

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Umum Penelitian

Telah dilakukan eksperimen potensi ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dalam perbaikan fungsi hepar kadar enzim SGOT dan SGPT akibat konsumsi alkohol pada mencit (*Mus musculus*).

Pembuatan ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan cara maserasi. Hasil penguapan berupa ekstrak kental ditimbang dan dicatat berapa gram hasilnya. Penelitian ini dilakukan selama 3 bulan terhadap Mencit jantan galur *Swiss webster* umur 2-3 bulan dengan berat badan \pm 20 gram sejumlah 30 ekor mencit sebagai sampel. Tiga puluh ekor sampel dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kelompok I sebagai kelompok kontrol normal (tanpa induksi alkohol 14,7% dan tanpa perlakuan), kelompok II sebagai kontrol negatif (tanpa perlakuan), kelompok III sebagai kontrol positif (induksi alkohol 14,7% dan prednisolon 0,1044 mg/kgBB), kelompok IV, V dan VI sebagai kelompok ekstrak *Centela asiatica* masing masing 55 mg/kgBB, 110 mg/kgBB dan 220 mg/kg BB. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Perlakuan dilakukan selama 21 hari (Syifaiyah, 2008).

Seluruh mencit ditimbang berat badannya untuk mengetahui perkembangan berat badan selama penelitian. Secara umum berat badan mencit mengalami peningkatan. Mencit menjalani adaptasi di tempat pemeliharaan selama 3 hari dengan pencahayaan yang cukup yaitu dengan

perbandingan 50:50, siang hari terang dan malam hari gelap dengan suhu ruangan 20-25 derajat celcius dan makanan yang diberikan jenis AD 2 *et libitum* setelah penimbangan berat badan pada hari pertama. Ukuran kandang panjang 20 cm lebar 12 cm dan tinggi 15 cm dan dalam 1 kandang terdapat 5 subjek. Subjek penelitian tersebut ditempatkan di dalam kandang sesuai dengan kelompoknya secara randomisasi. Fungsi hepar yaitu kadar enzim SGOT dan SGPT diuji terlebih dahulu sebelum induksi alkohol. Sampel darah diambil setelah mencit dipuaskan selama 8-12 jam. Dosis induksi Alkohol 14,7% disesuaikan dengan berat badan mencit untuk mencegah kematian mencit akibat *overdosis* alkohol.

Pengambilan sampel darah untuk menilai kadar enzim SGOT dan SGPT kedua dilakukan untuk mengetahui bahwa sudah terjadi kerusakan hepar karena proses pemberian alkohol. Setelah diketahui kadar enzim SGOT dan SGPT meningkat, sampel pada kelompok II tetap hanya diberi alkohol, kelompok III diberi prednisolon dengan dosis 0,1044 mg/kgBB/hari/mencit, kelompok IV diberi ekstrak *Centela asiatica* 55 mg/kgBB/hari/mencit, kelompok V diberi ekstrak *Centela asiatica* 110 mg/kgBB/hari/mencit, dan kelompok VI diberi ekstrak *Centela asiatica* 220 mg/kgBB/hari/mencit.

Pengambilan sampel darah untuk menilai kadar enzim SGOT dan SGPT ketiga melalui vena orbita dilakukan setelah diberikan perlakuan ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) untuk menilai penurunan kadar enzim SGOT dan SGPT.

B. Hasil Penelitian

Rata-rata kadar enzim SGOT dan SGPT sebelum dan setelah diinduksi alkohol 14,7% dengan dosis 1,12 mg/20 grBB selama 21 hari diuji menggunakan analisis statistik *paired sample t Test*. Hasil uji *paired sample t Test* ditunjukkan pada Tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Rata-rata kadar SGPT darah Mencit (*Mus musculus*) sebelum dan sesudah diinduksi alkohol dengan *Paired sample t Test*.

Kelompok	N	Rata-rata \pm SD (IU/L)		Nilai p
		Sebelum	Sesudah	
Kontrol Normal	5	23,79 \pm 0,34	23,59 \pm 0,55	0,178
Kontrol Negatif	5	22,62 \pm 0,88	38,06 \pm 1,44	0,000
Kontrol Positif	5	23,20 \pm 1,05	36,41 \pm 1,41	0,000
P1 (55mg/KgBB)	5	23,10 \pm 0,26	36,12 \pm 0,55	0,000
P2 (110mg/KgBB)	5	22,81 \pm 0,59	39,52 \pm 1,39	0,000
P3 (220mg/KgBB)	5	23,10 \pm 0,55	38,16 \pm 1,83	0,000

Tabel 4. Rata-rata kadar SGOT darah Mencit (*Mus musculus*) sebelum dan sesudah diinduksi alkohol dengan *Paired sample t Test*.

Kelompok	N	Rata-rata \pm SD (IU/L)		Nilai p
		Sebelum	Sesudah	
Kontrol Normal	5	18,25 \pm 0,81	18,25 \pm 0,35	0,994
Kontrol Negatif	5	18,05 \pm 0,52	31,65 \pm 1,51	0,000
Kontrol Positif	5	18,44 \pm 0,34	30,39 \pm 1,77	0,000
P1 (55mg/KgBB)	5	18,35 \pm 0,63	28,93 \pm 0,55	0,000
P2 (110mg/KgBB)	5	18,06 \pm 0,63	28,74 \pm 0,63	0,000
P3 (220mg/KgBB)	5	18,35 \pm 0,63	29,52 \pm 0,72	0,000

Tabel 3 dan 4 menunjukkan keberhasilan induksi alkohol 14,7% dengan dibuktikan adanya kenaikan kadar enzim SGPT pada Tabel 3 dan kenaikan kadar enzim SGOT pada tabel 4. Hasil analisis menunjukkan kadar enzim SGPT dan SGOT darah mencit (*Mus musculus*) pada semua kelompok kecuali kontrol normal didapatkan hasil peningkatan signifikan ($p=0,000$). Kontrol normal pada enzim SGPT dan SGOT tidak terjadi peningkatan secara signifikan secara statistik masing-masing ($p=0,178$) dan ($p=0,994$).

Hasil data sebelum dan setelah diinduksi ekstrak pegagan (*Centela asiatica*) dengan dosis 55mg/20grBB, 110mg/grBB dan 220mg/grBB akan diuji menggunakan analisis statistik *paired sample t Test* untuk menunjukkan adanya penurunan kadar enzim SGPT dan SGOT yang signifikan. Hasil uji *paired sample t Test* ditunjukkan pada Tabel 5 dan 6

Tabel 5. Rata-rata kadar SGPT darah Mencit (*Mus musculus*) sebelum dan sesudah diinduksi ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan *Paired sample t Test*.

Kelompok	N	Rata-rata \pm SD (IU/L)		Nilai p
		Sebelum	Sesudah	
Kontrol Normal	5	23,79 \pm 0,34	23,59 \pm 0,55	0,478
Kontrol Negatif	5	38,06 \pm 1,44	38,93 \pm 1,20	0,009
Kontrol Positif	5	36,41 \pm 1,41	23,59 \pm 0,81	0,000
P1 (55mg/KgBB)	5	36,12 \pm 0,55	31,85 \pm 1,63	0,003
P2 (110mg/KgBB)	5	39,52 \pm 1,39	28,15 \pm 0,97	0,000
P3 (220mg/KgBB)	5	38,16 \pm 1,83	25,05 \pm 0,55	0,000

Tabel 6. Rata-rata kadar SGOT darah Mencit (*Mus musculus*) sebelum dan sesudah diinduksi ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan *Paired sample t Test*.

Kelompok	N	Rata-rata \pm SD (IU/L)		
		Sebelum	Sesudah	Nilai p
Kontrol Normal	5	18,25 \pm 0,55	18,64 \pm 0,65	0,377
Kontrol Negatif	5	31,65 \pm 1,51	32,43 \pm 1,66	0,016
Kontrol Positif	5	30,39 \pm 1,77	18,35 \pm 0,40	0,000
P1 (55mg/KgBB)	5	28,93 \pm 0,55	26,41 \pm 1,00	0,006
P2 (110mg/KgBB)	5	28,74 \pm 0,63	23,498 \pm 1,12	0,000
P3 (220mg/KgBB)	5	29,52 \pm 0,72	20,10 \pm 0,55	0,000

Tabel 5 dan 6 menunjukkan keberhasilan induksi ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan dibuktikan adanya penurunan kadar enzim SGPT pada Tabel 5 dan penurunan kadar enzim SGOT pada Tabel 6. Hasil analisis menunjukkan kadar enzim SGPT dan SGOT darah mencit (*Mus musculus*) pada semua kelompok kecuali kontrol normal didapatkan hasil penurunan signifikan ($p=0,000$). Kontrol normal pada enzim SGPT dan SGOT tidak terjadi penurunan secara signifikan secara statistik masing-masing ($p=0,478$) dan ($p=0,377$).

Tabel 7. Rerata selisih kadar SGPT sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan uji statistik *One way anova* dan *Tuckey HSD (Honestly Significant Difference)*

Kelompok	N	Rerata Perbedaan	
		Kadar SGPT \pm SD (IU/L)	Anova
Kontrol Normal	5	-0,19 \pm 0,55 ^a	
Kontrol Negatif	5	+0,87 \pm 0,40 ^a	
Kontrol Positif	5	-12,81 \pm 2,07 ^c	Sig. 0,000 (p<0,05)
P1 (55mg/KgBB)	5	-4,27 \pm 1,47 ^b	
P2 (110mg/KgBB)	5	-11,36 \pm 1,83 ^c	
P3 (220mg/KgBB)	5	-13,10 \pm 2,11 ^c	

Tabel 8. Rerata selisih kadar SGOT sebelum dan sesudah pemberian ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan uji statistik *One way anova* dan *Tuckey HSD (Honestly Significant Difference)*

Kelompok	N	Rerata Perbedaan	
		Kadar SGOT \pm SD (IU/L)	Anova
Kontrol Normal	5	+0,38 \pm 0,87 ^a	
Kontrol Negatif	5	+0,77 \pm 0,43 ^a	
Kontrol Positif	5	-12,04 \pm 2,50 ^b	Sig. 0,000 (p<0,05)
P1 (55mg/KgBB)	5	-2,52 \pm 1,05 ^c	
P2 (110mg/KgBB)	5	-5,24 \pm 1,10 ^d	
P3 (220mg/KgBB)	5	-9,42 \pm 0,94 ^e	

Keterangan : Tanda huruf yang berbeda pada tabel menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan uji statistik *Tuckey HSD (Honestly Significant Difference)*.

Tabel 8 menunjukkan bahwa kontrol normal menunjukkan adanya perbedaan kadar enzim SGPT yang hampir sama dengan kontrol negatif, tetapi berbeda secara signifikan terhadap kelompok yang lain. Kelompok perlakuan ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dosis 55mg/kgBB menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap kelompok yang lain. Penurunan kadar enzim SGPT pada kelompok kontrol positif berbeda tidak signifikan dengan kelompok perlakuan ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dosis 110mg/kgBB dan 220mg/kgBB, tetapi berbeda signifikan terhadap kelompok yang lain. Tabel 8 menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif, perlakuan ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dosis 110mg/kgBB dan 220mg/kgBB merupakan kelompok dengan perbedaan penurunan kadar enzim SGPT yang paling tinggi. Kelompok perlakuan ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dosis 220mg/kgBB merupakan kelompok paling efektif menurunkan kadar enzim SGPT dengan nilai 13,10 IU/L tetapi tidak berbeda dengan signifikan terhadap kelompok kontrol normal dan kelompok perlakuan dosis 110mg/kgBB.

Tabel 9 menunjukkan antar kelompok memiliki perbedaan penurunan kadar enzim SGOT yang signifikan, kecuali kelompok kontrol normal dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok kontrol positif merupakan kelompok paling efektif menurunkan kadar enzim SGOT dengan nilai 12,04 IU/L dan berbeda secara signifikan terhadap kelompok yang lain.

Hasil uji statistik *One Way Anova* menunjukkan nilai $p = 0.000$ ($p < 0.05$), artinya terdapat perbedaan rata-rata kadar enzim SGOT dan SGPT

yang bermakna, maka uji statistik dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc Tuckey HSD (Honestly Significant Difference)*, untuk mengetahui antar kelompok mana perbedaan rata-rata penurunan kadar SGOT dan SGPT yang digunakan dalam penelitian ini adalah Uji *Tuckey HSD (Honestly Significant Difference)*.

C. Pembahasan

Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) jantan galur *Swiss webster*. Mencit adalah hewan yang sering digunakan dalam percobaan atau penelitian biomedis, karena disamping harganya relatif murah, mudah berkembang biak, selain itu pemeliharanya juga mudah (Kusumawati, 2004).

Penelitian ini menggunakan 6 kelompok dengan 30 subyek penelitian. Kelompok selain kelompok kontrol normal diinduksi alkohol 14,7 % secara per oral untuk menimbulkan reaksi peradangan pada sel hepatosit di hepar dengan dosis 1,12 mg/kgBB 1 kali sehari selama 21 hari . Alkohol 14,7 % dipilih sebagai pemicu reaksi peradangan pada penelitian ini. Prasetyo (2010) menjelaskan bahwa paparan Alkohol kronik dapat menyebabkan reaksi peradangan sel hepatosit hepar yang didahului dengan perlemakan hepar.

Pemberian alkohol 14,7% secara per oral terhadap 5 kelompok selain kelompok kontrol normal dengan dosis hepatotoksik sebesar 1,12mg/20g BB 1 kali sehari selama 21 hari berturut-turut, mengakibatkan kerusakan hepar pada semua subyek penelitian tersebut. Mencit yang mengalami kerusakan pada heparnya, kemudian diberi perlakuan berupa pemberian ekstrak daun

pegagan (*Centela asiatica*) dengan 3 dosis yang berbeda sebagaimana yang telah dijelaskan pada bab III.

Konsumsi etanol secara terus menerus dapat meningkatkan angka kematian dan penyakit liver, paru (Massey, et al., 2015). Penelitian oleh Parvati membuktikan bahwa kenaikan SGOT SGPT pada pemberian parasetamol dosis tunggal 500 mg / kg secara intraperitoneal dapat merusak hepar (Patel, Patel, Shah, Baxi, Sharma, & Tripathi, 2010).

Sebagian besar jaringan tubuh, mengandung enzim yang diperlukan untuk metabolisme *oksidatif* atau *nonoxidative* etanol. Tempat utama metabolisme etanol adalah hepar (Heuman, 2014). Terdapat dua jalur metabolisme alkohol yaitu jalur *Alcohol Dehydrogenase Pathway* (ADH) dan jalur *Microsomal Ethanol Oxidizing System* (MEOS).

Alcohol Dehydrogenase Pathway (ADH) merupakan jalur utama metabolisme alkohol yang memerlukan enzim *alkohol dehydrogenase* (ADH) yang merupakan enzim sitosol yang berfungsi mengkatalisir konversi dari alkohol menjadi *asetaldehid*. Enzim ini terutama terdapat pada hepar, namun juga ditemukan dalam jumlah sedikit di otak dan lambung. Metabolisme etanol dalam jumlah yang signifikan oleh ADH yang terdapat pada lambung terjadi pada laki-laki, namun hanya sedikit pada perempuan. Dalam konversi dari etanol menjadi *asetaldehid*, ion hidrogen dipindahkan dari alkohol ke kofaktor NAD^+ untuk membantu NADPH (Erick, 2012).

Microsomal Ethanol Oxidizing System (MEOS) merupakan jalur metabolisme alkohol yang menggunakan NADPH sebagai kofaktor dalam

proses metabolisme alkohol, dan utamanya terdiri dari sitokrom P450 2E1, 1A2, dan 3A4. Konsentrasi alkohol dalam darah dibawah 100 mg/dl, sistem MEOS tidak berperan banyak dalam metabolisme alkohol. Konsumsi etanol dalam jumlah banyak, merubah sistem ADH menjadi jenuh karena habisnya kofaktor NAD^+ , sehingga aktivitas MEOS meningkat. Konsumsi alkohol yang kronik, terjadi peningkatan klirens dari obat-obatan lain yang dieleminasi juga oleh sitokrom P450 dan juga didapatkan hasil sampingan berupa toksin, radikal bebas, dan H_2O_2 (Erick, 2012).

Kedua sistem diatas pada akhirnya menghasilkan *asetaldehid*. Hampir seluruh *asetaldehid* di metabolisme lebih lanjut di hepar, dengan reaksi yang dikatalisir oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* (ALDH) (Erick, 2012). *Asetaldehid* sendiri adalah metabolit reaktif yang dapat menimbulkan berbagai macam gangguan pada setiap lini (Bakry, 2007).

Gangguan yang sering timbul pada penggunaan alkohol dalam jangka waktu lama meliputi ulserasi traktus gastrointestinal, pankreatitis, neuropati perifer, keganasan, malabsorpsi, hepatitis alkoholik, *fatty liver*, hipertensi, *cerebrovascular accidents*, penyakit jantung koroner dan yang paling sering menyebabkan kematian adalah komplikasi akibat sirosis hepatis yang 15 – 20% terjadi pada orang-orang alkoholik kronis (Trujilo, 2003).

Alkohol sangat berpotensi besar dalam merusak hepar, karena alkohol dimetabolisme dalam organ tersebut. Penyakit yang disebabkan oleh alkohol yaitu gangguan fungsi hepar seperti penyakit hepar alkoholik (*alcoholic liver disease*). Penyakit hepar alkoholik (PHA) adalah gangguan fungsi hepar yang

diakibatkan oleh konsumsi alkohol dalam waktu yang lama dengan jumlah tertentu. Penyakit hepar alkoholik terbagi atas perlemakan hepar (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*) dan sirosis (*cirrhosis*). Perlemakan hepar biasa ditemukan pada >90% peminum alkohol rekuren dan berat. Sebagian peminum alkohol berat tersebut, sekitar 10-30% akan berkembang menjadi penderita hepatitis alkoholik, dan akan terus berkembang menjadi sirosis bila tidak ada intervensi (Longo, 2011).

Etanol menyebabkan terjadinya translokasi lipopolisakarida (LPS) dari lumen usus kecil dan besar menuju ke vena portal yang terletak di hepar. Dalam sel Kupffer, lipopolisakarida (LPS) mengikat CD14, yang menggabungkan dengan *toll-like reseptor 4* (TLR4), dimana pada akhirnya mengaktifkan beberapa gen sitokin. NADPH oksidase mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS), yang mengaktifkan gen sitokin dalam sel Kupffer yang mungkin memiliki efek pada hepatosit dan sel stellata hepar (Lucey, 2009). *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan Radikal bebas yang mengandung oksigen. Produksi ROS yang berlebihan atau kerusakan perlindungan terhadap ROS akan menimbulkan stress oksidasi yang memicu proses peroksidasi terhadap lipid sehingga dapat menimbulkan reaksi inflamasi (Jusup, 2010).

Inflamasi atau peradangan merupakan respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung (*sekuestrasi*) baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu (Dorland, 2011). Radang

merupakan reaksi alamiah berupa respon vaskuler dan seluler dari jaringan tubuh sebagai reaksi terhadap adanya stimuli peradangan (Laufer, 2001).

Inflamasi adalah respon pertahanan terhadap jejas seluler pada jaringan berpembuluh dan dimaksudkan untuk mengeliminasi penyebab awal dari kerusakan sel maupun nekrosis sel atau jaringan. Tujuan dari reaksi inflamasi adalah membawa sel-sel atau molekul pertahanan tubuh manusia yang biasanya berada di dalam darah, dibawa ke daerah yang mengalami infeksi atau kerusakan. Ketika terdapat luka, seperti suhu yang berlebih, terdapat pada jaringan hidup, reaksi inflamasi akut muncul. Pembuluh darah kecil pada sekitar luka menjadi membesar dan aliran darahnya akan mengalir cepat tetapi secara berkala kembali turun. Cairan kaya akan protein dan sel-sel darah merah serta leukosit keluar dari pembuluh darah yang membesar ke dalam jaringan. Termasuk di antaranya adalah sel-sel serta matriks ekstra seluler yang berada di sekitar jaringan ikat (Laufer, 2001).

Kerusakan hepar menyebabkan respon inflamasi serta aktivasi dan proliferasi populasi sel mesenkim di dalam hati yang akan *remodelling* matriks ekstraseluler sebagai bagian respon penyembuhan luka. Kerusakan kronis menyebabkan akumulasi protein penyebab jaringan parut (fibrosis) secara progresif (Vong, 2008).

Proses terjadinya inflamasi pada hepar didahului dengan reaksi perlemakan hepar atau steatosis hepar. Perlemakan hepar merupakan kondisi dimana didapatkan kandungan lemak di hepar melebihi 5% atau dari hasil

biopsi hati ditemukan minimal 5% - 10% sel hepatosit mengandung lemak (Amarapurkar, 2010)

Sitokin seperti *tumor necrosis factor α* (TNF- α) memiliki dua efek, parakrin pada hepatosit dan efek sistemik seperti demam, anoreksia, dan penurunan berat badan. *Interleukin-8* (IL8) dan *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1) menarik neutrofil dan makrofag. *Platelet derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor β* (TGF- β) berkontribusi pada aktivasi, migrasi, dan memperbanyak sel stellata hepar, yang meningkatkan fibrosis hepar. Di hepatosit, etanol diubah menjadi *asetaldehida* oleh *alcohol dehydrogenase* (ADH) dan *microsomal enzyme cytochrome P-450 2E1* (CYP2E1). *Asetaldehida* diubah menjadi asetat oleh *asetaldehid dehidrogenase* (ALDH). Reaksi ini menghasilkan NADH dan menghambat oksidasi trigliserida dan asam lemak. *Microsomal enzyme cytochrome P-450 2E1* (CYP2E1) mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) dan mitokondria menyebabkan peroksidasi lipid dan menghasilkan karbonil protein. Produk peroksidasi lipid dapat bereaksi dengan asetaldehida dan protein untuk menghasilkan neoantigens, yang dapat merangsang respon autoimun. Penghambatan proteosome mengurangi katabolisme protein dan dapat menyebabkan akumulasi cytokeratin dan pembentukan *Mallory bodies* (Lucey, 2009). Hepatosit yang menggelembung dan hialin Mallory bisa jadi pertanda awal steatosis hepar (Charlton, 2009).

Penurunan enzim yang mengkonversi homosistein menjadi metionin dapat meningkatkan konsentrasi homosistein, serta membuat stress retikulum

endoplasma. Retikulum endoplasma yang stress melepaskan *Sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) dan memulai transkripsi genes yang terlibat dalam sintesis trigliserida dan asam lemak. Penurunan pengikatan *peroxisome-proliferator activated receptor α* (PPAR- α) untuk DNA mengurangi ekspresi gen yang terlibat dalam oksidasi asam lemak. Transport *glutathione* dari sitosol ke dalam mitokondria berkurang. Aktivasi *FAS* dan *TNF receptor 1* (TNF-R1) mengaktifkan *caspase 8*, menyebabkan rusaknya mitokondria dan membuka *mitochondrial transition pore* (MTP), melepaskan sitokrom C, dan aktivasi proses apoptosis. Aktifasi dari TNF-R1 menyebabkan terbentuknya *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B) (Lucey, 2009).

Enzim dapat digunakan sebagai penanda (marker) dari kerusakan suatu organ akibat penyakit tertentu termasuk kelainan yang terjadi pada sel hepar. Enzim pada umumnya sebenarnya berada dan bekerja dalam sel. Keadaan ini terutama berlaku bagi enzim yang mengkatalisis berbagai reaksi dalam metabolisme (Sadikin, 2002). Sesuai dengan Tabel 3 dan 4 yang menunjukkan kenaikan kadar enzim SGOT dan SGPT dalam darah mencit.

Sadikin (2002) menjelaskan bahwa enzim yang berperan dalam metabolisme biasanya adalah enzim-enzim kelas *oksidoreduktase, transferase, isomerase, liase* dan *ligase*.

Menurut Alimi (2003) yang paling sering digunakan adalah dari kelas transaminase, jenis enzim yang biasanya digunakan adalah *glutamat piruvat transaminase* (GPT) dan *glutamat oksaloasetata transaminase* (GOT). Transaminase merupakan jenis enzim intraseluler yang terlibat dalam

metabolisme karbohidrat dan asam amino. Transaminase diperlukan oleh tubuh untuk pemindahan nitrogen dari asam amino dan pengambilan atom karbon yang akan diubah menjadi glukosa dalam hepar (Kusumowardhani, 2005).

Glutamat piruvat transaminase (GPT) merupakan enzim dari kelompok ttransaminase yang mengkatalisis perpindahan gugus alfa amino dari alanin dan *asam α -ketoglutarat* membentuk piruvat dan asam glutamat. GPT ini banyak terdapat pada mitokondria sel hepar. *Glutamat oksaloasetat transaminase* (GOT) mengkatalisis perpindahan gugus alfa amino dari asam asparat dan *asam α -ketoglutarat* menghasilkan *asam oksaloasetat* dan *asam glutamat*. GOT banyak terdapat pada sitosol sel hepar (Grindria, 1996). Enzim SGPT dan SGOT bekerja dalam cairan intraseluler, akan tetapi dalam kenyataannya selalu ada enzim yang terlacak diluar sel seperti pada darah. Keadaan ini antara lain disebabkan oleh adanya sel-sel yang mati dan pecah sehingga isinya tercurah keluar. Kadar enzim intrasel dalam darah selalu rendah dan mempunyai harga maksimum pada keadaan normal. Kadar yang tinggi dalam darah dari enzim intrasel yang melampui harga maksimum normal, menunjukkan adanya suatu kerusakan pada sel sehingga isinya bocor keluar (Sadikin, 2002). Sesuai dengan Tabel 3 dan 4 yang menunjukkan kenaikan kadar enzim SGOT dan SGPT dalam darah mencit. Pengukuran kadar SGOT dan SGPT dalam penelitian ini, dilakukan pada mencit yang mengalami kerusakan hepar akibat diinduksi oleh alkohol 14,7%. Kerusakan pada sel hepar oleh alkohol dapat dibuktikan dengan naiknya kadar enzim dalam serum.

Telah kita ketahui bahwa semua penyakit itu datangnya dari Allah, maka Allah juga yang akan menyembuhkannya. Sebagaimana yang telah dituliskan dalam firman-Nya sebagai berikut:


 أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمَا أَنْبَأْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya:

Dan apabila Aku sakit, dialah yang menyembuhkan aku (QS. Asy-Syu'ara' : 80)

Dilihat dari ayat di atas, bukan berarti Allah akan dengan segera menyembuhkan suatu penyakit tanpa ada usaha terlebih dahulu dari manusia itu sendiri. Sebagaimana yang dikatakan oleh shihab (2002) bahwa manusia harus tetap berusaha mencari obat dari setiap penyakit, misalnya meneilti kandungan berbagai jenis tumbuhan yang zat-zatnya mungkin bisa dijadikan sebagai bahan obat-obatan. Allah juga dalam firman lainnya telah memberikan petunjuk yang jelas yaitu:


 وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya :

Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?(QS. Assysyu'araa:7)

Dari ayat di atas jelas bahwa Allah telah menciptakan berbagai macam tumbuhan yang memiliki manfaat bagi manusia, salah satu contohnya adalah pegagan (*Centella asiatica*). Pegagan digunakan sebagai bahan terapi pengobatan kerusakan hepar yang telah diinduksi oleh alkohol dalam penelitian ini.

Pegagan mengandung berbagai zat kimia yang dinamakan triterpenoid glikosida diantaranya adalah *asiaticoside*, *madecassoside*, *asiatic acid*, *medacacosside acid* serta garam mineral (seperi garam kalium, natrium, magnesium, kalsium, besi) zat pahit vellarine. *Asiaticosida* berfungsi meningkatkan perbaikan dan penguatan sel, dikatakan juga saponin yang terkandung dalam tanaman ini mempunyai manfaat mempengaruhi *collagen* (perbaikan jaringan) (Prabowo, 2002). Komponen triterpenoid yang dikandung oleh pegagan ini dapat digunakan sebagai hepatoprotektor (Jie, 1994). Hal yang serupa juga diungkapkan oleh (Peterson, 2002) dalam penelitiannya bahwa komponen-komponen dari triterpenoid ini dapat melindungi hepar dari kanker.

Tabel 5 dan 6 menunjukkan keberhasilan induksi ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) dengan dibuktikan adanya penurunan kadar enzim SGPT pada Tabel 5 dan penurunan kadar enzim SGOT pada Tabel 6. Syifaiyah (2008) mengatakan bahwa pemberian Ekstrak pegagan selama 21 hari mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti *superoksida dismustase* (SOD) sebesar 35 (%), katalase (67%), dan *gluthation peroxidase* (49%). Selain menghasilkan enzim antioksida pegagan juga menghasilakn vitamin

antioksidan berupa vitamin E (77%) serta vitamin C (36%). Miller (2005) mengatakan bahwa *glutathion* merupakan enzim yang secara alami sudah ada diseluruh tubuh sejak kita lahir, *glutathion* mempunyai fungsi sebagai :

- a. Antioksidan (pemangsa radikal bebas), *glutathion* disebut sebagai master anti oksidan sel karena ia mengatur kerja antioksidan lainnya.
- b. Detoksifikasi, menetralkan racun di dalam tubuh. Racun yang masuk di dalam tubuh akan diikat atau diuraikan oleh *glutathion* dan kemudian dibuang melalui urine.
- c. Immunitas. *Glutathion* meningkatkan sistem kekebalan tubuh /daya tahan tubuh.

Daun pegagan (*centella asiatica*) dipakai sebagai bahan hepatoprotektor pada hepatitis alkoholik karena mengandung berbagai senyawa antioksidan yang merupakan agen antiinflamasi (Bayyinatul, 2011). Daun pegagan (*centela asiatica*) positif mengandung senyawa metabolit sekunder sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi dengan cara mencegah terbentuknya radikal sehingga kerusakan sel akan dihambat. Berkaitan dengan reaksi oksidasi di dalam tubuh, status antioksidan merupakan parameter penting untuk memantau kesehatan seseorang (Rahman, 2013).

Centela asiatica merupakan tanaman yang kaya asam amino, flavonoid, terpenoid, minyak esensial, dan alkaloid (lampiran 7). Sebagian besar

penelitian fitokimia terkonsentrasi pada daun dan konstituen bervariasi tergantung pada distribusi geografis (Moghaddam, *et al.*, 2011).

Senyawa antioksidan yang terkandung dalam daun pegagan adalah *flavonoid*, *triterpenoid*, *polifenol*, dan *terpenoid*. Flavonoid mempunyai dua senyawa di dalamnya yaitu flavonol dan flavon. Kedua senyawa tersebut paling banyak terdapat dalam tanaman. Perbedaan senyawa flavonol dan flavon yaitu pada flavonol memiliki gugus hidroksi pada C3 sedangkan flavon tidak. Kedua senyawa ini banyak ditemukan pada bagian daun dan bagian luar dari tanaman, serta sedikit pada bagian tanaman yang berada di bawah permukaan tanah. Senyawa flavonoid yang merupakan salah satu dari antioksidan non enzimatis terbukti mempunyai efek biologis yang sangat kuat, yaitu sebagai antioksidan yang mampu menghambat penggumpalan sel darah, merangsang *nitrit oksida* (NO) yang berperan melebarkan pembuluh darah. Respon vasokonstriksi pembuluh darah pada inflamasi hepar dapat teratasi dengan efek flavonoid yang dapat merangsang *nitrit oksida* (NO) tersebut. Flavonoid memiliki potensi antioksidannya lebih besar dari vitamin C dan vitamin E (Winarsi, 2007).

Manfaat *Centela asiatica* dalam memperbaiki jaringan juga terbukti pada penelitian Sung kuo dimana tidak ada perbedaan signifikan pemberian krim yang mengandung *P.amboinicus* dan *Centela asiatica* dengan dressing serat hidrokoloid (Kuo, *et al.*, 2012). Lee *et al* menemukan bahwa dalam perbaikan luka, asiaticoside dalam *Centela asiatica* berperan dalam meningkatkan tingkat migrasi dari sel-sel kulit dan meningkatkan adhesi sel

kulit. Selain itu asiaticoside dapat peningkatan jumlah fibroblast dermal pada manusia normal (Lee, *et al.*, 2012).

Penelitian Harborne dan Williams (2000) selama 8 tahun membuktikan bahwa flavonoid dapat menghambat jalur siklooksigenase dan lipooksigenase dari metabolisme asam arakhidonat, ini menyebabkan sintesis mediator peradangan seperti prostagladin terhambat sehingga dapat menurunkan inflamasi.

Mekanisme antiinflamasi yang dilakukan oleh flavonoid dapat melalui beberapa jalur yaitu penghambatan aktivitas enzim COX dan/atau lipooksigenase secara langsung juga menyebabkan penghambatan biosintesis eicosanoid dan leukotriene sebagai produk akhir dari jalur COX dan lipooksigenase, menghambat pelepasan histamine dari sel mast yang merupakan mediator inflamasi yang pelepasannya distimulasi oleh pemompaan kalsium ke dalam sel dengan cara menghambat enzim c-AMP fosfodiesterase sehingga kadar c-AMP dalam sel mast meningkat, dengan demikian kalsium dicegah masuk ke dalam sel yang berarti juga mencegah pelepasan histamin (Mueller, 2009). Penghambatan akumulasi leukosit dengan cara menurunkan jumlah leukosit *immobil* dan mengurangi aktivasi komplemen sehingga menurunkan adhesi leukosit ke endotel dan mengakibatkan penurunan respon inflamasi tubuh, menghambat degranulasi netrofil, sehingga secara langsung mengurangi pelepasan asam arakhidonat oleh netrofil, menstabilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan bereaksi dengan senyawa reaktif dari radikal sehingga radikal menjadi inaktif (Nijveldt,

2001). Mekanisme lain dari flavonoid adalah sebagai antioksidan, dibuktikan pada penelitian Wijayanti (2012) tentang pengaruh antioksidan pada flavonoid.

Saponin adalah salah satu zat aktif pada daun pegagan (*Centella asiatica*) yang dapat memberikan perlindungan dan/atau terapi alternatif terhadap penyakit hepar. Saponin dapat memodulasi fungsi kekebalan tubuh dan mengembalikan produksi sitokin, sistem antioksidan, dan cedera multiorgan (Duggina, Kalla, Varikasuvu, Bukke, & Tartte, 2015)

Vitamin E yang dikandung oleh pegagan berperan sebagai antioksidan penangkap radikal bebas. Dikatakan oleh Poedjiadi (2006) bahwa vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak, dapat mencegah reaksi propagasi pada membran sel. Vitamin E akan mencegah peroksidasi lipid dengan memangsa peroksi lipid. Dimana vitamin ini akan mentransfer atom hidrogen (dengan elektron tunggalnya). Cara kerja vitamin E sebagai antioksidan adalah dengan menyumbangkan elektronnya kepada radikal bebas, kemudian vitamin E berubah menjadi Vitamin E radikal. Untuk menjinakkan vitamin E ini diperlukan vitamin C, tetapi vitamin C berubah menjadi radikal juga. kemudian muncullah glutathion peroksidase untuk menetralkan vitamin C ini menjadi lebih stabil (Sofia, 2003). Vitamin E dalam dosis tinggi dapat berfungsi sebagai prooksidan (Miller, 2005)

Pegagan juga mengandung vitamin C (asam askorbat) yang merupakan inhibitor pembentukan radikal bebas dan *scavenger* radikal bebas. Vitamin ini mencegah oksidasi pada molekul yang berbasis cairan, misalnya plasma darah, tetapi vitamin C juga dapat bertindak sebagai prooksidan. Asam askorbat

mudah dioksidasi menjadi asam dehidroaskorbat. Dengan demikian vitamin C berperan dalam menghambat oksidasi yang berlebihan dalam tubuh. Namun penggunaan vitamin C dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan vitamin C berubah menjadi prooksidan (Miller, 2005)

Triterpenoid glikosida merupakan salah satu antioksidan yang dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor karena mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti *superoksidan dismutase* (SOD), katalase, *glutathion peroxidase* dan *antioksidan glutathione* (GSH). Enzim-enzim tersebut sebagian besar didapatkan pada organ hepar. Hepar mempunyai tugas untuk mendetoksifikasi dan mengikatkan diri dengan zat-zat berbahaya bagi tubuh. Hepar membutuhkan enzim-enzim antioksidan seperti *glutathione* untuk melakukan semua itu (Rohyani, 2015).

Dengan demikian jika sel-sel hepar telah mampu meregenerasi diri kembali, maka kadar enzim SGPT dan SGOT dapat dipertahankan untuk tetap berada pada keadaan normal. Hal ini sesuai dengan yang terlihat pada data hasil penelitian dimana terjadi penurunan yang signifikan pada enzim SGPT dan SGOT setelah pemberian ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*).

Tabel 7 dan 8 menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin efektif juga daun pegagan menurunkan kadar enzim SGOT dan SGPT. Besarnya penurunan kadar enzim SGPT dan SGOT yang dicapai dalam penelitian ini diduga dipengaruhi oleh besarnya dosis yang diberikan sebagaimana yang dikatakan oleh Hefriyan (2006) bahwa tanaman pegagan ini tidak toksik atau beracun sehingga aman dikonsumsi dalam dosis yang tinggi,

sebagaimana dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa semakin tinggi dosis maka kadar zat yang terkandung di dalamnya juga semakin tinggi, hal ini didukung juga karena pegagan memiliki antioksidan yang beragam sehingga mampu melindungi tubuh dari zat berbahaya. Tidaklah salah apabila al- Qur'an menyatakan bahwa segala sesuatu di alam semesta ini tidak diciptakan Allah dalam keadaan sia-sia. Semua ada manfaatnya dan hanya orang-orang berakallah yang dapat mengetahuinya. Sebagaimana firman-Nya dalam Ali Imron berikut ini:

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَأَخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ
لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿١٩٠﴾ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ
جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ
عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya:

Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal, (yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka.(Q.S Ali imron: 190-191)

Mengetahui adanya berbagai manfaat yang dimiliki oleh semua ciptaan Allah ini, maka tidak ada hal yang pantas kita lakukan kecuali menjadi hamba-

Nya yang pandai bersyukur atas segala yang telah Allah anugerahkan kepada kita. Salah satu cara untuk mensyukuriny adalah dengan memanfaatkan karunia Allah itu dengan sebaik-baiknya.