

# PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingiacalabura l.*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

Muchamad Fadil<sup>1</sup>, Sulisty Mulyo Agustini<sup>2</sup>,Bragastio Sidharta<sup>3</sup>

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Malang

Jl. BendunganSutami 188 A Malang, 65145

Email : Muchamadfadil73@gmail.com

## ABSTRAK

Dislipidemia merupakan faktor yang paling sering menyebabkan penyakit perlemakan hepar non alkoholik. Daun kersen (*Muntingia calabura l.*) mengandung antioksidan berupa flavonoid, saponin dan tannin yang dapat menghambat stres oksidatif. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura l.*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak. Metode yang digunakan adalah *True experimental dengan post test only control group design*. Sampel dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K1), kontrol positif (K2), dan 3 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura l.*) dengan dosis 1,5mg/20gBB/hari (K3), 3mg/20gBB/hari (K4), 6mg/20gBB/hari (K5). Data dianalisis menggunakan uji one way anova, uji post hoc bonferroni, dan uji regresi linier. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hasil uji *one way anova* didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Hasil uji *post hoc bonferroni* didapatkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara masing-masing perlakuan dengan kelompok kontrol. Hasil uji regresi linier didapatkan  $adjusted R^2 = 0,511$  yang menunjukkan bahwa ekstrak daun kersen memberikan pengaruh sebesar 51%. Pada penelitian ini kelompok perlakuan ekstrak daun kersen dosis 6mg/20gBB/hari memberikan efek perbaikan gambaran histopatologi yang paling baik. Pada penelitian ini disimpulkan pemberian ekstrak daun kersen berpengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi hepar pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak

**Kata kunci :** perlemakan hati non alkoholik, ekstrak daun kersen, diet tinggi lemak, antioksidan.

## ABSTRACT

*Dislipidemia is the often factor that caused non alcoholic fatty liver disease. The leaves of kersen (Muntingia calabura l.) contain antioxidant such as flavonoid, saponin, and tannin that can prevent from oxidative stress. Objective of this experiment to find out the effect of kersen (Muntingia calabura l.) leaves extract on the liver histopatology in rat (Mus musculus) with high fat diet. The method of this experiment is true experimental with post-test only control group design. The samples were divided into 5 groups there were control negative group (K1), control positive group (K2), 3 groups were given kersen (Muntingia calabura l.) leaves extracts at dose 1,5mg/20gBB/day (K3), 3mg/20gBB/day (K4), 6mg/20gBB/day (K5). Data was analyzed using one way anova test, post hoc bonferroni test, and linier regression test. The one way anova test results showed the significant different among control positive group with group of treatment ( $p < 0.05$ ). Results of post hoc test was found significant of differences ( $p < 0.05$ ) in each group of treatment and control group. The results of linear regression was obtained as  $adjusted R^2 = 0,511$ , this shows the effect of kersen (Muntingia calabura l.) leaves extract was 51%. In this experiment, group of treatment that given kersen (Muntingia calabura l.) at dose 6mg/20gBB/day give the best improvement effect on the picture of liver histopathology. Conclusion of this experiment the given of kersen (Muntingia calabura l.) leaves extract influence on the picture of liver histopatology in rat (Mus musculus) with high fat diet.*

**Key Words :** *Non alcoholic fatty liver disease, kersen (Muntingia calabura l.) leaves extract, high fat diet, antioxidant*

## PENDAHULUAN

*Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) adalah penumpukan lemak di dalam hepatosit yang melebihi 5% dari massahepar tanpa adanya asupan etanol yang berlebihan (McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS, 2010). Perlemakan hepar non alkoholik merupakan keadaan yang paling sering menyebabkan penyakit hepar kronis yang dimulai dari steatosis sederhana, steatohepatitis, hingga terjadinya sirosis hepatis (Fatbolcu, Hakan and Zorlu, Elcin, 2016).

Prevalensi perlemakan hepar non alkoholik di Indonesia sebesar 30,6%<sup>3</sup>. Prevalensi perlemakan hepar sebanding dengan peningkatan usia, dengan insidensi tertinggi laki-laki usia 40 sampai dengan 65 tahun. Penyebab utama peningkatan prevalensi perlemakan hepar adalah faktor metabolik seperti obesitas, diabetes melitus tipe II, dislipidemia dan hipertensi arterial. NAFLD merupakan hasil akumulasi dari adanya 'two hit' yang dimulai dari akumulasi trigliserida sebagai 'first hit' kemudian terjadi stres oksidatif sebagai 'second hit' yang menyebabkan terjadinya inflamasi, fibrosis, dan nekrosis (Fatbolcu, Hakan and Zorlu, Elcin, 2016). Keadaan ini mendorong kebutuhan tubuh manusia akan antioksidan yang lebih banyak untuk melawan radikal bebas, sehingga dibutuhkan asupan antioksidan dari luar tubuh.

Daun Kersen merupakan tanaman obat yang telah terbukti memiliki beberapa manfaat seperti obat antinociceptive (Takabashi Y, Fukusato T, 2014). Daun kersen mengandung beberapa antioksidan seperti flavonoid, tanin, dan saponin (Surjowardojo P, Sarwiyono, Thobari I, Ridhawi A, 2014). Flavonoid pada daun kelor terbukti mencegah perlemakan hepar akibat diet tinggi lemak (Das N, Sikder K, Ghosh S, Fromenty B, Dey S, 2012). Antioksidan pada penelitian efek propolis terhadap perbaikan fungsi hepar menunjukkan adanya perbaikan, dengan cara mempertahankan tingkat intraseluler glutation tereduksi dan scavenging radikal bebas<sup>8</sup>. Berdasarkan penjelasan di atas penulis mencoba melakukan penelitian terkait pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingiacalabura L.*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak.

## TINJAUAN PUSTAKA

Makanan yang digoreng dikenal luas karena aroma, rasa dan tekstur yang dihasilkannya. Pada saat makanan digoreng, lemak atau minyak panas akan diserap masuk ke dalam bahan makanan dan menggantikan air yang menguap sehingga bahan makanan menjadi lebih lembut dan tekstur makanan menjadi renyah (Ghidurus, M., Turtoi, M., Boskou, G., Niculita, P., Stan, V., 2010). Deep frying adalah cara memasak atau memanaskan makanan menggunakan minyak dalam jumlah yang banyak, berulang, dan suhu tinggi sekitar 150°C – 200°C (Krishnaveni Marimuthu, Dhanalakshmi Ravi, 2014). Selama proses *deep frying* terjadi berbagai reaksi degradasi, yaitu hidrolisis, oksidasi termal, dan polimerisasi minyak goreng. Indikator paling mudah untuk mengetahui minyak jelantah adalah warnanya coklat tua sampai hitam, terlalu banyak asap, bau tengik, menjadi lebih kental atau timbulnya buih pada minyak saat digunakan (Sartika, R.A.D, 2009, Budiyanto, Zuki Meizul, Hutasoit S. Mina, 2012). Minyak yang telah rusak dan menjadi jelantah tidak hanya memberikan efek negatif pada tekstur, rasa dan gizi makanan yang dihasilkan tetapi juga berdampak buruk bagi kesehatan (Budiyanto, Zuki Meizul, Hutasoit S. Mina, 2012).

Non alcoholic fatty liver disease atau yang dikenal sebagai penyakit perlemakan hepar non alkoholik (PPHNA) adalah akumulasi lipid di dalam hepatosit yang melebihi 5% dari berat hepar tanpa adanya asupan etanol yang berlebihan (secara konvensional didefinisikan 20g/hari) dan tanpa penyebab penyakit hepar lain. Perlemakan hepar non alkoholik menjadi istilah yang sering digunakan mengacu kepada spektrum luas dari kerusakan hepar, dimulai dari gangguan hepar yang ditandai oleh mikrovascular lemak hepar saja disebut dengan steatosis sederhana atau bisa disertai dengan tanda-tanda cedera hepatosit, infiltrasi sel radang campuran, dan variabel fibrosis hepar yang disebut dengan steatohepatitis non alkoholik (SHNA). Steatohepatitis non alkoholik dapat menyebabkan sirosis dan karsinoma hepatoseluler.

Teori kejadian PPHNA didasari oleh 'two hit hipotesis'. 'First hit' berupa akumulasi trigliserida di hepatik disebut dengan steatosis, sedangkan peningkatan kerentanan hepar untuk mengalami cedera dimediasi oleh 'second hit' seperti sitokin inflamasi atau adipokin, disfungsi dari mitokondria dan stres oksidatif yang dapat menyebabkan

steatohepatitis atau fibrosis. Namun, peningkatan asam lemak bebas juga berperan secara langsung terhadap kejadian cedera hepar, menyebabkan modifikasi teori ini (Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato E, 2006).

Pada kejadian obesitas dan resistensi insulin terjadi peningkatan masukan asam lemak bebas ke hepar. Asam lemak bebas ini mengalami  $\alpha$ -oksidasi atau esterifikasi dengan gliserol membentuk trigliserida yang mengakibatkan penumpukan lemak di hepar. Namun sekarang telah dibuktikan bahwa substansi dari asam lemak bebas secara langsung dapat menyebabkan efek toksik dengan cara meningkatkan stres oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi. Oleh karena itu akumulasi trigliserida di hepar dianggap sebagai mekanisme perlindungan terhadap efek toksik dari asam lemak bebas yang tidak teresterifikasi. (Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato E, 2006)

Selanjutnya terdapat komponen tambahan mengenai 'third hit' yaitu mencerminkan regenerasi hepatosit yang tidak adekuat. Pada hepar yang normal, kematian sel menstimulasi replikasi hepatosit yang matur menggantikan sel-sel yang mati dan menyusun kembali fungsi jaringan normal. Namun stres oksidatif merupakan patogenesis utama dalam kejadian perlemakan hepar, dengan menghambat replikasi dari hepatosit yang matur yang menghasilkan perluasan sel progenitor hepar (sel oval). (Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato E, 2006)

Pada kejadian cedera hepar kronik, perkembangan fibrosis atau sirosis bergantung dengan kemampuan regenerasi hepatosit, dan oleh karena itu kematian sel dengan gangguan proliferasi hepatosit progenitor diusulkan sebagai 'third hit' di dalam patogenesis PPHNA.

Daun kersen mengandung banyak antioksidan seperti tanin, saponin, flavonoid, dan catechin. Antioksidan terbanyak dalam daun kersen adalah flavonoid diikuti kadar tannin lalu saponin yang tidak terlalu banyak (Surjonardjo P, Sarwiyono, Tbohari I, Ridhoni A, 2014). Dari penelitian didapatkan bahwa kadar antioksidan yang dimiliki daun kersen lebih banyak dari pada kadar antioksidan yang ada pada buah kersen<sup>8</sup>. Flavonoid memiliki peran dalam menurunkan kadar mediator proinflamasi melalui hambatan terhadap *nuclear-factor  $\kappa$ B* (Anggia S.W.J, 2015). Flavonoid sebagai antioksidan secara langsung yaitu dengan

mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas. dan mekanisme tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanisme peningkatan ekspresi gen antioksidan adalah melalui aktivasi *nuclear erythroid relates factor 2* (Nrf2) sehingga terjadi peningkatan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti misalnya gen SOD (superoxide dismutase). (Kumar V, Abbas AK, Aster JC, 2015)

## METODE PENELITIAN

Penelitian *true experimental* dengan menggunakan metode *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini bertempat di Laboratorium Biomedik FK UMM selama 3 minggu. Populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah mencit putihjantan (*Mus musculus*) dengan berat 30-40 gram dan berusia 2-3 bulan dengan kondisi sehat yang ditandai dengan gerakan yang aktif dan mata jernih. Peneliti menetapkan kelompok perlakuan terdiri dari 5 kelompok yaitu, satu kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+) yaitu hanya diinduksi minyak jelantah, perlakuan 1 induksi minyak jelantah dan ekstrak daun kersen 1,5mg/20g/hr (P1), perlakuan 2 minyak jelantah dan ekstrak daun kersen 3 mg/20g/hr (P2) dan perlakuan 3 minyak jelantah dan ekstrak daun kersen 6 mg/20g/hr (P3) dengan masing-masing kelompok terdapat 6 ekor mencit. Mencit diaklimatisasi selama 7 hari dengan diberikan pakan standar BR-1 ditambah air minum *ad libitum*. Selanjutnya, dilakukan pembedahan pada mencit untuk diambil heparnya dan dilakukan pemeriksaan histopatologi. Setelah didapatkan data, kemudian dilakukan analisis dengan uji *one way ANOVA*, *post hoc bonferroni*, dan uji regresi linier.

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah rerata sel balloning K- = 0,75 sel, K+ = 8,5 sel, P1 = 4,5 sel, P2 = 4 sel, dan P3 = 2,75 sel. Hasil uji *one way anova* didapatkan hasil sig = 0,001 yang berarti ada pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hasil uji *post hoc* didapatkan hasil antara kelompok kontrol positif dengan perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hasil uji regresi linier didapatkan adjusted  $R^2 = 0,511$  hal tersebut bermakna bahwa pemberian ekstrak daun kersen memiliki pengaruh

terhadap gambaran histopatologi pada hepar mencit sebesar 51,1% dan 48,9% lainnya dipengaruhi oleh faktor lain yang tidak diteliti.

Pada penelitian ini kelompok perlakuan ekstrak daun kersen dosis 6mg/20gBB/hari memberikan efek perbaikan gambaran histopatologi yang paling baik

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun kersen terhadap gambaran histopatologi pada hepar mencit yang diinduksi diet tinggi lemak. Hal ini mendukung penelitian tentang efek preventif dari ekstrak daun kelor (*Moringaoleiferal.*) yang mengalami kerusakan hepar akibat diet tinggi lemak. Penelitian tersebut menggunakan dosis ekstrak daun kelor (*Moringaoleiferal.*) 0,15mg/g BB mencit yang bila dikonversikan kedalam dosis ekstrak daun kersen (*Muntingiacalabura l.*) sama dengan dosis 3mg/20gBB<sup>7</sup>. Sel ballooning merupakan *reversible injury* yang dapat diakibatkan oleh radikal bebas sehingga antioksidan dapat menurunkan kerusakan pada sel hepar yang dikarenakan oleh radikal bebas tersebut. Daun kersen sendiri merupakan bagian dari tanaman kersen yang mengandung antioksidan tertinggi. Daun kersen mengandung flavonoid, tanin, dan saponin dapat berperan sebagai antioksidan yang menurunkan kerusakan sel akibat radikal bebas (*KrishnaveniMarimuthu, DhanalakshmiRavi, 2014*). Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan berbagai cara seperti menurunkan kadar mediator proinflamasi melalui hambatan terhadap *nuclear-factor kB*, mendonorkan ion hidrogen untuk menetralsir efek toksik dari radikal bebas, serta meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui mekanisme aktivasi *nuclear erthroid relates factor 2* (*Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato F, 2006, Anggia S.W.J, 2015*).

## KESIMPULAN

Terdapat pengaruh ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura l.*) terhadap gambaran histopatologi hepar pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi diet tinggi lemak. Dosis efektif ekstrak daun kersen terhadap perbaikan gambaran histopatologi hepar pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak adalah 1,5mg/20grBB/hari.

## DAFTAR PUSTAKA

- McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS, 2010,*Pathophysiology; The Biologic Basis for Disease in Adult and Children*. 6th ed. USA.
- Fatbolcu, Hakan and Zorlu, Elcin, 2016,*Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Multi-Systemic Disease*, World Journal of Gastroenterology, Vol.22, pp. 4079-4090.
- Sutejo I.R, Dewi R, 2012, Kerusakan Sel Hati dan Peningkatan Kolesterol Serum Mencit Akibat Pemberian Minyak Goreng Bekas Pakai, Jurnal IKESMA, vol.8, pp.9-16
- Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G, 2010,*A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*, Journal of Hepatology, vol53, pp.372–384.
- Takahashi Y, Fukusato T, 2014, *Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis*, World Journal of Gastroenterology, vol.20, no.42, pp. 15539-15548
- Surjowardojo P, Sarwiyono, Thohari I, Ridhowi A, 2014, *Quantitative and Qualitative Phytochemicals Analysis of Muntingia calabura*, Journal of Biology, Agriculture and Healthcare, vol.4, pp.84-89
- Das N, Sikder K, Ghosh S, Fromenty B, Dey S, 2012, *Moringa oleifera Lam. Leaf extract prevents early liver injury and restores antioxidant status in mice fed with high-fat diet*, Indian Journal of Experimental Biology, vol50, pp. 404-412
- KrishnaveniMarimuthu, DhanalakshmiRavi, 2014, *Qualitative and Quantitative Study of Phytochemicals in Muntingiacalabura l. and Fruit*, Department of Biochemistry Periyar University, Salem-636011, Vol.3, Issue 6, pp. 1687-1696, ISSN 2277 – 7105
- Ghidurus, M., Turtoi, M., Boskou, G., Niculita, P., Stan, V., 2010, *Nutritional and health aspects related to frying*, Romanian Biotechnological Letters, vol.15,no 6.
- Sartika, R.A.D, 2009, Pengaruh Suhu dan Lama Proses Menggoreng (*Deep Frying*) Terhadap Pembentukan Asam Lemak Trans, Markara Sains, vol 13, pp23-8
- Budiyanto, Zuki Meizul, Hutasoit S. Mina, 2012, *Ketahanan Minyak Goreng Kemasan dan Minyak*

- Curab pada Penggorengan Kerupuk Jalin*, Bengkulu, Jurnal Agroindustri, Vol.2, No.1, pp. 34-40
- Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Ünalp A, Van NM, Cummings OW, Tonascia J, Chalasani N, 2011, *Generalizability of the NASH CRN Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, Journal of Clinical Gastroenterology, vol.45, no.1, Jan., pp. 55–58
- Fan JG, Farrell GC, 2009, *Review; Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China*. Journal of Hepatology, vol.50, pp. 204-210.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN, 2010, *Review; Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease*. Q J Med, vol 103, pp. 71-83.
- Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato F, 2006, *Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects*, American Journal of Clinical Nutrition, vol.84, pp. 252-62.
- Anggia S.W.J, 2015, *The effect of ethanol extract of soursoy leaves to decreased levels of malondialdehyde*, Journal Majority, vol.4, no 3, pp.14-18.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, 2015, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9<sup>th</sup> Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, pp. 40-41, 62.