

Efek Hepatoprotektif Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum L.*) Terhadap Sel Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi

Hepatoprotective Effect Of Garlic Extract (*Allium Sativum L.*) On Liver Cell Of Mice (*Mus Musculus*) That Induced High Doses Of Paracetamol

¹Muhamad Dony Ardiansyah, ²Arief Budi Yulianti, ³Rika Nilapsari

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

²Bagian Biologi Medik dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: ¹donymuhamad@gmail.com, ²budi.yulifk@gmail.com, ³rika.nilapsari@yahoo.com

Abstract. Paracetamol is a pain reliever and fever that circulate freely in the market. The usage of high dose paracetamol maybe cause liver damage. Attempts to suppress the effects of paracetamol required a hepatoprotective agent such as garlic. The research aim was to determine the protective effects of garlic extract on the liver cells of mice induced by high doses of paracetamol. The method used was experimental design with 25 DDY strain male mice aged 8-12 weeks, weight 28-32 g. Mice were adapted for 7 days, then were divided into 5 groups randomly. Group I (normal control), group II (negative control), Group III, IV, and V be given garlic extract doses such as: 468, 936, 1872 mg/kg/day respectively. On day 10 all mice were sacrificed and then made preparations liver histology using HE staining. Histological observation was done by using a light microscope, and took 100 liver cells randomly. The result were mean number of liver cells swell at group I, II, III, IV and V such as: 2.6 ± 0.58 ; 24.4 ± 2.68 ; 14 ± 0.92 ; 13.2 ± 0.35 ; and 7 ± 0.55 repectively. ANOVA test showed the number of liver cells swell were different significantly for each treatment group ($p < 0.05$). The Post-hoc test showed a significant difference between Group I and II and Group II dan V. This showed that the optimal dose was 1872 mg/kg body weight. The Conclusions was garlic extract with dose of 1872 mg/kg body weight as the most optimal hepatoprotective effect on the liver cells of mice induced by high doses of paracetamol.

Keywords: Garlic, Hepatoprotective, Hepatotoxic, Liver Cell, Paracetamol

Abstrak. Parasetamol merupakan obat pereda nyeri dan demam yang beredar secara bebas di pasaran. Hal ini memungkinkan penggunaan parasetamol secara berlebihan yang diduga menyebabkan kerusakan hati. Upaya untuk menekan efek dari parasetamol dibutuhkan suatu zat hepatoprotektor seperti bawang putih. Tujuan penelitian adalah mengetahui efek protektif ekstrak bawang putih terhadap sel hati mencit yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. Metode yang digunakan yaitu penelitian eksperimental dengan rancangan acak lengkap. Subjek penelitian ini yaitu 25 ekor mencit jantan galur DDY berusia 8–12 minggu dengan berat badan 28–32 gram. Sebelum perlakuan mencit diadaptasi selama 7 hari, kemudian mencit dibagi menjadi 5 kelompok secara random. Kelompok I (kontrol normal), Kelompok II (kontrol negatif), Kelompok III, IV, dan V dengan dosis ekstrak bawang putih secara berurutan 468, 936, 1872 mg/KgBB/hari. Pada hari ke-10, semua mencit dikorbankan dan dilakukan pemeriksaan histologi sel hati dengan pewarnaan HE. Pengamatan histologi dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan mengambil 100 sel hati secara acak. Rerata sel hati yang membengkak pada kelompok I, II, III, IV, dan V masing-masing sebanyak, 2.6 ± 0.58 , 24.4 ± 2.68 , 14 ± 0.92 , 13.2 ± 0.35 , dan 7 ± 0.55 secara berurutan. Hasil Uji ANOVA menunjukkan perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Uji *Post-hoc* didapatkan bahwa antara kelompok I dengan II terdapat perbedaan bermakna. Perbedaan antara kelompok II dengan kelompok V menunjukkan penurunan kerusakan sel hati secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa dosis optimal adalah 1872 mg/kgBB. Simpulan dari penelitian ini adalah ekstrak bawang putih dengan dosis 1872 mg/kgBB paling optimal yang memberikan efek hepatoprotektif terhadap sel hati mencit yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

Kata Kunci: Bawang Putih, Hepatoprotektif, Hepatotoksik, Parasetamol, Sel Hati

A. Pendahuluan

Hati merupakan organ terbesar kedua dalam tubuh setelah kulit. Fungsi hati antara lain; (1) penyimpanan dan filtrasi darah; (2) metabolisme karbohidrat, protein, lemak, termasuk obat-obatan; (3) sekresi hormon; (4) ekskresi obat dan zat lain. Fungsi hati dapat terganggu apabila terdapat kelainan atau kerusakan pada jaringan hati (Guyton dan Hall, 2009; Ganong, 2008; Moore; 2010).

Kerusakan jaringan hati dapat disebabkan oleh beberapa faktor resiko, antara lain infeksi virus hepatitis, alkohol, genetik, gangguan imunologis seperti autoimun, dan obat-obatan tertentu. Obat-obatan yang dapat menyebabkan kerusakan sel-sel hati atau bersifat hepatotoksik diantaranya seperti *acetaminophen* dan obat anti tuberkulosis. Salah satu obat yang dijual bebas tanpa resep dokter yang memiliki efek samping besar pada hepar adalah *acetaminophen* (Kishore dkk., 2010; Reid dkk., 2004).

Nama lain dari *acetaminophen* yang banyak dijual dipasaran adalah parasetamol. Parasetamol merupakan obat flu dan demam. Hal ini menyebabkan parasetamol menjadi obat yang sering di konsumsi masyarakat secara bebas (Muchid, 2007).

Parasetamol merupakan golongan *non steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang digunakan untuk mengobati nyeri ringan-sedang. Obat ini memiliki 2 metabolit aktif yaitu, *phenacetin* dan *N-acetyl-p-benzoquinone*. *N-acetyl-p-benzoquinone* berbahaya dalam dosis besar karena toksik untuk hepar dan ginjal (Goodman dan Gillman, 2008; Katzung, 2007)

N-acetyl-p-benzoquinone didetoksifikasi oleh glutation. Glutation merupakan tripeptide, α -*glutamylcysteinylglycine* yang mempunyai peran penting pada liver dalam reaksi detoksifikasi dan reduksi radikal bebas. Hasil metabolisme glutation dengan *N-acetyl-p-benzoquinone* membentuk asam merkapturi yang bersifat non-toksik dan diekskresikan melalui urin, tetapi pada dosis berlebih produksi *N-acetyl-p-benzoquinone* meningkat melebihi kemampuan glutation untuk detoksifikasi. Metabolit tersebut bereaksi dengan sel-sel hepar menyebabkan kerusakan sel yang *irreversibel* sehingga menyebabkan nekrosis sentrilobular. Dengan demikian, terapi untuk mengurangi efek *N-acetyl-p-benzoquinone* yang toksik salah satunya dengan cara peningkatan sintesa glutation menggunakan bahan alami yang bersifat hepatoprotektor (Robbins dkk., 2007).

Hepatoprotektor yang banyak digunakan saat ini adalah bawang putih. Bawang putih merupakan tanaman dengan kandungan 65% air, 28% karbohidrat (fruktosa), 2,3% organosulfur, 2% protein (alliinase), 1,2 % asam amino bebas (arginine), 1,5% serat, dan glutation dalam jumlah yang banyak. Kandungan glutation dalam bawang putih tersebut dapat mengurangi metabolit toksik dari parasetamol sehingga dapat mencegah kerusakan pada jaringan hati (Ravinder dkk., 2006; Adnan dkk., 2011)

Kerusakan sel yang disebabkan oleh parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan sel hati yang *irreversible* sehingga menyebabkan nekrosis yang dapat menimbulkan kematian. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka tujuan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Mengetahui perbedaan jumlah hepatosit yang membengkak antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) pada sel hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.
2. Menentukan dosis ekstrak bawang putih (*Allium sativum L.*) paling optimal yang memberikan efek hepatoprotektif terhadap sel hati mencit (*Mus musculus*)

yang diinduksi parasetamol dosis tinggi.

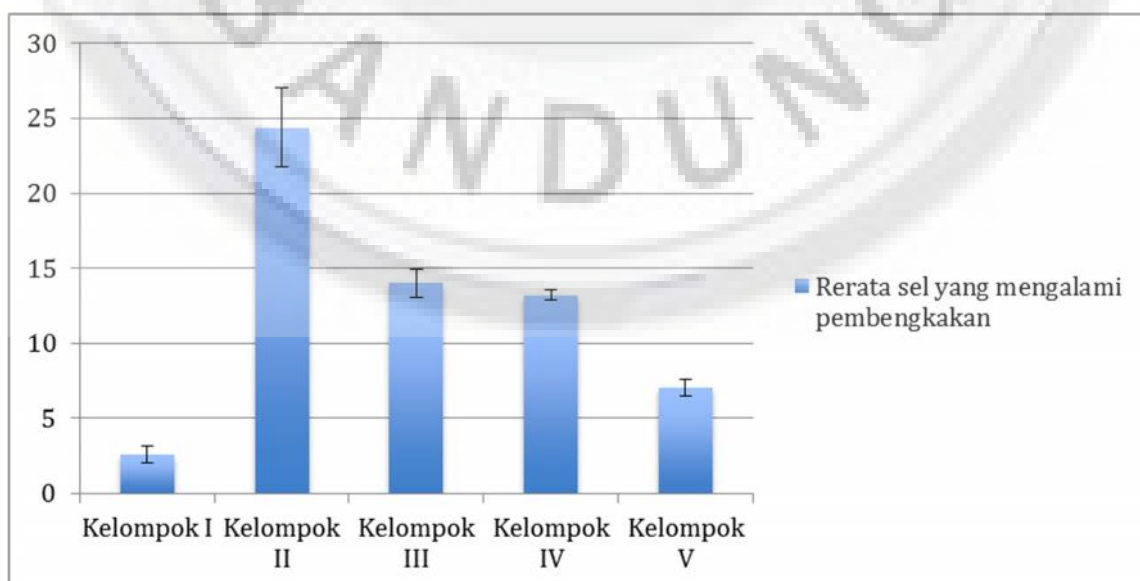
B. Landasan Teori

Parasetamol merupakan golongan *non steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang digunakan untuk mengobati nyeri ringan-sedang, flu, dan demam. Obat ini banyak dijual dipasaran, sehingga parasetamol menjadi obat yang sering dikonsumsi masyarakat secara bebas. Parasetamol memiliki metabolit aktif yang apabila dalam jumlah berlebihan dapat menyebabkan toksik dan merusak sel terutama sel hati, yaitu *N-acetyl-p-benzoquinone-imine* (NAPQI). Metabolit ini dalam jumlah normal dapat didetoksifikasi oleh glutathion. Glutathion merupakan asam amino yang mempunyai peran penting dalam reaksi detoksifikasi dan reduksi radikal bebas pada liver. Hasil metabolisme glutathion dengan *N-acetyl-p-benzoquinone-imine* (NAPQI) membentuk asam merkapturi yang bersifat non-toksik dan diekskresikan melalui urin (Goodman dan Gillman, 2008; Katzung, 2007).

Dosis berlebih dari *N-acetyl-p-benzoquinone-imine* (NAPQI) menyebabkan glutathion tidak mampu mendetoksifikasi metabolit tersebut. Keadaan ini menyebabkan metabolit tersebut akan bereaksi dengan membran sel hati sehingga terjadi kerusakan irreversibel sehingga menyebabkan nekrosis. Terapi yang digunakan untuk mengurangi efek metabolit toksik tersebut, salah satunya adalah dengan bahan alami bersifat hepatoprotektor yang mengandung glutathion atau dapat meningkatkan sintesa glutathion (Robbins dkk., 2007).

Bahan alami bersifat hepatoprotektor yang banyak digunakan saat ini, yaitu bawang putih (*Allium sativum*). Bawang putih adalah tanaman setinggi 60 cm yang banyak ditanam di ladang-ladang di daerah pegunungan yang cukup mendapat sinar matahari. Batangnya semu dan berwarna hijau, serta bagian bawahnya bersiung-siung bergabung menjadi umbi besar berwarna putih. Bawang putih mengandung banyak air, karbohidrat, organosulfur, dan asam amino salah satunya adalah glutathion. Dengan adanya kandungan glutathion yang dapat mengurangi efek toksik dari metabolit aktif tersebut, diharapkan bawang putih (*Allium sativum*) dapat mencegah kerusakan sel hati (Ravinder dkk., 2006; Adnan dkk., 2011).

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan



Gambar 1. Grafik Rerata Pembengkakan Sel Hati

Grafik pada Gambar 1. menunjukkan adanya rerata pembengkakan hati yang lebih besar pada kelompok II dibandingkan dengan kelompok I. Hal ini menunjukkan bahwa induksi parasetamol menyebabkan kerusakan sel hati yang cukup besar. Pada kelompok III, IV, dan V terjadi penurunan tingkat kerusakan sel hepatosit dibandingkan kelompok II. Penurunan tingkat kerusakan ini sesuai dengan semakin besarnya dosis bawang putih yang diberikan. Hal ini menunjukkan ada efek antioksidan bawang putih dalam menghambat kerusakan oleh zat toksik dalam parasetamol

Sebelum dilakukan analisis statistik, untuk data numerik dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro Wilks Test* untuk melihat distribusi data dengan besar sampel 50 sampel (terlampir), hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal (nilai $p > 0,05$). Karena didapatkan data berdistribusi normal, maka dilakukan uji parametrik yaitu tes *ANOVA*. Hasil uji Anova dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Perbedaan Rerata Pembengkakan Sel Hati Dengan Uji ANOVA

Kelompok	Rerata Sel yang Mengalami Pembengkakan	SE	Nilai P
I	2.6	0.58	
II	24.4	2.68	
III	14	0.92	0.001
IV	13.2	0.35	
V	7	0.55	

Keterangan:

Kelompok I	: Air bersih dan CMC 1%
Kelompok II	: Air bersih dan parasetamol dosis 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%
Kelompok III	: Ekstrak bawang putih 468 mg/kgBB dalam CMC-Na 1% dan parasetamol 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%
Kelompok IV	: Ekstrak bawang putih 936 mg/kgBB dalam CMC-Na 1% dan parasetamol 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%
Kelompok V	: Ekstrak bawang putih 1872 mg/kgBB dalam CMC 1% dan parasetamol 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%

Hasilnya didapatkan bahwa nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada setiap kelompok perlakuan. Untuk melihat perbedaan efek hepatoprotektif pada seluruh kelompok dilakukan uji *Post-hoc (Tukey)* yang terlihat pada tabel 2. di bawah ini.

Tabel 2. Uji *Post-hoc (Tukey)* Persentase Rerata Pembengkakan Sel Hati Mencit

Kelompok (1)	Kelompok (2)	Nilai P
Kelompok I	Kelompok II	,000*
	Kelompok III	,096
	Kelompok IV	,136
	Kelompok V	,839
	Kelompok I	,000*
Kelompok II	Kelompok III	,148
	Kelompok IV	,105
	Kelompok V	,005*
	Kelompok I	,096
Kelompok III	Kelompok II	,148
	Kelompok IV	1,000
	Kelompok V	,493

	Kelompok I	,136
Kelompok IV	Kelompok II	,105
	Kelompok III	1,000
	Kelompok V	,605
	Kelompok I	,839
Kelompok V	Kelompok II	,005*
	Kelompok III	,493
	Kelompok IV	,605

Keterangan:

Kelompok I	: Air bersih dan CMC 1%
Kelompok II	: Air bersih dan parasetamol dosis 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%
Kelompok III	: Ekstrak bawang putih 468 mg/kgBB dalam CMC 1% dan parasetamol 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%
Kelompok IV	: Ekstrak bawang putih 936 mg/kgBB dalam CMC 1% dan parasetamol 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%
Kelompok V	: Ekstrak bawang putih 1872 mg/kgBB dalam CMC 1% dan parasetamol 1950 mg/kgBB dalam CMC 1%

Hasil uji *Post-hoc* didapatkan bahwa antara kelompok I dengan kelompok II dan kelompok II dengan kelompok V terdapat adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok II mempunyai efek hepatotoksik dan kelompok V mempunyai efek hepatoprotektif. kelompok I dengan kelompok V menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan kelompok V dapat memperbaiki kerusakan sel hepatosit mencit seperti kelompok I. Perbandingan kelompok III dan IV dengan kelompok II menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok III dan IV tidak mempunyai efek hepatoprotektif.

Kelompok I dan kelompok II menunjukkan tidak adanya efek hepatoprotektif terhadap sel hepatosit. Pada kelompok ini karena hanya diberi minum air putih tanpa agen hepatoprotektor, maka proses kerusakan hepatosit akibat induksi parasetamol tetap berlangsung, seperti terlihat pada hasil penelitian. Kelompok perlakuan yang memperlihatkan efek hepatoprotektif berupa penurunan kerusakan sel hepatosit mencit adalah kelompok V yang ditunjukkan dengan adanya penurunan rerata pembengkakan sel hati mencit yang bermakna dibandingkan dengan kelompok II. Hal ini kemungkinan karena adanya pengaruh dari *S-allylcysteine* pada ekstrak bawang putih sebagai agen hepatoprotektif dan antioksidan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ravinder⁸, menunjukkan bahwa kandungan *S-allylcysteine* dalam bawang putih mempunyai efek antioksidan dan detoksifikasi. Mekanisme *S-allylcysteine* sebagai antioksidan dengan cara menghambat pembentukan ROS dan kandungan glutathione peroxidase yang dapat meningkatkan kadar glutathione memainkan peran yang sangat penting dalam detoksifikasi metabolit beracun reaktif dari zat hepatotoksik (Ravinder dkk., 2006; Adnan dkk., 2011).

Pada kelompok III dan IV terdapat penurunan rerata pembengkakan sel hati, namun hasilnya tidak bermakna sehingga dosis bawang putih pada kelompok III dan IV tidak bisa disebut sebagai hepatoprotektor. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ravinder menggunakan *homogenate* bawang putih didapatkan hasilnya terdapat efek hepatoprotektif berupa penurunan kerusakan sel hepatosit dengan melihat penurunan AST dan ALT. Dengan dosis ekstrak bawang putih 250 mg/kgBB sudah memberikan efek hepatoprotektif. Hal tersebut berbeda dengan penelitian ini, efek hepatoprotektif didapatkan pada mencit yang menggunakan ekstrak bawang putih dosis 1872 mg/kgBB. Hal ini diduga disebabkan karena penelitian ini menggunakan metode penilaian dengan gambaran mikroskopik sel hati yang memerlukan ketepatan

subjektif dalam penilaian kerusakan sel. Kemungkinan lain yaitu penelitian ini menggunakan jenis bawang putih mentah yang berbeda dengan penelitian sebelumnya (Ravinder dkk., 2006).

Cara penanaman dari bawang putih juga bisa mempengaruhi konsentrasi zat yang terkandung pada bawang putih. Bawang putih dapat tumbuh optimal di daerah pegunungan yang memiliki suhu udara dingin. Bawang putih yang digunakan pada penelitian ini diambil dari daerah Sumedang, Jawa Barat, yang diketahui merupakan daerah dataran rendah, sehingga mengakibatkan adanya pengaruh terhadap penyerapan air oleh tanaman yang menurun dan kemungkinan dapat berpengaruh terhadap konsentrasi zat yang terkandung dalam bawang putih, diantaranya adalah kandungan *s-allylcystein*. Hal tersebut dapat menyebabkan efek dari *s-allylcystein* sebagai hepatoprotektor tidak sesuai dengan yang diharapkan (Ravinder dkk., 2006; Adnan dkk., 2011).

Berdasarkan penjelasan yang telah diuraikan diatas dapat disimpulkan bahwa ekstrak bawang putih dapat dijadikan sebagai alternatif untuk pencegahan dari kerusakan hati, namun untuk mengetahui dosis yang efektif masih perlu penelitian lebih lanjut lagi agar mendapatkan efek hepatoprotektif yang optimal dengan efek samping yang seminimal mungkin.

D. Simpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan jumlah hepatosit yang membengkak antara kelompok normal dengan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L.) pada sel hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi secara bermakna.
2. Ekstrak bawang putih (*Allium sativum* L.) dengan dosis 1872 mg/kgBB paling efektif yang memberikan efek hepatoprotektor terhadap sel hati mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi secara bermakna..

E. Saran

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh saran yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian ulang mengenai perlakuan, dosis parasetamol, serta waktu dan lama pemberiannya agar dapat melihat efek hepatoprotektif bawang putih
2. Perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam melihat efek hepatotoksik parasetamol dilihat dari gambaran kerusakan sel hati dibandingkan dengan kadar AST dan ALT dalam darah.

Daftar Pustaka

Adnan Jehangir, Ilyas Nasim, dkk. (2011). *Hepatoprotective Effect of Garlic (Allium Sativum) and Milk Thistle (Silymarin) in Isoniazid Induced Hepatotoxicity in Rats*. [diunduh 20 Desember 2015]. Tersedia dari: <http://www.thebiomedicapk.com/articles/275.pdf>

- Colin-Gonzalez Ana, Ricardo A. Santana, dkk. (2012). *The Antioxidant Mechanisms Underlying the Aged Garlic Extract- and S-Allylcysteine-Induced Protection*. Tersedia dari: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/907162/>.
- Ganong, Willian F. (2008). *Buku Ajar Fisiologi*. Jakarta: EGC.
- Goodman, Gilman. *Manual of Pharmacology and Theurapeutics*. (2008). USA: The Mc Graw Hill. hlm. 671-710.
- Guyton A.C, Hall J.E. (2008). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-11. Jakarta: EGC. hlm. 830-41.
- Katzung BG. (2007). *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi VI*. Jakarta:EGC. hlm. 1083-6
- Keith L. Moore. (2010). *Clinically Oriented Anatomy Sixth Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. hlm. 117-23
- Kishore PV., Palaian S., Paudel R., dkk. (2007). *Drug Induced Hepatitis with Antitubercular Chemotherapy: Challenges and Difficulties in Treatment*. Kathmandu University Medical Journal. [diunduh 19 Desember 2015]. Tersedia dari: <http://www.kumj.com.np/issue/18/256-260.pdf>
- Muchid Abdul. (2007). *Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Bebas Terbatas*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ravinder, dkk. (2006). *Effect Of Garlic On Isoniazid And Rifampicin-Induced Hepatic Injury In Rats*, *World Journal of Gastroenterology*. [diunduh 20 Desember 2015]. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066101>
- Reid Angela B, Richard C Kurten, Sandra S McCullough. (2004). *Mechanisms Of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: Role Of Oxidative Stress And Mitochondrial Permeability Transition In Freshly Isolated Mouse Hepatocytes*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. [diunduh 13 Januari 2016]. Tersedia dari: <http://jpet.aspetjournals.org/content/312/2/509.full>
- Robbins S.L, Kumar V, Cotran RS. (2007). *Robbins Buku Ajar Patologi I dan II*. Edisi 4. Alih Bahasa: Pendit B.U. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hlm. 455-71
- Roenigk Manja. (2009). *Histological Patterns in Drug Induced Liver Disease*. *Journal of Clinical Pathology* [serial online]. [diunduh 17 Januari 2016]; 62:481-92. Tersedia dari: <https://core.ac.uk/download/files/379/11735431.pdf>