

STUDI HEPATOPROTEKTOR GULMA SIAM (*Chromolaena odorata*) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Endah Nurrohwhwinta Djuwarno¹, Widysusanti Abdulkadir², Muhammad Taupik³

^{1,2,3} Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo
Jl. Jenderal Sudirman No. 06 Kota Gorontalo 96128, INDONESIA

endahnurrohwhwinta@gmail.com

ABSTRAK

Gulma siam (Kopasanda) merupakan jenis tumbuhan gulma dari famili *Asteraceae* yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang disebabkan oleh kandungan tinggi akan flavonoid dan adanya alkaloid, saponin, glikosida sianogenik, tanin dan asam fitat. Hati merupakan organ terbesar dan merupakan situs utama untuk metabolisme dan pengeluaran. Kerusakan hati dapat disebabkan paparan zat toksik (hepatotoksik) salah satunya parasetamol. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol *Chromolaena odorata* terhadap penurunan enzim ALT dan AST pada mencit jantan yang diinduksi parasetamol serta konsentrasi optimalnya sebagai hepatoprotektor. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium, hewan coba mencit jantan dikelompokkan menjadi 5 kelompok dengan jumlah 3 ekor setiap kelompok yang diinduksi ekstrak selama 7 hari, dan diberi parasetamol dosis toksik pada hari ke-8. Hari ke 1-7 kontrol positif diberi *Curcuma Z* dosis 1 mg, kontrol negatif diberi Na.Cmc 1%, dan setiap kelompok dosis 1,05, 1,47 dan 1,89 mg untuk mencit 30g. Mencit diambil darah selama 3 kali, sebelum pemberian ekstrak, hari ke-8 dan setelah pemberian pct untuk diukur kadar ALT dan AST. Uji statistik menggunakan *One way Anova* dengan pengujian LSD. Hasil uji menunjukkan ekstrak gulma siam dosis 35 mg, 49 mg dan 63 mg memiliki kadar rata-rata ALT 34,3 µL, 36 µL, 28,3 µL dan AST 73 µL, 76,67 µL, 55 µL. Kesimpulannya ekstrak etanol 70% *Chromolaena odorata* memiliki hepatoprotektor dengan konsentrasi paling efektif yaitu pada 1,89 mg dengan rerata ALT 28,3 µL dan AST 55 µL.

Kata kunci: Gulma Siam: *Chromolaena odorata* Linn; Hepatoprotektor; Obat Penginduksi Kerusakan Hati

ABSTRACT

Siam Weed (Kopasanda) is a type of weed plant from Asteraceae family known to have antioxidant activity caused by a high content of flavonoid and presence of alkaloid, saponin, cyanogenic glycoside, tanin and phytic acid. The liver is the biggest organ and main site for metabolism and excretion. Liver damage can be caused by toxic substance exposure (hepatotoxic), which is one of them is Paracetamol that included in Drug-Induced Liver Injury category. The research aimed to find out the effectiveness of ethanol extract of Chromolaena odorata on the reduction of ALT and AST enzymes at male House Mice, which were induced with paracetamol and its optimum concentration as hepatoprotector. The research used experimental laboratory design, male House Mice as animal testing that were grouped into 5 groups with 3 mice in every group that was induced by extract for 7 days, and given toxic dose paracetamol at the 8th day. The 1st-7th day of positive control was given Curcuma Z for 1 mg dose, a negative control was given Na. CMC for 1 % and every group of 1,05, 1,47 and 1,89 mg dose fore House Mice 30 g in avarage. The blood of House Mice was taken for three times, prior to giving extract, the 8th day, and after giving PCT to measure the ALT and AST. The statistical test used One-Way Anova with LSD testing. The result of the test showed that Siam Weed extract in 1,05, 1,47 and 1,89 mg doses had average content of ALT 34,3 µL, 36 µL, 28,3 µL and AST 73 µL 76,67 µL, 55 µL. In conclusion, the 70% ethanol extract of C.odorata had hepatoprotector effect with the most effective concentration was at 1,89 mg with average ALT 28,3 and AST 55 µL.

Keywords: Siam Weed; *Chromolaena odorata* Linn.; Hepatoprotector; Drug-Induced Liver Injury

1. Pendahuluan

Spesies tanaman yang tersebar diseluruh dunia memiliki banyak pola senyawa baik primer maupun sekunder dengan presentase yang beragam. Ragam senyawa tersebut dapat ditemukan dengan adanya berbagai pendekatan ilmiah yang biasa digunakan dalam sistem pengobatan tradisional seperti halnya skrining fitokimia. Metode tersebut dapat berguna sebagai obat-obatan dalam tanaman dapat ditemukan. Salah satunya yaitu tanaman liar yang dikenal dengan nama gulma siam atau kopasanda (*Chromoleana odorata* Linn). Analisis fitokimia memperlihatkan adanya kandungan senyawa flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida sianogenik, tanin dan asam fitat. Gulma siam diketahui memiliki berbagai efek bagi penyembuhan penyakit diantaranya yaitu efek antikonvulsan, antidiabetes, antibakteri, analgesik hingga antioksidan sehingga banyak digunakan dalam penyembuhan luka (Nwinuka et al., 2009). Efek antioksidan yang dimiliki oleh tanaman ini memberikan fungsi dari aspek yang beragam dikarenakan kemampuannya dalam menghambat radikal bebas (Ramdani, 2013).

Hati dikenal memiliki peran utama dalam proses metabolisme zat yang masuk dalam tubuh tidak terkecuali makanan dan obat-obatan dengan mengubah reaksi biokimia dari aktif menjadi inaktif sehingga mempermudah proses pencernaan. Selain itu Nwinuka et al., (2009) mengungkapkan bahwa hati memiliki fungsi multisistemik lebih dari 500 yang vital untuk kesehatan manusia namun tidak memiliki duplikat. Sehingga tidak dapat disangkal bahwa mamalia tidak dapat hidup lama dengan hati yang sakit parah. Kerusakan sel hati dapat dideteksi melalui rangkaian pemeriksaan atau uji fungsi hati.

Pemeriksaan fungsi hati diindikasikan untuk penapisan atau deteksi adanya kelainan atau penyakit hati, membantu menegakkan diagnosis, memperkirakan beratnya penyakit, serta membantu mengarahkan upaya diagnostik selanjutnya dan menilai prognosis penyakit dan disfungsi hati. Berdasarkan penilaian integritas sel hati, pengukuran aktivitas enzim *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartate Aminotransferase* (AST) dapat menunjukkan terdapatnya kelainan sel hati (Singh et al., 2018).

Salah satu faktior kerusakan sel hati adalah penggunaan obat-obatan dalam jangka waktu yang lama. Obat yang dikatakan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut *Drug-Induced Liver Injury*. Salah satunya yaitu dari golongan analgesik non-narkotik parasetamol (Sonderup, 2006). Dibutuhkan suatu

bahan yang mudah diperoleh masyarakat yang dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor, salah satunya yaitu gulma siam. Gulma siam dapat menjadi satu alternatif karena sudah terbukti sebagai antioksidan yang efektif dengan adanya kandungan senyawa polifenol khususnya flavonoid. Menurut (Manfo et al (2014) kandungan fenolik dari gulma siam dapat melindungi fibroblas dermal manusia dan keratinosit epidermis terhadap radikal bebas hidrogen peroksida. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi gulma siam sebagai hepatoprotektor.

2. Tinjauan Teoritis

2.1 Gulma Siam (*Chromoleana odorata* Linn.)

Gulma siam memiliki bentuk daun oval dan bagian bawahnya lebih lebar, makin ke ujung makin runcing. Panjang daun 6–10 cm dan lebarnya 3–6 cm. Tepi daun berbentuk gerigi, letaknya berhadapan dan menghadap ke pangkal. Karangan bunga terletak di ujung cabang (terminal), dan setiap karangan terdiri atas 20–35 bunga. Warna bunga pada saat muda kebiruan, semakin tua menjadi coklat. Waktu berbunga serentak pada musim kemarau selama 3–4 minggu (Sirinthipaporn & Jiraungkoorskul, 2017). Tumbuhan gulma siam memiliki sifat yang dapat tumbuh di sembarang tempat, seperti di pinggir jalan, pinggir sungai, pinggir gunung, hutan dan daerah tanaman perkebunan (Omokhua et al., 2016).

Analisis fitokimia yang dilakukan oleh Nwinuka et al., (2009) menunjukkan adanya senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, saponin, glikosida sianogenik, tanin dan asam fitat. Beberapa jenis flavonoid telah diisolasi dari ekstrak gulma siam. Flavonoid yang dimaksud yaitu kalkan, flavon, flavonol dan auron.

2.2 Hepar, ALT dan AST

Hati merupakan organ yang mempunyai berbagai macam aktivitas metabolisme. Hati adalah salah satu organ terbesar dalam tubuh manusia dan merupakan situs utama untuk metabolisme dan pengeluaran. Oleh karena itu, hati memiliki peran yang mengejutkan dalam pemeliharaan, kinerja dan pengaturan homeostasis tubuh. Jaringan hati mengatur berbagai reaksi biokimia volume tinggi, termasuk sintesis dan pemecahan molekul kecil dan kompleks, banyak yang diperlukan untuk fungsi vital normal). Singkatnya, hati memiliki fungsi multisistemik lebih dari 500 yang vital untuk kesehatan manusia namun tidak memiliki duplikat. Tidak dapat disangkal bahwa mamalia

tidak dapat hidup lama dengan hati yang sakit parah. Organ ini terus-menerus terpapar dengan zat beracun efek merugikan yang panjang, jika berlangsung lebih lama dapat merusak fungsinya melalui sel-sel fungsional (Anyanwu et al., 2018).

Transaminase adalah proses katabolisme asam amino yang melibatkan pemindahan gugus amino dari suatu asam amino kepada asam amino yang lain. Dalam reaksi transaminase ini gugus amino dari suatu asam amino dipindahkan kepada salah satu dari tiga senyawa keto, yaitu asam piruvat, oksaloasetat dan α -ketoglutarat, sehingga senyawa keto ini diubah menjadi asam amino, sedangkan asam amino semula diubah menjadi asam keto (Sacher & McPherson, 2004). Enzim transaminase meliputi enzim *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Aspartate Transaminase* (AST). Pengukuran aktivitas ALT dan AST serum dapat menunjukkan adanya kelainan sel hati tertentu, meskipun bukan merupakan uji fungsi hati sebenarnya pengukuran aktivitas enzim ini tetap diakui sebagai uji fungsi hati (Ceriotti et al., 2010).

2.3. Parasetamol

Parasetamol turunan para-aminofenol memiliki sifat analgesik dan antipiretik dan aktivitas antiinflamasi lemah. Parasetamol diberikan secara oral atau sebagai supositoria rektal untuk nyeri ringan sampai sedang dan demam. Dapat pula diberikan secara infus intravena untuk pengobatan jangka pendek dengan nyeri sedang, terutama setelah operasi, dan demam. Parasetamol sering merupakan pilihan analgesik atau antipiretik, terutama pada orang tua dan pada pasien yang kontra indikasi terhadap salisilat atau OAINS lainnya. Antara lain pasien penderita asma, mereka yang memiliki riwayat ulkus peptikum, dan anak-anak (Ramachandran & Jaeschke, 2019).

3. Metodologi

3.1 Preparasi Ekstrak

Daun gulma siam yang telah dikumpulkan, diolah menjadi simplisia kering melalui tahap sortasi basah, pencucian sampel dengan air yang mengalir, perajangan, pengeringan dengan suhu 45 °C, pembuatan serbuk simplisia dengan cara dihaluskan menggunakan blender. Simplisia kering kemudian diekstraksi secara bertahap mengikuti prosedur. Sejumlah 250 g serbuk daun gulma siam dimaserasi dengan etanol 70% sebanyak 1 L selama kurang lebih 5 kali 24 jam, sampel lalu diaduk tiga kali dalam sehari dan diganti pelarutnya setiap satu kali 24 jam dengan pelarut yang sama dan volume dengan jumlah yang sama pula, hingga hasil ekstraksi yang diperoleh jernih (Mohammad Azmin et al., 2016). Selanjutnya hasil ekstraksi dievaporasi

hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya ekstrak kental yang diperoleh ditimbang dan dibandingkan bobotnya dengan bobot simplisia.

3.2 Skrining Fitokimia

Uji Flavonoid

Uji flavonoid dilakukan dengan cara bagian plat tete/ tabung reaksi dimasukkan 1 mL ekstrak etanol 70%. Bagian 1 ditambahkan larutan NaOH 10% beberapa tetes, terjadinya perubahan warna menjadi warna merah menunjukkan positif fenol. Bagian 2 ditambahkan sedikit serbuk magnesium dan 1-2 tetes HCl 0,1N pekat, terbentuknya warna jingga menunjukkan adanya flavonoid golongan flavonol dan flavanon (Barile et al., 2007).

Uji Tanin

Sebanyak 1 mL ekstrak etanol ditambahkan 1-2 tetes FeCl₃ 1%. Terbentuk larutan hijau kehitaman positif tanin katekol dan biru kehitaman positif tanin galat (Anyasor et al., 2010).

Uji Saponin

Sebanyak 2 mL ekstrak etanol dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 2 mL H₂O, dikocok kuat secara vertikal. Terbentuk buih/busa dan bertahan sampai 15 menit menunjukkan positif saponin (Anyasor et al., 2010).

3.3 Uji Hepatoprotektor

Hewan coba mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dengan jumlah 3 ekor setiap kelompok yang diberi perlakuan selama 7 hari, dan diberi parasetamol dosis toksik pada hari ke-8. Kelompok 1 (kontrol negatif) mencit diberi suspensi Na. CMC 1% secara oral setiap hari sekali selama 7 hari, kelompok 2 (kontrol positif) diberi Curcuma Z dosis 1 mg oral selama 7 hari dan kelompok 3,4,5 masing-masing diberi ekstrak etanol 70% gulma siam dosis 1,05, 1,47 dan 1,89 mg secara oral selama 7 hari. Pada hari ke-8 semua kelompok perlakuan diberi parasetamol dosis toksik.

3.4 Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah mencit dilakukan sebanyak 3 kali pada hari sebelum perlakuan (H-0), hari ke-8 dan ke-9 setelah perlakuan. Sampel darah diambil pada bagian vena latelaris pada ekornya dimana sebelumnya vena bagian ekor di dilatasi dengan cara mencelupkan pada air panas/hangat, selanjutnya memotong ekor mencit lalu darah ditampung dalam tabung *Eppendorf*. Serum dipisahkan dengan *centrifuge* pada 2500 rpm selama 15 menit dan dianalisis untuk berbagai parameter biokimia (Poornima et al., 2014).

3.5 Analisis Statistik

Data yang dianalisis adalah data dari hasil pengukuran kadar ALT dan AST sesudah perlakuan menggunakan analisis data ANOVA varian satu arah (*One Way Anova*) dengan uji lanjutan LSD (*Least Significance Different*).

4 Hasil dan Pembahasan

4.1 Hasil Ekstraksi Daun Gulma Siam

Tabel 1. Hasil rendamen Gulma Siam

Berat Sampel (gram)	Pelarut Etanol 70% (mL)	Berat Ekstrak (gram)	% Rendamen
250	6000	34	13.6%

setelah proses ekstraksi daun gulma siam menggunakan etanol 70% sebanyak 2,5 L. Perhitungan nilai rendamen dilakukan untuk mengetahui perbandingan antara 250 g simplisia daun gulma siam dengan ekstrak. Berdasarkan hasil rendamen 13,6%, artinya 1 g daun gulma siam kering = 0,136 g ekstrak kental.

4.2 Hasil Skrining Fitokimia

Tabel 2. Hasil Skrining Fitokimia

Uji	Hasil Uji Ekstrak Etanol 70%	Keterangan
Alkaloid - Pereaksi Dragendorff	(+) Endapan coklat jingga/merah bata	Alkaloid
Flavonoid - HCl pekat - Mg	(+) Larutan merah jingga	Flavonoid gol. Flavonol dan flavanon
Saponin	(+) Terbentuk buih/busanya	Saponin
Tanin - FeCl ₃	(+) Larutan Hijau kehitaman/biru kehitaman	Tanin katekol

Skrining fitokimia merupakan tahap pendahuluan dalam suatu pengujian fitokimia yang bertujuan memberi gambaran tentang kandungan senyawa dalam tanaman yang diteliti. Metode skrining yang dilakukan biasanya dengan melihat reaksi warna dengan menggunakan suatu pereaksi warna (Kristanti et al., 2008). Skrining fitokimia yang dilakukan pada ekstrak gulma siam yakni uji flavonoid, alkaloid, saponin dan tanin. Untuk uji flavonoid dilakukan dengan menggunakan uji Wilstater, terbentuknya warna jingga menunjukkan adanya flavonoid golongan flavonol dan flavanon. Hasil positif ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah-jingga (Barile et al., 2007).

Hasil pengujian pada sampel ekstrak etanol gulma siam menunjukkan reaksi positif flavonoid dengan terbentuknya larutan merah jingga. Menurut Ayoola et al. (2008) penambahan serbuk magnesium dan asam klorida pada pengujian flavonoid akan menyebabkan tereduksinya inti benzopiron dalam senyawa flavonoid yang ada sehingga menimbulkan reaksi warna merah atau jingga yang merupakan ciri adanya senyawa flavanoid.

Identifikasi senyawa saponin dengan skrining fitokimia ini menggunakan uji forth, timbulnya busa pada uji forth menunjukkan adanya glikosida yang mempunyai kemampuan membentuk buih dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lainnya (Setyowati et al., 2014; Yuan et al., 2019).

Uji fitokimia dengan menggunakan FeCl₃ bertujuan untuk menentukan apakah sampel mengandung gugus fenol. Adanya gugus fenol ditunjukkan dengan warna biru kehitaman atau hijau kehitaman dengan FeCl₃, sehingga apabila uji fitokimia dengan FeCl₃ memberikan hasil positif dimungkinkan dalam sampel terdapat senyawa fenol dan dimungkinkan salah satunya adalah tanin karena tanin merupakan senyawa polifenol. Terbentuknya senyawa kompleks antara tanin dan FeCl₃ karena adanya ion Fe³⁺ sebagai atom pusat dan tanin memiliki atom O yang mempunyai pasangan elektron bebas yang bisa mengkoordinasikan ke atom pusat sebagai ligannya (Eram et al., 2013).

4.3 Uji Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Gulma Siam

Pengujian menggunakan mencit yang diberikan parasetamol dosis toksik sebagai induksi hepatotoksik. Stres oksidatif dan radikal bebas meningkatkan keparahan kerusakan hati yang dapat diatasi dengan mekanisme antioksidan. Dalam hal ini ekstrak tumbuhan dapat menjadi sumber antioksidan terbaik dan memediasi aktivitas hepatoprotektif. Hepatoprotektor merupakan senyawa yang berperan untuk melindungi kerusakan hati tersebut. Dalam penelitian ini kerusakan hati disebabkan oleh parasetamol dosis toksik. Berdasarkan ulasan catatan retrospektif dari pasien yang overdosis parasetamol, dianalisis dalam dua kelompok yakni kelompok yang pulih setelah pengobatan konservatif dan kelompok yang mengalami disfungsi hati progresif. Parasetamol merupakan obat yang banyak digunakan dengan profil keamanan yang baik namun pada dosis besar dapat menyebabkan disfungsi, nekrosis hati berat

hingga gagal hati fatal (Ramachandran & Jaeschke, 2019).

Tabel 3. Hasil pengukuran kadar *Alanine Transaminase* (ALT)

Kelompok	Mencit	Kadar ALT 2,10-23,8 µL					
		Normal	Rata-rata	7 Hari Perlakuan	Rata-rata	Induksi PCT	Rata-rata
Kontrol (negatif)	1	45	33	39	24.03.00	62	50,3
	2	31		19		42	
	3	23		15		47	
Kontrol (positif)	1	18	18	13	12.03	38	35
	2	19		13		40	
	3	17		11		27	
Ekstrak etanol 1,05 mg	1	23	23.03	19	17	39	34,3
	2	18		11		29	
	3	29		21		35	
Ekstrak etanol 1,47 mg	1	22	26.07.00	17	19	38	36
	2	29		22		30	
	3	29		18		40	
Ekstrak etanol 1,89 mg	1	22	20	16	09.03	35	28.03.00
	2	18		3		24	
	3	20		9		26	

Keterangan : Pada 7 hari perlakuan K.Negatif diberikan Na.CMC, K.Positif diberi Curcuma Z 1 mg.

Tabel 4. Hasil pengukuran kadar *Aspartate Aminotransferase* (AST)

Kelompok	Mencit	Kadar AST 23,2-48,4 µL					
		Normal	Rata-rata	7 Hari Perlakuan	Rata-rata	Induksi PCT	Rata-rata
Kontrol (negatif)	1	54	38,7	25	24.07.00	81	76,3
	2	38		29		75	
	3	24		20		73	
Kontrol (positif)	1	34	28,3	27	18,7	50	43,67
	2	27		16		45	
	3	24		13		36	
Ekstrak etanol 1,05 mg	1	48	41,7	41	33,3	89	73
	2	42		30		71	
	3	35		29		59	
Ekstrak etanol 1,47 mg	1	49	44	31	29	86	76,67
	2	39		29		67	
	3	44		27		77	
Ekstrak etanol 1,89 mg	1	49	44,3	32	25,3	59	55
	2	39		23		60	
	3	45		21		46	

Induksi parasetamol pada semua kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan pada hari ke-8. Selanjutnya pada hari ke-9 dilakukan pengambilan sampel darah. Berikut data hasil pengujian ALT dan AST yang tersaji pada tabel 3 dan tabel 4.

Hasil yang diperoleh menunjukkan nilai yang rata-rata tidak normal pada semua kelompok. Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol 1,89 mg menunjukkan nilai yang mendekati normal yakni dengan nilai alt rata-rata 28,3 μ L dan ast 55 μ L. Perbedaan yang signifikan dapat terlihat pada hasil sebelum dan setelah induksi parasetamol, dimana sebelum induksi parasetamol hasil rerata baik nilai alt maupun ast masih berada pada range normal yaitu kadar normal ALT mencit yakni 2,1-23,8 μ L dan AST 23,2-48,4 μ L (El-Alfy et al., 2020).

Hasil rerata kadar ALT dan AST setelah induksi PCT walaupun kesemuanya berada diatas range normal namun terlihat jelas perbedaan antara kontrol negatif yang hanya diberi parasetamol dengan kelompok perlakuan. Dimana rerata kadar ALT dan AST mencit kelompok negatif yaitu 50,3 dan 76,3 μ L. Sedangkan kelompok perlakuan memiliki rerata ALT dan ast masing-masing 34,3, 36, 28,3 μ L dan 73, 76,7, 55 μ L. Dari perolehan tersebut dapat diindikasikan bahwa pemberian ekstrak etanol gulma siam dapat menurunkan kadar ALT dan AST hingga 20 μ L.

Kadar ALT mencit yang diberi ekstrak etanol daun gulma siam dengan dosis 1,89 mg menunjukkan penurunan yang besar dari kelompok kontrol negatif bahkan menunjukkan hasil yang lebih rendah (28,3 μ L) dari kontrol positif yang diinduksi Curcuma Z yakni sebesar 35 μ L. Sedangkan kadar sgot dari ekstrak dengan dosis 1,89 menunjukkan nilai (55 μ L) yang hampir sama dengan kontrol positif yaitu 43,67. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa dosis ekstrak yang paling efektif untuk menurunkan kadar ALT dan AST pada penelitian ini yaitu pada dosis 1,89 mg. Dibandingkan dengan penelitian oleh Ujowundu et al (2014) menunjukkan penurunan kadar ALT dan AST pada dosis 400 mg/Kg BB pada tikus, penurunan ALT dan AST pada penelitian ini menunjukkan efek yang lebih baik pada dosis 450 mg/Kg BB tikus atau 1,89 mg setelah konversi pada mencit.

Kerusakan hati akibat parasetamol terjadi akibat suatu metabolitnya NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinonemine*) yang sangat reaktif. Pada keadaan normal produk ini akan berikatan dengan glutathion di hati sehingga menjadi tidak toksik. Akan tetapi pada kondisi dosis yang berlebihan atau pemakaian secara terus menerus menyebabkan produksi NAPQI terus bertambah dan menjadi tidak

sebanding dengan antioksidan alami glutathion. Selanjutnya NAPQI akan berikatan membentuk makromolekul dengan sel hati dan menyebabkan nekrosis (Kalinec et al., 2014; Kaplowitz, 2007). Dosis toksik parasetamol yang digunakan dalam penelitian adalah 250 mg, dimana toksisitas parasetamol terjadi pada penggunaan dosis tunggal 10 sampai 15 gram (150 sampai 250 mg/kg BB); dosis 20 sampai 25 gram atau lebih kemungkinan menyebabkan kematian (Brunton et al., 2017).

Gulma siam merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki senyawa sebagai antioksidan yakni flavonoid, alkaloid dan tanin. Sifat antioksidan yang dimiliki flavonoid yaitu dengan kemampuan untuk mentransfer elektron ke radikal bebas serta dengan membentuk kompleks logam. Dari kedua mekanisme tersebut maka flavonoid memiliki efek untuk menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh radikal bebas serta menghambat aktivitas beberapa enzim (Panat et al., 2016). Reaksi antioksidan oleh senyawa alkaloid terutama alkaloid indol, yaitu dengan kemampuan untuk menghentikan reaksi berantai radikal bebas secara efisien. Namun turunan dari senyawa amina ini memiliki tahap terminasi yang sangat lama. Selain indol, senyawa alkaloid yang bersifat sebagai antioksidan lainnya adalah quinolon, kafein dan melatonin yang berperan penting menjaga sel dari pengaruh radiasi dan toksisitas obat-obatan (Dung et al., 2020; Panat et al., 2016; Trembl & Šmejkal, 2016).

Selain alkaloid dan flavonoid, hasil skrining fitokimia ekstrak daun gulma siam juga menunjukkan keberadaan senyawa lain yakni saponin dan tanin. Senyawa saponin dan tanin memiliki aktifitas biologis sebagai hepatoprotektor atau agen pelindung hati dilihat dari mekanisme saponin tersebut yang bersifat seperti GSH membantu dalam mendetoksifikasi NAPQI yang dapat menyebabkan hepatotoksik (Escribano et al., 2017). Daya proteksi suatu senyawa terhadap hepatotoksin dapat dinilai dari kemampuan dalam penghambatan peroksidasi lipid, menekan aktivitas ALT dan AST, meningkatkan aktivitas antioksidan enzim dan non enzim (Adejo et al., 2016, 2016). Oleh karena dapat disimpulkan keempat senyawa tersebut dapat berperan sebagai hepatoprotektor dengan mekanisme yang berbeda-beda. Selain itu perbedaan jumlah kandungan dari setiap senyawa yang berhasil terekstrak juga menentukan seberapa besar daya proteksi tanaman tersebut terhadap kerusakan hepar.

Hasil pengujian kadar ALT selanjutnya dianalisis statistik dengan metode varian satu arah (*One way anova*). Normalitas data diuji menggunakan *Shapiro-Wilk* sedangkan variasi

homogen diuji menggunakan uji statistik levene. Pengujian ini digunakan untuk mengetahui apakah data yang diujikan berdistribusi normal dan homogen. H_0 diterima jika nilai signifikan $>0,05$. Hasil uji menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan homogen yang dilihat dari nilai signifikan (sig. $>0,05$) sehingga H_0 diterima. Dari uji tersebut dapat disimpulkan bahwa penelitian dengan tiga variasi dosis ekstrak etanol daun gulma siam dan hewan coba yang dibagi dalam lima kelompok (2 kelompok kontrol dan 3 perlakuan) berdistribusi normal dan bervariasi homogen.

Selanjutnya dilakukan uji statistik ANOVA satu arah untuk mengetahui perbedaan kadar ALT antar kelompok. Pada deskriptif uji ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan. Dimana rerata nilai kadar ALT paling rendah terdapat pada kelompok perlakuan yang ketiga (dosis 1,89 mg) yaitu sebesar 28,3 μL . Nilai signifikan yang diperoleh dengan α 0,05 yaitu 0,033 ($<0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan signifikan yang nyata antar kelompok percobaan.

Analisis statistik kadar AST dilakukan dengan metode yang sama yaitu dimulai dengan uji normalitas dan homogenitas. Pada deskripsi uji anova terlihat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Berbeda dengan nilai pada uji ALT, Nilai penurunan AST terendah terdapat pada kelompok kontrol positif yang diinduksi Curcuma Z (43, 67 μL). Hasil uji statistik juga menunjukkan nilai signifikan yang diperoleh dengan α 0,05 yaitu 0,005 ($<0,05$) yang berarti H_0 ditolak. Berdasarkan hasil uji statistik ALT dan AST tersebut maka hipotesis (H_a) diterima dengan kesimpulan terdapat pengaruh dari setiap perlakuan terhadap respon penurunan enzim ALT dan AST.

5 Kesimpulan

Berdasarkan Penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak etanol daun *Chromolaena odorata* pada mencit jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik memberikan efek hepatoproteksi yang ditandai dengan adanya penurunan kadar ALT dan AST secara signifikan.
2. Ekstrak etanol daun gulma siam (*Chromolaena odorata*) pada ketiga kelompok perlakuan dengan dosis 1,05, 1,47 dan 1,89 mg, semuanya menunjukkan penurunan kadar ALT dan AST dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Namun konsentrasi yang memberikan efek paling efektif yaitu pada konsentrasi 1,89 mg dengan rerata ALT 28,3

μL dan AST 55 μL yang paling mendekati range normal.

Daftar Pustaka

- Adejo, G. O., Gnimintakpa, J. M., Olowoniya, O. D., & Matthew, P. O. (2016). Andrographis peniculata: Capabilities against Free Radicals, Lipid Peroxidation, Hepatotoxicity, and Nephrotoxicity. *Open Access Library Journal*, 3(7), 1–9.
- Anyanwu, S., Eno, E. O., Inyang, I. J., Asemota, E. A., Okpokam, D. C., Obioma, O. O., Agu, V. O., & Emeribe, A. U. (2018). Evaluation of Hepatotoxicity Associated With Ethanolic Extract of Chromolaena Odorata in Wistar Rat Model. *IOSR J Dent Med Sci*, 17(7), 1–8.
- Anyasor, G. N., Ogunwenmo, O., Oyelana, O. A., & Akpofunre, B. E. (2010). Phytochemical constituents and antioxidant activities of aqueous and methanol stem extracts of Costus afer Ker Gawl.(Costaceae). *African Journal of Biotechnology*, 9(31), 4880–4884.
- Ayoola, G. A., Coker, H. A., Adesegun, S. A., Adepoju-Bello, A. A., Obaweya, K., Ezennia, E. C., & Atangbayila, T. O. (2008). Phytochemical screening and antioxidant activities of some selected medicinal plants used for malaria therapy in Southwestern Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), 1019–1024.
- Barile, E., Bonanomi, G., Antignani, V., Zolfaghari, B., Sajjadi, E., Scala, F., & Lanzotti, V. (2007). Phytochemical screening and antimicrobial assessment of Abutilon mauritianum, bacopa monifera and Datura stramonium. *Phytochemistry*, 68, 596–603.
- Brunton, L., Knollman, B., & Hilal-Dandan, R. (2017). *Drug Toxicity and Poisoning. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Medical, New York.
- Cerioti, F., Henny, J., Queraltó, J., Ziyu, S., Özarda, Y., Chen, B., Boyd, J. C., & Panteghini, M. (2010). Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: Results from an IFCC multicenter study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 48(11), 1593–1601.
- Dung, N. T., Huong, N. T., Thuy, P. T., Hoan, N. T., Thanh, D. T. M., & Van Trang, N.

- (2020). Quinolone and isoquinolone alkaloids: The structural-electronic effects and the antioxidant mechanisms. *Structural Chemistry*, 1–16.
- El-Alfy, N. Z. I., Alqosaibi, A. I., Mahmoud, M. F., & Abdullah, A. M. (2020). Evaluation of Hepatotoxicity of Two Famous Antiepileptic Drugs Depakine® and/or Epanutin® in Male Albino Mice Mus Musculus: Integrated Biochemical and Histological Studies. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 11(11), 235–241.
- Eram, S., Ahmad, M., & Arshad, S. (2013). Experimental evaluation of Echinops echinatus as an effective hepatoprotective. *Scientific Research and Essays*, 8(39), 1919–1923.
- Escribano, J., Cabanes, J., Jiménez-Atiénzar, M., Ibañez-Tremolada, M., Gómez-Pando, L. R., García-Carmona, F., & Gandía-Herrero, F. (2017). Characterization of betalains, saponins and antioxidant power in differently colored quinoa (Chenopodium quinoa) varieties. *Food Chemistry*, 234, 285–294.
- Kalinec, G. M., Thein, P., Parsa, A., Yorgason, J., Luxford, W., Urrutia, R., & Kalinec, F. (2014). Acetaminophen and NAPQI are toxic to auditory cells via oxidative and endoplasmic reticulum stress-dependent pathways. *Hearing Research*, 313, 26–37.
- Kaplowitz, N. (2007). Drug-induced hepatitis. *FALK SYMPOSIUM*, 157, 32.
- Kristanti, A. N., Aminah, N. S., Tanjung, M., & Kurniadi, B. (2008). Buku ajar fitokimia. Surabaya (ID): Airlangga University Pr, 3–161.
- Manfo, F. P. T., Nantia, E. A., & Kuete, V. (2014). Hepatotoxicity and hepatoprotective effects of African medicinal plants. In *Toxicological Survey of African Medicinal Plants* (pp. 323–355). Elsevier.
- Mohammad Azmin, S. N. H., Abdul Manan, Z., Wan Alwi, S. R., Chua, L. S., Mustaffa, A. A., & Yunus, N. A. (2016). Herbal processing and extraction technologies. *Separation & Purification Reviews*, 45(4), 305–320.
- Nwinuka, N., Nwiloh, B., & Eresama, J. (2009). Nutritional and potential medicinal value of chromolaena odorata leaves. *International Journal of Tropical Agriculture and Food Systems*, 3(2).
- Omokhua, A. G., McGaw, L. J., Finnie, J. F., & Van Staden, J. (2016). Chromolaena odorata (L.) RM King & H. Rob.(Asteraceae) in sub-Saharan Africa: A synthesis and review of its medicinal potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 183, 112–122.
- Panat, N. A., Maurya, D. K., Ghaskadbi, S. S., & Sandur, S. K. (2016). Troxerutin, a plant flavonoid, protects cells against oxidative stress-induced cell death through radical scavenging mechanism. *Food Chemistry*, 194, 32–45.
- Poornima, K., Chella Perumal, P., & Gopalakrishnan, V. K. (2014). Protective effect of ethanolic extract of Tabernaemontana divaricata (L.) R. Br. Against DEN and Fe NTA induced liver necrosis in Wistar Albino rats. *BioMed Research International*, 2014.
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2019). Acetaminophen hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease*, 39(2), 221.
- Ramdani, F. A. (2013). *Penentuan Aktivitas Antioksidan Buah Pepaya (Carica papaya L.) dan Produk Olahannya Berupa Manisan Pepaya* [PhD Thesis]. Universitas Pendidikan Indonesia.
- Sacher, R. A., & McPherson, R. A. (2004). *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan, Laboratorium*.
- Setyowati, W. A. E., Ariani, S. R. D., Ashadi, M. B., & Rahmawati, C. P. (2014). Skrining fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak metanol kulit durian (Durio zibethinus Murr.) varietas petruk. *Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sebelas Maret, Surakarta*.
- Singh, M., Hussain, T., Firdous, H., Shaikh, S., Danish Rizvi, S. M., Moin, A., Khan, M., & Kamal, M. A. (2018). Preclinical hepatoprotective effect of herbalism against ethanol induced hepatotoxicity: A review. *Current Drug Metabolism*, 19(12), 1002–1011.
- Sirinthipaporn, A., & Jiraungkoorskul, W. (2017). Wound healing property review of siam weed, Chromolaena odorata. *Pharmacognosy Reviews*, 11(21), 35.
- Sonderup, M. W. (2006). Drug Induced Liver Injury is a Significant Cause of Liver Disease. *Including Chronic Liver, Drug Induced Liver Injuries*, 29(6).
- Treml, J., & Šmejkal, K. (2016). Flavonoids as potent scavengers of hydroxyl radicals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15(4), 720–738.

- Ujowundu, C. O., Okoye, H. N., Nwaoguikpe, R. N., Belonwu, D. C., Igwe, K. O., & Ujowundu, F. N. (2014). Hepatoprotective effects of crude extracts of tomato and onion in rats exposed to locally processed beef. *International Journal of Biochemistry Research & Review*, 4(2), 193.
- Yuan, B., Byrnes, D. R., Dinssa, F. F., Simon, J. E., & Wu, Q. (2019). Identification of Polyphenols, Glycoalkaloids, and Saponins in *Solanum scabrum* Berries Using HPLC-UV/Vis-MS. *Journal of Food Science*, 84(2), 235–243.

