

**DERAJAT PERADANGAN HEPAR MENCIT BALB/C
SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL UBI JALAR
UNGU (*Ipomoea batatas L.*) DIINDUKSI OVALBUMIN**

NASKAH PUBLIKASI

**Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Derajat Sarjana
Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta**



FADIA RASYIDDAH HAFIZ

20110310021

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH YOGYAKARTA**

2014

LEMBAR PENGESAHAN

Naskah Publikasi

**DERAJAT PERADANGAN HEPAR MENCIT BALB/C
SETELAH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL UBI JALAR
UNGU (*Ipomoea batatas L.*) DIINDUKSI OVALBUMIN**

Telah diseminarkan dan diujikan pada tanggal:

Disusun oleh :

FADIA RASYIDDAH HAFIZ

2011 031 0021

Dosen Penguji:

SN. Nurul Makiyah, S. Si.,M.Kes (.....)

NIK: 173 005

Yuningtyaswari, S.Si.,M.Kes (.....)

NIK.173011

Mengetahui:

Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

(dr.H.Ardi Pramono, Sp.An)

Pendahuluan

Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) yang mengandung flavonoid, limonoid, vitamin C dan vitamin E.¹ Flavonoid adalah senyawa fenolik alam yang memiliki kemampuan sebagai antioksidan, antimutagenik, antihipertensi, penangkap radikal bebas dan hepatoprotektif.^{2,3,4}

Hepar merupakan kelenjar terbesar yang berperan sebagai pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks.⁵ Kerusakan hepar dapat disebabkan oleh infeksi maupun aktivitas radikal bebas yang masuk kedalam tubuh dengan berbagai macam salah satu satunya adalah radikal bebas yang dapat menimbulkan kerusakan hati (hepatotoksik) yaitu senyawa kimia atau obat-obatan. Efek hepatotoksik Ovalbumin akan terlihat pada pemakaian jangka panjang dan terus-menerus karena adanya modifikasi metabolik. Beberapa mekanisme proteksi dilakukan oleh tubuh namun proteksi tersebut dapat terganggu karena adanya peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Pada kondisi tersebut mekanisme proteksi tambahan melalui konsumsi antioksidan sangat diperlukan dimana memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor.⁶ Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji lebih jauh mengenai potensi ekstrak etanol *Ipomoea batatas L.* sebagai agen hepatoprotektor pada mencit model alergi melalui pengamatan kerusakan sel hepar pada mencit Balb/C .

Bahan dan Cara

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan *post-test only control grup design*. Sampel penelitian ini adalah mencit Balb/C jantan dengan umur 8 minggu dengan berat ± 20 gram yang dilakukan aklimatisasi.

Besar sampel penelitian ditentukan menggunakan rumus Federer dengan hasil jumlah sampel minimum yang harus digunakan adalah 4 sampel untuk masing-masing kelompok. Penelitian ini menggunakan 7 kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor mencit yang terbagi ke dalam 2 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan sehingga jumlah total mencit yang dibutuhkan untuk penelitian adalah 28 ekor.

Cara pengambilan sampel diambil dari mencit yang genetik dan sifatnya sama, untuk menghindari bias karena faktor variasi umur dan berat badan maka pengelompokan sampel dilakukan secara acak dan dilakukan penimbangan mencit sebelum dan sesudah perlakuan. Selama dalam pemeliharaan, mencit diberi pakan standar BR I dan minum *aqua*. Setelah 28 mencit diadaptasi selama 1 minggu, kemudian mencit dibagi menjadi 7 kelompok secara *simple random sampling*, masing-masing terdiri dari 4 ekor.

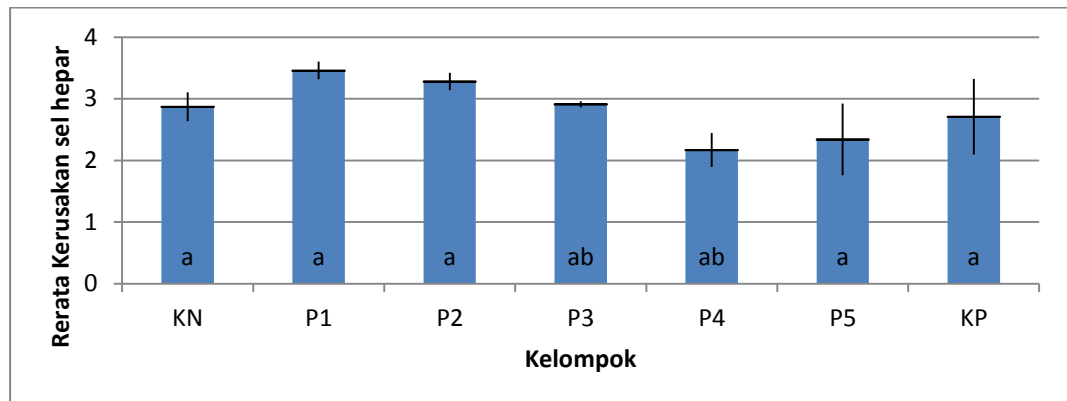
Instrumen penelitian ini adalah ethanol 80%, Ovalbumin (OVA), Feksofenadin, ekstrak etanol *Ipomoea batatas L.* (EEIB). Pelaksanaan diawali dengan pembuatan EEIB, kemudian hewan dikelompokkan menjadi 7 kelompok, mencit Balb/C jantan disensitisasi dan di *challenge* secara intraperitoneal dengan Ovalbumin. Mencit diimunisasi pada hari ke-15, pada hari ke-22, hari ke-23

sampai hari ke-28 dengan pemberian 0,15 cc OVA dalam akuades dibuat dari 2,5 mg OVA dalam 2,5 ml akuades. Mencit dikorbankan 24 jam setelah akhir pemaparan OVA, yaitu pada hari ke-29. Kemudian dilakukan uji histopatologis dimana preparat diamati secara histologis dibawah mikroskop untuk dilihat sel hepar yang mengalami kerusakan kemudian menganalisis data.

Pengujian normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk*. Jika distribusi data normal, data dianalisis dengan data *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Tukey Test* untuk mengetahui perbedaan pengaruh antar perlakuan mencit.

Hasil

Hasil penelitian dapat diamati pada Gambar 1 menunjukkan adanya perbedaan rata-rata derajat sel kerusakan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok ekstrak *I. batatas L.* 0.00 g/kg bb/hari, 0.21 g/kg bb/hari, 0.42 g/kg bb/hari, 0.84 g/kg bb/hari, 1.65 g/kg bb/hari dan kontrol positif. Dapat dilihat bahwa rata-rata tingkat kerusakan sel hepar paling tinggi adalah kelompok EEIB dosis 0.00 g/kg bb/hari dengan rata-rata 3.46 ± 0.14 . Rata-rata terendah adalah kelompok EEIB. dosis 0.84 g/kg bb/hari sebesar 2.17 ± 0.27 . Kelompok lain yang diberi ekstrak *I. batatas L.* juga mengalami penurunan jika dibandingkan dengan kelompok ekstrak etanol *I. batatas L.* dosis 0.00 g/kg bb/hari yang hanya diberi Ovalbumin. Kontrol positif dengan pemberian obat Feksofenadin juga mampu menurunkan kerusakan sel hepar dengan rata-rata 2.71 ± 0.61 .



Gambar 1. Rata-rata kerusakan sel hepar setelah diberi ekstrak etanol *I. batatas L.* (EEIB) dengan perlakuan yang berbeda tiap kelompok. Keterangan: KN (Kontrol Negatif), P1, P2, P3, P4 dengan dosis masing-masing EEIB 0.00, 0.21, 0.42, 0.84, 1.65 g/kg bb/hari dan KP (Kontrol Positif).

Selanjutnya dengan pengamatan dibawah mikroskop pada 10 lapang pandang dengan perbesaran 40x pada setiap kelompok kemudian diuji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel < 50 ($N=28$). Hasil tes uji normalitas pada kerusakan hepar menunjukkan bahwa nilai signifikan (p) lebih dari 0,05 yang berarti sebaran data dari ketujuh kelompok tersebut adalah normal kecuali kelompok ekstrak *I. batatas L.* dosis 0.42 g/kg bb. Hasil sebaran data (*Normality-test*) kerusakan hepar (kecuali kelompok ekstrak *I. batatas L.* dosis 0.42 g/kg bb) adalah normal, sehingga dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Uji statistik menunjukkan hasil $p=0.001$ ($p<0,005$) pada kerusakan sel hepar yang menunjukkan hasil yang signifikan atau terdapat perbedaan yang signifikan diantara ketujuh kelompok tersebut.

Pada uji *Post Hoc test Tukey HSD*, terlihat adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok EEIB dosis 0.00 g/kg/bb dengan nilai 0.034. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian Ovalbumin dapat

meningkatkan kerusakan sel hepar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberi Ovalbumin.

Tabel 1. Uji statistik menggunakan *One Way Anova*

		Sig.
Kerusakan Hepar	Between Groups	.001
	Within Groups	
	Total	

Pembahasan

Untuk menentukan derajat peradangan pada hepar dilakukan dengan grading tingkat kerusakan hepatosit seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skala Tingkat kerusakan Hepar Tikus (Thomas dan Ritcher, 1984)

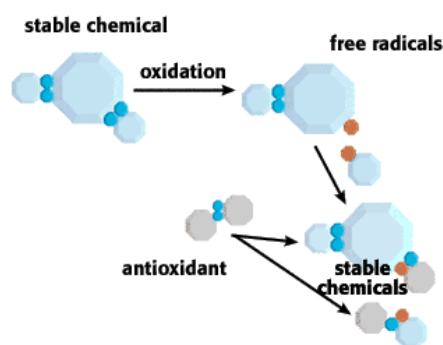
Tingkat Kerusakan	Klasifikasi	Gambaran Hepatosit
1 – 1,9	Normal	Normal
2 - 2,9	Ringan	Hepatosit mengalami bengkak keruh, degenerasi hidropik ringan, sedikit perlemakan, dan nekrosis ringan.
3 – 3,9	Sedang	Hepatosit mengalami bengkak keruh, degenerasi hidofik, banyak perlemakan, nekrosis sedang.
4 – 4,9	Agak Berat	Hepatosit mengalami banyak perlemakan dan nekrosis agak berat.
5 – 5,9	Berat	Kerusakan cukup parah dengan nekrosis berat dan hemoragi.

Berdasarkan skala tingkat kerusakan hepar tikus menurut Thomas dan Ritcher (1984), maka hasil penelitian menunjukkan pada kelompok negatif, P1, P3, P4, KP dengan EEIB 0.21 g/kg bb/hari, 0.42 g/kg bb/hari, 0.84 g/kg bb/hari dan 1.65 g/kg bb/hari termasuk dalam kategori ringan (diantara: 2 – 2.9). Sedangkan kelompok P2 dengan EEIB 0.00 g/kg bb/hari yang diinduksi Ovalbumin termasuk dalam kategori agak berat (diantara 3 – 3.9).

Dari hasil penelitian didapatkan data tentang pengaruh pemberian Ovalbumin dan ekstrak *Ipomoea batatas L.* yang dinilai dari skor penilaian tingkat kerusakan histopatologi sel hepar antara kelompok kontrol negatif, kelompok EEIB dosis 0.00 g/kg bb/hari, 0.21g/kg bb/hari, 0.41 g/kg bb/hari, 0.83g/kg bb/hari, 1.65 g/kg bb/hari, dan kelompok kontrol positif yang diberi obat Feksofenadin dengan menggunakan analisis *One Way Anova* menunjukkan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$).

Nilai $p<0.05$ berarti terdapat perbedaan yang bermakna/signifikan diantara ketujuh kelompok penelitian. Adanya perbedaan pada ketujuh kelompok menunjukkan bahwa pemberian Ovalbumin dan ekstrak *I. batatas L.* memberikan pengaruh terhadap tingkat kerusakan histopatologi sel hepar. Hal ini sesuai dengan penelitian Jawi dimana pemberian ekstrak ubi jalar ungu yang mengandung zat warna antosianin yaitu antioksidan yang dapat menurunkan kerusakan sel pada organ hepar mencit Balb/C. Suplementasi antioksidan flavonoid dapat menangkap radikal bebas maupun senyawa oksigen reaktif sehingga tidak terjadi stress oksidatif dan kerusakan pada sel.⁷

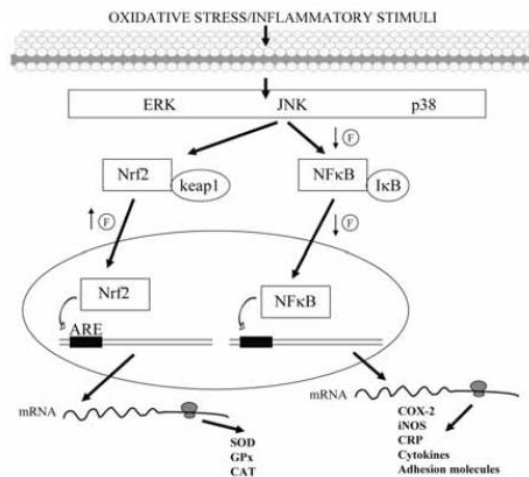
Hasil penelitian ini terlihat bahwa pemberian ekstrak etanol *I. batatas L.* yang mengandung antosianin dapat mengurangi pengaruh radikal bebas terhadap jaringan hepar mencit, terlihat dari menurunnya kerusakan pada sel hepar berupa jumlah sel yang mengalami nekrosis, degenerasi, kariolisis dan karioreksis dibandingkan kelompok mencit tanpa pemberian ekstrak etanol *I. batatas L.* sehingga terbukti bahwa flavonoid memiliki efek hepatoprotektif yang dapat melindungi sel hati. Kemungkinan cedera sel hati dapat meningkat karena adanya infeksi maupun aktifitas radikal bebas yang masuk dalam tubuh.⁸



Gambar 1. Mekanisme Antioksidan terhadap radikal bebas.⁹

Selain itu flavonoid mampu menghambat reaksi oksidasi melalui mekanisme *radical scavenging* dengan cara menyumbangkan satu elektron pada elektron yang tidak berpasangan dalam radikal bebas sehingga banyaknya radikal bebas menjadi berkurang. Secara *in vitro*, flavonoid merupakan inhibitor kuat terhadap peroksidasi lipid, sebagai penangkap spesies oksigen atau nitrogen yang

reaktif, dan juga mampu menghambat aktivitas enzim lipooksigenase dan siklooksigenase¹⁰.



Gambar 2. Skema efek Anti-Inflamasi Flavonoid

Berdasarkan gambar diatas flavonoid mampu menghambat serangkaian enzim yang dihasilkan dari proses peradangan yaitu mediator inflamasi. Isoform diinduksi nitrat oksida sintase (iNOS) dan siklooksigenase (COX-2) dimana bertanggung jawab dalam memproduksi sejumlah besar mediator tersebut. Pada studi *in vitro* menunjukkan bahwa quersetin dapat menghambat produksi oksida nitrat dan ekspresi dari iNOS. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa quersetin dapat mengurangi iNOS dan COX-2 pada sel-sel hati pada mencit.¹¹

Sel-sel tubuh juga memiliki sistem pertahanan terhadap radikal bebas, menggunakan enzim yang disebut sistem *Nrf2* (*nuclear factor erythroid 2- related factor 2*). Jadi sistem *Nrf2* adalah faktor transkripsi yang akan melindungi sel tubuh kita dari kerusakan. Sistem ini bekerja optimal apabila distimulasi oleh bahan-bahan fitonutrien dan buah-buahan.^{12,13}

Mekanisme lain dari flavonoid sebagai antioksidan dan hepatoprotektor, dibuktikan pada penelitian Jawi dimana pemberian ekstrak ubi jalar ungu yang mengandung zat warna antosianin yaitu antioksidan yang dapat menurunkan sel radang pada mencit.¹⁴

Konsentrasi rendah dari senyawa flavonoid hanya memblokir jalur lipooksigenase, sedangkan flavonoid dalam konsentrasi tinggi mampu memblokir jalur lipooksigenase dan siklooksigenase.¹⁵ Hal ini sesuai dengan penentuan dosis ekstrak etanol *Ipomoea batatas L* yang meningkat dari dosis terendah yaitu 0.00 g/kg bb/hari, 0.21g/kg bb/hari, 0.42g/kg bb/hari, 0.84g/kg bb/hari, dan 1.65g/kg bb/hari. Dosis dengan konsentrasi flavonoid yang efektif menurunkan peradangan pada duodenum mencit Balb/C adalah 0.84g/kg bb/hari. Dengan pemberian dosis bertingkat lebih efektif dibandingkan pemberian obat sebagai kontrol negatif. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian ini bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan dapat menurunkan sel radang dan kerusakan hepar kecuali kelompok EEIB dosis 1.65 g/kg bb/hari dimana cenderung meningkat. Sehingga dosis 0.84 g/kg bb/hari merupakan dosis yang optimal dalam menurunkan kerusakan sel hepar.¹⁶

Efektivitas dosis ini berdasarkan ukuran dosis efektif (dosis terapi) yang umum digunakan sebagai ukuran ialah ED50 (*median effective dose*), yaitu dosis yang memberikan efek tertentu. Makin rendah dosis makin poten obat tersebut. Potensi paling sering dinyatakan sebagai dosis obat yang memberikan respon maksimal (ED 50). Obat dengan ED50 yang rendah lebih poten daripada obat dengan ED50 yang lebih tinggi.¹⁷

Terbukti dari hasil penelitian yang dilakukan, ekstrak etanol *Ipomoea batatas L.* dosis 0.84 g/kg bb/hari kerusakan sel hepar lebih rendah dibanding kelompok kontrol positif yang diberi obat antihistamin dan kelompok ekstrak etanol *Ipomoea batatas L.* dosis 0.00 g/kg bb/hari yang diinduksi Ovalbumin. Sehingga peneliti menyimpulkan dosis 0.84 g/kg bb/hari merupakan dosis yang efektif dalam memperbaiki struktur histologi hepar pada mencit Balb/C.

Kesimpulan

Ekstrak etanol *Ipomoea batatas L.* dapat menurunkan peradangan dan kerusakan pada hepar mencit Balb/C model alergi yang diinduksi Ovalbumin. Pemberian ekstrak etanol *Ipomoea batatas L.* dengan dosis 0.84 g/kg bb/hari merupakan dosis efektif dalam memperbaiki struktur histologi hepar dan jumlah sel radang pada mencit Balb/C.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai tingkatan dosis yang optimal dengan selisih perbedaan kelompok dosis yang lebih sempit untuk menimbulkan daya preventif yang lebih efektif ditandai dengan perbaikan gambaran histologi dan jumlah sel radang.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan isolasi senyawa flavonoid dari tanaman tersebut.
3. Memperbanyak penelitian yang berkaitan dengan pemanfaatan tanaman herbal untuk berbagai penyakit.

Daftar Pustaka

1. Hollman, P.C.H, M.G.L. Hertog and M.B. Katan, (1996). *Analysis and Health Effects of Flavo-noids*. Food Chemistry, 57 (1) : 43-46
2. Suardi, D. K. (2005). Potensi Beras Merah untuk Peningkatan Mutu Pangan. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Bioteknologi Sumberdaya Genetik Pertanian, *Jurnal Litbang Pertanian*, 24(3). Diakses tanggal 23-10-2013 dari <http://pustaka.litbang.deptan.go.id/publikasi/p3243052.pdf>.
3. Hartati, Sri dan Sulistyowati. (2008). Peningkatan Life Skill Perempuan Kurban Pemutusan Hubungan Kerja Dengan Pelatihan Pemanfaatan Ketela Rambat Menjadi Es Krim. 28-09-2012 dari *PENINGKATAN LIFE SKILL PEREMPUAN KURBAN PEMUTUSAN*. jurnal.unnes.ac.id/index.php/abdimas/article/.
4. Jusuf, M., St. A. Rahayuningsih, dan E. Ginting. (2008). Ubi jalar ungu. *Warta Penelitian dan Pengembangan Pertanian* 30(4):13-14. Diakses pada 29-09-2012 dari http://indoplasma.or.id/publikasi/buletin_pn/pdf/buletin_pn_16_2_2010_8_5-89_widiati.pdf
5. Makiyah SNN, Tasminatun S. (2006). Uji toksisitas subkronis ekstrak etanolik biji srikaya (*Annona squamosa* L) sebagai repelan. *Mutiara Medika*, Januari; 6 (1): 9-17
6. Schattenberg JM, Schuchmann M and Galle PR. (2011). Cell death and hepatocarcinogenesis: dysregulation of apoptosis signaling pathways. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2(1): 213–9.
7. Reynertson K.A., (2007). *Phytochemical Analysis of Bioactive Constituents from Edible Myrtaceae Fruit*. Dissertation. The City University of New York. New York.
8. Robins, S. L., & Kumar, V., (1995). *Buku Ajar Patologi*. Jilid II. Edisi 4. Jakarta: EGC.
9. Sitorus, H. (2008). *Uji Efektivitas Pupuk Organik Padat dan NPK terhadap Pertumbuhan dan Produksi Tanaman Jagung (Zea Mays L.)*. Fakultas Pertanian Universitas Sumatera Utara. Medan.
10. Halliwell, Gutteridge JM. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford Science Publication. 3rd ed
11. Banerjee T, Van der Vliet A, Ziboh VA: Down regulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. *Prostag Leukotr Essent Fatty Acids* 2002; 66:485-492.
12. Franklin, N.C. (2009). Lifestyle and Successful Aging : An Overview. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 3(1): 6-11.
13. Ishii, Y.K., Itoh, Y., Morishima, T., Kimura, T., Kiwamoto, T., Iizuka, A.E., Hegab, T., Hosoya, A., Nomura, T., Sakamoto, M., Yamamoto, K., dan Sekizawa. (2005). Transcription Factor Nrf2 Plays a Pivotal Role in

Protection Against Elastase-Induced Pulmonary Inflammation and Emphysema. *J. Immunol.* 175: 6968-6975.

14. Jawi I, Suprpta D, Sutirtayasa I. (2007). Efek Antioksidan Ekstrak Umbi Ubi Jalar Ungu (*Ipomoiea batatas L*) terhadap Hati setelah Aktivitas Fisik Maksimal dengan Melihat Kadar AST dan ALT Darah pada Mencit. *Dexa Media*, no. 3, vol 20 : 103-106
15. Sabir A. (2003). Identifikasi golongan flavonoid dalam propolis *Trigona* sp dari kabupaten Bulukumba Sulawesi Selatan yang digunakan pada perawatan kaping pulpa langsung. *Maj Ked Gigi (Dent J) FKG Unair*;):59–63.
16. Marthian, A. A. (2008). Efektivitas Ekstrak Sambiloto (*Andropgraphis paniculata Ness*) dengan Pelarut Etanol Dosis Bertingkat dan Kajian Differensial Leukositya terhadap Ayam yang Diinfeksi oleh *Eimeria tenella*. Institut Pertanian Bogor, Jurusan Kedokteran Hewan. Skripsi.
17. Ganiswarna SG,. (2003). editor. *Farmakologi dan terapi*. Edisi 4. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;:p.116, 529-30.