Menurut penelitian Zakiah *et al.* (2017), daun sirsak memiliki antioksidan yang tinggi yang berperan penting dalam menangkap radikal bebas sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan sel hati yang diinduksi parasetamol dengan dosis toksik.

Pemberian ekstrak pada P5 dan P6 tidak dapat mengembalikan warna organ seperti halnya K+. Kondisi ini karena pemberian ekstrak kedua tumbuhan pada semua tingkatan dosis diduga belum mampu memicu pengikatan NAPQI di dalam hati sehingga tidak terjadi perubahan warna yang signifikan. Semakin tinggi dosis yang diberikan diduga menyebabkan overdosis metabolit sekunder tumbuhan pada hewan uji. Overdosis metabolit sekunder menyebabkan penumpukan antioksidan yang terlalu tinggi sehingga terjadi kerusakan hati. Hal ini didukung oleh Decker (1998) dalam Putri *et al.* (2019) yang menyatakan bahwa beberapa metabolit sekunder dapat bersifat prooksidan, contohnya golongan flavonoid dan fenolik. Kadar flavonoid yang berlebihan di dalam tubuh dapat dioksidasi oleh enzim peroksidase membentuk senyawa radikal bebas yang dapat mengoksidasi glutathion pada hepatosit.

## KESIMPULAN

Gejala klinis yang teramati selama 14 hari perlakuan adalah reaksi yang aneh, kelemahan, ekor kaku dan rambut rontok. Efek toksik yang ditimbulkan setelah pemberian ekstrak etanol kulit batang *Annona muricata* dan *A. squamosa* bersifat toksik ringan dengan dosis yang paling tinggi (600 mg/kg BB). Pemberian kedua ekstrak dapat mengakibatkan perubahan warna pada organ hati dan mempengaruhi derajat kerusakan pada organ hati. Kedua ekstrak tersebut berpotensi sebagai hepatoprotektor terhadap parasetamol dimana dosis 150 mg/kg BB adalah dosis yang paling efektif. Pemberian parasetamol dosis toksik 1350 mg/kg BB mengakibatkan kerusakan pada organ hati berupa perubahan warna dan struktur permukaan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, D. R. 2008. Gambaran makroskopis dan mikroskopis hati dan ginjal mencit akibat pemberian plumbum asetat. *Tesis*. Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Bardos, A., Dalimunthe, A., & Harahap, U. (2018). Aktivitas ekstrak etanol kulit bawang merah (*Allium cepa* L. Corium) terhadap mencit jantan yang diinduksi parasetamol. *TM Conference Series*, 1, 1 – 6.
- Berata, I. K., Winaya, I. B. O., Adi, A. A. A. M., & Adnyana, I. B. W. 2011. *Patologi Veteriner Umum*. Swasta Nulus, Denpasar.
- Decker, E. A. 1998. *Strategies For Manipulating the Pro-Oxidative/ Antioxidative Balance of Foods to Maximize Oxidative Stability*. Trends Food Sci. Tech. 9: 241-248.
- Federer, W. T. 2005. *Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi*. 3th Edition. Terjemahan dari Experimental Design: Theory and Application oleh Hanafiah, Penerbit K.A. Raja Grafindo Persada, Jakarta.
- Fitriani, Walanda, D. K., & Ningsih, P. (2017). Efek ekstrak buah srikaya (*annona squamosa* L.) Terhadap penurunan tekanan darah pada mencit (*Mus musculus*). *J. Akad. Kim.* 6, 2302-6030.
- Gomez, K. A., & Gomez, A. A. 1995. *Prosedur Statistik Untuk Penelitian Pertanian*. Edisi kedua. UI-Press, Jakarta.



- Hairunnisah, I. 2019. Uji Toksisitas Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Hati Mencit. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara, Sumatar Utara.
- Indahsari, N. K. 2017. Histopatologi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinduksi dengan parasetamol dosis toksik pasca pemberian ekstrak etanol daun kelor (*Moringa oleifera*). *Jurnal Kimia Riset*, 2, 123 – 130.
- Im, K. S., Jung H. Y., Kim, J. B., Lee, J. M., Park, H. J., Joo, C. H., & Moon, D., E. 2012. The antinociceptive effect of acetaminophen in a rat model of neuropathic pain. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28, 251 – 258.
- Karandikar, Y. S., Belsare, P., & Panditrao, A. 2016. Effect of drugs modulating serotogenic system on the analgesic action of paracetamol in mice. *Indian Journal Pharmacology*, 48, 281 – 285.
- Kurniawan, Pitra. 2013. Daun Waru Menumbuhkan Rambut Dan Meluruskan Haid. Di akses di [www.tabloidcempaka.com](http://www.tabloidcempaka.com) pada 17 Juni 2013.
- Makiyah, A. & Tresnayanti, S. 2017. Uji toksisitas akut yang diukur dengan penentuan LD ekstrak etanol umbi iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl.) pada tikus putih strain wistar. *MKB*, 49, 145 – 155.
- Marinda, F. D. 2014. Hepatoprotective Effect of Curcumin in Chronic Hepatitis. *J Majority*. Vol. 3 No. 7.
- Mendoza, V. N., Santillan, M. E., Gonzales, M. A., Soto, E. J., Chirino, E. C., Luna G. M., Gayosso-de-Lucio, J. A., & Gonzales, M. J. A. 2014. Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6, 144 – 149.
- McCrae, J. C., Morrison, E. E., MacIntyre, I.M., Dear, J. W., & Webb, D. J. 2018. Long term adverse effects of paracetamol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84.
- Merinda, D. 2014. Hepatoprotective effect Of curcumin in chronic hepatitis. Faculty of medicine, *lampung University*, 3, 52-56.
- Nurmawati, T. 2017. Studi respon fisiologis dan kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terpapar streptozotocin (STZ). *Jurnal Ners dan Kebidanan*, 4, 244 – 247.
- Pertiwi, W., Arisanty, D., & Linosefa. 2020. Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Viabilitas Cell Line Kanker Payudara T47D Secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9, 165-170.
- Putri, R. P., Rousdy, D. W., Yanti, A. H., & Wardoyo, E. R. P. 2019. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Metanol Buah Lakum [*Cayratia trifolia* (L.) Domin] terhadap Hepatosit Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) yang Diinduksi Parasetamol. *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera : A Scientific Journal*, 36, 71-78.
- Putri, R. P., Diah, W. R., & Ari, H. Y. 2018. Aktivitas hepatoprotektif ekstrak metanol buah lakum [*Cayratia trifolia* (L.) domin] terhadap diameter vena sentralis, lebar sinusoid, dan berat hepar tikus putih (*Rattus novergicus* L.) yang diinduksi parasetamol. *Jurnal Protobiont*, 7, 72 – 76.
- Ramdaniah, P. 2014. Uji efek hepatoprotektor ekstrak etanol daun kembang merak (*Caesalpinia pulcherrima* L) dengan parameter enzim SGPT dan SGOT pada tikus jantan (*rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. *Skripsi*. UIN Alauddin Makassar.
- Randall, C. J., Krikpatrick, K. S., & Pearson, D. B. 1986. Liver Abnormality in Boilers. *J. Vet. Rec.* 119 (23) 576-576.
- Retnomurti, H. P. 2008. Penguji Toksisitas Akut Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.). Secara In Vivo. *Skripsi*. Fakultas Teknologi Pertanian. IPB, Bogor.
- Restuati, M., & Nasution, P. A. 2019. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Buasbuas (*Premna pubescens* Blume) Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Pada Tikus (*Rattus novergicus*) yang diinduksi Kanker 7,12 Dimethylbenz [a] antrasena (DMBA). *Jurnal Biosains*. Vol. 5 No. 2, 2443-1230.
- Rustam, E., Masri, M., & Arifin, H. 2011. Penentuan LD-50 dan Kajian Toksisitas Tertunda Ekstrak Etanol Daun *Nothopanax scutellarium* Merr. *Jurnal Medika Planta*. Vol. 1 No. 3.
- Sailallah, N. F. 2016. Uji Efek Hepatoprotektor Jus Buah Pepaya (*Carica papaya* L.) Pada Tikus Jantan (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Parasetamol dengan Parameter Enzim ALT. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Aluddin, Makassar.
- Satapathy, S. K., Kuwajima, V., Nadelson, J., Atiq, O., & Sanyal, A. J. 2015. Drug-induced fatty liver disease: an overview of pathogenesis and management – A review. *Annals of Hepatology*, 14, 789 – 806.
- Saubaki, M. E. 2019. Swamedikasi pengemudi ojek *online* di Kabupaten Bandung Barat. *Jurnal Online Keperawatan Indonesia*, 2, 40 – 49.
- Surasa, N. J., Utami, N. R., & Isnaeni, W. 2014. Struktur Mikroanatomi Hati dan Kadar kolesterol Total Plasma Darah Tikus Putih Strain Wistar Pasca Suplementasi Minyak Lemuru dan Minyak Sawit. *Biosaintifika*. 6 (2).

- MIMS (The Monthly Index of Medical Specialities). (2020). Hepa-Q Dosage and Drug Information. <https://www.mims.com/indonesia/drug/info/hepa-q?lang=id>. Tanggal akses 15 November 2020.
- Wilmana, P. F., & Gunawan, S. G. 2007. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya, *dalam Farmakologi dan Terapi* Edisi V, Balai Penerbit FK-UI, Jakarta.
- Zakiah, N., Yanuarman, Frengki, & Munazar. 2017. Aktifitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kerusakan hati tikus yang diinduksi dengan parasetamol. *Aceh Nutrition Journal*, 2, 25 – 31.