



Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,

**Meutia  
Maulina**

# Pengaruh Pemberian *Xanthone* Terhadap Gambaranhistopatologi Sel Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantanya yang Diinduksikarbon Tetraklorida (CCl<sub>4</sub>)

*Meutia Maulina*<sup>1</sup>

## PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi, sehingga pemaparan berbagai bahan toksik akan memperparah kerusakan hepar (Underwood, 2000). Kerusakan hepar dapat disebabkan oleh peradangan yang sebagian besar merupakan akibat infeksi virus, paparan alkohol, keracunan obat-obatan atau bahan kimia(Yenny dkk., 2010).

Penelitian terakhir di Amerika Serikat mencatat insidensi pertahun penyakit hepar kronik yang baru didiagnosis adalah 72,3 per 100.000 penduduk. Sebagian besar penderita(57%) mengidap hepatitis C, diikuti oleh penyakit hepar akibat alkohol (24%), steatosis nonalkoholik (9%) dan hepatitis B (4%). Steatosis nonalkoholikditemukan pada 24% populasi dewasa di Amerika Serikat dan diperkirakan menjadi penyebab 70% kasus hepatitis kronis(Crawford, 2009).

Penyakit hepar menyebabkan 44.000 kematian pertahun di Amerika Serikat, yaitu 1,9% dari semua kematian, sehingga menempatkannya sebagai penyebab kematian tersering setelah diabetes mellitus (Crawford, 2009). Penyakit hepatitis B dan C serta steatosis juga sering berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler

<sup>1</sup> Dosen Histologi Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Malikussaleh, Email: dr.meuthya24@gmail.com

dengan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi di Asia dan Afrika (Hall and Wild, 2003). Tingginya prevalensi, morbiditas dan mortalitas karsinoma hepatoseluler, mengakibatkan penyakit ini menjadi masalah kesehatan yang serius di seluruh dunia, termasuk di Indonesia(Yenny dkk., 2010).

Penyakit hepar secara umum didasari oleh mekanisme biokimiawi seluler berupa akumulasi radikal bebas (Kumar *et al.*, 2009).Radikal bebas mendasari reaksi selluler pada stres oksidatif sehingga berperan penting dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasukpenyakit dan gangguan fungsi hepar (Young and Woodside, 2001; Miller *et al.*, 2000).

Pada penelitian ini, sebagai model penyakit hepar digunakan zat kimia yang bersifat oksidan dan dapat menyebabkan kerusakan pada hepar hewan coba yaitu karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) (Lutz *et al.*, 2003; Pandit *et al.*, 2004).Efek toksitas CCl<sub>4</sub> paling sering terlihat pada jaringan hepar (Lesage, 1999)dengan onset yang cepat (Yasuda *et al.*, 2000). Pada pemeriksaan histopatologi, toksitas CCl<sub>4</sub> pada jaringantampak berupa degenerasi sel, penimbunan lemak (steatosis) dan nekrosis yang dapat merusak struktur sel(Jason *et al.*, 1992; Yasuda *et al.*, 2000).

Studi eksperimental dan epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi biji-bijian, buah-buahan dan sayuran berkaitan dengan penurunan kejadian penyakit akibat radikal bebas.Makanan ini mengandung berbagai fitonutrien, termasuk antioksidan(Miller *et al.*, 2000).Manggis (*Garcinia mangostana L.*) merupakan salah satu buah yang kaya berbagai sumber senyawa metabolit sekunder berupa komponen fenol, seperti *xanthone*, benzofenon, flavanoid (Purwaningsih dan Ersam, 2007), tanin dan antosianin, namun hanya *xanthone* yang sering diinvestigasi (Adiputro dkk., 2013).

Sejumlah peneliti menyatakan bahwa *xanthone* dapat digunakan sebagai obat, yaitu sebagai antikanker (Moongkarndi *et al.*, 2004; Johnson *et al.*, 2012), antiinflamasi (Chonmawang *et al.*, 2007; Udani *et al.*, 2009; Adiputro dkk., 2013), anti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Dharmaratne and Wanigasekera, 1996), antibakteri (Suksamrarn *et al.*, 2003; Linuma and Tosa, 1996), antivirus dan jamur (Yoshikawa and Harada, 1994; Morita and Nagashima, 1993).

*Xanthone* telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Sifat antioksidan *xanthone* melebihi vitamin E dan vitamin C



Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,

**Meutia Maulina**

(Iswari, 2011; Mardiana, 2011). *Xanthone* juga merupakan senyawa polifenol (Moongkarndi *et al.*, 2004) yang memiliki hubungan dekat dengan flavanoid (Iswari, 2011), sehingga diduga *xanthone* memiliki aktivitas yang sama dengan flavanoid sebagai antioksidan pemecah rantai fase lipid dalam mencegah kerusakan hepar akibat radikal bebas, termasuk CCl<sub>4</sub>.

Tujuan penelitian ini ingin membuktikan bahwa *xanthone* berpengaruh terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang diinduksiCCl<sub>4</sub>. Rentang dosis *xanthone* yang diberikan adalah 35, 70 dan 140 mg/KgBB/hari (Adiputro dkk., 2013). Indikator untuk menilai pengaruh *xanthone* tersebut adalah dengan pemeriksaan histopatologi hepar, berupa gambaran steatosissel hepar.

## METODE

### Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei sampai Juni 2013. Tempat penelitian meliputi Unit Hewan Coba Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

### Hewan Percobaan

Penelitian ini menggunakan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan strain Wistar berusia 3 bulan dengan berat badan  $200\pm10$  gram sebanyak 25 ekor. Hewan coba diperoleh dari Unit Hewan Coba Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. semua hewan coba diaklimatisasi selama 1 minggu sebelum dilakukan percobaan untuk proses adaptasi dengan lingkungan. Hewan coba diberikan pakan standar dari PT. Japfa Comfeed dan minum dari air kemasan selama proses aklimatisasi dan penelitian berlangsung.

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: alat suntik 1 cc, 3 cc dan 5 cc, jarum khusus ujung bundar (sonde), alat penimbang berat badan tikus, neraca analitik untuk bahan uji, gunting, pinset chirurgis, kandang tikus beserta alat untuk pemeliharaannya, dan alat-alat laboratorium untuk pemeriksaan histopatologi hepar.

Penelitian ini menggunakan *xanthone* yang telah diisolasi sebagai bahan yang diuji. Bahan uji *xanthone* diperoleh dari Sigma-Aldrich (kode produksi X600) yang memiliki kandungan *xanthone* sebesar 97%. Penelitian ini juga menggunakan CCl<sub>4</sub> bentuk cair sebagai penginduksi kerusakan sel hepar, *olive oil*, CMC-Na 0,25% dan *reagen* yang akan digunakan untuk pemeriksaan histopatologi hepar, berupa: formalin 10%, alkohol 95%, alkohol 100%, *xylol*, paraffin, larutan *hematoxylin*, larutan amonia, larutan *eosin*, larutan *egg albumin*.

JS-LPPM  
V7,N2  
197-214

### Prosedur Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan *the post test only control group design*. Sebanyak 25 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, tiap kelompok berisi 5 ekor tikus. Kelompok I sebagai kelompok kontrol negatif (K1) dan kelompok II sebagai kelompok kontrol positif (K2) diberikan CMC-Na 0,25% 0,01 ml/gBB secara sonde intragastrik, dosis tunggal setiap hari selama 21 hari. Kelompok III, IV dan V sebagai kelompok perlakuan 1,2 dan 3 (P1, P2 dan P3), diberikan *xanthone* dengan dosis berturut-turut 35, 70 dan 140 mg/KgBB secara sonde intragastrik yang dilarutkan dalam CMC-Na 0,25% 0,01 ml/gBB, dosis tunggal setiap hari selama 21 hari. Empat jam setelah pemberian CMC-Na 0,25% pada hari ke 10, 14, 17 dan 21, kelompok K1 diberi *olive oil* dosis 1 ml/kgBB secara injeksi subkutan untuk meminimalkan bias hasil penelitian, sedangkan kelompok K2, P1, P2 dan P3 diinduksi kerusakan heparnya dengan CCl<sub>4</sub> dosis 1 ml/kgBB secara injeksi subkutan yang dilarutkan dengan *olive oil*. Pada hari ke 22, yaitu 24 jam setelah pemberian *olive oil* dan CCl<sub>4</sub> yang terakhir, tikus di *euthanasia* dengan metode dekapitasi, kemudian dilakukan pengambilan hepar untuk pemeriksaan histopatologi berupa steatosissel hepar.

Pengamatan preparat histologi memakai mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali. Pengamatan dilakukan pada 2 lobulus, di mana setiap lobulus diamati sebanyak 4 lapangan pandang (Dewi, 2005). Penentuan sel yang mengalami steatosis dilihat dari adanya pembentukan vakuola berisi butiran lemak dalam sitoplasma sel, baik lemak mikrovesikuler maupun makrovesikuler (Kumar *et al.*, 2009; Kemp *et al.*, 2008). Steatosis mikrovesikuler ditandai dengan



Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,  
**Meutia Maulina**

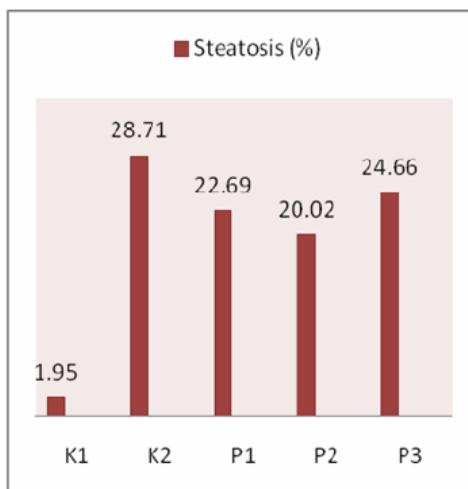
adanya vakuola-vakuola kecil dalam sitoplasma yang tidak mendesak inti sel, sedangkan steatosis makrovesikuler ditandai dengan adanya vakuola besar dalam sitoplasma yang mendesak inti sel ke arah perifer (Moslen, 2001). Data hasil pengamatan steatosis dan nekrosis sel hepar melalui sajian histologi disajikan dalam bentuk persentase.

### Analisis Data

Data yang diperoleh dari pengamatan histopatologi hepar berupa persentase steatosis sel hepar akan di analisis dengan anova, jika ditemukan adanya efek yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji *least significant differences* (LSD) dengan *level of significant* ( $\alpha$ ) sebesar 5% (0,05).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histopatologi menunjukkan bahwa persentase steatosis sel hepar paling rendah didapatkan pada kelompok K1 sebagai kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi kerusakan heparnya dengan CCl<sub>4</sub>, dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K2) dan semua kelompok perlakuan. Pengamatan histopatologi juga menunjukkan bahwa persentase steatosis sel hepar semua kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K2) dan di antara semua kelompok perlakuan, kelompok perlakuan 2 (P2) mempunyai persentase steatosis sel hepar yang paling rendah.



Gambar 1. Diagram Batang Rerata Persentase Steatosis Sel Hepar

Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian CCl<sub>4</sub> mampu menyebabkan terjadinya steatosis pada sel hepar. Toksisitas CCl<sub>4</sub> pada hepar mengakibatkan akumulasi lipid yang cepat pada sel hepar sebelum munculnya nekrosis (Moslen, 2001).

Mekanisme steatosis sel hepar akibat CCl<sub>4</sub> melibatkan pembentukan radikal bebas (Botham and Mayes, 2006; Moslen, 2001) dan penurunan enzim antioksidan (Lesage, 1999) seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, glutathione peroksidase (GPx), glutathione reduktase (GSH) dan glutathione-S-transferase (Khalaf *et al.*, 2009; Rasool *et al.*, 2012).

Metabolit CCl<sub>4</sub> berupa radikal bebas reaktif dapat menghambat β-oksidasi asam lemak, menurunkan sekresi lipid selluler dan mengganggu aktivitas apparatus golgi sehingga mengakibatkan penghambatan sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) dan terganggunya mekanisme kopling trigliserida dengan molekul pembawa lipoprotein yang tepat. Penekanan terhadap aktivitas trigliserida lisosomal lipase dapat mengakibatkan akumulasi trigliserida pada sel-sel hepar tikus. Penimbunan lipid pada sel-sel hepar seiring dengan adanya gangguan fungsi membran plasma yang mengikat enzim akibat induksi CCl<sub>4</sub> (Khalaf *et al.*, 2009).

Efek toksik CCl<sub>4</sub> pada hepar disebabkan oleh konversinya menjadi radikal CCl<sub>3</sub>• dan CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>• yang sangat reaktif oleh sitokrom P450 di hepar. Radikal-radikal ini mengakibatkan auto-oksidasi PUFA yang berada pada fosfolipid membran sehingga mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid, yaitu terbentuknya dekomposisi oksidatif lemak dan peroksidasi-peroksidasi organik setelah bereaksi dengan oksigen. Reaksi ini bersifat autokatalitik, sehingga dekomposisi lemak dapat menyebabkan kerusakan yang cepat pada struktur dan fungsi sel (Kumar *et al.*, 2009).

Steatosissel hepar akibat CCl<sub>4</sub> dimulai dengan adanya gangguan pada mitokondria sehingga mengakibatkan penurunan kalsium pada mitokondria dan retikulum endoplasma (RE), namun sebaliknya terjadi peningkatan kalsium di dalam sitosol (Khalaf *et al.*, 2009). Peningkatan konsentrasi kalsium sitosol ini mengakibatkan aktivasi sejumlah enzim katabolik, salah satunya enzim adenosin tripospatase (ATP-ase) (Khalaf *et al.*, 2009; Kumar *et al.*, 2009). Aktivasi enzim ATP-ase menyebabkan penurunan sintesis ATP sehingga mengakibatkan gangguan pada sintesis

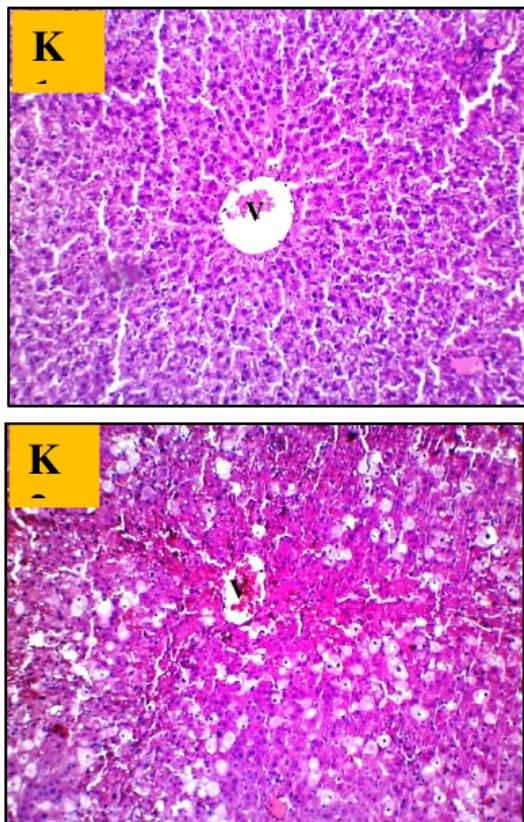


Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,

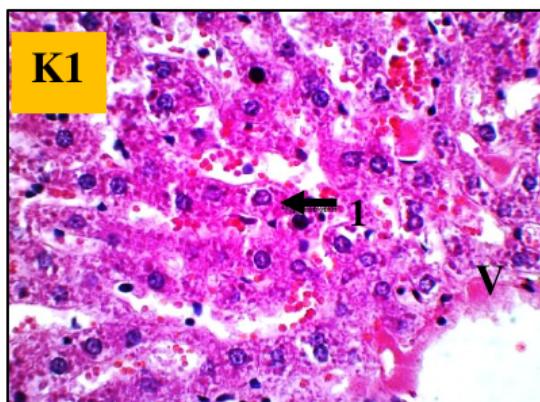
**Meutia  
Maulina**

protein. Gangguan pada sintesis protein akan menghambat sintesis satuan protein dari lipoprotein dan penekanan konjugasi trigliserida dengan lipoprotein. Hal ini mengakibatkan lipoprotein tidak terbentuk sehingga transpor lipid terganggu. Terganggunya transpor lipid akan menyebabkan akumulasi lipid dalam hepatosit sehingga mengakibatkan steatosis (Kumar *et al.*, 2009; Moslen, 2001).

Pada pengamatan histopatologi terlihat adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dan kelompok K2. Pada kelompok K2 terlihat adanya steatosis massif yang merata pada seluruh lobulus hepar, sedangkan steatosis yang terjadi pada kelompok K1 sangat terbatas, hanya ditemukan pada zona sentrilobuler. Hal ini menunjukkan bahwa CCl<sub>4</sub> sangat kuat menyerang hepar sehingga mengakibatkan timbulnya kerusakan sel hepar yang berat.



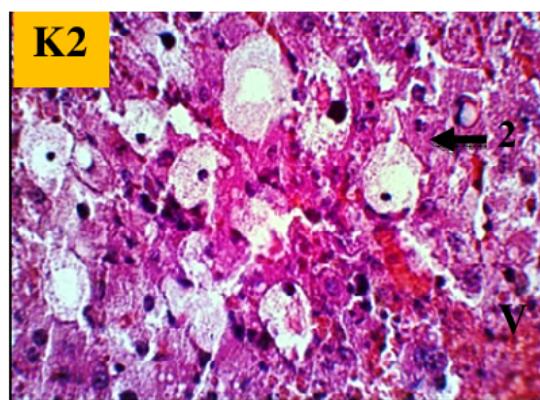
Gambar 2. Lobulus Hepar Kelompok Kontrol. Keterangan: V = vena sentralis. Pewarnaan HE, pembesaran 100x.



JS-LPPM  
V7,N2  
197-214

---

Gambar 3. Sel Hepar Kelompok Kontrol.  
Keterangan: V = vena sentralis, 1= sel normal,  
2= sel steatosis. Pewarnaan HE, pembesaran  
400x.



Steatosissel hepar akibat paparan *CCl<sub>4</sub>* yang melibatkan pembentukan radikal bebas dan stres oksidatif dapat dicegah dengan pemberian antioksidan (Botham and Mayes, 2006). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui mekanisme kerja *xanthone* sebagai antioksidan. Sejumlah peneliti melaporkan beberapa derivat *xanthone* mempunyai potensi sebagai antioksidan yang kuat, antara lain mangiferin (1,3,6,7tetrahidroxyxanthone) (Dar *et al.*, 2005; Andreu *et al.*, 2005; Rasool *et al.*, 2012),  $\alpha$ -mangostin (Kondo *et al.*, 2009) dan garcinone B (*parvixanthone*) (Iswari, 2011),

Mangiferin merupakan senyawa polifenol derivat *xanthone* yang memiliki efek sebagai hepatoprotektor terhadap induksi *CCl<sub>4</sub>* (Dar *et al.*, 2005; Rasool *et al.*, 2012). Dar *et al.*, (2005) melaporkan



Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,

**Meutia Maulina**

mangiferin berfungsi sebagai penangkap radikal sehingga dapat menangkap dan menginaktifkan molekul-molekul radikal. Mangiferin juga menghambat metabolisme enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme obat sehingga dapat memutuskan biotransformasi  $\text{CCl}_4$  menjadi radikal reaktif sehingga mencegah kerusakan hepatoselluler (Dar *et al.*, 2005). Pemberian mangiferin pada tikus yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  juga mampu mencegah formasi dan elevasi malondialdehida hepatis sebagai produk reaktif yang dihasilkan dari reaksi peroksidasi lipid (Rasool *et al.*, 2012). Mangiferin juga mampu mencegah deplesi SOD, katalase, GSH, GPx, dan glutathione-S-transferase sebagai enzim-enzim antioksidan hepar (Rasool *et al.*, 2012). Andreu *et al.*, (2005) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa mangiferin dapat mencegah peningkatan kalsium intraseluler sehingga dapat mencegah terjadinya peroksidasi pada membran lipid mitokondria.

$\alpha$ -mangostin memiliki availabilitas fisiologi yang tinggi sebagai antioksidan dalam tubuh. Pemberian  $\alpha$ -mangostin pada manusia dapat meningkatkan kapasitas antioksidan plasma (ORAC) sebesar 16% setelah 1 jam pemberian. Nilai ORAC meningkat sebesar 18% setelah 2 jam dan terus meningkat selama 6 jam. Kemampuan  $\alpha$ -mangostin dalam meningkatkan nilai ORAC membuktikan bahwa derivat *xanthone* ini memiliki potensi yang kuat dalam menetralkan radikal bebas (Kondo *et al.*, 2009). Kemampuan *xanthone* dalam menetralkan radikal bebas juga ditunjukkan oleh derivat lainnya yaitu garcinone B. Garcinone B efektif dalam mengoksidasi ROS, sehingga kerusakan seluler akibat aktivitas ROS dapat dicegah (Iswari, 2011).

*Xanthone* merupakan salah satu antioksidan alami yang memiliki hubungan dekat dengan flavanoid (Iswari, 2011), sehingga diduga mempunyai aktivitas antioksidan yang sama dengan flavanoid sebagai antioksidan pemecah rantai fase lipid dalam mencegah kerusakan hepar akibat radikal bebas, termasuk  $\text{CCl}_4$ . Mekanisme kerja *xanthone* sebagai antioksidan pemecah rantai yaitu dengan menerima sebuah elektron dari radikal bebas atau memberikan sebuah elektron kepada radikal bebas (Young and Woodside, 2001). *Xanthone* juga bersifat mudah teroksidasi sehingga radikal bebas akan mengoksidasinya. Hal ini akan mengakibatkan radikal bebas berubah menjadi produk yang stabil (Iswari, 2011). Sebagai antioksidan pemecah rantai fase lipid,

*xanthone* mampu melawan radikal bebas pada membran dan partikel lipoprotein, sehingga dapat mencegah dan memutuskan reaksi peroksidasi lipid (Young and Woodside, 2001). Pemutusan reaksi peroksidasi lipid dapat mencegah terjadinya aktivasi ATP-ase sehingga steatosissel dapat dicegah (Kumar *et al.*, 2009).

Sifat antioksidan *xanthone* juga dikaitkan dengan komponen alaminya sebagai senyawa polifenol. Senyawa polifenol memiliki potensi dalam mencegah peroksidasi lipid dan perubahan komposisi fosfolipid membran, serta mencegah deplesi glutathione hepar. Senyawa ini juga mampu melindungi hepar dari cedera xenobiotik dan dapat mencegah steatosis dan sirosis hepatis dengan mengendalikan sekresi dan penyerapan lipoprotein plasma di hepar, serta meningkatkan glutathione hepar sebagai penangkap radikal (Khalaf *et al.*, 2009).

Nilai kemaknaan yang diperoleh dari uji Anova menunjukkan terdapat perbedaan steatosis sel hepar yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ( $p<0,005$ ). Hal ini bermakna bahwa pemberian *xanthone* berpengaruh terhadap gambaran histopatologi sel hepar tikus putih jantan yang diinduksi CCl<sub>4</sub>.

Uji LSD menunjukkan bahwa kelompok P1 berbeda nyata ( $p<0,05$ ) dengan kelompok K2, yaitu dapat menurunkan steatosis sel hepar sebesar 6,02%. Kelompok P2 berbeda nyata ( $p<0,05$ ) dengan kelompok K2 yaitu dapat menurunkan steatosis sel hepar sebesar 8,69%. Kelompok P3 tidak berbeda nyata ( $p>0,05$ ) dengan kelompok K2 walaupun secara deskriptif pemberian *xanthone* pada kelompok ini dapat menurunkan steatosis sel hepar sebesar 4,05%.

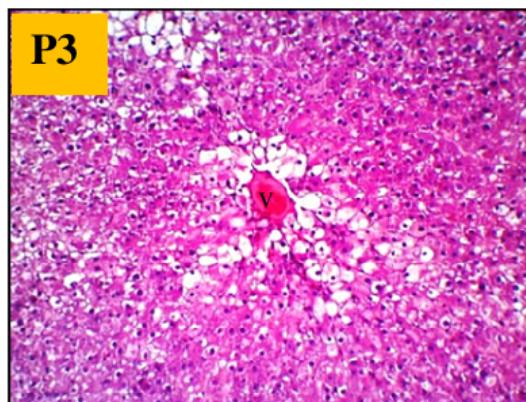
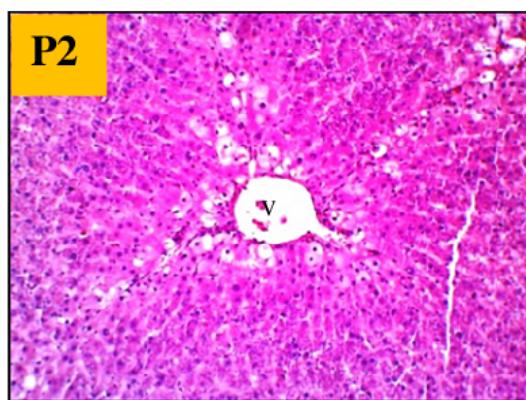
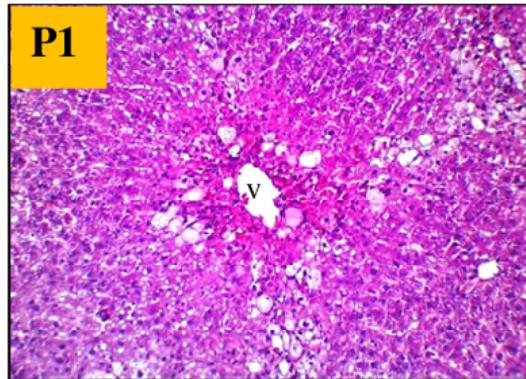
Uji LSD juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ( $p>0,05$ ) antara kelompok P1, P2 dan P3, namun di antara semua kelompok perlakuan, kelompok P2 yang diberikan *xanthone* dosis 70 mg/KgBB/hari merupakan kelompok yang memiliki persentase steatosis terendah. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 70 mg/KgBB/hari merupakan dosis *xanthone* yang paling efektif dalam mencegah terjadinya steatosis sel hepar. Pemberian *xanthone* dosis 35 mg/KgBB/hari memberikan perlindungan yang belum optimal pada hepar tikus jantan yang diinduksi CCl<sub>4</sub>, sedangkan pemberian dosis 140 mg/KgBB/hari cenderung bersifat toksik yaitu dapat meningkatkan persentase steatosis sel hepar bila dibandingkan dengan dosis 35 dan 70 mg/KgBB/hari.



Berdasarkan pengamatan histopatologi hepar, terdapat perbedaan pola steatosis yang terjadi antara kelompok K2 dengan kelompok P1 dan P2.

Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,

**Meutia  
Maulina**

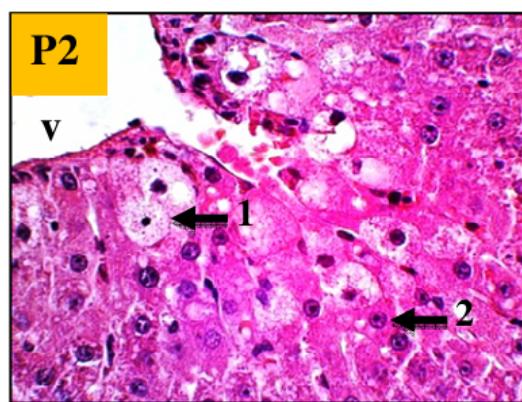
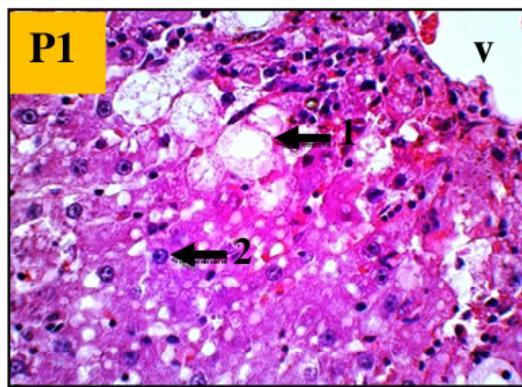


Gambar 4. Lobulus Hepar Kelompok Perlakuan.  
Keterangan: V= vena sentralis. Pewarnaan HE,  
pembesaran 100x.

Tabel 1. Nilai Kemaknaan Berdasarkan Uji LSD Steatosis Sel Hepar

Kelompok	K1	K2	P1	P2	P3	
<b>K1</b>	-	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	JS-LPPM V7,N2 197-214
<b>K2</b>		-	0,037*	0,004*	0,148	
<b>P1</b>			-	0,334	0,472	
<b>P2</b>				-	0,100	
<b>P3</b>					-	

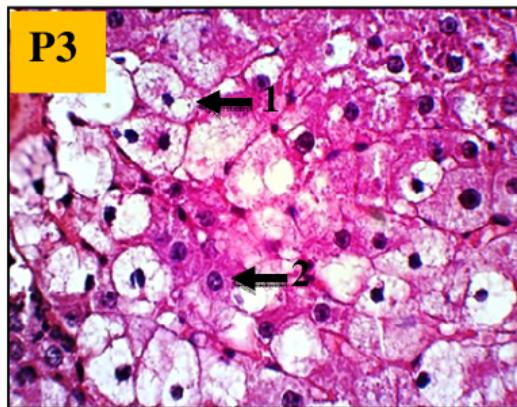
Keterangan: \*= signifikan





Hepar merupakan organ tubuh yang rentan mengalami kerusakan. Hal ini terjadi karena hepar mempunyai peran penting dalam proses metabolisme, konjugasi dan detoksifikasi,

**Meutia  
Maulina**



Gambar 5. Sel Hepar Kelompok Perlakuan. Keterangan: V= vena sentralis, 1= sel steatosis, 2= sel normal. Pewarnaan HE, pembesaran 400x.

Steatosis yang terjadi pada kelompok K2 merata pada setiap lobulus, sedangkan steatosis yang terjadi pada kelompok P1 dan P2 terbatas pada zona sentrilobular. Hal ini menunjukkan *xanthone* mampu menghambat steatosis, sehingga tidak timbul secara massif seperti pada pemberian CCl<sub>4</sub>. Perbedaan pola steatosis juga terlihat antara kelompok P1 dan P2 dengan kelompok P3. Steatosis yang terjadi pada kelompok P3 meluas hingga zona midzonal, hal ini menunjukkan pemberian *xanthone* dosis 140 mg/KgBB/hari tidak memiliki efek yang signifikan dalam mencegah dan menurunkan steatosis sel hepar yang diinduksi CCl<sub>4</sub>, bahkan steatosis yang terjadi pada kelompok ini tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan steatosis sel hepar yang terjadi pada kelompok K2. Efek yang tidak signifikan ini diduga karena kondisi hepar yang telah mengalami kerusakan massif akibat induksi CCl<sub>4</sub> tidak mampu lagi merespon *xanthone* yang diberikan melebihi dosis optimal.

Pemberian obat dosis tinggi juga dapat memperparah terjadinya kerusakan hepar, sehingga pemberian *xanthone* dengan dosis yang berlebihan mungkin dapat menimbulkan efek toksik pada sel hepar. Efek toksik ini terlihat dengan adanya peningkatan steatosis sel hepar bila dibandingkan dengan pemberian *xanthone* dengan dosis yang lebih rendah, namun toksisitas *xanthone* ini masih dalam batas minimal karena kerusakan sel hepar yang terjadi masih berada pada stadium reversibel.

Pada kerusakan reversibel, deplesi ATP yang terjadi akibat adanya gangguan pada struktur dan fungsi sel dapat dikoreksi, sehingga sel dapat pulih seperti keadaan normal. Deplesi ATP dapat dikoreksi dengan mempertahankan produksi ATP melalui respirasi aerob, sehingga rasio natrium dan kalium serta pH sel dapat diperbaiki (Kemp *et al.*, 2008).

## **KESIMPULAN**

Pemberian *xanthone* dosis 35 dan 70 mg/KgBB/hari mampu menurunkan steatosis sel hepar, namun pemberian dosis 140 mg/KgBB/hari tidak mampu menurunkan steatosis sel hepar secara signifikan.

---



## DAFTAR PUSTAKA

**Hepar**  
merupakan  
organ tubuh  
yang rentan  
mengalami  
kerusakan. Hal  
ini terjadi karena  
hepar  
mempunyai  
peran penting  
dalam proses  
metabolisme,  
konjugasi dan  
detoksifikasi,

**Meutia  
Maulina**

- Adiputro, DL, Widodo, MA, Romdoni, R dan Sargowo, D 2013, ‘Potential effects of xanthone on inflammation status in atherosclerotic rats’, *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, Vol. 2, No. 1: 53-56.
- Andreu, GL, Delgado, R, Velho, JA, Curti, C and Vercesi, AE 2005, ‘Mangiferin, a natural occurring glucosyl xanthone, increases susceptibility of rat liver mitochondria to calcium-induced permeability transition’, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol. 439, No. 2: 184-193.
- Botham, KM and Mayes, PA 2006, ‘Pengangkutan dan penyimpanan lipid’, dalam Murray, RK, Granner DK and Rodwell, VW, *Biokimia harper*, 27<sup>th</sup> Ed, trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 233.
- Chonmawang, MT, Surasmo, S, Nukolkarn, VS and Gritsanapan, W 2007, ‘Effects of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*’, *Fitoterapia*, Vol. 78: 401-408.
- Crawford, JM 2009, ‘Hati dan saluran empedu’, dalam Kumar, V, Abbas, AK and Fausto, N, *Robbins and Cotran: dasar patologi penyakit*, 7<sup>th</sup> Ed, trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 902-930.
- Dar, A, Faizi, S, Naqvi, S, Roome, T, Rehman, SZ, Ali, M, Firdous, S and Moin, ST 2005, ‘Analgesic and antioxidant activity of mangiferin and its derivatives: the structure activity relationship’, *Biol. Phar. Bull.* Vol. 28, No. 4: 596-600.
- Dewi, L 2005, ‘Efek protektif dari lesein terhadap hepatotoksitas akibat induksi karbon tetraklorida pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)’, Tesis Program Pascasarjana, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Dharmaratne, HR and Wanigasekera, WM 1996, ‘Xanthones from root bark of *Calophyllum thwaitesii*’, *Phytochemistry*, Vol. 42, No. 1: 249-250.
- Hall, AJ and Wild, CP 2003, ‘Liver cancer in low and middle income countries’, *British Medical Journal*, Vol. 326: 994-995.
- Iswari, K 2011, *Kulit manggis berkhasiat tinggi*, APMK Madya Centradifa, Jakarta, Hal. 4-69.
- Jason, DM, Joseph, AA, Tetsuko, K, Kihito, T, Kamal, F, Badr, L, Jackson, R and Raymond, F 1992, ‘Formation of novel non-

- cyclooxygenase-derived prostanoids (f2-isoprostanes) in carbon tetrachloride hepatotoxicity', An animal model of lipid peroxidation.*J.Clin. Invest.* Vol. 90: 2502-2507.
- Johnson, JJ, Petiwala, SM, Syed, DN, Rasmussen, JT, Adhami, VM, Siddiqui, IA, Kohl, AM and Mukhtar, H 2012, 'α-Mangostin, a xanthone from mangosteen fruit, promote cell cycle arrest in prostate cancer and decreases xenograft tumor growth', *Carcinogenesis*, Vol.33, No.2: 413–419.
- Kemp, WL, Burns, DK and Brown, TG 2008, *Pathology: the big picture*, McGraw Hill, New York, Pp. 4-10.
- Khalaf, AA, Mekawy, ME, Moawad, MS and Ahmed, AM 2009, 'Comparative study on the protective effects of some antioxidants againsts CCl<sub>4</sub> hepatotoxicity in rats', *Egyptian Journal of Natural Toxins*, Vol. 6, No. 1: 59-82.
- Kondo, M, Zhang, L, Ji, H, Kou, Y and Ou, B 2009, 'Bioavailability and antioxidant effects of a xanthone rich mangosteen (*Garcinia mangostana*) product in humans', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 57, No. 19: 8788-8792.
- Kumar, V, Abbas, AK and Fausto, N 2009, 'Adaptasi, cedera dan kematian sel', dalam *Robbins and Cotran: dasar patologi penyakit*, 7<sup>th</sup> Ed, trans. BU Pendit, EGC, Jakarta, Hal. 13-37.
- Lesage, GD 1999, 'Acute carbon tetrachloride feeding induces damage of large but not small cholangiocytes from BDL rat liver', *AJP - Gastrointestinal and Liver Physiology*, G1289-1301.
- Linuma, M and Tosa, H 1996, 'Antibacterial activity of xanthone from guttiferaeous plants againts methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol.48, No.8: 861-865.
- Lutz, WD, Meinrad, B and Andreas, S2003, 'Hepatotoxicity and mechanism of action haloalkanes; carbon tetrachloride as a toxicological model', Critical Reviews in Toxicology, *Pro Quest Medical Library*, Vol. 33, No.2:105-136.
- Mardiana, L 2011, *Ramuan dan khasiat kulit manggis*, Penebar Swadaya, Jakarta, Hal. 17-58.
- Miller, HE, Rigelhof, F, Marquart, L, Prakash, A and Kanter, M 2000, 'Antioxidant content of whole grain breakfast cereals,



**Hepar**  
merupakan  
organ tubuh  
yang rentan  
mengalami  
kerusakan. Hal  
ini terjadi karena  
hepar  
mempunyai  
peran penting  
dalam proses  
metabolisme,  
konjugasi dan  
detoksifikasi,

**Meutia  
Maulina**

- fruits and vegetables', *Journal of The American College of Nutrition*, Vol. 19, No. 3: 312S-319S.
- Moongkarndi, P, Kosem, N, Kastungka, S and Luaratana, O 2004, 'Xanthones-powerfull health agents for improved health', *Xanthone Research Findings*.
- Morita, H and Nagashima, S 1993. 'Astins A and B, antitumor cyclic pentapeptides from *Aster tataricus*', *Chemical and Pharmaceutical Bulletin Tokyo*, Vol. 41, No. 5: 992-993.
- Moslen, MT 2001, 'Toxic responses of the liver', dalam Klaassen, CD, *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*, 6<sup>th</sup> Ed, McGraw Hill, New York, Pp. 472-481.
- Pandit, S, Sur, T, Jana, U, Debnath, PK, Sen, S and Bhattacharyya, D 2004. 'Prevention of carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats by adhatoda vasica leaves', *Indian Journal of Pharmacology*, Vol. 36, No. 5: 312-313.
- Purwaningsih, Y dan Ersam, T 2007, 'Senyawa santon sebagai antioksidan dari kayu batang *Garcinia tetranda pierre*', *Akta Kimia Indonesia*, Vol. 2, No. 2: 103-108.
- Rasool, M, Sabina, EP, Mahinda, PS and Gnanaselvi, BC 2012, 'Mangiferin, a natural polyphenol protects the hepatic damage in mice caused by CCl<sub>4</sub> intoxication', *Comparative Clinical Toxicology*, Vol. 21, No. 5: 865-872.
- Suksamrar, S, Suwannapoch, N, Phakhodee, W, Thanahiranietr, J, Ratananukul, P, Chinmoi, N and Suksamrarn, A 2003, 'Antimycobacterial activity of prenylated xanthones from the fruit of *Garcinia mangostana*', *Chem. Pharm. Bull*, Vol. 51, No. 7: 857-859.
- Udani, JK, Singh, BB, Barret, ML and Singh, VJ 2009, 'Evaluation of mangosteen juice blend on biomarkers of inflammation in obese subsjects: a pilot, dose finding study', *Nutrition Journal*, Vol. 8: 48.
- Underwood, JC 2000, *Patologi umum dan sistemik*, Vol. 2, 2<sup>nd</sup> Ed, trans. Sarjadi, EGC, Jakarta, Hal. 483.
- Yasuda, M, Okabe, T, Itoh, J, Takekoshi, S, Hasegawa, H, Nagata, H, Osamura, RY and Watanabe, K 2000, 'Differentiation of necrotic cell death with or without lysosomal activation: application of acute liver injury models induced by carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) and dimethylnitrosamine (DMN)'. *The*

- Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, Vol. 48, No. 10: 1331–1339.
- Yenny, Herwana, E, Marwoto, W dan Setiabudy, R 2010, ‘Efek schizandrine C terhadap kerusakan hati akibat pemberian parasetamol pada tikus’, *Universa Medicina*, Vol. 24, No. 4:161-166.
- Yoshikawa, M and Harada, E 1994, ‘Antioxidant constituents from the fruit hulls of mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) originating in Vietnam’, *Yakugaku Zasshi*, Vol. 114, No. 2: 129-133.
- Young, IS and Woodside, JV 2001, ‘Antioxidants in health and disease’, *Journal Clinical Pathology*, Vol. 54: 176-186.
- 

JS-LPPM  
V7,N2  
197-214