



PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DAN KADAR SGOT-SGPT HEPAR TIKUS YANG DIINDUKSI PARASETAMOL

Ita Dwi Rafita✉, Lisdiana, Aditya Marianti

Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Negeri Semarang, Indonesia
Gedung D6 Lt.1 Jl Raya Sekaran Gunungpati Semarang Indonesia 50229

Info Artikel

Diterima Januari
2015
Disetujui Maret
2015
Dipublikasikan Mei
2015

Keywords:

cinnamom,
histopathology's of
hepar, SGOT, SGPT

Abstrak

Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan dapat digunakan untuk menghambat atau memperlambat proses oksidasi. Proses oksidasi pada tubuh salah satunya karena sering mengkonsumsi obat-obatan misalnya parasetamol. Efek negatif dari overdosis parasetamol akan menyebabkan kerusakan hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kayu manis terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT- SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol. Penelitian ini menggunakan sampel 20 ekor tikus putih jantan Wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan \pm 200 gram. Sampel dibagi dalam empat kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan (P1, P2, P3). Masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok kontrol diberi pakan standar dan air minum, kelompok perlakuan diberi pakan standar, air minum, parasetamol, dan ekstrak kayu manis selama 21 hari. Pada hari ke-22, tikus dikorbankan, diambil darah dan organ heparnya untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dan menghitung kadar SGOT-SGPT. Perubahan histopatologi yang diamati berupa degenerasi parenkimatosa, hidropik, dan nekrosis. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji *One Way Anova*. Analisis data menggunakan *One Way Anova* diperoleh hasil nilai sig. $0,039 < 0,05$, hal ini membuktikan bahwa rata-rata skor sel hepar yang rusak antar kelompok perlakuan berbeda signifikan. Hasil uji LSD menunjukkan bahwa rata-rata skor kerusakan hepar kelompok parasetamol berbeda dengan kelompok kontrol, P2, dan P3. Hasil nilai sig. $0,001 < 0,05$, untuk kadar SGOT-SGPT membuktikan bahwa kelompok parasetamol berbeda dengan kelompok kontrol, P2, dan P3. Hasil uji LSD kadar SGOT-SGPT menunjukkan bahwa kelompok P1 lebih tinggi daripada kelompok kontrol, P2, dan P3. Hasil uji regresi linier, dosis ekstrak kayu manis 320 mg/KgBB adalah dosis yang paling efektif, sehingga dengan ekstrak kayu manis dapat memperbaiki dan menurunkan kadar SGOT-SGPT hepar tikus yang diinduksi parasetamol.

Abstract

*Cinnamon has antioxidant activity. Antioxidant compounds can be used as a compound that can inhibit or slow the oxidation process. The process of oxidation in the body of one of them caused often consumed drug such as paracetamol. The negative effects of overdose of paracetamol would cause damage to the liver. This study aimed to determine the effect of cinnamon extract on histopathological picture SGPT and SGOT paracetamol-induced rat liver. This study used a sample of 20 male Wistar rats aged 2-3 months with body weight \pm 200 grams. The samples were divided into four groups, namely the control and treatment groups (P1, P2, P3). Each group consists of five rats. The control group was given the standard feed and drinking water, the treatment groups were given the standard feed, drinking water, paracetamol and cinnamon extract for 21 days. On day 22nd, the mice were sacrificed, blood and hepar organs were taken then made preparations for histology and calculate SGOT-SGPT. Histopathological changes were observed as parenchymatose degeneration, hydropic and necrosis. Data were analyzed by using *One Way Anova*. Data analysis using *One Way Anova* results obtained sig. $0.039 < 0.05$, this proves that the average scores of damaged liver cells differ significantly between treatment groups. LSD results indicate that the average score of liver damage paracetamol group different from the control group, P2, and P3. Results sig. $0.001 < 0.05$, for SGOT-SGPT proved that paracetamol group different from the control group, P2, and P3. LSD test results showed that the levels of SGOT-SGPT group P1 is higher than the control group, P2, and P3. Regression analysis, a cinnamon dose of 320 mg/KgBW is the most effective dose, so that the cinnamon extract can improve and reduce levels of SGOT-SGPT paracetamol-induced rat liver.*

© 2015 Universitas Negeri Semarang

ISSN 2252-6277

✉ Alamat korespondensi:
E-mail: itadwi_rafita@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kayu manis memiliki aktivitas sebagai antioksidan (Bisset & Wichtl, 2001). Tanaman kayu manis merupakan salah satu hasil bumi yang murah dan mudah didapat. Dalam penelitian sebelumnya diketahui bahwa kayu manis merupakan jenis rempah dengan kandungan antioksidan paling tinggi dibanding dengan rempah-rempah lainnya (Ravindran *et al.*, 2004). Ekstrak kulit batang kayu manis dengan kandungan kadar *trans-sinamaldehyd* menjadi sumber senyawa antioksidan dengan kemampuannya menangkap radikal bebas atau *radical scavenger*. Kayu manis merupakan tanaman rempah yang mengandung banyak senyawa fitokimia dengan mekanisme khusus yang berguna bagi manusia. Dalam kayu manis banyak ditemukan senyawa fitokimia dari kelas *phenylpropanoids* berupa *cinnamic acid*. Senyawa ini dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah pembentukan radikal bebas, menghilangkan radikal sebelum kerusakan muncul, memperbaiki kerusakan oksidatif, menghilangkan molekul rusak di dalam sel. Senyawa antioksidan dapat digunakan sebagai senyawa yang dapat menghambat atau memperlambat proses oksidasi. Proses oksidasi pada tubuh salah satunya karena sering mengkonsumsi obat-obatan. Obat-obatan merupakan salah satu pemicu tidak langsung terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) yang selanjutnya menyebabkan disfungsi mitokondria, seperti terjadi pada orang mengkonsumsi parasetamol dengan dosis toksik.

Parasetamol merupakan obat yang sering digunakan untuk mengobati demam dan nyeri ringan seperti sakit kepala dan nyeri otot. Meskipun aman dikonsumsi pada dosis terapeutik, namun overdosis obat yang disebabkan oleh pemakaian jangka panjang ataupun penyalahgunaan masih sering terjadi. Overdosis parasetamol akan mengakibatkan terjadinya nekrosis sel hepar daerah sentrolobuler yang dapat menyebabkan gagal hepar akut. Ketika terjadi overdosis, kadar glutathion-SH (GSH) dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-

sel hati terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan *N-asetil-p-benzokuinon* (NAPQI) berikatan secara kovalen pada makromolekul sel yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman & Gilman, 2008). Penggunaan parasetamol yang salah, dalam dosis tinggi dan waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan, di antaranya adalah efek hepatotoksitas yang merusak sel hati (Sheen, *et al.* 2002). Kerusakan hepar terjadi karena pada dosis yang berlebihan, hasil metabolisme parasetamol yang berupa NAPQI tidak dapat dinetralisir semuanya oleh glutathion hepar. Senyawa NAPQI bersifat toksik dan dapat menyebabkan terjadinya reaksi rantai radikal bebas (Correia & Castagnoli, 1989). Efek yang ditimbulkan yaitu adanya kerusakan pada organ-organ seperti organ hepar. Salah satu indikator kerusakan hati yaitu dengan melihat kadar SGOT-SGPT. Kadar SGOT-SGPT digunakan untuk tujuan diagnostik. Dua enzim yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoselular adalah aminotransferase yang terdiri dari Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamik Piruvat Transaminase (SGPT). Kedua enzim ini berfungsi penting pada pembentukan asam-asam amino yang tepat yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hepar.

Mencermati uraian pada latar belakang tentang khasiat kayu manis dan efek negatif dari overdosis parasetamol yang menyebabkan kerusakan hepar, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap gambaran histopatologi dan kadar SGOT-SGPT hepar dengan menggunakan hewan uji tikus yang diinduksi parasetamol.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *The Post Test Only Control Group Design* dengan populasi tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar dan sampel 20 ekor tikus jantan yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram. Sampel dibagi menjadi

empat kelompok, kelompok kontrol dan tiga perlakuan yang terdiri dari kelompok parasetamol dosis 1350 mg/KgBB, kelompok ekstrak kayu manis dosis 160 mg/KgBB, dan ekstrak kayu manis dosis 320 mg/KgBB. Penelitian dilakukan di empat lokasi yaitu Laboratorium Biologi Unnes, Laboratorium Balai Besar Veteriner Wates (BBVET), Laboratorium Diagnostik Waspada dan Balai Laboratorium Kesehatan Semarang pada bulan Januari sampai Maret 2015.

Tahapan penelitian ini meliputi tahap persiapan penelitian yaitu menyiapkan tikus jantan wistar sejumlah 20 ekor dengan umur 2-3 bulan berat badan 180-200 gram. Menyiapkan alat dan bahan penelitian. Tikus diambil secara acak dan dikelompokkan menjadi empat kelompok satu kandang untuk lima ekor tikus Wistar jantan. Tikus diadaptasikan dengan lingkungan selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan serta diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Pemberian perlakuan dilakukan per oral dengan menggunakan sonde *gavage*. Selama perlakuan tikus diberi pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Pada hari ke-22 semua tikus diambil darah dan organ heparnya untuk dibuat preparat histologi hepar. Data diperoleh dari hasil pengamatan mikroskop histopatologi hepar. Gambaran histopatologi hepar tikus dianalisis secara deskriptif, kemudian kadar SGOT-SGPT dan hasil penskoran derajat histopatologi hepar dianalisis secara statistik menggunakan uji *One Way Anova*, jika hasilnya berbeda signifikan maka dilakukan uji lanjut dengan LSD. Pada dosis ekstrak kayu manis yang optimum dianalisis menggunakan uji regresi. Semua data diolah dengan bantuan program *SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows* versi 18.

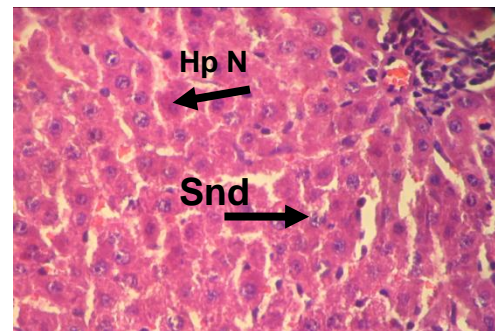
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian *The Post Test Only Control Group Design*. Tikus jantan Wistar sebanyak 20 ekor dibagi menjadi empat kelompok yaitu: kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Kel. I diberi parasetamol

dosis 1350 mg/KgBB, kel. II diberi parasetamol 1350 mg/KgBB + ekstrak kayu manis dosis 160 mg/KgBB, dan kel. III diberi parasetamol 1350 mg/KgBB + ekstrak kayu manis dosis 320 mg/KgBB. Data yang diambil berupa gambaran hasil pengamatan mikroskopik preparat, penskoran derajat perubahan struktur mikroanatomi, dan kadar SGOT-SGPT hepar tikus.

Gambaran Hasil Pengamatan Mikroanatomi Hepar Tikus

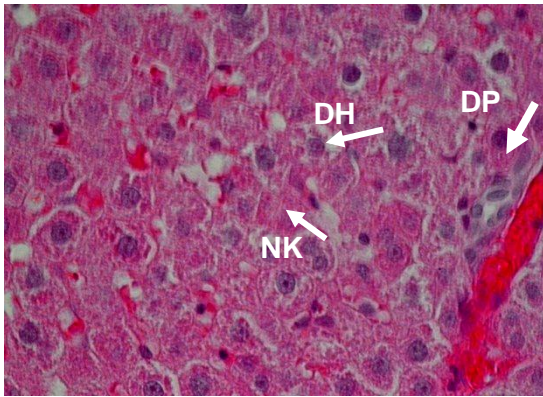
Data gambaran histopatologi hepar tikus tiap kelompok, dianalisis secara deskriptif dan kuantitatif dengan membandingkan perubahan struktur histopatologi hepar tikus pada empat kelompok menggunakan literatur atlas histopatologi (Zhang, 1999; Ferrel & Kakar, 2011). Gambaran mikroanatomi sel hepar pada kelompok kontrol menunjukkan struktur penyusun sel hepar normal, sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas (Gambar 1).



Gambar 1. Gambaran sel hepar kontrol

Keterangan: Sel berbentuk poligonal, hepatosit normal (Hp N), sinusoid (Snd), sitoplasma berwarna merah homogen dan dinding sel berbatas tegas. Pewarnaan HE dengan perbesaran 400X.

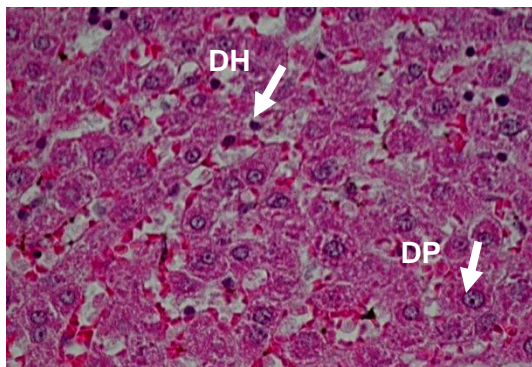
Pada kelompok P1 (Parasetamol dosis 1350 mg/KgBB) terdapat kerusakan terlihat jelas yaitu terjadi degenerasi sel-sel hepar berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis yang terletak di sekitar vena sentralis. Kerusakan struktur hepar pada pemberian parasetamol dosis 1350 mg/KgBB berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis, ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Gambaran sel hepar kelompok P1 (parasetamol dosis 1350 mg/KgBB).

Keterangan: Terjadi degenerasi sel-sel hepar berupa degenerasi parenkimatosia (DP), hidropik (DH), dan nekrosis (NK) yang terletak di sekitar vena sentralis. Pewarnaan HE dengan perbesaran 400X.

Pada kelompok P2 (Parasetamol 1350 mg/KgBB, ekstrak kayu manis dosis 160 mg/KgBB) didapatkan gambaran degenerasi hidropik dan degenerasi parenkimatosia yang masih reversibel, dan kelompok P3 (Parasetamol 1350 mg/KgBB, ekstrak kayu manis dosis 320 mg/KgBB). Didapatkan gambaran degenerasi hidropik dan degenerasi parenkimatosia yang masih reversibel (Gambar 3 dan 4).

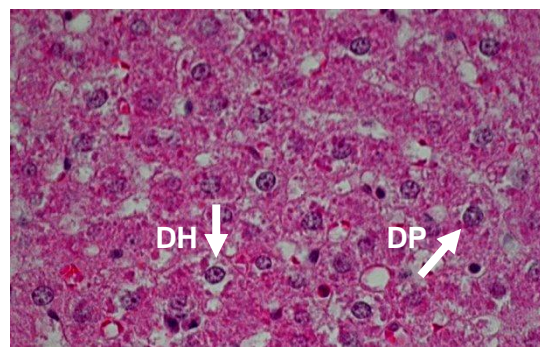


Gambar 3. Gambaran sel hepar kelompok P2 parasetamol dosis 1350 mg/KgBB, ekstrak kayu manis dosis 160 mg/KgBB).

Keterangan: Terjadi degenerasi sel-sel hepar berupa degenerasi hidropik (DH) dan degenerasi parenkimatosia (DP) yang masih reversibel. Pewarnaan HE dengan perbesaran 400X.

Setelah dilakukan penelitian tentang studi histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi

parasetamol dan kayu manis *per oral*, didapatkan data hasil pengamatan pada masing-masing kelompok. Data hasil pengamatan untuk masing-masing kelompok, yaitu kelompok kontrol, P1, P2, dan P3 disajikan pada Tabel 1. Perubahan histopatologi yang diamati adalah adanya kerusakan berupa degenerasi parenkimatosia, hidropik, dan nekrosis yang diberi skor berdasarkan *Manja Roenigk* (Ramachandran & Kakar 2008). Hasil rata-rata penskoran sel yang rusak disajikan dalam Tabel 1.



Gambar 4. Gambaran sel hepar kelompok P3 (parasetamol dosis 1350 mg/KgBB, ekstrak kayu manis dosis 320 mg/KgBB).

Keterangan: Terjadi degenerasi sel-sel hepar berupa degenerasi hidropik (DH) dan degenerasi parenkimatosia (DP) yang masih reversibel. Pewarnaan HE dengan perbesaran 400X.

Tabel 1. Skor rata-rata kerusakan histopatologi hepar pada semua kelompok

Kel.	Normal	Kerusakan Hepar (DP+DH+NK)
K	46,6±7,63	128,8±14,1
P1	35,2±35,37	179,4±40,7
P2	37,0±28,11	155±18,8
P3	36,0±19,17	138±23,7

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata skor sel hepar yang mengalami kerusakan kelompok P1 lebih tinggi dari pada kelompok P2, P3 dan kontrol. Data mengenai skor kerusakan sel hepar yang diperoleh diuji dengan uji statistik *Kolmogorov-Smirnov test*, *Homogenitas of varians*, dan *One Way Anova* menggunakan program SPSS ver.16.

Tabel 2. Skor rata-rata SGOT-SGPT pada semua kelompok

Kel	SGOT (Rerata ±SD)	SGPT (Rerata ±SD)
K	128,64±25,32 ^a	15,49±4,37 ^a
P1	219±40,48 ^b	24,67±9,33 ^b
P2	173,14±23,93 ^c	14,28±2,53 ^c
P3	144,44±21,26 ^d	11,02±2,49 ^d

Berdasarkan hasil perhitungan uji normalitas kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diperoleh bahwa nilai sig.= 0,216 dan 0,308 (sig.>0,05.), maka H_0 diterima yang berarti kedua kelompok berdistribusi normal. Berdasarkan hasil perhitungan uji homogenitas diperoleh bahwa nilai sig. 0,315. Karena sig. 0,315>0,05., maka H_0 diterima yang berarti kedua kelompok memiliki varians yang homogen. Kemudian dilakukan uji lanjut LSD pada taraf 0,05 antar kelompok perlakuan berbeda nyata satu dengan yang lainnya ($p<0,05$). Hasil uji lanjut LSD kerusakan hepar disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji LSD kerusakan hepar

Kel	Uji LSD kerusakan hepar (DP+DH+NK)	
	K	0,025 ^a
P1	0,025 ^b	
P2	0,016 ^c	
P3	0,001 ^d	

Keterangan: Angka yang diikuti oleh huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan beda nyata ($p<0,05$) pada uji lanjut LSD dengan taraf 5%.

Hasil Penghitungan Kadar SGOT-SGPT

Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap kelompok tikus memperlihatkan adanya variasi kadar SGOT dan SGPT. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa data SGOT dan SGPT berdistribusi normal ($p>0,05$) dan memiliki varian data yang homogen ($p>0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan kadar SGOT dan SGPT yang signifikan, kemudian diuji lanjut LSD memiliki nilai sebesar 0,001 atau lebih kecil dari derajat kemaknaan 0,05

($p<0,05$), Hasil uji statistik kadar SGOT dan SGPT dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Uji *One Way Anova* Kadar SGOT dan SGPT (U/L)

SGOT					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23601.1	3	7867.0	9.51	.001
Within Groups	13223.4	16	826.5		
Total	36824.4	19			
SGPT					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23601.1	3	7867.0	9.51	.001
Within Groups	13223.4	16	826.5		
Total	36824.4	19			

Pada penelitian ini untuk mengetahui dosis ekstrak kayu manis yang paling efektif untuk menurunkan kadar SGOT dan SGPT hepar tikus, maka dilakukan uji statistika berupa regresi linier. Hasil uji regresi linier data SGOT menunjukkan adanya hubungan antara dosis ekstrak kayu manis dan kadar SGOT dengan model persamaan regresi liniernya adalah $Y = 201,8 + (-28,7)X$. Hasil uji regresi linier data SGPT menunjukkan adanya hubungan antara dosis ekstrak kayu manis dan kadar SGPT dengan model persamaan regresi liniernya adalah $Y = 17,55 + (-3,26)X$.

Pengaruh Ekstrak Kayu Manis terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus yang Diinduksi Parasetamol.

Sesuai hasil analisis data di atas, kelompok parasetamol memiliki skor sel yang rusak lebih besar dibanding dengan kelompok kontrol, P2 dan P3, karena kelompok kontrol hanya mendapat akuades dan pakan standar tanpa diberi parasetamol. Adanya sedikit sel yang rusak pada kelompok kontrol yang tidak diinduksi parasetamol adalah sesuatu yang masih wajar sebagai proses mekanisme fisiologis dalam tubuh. Pada kelompok P2 dan P3 skor sel yang rusak sedikit karena adanya pengaruh ekstrak kayu manis, sedangkan pada kelompok

parasetamol terlihat begitu tingginya skor sel yang rusak hampir pada semua hewan coba.

Pada pemberian parasetamol dosis 1350 mg/KgBB, sel hepar mengalami kerusakan lebih tinggi daripada kelompok kontrol yaitu kerusakan berupa degenerasi parenkimatosia, hidropik, dan nekrosis yang terletak di sekitar vena sentralis. Perubahan degenerasi merupakan perubahan yang bersifat reversibel. Degenerasi yang berlangsung terus-menerus dapat mengakibatkan kematian sel (nekrosis). Nekrosis adalah perubahan yang prosesnya bersifat *irreversible* (Maulida *et al.*, 2013).

Struktur mikroanatomi sel hepar pada kelompok kontrol menunjukkan struktur penyusun sel hepar normal, sel berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogeny, dan dinding sel berbatas tegas. Kelompok P1 diberi parasetamol dosis 1350 mg/KgBB, struktur mikroanatomi sel hepar terdapat kerusakan yang terlihat jelas yaitu terjadi degenerasi sel-sel hepar berupa degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik dan nekrosis yang terletak di sekitar vena sentralis. Hal ini disebabkan parasetamol dosis toksik mengalami biotransformasi oleh sitokrom P450 (isozim CYP2E1) menghasilkan metabolit toksik reaktif yang tidak stabil, yaitu *N-asetil-para-benzoquinoneimine* (NAPQI). Pada keadaan normal, metabolit ini didetoksikasi dengan berkonjugasi bersama glutathion dalam bentuk asam merkapturat. Konsumsi parasetamol dengan dosis yang sangat besar menyebabkan metabolit reaktif toksik banyak terbentuk. Banyaknya metabolit reaktif toksik yang terbentuk membuat persediaan glutathion untuk mengkonjugasi zat tersebut habis, sehingga metabolit obat yang reaktif tersebut berikatan dengan komponen protein sel hepar mengakibatkan kerusakan hepar. Oksidasi parasetamol oleh enzim sitokrom P450 juga menghasilkan radikal bebas. Jika radikal bebas tersebut berikatan dengan lemak tidak jenuh seperti pada membran sel, maka akan terjadi peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan struktur membran sel dan gangguan fungsi secara *irreversible*. Selain berefek langsung terhadap membran sel, radikal bebas juga

merupakan prekursor dari metabolit reaktif NAPQI. Metabolit NAPQI ini oleh glutathion hati diubah menjadi metabolit sistin dan merkapturat yang kemudian dibuang melalui urin (Wilmana & Gunawan, 2007). Pada penelitian ini parasetamol yang digunakan merupakan dosis toksik, maka asam glukoronat dan asam sulfat dalam hepar akan habis cadangannya, kemudian terbentuklah metabolit reaktif *NAPQI* yang berlebihan. Selama glutathion tersedia untuk mendetoksifikasi *NAPQI* tersebut, maka tidak akan terjadi reaksi hepatotoksisitas. Namun, bila glutathion terus terpakai, akhirnya terjadi pengosongan glutathion dan terjadi penimbunan metabolit *NAPQI* yang toksik dan reaktif. Senyawa *NAPQI* merupakan metabolit minor dari parasetamol yang sangat aktif dan bersifat toksik bagi hepar dan ginjal. Metabolit ini akan bereaksi dengan gugusan nukleofilik yang terdapat pada makromolekul sel hepar, seperti protein, menimbulkan hepatotoksisitas yang menyebabkan nekrosis hepar (Wilmana & Gunawan, 2007).

Pengaruh ekstrak kayu manis terhadap gambaran sel hepar kelompok perlakuan P2 dan P3 yang diberi parasetamol kemudian diberi ekstrak kayu manis didapatkan gambaran degenerasi hidropik dan degenerasi parenkimatosia yang masih reversibel. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap jumlah sel yang mengalami kerusakan antara kelompok yang hanya diberi parasetamol dengan kelompok yang diberi parasetamol dan ekstrak kayu manis. Hal ini terjadi karena kayu manis mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan menurunkan aktivitas enzim lipid peroksidase. Karena kemampuannya ini kayu manis dapat mencegah terbentuknya dan menetralkan radikal bebas yang terbentuk hasil metabolisme parasetamol, serta mencegah terjadinya reaksi peroksidasi lipid sehingga tidak terjadi kerusakan sel hepar. Kerusakan sel hepar tidak terjadi karena metabolit reaktif toksik *NAPQI* akan berkonjugasi dengan glutathion yang jumlahnya cukup banyak. Dalam kayu manis terkandung enzim GST (Glutathion-S

Transferase) (Weirich *et al.*, 2001) yang dapat meningkatkan glutathion serum dan hepar. Karena glutathion meningkat, maka metabolit NAPQI yang bersifat toksik akan berikatan dengan glutathion, menghasilkan asam merkapturat yang non toksik (Greiner, 1990). Antioksidan kayu manis mampu mengubah oksidan menjadi molekul yang tidak berbahaya. Antioksidan juga dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan memperbaiki kerusakan yang ditimbulkannya (Widjaja, 1997). Melalui mekanisme antioksidan dan peningkatan glutathion ini kayu manis dapat mencegah kerusakan histologis hepar.

Pengaruh Ekstrak Kayu Manis terhadap Kadar SGOT-SGPT Hepar Tikus yang Diinduksi Parasetamol

Menurut Clark *et al.* (2012), parasetamol dosis tunggal (15 g atau lebih), dapat menimbulkan kerusakan hepar melalui metabolit toksik yaitu NAPQI (*N-acetyl-para-benzoquinoneimine*). Pemberian parasetamol dosis toksik akan mengakibatkan peningkatan pembentukan NAPQI dan konsentrasi lipid peroksida. Lipid peroksida banyak terbentuk dikarenakan sel-sel hepar tidak mampu mencegah reaksi oksidasi yang diakibatkan oleh radikal bebas NAPQI hasil metabolisme parasetamol. Proses antioksidan hanya dilakukan secara alami oleh enzim-enzim yang terdapat di dalam tubuh yang jumlahnya lebih sedikit daripada jumlah radikal bebas yang terbentuk, sehingga simpanan *glutathione* hati semakin menurun. Hal ini sesuai dengan penelitian Rustandi (2006) yang menyatakan bahwa kelompok tikus yang diberi parasetamol mengalami peningkatan konsentrasi lipid peroksida selama perlakuan dengan konsentrasi 60,42% lebih tinggi dari kelompok normal.

Terbentuknya metabolit reaktif NAPQI dalam jumlah tinggi dan penurunan jumlah *glutathione* hepar akan meningkatkan *radical oxygen species* (ROS). Peningkatan ROS yang tidak diimbangi dengan peningkatan antioksidan akan menyebabkan terjadinya *stress* oksidatif. Radikal bebas akan merusak membran sel,

mitokondria, dan retikulum endoplasma sehingga terjadi peningkatan Ca^{2+} sitosol. Peningkatan Ca^{2+} sitosol akan mengaktifkan enzim fosfolipase, protease, endonuklease, dan ATPase yang menyebabkan terjadinya penurunan fosfolipid, gangguan protein membran dan sitoskeleton, fragmentasi DNA, dan penurunan ATP. Kondisi tersebut akan menginisiasi terjadinya kematian pada sel hepar (nekrosis) atau kerusakan hepar (Sulistiyowati *et al.* 2013). Kerusakan hepar akan menyebabkan keluarnya enzim intrasel, antara lain SGOT dan SGPT. Enzim intrasel akan meningkat kadarnya dalam serum sehingga dapat menjadi indikator kerusakan hepar (Wahyuni, 2005).

Pengaruh ekstrak kayu manis ditunjukkan dari perbedaan kadar rata-rata SGOT dan SGPT antara kelompok II, dengan kelompok III dan IV. Tikus putih yang diberikan parasetamol dosis toksik dan kemudian diberi ekstrak kayu manis memiliki kadar rata-rata SGOT dan SGPT lebih rendah dibanding dengan tikus putih yang tanpa diberi ekstrak kayu manis namun diberi parasetamol dengan dosis toksik. Pada tikus nilai normal kadar SGOT berkisar antara $141 \pm 67,4$ IU/L dan SGPT antara $12,6 \pm 4,40$ IU/L (Iswara 2009). Hasil analisa statistik uji *one way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji LSD menunjukkan bahwa kelompok II memiliki perbedaan yang nyata terhadap kelompok III dan IV. Artinya bahwa pemberian ekstrak kayu manis pada dosis 160 mg/KgBB, dan 320 mg/KgBB mampu memberikan pengaruh akibat pemberian parasetamol dosis toksik. Pengaruh yang ditunjukkan oleh ekstrak kayu manis kemungkinan disebabkan oleh adanya metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antioksidan. Mekanisme kerja senyawa antioksidan dengan cara memberikan elektronnya atau menghentikan reaksi dari radikal bebas, sehingga dapat mencegah reaksi rantai berlanjut dari peroksidasi lemak dan juga protein akibat dampak radikal bebas. Dengan demikian kerusakan sel lebih lanjut dapat dicegah.

Ekstrak kulit batang kayu manis dengan kandungan kadar *trans-sinamaldehyd* yang cukup

tinggi (68,65%) menjadi sumber senyawa antioksidan dengan kemampuannya menangkap radikal bebas atau *radical scavenger*. Sebagai antioksidan ekstrak kayu manis berfungsi sebagai donor ion hidrogen yang mampu mengubah radikal peroksil menjadi radikal bebas yang kurang aktif, sehingga tidak mampu merusak rantai asam lemak (Wardlaw & Jeffrey, 2007). Ekstrak kayu manis mengandung *cinnamic acid* (senyawa sinamaldehyd) yang berperan sebagai antioksidan dan berfungsi menekan dampak negatif oksidan termasuk enzim dan protein pengikat logam. Antioksidan pada kayu manis dapat menangkap radikal bebas serta mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar (Suryohusodo, 2000).

Hasil uji regresi linier menunjukkan bahwa semakin besar dosis ekstrak kayu manis yang diberikan, maka pengaruh terhadap kadar SGOT SGPT tidak terlalu signifikan, tetapi semakin rendah atau kecil dosis ekstrak kayu manis yang diberikan, maka dapat menurunkan kadar SGOT SGPT secara optimal. Pada penelitian ini, dosis 320 mg/KgBB pada tikus putih adalah dosis yang paling efektif untuk mencegah adanya kerusakan hati akibat pemberian parasetamol dosis toksik, namun belum dijadikan sebagai pengobatan kerusakan hati. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pemanfaatan ekstrak kayu manis sebagai pengobatan penyakit kerusakan hati.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kayu manis mampu menurunkan kadar SGOT-SGPT dan memperbaiki kerusakan hepar tikus yang diinduksi parasetamol. Dosis ekstrak kayu manis yang paling efektif dapat menurunkan kadar SGOT-SGPT dan memperbaiki kerusakan hepar tikus yang diinduksi parasetamol adalah dosis 320 mg/KgBB.

DAFTAR PUSTAKA

- Bisset, N.G. and Wichtl, M. (2001). *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, 2nd edition. 67-69. Germany: Medpharm Scientific Publishers.
- Correia, M.A. and Castagnoli, N. (1989). Farmakokinetik: Biotransformasi Obat. Dalam: Bertram G. Katzung. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi III. Alih bahasa: Petrus Adrianto dkk. Jakarta: EGC, pp: 45-51.
- Clark, R., Fisher. J.E., Sketris. I.S., Johnston, G.M. (2012). Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed parasetamol/ opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Pharmacol Toxicol*, 12(11): 1-8.
- Ferrel, L.D., & Kakar, S. (2011). *Liver Pathology*. Pennsylvania: Demos Medical Publishing.
- Greiner, J.C. (1990). Non invasive determination of acetaminophen disposition in down syndrome. *Clinical Pharmacol. Therapeutics*, 48(5): 520-528.
- Goodman, L.S. and Gilman, A. (2008). *Dasar Farmakologi Terapi*. Hardman KG, Limbird LE, Aisyah C. (eds). Edisi X. Jakarta: EGC, pp: 682-684.
- Iswara, A. (2009). Pengaruh Pemberian Antioksidan Vitamin E terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allethrin [Skripsi]. Semarang: FMIPA, Universitas Negeri Semarang.
- Maulida, A., Ilyas, S., Hutahaean, S. (2013). Pengaruh pemberian vitamin C dan E terhadap gambaran histologis hepar mencit (*Mus musculus* L.) yang dipajankan monosodium glutamat (MSG). *Saintia Biologi*, 1(2): 15-20.
- Ramachandran, R. & Kakar, S. (2009). Histological pattern in drug-induced liver disease. *J. Clin. Pathol.*, 62: 81-492.

- Ravindran, P.N., Babu, N.K., and Shylaja, M. (2004). *Cinnamon and Cassia The Genus Cinnamomum: Medicinal and Aromatic Plants–Industrial Profiles*. Washington. DC: CRC Press.
- Rustandi, M.I. (2006). Potensi antioksidan ekstrak daun sangitan (*Sambucus javanica Reinw ex Blume*) sebagai hepatoprotektor pada tikus [Skripsi]. Bogor: FMIPA, Institut Pertanian Bogor.
- Sheen, C.L., Dillon, J.F., Bateman, D.N., Simpson, K.J., Macdonald, T.M. (2002). Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health care system. *Q. J. Med.*, 95: 609-619.
- Sulistiyowati, E., Purnomo, Y., Nuri, S., Audra, F. (2013). Pengaruh diet sambal tomat ranti pada struktur dan fungsi hepar tikus yang diinduksi tawas. *J. Kedokteran Brawijaya*, 27(3): 156-161.
- Suryohusodo, P. (2000). *Ilmu Kedokteran Molekuler*. Cetakan Pertama. Jakarta: CV Sagung Setyo.
- Wahyuni, S. (2005). Pengaruh daun sambiloto (*Andrographis paniculata, Ness*) terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus putih. *J Gamma*, 1(1): 45-53.
- Wardlaw, G.M. and Jeffrey, S.H. (2007). *Perspectives in Nutrition: The Vitamin and Minerals*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill.
- Weirich, G.F., Collins, A.M., and Williams, V.P. (2001). Antioxidant enzymes in the honey bee, *Apis mellifera*. *Apidologie*, 33: 3-14.
- Widjaja, S. (1997). Antioksidan: Pertahanan tubuh terhadap efek oksidan dan radikal bebas. *Majalah Ilmiah Fak. Kedokteran Usakti*, 16(1): 162.
- Wilmana, P.F. & Gunawan, S.G. (2007). Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. *Dalam: Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, pp: 237-239.
- Zhang, S. (1999). *An Atlas of Histology*. New York: Springer-Verlag.