



**UJI AKTIVITAS HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL DAUN KETUL
(*Bidens pilosa L.*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)
YANG DIINDUKSI ALKOHOL**

Rany Situmorang*

Prodi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Negeri Medan

*Email: situmorangrany03@gmail.com.

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun ketul (EEDK) *Bidens pilosa L* yang diukur berdasarkan berat relatif organ, peradangan, dilatasi sinusoid dan vena sentralis hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi alkohol. Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL), yang terdiri dari 5 perlakuan dan masing-masing diberi 5 ulangan. K0 diberi CMC 0,5%, K1 diberi alkohol 30% 10 ml/kgbb, P1, P2 dan P3 adalah kelompok tikus yang diberi alkohol 30% sebanyak 10ml/kgbb dan satu jam setelah pemberian alkohol diberi EEDK 250,500 dan 750 mg/kgbb. Alkohol dan EEDK diberikan secara oral menggunakan sonde lambung selama 43 hari. Pada hari ke 44 tikus ditimbang lalu dibedah, organ hati diangkat perlahan kemudian ditimbang berat organnya. Parameter histologi hati dibuat dengan metode HE (*Hematoxylin Eosin*) yang diamati pada preparat yaitu peradangan, dilatasi sinusoid dan vena sentralis. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji ANOVA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEDK memiliki aktivitas hepatoprotektif dengan menurunkan berat relatif organ hati yang induksi alkohol secara tidak signifikan ($p \geq 0,05$). Pengamatan histopatologi hati menunjukkan adanya peradangan pada semua perlakuan kecuali kontrol negatif serta menurunkan jumlah kerusakan secara signifikan ($p \leq 0,05$) pada dilatasi sinusoid dan diameter vena sentralis.

Kata Kunci: Alkohol, Daun Ketul, Etanol, Hepatoprotektif.

ABSTRACT

This study aims to determine the hepatoprotective activity of the ethanol extract of ketul leaves (EEDK) *Bidens pilosa L* which is measured based on the relative weight of the organ, inflammation, sinusoid dilatation and central vein of the liver of white rats (*Rattus norvegicus*) induced by alcohol. This study includes experimental research with a Completely Randomized Design (CRD), consisting of 5 treatments and each given 5 replications. K0 was given 0.5% CMC, K1 was given 30% alcohol 10 ml / kgbb, P1, P2 and P3 were groups of rats given 30% alcohol as much as 10ml / kgbb and 1 hour after giving alcohol given EEDK 250,500 and 750 mg / kgbb. Alcohol and EEDK were given orally using a gastric tube for 43 days. On the 44th day the rats were weighed and then dissected, the liver organ was slowly removed and then the weight of the organ was weighed. Histological parameters of the liver were made by the HE (*Hematoxylin Eosin*) method which was observed in the preparations, namely inflammation, sinusoid dilation and central vein. The data obtained were analyzed by one way ANOVA test. The results showed that EEDK had hepatoprotective activity by reducing the relative weight of the liver organ which increased due to alcohol induction insignificantly ($p \geq 0.05$). The histopathological of the liver showed inflammation in all treatments except the negative control and significantly reduced the amount of hepatocyte damage ($p \leq 0.05$) in sinusoid dilation and central vein diameter.

Keywords: Alcohol, Ketul Leaves, Ethanol, Hepatoprotective.

PENDAHULUAN

Penyakit hati merupakan salah satu penyakit yang menjadi masalah nasional di Indonesia dan di negara-negara berkembang pada umumnya bahkan merupakan permasalahan serius di negara-negara maju (Rohmatin *et al.*, 2012). Salah satu dari sepuluh besar penyebab kematian di Indonesia adalah penyakit hati. Angka pasti dan kejadian penyakit hati di Indonesia pada tahun 2007 tidak diketahui tingkat kenaikannya. Berdasarkan data WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2007 menunjukkan bahwa Indonesia termasuk dalam peringkat endemik yang tinggi. Penyakit hati merupakan peradangan hati yang disebabkan oleh infeksi virus, bakteri atau senyawa beracun yang mengakibatkan ketidakmampuan hati untuk berfungsi secara normal. Salah satu penyebab kerusakan organ hati adalah konsumsi alkohol dengan berlebihan.

Alkohol merupakan salah satu senyawa hepatotoksik bagi hati dimana dalam proses alkohol didetoksifikasi di hati dan dipecah menjadi produk akhir sederhana untuk memudahkan eliminasi dari tubuh (Fernandez-Checa, 2003). Selama metabolisme alkohol sejumlah reaktan yang dihasilkan biasanya lebih beracun dari pada alkohol itu sendiri dan dapat berkontribusi dalam perkembangan penyakit hati alkoholik (Ishak *et al.*, 1991). Metabolisme alkohol dalam hati dilakukan secara eksklusif dan konsumsi alkohol secara berlebihan dapat membebani hati dan menyebabkan penyakit hati akut dan kronis (Cederbaum *et al.*, 2009). Konsumsi alkohol secara berlebihan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan 60 jenis penyakit. Salah satu penyakit akibat konsumsi alkohol adalah gangguan hati alkoholik (Hendri *et al.*, 2017). Gangguan hati alkoholik merupakan penyebab kematian terbesar ketika di dunia. Gangguan hati alkoholik meliputi perlemakan, hepatitis, fibrosis dan sirosis (Hendri *et al.*, 2017).

Hati salah satu organ penting manusia yang memiliki peran penting dalam tubuh juga rentan terhadap zat-zat yang dapat merusak jaringan hati yang dikenal sebagai hepatotoksin. Hati juga rentan terhadap paparan zat beracun dengan mendetoksifikasi enzim (Silitonga *et al.*, 2023). Banyak hal dapat menyebabkan penyakit hati seperti infeksi, obat-obatan tertentu, lingkungan, dan faktor sosial seperti konsumsi alkohol. Karena alkohol dapat dikonsumsi oleh orang-orang dari berbagai tingkat sosial ekonomi baik yang sosial ekonomi tinggi maupun rendah penyalahgunaan alkohol sebagai minuman semakin meningkat di masyarakat Indonesia saat ini. Penggunaan alkohol yang berlebihan dapat mengakibatkan kerusakan jaringan hati melalui stimulasi enzim dan radikal bebas. Meminum alkohol terlalu banyak juga dapat merusak semua bagian tubuh termasuk hati yang merupakan jalur utama metabolisme etanol. Hati adalah jaringan yang paling rentan terhadap kerusakan (Pranoto & Nugahalia, 2020). Menurut penelitian Nofanni (2016), hati merupakan organ utama yang terkena dampak toksisitas etanol. Banyak studi telah menunjukkan

bahwa konsumsi etanol yang berkelanjutan dapat meningkatkan kadar proxidan lipid dan mengurangi antioksidan seperti glutathione (GSH).

Selama ini, pengobatan yang dilakukan terhadap penyakit hati masih menjadi tantangan bagi pengobatan modern (Zakiah *et al.*, 2017). Obat-obatan yang biasa digunakan pada pengobatan penyakit hati diantaranya adalah antivirus, diuretic dan antibiotik yang dapat menimbulkan beberapa efek samping yang serius (Zhang *et al.*, 2013). Untuk itu diperlukan sebuah langkah pengobatan alternatif di mana efek samping yang ditimbulkan lebih kecil dibandingkan pengobatan modern namun tetap melakukan fungsi sebagai hepatoprotektor. Salah satu langkah yang dapat dilakukan yaitu menggunakan obat tradisional yang berasal dari tanaman (Sumayyah & Salsabila, 2017). Hal ini sesuai dengan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) melalui perancangan pengembangan dan promosi obat tradisional Indonesia oleh masyarakat yang kemudian dapat dikembangkan dalam dunia kedokteran. WHO juga mengakui pentingnya pengobatan tradisional sebagai sumber perawatan kesehatan yang terjangkau (Oliveira *et al.*, 2004). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menerbitkan beberapa pedoman yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas, efektivitas, dan keamanan herbal sediaan obat (WHO, 2002).

Agen hepatoprotektif adalah senyawa yang memiliki kemampuan untuk melindungi bahkan memperbaiki kerusakan jaringan hati yang disebabkan oleh zat toksik. Mekanisme hepatoprotektif merupakan termasuk mendetoksifikasi zat toksik melalui antioksidan endogen dan eksogen, meningkatkan regenerasi sel hati, meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan antiinflamasi (Hanifa & Widyaningsih, 2020)

Tanaman Ketul (*Bidens pilosa L.*) anggota famili Asteraceae adalah tanaman herba tahunan yang berasal dari Amerika Selatan dan tumbuh di seluruh dunia terutama di wilayah tropis dan subtropis. Tanaman Ketul (*Bidens pilosa L.*) telah populer digunakan di Taiwan sebagai bahan teh herbal untuk mencegah berbagai penyakit seperti peradangan dan kanker. Karena aktivitas antioksidannya, tanaman ini telah digunakan secara global dalam fitoterapi (Angelini *et al.*, 2021). Selain itu, masyarakat di beberapa wilayah Indonesia menggunakan tanaman ketul sebagai obat tradisional yang efektif untuk mengobati penyakit seperti diare (Herak & Seran, 2022). Bagian tanaman yang sering digunakan adalah bagian daunnya. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa bagian daun mudah dimakan dan diperoleh dan memiliki kandungan air yang tinggi. Fotosintesis yang terjadi pada daun menghasilkan zat organik yang berfungsi untuk mengobati berbagai penyakit.

Tanaman Ketul (*Bidens pilosa L.*) memiliki banyak antioksidan yang dapat memengaruhi berbagai aktivitas biologis tubuh. Berdasarkan penelitian literatur yang dilakukan oleh Bartolome *et al.* (2013), ditemukan bahwa tanaman ketul mengandung 70 alifatik, 60 flavonoid, 25 terpenoid,

19 fenilpropanoid, 13 aromatik, dan 8 porfirin. Menurut analisis fitokimia, ketul mengandung fenilpropanoid, flavonoid (aurones, chalcones, flavanones, flavones, flavonols), terpenoid (seskui-terpen diterpen, sterol, triterpen, tetraterpen), dan porfirin (Silva *et.al.*, 2011). Ketul (*Bidens pilosa* L.) terdiri dari chalcones, phenylpropanoid glucosides, diterpene, flavonoids, flavone glycosides dan alkenynes.

Menurut Bartolome *et.al.* (2013), flavonoid adalah kandungan terbesar tanaman ketul dan kandungan flavonoid memiliki kemampuan sebagai hepatoprotektor. Flavonoid memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Tanaman yang mengandung senyawa antioksidan dianggap memiliki kemampuan untuk menahan radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif pada organ hati. Hasil penelitian Xuan (2008) menunjukkan bahwa total flavonoid *Bidens pilosa* (TFB) memiliki efek protektif dan terapeutik terhadap cedera hati hewan yang mungkin terkait dengan sifat antioksidan dan penghambatan aktivasi NF-kB.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Siregar (2023) telah mengungkapkan efek hepatoprotektif daun *Bidens pilosa* L terhadap hati tikus yang diinduksi dengan alkohol. Hasil penelitian tersebut menjelaskan bahwa alkohol dosis 9,7 ml/kgbb yang diberikan selama 42 hari merusak fungsi hati dengan signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol. Kerusakan hati dilihat dari tingkat degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik maupun nekrosis yang tinggi. Pemberian ekstrak etanol daun *Bidens pilosa* 300 dan 600 mg/kg berat badan pada tikus yang diberi alkohol menurunkan tingkat kerusakan tersebut dengan signifikan dibandingkan dengan tikus yang hanya diberi alkohol. Akan tetapi belum dapat memulihkan hingga kondisi normal (kontrol).

Oleh karena itu penelitian ini penting dilakukan dengan tujuan untuk menguji khasiat ekstrak etanol daun ketul sebagai hepatoprotektor potensial dengan parameter berbeda yaitu berat relatif organ hati, peradangan, dilatasi sinusoid dan diameter vena sentralis yang diamati pada histologi hati tikus. Selain itu pada penelitian ini baik dosis ekstrak etanol daun *Bidens pilosa*, kadar alkohol dan lama perlakuan diberikan lebih tinggi. Ekstrak etanol diberikan yaitu 250, 500 dan 750 mg/kg berat badan, alkohol 30% 10 ml/kg berat badan dan waktu perlakuan menjadi 43 hari.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental (eksperimen murni atau *true experimental*). Menguji pemanfaatan ekstrak etanol daun Ketul (*Bidens pilosa* L.) sebagai hepatoprotektif terhadap histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada semua perlakuan. Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan menggunakan metode teknik purposive sampling, pembedahan kemudian pengamatan histologi lalu dokumentasi

sebagai hasil akhir dari penelitian ini. Data yang diperoleh dari hasil penelitian ditabulasi dan dilakukan uji normalitas, uji homogenitas. Kemudian dianalisis secara ANOVA. Hasil uji ANOVA yang menunjukkan perbedaan yang nyata ($P \leq 0,05$) dilanjutkan dengan uji DMRT (*Duncan Multiple Range Test*). Analisis data dilakukan dengan menggunakan software SPSS 26 (*Statistical Product and Service Solution*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian aktivitas hepatoprotektif ekstrak etanol daun ketul (*Bidens pilosa L*) pada berat relatif organ dan histopatologi hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi alkohol diperoleh hasil penelitian yang dijelaskan sebagai berikut.

a. Aktivitas Hepatoprotektif EEDK Berdasarkan Berat Relatif Organ Hati

Berat relatif organ yang diperoleh dihitung dengan menggunakan rumus berat relatif organ menurut Alipin & Azizah (2021). Data berat relatif organ dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Rata-Rata Berat Relatif Organ Hati Tikus Putih

Perlakuan	Rata Rata Berat Relatif Organ Hati (g) ± STDEV
K0	3,38 ± 0,32 ^a
K1	3,89 ± 0,51 ^a
P1	3,60 ± 0,47 ^a
P2	3,56 ± 0,42 ^a
P3	3,48 ± 0,39 ^a

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan bahwa perbandingan rata-rata berat relatif organ hati pada tikus terhadap masing-masing perlakuan berbeda-beda. Berat relatif organ hati pada perlakuan K1 meningkat dengan nilai rata-rata berat relatif organ lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok K0 tetapi peningkatan ini tidak signifikan ($P \geq 0,05$). Pengaruh pemberian EEDK pada tikus yang diberi alkohol mengalami penurunan berat relatif organ hati pada perlakuan P1, P2 dan P3 yang memiliki nilai rata-rata berat relatif organ lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K1 meskipun penurunan ini tidak signifikan ($P \geq 0,05$).

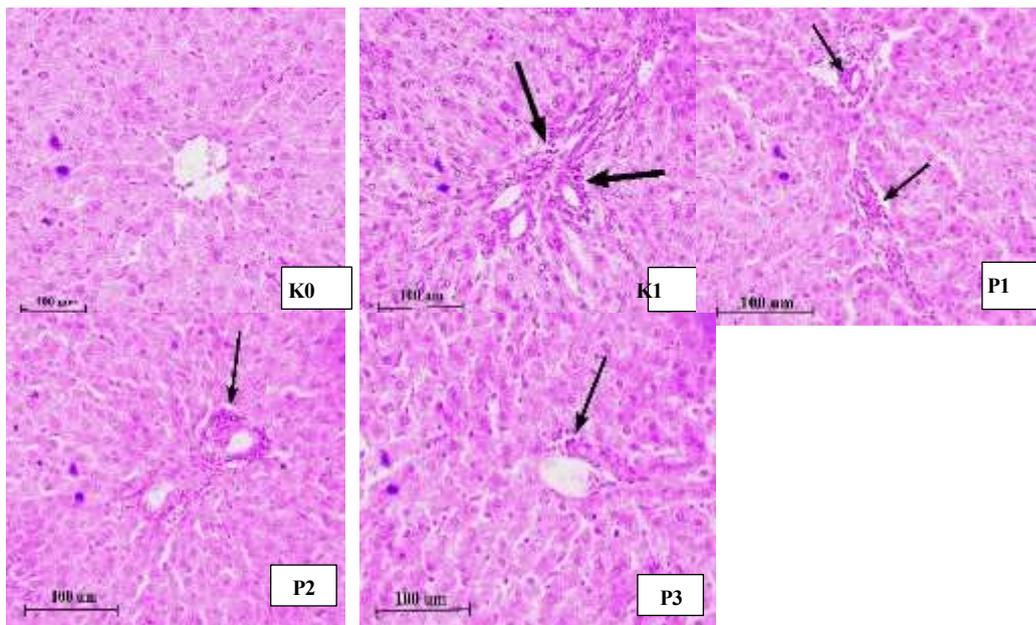
Menurut Bartolome (2013) menyatakan bahwa tanaman ketul (*Bidens pilosa L.*) mengandung senyawa alifatik, triterpenoid, fenilpropanoid, aromatik, porifirin dan yang terbesar yaitu senyawa flavanoid. Flavanoid memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan (Silitonga *et al.*, 2020).

Senyawa flavanoid yang terkandung dalam tanaman Ketul (*Bidens pilosa L.*) yaitu apigenin, luteolin, kaempferol dan quercetin (Silva *et al.*, 2011). Apigenin dapat menjadi senyawa penting yang memiliki sifat hepatoprotektif dengan mengurangi stress oksidatif dan mampu menekan terjadinya kerusakan hepatosit. Apigenin memiliki aktivitas antioksidan yang kuat terhadap senyawa radikal seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan memiliki efek perlindungan terhadap cedera oksidatif hati. Senyawa lain yang terkandung pada daun ketul yang memiliki sifat sebagai hepatoprotektif adalah quercetin. Quercetin merupakan senyawa yang memiliki sifat sebagai antiinflamasi, antioksidan serta hepatoprotektif yang efektif dalam mencegah terjadinya cedera hati yang disebabkan oleh zat toksik (Silitonga *et al.*, 2023). Antioksidan tersebut mampu mengubah oksidan menjadi senyawa yang tidak berbahaya dan dapat mencegah pembentukan radikal bebas serta memperbaiki kerusakan akibat radikal bebas. Menurut Kim (2011), senyawa flavanoid seperti quercetin memiliki aktivitas hepatoprotektif yang sangat baik dengan melindungi sel dari kerusakan akibat stress oksidatif dan mencegah radikal bebas pada hati. Senyawa flavanoid juga secara efektif dapat mendetoksifikasi senyawa radikal ROS (*Reactive Oxygen Species*) seperti anion superoksida dan radikal hidroksil yang berperan dalam merusak hepatosit penyebab meningkatnya berat organ pada hati.

b. Aktivitas Hepatoprotektif EEDK Berdasarkan Histopatologi Hati

1. Peradangan

Hasil pengamatan pada tiap kelompok perlakuan yang mengalami peradangan hati pada tikus kelompok K0, K1, P1, P2 dan P3 dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Infiltrasi Sel Radang (400x), peradangan (panah hitam)

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa peradangan pada organ hati masing-masing kelompok berbeda-beda. Histopatologi kelompok K0 tanpa diberi alkohol dan EEDK menunjukkan hasil histologi hati yang normal, tidak ada kerusakan antar susunan sel maupun struktur inti selnya. Sedangkan pada kondisi kelompok K1 hanya diberi alkohol terjadi peradangan hati yang ditandai dengan komposisi sel radang berupa sel-sel fagosit yaitu monosit yang mempunyai inti sel berwarna biru dan polimorfonuklear yang memiliki granula dalam sitoplasma. Peradangan juga ditemukan pada kelompok perlakuan P1, P2 dan P3, namun peradangan pada kelompok perlakuan ini tidak sebanyak yang terjadi pada kelompok K1. Pada kelompok P3 menunjukkan penurunan tingkat peradangan dibandingkan dengan kontrol positif (K1), dikarenakan adanya pemberian EEDK sebanyak 750 mg/kgbb dalam mencegah terjadinya kerusakan lebih parah. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian dosis EEDK yang paling tinggi berpengaruh terhadap peradangan hati.

Pemberian EEDK pada perlakuan P1, P2 dan P3 mengalami peradangan namun peradangan yang terjadi menurun, hal ini dikarenakan pemberian EEDK membantu dalam mengurangi kerusakan hepatosit. Menurut Bartolome (2013), menyatakan bahwa tanaman ketul (*Bidens pilosa* L.) mengandung senyawa flavanoid. Flavanoid memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan (Silitonga *et al.*, 2020). Senyawa flavanoid yang terkandung dalam tanaman Ketul (*Bidens pilosa* L.) yaitu apigenin, luteolin, kaempferol dan quercetin (Silva *et al.*, 2011). Apigenin dapat menjadi senyawa penting yang memiliki sifat hepatoprotektif dengan mengurangi stress oksidatif dan mampu menekan terjadinya kerusakan hepatosit. Apigenin memiliki aktivitas antioksidan yang kuat terhadap senyawa radikal seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan memiliki efek perlindungan terhadap cedera oksidatif hati. Quercetin merupakan senyawa yang memiliki sifat sebagai antiinflamasi serta hepatoprotektif yang efektif dalam mencegah terjadinya cedera hati yang disebabkan oleh zat toksik (Silitonga *et al.*, 2023). Mekanisme kerja flavanoid sebagai antiinflamasi dapat melalui beberapa jalur yaitu dengan menghambatan aktivitas siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase, menghambat akumulasi leukosit, menghambat degranulasi neutrofil

dan penghambat histamin. Selain itu flavanoid juga dapat menghambat pembentukan asam arachidonat dan sekresi enzim lisosom dan endotelhelial sehingga proliferasi dan oksidasi dari proses radang terhambat (Astika *et al.*, 2022). Flavanoid bersifat antiinflamasi karena dapat menghambat enzim atau faktor transkripsi yang penting dalam peradangan. Tanaman *Bidens pilosa* L. juga mengandung senyawa antioksidan yang diyakini mampu menangkal radikal bebas dan menghambat terjadinya kerusakan oksidatif pada hati (Marwah *et al.*, 2007). Antioksidan dapat menstimulasi imunitas seluler dan membantu mencegah kerusakan oksidatif seluler (Silitonga *et al.*, 2014). Antioksidan juga mampu mengubah oksidan menjadi senyawa yang tidak berbahaya dan dapat mencegah pembentukan radikal bebas serta memperbaiki peradangan akibat radikal bebas.

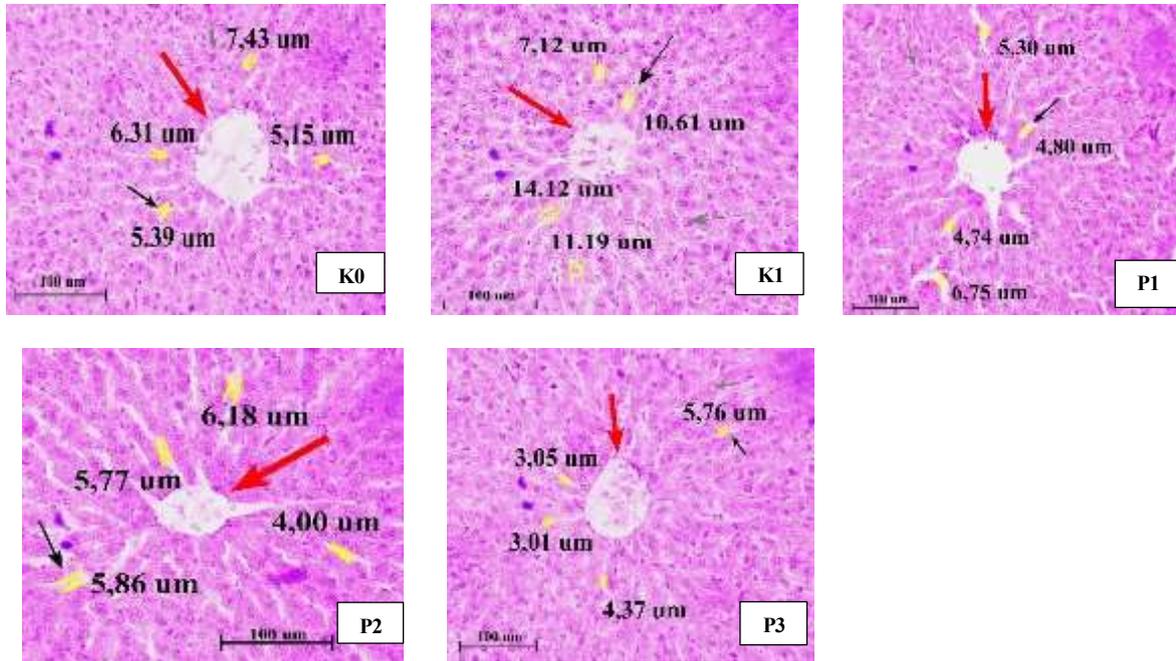
2. Dilatasi Sinusoid Hati Tikus Putih

Hasil pengamatan dilatasi sinusoid hati tikus kelompok K0, K1, P1, P2 dan P3 dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Dilatasi Sinusoid Hati Tikus Putih

No.	Ulangan Kelompok	Rata-Rata Dilatasi Sinusoid (μm) \pm STDEV
1.	K0	$6,59 \pm 0,42^a$
2.	K1	$9,91 \pm 0,30^c$
3.	P1	$8,20 \pm 0,79^b$
4.	P2	$6,43 \pm 0,39^a$
5.	P3	$6,24 \pm 0,67^a$

Gambaran pengamatan dilatasi sinusoid disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Dilatasi sinusoid (400x) hati tikus putih. Vena Sentralis (panah merah);Hepatosit (panah abu-abu); Sinusoid (panah hitam)

Tabel 2 . menunjukkan perbandingan rata-rata dilatasi sinusoid hati pada tikus putih terhadap masing-masing kelompok perlakuan berbeda-beda. Berdasarkan hasil diatas, kelompok yang mengalami dilatasi sinusoid hati lebih tinggi terjadi pada kelompok K1 yang hanya diberi alkohol sedangkan kelompok yang mengalami dilatasi sinusoid lebih rendah terjadi pada P3 yang diberi alkohol dan EEDK. Kelompok K0 tanpa diberi alkohol dan EEDK dilatasi sinusoid berbeda nyata dengan kelompok K1 dan P1 tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok P2 dan P3. Hal ini membuktikan bahwa pemberian dosis EEDK yang paling tinggi berpengaruh terhadap penurunan dilatasi sinusoid hati. Berdasarkan hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan nyata dilatasi sinusoid dengan taraf $P \leq 0,05$.

Penurunan dilatasi sinusoid disebabkan oleh kandungan metabolit sekunder pada daun ketul (*Bidens pilosa* L). Kandungan metabolit sekunder tersebut yaitu senyawa flavanoid, triterpenoid, fenilpropanoid, aromatik dan porifirin (Bartolome, 2013). Menurut Amirudin (2009), flavanoid bersifat antioksidan karena memiliki gugus hidroksi fenolik (-OH) pada struktur molekulnya. Gugus ini memiliki daya tangkap radikal bebas dan mengubah NAPQI (*N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine*) menjadi metabolit non-aktif. NAPQI bersifat radikal bebas pada hati. Menurut Perdana (2018) NAPQI dialirkan didalam hati melewati vena sentalis dan sinusoid sehingga dapat

melakukan kontak dengan kedua saluran tersebut yang menyebabkan kerusakan. Mekanisme flavanoid sebagai antioksidan terjadi secara langsung dan tidak langsung. Mekanisme flavanoid sebagai antioksidan secara langsung terjadi dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas, sedangkan mekanisme secara tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme Sumardika & Jawi (2011). Salah satunya adalah mekanisme peningkatan ekspresi gen antioksidan melalui aktivasi *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (NRF2) yang merupakan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti gen SOD. Senyawa flavanoid yang terkandung dalam tanaman Ketul (*Bidens pilosa L.*) yaitu apigenin, luteolin, kaempferol dan quercetin (Silva *et al.*, 2011). Quercetin merupakan senyawa yang memiliki sifat sebagai antioksidan serta hepatoprotektif yang efektif dalam mencegah terjadinya cedera hati yang disebabkan oleh zat toksik (Silitonga *et al.*, 2023). Senyawa triterpenoid juga memiliki aktivitas antioksidan yang mampu mencegah dan memperbaiki kerusakan hati pada hewan uji yang diberi alkohol (Jeong *et al.*, 2002). Aktivitas antioksidan ini dapat menstimulasi imunitas seluler dan membantu mencegah kerusakan oksidatif seluler (Silitonga *et al.*, 2014). Antioksidan juga mampu mengubah oksidan menjadi senyawa yang tidak berbahaya dan dapat mencegah pembentukan radikal bebas serta memperbaiki sinusoid yang mengalami dilatasi akibat radikal bebas.

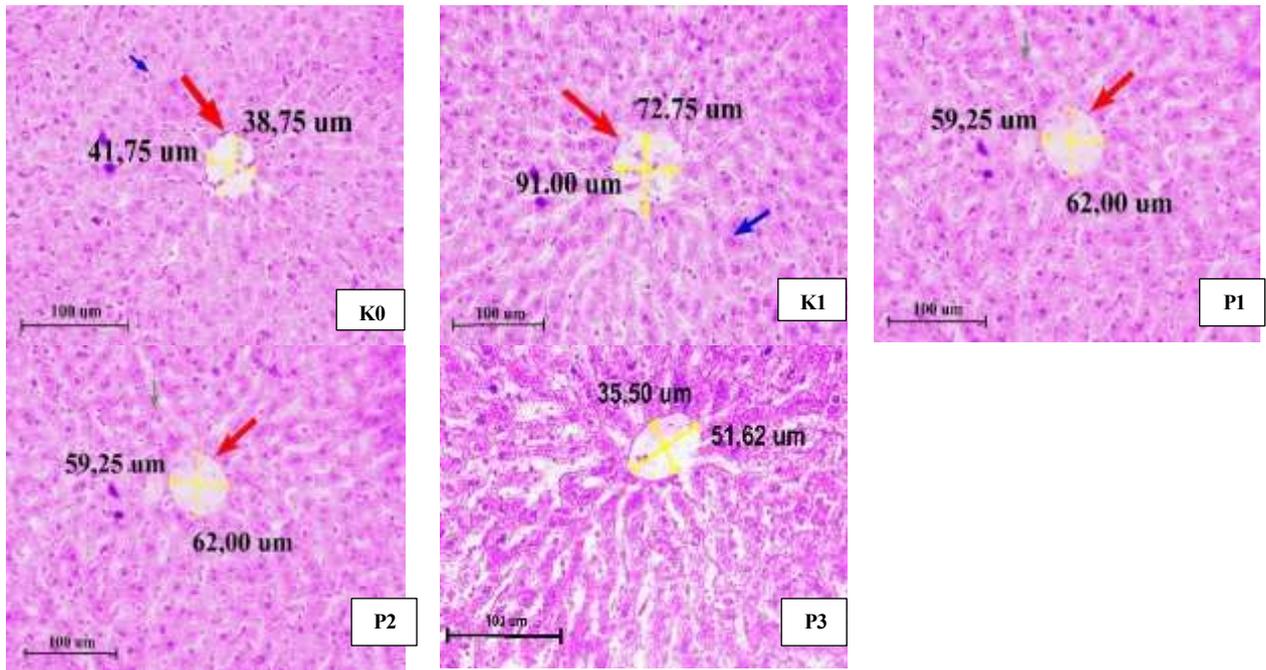
1. Diameter Vena Sentralis Hati Tikus Putih

Hasil pengamatan diameter vena sentralis hati tikus kelompok K0, K1, P1, P2 dan P3 dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Diameter Vena Sentralis Hati Tikus Putih

No	Ulangan Kelompok	Rata-Rata Diameter Vena Sentralis (μm) \pm STDEV
1.	K0	40,83 \pm 5,16 ^a
2.	K1	75.35 \pm 5.16 ^c
3.	P1	52.51 \pm 4.99 ^b
4.	P2	43.13 \pm 2.79 ^a
5.	P3	42.93 \pm 2.90 ^a

Gambaran pengamatan diameter vena sentralis disajikan pada **Gambar 3**



Gambar 3. Diamater Vena Sentralis (400x) hati tikus putih. Vena Sentralis, Sinusod

Tabel 3. menunjukkan perbandingan rata-rata diameter vena sentralis hati pada tikus putih terhadap masing-masing kelompok perlakuan berbeda-beda. Berdasarkan data yang diperoleh, kelompok yang mengalami diameter vena sentralis hati lebih tinggi terjadi pada kelompok K1 yang hanya diberi alkohol sedangkan kelompok yang mengalami diameter vena sentralis lebih rendah terjadi pada P3 yang diberi alkohol dan EEDK. Kelompok K0 tanpa diberi alkohol dan EEDK diameter vena sentralis berbeda nyata dengan kelompok K1 dan P1 tetapi tidak berbeda signifikan dengan kelompok P2 dan P3. Hal ini membuktikan bahwa pemberian dosis EEDK yang paling tinggi berpengaruh terhadap diameter vena sentralis hati. Berdasarkan hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan nyata diameter vena sentralis dengan taraf $P \leq 0,05$.

Pada penelitian ini diperoleh nilai rata-rata diameter vena sentralis terbesar terjadi pada kelompok K1 yang hanya diberi alkohol. Hal ini diduga karena sel-sel endotel pada vena sentralis dipengaruhi oleh senyawa radikal bebas sehingga diameter vena sentralis mengalami pelebaran. Menurut Marya (2006) darah hasil metabolisme dari hepatosit termasuk hasil metabolisme yang berifat toksik akan terakumulasi di vena sentralis dan menyebabkan lisisnya sel-sel endotel pada vena sentralis, lisisnya sel-sel endotel inilah yang akan menyebabkan bertambahnya diameter vena sentralis. Pada kelompok yang diberikan EEDK yaitu P1, P2 dan P3 hasil rata-rata diameter vena sentralis memiliki rata-rata menurun. Hal ini diduga disebabkan oleh kandungan metabolit sekunder pada tanaman ketul. Menurut Bartolome *et al.*, (2013) menyatakan bahwa tanaman ketul

(*Bidens pilosa* L.) memiliki kandungan metabolit sekunder yaitu senyawa flavanoid. Flavanoid memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan (Silitonga *et al.*, 2020). Senyawa flavanoid yang terkandung dalam tanaman Ketul (*Bidens pilosa* L.) yaitu apigenin, luteolin, kaempferol dan quercetin (Silva *et al.*, 2011). Quercetin merupakan senyawa yang memiliki sifat sebagai antiinflamasi serta hepatoprotektif yang efektif dalam mencegah terjadinya cedera hati yang disebabkan oleh zat toksik (Silitonga *et al.*, 2023). Tanaman yang mengandung senyawa antioksidan diyakini juga mampu menangkal radikal bebas dan menghambat terjadinya kerusakan oksidatif pada hati (Marwah *et al.*, 2007). Antioksidan dapat menstimulasi imunitas seluler dan membantu mencegah kerusakan oksidatif seluler (Silitonga *et al.*, 2014). Mekanisme flavanoid sebagai antioksidan terjadi secara langsung dan tidak langsung. Mekanisme flavanoid sebagai antioksidan secara langsung terjadi dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas, sedangkan mekanisme secara tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme (Sumardika & Jawi *et al.*, 2011). Salah satunya adalah mekanisme peningkatan ekspresi gen antioksidan melalui aktivasi *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (NRF2) yang merupakan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan endogen seperti gen SOD. Antioksidan juga mampu mengubah oksidan menjadi senyawa yang tidak berbahaya dan dapat mencegah pembentukan radikal bebas serta memperbaiki kerusakan akibat radikal bebas. Hal tersebut membuktikan bahwa pemberian EEDK pada tikus dapat menjadi hepatoprotektor.

SIMPULAN

Berdasarkan pengaruh terhadap berat relatif organ hati dan gambaran histopatologi hati maka disimpulkan ekstrak daun ketul memiliki aktivitas hepatoprotektif terhadap tikus yang diberi alkohol.

DAFTAR PUSTAKA

- Alipin, K., & Azizah, N. R. N. (2021). Morfologis dan Berat Relatif Organ Hati Tikus yang Diinduksi Karagenan Setelah Pemberian Ekstrak Kombinasi Rimpang Temulawak dan Buah Belimbing Wuluh. In *Prosiding SNPBS (Seminar Nasional Pendidikan Biologi dan Saintek)* (pp. 243-247).
- Angelini, P., Matei, F., Flores, G. A., Pellegino, R. M., Vuguziga, L., Venanzoni, R., Tirillini, B., Emiliani, C., Orlando, G., Menghini, L., & Ferrante, C. (2021). Metabolomic Profiling, Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Bidens pilosa*.

- Bartolome, A. P., Villaseñor, I. M., & Yang, W. C. (2013). *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): Botanical properties, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-51.
- Cederbaum, A. I., Lu, Y., & Wu, D. (2009). Role of oxidative stress in alcohol- induced liver injury. *Archives of Toxicology*. 83(6), 519–548.
- Hendri, Yanti, A. H., & Setyawati, T. R. (2017). Tingkat Kerusakan Hepatosit Mencit yang Diinduksi Alkohol 40%. *Jurnal Protobiont*. 6(1), 15–19.
- Fernández-Checa, J. C. (2003). Alcohol-induced liver disease: when fat and oxidative stress meet. *Annals of Hepatology*. 2(2), 69–75.
- Hanifa, N., I & Widyaningsih., W. 2020. Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) terhadap Aktivitas Alkalin Fosfatase Serum Tikus yang diinduksi Karbon Tetraklorida. *Jurnal Acta Pharm Indo*. 8 (2). (2621-4520).
- Herak, R., & Seran, L. (2022). Pembuktian Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Ketul (*Bidens pilosa* L) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia Coli* Secara Invitro. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 22(2), 1277-1282.
- Ishak, K. G., Zimmerman, H. J., & Ray, M. B. (1991). Alcoholic Liver Disease: Pathologic, Pathogenetic and Clinical Aspects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 15(1), 45–66.
- Nofanni, I, M & Ruqoyah, D. 2016. Agen Aktivitas Hepatoprotektor dan Antioksidan Fraksi Etil Asetat Daun Kanikir (*Cosmos caudatus* K.) pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Alkohol). *Jurnal KesMaDaSka*.
- Oliveira, F. Q., Andrade-Neto, V., Krettli, A. U., & Brandão, M. G. L. (2004). New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. *Journal of Ethnopharmacology*. 93(1), 39–42.
- Pranoto, H & Nugahalia, M. 2020. Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Dan Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) Pada Tikus Yang Di Induksi Alkohol. *Jurnal Biosais*. 6 (2). (2443-1230).
- Rohmatin, aulia risqi, Susetyarini, E., & Hadi, S. (2012). Kerusakan sel hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang di Induksi karbon tetraklorida (CCl₄) setelah diberi ekstrak etanol bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* Merr.). *PS Pendidik-FKIP-UMM*, 942–947.
- Silitonga, M., Sinaga, E., Nugahalia, M., & Silitonga, P. M. (2023). Hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Plectranthus amboinicus* (lour.) spreng leaf in DMBA induced rats. *Toxicon*, 232, 107212.
- Silva, F. L., Fischer, D. C. H., Tavares, J. F., Silva, M. S., Filho, P. F., & Filho, J. M. B. (2011). Compilation of Secondary Metabolites from *Bidens pilosa* L. *Molecules*. 16, 1070-1102.
- Siregar, D. (2023). Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Ketul (*Bidens pilosa*) Berdasarkan Berat Relatif dan Hispatologi Hati Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alkohol. *Sktipsi*.

- Sumayyah, S., & Salsabila, N. (2017). Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Majalah Farmasetika*. 2(5), 1-4.
- Zakiah, N., Yanuarman, Y., Frengki, F., & Munazar, M. (2017). Aktifitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Terhadap Kerusakan Hati Tikus yang Diinduksi dengan Parasetamol. *AcTion: Aceh Nutrition Journal*. 2 (1), 25.
- Zhang, A., Sun, H., & Wang, X. (2013). Recent advances in natural products from plants for treatment of liver diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 63, 570–577.