



CURRENT BIOCHEMISTRY

ISSN: 2355-7877

e-ISSN: 2355-7931

Journal homepage: <http://journal.ipb.ac.id/index.php/cbj>

Journal E-mail: current.biochemistry@gmail.com

CB Current
Biochemistry

Hepatoprotective Activity of Propolis *Trigona* spp., *Hibiscus sabdariffa*, and *Myrmeleon* sp. in Rats Induced by Paracetamol

(Aktivitas Hepatoprotektif dari Propolis *Trigona* spp., *Hibiscus sabdariffa*, and *Myrmeleon* sp. Pada Tikus yang Diinduksi Parasetamol)

Akhmad Endang Zainal Hasan¹, Agus Setiyono², Miko Afrian¹

¹Department of Biochemistry, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

²Division of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine and Biomedical Science, IPB University, Bogor, 16680, Indonesia

Received: 18 April 2022 ; Accepted: 2 June 2022

Corresponding author : Akhmad Endang Zainal Hasan ; Departemen Biokimia IPB; e-mail: pakzainalhasan@gmail.com

ABSTRACT

Negative effects on health will occur in excessive use of paracetamol. The main objective of this study was to determine the hepatoprotective activity of Propolis *Trigona* spp., *Hibiscus sabdariffa*, and *Myrmeleon* sp. in rats induced by paracetamol. The study was conducted on 36 Sprague Dawley rats with 6 each in each group. Group 1 (normal control), group 2 (positive control, temulawak 42.86 mg/kg BW), group 3 (negative control), group 4 (infusion of *Myrmeleon* 10 mg/kg BW), group 5 (propolis extract 0.02 ml/kg BW), and group 6 (*Hibiscus sabdariffa* infusion 0.02 ml/kg BW). Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) concentrations were determined spectrophotometrically and microscopically for liver histopathology. The results showed that during three weeks of treatment with Propolis *Trigona* spp., *Hibiscus sabdariffa*, and *Myrmeleon* sp. in rats showed that this treatment could decrease ALT and AST activity according to positive control. The ALT activity values of the three materials were 69.26, 51.00, 51.00, 43.67, U/I with AST values of 110.29, 97.33, 91.00, 91.33 U/I. Based on Duncan's test, there were significant differences between all treatments with negative and positive control groups. Likewise, with the histopathological scoring results, the negative control was found to be significantly different from all treatments. Therefore, treatment with propolis *Trigona* spp., *Hibiscus sabdariffa*, and *Myrmeleon* sp. possibly as hepatoprotective.

Keywords: Propolis *Trigona* spp., *Curcuma xanthorrhiza*, *Hibiscus sabdariffa*, *Myrmeleon*.

ABSTRAK

Pengaruh negatif pada kesehatan akan terjadi pada penggunaan parasetamol secara berlebihan. Tujuan utama penelitian ini adalah menentukan aktivitas hepatoprotektif dari Propolis *Trigona* spp., *Hibiscus sabdariffa*, dan *Myrmeleon* sp. pada tikus akibat induksi parasetamol. Penelitian dilakukan terhadap 36 ekor tikus Sprague Dawley dengan masing-masing 6 ekor tiap kelompok. Kelompok 1 (kontrol normal), kelompok 2 (kontrol positif, temulawak 42.86 mg/kg bb), kelompok 3 (Kontrol negatif), kelompok

4 (infusa undur 2 10 mg/kg bb), kelompok 5 (propolis ekstrak 0.02 ml/kg bb), dan kelompok 6 (infusa bunga merah 0.02 ml/kg bb). Pengukuran konsentrasi aspartate aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) ditentukan secara spektrofotometri dan mikroskopik untuk histopatologi hati. Hasil penelitian menunjukkan bahwa selama tiga minggu pengobatan Propolis *Trigona spp.*, *Hibiscus sabdariffa*, dan *Myrmeleon sp.* pada tikus menunjukkan bahwa perlakuan tersebut dapat menurunkan aktivitas ALT dan AST sesuai dengan kontrol positif. Nilai aktivitas ALT ketiga bahan tersebut adalah 69.26, 51.00, 51.00, 43.67, U/I dengan nilai AST adalah 110.29, 97.33, 91.00, 91.33 U/I. Berdasarkan uji Duncan, dihasilkan perbedaan yang nyata dari semua perlakuan dengan kelompok negatif dan kontrol positif. Demikian pula dengan hasil skoring histopatologi, terhadap kontrol negatif ditemukan berbeda nyata dari semua perlakuan. Oleh karena itu, perlakuan pemberian propolis *Trigona spp.*, *Hibiscus sabdariffa*, dan *Myrmeleon sp.* mungkin sebagai hepatoprotektif.

Kata kunci: Propolis *Trigona spp.*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Hibiscus sabdariffa*, dan *Myrmeleon sp.*

1. PENDAHULUAN

Derajat kesehatan seseorang ditentukan oleh organ penting yang disebut hati (Kalra & Tuma, 2020). Faktor dalam tubuh dan lingkungan berpengaruh terhadap kondisi hati tersebut. Menurut World Health Organization (2019) pengaruh kesehatan ini ditentukan dengan adanya perkembangan teknologi dan gaya hidup yang berkembang dengan pesat. Penggunaan berbagai zat kimia baik yang ditambahkan pada makanan atau minuman (*feed additive*) maupun berupa obat-obatan serta pestisida, akan ikut memperberat kerja hati. Hal ini disebabkan hati merupakan organ yang melakukan proses detoksifikasi (Chiang, 2014). Perubahan pada semua bahan asing atau toksin menjadi bahan yang tidak membahayakan tubuh merupakan proses detoksifikasi dalam hati. Kerusakan dalam hati akan terjadi bila bahan yang berbahaya tersebut dalam jumlah yang banyak dan melebihi kemampuan hati dalam melakukan detoksifikasi (Islam et al., 2021). Contoh sumber kerusakan hati tersebut adalah hepatotoksin. Menurut Li et al. (2019) golongan senyawa yang bersifat toksik terhadap hati disebut hipotoksin. Diantara senyawa yang dapat menyebabkan adalah parasetamol (Rotundo & Pysropoulos, 2020). Keberadaan senyawa hepatotoksin ini akan merusak hati bisa dosisnya berlebihan atau

pemakaiannya berlangsung lama (Abou Seif, 2016).

Penggunaan suatu bahan asal tanaman, dan hewan secara turun temurun disebut sebagai obat tradisional (Atanasov et al., 2021). Penggunaan yang sudah berlangsung lama ini karena harga yang relatif murah, tersedia dan mudah disiapkan serta mudah digunakan. Hal tersebut memicu penelitian ilmiah tentang fungsi tanaman obat diantaranya dalam pencegahan dan pengobatan penyakit hati atau antihepatotoksik. Aktivitas antihepatotoksik bahan tersebut dapat dilakukan dengan pengujian pada hewan coba sehingga pengaruhnya dapat diketahui. Aktivitas enzim yang dapat dilihat dalam darah adalah aspartate aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT). Perubahan nilai dari kedua enzim tersebut menandakan kerusakan hati bila bernilai sebesar 10-150 kali dan 20-200 kali. Sedangkan rasio aktivitas AST/ALT dari harga normal 1.3 turun menjadi 1.0. Bila tingkat keparahan tinggi bisa mencapai 0,3-0,4 (Bergmeyer dan Bernt 1971). Kenaikkan ini disebabkan oleh adanya radikal bebas yang dapat memicu timbulnya penyakit degeneratif. Salah satu bahan yang dapat merusak hati adalah parasetamol dalam dosis berlebih yang digunakan dalam waktu yang lama (Chefirat et al., 2020).

Di Indonesia sebagai negara dengan flora dan fauna yang melimpah terdapat bahan yang berfungsi sebagai antihepatoprotektor diantaranya adalah temulawak (Syamsudin et al., 2019), undur-undur darat (Tara, 2011), propolis (Prasetyo et al., 2019), dan bunga merah (Liem & Levita, 2017). Bahan-bahan tersebut memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, kelompok terpenoid, dan asam askorbat yang berfungsi sebagai hepatoprotektor, tapi belum dibuktikan perbandingan kemampuannya secara bersamaan. Oleh karena itu, penelitian mengenai potensi hepatoprotektif ketiga bahan tersebut secara bersamaan perlu untuk dilakukan.

Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya potensi hepatoprotektif undur-undur darat, propolis, dan bunga merah dalam memperbaiki kerusakan yang terjadi adalah hati tikus yang diinduksi parasetamol, melalui penurunan aktivitas ALT dan AST serta melihat histopatologi hati.

2. METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah tikus putih jantan *Sprague-Dawley*, undur-undur darat, bunga merah kering, serbuk temulawak, ekstrak propolis *Trigona* spp., parasetamol, kloroform, kit reagen ALT dan AST (Labkit), etanol, NaCl, EDTA, xilol, parafin, pewarna Mayer's Haemotoxylin, LiCl, pereaksi-pereaksi uji fitokimia, dan eosin.

Preparasi Undur-undur Darat

Undur-undur sebanyak 10 mg, digerus dengan mortar hingga hancur, lalu ditambahkan akuades 10 ml. Penyaringan dilakukan dengan menggunakan saringan 120 mesh. Hal ini dilakukan agar memperoleh infusa yang berukuran seragam (Tara, 2011).

Preparasi Air Rebusan Bunga merah

Sebanyak 1.1 g bunga merah kering dipotong-potong, dan direbus dalam 20 mL air panas (100 °C) hingga volume menjadi 10 mL. Setelah dingin filtrat disaring dengan saringan kain (Liem & Levita, 2017).

Hewan coba dan Rancangan Percobaan

Penelitian menggunakan hewan coba ini dilakukan sesuai dengan penelitian Hasan et al. (2016) yang dimodifikasi. Kelompok hewan coba terdiri dari 6 kelompok dengan rincian sebagai berikut kontrol normal (kelompok I, tidak ada perlakuan), kontrol positif (kelompok II, pemberian temulawak dengan dosis 42.86 mg/kg BB), kontrol negatif (kelompok III, tikus diberi parasetamol tanpa pemberian bahan lain), kelompok undur-undur (kelompok IV, tikus diberi parasetamol dan diberi infusa undur-undur dengan dosis 10 mg/kg BB), kelompok propolis (kelompok V, tikus diberi parasetamol dan diberi propolis dengan dosis 0.02 ml/kg BB), kelompok bunga merah (kelompok VI, tikus diberi parasetamol dan diberi infusa (rebusan) bunga merah dengan dosis 6 ml/kg BB). Pengamatan dan pemberian air serta pakan dilakukan hingga 21 hari. Dosis parasetamol yang diberikan merupakan dosis toksik untuk tikus percobaan yaitu 500 mg/kg bb (Islam et al., 2021) sedangkan pemberian dosis untuk setiap bahan hepatoproteksif berdasarkan cara-cara atau kebiasaan umum masyarakat dalam mengkomsumsi bahan tersebut.

Pengamatan

Pengamatan fisik tikus meliputi tingkah laku, bobot badan dan keadaan fisik diamati setiap harinya. Keadaan fisik tikus terdiri dari warna mata, tekstur feses, warna feses, dan mobilitas tikus.

Pengukuran Enzim ALT dan AST

Darah dari vena ekor ditampung dengan vial steril hingga 2 mL. Setelah didiamkan darah tersebut disentrifus pada 3000 rpm selama 15 menit. Aktivitas AST dan ALT

diukur dengan metode dari International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Sebelum dilakukan pengambilan darah, tikus dipuasakan selama 24 jam (Das et al., 2019). Kadar AST dan ALT dihitung menggunakan rumus sebagai berikut : (dalam satuan U/I):

$$\text{Kadar ALT atau AST} = \Delta A / \text{menit} \times 1768$$

Keterangan : ΔA = Absorbansi Sample

Histopatologi Hati

Sesuai dengan yang dilakukan oleh Hasan et al. (2016), hati yang sudah diambil dari tikus dilakukan preparasi, dilakukan difiksasi dalam 10% formalin selama 12 jam, lalu ditanam dalam parafin yang kemudian setelah siap dilakukan pemotongan dan pewarnaan menggunakan hematoxyline eosin (HE).

Pengamatan histopatologi hati dilakukan terhadap sirosis, nekrosis, degenerasi butir,

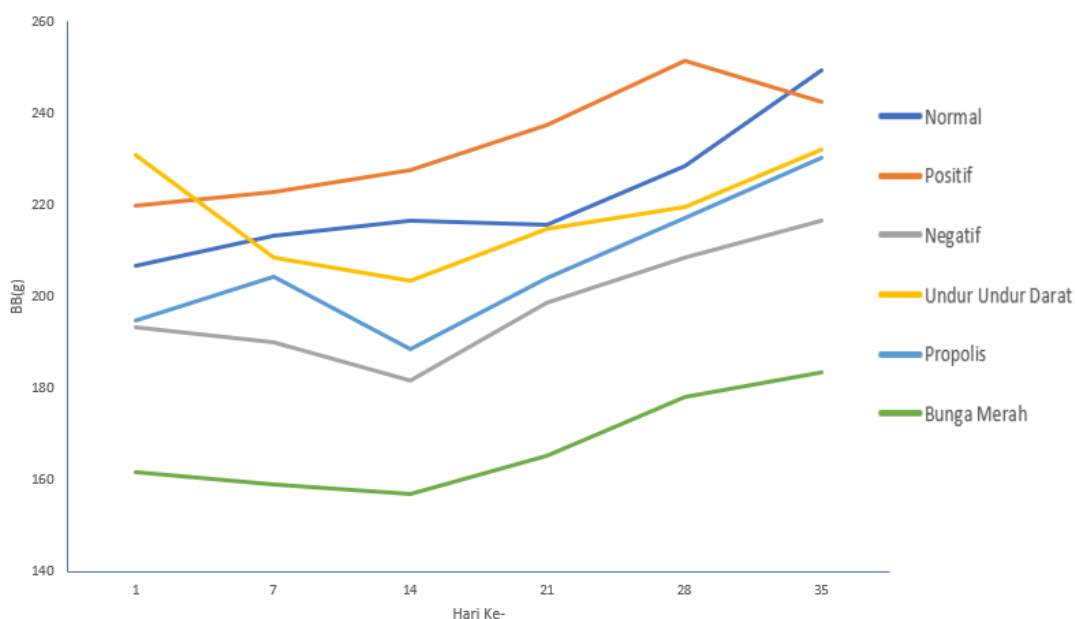
degenerasi lemak, oedema, sirosis, dan pendarahan. Kemudian skoring dilakukan untuk mengukur tingkat kerusakan mulai dari 0 (normal) hingga 4 (tingkat kerusakan 75-100% dari area pandang).

3. HASIL

Perbedaan kondisi fisik hewan coba terlihat pada saat sebelum pemberian dan setelah pemberian parasetamol. Setelah penghentian pemberian parasetamol, terjadi peningkatan BB hewan coba di semua kelompok percobaan (Tabel 1). Pada kelompok kelompok positif (pemberian suplemen temulawak) terdapat peningkatan BB mencapai 10.33%, 0.61% pada kelompok undur-undur darat, 18.28% pada kelompok propolis, 13.48% pada kelompok bunga merah, dan 20.56% pada kelompok normal (Gambar 1).

Tabel 1. Kondisi fisik hewan coba

Parameter	Keterangan		
	Normal	Parasetamol	Perlakuan
Warna Mata	Merah	Merah	Merah
Warna Feses	Hijau Tua	Hijau Pucat	Hijau Tua
Tesktur Feses	Padat	Lunak	Padat
Tingkah Laku	Normal	Normal	Normal



Gambar 1 Perkembangan bobot tikus selama perlakuan

Sifat hepatotoksik parasetamol pada tikus dilihat dari nilai aktivitas AST dan ALT serum setelah pemberian perlakuan. Selama dua minggu pemberian parasetamol, terjadi peningkatan aktivitas AST dan ALT yang disajikan pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Pemberian suplemen setelah pencekakan parasetamol dapat menurunkan aktivitas AST dan ALT. Gambar 2 dan Gambar 3 menunjukkan hasil penelitian. Dari Gambar 2 dan 3 tersebut dapat dilihat adanya penurunan yang sangat tajam setelah hari ke-

14 hingga hari ke-35. Berdasarkan uji statistik ($p < 0.05$), perbandingan nilai tengah kelompok negatif data ALT berbeda nyata dengan kelompok normal, positif, undur-undur darat, propolis, dan bunga merah (Tabel 4). Aktivitas ALT kelompok tikus normal yang tidak diberikan parasetamol memiliki aktivitas terendah, diikuti kelompok bunga merah, undur-undur darat, dan propolis. Penurunan aktivitas dapat dilihat melalui selisih aktivitas hari ke-35 dengan hari ke-14 pada Tabel 2.

Tabel 2. Aktivitas ALT selama pemberian parasetamol (U/I)

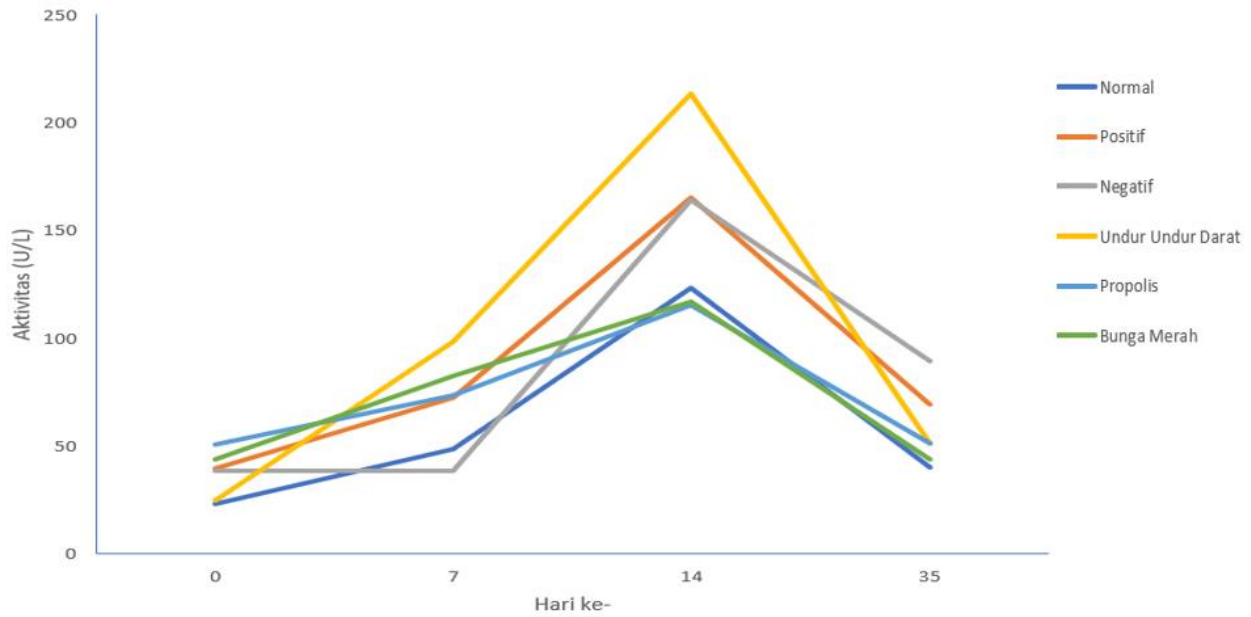
Kelompok Perlakuan	Hari ke-		
	0	7	14
Normal	23.14	48.45	123
Positif	39.72	72.17	165
Negatif	38.41	38.415	164
Undur Undur Darat	24.44	98.36	213.33
Propolis	50.40	73.33	115.5
Bunga merah	43.63	82.36	117

Tabel 3. Aktivitas AST selama pemberian parasetamol (U/I)

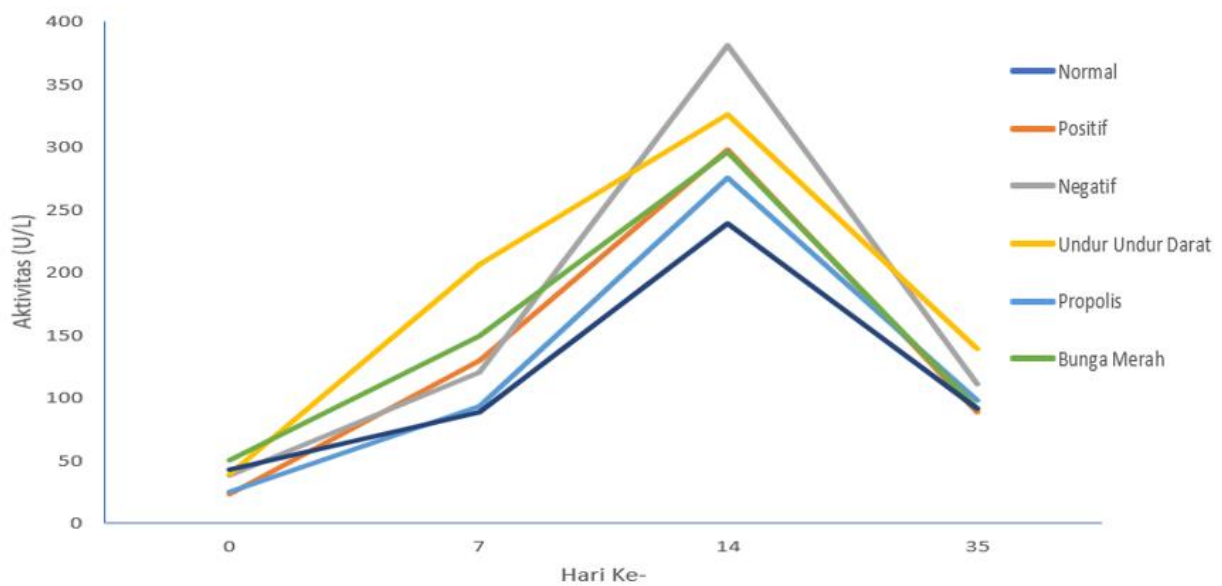
Kelompok Perlakuan	Hari ke-		
	0	7	14
Normal	22.67	128.92	298
Positif	37.9	120.25	380.67
Negatif	38.289	206.28	326
Undur Undur Darat	24.195	92.83	275
Propolis	49.555	148.41	295.5
Bunga merah	41.81	87.79	239

Tabel 5 menunjukkan aktivitas AST hari ke-35. Dari Tabel tersebut, uji nilai tengah ($P < 0.05$) kelompok negatif juga berbeda nyata dengan kelompok normal, undur-undur darat, propolis, dan bunga merah, sama dengan kelompok positif. Uji tersebut juga menunjukkan bahwa kelompok positif sama hasilnya secara statistik dengan

kelompok normal, undur-undur darat, propolis, dan bunga merah. Penurunan aktivitas AST setiap kelompok dapat dilihat melalui selisih aktivitas hari ke-35 dengan hari ke-14 pada Tabel 3. Hasil skoring dari Tabel 6 memperlihatkan kisaran nilai dari 0.00 sampai dengan 1.70.



Gambar 2 Aktivitas ALT selama perlakuan



Gambar 3 Aktivitas AST selama perlakuan

Tabel 4. Aktivitas AST selama pemberian parasetamol (U/I)

Kelompok Perlakuan	Hari ke-35	D (hari ke 14-35)
Normal	39.84 ^a	83.16
Positif	69.26 ^{ab}	94.74
Negatif	89.50 ^b	74.50
Undur Undur Darat	51.00 ^a	162.33
Propolis	51.00 ^a	64.50
Bunga merah	43.67 ^a	73.33

Keterangan : perbedaan yang nyata dinyatakan dengan huruf yang berlainan ($p < 0.05$)

Tabel 5. Aktivitas ALT selama pemberian parasetamol (U/I)

Kelompok Perlakuan	Hari ke-35	D (hari ke 14-35)
Normal	88.46 ^a	209.54
Positif	110.29 ^{ab}	270.38
Negatif	138.23 ^b	187.77
Undur Undur Darat	97.33 ^a	177.67
Propolis	91.00 ^a	204.50
Bunga merah	91.33 ^a	147.67

Keterangan : perbedaan yang nyata dinyatakan dengan huruf yang berlainan ($p < 0.05$)

Tabel 6. Hasil skoring histopatologi hati

Kelompok Perlakuan	Skoring
Normal	0.30 ^a
Positif	0.50 ^a
Negatif	1.70 ^c
Undur Undur Darat	0.70 ^a
Propolis	1.20 ^b
Bunga merah	0.70 ^a

Keterangan : perbedaan yang nyata dinyatakan dengan huruf yang berlainan ($p < 0.05$)

Pada Gambar 4a terlihat jaringan hati normal yang ditandai dengan adanya sel-sel hepatosit yang tersusun radial dari vena sentral, inti hepatosit yang terlihat jelas, adanya sitoplasma di dalam membran sel. Kondisi yang sama juga terlihat pada Gambar 4b, yaitu kelompok positif. Kondisi hepatosit yang cukup baik pada kelompok positif karena pengaruh pemberian temulawak. Senyawa antioksidan pada temulawak ini diduga dapat memperbaiki sel-sel hati dengan relatif cepat. Gambar 4c menunjukkan gambaran histopatologi hati yang diinduksi oleh parasetamol. Pengaruh pemberian bunga merah, undur-undur dan propolis ditunjukkan dalam Gambar 4 d, e dan f.

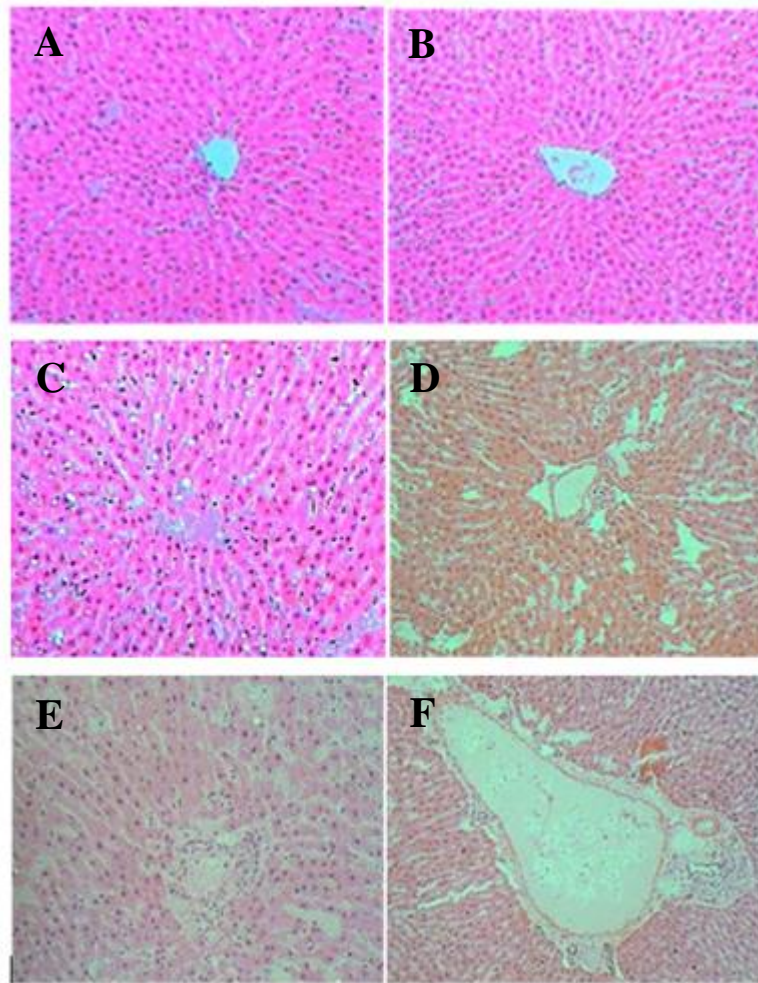
4. PEMBAHASAN

Pemberian parasetamol berdampak pada feses menjadi lebih berbau, lunak dan warnanya pucat. Perubahan kondisi tikus tersebut diduga karena melemahnya fungsi hati akibat dosis toksik parasetamol sehingga mempengaruhi homeostasis tubuh yang kemudian berdampak pada kondisi fisik hewan tersebut (McCrae et

al., 2018). Kondisi ini mulai membaik seperti keadaan normal setelah diberikannya bahan hepatoprotektor.

Menurut Chefirat et al. (2020), parasetamol menimbulkan toksisitas dengan berbagai macam gejala seperti sakit perut, anoreksia, mual-mual, dan muntah yang terjadi dalam 24 jam pertama, dan akan berkelanjutan hingga tujuh hari atau lebih. Menurut Lillehoj et al. (2018), gejala tersebut menyebabkan turunnya nafsu makan dan dapat mengurangi bobot badan.

Pemberian temulawak selama penelitian ternyata dapat menaikkan bobot badan dan berpengaruh terhadap nafsu makan tikus. Sesuai dengan penelitian Rahmat et al. (2021) bahwa temulawak dapat digunakan sebagai obat untuk mengatasi gangguan saluran pencernaan, diare, gangguan aliran getah empedu, kurang nafsu makan, mencegah perlemakan sel hati dan menghindari terjadinya radang lambung. Sedangkan komponen lainnya berfungsi memperbaiki mikroflora usus sehingga lebih optimal proses pencernaannya (Zam, 2018).



Gambar 4. Jaringan hati (a) kelompok normal, (b) kelompok positif, (c) kelompok negatif, (d) kelompok undur-undur darat, (e) kelompok propolis, (f) kelompok bunga merah (VS: vena sentral, anak panah: nekrosis, panah bulat: butir lemak) (Pewarnaan HE, perbesaran obyektif 10x).

Peningkatan bobot badan tikus kelompok undur-undur darat setelah penghentian parasetamol diduga karena adanya perbaikan dalam sistem pencernaan (Tara, 2011). Hal ini telah diyakini juga oleh Sharma (2018) bahwa undur-undur berperan dalam kesehatan. Chounta et al. (2005) menyebutkan klorpropamida turunan sulfonilurea pada undur-undur darat memiliki potensi sebagai obat kolestasis, yaitu berkurang atau terhentinya aliran empedu. Pada penelitian Harwoko et al. (2021) menyebutkan bahwa undur-undur ini berperan sebagai obat antiglikemik. Peningkatan bobot badan tikus juga terjadi pada kelompok propolis. Propolis yang selain memiliki

potensi sebagai hepatoprotektif (Sahlan et al., 2021), juga berfungsi sebagai faktor pertumbuhan yang meningkatkan proses pencernaan dan penyerapan makanan (Braakhuis, 2019). Hal ini akan memperlancar metabolisme tubuh yang mengakibatkan kenaikan BB hewan tersebut. Hal yang hampir sama terjadi pada kelompok bunga merah. Tanaman ini mengandung *hubiscin* yang melancarkan peredaran darah, meningkatkan kerja usus dan mencegah tekanan darah tinggi (Jalalyazdi et al., 2019), sehingga meningkatkan bobot badan hewan coba.

Selama minggu pertama pemberian parasetamol, peningkatan aktivitas ALT

belum terlalu besar. Peningkatan yang sangat tajam baru terjadi pada minggu kedua. Hasil tersebut memperlihatkan kerusakan sel-sel hati yang cukup parah oleh parasetamol (Rotundo & Pysopoulos, 2020).

Muruges et al. (2005) menyatakan bahwa parasetamol yang bila dikonsumsi secara berlebihan, dapat menstimulir sistem sitokrom P450 dan memicu radikal bebas, sehingga *n-asetil-p-benzokuinonimin* akan terbentuk. Reaksi yang berkelanjutan akan menyebabkan nekrosis (Muruges et al., 2005). Hal ini didukung pula oleh penelitian Wang et al. (2021).

Aktivitas AST dan ALT kelompok normal sebesar 39.84 U/l dan 88.46 U/l bila dibandingkan dengan (Farooq et al., 2022) yang melaporkan bahwa kadar ALT dan AST pada tikus tanpa perlakuan atau normal adalah sebesar 73 U/l dan 46 U/l, diperoleh aktivitas AST berada di atas normal. Menurut Kvetnansky et al. (2013) peningkatan aktivitas saraf simpatik perifer akan memacu stress dan meningkatkan tingginya AST dan ALT. Faktor lain yang ikut mempengaruhi adalah keragaman analisis ALT dan AST. Pengaruh ini dapat disebabkan oleh hemolisis, makroenzim dan keadaan fisiologis tikus yang berbeda-beda. Mekanisme biokimia, kimia dan fisik dapat juga memacu terjadinya hemolisis (Marques-Garcia, 2020).

Data pada kedua Tabel tersebut menunjukkan bahwa suplemen temulawak, undur-undur darat, propolis, dan bunga merah dapat menurunkan aktivitas ALT dan AST menjadi kondisi normal. Penurunan aktivitas oleh temulawak diduga karena kandungan senyawa antioksidan pada temulawak. Senyawa ini akan bereaksi dengan NAPQI (radikal bebas hasil biotransformasi parasetamol di hati) sehingga mengurangi jumlah radikal bebas NAPQI yang mengakibatkan perbaikan regenerasi sel-sel hati. Menurut Masfufatun et al. (2021) kandungan senyawa antioksidan dari

temulawak merupakan komponen menjadikan temulawak mampu sebagai hepatoprotektor.

Kelompok tikus yang diberi undur-undur darat nilai aktivitas ALT dan AST mendekati kondisi normal. Kandungan sulfonilurea pada undur-undur darat atau klorpropamida yang merupakan kelompok sulfonilurea dapat memperbaiki kerusakan sel-sel hati dan meningkatkan regenerasi sel-sel hati. Menurut penelitian Chounta et al. (2005) dan (Garzel et al., 2019) klorpropamida memiliki potensi sebagai obat kolestasis dan hepatoprotektor.

Menurunnya nilai ALT dan AST pada perlakuan propolis menunjukkan bahwa propolis berperan dalam menurunkan nilai tersebut. Kemungkinan kandungan senyawa flavonoid dalam propolis ternyata dapat menurunkan aktivitas ALT dan AST (Braakhuis, 2019). Selain flavonoid, tanin dalam ekstrak propolis juga diduga dapat memperbaiki sel-sel hati melalui kemampuannya dalam mengeliminasi radikal bebas (Sahlan et al., 2021). Menurut Yan et al. (2020) bahwa tanin pada teh telah terbukti mampu menghambat proses mutasi, menginduksi enzim yang bersifat antioksidan, dan membersihkan radikal bebas.

Suplemen air rebusan bunga merah yang diujikan juga dapat menurunkan aktivitas ALT dan AST ke. Seperti dengan propolis, senyawa flavonoid dalam bunga merah juga memiliki pengaruh yang sama dengan propolis dalam menurunkan aktivitas ALT dan AST ke kondisi normal. Kandungan asam lemak yang merupakan kandungan paling tinggi dalam bunga merah diduga meningkatkan perbaikan komposisi membran sel-sel hati sehingga proses nekrosis dapat ditekan. Akibatnya, kandungan ALT dan AST di dalam darah menurun.

Kerusakan sel hati yang mengalami nekrosis, degenerasi butir lemak dan banyak protein fibrin merupakan kondisi pada kelompok negative. Menurut (McGill et al., 2012) pemberian asetaminofen pada tikus

dapat menimbulkan nekrosis. Dengan adanya penurunan fungsi lipolitik hati karena adanya senyawa toksik dapat mengakibatkan degenerasi butir lemak.

Histopatologi kelompok undur-undur darat setelah pemberian parasetamol menunjukkan bahwa susunan sel hepatosit dari vena sentral masih terlihat sedikit acak-acakan dengan banyaknya perenggangan diantara selhepatosit dan banyaknya ruang-ruang yang berisi sitoplasma diantara sel hepatosit. Walaupun demikian, sudah terlihat perbaikan dibandingkan dengan kelompok negatif, yaitu sudah tidak adanya terlihat degenerasi butir-butir lemak seperti kelompok negatif. Pembentukan pembuluh arteri juga terlihat pada kelompok undur-undur darat (Gambar 4d). Hal ini diduga untuk meningkatkan ketersediaan energi untuk fungsi hati yang makin menurun karena pemberian parasetamol.

Pengaruh pemberian propolis setelah parasetamol terhadap sel hepatosit dapat dilihat pada Gambar 4e. Pada Gambar tersebut masih terdapat degenerasi butir-butir lemak dan nekrosis, namun sel hepatosit sudah terlihat radial dari vena sentral. Hal ini berarti propolis belum dapat mengembalikan secara sempurna fungsi lipolitik hati dan regenerasi hati. Pengaruh berbeda terlihat pada kelompok bunga merah (Gambar 4f). Pada Gambar 4f terlihat pembesaran vena yang cukup luas dan tidak wajar. Hal ini diduga sebagai bentuk respon dalam meningkatkan kinerja dan fungsi hati setelah pemberian air rebusan bunga merah. Selain itu juga terlihat pembentukan pembuluh arteri seperti kelompok undur-undur darat, sedangkan butir-butir lemak sudah tidak terlihat. Hal ini sesuai dengan Al-Kennany & Al-Khafaf (2010) yang menyebutkan ekstrak air bunga merah dapat menurunkan kadar lipid pada tikus dan kelinci.

Berdasarkan uji nilai tengah ($p < 0.05$) hasil skoring histopatologi untuk semua

kelompok menunjukkan bahwa kelompok normal tidak berbeda nyata dengan positif, undur-undur darat dan bunga merah, tapi berbeda nyata dengan kelompok propolis dan negatif (Tabel 5), sedangkan kelompok propolis juga berbeda nyata dengan kelompok negatif. Hasil ini mendukung data uji nilai tengah aktivitas ALT dan AST percobaan (Tabel 3 dan Tabel 4). Aktivitas ALT dan AST kelompok negatif berbeda nyata dengan kelima kelompok lainnya (normal, positif, undur-undur darat, propolis, dan bunga merah).

Berdasarkan metode skoring nilai antara 0 hingga 1.20 masih diatas nilai control normal maupun kontrol positif namun masih lebih kecil dibandingkan dengan kontrol negatif yang bernilai 1.70. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh perlakuan sudah memberikan perbaikan terhadap kerusakan hati akibat pemberian parasetamol. Nilai terbaik dari perbaikan jaringan hati diperoleh oleh pemberian bunga merah dengan nilai 0.70 sama dengan kontrol normal maupun kontrol positif (temulawak).

Pemberian temulawak, undur-undur darat, propolis, dan bunga merah selama tiga minggu pengonsumsi dapat menurunkan aktivitas AST dan ALT. Aktivitas ALT dan AST keempat bahan tersebut masing-masing adalah 69.26, 110.29, 51.00, 97.33, 51.00, 91.00, 43.67, 91.33 U/I. Berdasarkan hasil analisis statistik menggunakan uji Duncan ($p < 0.05$), aktivitas tersebut sama dengan kelompok normal dan dengan kelompok negative berbeda nyata. Hasil skoring histopatologi juga menunjukkan kelompok negatif berbeda nyata dengan ke-5 kelompok lainnya. Nilai terbaik dari perbaikan jaringan hati diperoleh oleh pemberian bunga merah dengan nilai 0.70 atau sama dengan kontrol normal maupun kontrol positif (temulawak). Dengan demikian, perlakuan propolis, undur-undur dan bunga merah berpotensi sebagai

hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan FMIPA yang telah memberikan kesempatan penulis dalam melakukan penelitian. Demikian juga kepada Dekan SKHB yang telah membantu dan memberikan fasilitas untuk menyelesaikan penelitian yang dituangkan dalam artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abou Seif, H. S. (2016). Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal plants. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(2), 134–146. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbas.2016.03.004>
- Al-Kennany, E. R., & Al-Khafaf, A. I. (2010). Effect of rosella extract on development of fatty streaks lesions in female rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 24(2), 81–85. <https://doi.org/10.33899/ijvs.2010.5606>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braidy, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D'Onofrio, G., Bodkin, M., ... Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Braakhuis, A. (2019). Evidence on the health benefits of supplemental propolis. *Nutrients*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112705>
- Chefirat, B., Zergui, A., Rahmani, C., Belmessabih, M. N., & Rezk-kallah, H. (2020). Acute paracetamol poisonings received at the Oran University Hospital. *Toxicology Reports*, 7(September), 1172–1177. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.025>
- Chiang, J. (2014). Liver Physiology: MetaboLism and Detoxification. In *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms* (Issue December). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.04202-7>
- Chounta, A., Zouridakis, S., Ellinas, C., Tsiodras, S., Zoumpouli, C., Kopanakis, S., & Giamarellou, H. (2005). Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. *Journal of Hepatology*, 42(6), 944–946. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.02.011>
- Das, D. C., Alam, S., Noor-E-Alam, S. M., Kamal, M., Mollah, F. H., & Mamun-Al-Mahtab, . (2019). Correlation of serum aspartate aminotransferase level to platelet count ratio index with non-alcoholic fatty liver disease activity score. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*, 12(3), 142–145. <https://doi.org/10.3329/bsmmuj.v12i3.43327>
- Farooq, A., Iqbal, A., Rana, N. F., Fatima, M., Maryam, T., Batool, F., Rehman, Z., Mena, F., Azhar, S., Nawaz, A., Amin, F., Mohammedsaleh, Z. M., & Alrdahe, S. S. (2022). A Novel Sprague-Dawley Rat Model Presents Improved NASH/NAFLD Symptoms with PEG Coated Vitexin Liposomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6). <https://doi.org/10.3390/ijms23063131>
- Garzel, B., Zhang, L., Huang, S.-M., & Wang, H. (2019). A Change in Bile Flow: Looking Beyond Transporter Inhibition in the Development of Drug-induced Cholestasis. *Current Drug Metabolism*, 20(8), 621–632. <https://doi.org/10.2174/1389200220666190709170256>

- Harwoko, H., Aryani, R. P., & Novita, S. (2021). Efek Hipoglikemik Larva Undur-Undur Darat (*Myrmeleon frontalis*) dari Tes Toleransi Glukosa Oral. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 25(2), 63–65. <https://doi.org/10.20956/mff.v25i2.13766>
- Hasan, A. E. Z., Mangunwidjaja, D., Sunarti, T. C., Suparno, O., & Setiyono, A. (2016). Antibreast cancer activity of nanopropolis Indonesia on induced mammary gland tumor by dmba in virgin sprague-dawley rats. *Biotropia*, 23(1), 35–41. <https://doi.org/10.11598/btb.2016.23.1.473>
- Islam, M. T., Quispe, C., Islam, M. A., Ali, E. S., Saha, S., Asha, U. H., Mondal, M., Razis, A. F. A., Sunusi, U., Kamal, R. M., Kumar, M., & Sharifi-Rad, J. (2021). Effects of nerol on paracetamol-induced liver damage in Wistar albino rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111732. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111732>
- Jalalyazdi, M., Ramezani, J., Izadi-Moud, A., Madani-Sani, F., Shahlaei, S., & Ghiasi, S. (2019). Effect of hibiscus sabdariffa on blood pressure in patients with stage 1 hypertension. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 10(3), 107–111. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_402_18
- Kalra, A., & Tuma, F. (2020). Physiology, Liver - StatPearls - NCBI Bookshelf. In *Ulster Medical Journal*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>
- Kvetnansky, R., Lu, X., & Ziegler, M. G. (2013). Stress-triggered changes in peripheral catecholaminergic systems. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 68, 359–397. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411512-5.00017-8>
- Li, F., Dong, Y.-Z., Zhang, D., Zhang, X.-M., Lin, Z.-J., & Zhang, B. (2019). Molecular mechanisms involved in drug-induced liver injury caused by urate-lowering Chinese herbs: A network pharmacology study and biology experiments. *PLOS ONE*, 14(5), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216948>
- Liem, S., & Levita, J. (2017). Review Hepatoprotektor rosella (Hibiscus sabdariffa): Aktivitas, Mekanisme Aksi dan Toksisitas: Review of Hepatoprotector of rosella (Hibiscus sabdariffa): Activity, Mechanism of Action and Toxicity. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 3(2), 103–117. <https://doi.org/10.22487/j24428744>
- Lillehoj, H., Liu, Y., Calsamiglia, S., Fernandez-Miyakawa, M. E., Chi, F., Cravens, R. L., Oh, S., & Gay, C. G. (2018). Phytochemicals as antibiotic alternatives to promote growth and enhance host health. *Veterinary Research*, 49(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0562-6>
- Marques-Garcia, F. (2020). Methods for hemolysis interference study in laboratory medicine - a critical review. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 31(1), 85–97.
- Masfufatun, M., Sari, M., & Jamilah, A. (2021). The Antioxidant and Hepatoprotective Potential of Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) Ethanol Extract in Paracetamol-induced Rats. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3795716>
- McCrae, J. C., Morrison, E. E., MacIntyre, I. M., Dear, J. W., & Webb, D. J. (2018). Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(10), 2218–2230. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>

- McGill, M. R., C. David Williams, , Yuchao Xie, Anup Ramachandran, and H., & Jaeschke. (2012). Acetaminophen-induced Liver Injury in Rats and Mice: Comparison of Protein Adducts, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative Stress in the Mechanism of Toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 264(3), 387–3. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.08.015>. Acetaminophen-induced
- Muruges, K. S., Yeligar, V. C., Maiti, B. C., & Maity, T. K. (2005). Hepato Protective and Antioxidant Role of Berberis tinctoria Lesch Leaves on Paracetamol Induced Hepatic Damage in Rats. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 4(1), 64–69.
- Prasetyo, D. H., Sarsono, S., Nurwati, I., Putranto, P. A., Martini, M., & Prasetyo, N. A. (2019). Hepatoprotective and Antifibrotic Effects of Indonesian Propolis. *Majalah Kedokteran Bandung*, 51(3), 134–140. <https://doi.org/10.15395/mkb.v51n3.1768>
- Rahmat, E., Lee, J., & Kang, Y. (2021). Phytochemistry , Biotechnology , and Pharmacological Activities. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 15. <https://doi.org/10.1155/2021/9960813>
- Rotundo, L., & Pysopoulos, N. (2020). Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World Journal of Hepatology*, 12(4), 125–136. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i4.125>
- Sahlan, M., Rizka Alia Hapsari, N., Diah Pratami, K., Cahya Khayrani, A., Lischer, K., Alhazmi, A., Mohammedsaleh, Z. M., Shater, A. F., Saleh, F. M., Alsanie, W. F., Sayed, S., & Gaber, A. (2021). Potential hepatoprotective effects of flavonoids contained in propolis from South Sulawesi against chemotherapy agents. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(10), 5461–5468. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.022>
- Sharma, N. (2018). a Review on Chemical Components and Therapeutic Uses of Ant Lion (Myrmelon Sp). *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2(6), 80–82. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v2i6.rw2>
- Syamsudin, R. A. M. R., Perdana, F., & Mutiaz, F. S. (2019). Tanaman Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) Sebagai Obat Tradisional. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(1), 51. <https://doi.org/10.52434/jfb.v10i1.648>
- Tara, A. Y. (2011). *Ekstrak Air Undur-Undur (Myrmelon sp .) sebagai Hepatoprotektor Tikus Jantan (Sprague-Dawley) yang Diinduksi Parasetamol*. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor.
- Wang, K., Tan, W., Liu, X., Deng, L., Huang, L., Wang, X., & Gao, X. (2021). New insight and potential therapy for NAFLD: CYP2E1 and flavonoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111326. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111326>
- World Health Organization. (2019). Health , environment and climate change. *Who*, 19(December 2018), 1–20.
- Yan, Z., Zhong, Y., Duan, Y., Chen, Q., & Li, F. (2020). Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Animal Nutrition*, 6(2), 115–123. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aninu.2020.01.001>
- Zam, W. (2018). Gut Microbiota as a Prospective Therapeutic Target for Curcumin: A Review of Mutual Influence. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2018(Figure 1). <https://doi.org/10.1155/2018/1367984>