

Research Report

Efek hepatoprotektor sari buah wortel (*Daucus carota* L.) pada mencit yang diinduksi parasetamol (*The hepatoprotective effect of carrot juice in mice induced by paracetamol*)

Chaterina Diyah Nanik¹, Wisnu Setyari Yuliasuti², Hendrik Setia B²

¹ Bachelor Student

² Lecturer of Oral Biology Departement
Faculty of Dentistry, Airlangga University
Surabaya -Indonesia

ABSTRACT

The used of paracetamol in high dose or in a long term could cause the hepatic damaged. Paracetamol at dose of 400mg/kg body weight produced liver damaged in mice as manifested by the rise in serum level of Glutamate Oxaloacetate Transaminase (SGOT) and Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT). The aim of this research was to investigate the hepatoprotective effect of carrot juice against paracetamol induced hepatic damaged in mice. Thirty five male Swiss Webster, Balb/C mice were randomly divided into five group samples : the negative control group, the positive control group and the three different dose of carrot juice groups (5, 10 and 20 ml/kg body weight). Kruskal-Wallis test was employed to analyze the data. The result showed that the carrot juice had the hepatoprotective effect against paracetamol induced hepatic damaged in mice. Pretreatment with carrot juice at dose of 20 ml/kgBW prevented paracetamol induced rise in SGOT and SGPT better than 5 and 10ml/kgBW doses. The higher dose of carrot juice had the better potency against the hepatotoxicity.

Key words: carrot juice, hepatoprotective, paracetamol, SGOT, SGPT

Korespondensi (*correspondence*): Chaterina Dyah Nanik, bachelor student of Faculty of Dentistry, Airlangga University, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya – Indonesia.

PENDAHULUAN

Di Indonesia cukup banyak laporan tentang kasus hepatotoksik, bahkan penyakit hepar menempati urutan ketiga penyebab kematian setelah penyakit infeksi dan paru. Prevalensinya untuk penduduk Jawa mencapai 34,5%.¹ Salah satu penyebab dari toksisitas ini adalah penggunaan parasetamol dalam jangka waktu yang lama atau pada dosis yang tinggi. Parasetamol (asetaminofen) merupakan obat analgesik antipiretik yang banyak beredar secara luas di Indonesia, baik sebagai obat tunggal atau sebagai obat kombinasi. Oleh karena parasetamol ini dijual bebas dan dapat dibeli tanpa memakai resep dokter maka tidak menutup kemungkinan adanya bahaya akibat pemakaian parasetamol.²

Di dalam hepar, sebagian besar parasetamol (\pm 80%) terkonjugasi dengan asam glukoronat dan sulfat dan sebagian kecil dioksidasi oleh sitokrom P-450 hepar menjadi metabolit yang reaktif dan toksik, N-asetil-*p*-benzokuinonimina (NAPQI).³

Secara normal hasil metabolit dari parasetamol di dalam tubuh yang bersifat toksik tersebut dapat didetoksifikasi oleh hepar melalui konjugasi dengan glutathion hepatis. Jika parasetamol diberikan dengan dosis yang tinggi atau dalam jangka waktu yang lama maka dapat terjadi pengosongan dari glutathion hepatis sehingga

dapat menyebabkan kerusakan sel hepar akibat adanya NAPQI yang toksik.⁴

Kerusakan sel hepar menyebabkan enzim akan banyak keluar ke ruang ekstra sel dan ke dalam aliran darah.⁵ Sehingga menyebabkan kadar enzim-enzim hepatis tersebut dalam darah akan meningkat. Pemeriksaan enzim yang berhubungan dengan kerusakan sel hepar yaitu SGOT (*Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase*), SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*), GLDH (*Glutamat Laktat Dehidrogenase*) dan LDH (*Laktat Dehidrogenase*).⁵ Pada kerusakan sel hepar, kadar SGOT dan SGPT akan meningkat terlebih dahulu dan peningkatannya lebih drastis bila dibandingkan dengan enzim-enzim lainnya.⁶

Adanya hal-hal di atas, memacu maraknya penelitian untuk tanaman obat tradisional, salah satunya untuk pencegahan kerusakan sel hepar (hepatoprotektor).

Salah satu tanaman yang menarik untuk diteliti sebagai hepatoprotektor adalah wortel (*Daucus carota* L.). Wortel (*Daucus carota* L.) mempunyai kandungan utama senyawa *beta*-karoten, yang dikenal sebagai antioksidan dan penangkap radikal yang efektif. Kadar *beta*-karoten yang terkandung dalam wortel (754 ug) hampir dua kali lebih banyak dari kandungan *beta*-karoten dalam kangkung (380 ug) dan tiga kali lebih

banyak dari kandungan *beta*-karoten dalam daun caisin (286 ug).⁷

Beta-karoten ditinjau dari struktur kimia mampu menangkap radikal bebas (*radical scavenger*) serta dikenal sebagai antioksidan. *Beta*-karoten sebagai antioksidan mampu menginduksi enzim hepatic yang dapat mendetoksifikasi senyawa yang bersifat karsinogen. Dilaporkan bahwa pemberian parasetamol pada tikus yang telah diberi sari wortel dapat meningkatkan metabolit konjugat merkapturat parasetamol.⁸ Selain itu, *beta*-karoten dalam wortel diduga mampu meningkatkan aktivitas GST (Glutation S-Transferase) yang mengkatalisis terjadinya konjugasi antara glutation dengan senyawa kimia asing non nutrisi (xenobiotik), seperti *NAPQI*, untuk kemudian didetoksifikasi.⁹

Hasil penelitian terdahulu yang dilakukan Wijoyo (2001) memperlihatkan bahwa praperlakuan sari wortel dosis 0,1– 22,5 ml/kg BB terbukti efektif memacu pembentukan metabolit parasetamol khususnya parasetamol-glukoronida (PG) dan parasetamol-merkapturat (PM) serta menghambat pembentukan parasetamol-sulfat (PS) dan parasetamol-utuh (PU) linier terhadap kenaikan dosis sari wortel.

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efek hepatoprotektor sari buah wortel dengan membuktikan penurunan kadar SGOT dan SGPT darah mencit yang diinduksi parasetamol. Nantinya diharapkan dapat diperoleh suatu obat yang berasal dari tumbuhan yang dapat mencegah kerusakan sel hepar yang efektif, aman dan mudah didapatkan.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratories dengan *the post test only control group design* yang dilakukan di laboratorium Farmakologi FK-Unair dan Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya. Bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah sari buah wortel (*Daucus carota* L.) dosis 5 ml/kgBB, 10 ml/kgBB, 20 ml/kgBB; parasetamol dosis 400 mg/kgBB; CMC Na 0,5%; larutan saline steril; dan reagen untuk pemeriksaan SGOT dan SGPT. Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan *strain* *Swiss Webster, Balb/C*, sehat, umur 2,5-3 bulan, berat badan 25-30 gram yang diperoleh dari PUSVETMA (Pusat Veterinary Farma) Surabaya. Alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah timbangan binatang, tabung sentrifuge dan rak, kandang binatang, sonde oral, spuit, sentrifuge, tabung serologis.

Mencit sebanyak 35 ekor setelah diadaptasikan selama 1 minggu, ditimbang berat badannya dan secara acak dibagi menjadi lima kelompok. Sari buah wortel diberikan secara oral dengan menggunakan sonde sehari sekali selama enam hari pada pagi hari dan pada siang hari keenam, mencit diberi parasetamol yang telah

dilarutkan dalam CMC 0,5% dengan dosis 400 mg/kgBB untuk menginduksi peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada mencit. Perincian perlakuan terhadap masing-masing kelompok adalah sebagai berikut: (a) Kontrol negatif: Mencit hanya diberi aquades; (b) Kontrol positif: Mencit diberi parasetamol dan saline steril (sebagai plasebo standar); (c) Perlakuan I: Mencit diberi sari buah wortel dosis 5 ml/kgBB dan diberi parasetamol; (d) Perlakuan II: Mencit diberi sari buah wortel dosis 10 ml/kgBB dan diberi parasetamol; (e) Perlakuan III: Mencit diberi sari buah wortel (*Daucus carota* L.) dosis 20 ml/kgBB dan diberi parasetamol.

Pada hari ketujuh dilakukan pengambilan darah mencit. Sebelumnya mencit dipuasakan selama ± 18 jam dan hanya diberi minum aqua saja. Kemudian mencit dibius dengan menggunakan larutan ether 10%. Mencit dibedah melalui abdomen untuk menemukan jantung mencit dan dilakukan pengambilan darah dari jantung mencit pada semua kelompok, masing-masing mencit diambil darahnya sebanyak 1 ml. Kemudian darah ditampung dalam tabung serologis tanpa antikoagulan dan ditutup dengan karet penutup. Selanjutnya sampel darah dikirim ke laboratorium untuk diperiksa kadar SGOT dan SGPT nya. Jasad mencit kemudian dibakar.

Data yang terkumpul dari hasil penelitian kemudian diuji dengan uji statistik *Kruskal-Wallis*.

HASIL

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pemberian sari buah wortel dengan dosis 5 ml/kgBB, 10 ml/kgBB dan 20 ml/kgBB dapat menghambat peningkatan kadar SGOT dan SGPT akibat pemberian parasetamol dosis 400mg/kgBB pada mencit. Hasil rata-rata dan simpangan baku kadar SGOT dan SGPT dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku kadar SGOT dan SGPT dari masing-masing kelompok pada mencit

No.	Kelompok	Rerata kadar SGOT (U/L)	Rerata kadar SGPT (U/L)
1.	Kontrol negatif	129,86 ± 7,34 ^a	41,86 ± 5,46 ^a
2.	(aquades)	5019 ± 7,98 ^b	2062,29 ± 7,72 ^b
3.	Kontrol positif	1034,86 ± 3,82 ^c	932,86 ± 6,75 ^c
4.	(parasetamol)	572,29 ± 6,68 ^d	103,57 ± 4,46 ^d
5.	Sari buah wortel 5ml/kgBB	182 ± 9,03 ^e	50 ± 6,09 ^e
	Sari buah wortel 10ml/kgBB		
	Sari buah wortel 20ml/kgBB		

Superskrip yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ^(a,b,c,d,e)

Untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna antara kadar SGOT-SGPT pada masing-

masing kelompok, maka dilakukan uji *Kruskal-Wallis* dan hasilnya dapat dibaca pada tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Hasil uji *Kruskal-Wallis* mengenai kadar SGOT dan SGPT darah mencit pada masing-masing kelompok.

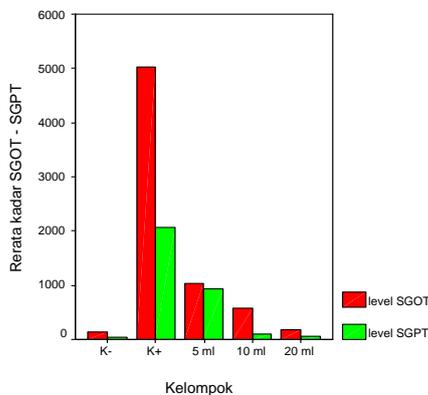
Ranks			
	kelompok	N	Mean Rank
level SGOT	K-	7	4,00
	K+	7	32,00
	5 ml	7	25,00
	10 ml	7	18,00
	20 ml	7	11,00
	Total	35	
level SGPT	K-	7	5,00
	K+	7	32,00
	5 ml	7	25,00
	10 ml	7	18,00
	20 ml	7	10,00
	Total	35	

Test Statistics^{a,b}

	level SGOT	level SGPT
Chi-Square	32,676	31,898
df	4	4
Asymp. Sig.	,000	,000

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable: kelompok

Pada analisis data menggunakan *Kruskal-Wallis Test*, menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada $p < 0,05$. Terdapat beda bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok sari wortel 5ml/kgBB, sari wortel 10 ml/kgBB, dan sari wortel 20 ml/kgBB. Nampak pula adanya beda bermakna jika kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok sari wortel 5 ml/kgBB, sari wortel 10 ml/kgBB dan sari wortel 20 ml/kgBB.



Gambar 1. Rerata kadar SGOT dan SGPT pada masing-masing kelompok mencit.

Keterangan : K- adalah kelompok kontrol negatif (aquades)

K+ adalah kelompok kontrol positif (parasetamol)

Gambar 1. Diagram Batang Rerata Kadar SGOT-SGPT Darah Mencit

Dari gambar di atas nampak bahwa terjadi penurunan kadar SGOT-SGPT pada masing-masing kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol positif, meskipun penurunannya belum mendekati kadar SGOT-SGPT pada kelompok kontrol negatif.

PEMBAHASAN

Hepar merupakan organ utama dalam biotransformasi obat.¹⁰ Biotransformasi berfungsi mengubah senyawa-senyawa xenobiotik (senyawa asing non nutrisi) yang bersifat lipofilik menjadi produk-produk yang lebih polar sehingga mudah diekskresikan.¹¹

Biotransformasi obat di hepar, melibatkan reaksi fase I dan fase II. Reaksi fase I mengubah obat asal (*parent drug*) menjadi metabolit yang lebih polar dengan menambahkan atau melepaskan suatu gugusan fungsional (-OH, -NH₂, -SH) agar dapat diekskresikan dengan mudah. Reaksi fase II terjadi apabila produk reaksi fase I tidak dieliminasi dengan cepat, sehingga mengalami reaksi selanjutnya dimana suatu substrat endogen seperti asam glukoronat, asam sulfur, asam asetat atau suatu asam amino akan berkombinasi dengan gugusan fungsional yang baru itu untuk membentuk konjugat yang sangat polar. Konjugat ini bersifat inaktif dan akan diekskresikan lewat urin.¹¹

Di dalam hepar, sebagian besar parasetamol (± 80%) terkonjugasi dengan asam glukoronat dan sulfat dan sebagian kecil dioksidasi oleh sitokrom P-450 hepar menjadi metabolit yang reaktif dan toksik, N-asetil-p-benzokuinonimina (*NAPQI*).³ Secara normal hasil metabolit dari parasetamol di dalam tubuh yang bersifat toksik tersebut dapat didetoksifikasi oleh hepar melalui konjugasi dengan glutation hepatis.⁴

Pemberian parasetamol dalam dosis toksik akan menguras kandungan glutation sitosol sehingga *NAPQI* akan berikatan secara kovalen dengan makromolekul protein sel hepar, yang mengakibatkan terjadinya kerusakan sel hepar.¹² Indikator untuk mendeteksi kerusakan jaringan hepar adalah SGOT dan SGPT, karena kedua enzim tersebut akan meningkat terlebih dahulu dan peningkatannya lebih drastis bila dibandingkan dengan enzim-enzim lainnya.⁶

Dalam penelitian ini, metabolit reaktif parasetamol (*NAPQI*) bersifat sebagai suatu senyawa xenobiotika yang harus berkonjugasi dengan glutation untuk dapat didetoksifikasi dalam bentuk konjugat merkapturat. Glutation (GSH) adalah tripeptida (γ-L-glutamil-L-sistein-glisin) yang berperan utama dalam biotransformasi dan

ekskresi xenobiotika (senyawa kimia asing non nutrisi) dan pertahanan sel terhadap *oxidative stress*.⁹

Glutation dikatalisis oleh suatu enzim yang disebut GST (Glutation S-Transferase). GST mengkatalisis reaksi konjugasi glutation dengan sejumlah besar xenobiotika elektrofilik (dalam penelitian ini adalah *NAPQI*). GST melindungi sel tubuh terhadap serangan senyawa elektrofil yang sering bersifat sitostatik, mutagenik dan karsinogenik, dengan jalan mengkatalisis reaksi konjugasi antara gugus tiol (-SH) pada glutation (GSH) dengan pusat elektrofilik senyawa elektrofil. Reaksi ini akan menghasilkan produk konjugat glutation yang kemudian dimetabolisme lebih lanjut menjadi asam merkapturat. GST terdapat pada fraksi sitosol di semua sel dan organ tubuh seperti hepar, ginjal, paru dan usus halus. GST dapat ditemukan dalam berbagai spesies dan dalam seluruh organ mamalia.⁹

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, tampak bahwa kelompok kontrol positif yaitu kelompok parasetamol yang tidak diberi sari buah wortel, kadar SGOT dan SGPT darah mencit meningkat \pm 40 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada keadaan kerusakan hepar akut akibat parasetamol, kadar SGOT meningkat \pm 8-40 kali lebih tinggi dibandingkan kadar normalnya, dan bila ada kerusakan yang lebih lanjut, diikuti juga oleh peningkatan kadar SGPT.¹³

Dari hasil penelitian terlihat bahwa terjadi penurunan kadar SGOT dan SGPT pada semua kelompok perlakuan (dosis 5ml/kgBB, 10 ml/kgBB dan 20 ml/kgBB) dibandingkan dengan kelompok kontrol positifnya. Semakin tinggi dosis yang diberikan yaitu 20 ml/kgBB, penurunan kadar SGOT dan SGPT pun semakin besar bila dibandingkan dengan dosis 5 ml/kgBB dan 10 ml/kgBB. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Wijoyo (2001)¹⁴ yang membuktikan bahwa pemberian sari wortel dapat meningkatkan metabolit konjugat merkapturat parasetamol pada tikus yang diinduksi parasetamol. Karena konjugat merkapturat adalah hasil konjugasi *NAPQI* dengan glutation (GSH) yang dikatalisis oleh GST, maka diduga kandungan *beta*-karoten dalam sari buah wortel (*Daucus carota* L.) dapat meningkatkan aktivitas GST.⁹ Semakin besarnya aktivitas GST, semakin banyak pula reaksi konjugasi antara glutation dan *NAPQI* yang dikatalisis, sehingga konjugat merkapturat yang dihasilkan meningkat yang kemudian diekskresikan secara aman. Oleh karena itu, pada dosis sari buah wortel yang lebih besar, aktivitas GST semakin besar sehingga terjadi penurunan SGOT dan SGPT yang lebih besar.

Pada pemberian dosis 20 ml/kgBB, kadar SGOT dan SGPT mencit masih lebih tinggi

dibandingkan kadar SGOT-SGPT pada kelompok kontrol negatif. Hal ini mungkin bisa dipengaruhi oleh lama waktu pemberian sari buah wortel, dosis sari buah wortel maupun jenis wortel yang digunakan.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa sari buah wortel (*Daucus carota* L.) dengan dosis 5 ml/kgBB, 10 ml/kgBB dan 20 ml/kgBB mempunyai efek hepatoprotektor pada mencit yang diinduksi parasetamol. Terbukti dengan adanya penurunan kadar SGOT-SGPT pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Perlu dilakukan penelitian dengan varietas wortel yang lain untuk menguji apakah jenis wortel lain juga mempunyai efek hepatoprotektor terhadap toksisitas parasetamol dan kemudian memproses wortel menjadi suatu sediaan yang mudah didapat dan dikonsumsi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ihsan NM. Temulawak dan kunyit sembuhkan hepatitis. 2007. Available from: <http://www.jamoe-iboe.com>. Accessed January 30, 2008.
2. Sastrowardoyo W, Sudjarwo SA. Potensi ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai hepatoprotektor pada mencit yang diberi parasetamol. *Jurnal Penelitian Medika Eksakta* 2004;5(2):182-90.
3. Widhiswastawan TAA. Pengaruh pra perlakuan beta karoten per oral terhadap aktivitas glutation s-transferase kelas pi paru tikus. Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma; 2006.
4. James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 1499-506.
5. Rozanah. Tes fungsi hati. Jakarta: Yayasan Spiritia. 2003. Available from: <http://codicepro.shinystat.com/cgibin/getcod.cgi?USER=spiritia&P=1>. Accessed August 20, 2007.
6. Suarsana B. Potensi hepatoprotektif ekstrak mengkudu pada keracunan parasetamol. *Jurnal Veteriner (Veterinary Journal) Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana. Bali Jvet* 2005;6(3). Available from: www.jvetunud.com.
7. Afriansyah. Wortel: antioksidan, penurun kolesterol dan resiko stroke. 2002. Jakarta: Kompas Cyber Media. Available from: <http://www.kompas.com>. Accessed August 12, 2007.
8. Ali M, et al. Pengaruh pra perlakuan beta karoten per oral terhadap aktivitas glutation s-transferase ginjal tikus. Skripsi. Yogyakarta:

- Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma; 2006.
9. Darius YB. Pengaruh beta-karoten secara in vivo terhadap aktivitas glutathion s-transferase sitosolik paru tikus menggunakan substrat 1-kloro-2,4-dinitrobenzena. Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma; 2006.
 10. Ganiswara SG. Farmakologi & terapi. Edisi 4. Jakarta: Penerbit Gaya Baru; 1995. p. 661.
 11. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. 6th Ed. Jakarta: EGC; 1997. p. 53-4.
 12. Chan K, Han XD, Kan YW. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. Proc.Natl.Acad.Sci. USA 2001; 98(8): 4611 – 6.
 13. Hawcroft D. Diagnostic enzymology. London: John Willey & Sons; 1997. P.196 – 203.
 14. Wijoyo Y. Interaksi sari wortel (*Daucus carota*, L.) dengan parasetamol: kajian terhadap hepatotoksisitas dan kinerja toksikokinetika parasetamol pada tikus jantan. Tesis. Yogyakarta: Fakultas Pascasarjana Universitas Gadjah Mada; 2001.