



PROGRAM KREATIVITAS MAHASISWA

**KAJIAN METABOLIK EKSTRAK DAUN KARI (*Murraya
koenigii*) SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR PADA
TIKUS PUTIH GALUR *Sprague Dawley***

**BIDANG KEGIATAN:
PKM ARTIKEL ILMIAH**

Diusulkan oleh:

Ismeri	G84060438	Angkatan 2006
Fitri Rosary	G84070072	Angkatan 2007
Sitha Arilah Ichsan	G84070003	Angkatan 2007

**INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2011**

HALAMAN PENGESAHAN

1. Judul Kegiatan : Kajian Metabolik Ekstrak Daun Kari (*Murraya koenigii*) Sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Putih Galur *Sprague Dawley*

2. Bidang Kegiatan : PKM-AI PKM-GT
Bidang kesehatan

3. Ketua Pelaksana Kegiatan

4. Anggota Pelaksana Kegiatan : 2 orang

5. Dosen Pendamping

Bogor, Maret 2011

Menyetujui,
Ketua Departemen Biokimia

Ketua Pelaksana Kegiatan

(Dr. Ir. I Made Artika, M.App., Sc)
NIP. 19630117 198903 1 000

(Ismeri)
NIM. G84060438

Wakil Rektor Bidang Akademik
dan Kemahasiswaan

Dosen Pendamping

(Prof. Dr. Ir. Yonny KoesModule, MS)
M.Si.)
NIP. 19581228 198503 1 003

(Dr. Syamsul Falah, S.Hut.,
NIP. 19700503 200501 1 001

SURAT PERNYATAAN SUMBER PENELITIAN

Dengan ini menyatakan bahwa Program Kreativitas Mahasiswa yang disusun oleh :

Nama Pelaksana Kegiatan	: Ismeri	G84060438
	: Sitha Arilah Ichsan	G84070003
	: Fitri Rosary	G84070072
 Judul	 : Kajian Metabolik Ekstrak Daun Kari (<i>Murraya koenigii</i>) Sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Putih Galur <i>Sprague Dawley</i>	

Merupakan hasil penelitian yang dilakukan sendiri yang merupakan bagian dari Program Kreativitas Mahasiswa 2010 yang berjudul “Kajian Metabolik Ekstrak Daun Kari (*Murraya koenigii*) Sebagai Hepatoprotektor Pada Tikus Putih Galur *Sprague Dawley*”, Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor dan belum pernah diterbitkan/dipublikasikan sebelumnya.

Bogor, 1 Maret 2011

Mengetahui,
Ketua Departemen Biokimia

Ketua Pelaksana Kegiatan

(Dr. Ir. I Made Artika, M.App., Sc)
NIP. 19630117 198903 1 000

(Ismeri)
G84060438

**KAJIAN METABOLIK EKSTRAK DAUN KARI (*Murraya koenigii*)
SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR PADA TIKUS PUTIH GALUR
SPRAGUE DAWLEY**

Ismeri¹, F. Rosary², SA. Ichsan³

^{1,2,3} Departemen Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut
Pertanian Bogor, Bogor-16680, Indonesia.

ABSTRAK

*Daun kari (*Murraya koenigii*), tanaman obat tradisional India merupakan salah satu tanaman herbal yang secara in vitro dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Penelitian ini bertujuan menentukan aktivitas hepatoproteksi ekstrak etanol:air (1:1) daun kari (EDK) secara in vivo pada tikus Sprague Dawley yang diinduksi parasetamol (APAP) dosis toksik (500 mg/Kg BB). Aktivitas hepatoproteksi diamati dengan menggunakan parameter uji biokimia, yaitu mengamati kadar enzim alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) serum serta mengamati kajian histopatologi hati. Sebanyak 25 tikus dibagi ke dalam 5 kelompok, yaitu kelompok normal (N) yang diberi pakan standar, kelompok kontrol negatif/KN (pakan standar+parasetamol 500 mg/Kg BB), kelompok kontrol positif/KP (pakan standar+Curlyv-plus® 42,86 mg/Kg BB), kelompok D200, dan D300 (pakan standar+parasetamol+ekstrak daun kari 200 mg/Kg BB, dan 300 mg/Kg BB). Hasil analisis kadar enzim transaminase serum dan histopatologi hati menunjukkan bahwa induksi ekstrak daun kari (EDK) dosis 300 mg/Kg BB dan KP memberikan efek yang signifikan ($p < 0,01$) dalam mekanisme perlindungan hati dibandingkan dengan ekstrak daun kari dosis 200 mg/Kg BB. Hasil ini mengindikasikan bahwa ekstrak etanol:air (1:1) daun kari memiliki potensi dalam melindungi sel hati.*

Kata kunci: Daun kari (*Murraya koenigii*); Hepatoprotektor; Aktivitas Antioksidan; Parasetamol.

ABSTRACT

*Curry leaves (*Murraya koenigii*) a traditional Indian medicinal plant is one of the herbal plants has been reported to have high in vitro antioxidant activity. This study was designed to evaluated the hepatoprotective and antioxidant effect of ethanol:water (1:1) extract of curry leaves (EWEC) on paracetamol (APAP) (500mg/kg) induced acute liver damage in Sprague Dawley rats in vivo. Hepatoprotection activity was measured by using biochemical parameters such as enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) serum level and to observe liver histopathology study. Twenty five rats were divided into 5 groups: normal group (N) was fed standardly, negative control group/KN (standard diet+paracetamol 500 mg/Kg BB), positive control group/KP (standard diet+Curlyv-plus® 42.86 mg/Kg BB), groups of D200 and D300 (standard diet+paracetamol+curry leaf extract 200 mg/Kg BB and 300 mg/Kg*

BB). Results of analysis of serum transaminase enzyme levels and liver histopathology of treated animals showed that the induction of EWEC at the doses 300 mg/kg and KP treatment showed a significant ($p < 0.01$) hepatoprotective effect in comparison with the doses 200mg/kg. These results indicates that the antioxidant of EWEC has a good potential to protect liver cells.

Keywords: *Curry leaves (Murraya koenigii); Hepatoprotective; Antioxidant activities; Paracetamol.*

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Organ hati adalah organ yang berperan mengatur homeostasis dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam hampir semua jalur biokimia yang berhubungan dengan pertumbuhan, memerangi penyakit, suplai gizi, penyediaan energi dan reproduksi (1). Menurut Shahani (2), hati adalah organ yang memainkan peran yang sangat penting dalam mengatur berbagai proses fisiologis di dalam tubuh. Hal ini terlihat dalam beberapa fungsi vital, seperti metabolisme, sekresi, dan penyimpanan sehingga hati menjadi sangat rentan terhadap kerusakan. Berbagai penelitian terdahulu melaporkan bahwa terdapat beragam faktor yang dapat menyebabkan kerusakan hati, antara lain kelebihan konsumsi alkohol, bakteri, jamur, virus, senyawa kimia, infeksi, dan gangguan autoimun.

Hepatitis merupakan salah satu contoh jenis penyakit hati yang sering kali terjadi pada masyarakat. Di Indonesia, penyakit ini di derita oleh sekitar 12 juta jiwa dan menduduki peringkat ketiga di Asia Pasifik (3). Hepatitis akibat obat atau toksin dapat digolongkan menjadi hepatotoksin *direct* dan *indirect*, reaksi hipersensitivitas terhadap obat, serta idiosinkrasi metabolik. Hal ini ditambah dengan pengetahuan masyarakat yang kurang akan konsumsi obat-obatan dapat meningkatkan resiko timbulnya penyakit hepatitis. Konsumsi obat-obatan seperti parasetamol dalam dosis berlebih pada hewan dan manusia dapat mengakibatkan kerusakan hati (4). Obat-obat lain yang dapat menyebabkan kerusakan hati adalah obat anestetik, antibiotik, antiinflamasi, antimetabolik dan immunosupresif, antituberkulosa, hormon-hormon, serta obat psikotropik. Hepatitis secara umum timbul akibat inflamasi hati. Salah satu kondisi yang terjadi adalah oksidasi membran sel oleh radikal bebas, baik dari luar tubuh (eksogen) maupun hasil metabolisme tubuh (endogen).

Saat ini, belum ada obat yang efektif dalam merangsang fungsi hati, melindungi sel hati terhadap kerusakan, dan membantu regenerasi sel hati meskipun kemajuan pengobatan secara modern berkembang dengan pesat (5). Di lain sisi, berbagai upaya pengobatan gangguan fungsi hati secara klinis memerlukan biaya yang mahal dan sering kali menyebabkan efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, masyarakat mulai beralih ke pengobatan secara tradisional sesuai dengan semboyan "*Back to nature*" yang sering kali memberikan efek yang cukup signifikan. Hingga saat ini juga masih dilakukan berbagai penelitian untuk mendapatkan komponen bahan aktif yang mampu berperan sebagai hepatoprotektor.

Hepatoprotektor adalah senyawa atau zat yang berkhasiat melindungi sel sekaligus memperbaiki jaringan hati yang rusak akibat pengaruh toksik (3). Dilihat dari strukturnya, senyawa yang bersifat hepatoprotektor diantaranya meliputi senyawa golongan fenilpropanoid, kumarin, lignin, minyak atsiri, terpenoid, glikosida, flavonoid, asam organik lipid, serta senyawa nitrogen (alkaloid dan xantin). Beberapa senyawa antioksidan alami seperti flavonoid, terpenoid, dan steroid telah diteliti secara farmakologi memiliki aktivitas hepatoproteksi (6). Antioksidan memainkan peranan penting dalam mengikat radikal bebas dan mencegah amplifikasi senyawa radikal bebas. Sumber antioksidan terbanyak di alam adalah komponen fenolik atau polifenol, sedangkan sisanya adalah komponen nitrogen dan karotenoid (7).

Tumbuhan kari (*Murraya koenigii*) merupakan salah satu tanaman yang telah dipergunakan secara tradisional di Indonesia. Berdasarkan penelitian secara *in vitro*, daun kari yang selama ini digunakan sebagai bumbu penyedap makanan ternyata memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi yang terdapat pada ekstrak etanol-air (1:1) yang termasuk dalam golongan senyawa polifenol (8). Pengaruh pemberian ekstrak daun kari terhadap kesehatan telah banyak diteliti, diantaranya dapat memberikan efek antikanker dan inflamasi (9, 10), antidiabetes (11, 12, 13, 14, 15), dan antibakteri (16). Selain itu, ekstrak daun kari memiliki aktivitas hipoglikemik tanpa efek samping maupun bersifat toksik (15). Namun, potensinya sebagai hepatoprotektor belum dilakukan. Oleh karena itu, aktivitas ekstrak etanol:air (1:1) daun kari (EDK) terhadap mekanisme perlindungan hati perlu diteliti.

Tujuan

Penelitian ini bertujuan menentukan aktivitas hepatoproteksi ekstrak etanol:air (1:1) daun kari (EDK) secara *in vivo* pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi parasetamol dosis 500 mg/kg BB. Potensi yang diperoleh akan dibandingkan secara langsung dengan *Curliv-plus®* (obat hepatitis komersil) dosis 42.86 mg/kg BB. Adapun parameter uji yang digunakan adalah analisis kadar enzim ALT dan AST serum serta kajian histopatologi hati.

Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat Menambah khasanah ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi, memberikan informasi ilmiah mengenai khasiat antioksidan daun kari (*Murraya koenigii*) secara *in vivo*, serta dapat dijadikan dasar pengembangan tanaman kari (*Murraya koenigii*) menjadi produk obat alternatif yang dapat dipakai secara luas oleh masyarakat disamping sebagai bumbu penyedap makanan.

METODE PENELITIAN

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan selama empat bulan (Agustus-November 2010) bertempat di Laboratorium Biokimia (Departemen Biokimia), dan

Laboratorium Patologi (Departemen Anatomi), Fakultas kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, serta Laboratorium Patologi Balai Besar Penelitian Veteriner (BALITVET) Bogor.

Bahan dan Alat

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan strain *Sprague Dawley* sebanyak 25 ekor dengan kondisi sehat, memiliki aktivitas normal, dan berumur 2 bulan dengan bobot badan berkisar antara 200-250 gram, yang diperoleh dari Pusat Studi Biofarmaka (PSB) Bogor. Daun kari (*Murraya koenigii*) yang digunakan diperoleh dari koleksi Balai Penelitian Tanaman Tropis (BALITRO) Bogor.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk daun kari ukuran 40 mesh, parasetamol, kloroform, etanol absolut (Merck), NaCl 0,9%, NaOH, FeCl₃, xilol, parafin, LiCl, akuades, kit reagen ALT dan AST (Labkit), metanol 30%, etanol 30%, 70%, 80%, 90%, 96%, pewarna *Meyer's Haemotoxilin*, eosin, dan *Curliv-plus®* (obat hepatitis komersil).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas, kertas saring biasa dan whatman No. I, aluminium foil, oven, mortar, *shaker* orbital, *vacuum rotavapor*, penangas air, neraca analitik, *freeze dry*, spektrofotometer (BioSystem BTS-330), mikroskop, dan sentrifus klinis. Peralatan lainnya adalah corong pisah, pipet tetes, pipet Mohr, pipet mikro, batang pengaduk, cawan, mikrotom, *syring*, gunting bedah, sonde oral, vial, *Tissue Tec*, dan pH meter.

Prosedur Kerja

Ekstraksi daun kari (Murraya koenigii)

Ekstraksi daun kari dilakukan dengan mengacu pada metode Ningappa (8) dengan sedikit modifikasi. Sebanyak 300 gram daun kari yang sudah berbentuk serbuk dimaserasi dengan cara direndam ke dalam 800 mL etanol:air (1:1 v/v) pada suhu kamar selama sehari-semalam. Larutan tersebut diletakkan pada *shaker* orbital dengan kecepatan 250 rpm. Hal ini bertujuan mempercepat proses ekstraksi. Proses ekstraksi dilakukan berulang-ulang sampai filtrat yang dihasilkan jernih. Larutan hasil maserasi dipisahkan melalui penyaringan *vacuum* dengan menggunakan kertas saring biasa kemudian disaring kembali dengan kertas saring Whatman No. I. Filtrat hasil penyaringan kemudian dipekatkan dengan menggunakan *vacuum rotavapor* pada suhu 50°C. Ekstrak yang diperoleh ditempatkan di dalam botol tertutup dan disimpan di dalam lemari es dengan suhu 4-8°C.

Perlakuan Hewan Coba

Tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok dan masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor. Tikus dikandangkan secara individu beralaskan sekam dan diberi pakan standar sebanyak 20 g/ekor/hari dengan minum secara *ad libitum*. Sebelum percobaan dilakukan, tikus diaklimatisasi selama 14 hari untuk menyeragamkan cara hidup dan pola makan serta membiasakan diri dengan

lingkungannya. Kemudian perlakuan pada hewan percobaan dilakukan selama 3 minggu. Bobot badan dan jumlah pakan yang digunakan diamati setiap hari.

Tikus kelompok I merupakan kelompok kontrol normal yang selama penelitian hanya diberi pakan standar dan dicekok akuades hingga minggu ke-3. Kelompok II adalah kelompok hepatotoksik/kontrol negatif (KN) yang dicekok parasetamol dengan dosis 500 mg/kg BB selama 3 minggu. Sedangkan ketiga kelompok lainnya merupakan kelompok perlakuan yang dicekok pada minggu ke-1 dan minggu ke-3. Kelompok III dicekok menggunakan obat hepatoprotektor komersil (Curliv-*plus*®) dengan dosis 42,86 mg/kg BB. Kelompok IV dicekok dengan ekstrak daun kari (EDK) dengan dosis 200 mg/kg BB dan kelompok V dicekok dengan ekstrak daun kari (EDK) dengan 300 mg/kg BB. Ketiga kelompok perlakuan ini juga dicekok parasetamol dosis 500 mg/kg BB yang dilakukan pada minggu ke-2. Hal ini bertujuan untuk merusak organ hati tikus dan mengkondisikan stres oksidatif. Pengambilan darah pada kelima kelompok dilakukan melalui ekor dan dilakukan sebanyak empat kali, yaitu pada hari ke-0,-7,-14 dan -21 untuk pengukuran kadar enzim ALT dan AST serum darah.

Pengukuran Aktivitas ALT dan AST

Metode analisis ALT dan AST mengacu pada *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) (17). Sampel darah tikus di sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk mendapatkan serumnya, kemudian serum dipisahkan ke dalam tabung ependorf. Setelah itu, dilakukan analisis aktivitas ALT dan AST. Sebanyak 100 µL serum darah tikus dicampur dengan 1000 µL kit reagen, kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer BioSystem BTS-330 pada panjang gelombang 340 nm.

Pembuatan Preparat Histopatologi Hati

Metode yang digunakan mengacu pada metode Jusuf (18) yang terdiri atas 4 tahap, yaitu fiksasi, dehidrasi, pencetakan (*embedding*), dan pewarnaan (*staining*). Hewan dikorbankan dengan cara dislokasi *cervical* yang kemudian dilakukan nekropsi dan diambil organ hatinya. Organ hati yang diambil kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis, selanjutnya difiksasi dengan menggunakan *buffer neutral formalin* (BNF) 10%. Jaringan yang telah difiksasi kemudian didehidrasi dengan alkohol bertingkat mulai dari konsentrasi 70%, 80%, 90%, 95% masing-masing selama 24 jam dilanjutkan dengan alkohol 100% selama 1 jam yang diulang tiga kali. Setelah dehidrasi dilanjutkan dengan penjernihan dengan menggunakan xilol sebanyak tiga kali masing-masing selama satu jam, dilanjutkan dengan infiltrasi dan ditanam dalam media parafin. Berikutnya dilakukan penyayatan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 µm. Potongan yang diperoleh dimasukkan ke dalam air hangat (40 °C) untuk melelehkan parafin, kemudian diletakkan dalam kaca objek. Potongan tadi dikeringkan dalam oven inkubator bersuhu 56°C selama satu malam kemudian diwarnai dengan pewarnaan *Hematoksin-Eosin* (HE). Setelah diangin-anginkan beberapa saat, preparat yang telah diwarnai tersebut kemudian diberi *permounting* medium dan ditutup dengan kaca penutup. Setelah terbentuk sediaan histologi, kemudian dilakukan analisis dan pengamatan terhadap perubahan yang terjadi pada sel-sel hati dengan menggunakan mikroskop cahaya.

Analisis Data

Pengamatan terhadap kadar enzim ALT dan AST dilakukan dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), yaitu uji *analysis of Varian* (ANOVA) pada tingkat kepercayaan 95% dan taraf $\alpha=0.05$. Seluruh data tersebut dianalisis menggunakan program perangkat lunak *statistical analysis system* (SAS).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil analisis aktivitas enzim ALT dan AST serum pada semua kelompok perlakuan ditunjukkan pada Tabel 1. Aktivitas ALT dan AST meningkat secara signifikan ($p<0,01$) pada perlakuan kontrol negatif (KN) yang diinduksi parasetamol. Sedangkan pada perlakuan ekstrak daun kari (EDK) dosis 300 mg/kg BB, ekstrak daun kari (EDK) dosis 200 mg/kg BB, dan kontrol positif (KP) menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kelompok normal. Mekanisme perlindungan hati secara signifikan ($p>0,01$) ditunjukkan oleh perlakuan ekstrak daun kari dosis 300 mg/kg BB dan kontrol positif (KP). Sedangkan perlakuan ekstrak daun kari dosis 200 mg/kg BB menunjukkan hasil yang belum signifikan dalam mekanisme perlindungan sel hati walaupun secara statistik menunjukkan hasil tidak berbeda nyata.

Kajian histopatologi hati (Gambar 1) menunjukkan bahwa adanya kerusakan yang terjadi terutama pada jaringan hati tikus yang diinduksi parasetamol yang ditandai dengan adanya degenerasi butir, nekrosis, vakuolisasi, sel apoptosis, *haemorrhagi*, dan degenerasi lemak yang merata diseluruh jaringan. Sel hati juga mengalami pendarahan yang merata diseluruh jaringan dan adanya kematian sel yang dapat terlihat dari mengecilnya atau bahkan hilangnya inti sel. Batas antar sel dan bentuk radial sel hepatosit dalam lobulus hati juga tidak terlihat dan seolah-olah menjadi tidak teratur. Pada kelompok kontrol positif (KP) menunjukkan keadaan yang serupa dengan keadaan normal dan adanya regenerasi sel hepatosit. Pada dosis 200 mg/Kg BB, kerusakan sel hepatosit masih terlihat yang ditandai dengan adanya degenerasi butir dan degenerasi lemak, tetapi tidak sebanyak pada kelompok kontrol negatif. Namun, sebagian sel hepatosit normal mulai terlihat dari inti sel yang tampak jelas. Hal ini menandakan bahwa adanya proses menuju regenerasi walaupun belum signifikan. Sedangkan pada pemberian ekstrak dosis 300 mg/Kg BB mampu mengembalikan sel-sel hepatosit menjadi normal kembali. Hal ini terlihat dari sel hepatosit yang menjadi lebih teratur dengan batas antar sel serta bentuk radial dalam lobulus sudah mulai terlihat.

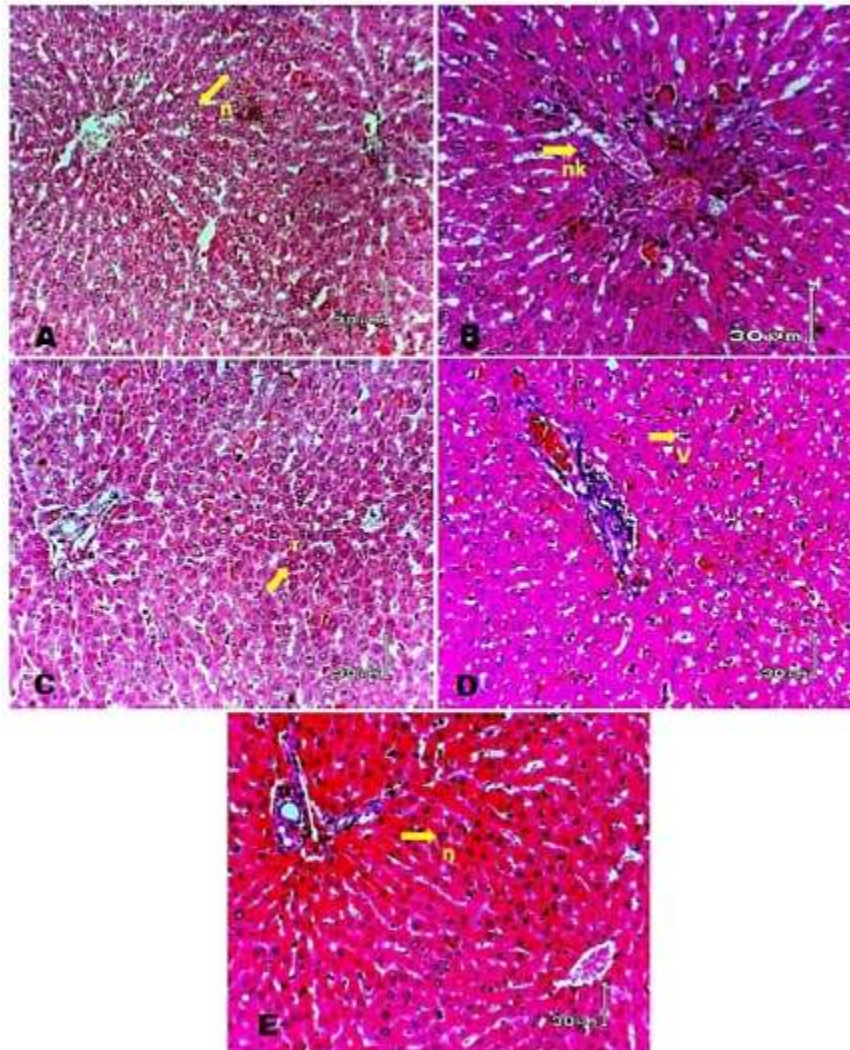
Tabel 1 Aktivitas enzim ALT dan AST serum darah tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik (500 mg/Kg BB)

Kelompok dan perlakuan	Aktivitas ALT (U/L)			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
I : Kontrol Normal	2,2 ± 1,10	3,6 ± 0,89	38,2 ± 10,90	48,2 ± 10,94 _a
II : Kontrol Negatif (APAP 500 mg/kg)	2,8 ± 0,84	3,6 ± 1,34	70,6 ± 10,58	111,8 ± 53,84 _c
III : <i>Curliv-plus</i> ® (42,86 mg/kg) + APAP	2,6 ± 0,55	4,4 ± 2,07	50,8 ± 8,44	47,0 ± 9,11 _a
IV : EDK (200 mg/kg) + APAP	1,2 ± 0,45	4,6 ± 2,30	56,6 ± 4,67	70,6 ± 12,50 _{ab}
IV : EDK (300 mg/kg) + APAP	2,2 ± 0,00	2,6 ± 0,89	52,0 ± 10,61	65,0 ± 2,74 _a

Kelompok dan perlakuan	Aktivitas ALT (U/L)			
	Hari ke-0	Hari ke-7	Hari ke-14	Hari ke-21
I : Kontrol Normal	2,0 ± 0,71	34,8 ± 6,87	82,6 ± 12,58	142 ± 13,59 _a
II : Kontrol Negatif (APAP 500 mg/kg)	2,2 ± 1,10	34,6 ± 9,21	150,8 ± 17,25	200,4 ± 87,17 _c
III : Curliv- <i>plus</i> ® (42,86 mg/kg) + APAP	2,0 ± 0,71	32,0 ± 7,97	113,0 ± 9,51	81,6 ± 21,48 _a
IV : EDK (200 mg/kg) + APAP	1,6 ± 0,55	24,6 ± 3,29	123,4 ± 12,16	124,6 ± 10,78 _a
IV : EDK (300 mg/kg) + APAP	1,4 ± 0,55	20,2 ± 7,79	121,2 ± 27,24	116 ± 14,88 _a

Ket : - Nilai rata-rata ± SD (n=5), analisis statistik ANOVA dilanjutkan uji Duncan

- Huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan nilai berbeda nyata (P<0,01)



Gambar 1 Gambaran sel hati tikus. A) Perlakuan normal. Sel hati normal dengan inti sel yang berukuran normal (n). B) Pemberian parasetamol 500 mg/kg BB. Sel hati mengalami nekrosis (nk) C) Pemberian curliv-*plus*® 42,86 mg/kg BB dan parasetamol 500 mg/kg BB. Regenerasi sel hati (r). D) Pemberian ekstrak daun kari (EDK) 200 mg/kg BB dan parasetamol 500 mg/kg BB. Vakuolisasi sel hati (v). E) Pemberian ekstrak daun kari (EDK) 300 mg/kg BB dan parasetamol 500 mg/kg BB. Tidak ada kelainan spesifik dan sel hati berukuran normal (n). Objektif HE. x200

Pembahasan

Hati merupakan organ yang paling sering mengalami kerusakan. Ada dua alasan mengapa hati mudah terkena racun dan kemudian mengalami kerusakan. Alasan pertama, hati menerima lebih dari 80% suplai darah dari vena porta. Vena tersebut membawa zat-zat toksik dari tumbuhan, fungi, bakteri, logam mineral, dan zat-zat kimia lain yang diserap di usus ke darah portal untuk ditransportasikan ke hati. Kedua, hati menghasilkan enzim-enzim biotransformasi untuk berbagai macam zat eksogen dan endogen untuk dieliminasi di dalam tubuh. Proses ini mungkin juga mengaktifkan beberapa zat menjadi bentuk lebih toksik dan dapat menyebabkan terjadinya perlukaan hati seperti parasetamol (19).

Parasetamol atau N-asetil-p-aminofenol merupakan obat yang berkhasiat analgetik antipiretik non narkotik turunan para aminofenol. Pada dosis normal, parasetamol yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami biotransformasi di dalam hati dengan mekanisme konjugasi dengan glukuronat sebanyak 40%-67%, sulfonat 20-46%, serta <5%-nya adalah sistein, beberapa metabolit terhidroksilasi dan terdeasetilasi. Hasil reaksi konjugasi ini menghasilkan senyawa yang larut air (*hydrosoluble*) dan tidak toksik sehingga dapat disekresikan melalui urin (19).

Pada keadaan over dosis, sisa parasetamol akan dibiotransformasi oksidatif oleh sitokrom P-450 sehingga membentuk suatu metabolit elektrofil N-asetil-p-benzoikuinonimina (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik dan reaktif. NAPQI kemudian akan bereaksi dengan biomolekul penyusun membran sel hati, seperti fosfolipid dan protein bergugus -SH. Detoksifikasi NAPQI diawali oleh konjugasi dengan glutathione tereduksi (GSH) menjadi asam merkapturat yang bersifat *hydrosoluble non toxic* dan dapat diekskresikan oleh ginjal. Jika laju pembentukan NAPQI lebih besar dari laju detoksifikasi oleh GSH, maka akan terjadi oksidasi berbagai biomolekul penyusun membran seperti lipid atau gugus SH pada protein (19). Proses ini menyebabkan kandungan GSH hati <30% dari normalnya, sehingga NAPQI berikatan dengan makromolekul protein sel hati membentuk senyawa semikuianon. Senyawa ini akan mereduksi O_2 menjadi $O_2\cdot$, kemudian membentuk senyawa radikal bebas lagi yang akan mengoksidasi fosfolipid lain secara berantai. Hal ini mengakibatkan kerusakan sel hati sampai timbul nekrosis hati, yaitu terjadinya gangguan integritas membran plasma, keluarnya isi sel, dan timbulnya respon inflamasi. Respon ini menyebabkan banyak sel yang mati yang ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim ALT dan AST, bilirubin, alkalin fosfatase, gamma glutamil transferase, serta dehidrogenase laktat pada serum selama 24 jam setelah pemberian (20)

Alanin aminotransferase (ALT) merupakan enzim sitosol dan terlibat dalam glukoneogenesis. Peningkatan kadar ALT dalam darah terutama disebabkan oleh kerusakan sel hati dan sel otot rangka. Enzim ini berperan dalam mengkatalisis pemindahan gugus amino dari alanin ke asam α -ketoglutarat membentuk asam glutamate dan asam piruvat (21). Sedangkan aspartat aminotransferase (AST) juga merupakan enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis, terdapat di dalam sitosol serta mitokondria sel hati, otot rangka, otot jantung, dan eritrosit. Enzim ini berfungsi mengkatalisis pemindahan bolak-balik gugus amino dari asam aspartat ke asam α -oksaloasetat membentuk asam glutamat dan oksaloasetat. Peningkatan aktivitas ALT dan AST dalam darah disebabkan oleh kerusakan hati yang parah dan disertai nekrosis, sehingga enzim dari mitokondria juga ikut keluar sel. Kerusakan diawali dengan perubahan permeabilitas membran yang diikuti dengan

kematian sel. Pada gangguan sel hati yang ringan maka enzim sitoplasma akan merembes ke dalam serum terutama enzim ALT. Oleh karena itu, kadar enzim ALT bersifat khas dan spesifik terhadap kerusakan sel hati sehingga merupakan indikator terbaik sebagai tes dalam menentukan adanya gangguan fungsi hati walaupun dalam derajat ringan (1).

Pada penelitian ini, pemberian parasetamol dosis 500 mg/Kg BB dapat meningkatkan kadar ALT dan AST serum secara signifikan ($p < 0,01$) serta dapat menyebabkan terjadinya nekrosis pada sel hepatosit. pada tingkat kerusakan yang luas dan parah, ketersediaan enzim ALT dan AST di dalam sel hati sudah sangat rendah akibat kemampuan sel hati dalam mensintesis enzim tersebut sudah berkurang atau hilang sama sekali. Hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Tabasum *et al.* (22) dan Sadasivan *et al.* (23) yang menyatakan bahwa pemberian parasetamol dosis toksik dapat meningkatkan kadar ALT dan AST serum secara signifikan pada mencit dan tikus galur Wistar. Pemberian ekstrak etanol:air (1:1) daun kari (EDK) pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya mekanisme perlindungan hati yang cukup signifikan yang dapat dilihat dari kadar ALT dan AST maupun histopatologi hati yang tidak berbeda nyata jika dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini mungkin disebabkan oleh senyawa aktif yang terkandung didalamnya yang merupakan golongan senyawa antioksidan. Senyawa antioksidan berperan dalam menghambat proses oksidasi radikal bebas serta mengubah senyawa oksidan menjadi senyawa yang stabil (7).

KESIMPULAN

Pemberian Ekstrak etanol:air (1:1) daun kari dapat melindungi sel hati tikus yang diinduksi parasetamol serta dapat mengurangi dan memperbaiki sel-sel hepatosit hati yang mengalami kerusakan. mekanisme perlindungan hati secara signifikan ($P < 0,01$) terjadi pada pemberian ekstrak daun kari dosis 300 mg/Kg BB dan pemberian obat curliv-*plus*® sebagai pembanding, diikuti dengan ekstrak daun kari dosis 200 mg/Kg BB. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol:air (1:1) daun kari memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektor dan semakin besar dosis ekstrak daun kari yang diberikan, maka semakin tinggi pula efek yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Stockham SL, Scott MA. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology. Ed ke-1. Iowa state Pr; 2002.
- [2] Shahani S. Evaluation of hepatoprotective efficacy of APCL-A polyherbal formulation in vivo in rats. *Ind Drug*. 1999;36:628–631
- [3] Dalimartha S. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Hepatitis*. Jakarta: Penebar Swadaya; 2005.
- [4] Lee JI *et al.*. Apoptosis of hepatic stellate cells in carbon tetrachloride induced acute liver injury of the rat: analysis of isolate hepatic stellate cells. *J Ethnopharmacol*. 2003;39:960-966.

- [5] Chattopadhyay RR. Possible mechanism of hepatoprotective activity of *Azadirachta indica* leaf extract. *J Ethnopharmacol.* 2003;89:217–219.
- [6] Murugesk KS, Yeligar VC, Maiti BC, Maiti TK. Hepatoprotective and antioxidant role of *Berberis tinctoria* Lesch leaves on paracetamol induces hepatic damage in rats. *IJPT.* 2005;41: 64-69.
- [7] Packer L. Oxidative Stress, Antioxidants, Aging and Disease. Di dalam: Cutler RG, Packer J, Bertram A, Mori, editor. *Oxidative Stress and Aging.* Basel Switzerland: Birkhauser Verlag. 1995. hlm 1 –14.
- [8] Ningappa MB, Dinesha R, Srinivas L. Antioxidant and free radical scavenging activities of polyphenol-enriched curry leaf (*Murraya koenigii* L.) extracts. *Food Chem.* 2008;106:720-728.
- [9] Ito C *et al.*. Induction of apoptosis by carbazole alkaloids isolated from *Murraya koenigii*. *Phytomedicine.* 2005;13:359-365.
- [10] Muthumani P *et al.*. Pharmacological studies of anticancer, anti inflammantory activities of *Murraya koenigii* (Linn) Spreng in experimental animals. *J Pharm. Sci. Res.* 2009;1:137-141.
- [11] Hougon P. *The Curry Tree That Telps Diabetes.* London: British Pharmaceutial Conference; 2004
- [12] Vinuthan MK *et al.*. Effect of extract of *Murraya koenigii* leaves on the levels of blood glucose and plasma insulin in alloxan-induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2004;48:384-352.
- [13] Arulselvan P, Senthilkumar GP, Sathishkumar D, Subramanian S. Anti-diabetic effect of *Murraya koenigii* leaves on streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmazie* 2006;61:874–877.
- [14] Bhat M *et al.*. Antidiabetic Indian plants: a good source of potent amylase inhibitors. *eCAM Adance Access Published.* 2008;411:007.
- [15] Lawal *et al.*. Hypoglycaemic and hypolipidaemic effects of the aqueous leaf extract of *Murraya koenigii* in normal and alloxan-diabetic rats. *Niger J Physiol Sci.* 2008;23:37-40.
- [16] Ningappa MB, Dinesha R, Srinivas L. Potent antibacterial property of APC protein from curry leaves (*Murraya koenigii*). *Food Chem.* 2010;118:747–750.
- [17] International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). *Photometric UV-test for determination of alanin aminotransferase (GPT/ALAT) and aspartat aminotransferase (GOT/ASAT).* Jakarta: Rajawali Nusindo; 2002.
- [18] Jusuf AA. *Histoteknik Dasar.* Jakarta: UI Pr; 2009.
- [19] Kavalci C, Kavalci G, Sezenler E. Acetaminophen poisoning: case report. *The Int. J. Toxicology.* 2009;6: 385-392.
- [20] Gibson GG, Sket P. *Pengantar Metabolisme Obat.* Aisyah BI, penerjemah. Jakarta: UI Pr;1991. Terjemahan dari: *Drugs Metabolisme.*
- [21] Kaplan LA, Pesce JA. *Clinical Chemistry: Theory Analysis and Correlation.* Ed ke-3. New York: Mosby Year Book; 1998.
- [22] Tabassum N, Chattervedi S, Aggrawal S, Ahmed N. Hepatoprotective studies on *Phyllanthus niruri* paracetamol induced liver cell damage in albino mice. *Experimental Med.* 2005;12: 211-212
- [23] Sadasivan S, Latha PG, Sasikumar JM, Rajashekaran S, Shyamal S, Shine VJ. Hepatoprotective studies on *Hedyotis corymbosa* (L) Lam. *J. Ethnopharmacol.* 2006;106: 245-249.