



**PENGARUH PEMBERIAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Linn)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR
MENCIT BALB/C YANG DIINDUKSI ASETAMINOFEN**

*THE EFFECTS OF STONE BREAKER (*Phyllanthus niruri* Linn) ON BALB/C
LIVER HISTOPATHOLOGIC FEATURE INDUCED BY ACETAMINOPHEN*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**LEO DEDDY PRADIPTA
G2A006090**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

**PENGARUH PEMBERIAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* Linn) TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGIS HEPAR MENCIT BALB/C YANG DIINDUKSI
ASETAMINOFEN**

Leo Deddy P¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRAK

Latar belakang: Hepar merupakan salah satu organ yang sangat penting bagi tubuh. Namun hepar sangat rentan terhadap berbagai macam kerusakan. Sehingga dibutuhkan zat yang dapat melindungi hepar dari kerusakan-kerusakan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya pengaruh pemberian meniran terhadap gambaran histopatologis hepar mencit Balb/C yang diinduksi asetaminofen.

Metode: Desain penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design* dengan menggunakan mencit strain Balb/C. Sebanyak 24 mencit yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diaklimatisasi selama seminggu dan dibagi menjadi 4 kelompok. Empat kelompok tersebut adalah kelompok tikus kontrol, kelompok tikus yang hanya diberi asetaminofen, kelompok tikus yang diberi asetaminofen dan meniran dosis 0,39 mg/kgBB, dan kelompok tikus yang diberi asetaminofen dan meniran dosis 3,9 mg/kgBB. Pemberian asetaminofen hanya pada hari ke-2 sedangkan pemberian meniran dilakukan selama seminggu setelahnya. Lalu akan dilakukan biopsi organ dan pemeriksaan mikroskopis. Selanjutnya akan dilakukan skoring dan analisis terhadap hasil pemeriksaan tersebut. Analisis data menggunakan program *SPSS 17.00 for Windows* dengan metode *Kruskall-Wallis*.

Hasil: Uji *Kruskall-Wallis* didapatkan nilai $p=0,011$ untuk semua kelompok. Uji *post hoc* antarkelompok perlakuan ternyata tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok P2 dan P3 di mana $p=0.806$.

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian ekstrak meniran terhadap gambaran histopatologis hepar mencit Balb/C yang diinduksi oleh asetaminofen.

Kata kunci: meniran, gambaran histopatologis hepar, asetaminofen

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf pengajar Bagian Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

THE EFFECTS OF STONE BREAKER (*Phyllanthus niruri* Linn) ON BALB/C LIVER HISTOPATHOLOGIC FEATURE INDUCED BY ACETAMINOPHEN

Leo Deddy P¹, Noor Wijayahadi²

ABSTRACT

Background: Liver is one of the most important organ in the body. Thus, liver become more vulnerable toward damages from outside. So liver needs substance which can prevent or protect it from those damages. This study is aimed to prove the effects of stone breaker on Balb/C liver histopathologic feature induced by acetaminophen.

Methods: This study was post test only control group design by using Balb/C mice. About 24 mice which has fulfilled inculsion and exclusion criterias acclimated during a week and was divided into 4 groups. Those groups were mice control group, acetaminophen-only mice group, mice which was given acetaminophen and 0,39 mg/kgBB dose of stone breaker group, and mice which was given acetaminophen and 3,9 mg/kgBB dose of stone breaker group. The acetaminophen was given to the mice only in day 2 while the stone breaker was given to the mice a week after acetaminophen. Then their livers will be taken and read for microscopic examination. And then it would be analyzed by using SPSS 17.00 for Windows with Kruskall-Wallis method.

Result: In Kruskall-Wallis method, it was meaningful difference between the groups with $p=0.011$. Although in post hoc test between treated groups those meaningful difference wasn't found between P1 and P2 groups with $p=0.806$.

Conclusion: There is effect of stone breaker on Balb/C mice histopathologic feature induced by acetaminophen.

Keywords: stone breaker, liver histopathologic feature, acetaminophen

¹ Student of Medical Faculty Diponegoro University

² Lecturer of Department of Pharmacology and Therapeutic, Medical Faculty Diponegoro University

PENDAHULUAN

Hati atau yang di dalam istilah kedokteran disebut sebagai hepar adalah kelenjar terbesar dalam tubuh dan berperan di dalam berbagai macam metabolisme yang terjadi di dalam tubuh.^{1,2} Di dalam tubuh hepar berfungsi di dalam berbagai macam sistem organ seperti sistem sirkulasi, sistem pencernaan, sistem ekskresi, dan lain-lain.

Fungsi hepar di dalam sistem sirkulasi adalah untuk menghasilkan faktor-faktor pembekuan darah dan mengolah hasil sisa metabolisme sel darah merah. Di dalam sistem pencernaan, hepar berfungsi untuk menghasilkan cairan empedu yang berperan di dalam metabolisme lemak sedangkan di dalam sistem ekskresi, hepar berfungsi untuk memetabolisir toksin-toksin, obat-obatan, dan lain-lain.^{3,4} Melihat berbagai macam fungsi yang dijalankan oleh hepar, tidak heran kalau resiko untuk mengalami kelainan struktur dan fungsi juga lebih besar dibandingkan dengan organ-organ lain. Sebenarnya sel-sel hepar memiliki kemampuan regenerasi yang sangat baik dibandingkan dengan organ-organ lain dan pengangkatan 2/3 (sekitar 75%) hepar pun masih dapat memacu regenerasi sel-sel hepar secara mitosis.^{2,5,6} Akan tetapi jika proses degenerasi atau kerusakan hepar tersebut terjadi dalam jangka waktu yang lama dan proses regenerasi tidak bisa mengimbangnya dapat terjadi kerusakan hepar dan akan diikuti pembentukan jaringan ikat yang berlebihan pula yang pada akhirnya akan menyebabkan gangguan regenerasi dan gangguan fungsi dari hepar itu sendiri.² Oleh karena itu, tidak jarang hepar perlu bahan-bahan dari luar tubuh untuk membantunya di dalam melakukan regenerasi. Banyak bahan-bahan yang sudah digunakan untuk mengobati kerusakan hepar di mana salah satunya adalah pengobatan dengan menggunakan pengobatan tradisional.

Penggunaan obat tradisional sekarang sudah semakin berkembang dengan dilakukan penelitian secara ilmiah. Salah satu obat tradisional yang sekarang sering digunakan adalah tanaman obat meniran (*Phyllanthus niruri*). Tanaman ini diduga berguna untuk berbagai

macam penyakit seperti diabetik, penyakit prostat, asma, demam, tumor, infeksi dan batu saluran kemih, demam tifoid, influenza, disentri, konstipasi, sakit perut, ulkus, dan lain-lain. Sedangkan menurut beberapa penelitian ilmiah, *Phyllanthus niruri* memiliki efek imunomodulator,⁷ antispasmodik, antilitik (untuk batu ureter dan empedu), penghilang rasa sakit, antihipertensi, antiviral, antibakterial, diuretik, antimutagenik, dan juga efek hipoglikemia.^{8,9} Tanaman ini juga banyak ditemukan di daerah tropis, termasuk di Indonesia sehingga mudah ditemukan bahkan dapat ditanam sendiri sehingga dapat terjangkau oleh masyarakat luas.⁹ Oleh karena itu penelitian ini mengambil masalah apakah pemberian *Phyllanthus niruri* berpengaruh terhadap gambaran histopatologis hepar mencit *Balb/C* yang diinduksi asetaminofen.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian *Phyllanthus niruri* terhadap gambaran histopatologis hepar mencit *Balb/C* yang diinduksi asetaminofen. Sehingga pada akhirnya penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai referensi untuk menjadikan tanaman *Phyllanthus niruri* sebagai salah satu obat tradisional yang sangat berguna bagi kesehatan manusia dan juga bahan informasi untuk dilakukan penelitian yang lebih jauh lagi mengenai efek dari tanaman *Phyllanthus niruri* terhadap tubuh manusia dan mekanismenya.

Penelitian ini menggunakan tanaman *Phyllanthus niruri* yang dibudidayakan oleh Dinas Perkebunan Kota Semarang dan ditanam di daerah Ungaran. Penelitian terhadap tanaman tersebut belum pernah dilakukan meskipun di tempat lain penelitian terhadap *Phyllanthus niruri* sudah banyak dilakukan.

METODE PENELITIAN

Ruang lingkup penelitian ini meliputi bidang histologi, patologi anatomi, farmasi, dan farmakologi. Di mana jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental

laboratorik dengan rancangan *the post test only control group design* dengan menggunakan mencit betina strain *Balb/C* sebagai hewan percobaan. Populasi penelitian ini adalah mencit *Balb/C* betina, umur 8-10 minggu, berat badan 20-30 gram, dan sehat sebelum induksi asetaminofen. Sampel penelitian kali ini adalah sebanyak 45 ekor mencit.

Hari pertama sampai keenam setelah masa aklimatisasi sampel penelitian dilakukan penelitian pendahuluan untuk menentukan dosis asetaminofen yang tepat untuk diberikan kepada sampel penelitian. Akhirnya didapatkan dosis asetaminofen yang akan digunakan pada penelitian kali ini yaitu sebesar 250 mg/kgBB. Dan jumlah mencit yang akan digunakan di dalam penelitian ini adalah sebanyak 24 ekor mencit. Mencit-mencit tersebut lalu dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (K), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3) di mana masing-masing terdiri dari 6 ekor mencit. Kemudian pada hari selanjutnya dilakukan pemberian ekstrak tanaman meniran kepada kelompok P2 dan P3 dengan dosis masing-masing adalah 0,39 mg/kgBB dan 3,9 mg/kgBB. Tikus kemudian diamati selama tujuh hari dan setelah itu akan dilakukan terminasi. Kemudian dilakukan pengambilan organ hepar dan dibuat preparat histologisnya dengan pewarnaan HE. Dari setiap organ diamati di bawah mikroskop dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 100x dan 400x. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histopatologis hepar mencit tikus pada 20 sel tiap lapangan pandang dengan kriteria sebagai berikut:

Tabel 1. Kriteria Penilaian Gambaran Histopatologis Hepar

Tingkat Perubahan	Nilai
Normal	1
Degenerasi Parenkimatososa	2
Degenrasi Hidropik	3
Nekrosis	4

Data yang diperoleh dari semua kelompok sampel diolah dengan program komputer *SPSS for Windows 17.00* dengan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji beda menggunakan *Kruskall-Wallis* karena skala yang digunakan ada yang bukan skala numerik. Kemudian dari hasil uji beda dilanjutkan dengan uji *post hoc* menggunakan uji *Mann-Whitney*. Dikatakan bermakna bila nilai p pada uji beda adalah kurang dari 0,05.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini ditemukan adanya perubahan gambaran struktur histopatologis hepar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, sampai dengan nekrosis.

Uji normalitas dengan menggunakan *Saphiro-Wilk test* didapatkan distribusi data normal (tabel 2). Akan tetapi pada box-plot ditemukan adanya *outlayer* dan penulis berpendapat bahwa sebaran data pada penelitian ini tidak normal meskipun uji analitik menggunakan *Shappiro-Wilk test* menunjukkan hasil yang normal. Dengan demikian untuk uji beda di dalam penelitian dapat dilakukan dengan menggunakan metode *Kruskall-Wallis*. Selain itu juga, penggunaan uji nonparametrik ini didasarkan pada skala yang digunakan oleh penulis pada penelitian ini ada yang tidak bersifat skala numerik. Pada uji beda tersebut ternyata ditemukan perbedaan yang bermakna pada perubahan struktur histopatologis sel hepar antara kelompok yang diuji dengan nilai p adalah 0.011.

Tabel 2. Rerata nilai perubahan struktur histopatologis sel hepar

Kelompok perlakuan	Nilai derajat perubahan sel hepar Rerata (SD)	Shapiro Wilk (<i>p</i>)
Kontrol	144.0 ± 43.72	0,463
Perlakuan 1	303.5 ± 9.88	0,920
Perlakuan 2	209.4 ± 26.44	0,217
Perlakuan 3	209.8 ± 34.50	0,960

Hasil uji *post hoc* untuk menilai perbedaan antarkelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 1. Nilai p pada uji *post hoc* antarkelompok

Kelompok	K	P1	P2
P1	0.034*		
P2	0.053	0.014*	
P3	0.077	0.021*	0.806

*ada perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$)

Uji beda antarkelompok didapatkan perbedaan nilai derajat perubahan sel hepar antara kelompok kontrol dengan perlakuan yaitu K-P1 dengan nilai $p < 0.05$. Lalu pada uji beda antarkelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna yaitu P2-P3, sedangkan antara kelompok P1-P2 dan P1-P3 dijumpai perbedaan yang bermakna.

PEMBAHASAN

Sampel awal penelitian ini adalah 45 mencit. Setelah aklimatisasi tersisa 40 mencit dan pada hari pertama dilakukan penelitian pendahuluan untuk menentukan dosis asetaminofen yang akan diberikan. Penelitian pendahuluan tersebut menggunakan asetaminofen dosis 1000 mg/kgBB kepada 8 mencit pada hari pertama, 500 mg/kg BB kepada 8 mencit pada hari ketiga dan 250 mg/kgBB kepada 18 mencit pada hari kelima. Lalu pada akhirnya penelitian ini menggunakan dosis asetaminofen sebesar 250 mg/kgBB dengan 24 ekor mencit *Balb/C*

sebagai sampel penelitian yang dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan karena 18 mencit yang diberikan asetaminofen dosis 250 mg/kgBB tidak ada yang mengalami kematian. Lalu pada hari selanjutnya, kelompok mencit P2 dan P3 diberikan ekstrak tanaman meniran sampai pada hari ke-15 dan pada hari ke-16 dilakukan terminasi untuk diambil organ heparnya.

Hasil pemeriksaan gambaran histopatologis hepar menunjukkan bahwa terdapat penurunan derajat kerusakan hepar pada mencit yang mendapatkan asetaminofen dan ekstrak tanaman meniran dibandingkan dengan yang hanya mendapatkan asetaminofen. Akan tetapi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok P2 dan P3 meskipun dosis tanaman meniran kelompok P3 lebih tinggi daripada kelompok P2. Perubahan yang terjadi berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

Uji *Kruskall-Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p=0,011$. Lalu setelah dilakukan uji *post hoc* dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* didapatkan hasil yang bermakna antara kelompok P1 dan P2 dengan nilai $p=0,014$. Namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok P2 dan P3 meskipun P3 mendapatkan dosis ekstrak meniran yang lebih tinggi dengan nilai $p=0.806$. Hasil ini menunjukkan bahwa tingginya dosis meniran belum tentu dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya perbaikan gambaran histopatologis hepar yang telah mengalami kerusakan.

Sebagian besar obat akan masuk melalui saluran cerna dan akan diabsorpsi melalui vili-vili usus untuk kemudian disalurkan ke dalam peredaran darah. Setelah hasil absorpsi masuk ke peredaran darah, pembuluh darah yang berasal dari usus akan masuk ke dalam sirkulasi hepar dan di sini obat akan mengalami metabolisme lintas pertama. Lalu setelah itu obat akan beredar ke seluruh sistem sirkulasi manusia hingga pada akhirnya obat itu pun akan dimetabolisme lagi oleh hepar yang untuk selanjutnya diekskresi. Sebagai organ utama yang berguna sebagai alat detoksifikasi obat di dalam tubuh, hepar menjadi subjek terhadap

kerusakan potensial dari bermacam senyawa kimia farmasetis dan lingkungan yang tidak terhitung jumlahnya termasuk oleh asetaminofen.^{10,11,12} Cedera tersebut dapat disebabkan terjadinya ikatan kovalen dan nirkovalen antara asetaminofen dengan sel-sel hepar.^{13,14,15} Pada penelitian terakhir didapatkan bahwa efek toksik obat terhadap hepar lebih disebabkan karena terbentuknya radikal bebas yang nantinya dapat menyebabkan kerusakan sel hepar.¹⁶ Pada penelitian lain didapatkan hasil bahwa tanaman meniran dapat berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah dan memperbaiki kerusakan sel hepar.¹⁷

Perubahan gambaran histopatologis pada penelitian ini ternyata ditemukan gambaran degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis sel hepar pada kelompok kontrol dengan rerata 144.0, hal ini dapat disebabkan karena sebelum pengambilan sampel tidak dilakukan pemeriksaan terhadap hepar tikus, sehingga dapat terjadi ketika tikus diambil sampel telah mengalami kerusakan hepar sebelumnya. Hal ini bisa juga terjadi karena faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian seperti pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standar dan kurang bervariasi, kondisi kandang yang kurang ideal, faktor stress tikus, pengaruh zat atau penyakit lain, serta faktor internal lain seperti daya tahan tubuh dan kerentanan tikus terhadap pengaruh luar.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak tanaman meniran terhadap gambaran histopatologis hepar mencit Balb/C yang telah diinduksi asetaminofen.

Disarankan juga untuk diadakannya penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak meniran terhadap gambaran histopatologis hepar hewan coba yang telah dirusak dengan asetaminofen dengan beberapa perubahan pada metode penelitian seperti dosis dan waktu pemberian obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga artikel penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Rasa terima kasih ditujukan pula kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa dan dukungannya. Penghargaan yang besar dan terima kasih ditujukan kepada dr. Noor Wijayahadi, Mkes, PhD selaku dosen pembimbing dan dr. Kasno SpPA(K) selaku konsultan dalam pembacaan preparat. Ucapan terima kasih pun tak lupa diberikan kepada staf dan karyawan bagian Farmakologi dan Terapi FK Undip, bagian histologi FK Undip, bagian farmasi FK Undip, teman-teman, dan semua pihak yang telah banyak membantu sehingga pada akhirnya penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik

DAFTAR PUSTAKA

1. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit. Jakarta: EGC; 2003.
2. Nurdjaman, Soetedjo, Ismail A, et al. Histologi. Semarang : Badan penerbit Universitas Diponegoro; 2001.
3. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 1997.
4. Ganong WF. Buku ajar fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2001.
5. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Buku ajar patologi volume 2. Jakarta: EGC; 2004.
6. Sudoyo AW, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.

7. Williams JE. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the peruvian rainforest with a particular emphasis on una de fato and sangre de grado. *Alternative Medicine Review*. 2001; 6:567-79.
8. Christever. Pengaruh meniran dan jombang dalam mengurangi reaksi peradangan secara makroskopis serta menekan jumlah eosinofil dalam darah pada dermatitis. Jakarta : Badan Litbang Kesehatan; 2001.
9. Ahmed N, Aggrawal SS, Chattervedi S, Tabassum N. Hepatoprotective studies on *phyllanthus niruri* on paracetamol induced liver cell damage in albino mice. *JK-Practitioner*. 2005; 12:211-2.
10. Katzung B. G. *Farmakologi dasar dan klinik*. 6th ed. Jakarta: EGC; 1997: 574-5.
11. Gunawan SG, editor. *Farmakologi dan terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
12. Mycek MJ, Harvey RA, Fisher BD. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Jakarta: Widya Medika; 1995.
13. Kedderis GL. Biochemical basis of hepatocellular injury. *Toxicologic Pathology*. 1996;24(1):77-83.
14. Tirmenstein, MA and Nelson, SD. Acetaminophen-induced oxidation of protein thiols: contribution of impaired thiol-metabolizing enzymes and the breakdown of adenine nucleotides. *J Biol Chem*. 1990;265(6):3059-65.
15. Gillete, JR. An integrated approach to the study of chemically reactive metabolites of acetaminophen. *Arch Intern Med*. 1981;141(3):375-79.
16. Van de Straat R, Vromans RM, Bosman P, de Vries J, Vermeulen NP. Cytochrome P-450-mediated oxidation of substrates by electron-transfer; role of oxygen radicals and of 1- and 2-electron oxidation of paracetamol. *Pubmed Central*. 1988; 64(3): 267-80.

17. Chatterjee M, Sil PC. Protective role of *Phyllanthus niruri* against nimesulide induced hepatic damage. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2007; 22(1): 109-16.