

AKTIVITAS REGENERASI HEPATOSIT PASCAPEMBERIAN EKSTRAK DAUN *Phyllanthus niruri* L.

Magfirahtul Jannah¹, Devi Bunga Pagalla¹, Andi Megawati²

¹ Prodi Biologi FMIPA Universitas Negeri Gorontalo, Jl. Dr. Ing. B.J. Habibie, Bone Bolango 96554, Indonesia

² Prodi Pend. Biologi FKIP Universitas Tadulako, Jl. Soekarno Hatta Km. 9, Palu 94118, Indonesia

Email : magfirahtuljannah@ung.ac.id

ABSTRAK

Hepar sebagai organ metabolisme utama dalam tubuh sangat rentan mengalami kerusakan sel akibat radikal bebas. Degenerasi dalam waktu lama berdampak pada penurunan kemampuan regenerasi hepatosit, sehingga hepar membutuhkan senyawa bioaktif untuk membantu proses regenerasinya. Penelitian bertujuan menjelaskan pengaruh ekstrak daun *Phyllanthus niruri* L. terhadap aktivitas regenerasi hepatosit tikus putih Galur Wistar setelah pemberian karbon tetraklorida (CCl₄). Penelitian menggunakan desain eksperimental dengan 5 perlakuan dan 3 ulangan. Semua perlakuan (selain P1 kontrol positif) diinduksi CCl₄ 1ml/hari selama 2 hari, selanjutnya P3 (ekstrak 2,5%), P4 (ekstrak 5%), dan P5 (ekstrak 7,5%) masing-masing diberi perlakuan ekstrak daun *P. niruri* L. 1ml/hari selama 14 hari. Pembuatan sediaan histologi hepar menggunakan metode parafin dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada P3, P4 dan P5 terlihat aktivitas regenerasi hepatosit mengarah pada perbaikan struktur hepar, berbanding terbalik dengan P2 (kontrol negatif) yang memiliki aktivitas regenerasi hepatosit sangat rendah. Peningkatan konsentrasi ekstrak semakin membantu proses regenerasi hepatosit.

Kata-kata kunci : regenerasi, hepatosit, ekstrak, *Phyllanthus niruri* L.

1. PENDAHULUAN

Hepar adalah organ metabolisme utama dan detoksifikasi dalam tubuh (Azmi, 2016). Hepar berperan dalam berbagai macam sistem organ seperti sistem sirkulasi, sistem pencernaan, sistem ekskresi, dan lain-lain. Banyaknya peran yang dijalankan hepar meningkatkan resiko kelainan struktur dan fungsi hepar dibandingkan organ lain dalam tubuh (Aisyah dkk, 2015).

Berkenaan dengan tingkat resiko yang dimilikinya, sel-sel hepar (hepatosit) didukung oleh kemampuan regenerasi yang sangat baik. Akan tetapi jika kerusakan atau degenerasi hepar merupakan tingkat medium atau parah, serta terjadi dalam jangka waktu yang lama maka kemampuan regenerasi hepatosit akan menurun dan tidak akan mampu mengimbangi kerusakan yang terjadi (Fausto, 2004). Oleh karena itu, tidak jarang hepar memerlukan senyawa bioaktif untuk membantunya dalam melakukan regenerasi.

Salah satu tanaman berkhasiat obat di Indonesia yang telah lama digunakan masyarakat untuk pengobatan kerusakan hepar yaitu meniran hijau (*Phyllanthus niruri* L.) (Handayani & Nurfadillah, 2014). *Phyllanthus niruri* L. mengandung beragam senyawa bioaktif diantaranya flavonoid (quercetin), filantin, hipofilantin, filtetralin, alkaloid, terpenoid,

glikosida flavanon, tanin, saponin, steroid, dan fenolik (Rivai dkk, 2013; Handayani & Nurfadillah, 2014; Dewangga & Qurrohman, 2019). Flavonoid yang terdapat dalam *P. niruri* L. dapat menghambat terbentuknya radikal bebas karena sifat antiradikalnya, juga mampu melawan kerusakan akibat radikal bebas, peradangan, dan efek penuaan karena kemampuan antioksidannya (Panche *et al.*, 2016; Ervina & Mulyono, 2019; Tambunan dkk, 2019). Selain itu, flavonoid juga berperan sebagai antibakteri (Dewangga & Qurrohman, 2019), antiviral (Lalani & Poh, 2020; Ninfali *et al.*, 2020), hepatoprotektif (Sahlan *et al.*, 2021), antimutagenik, antikarsinogenik, dan antiinflamasi (Panche *et al.*, 2016).

Beberapa penelitian mengenai pengaruh ekstrak *P. niruri* L. terhadap struktur dan fungsi hepar telah dilakukan sebelumnya, namun terbatas pada mengamati kerusakan struktur atau gangguan fungsi hepar pada kasus tertentu (Ramadhan & Tuljannah, 2011; Sujono dkk, 2015; Khusna, 2019). Penelitian ini bertujuan menjelaskan pengaruh ekstrak daun *P. niruri* L. terhadap aktivitas regenerasi hepatosit tikus putih Galur Wistar setelah pemberian karbon tetraklorida (CCl₄).

2. METODOLOGI

2.1 Hewan Uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 15 ekor tikus putih jantan galur Wistar berumur 8-10 minggu, berat badan berkisar antara 200-300 g. Sebelum perlakuan tikus diaklimatisasi mengikuti Chaa *et al.* (2019) dengan modifikasi. Tikus diberi makan dan minum tanpa ditimbang dan tanpa batas (*ad libitum*).

2.2 Pembuatan Ekstrak *Phyllanthus niruri* L.

Sampel tumbuhan *P. niruri* L. yang diperoleh dari Kota Palu dipisahkan dari kotoran, lalu dicuci bersih pada air mengalir dan dikeringanginkan selama 3x24 jam. Daun tumbuhan kemudian dipisahkan dan dibuat serbuk simplisia, lalu diekstraksi dengan cara maserasi mengacu pada Sharon dkk (2013) dengan modifikasi.

Sebanyak 200 g serbuk daun *P. niruri* L. dimaserasi berulang dalam etanol 96% selama masing-masing 2x24 jam dengan beberapa kali pengadukan. Maserat selanjutnya disaring dan dipisahkan dari pelarut dengan *rotary evaporator* pada suhu 60°C. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian diuapkan sehingga diperoleh ekstrak kental (stok 100%). Ekstrak selanjutnya diencerkan dengan aquades hingga diperoleh konsentrasi 2,5, 5, dan 7,5%, lalu disimpan dalam botol kaca gelap.

2.3 Prosedur Perlakuan Hewan Uji dan Pembuatan Sediaan Histologi

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan 5 perlakuan dan 3 ulangan. Kelompok perlakuan ditentukan sebagai berikut: P1 tanpa perlakuan (kontrol positif), P2 diberi CCl₄ 1% (kontrol negatif), P3, P4, dan P5 masing-

masing diberi ekstrak *P. niruri* L. dengan konsentrasi 2,5, 5, dan 7,5%.

Perlakuan dimulai setelah proses aklimatisasi. Setiap tikus pada kelompok P2 hingga P5 diberi larutan CCl₄ 1% sebanyak 1 ml/hari selama 2 hari berturut-turut secara oral (*gavage*). Selanjutnya tikus diistirahatkan tanpa perlakuan selama 3 hari. Pada hari berikutnya, seluruh tikus pada kelompok P1 dan P2 dibedah untuk diambil heparnya, setelah sebelumnya dipuasakan selama 16 jam dengan tetap diberi minum. Tikus pada kelompok P3, P4, dan P5 dilanjutkan dengan pemberian ekstrak *P. niruri* L. sesuai konsentrasi sebanyak 1 ml/hari selama 14 hari secara oral (*gavage*). Pada hari terakhir, seluruh tikus dipuasakan selama 16 jam dengan tetap diberi minum, lalu dibedah untuk diambil heparnya.

Seluruh hepar yang diambil dicuci bersih, lalu dibuat sediaan histologi dengan metode parafin dan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE) mengacu pada prosedur standar Laboratorium Histologi dan Sel Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta. Tahap terakhir adalah pengamatan mikroskopis sediaan histologi hepar dan didokumentasikan.

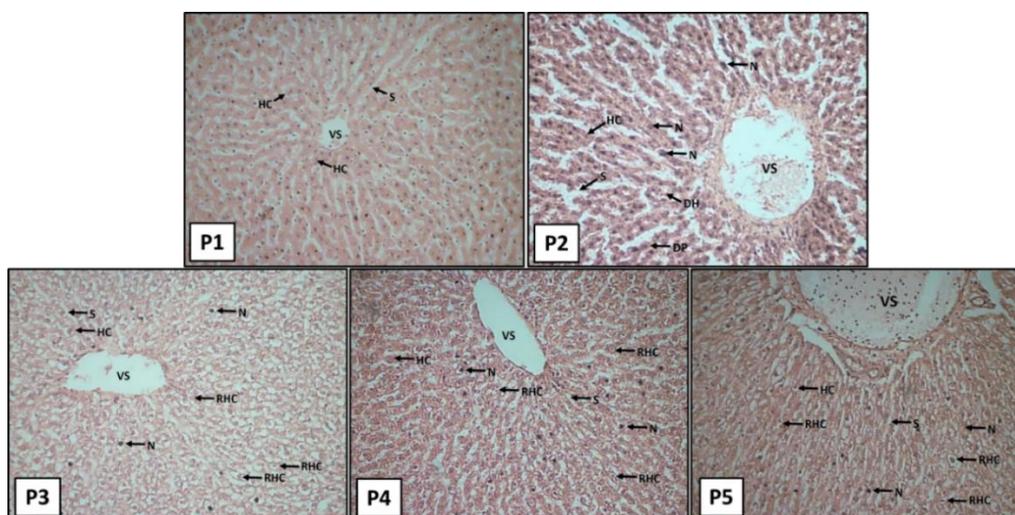
2.4 Analisis Data

Data hasil pengamatan mikroskopis sediaan histologi hepar berupa aktivitas regenerasi hepatosit dianalisis secara deskriptif kualitatif.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil

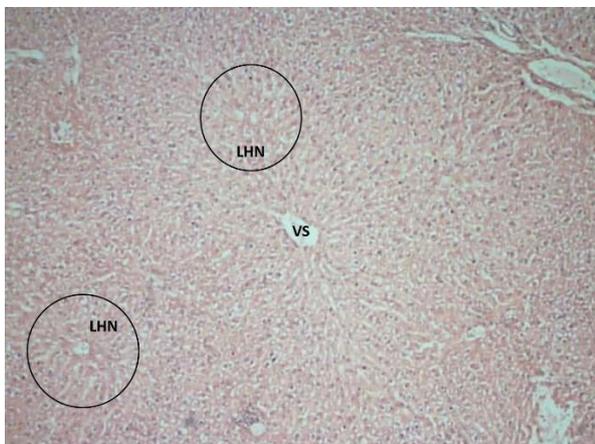
Hasil pengamatan mikroskopis sediaan histologi hepar memperlihatkan adanya perbedaan struktur histologi hepar pada kelima kelompok perlakuan (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur histologi hepar 5 kelompok perlakuan

Keterangan: VS = vena sentralis; HC = hepatosit; S = sinusoid; N = nekrosis; DP = degenerasi parenkimatosa; DH = degenerasi hidropik; RHC = hepatosit beregenerasi. Perbesaran mikroskop 100x.

Pada sediaan histologi kelompok P3, P4, dan P5 terlihat adanya aktivitas regenerasi hepatosit, ditandai dengan adanya sel binukleat (memiliki 2 inti dalam satu sel). Jumlah hepatosit beregenerasi tampak semakin banyak seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak yang diberikan, yang pada akhirnya membentuk struktur menyerupai lobulus hepar baru (Gambar 2).



Gambar 2. Struktur menyerupai lobulus hepar yang baru (Dok. P5 perbesaran 40x)

3.2 Pembahasan

Hepar merupakan organ utama dalam tubuh yang berperan penting sebagai penetral racun (detoksifikasi) (Nugraha dkk, 2018). Seluruh bahan yang masuk ke dalam tubuh, baik melalui makanan, minuman, obat, maupun zat toksik akan dimetabolisme dan didetoksifikasi di hepar sebelum diedarkan ke seluruh tubuh. Akibatnya hepar sangat rentan mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh paparan senyawa toksik (Weber *et al.*, 2003; Aisyah dkk, 2015; Sujono dkk, 2015).

Hepar terbagi dalam dua belahan utama, lobus kanan dan lobus kiri. Tiap lobus tersusun atas unit-unit fungsional yang disebut lobulus hepar. Setiap lobulus terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang mengalir ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava. Lobulus dibentuk oleh lempeng sel hepar (hepatosit) dengan satu atau dua inti, yang tersusun secara radial dari vena sentralis. Lempeng hepatosit dipisahkan oleh sinusoid yang tersusun melingkari eferen vena hepatica dan ductus hepaticus (Azmi, 2016; Nugraha dkk, 2018).

Menurut Michalopoulos (2017), hepar merupakan satu-satunya organ padat dalam tubuh yang menggunakan mekanisme regeneratif untuk memastikan bahwa rasio hepar terhadap berat badan selalu 100% seperti yang dibutuhkan untuk homeostasis tubuh. Kapasitas regeneratif hepar yang unik menjaga keamanan dan keberlangsungan fungsi hepar pada vertebrata, mulai dari Pisces hingga Mammalia. Aktivitas

regenerasi hepar dilakukan oleh hepatosit, baik melalui signal intraseluler maupun ekstraseluler. Dalam keadaan normal hepatosit tidak mengalami proliferasi. Tetapi apabila hepar mengalami cedera atau kerusakan, hepatosit yang sehat terangsang untuk berproliferasi (Safithri, 2018; Michalopoulos & Bhushan, 2020).

Salah satu zat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan hepar adalah karbon tetraklorida (CCl₄). CCl₄ dapat memberikan efek toksik bagi hepar bergantung pada dosis, lama paparan, atau waktu pengamatan. Weber *et al.* (2003) menjelaskan bahwa pada dosis rendah CCl₄ dapat menghasilkan efek yang bersifat sementara, misalnya gangguan homeostasis lipid, pelepasan sitokin, maupun apoptosis, yang diikuti regenerasi. Namun pada dosis yang lebih tinggi atau paparan yang lebih lama, efek yang timbul dapat lebih serius dan bersifat permanen, seperti degenerasi lemak, fibrosis, sirosis, dan bahkan kanker. Selain itu, pada dosis toksik secara akut ketika nekrosis hepatoseluler melebihi kapasitas regeneratif hepar, akan terjadi kegagalan hepar yang fatal.

Berdasarkan Gambar 1, pada sediaan histologi kelompok P1 (kontrol positif) terlihat tidak ada kerusakan yang terjadi. Hepatosit normal, dengan ukuran sinusoid kecil dan teratur. Kondisi ini menjadi pembanding untuk kelompok P2, P3, P4, dan P5 yang diberikan perlakuan CCl₄ untuk merusak hepatosit.

Pada kelompok P2 (kontrol negatif) terlihat pelebaran sinusoid dan banyak hepatosit yang rusak, meliputi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, hingga nekrosis (Gambar 1). Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi paling ringan, dimana terjadi pembengkakan sel dan kekeruhan sitoplasma karena endapan protein. Degenerasi ini bersifat *reversible* (Insani dkk, 2015). Hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel dan sel mengalami pembengkakan. Degenerasi hidropik merupakan derajat kerusakan yang lebih berat, dimana kadar air dalam sel meningkat sehingga sitoplasma dan organel membengkak, serta terbentuk vakuola-vakuola. Degenerasi ini juga bersifat *reversible*, namun dapat menjadi *irreversible* apabila paparan zat toksik terus berlanjut. Hepatosit yang telah cedera selanjutnya dapat mengalami kerusakan permeabilitas membran sel sehingga menyebabkan kematian sel (Sijid dkk, 2020). Nekrosis adalah kerusakan sel yang ditandai dengan inti sel menjadi lebih hitam dan padat (piknotik), lalu hancur bersegmen-segmen (karioreksis), kemudian kromatin terlarut (kariolisis), dan pada akhirnya terjadi kematian sel (Yahya dkk, 2020). Selain itu nekrosis juga berdampak pada pelebaran sinusoid

akibat perubahan pada ukuran dan bentuk hepatosit. Baik kerusakan hepatosit maupun pelebaran sinusoid ini disebabkan oleh paparan CCl₄ yang diberikan. Hal ini sejalan dengan pendapat Weber *et al.* (2003). Di beberapa area tampak aktivitas regenerasi hepatosit, namun jumlahnya sangat sedikit.

Pada kelompok P3, P4, dan P5 masih terlihat adanya kerusakan pada hepatosit (degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, nekrosis), namun tampak ukuran sinusoid semakin mengecil dan derajat kerusakan sel semakin berkurang seiring dengan peningkatan dosis ekstrak (Gambar 1). Pada ketiga perlakuan ini terlihat adanya aktivitas regenerasi hepatosit, ditandai dengan adanya sel binukleat (memiliki 2 inti dalam satu sel). Jumlah hepatosit beregenerasi tampak semakin banyak seiring dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak yang diberikan.

Hepatosit dapat melakukan proses regenerasi dengan menggandakan diri, yang kemudian diikuti oleh sel lainnya dan selanjutnya berdiferensiasi menjadi beragam sel berbeda. Sel-sel baru tersebut pada akhirnya akan membentuk struktur menyerupai lobulus hepar baru (Gambar 2). Aktivitas regenerasi hepatosit hanya dapat dilakukan jika kerusakan yang terjadi pada hepar tergolong kerusakan ringan. Menurut Fausto *et al.* (2006), kemampuan regenerasi hepatosit dapat mencapai 80 kali proliferasi.

Mao *et al.* (2014) menjelaskan bahwa regenerasi sebagai respon terhadap kerusakan atau perlukaan hepar dapat terjadi melalui 2 mekanisme. Pertama, hepatosit yang rusak digantikan oleh penggandaan hepatosit sehat yang telah ada. Kedua, dapat terjadi aktivasi dan penggandaan sel-sel progenitor yang merupakan bakal hepatosit. Selain itu, pada kasus perlukaan atau kerusakan hepar karena CCl₄ dapat memicu respon inflamatori akut, yaitu leukosit polimorfonuklear dan makrofag menginfiltrasi hepar dan mendegradasi hepatosit yang mengalami nekrosis sehingga luas nekrosis berkurang.

Peningkatan aktivitas regenerasi hepatosit pada kelompok P3, P4, dan P5 disebabkan karena kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak daun *P. niruri* L., yang dapat membantu kerja hepatosit dengan menghambat terbentuknya radikal bebas, juga mampu melawan kerusakan akibat radikal bebas, mencegah peradangan, dan bersifat hepatoprotektif (Panche *et al.*, 2016; Ervina & Mulyono, 2019; Tambunan dkk, 2019; Sahlan *et al.*, 2021).

4. SIMPULAN

Berdasarkan tujuan penelitian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun *P. niruri* L. dapat meningkatkan aktivitas regenerasi hepatosit pada hepar yang rusak akibat induksi CCl₄, sehingga mengarah pada perbaikan struktur hepar.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Sitti Ayu Suhartina Yahya, S.Si., M.Biomed., Sami bukang, SP., serta semua pihak yang turut membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, S., H. Budiman, D. Florenstina BR. G., D. Aliza, MN. Salim, U. Balqis, & T. Armansyah. 2015. Efek pemberian minyak jelantah terhadap gambaran histopatologis hati tikus putih (*Rattus norvegicus*). Jurnal Medika Veterinaria 9(1): 26-29.
- Azmi, F. 2016. Anatomi dan Histologi Hepar. Jurnal Kedokteran 1 (2): 147-154.
- Chaa, S., MY. Boufadi, S. Keddari, AH. Benchaib, J. Soubhye, PV. Antwerpen, & A. Riazi. 2019. Chemical composition of propolis extract and its effects on epirubicin-induced hepatotoxicity in rats. Revista Brasileira de Farmacognosia 29 (3): 294-300.
- Dewangga, VS. & MT. Qurrohman. 2019. Potensi antibakteri ekstrak etanol herba meniran hjau (*Phyllanthus niruri* Linn.) dalam menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Jurnal Kesehatan Kusuma Husada 10 (2): 144-150.
- Ervina, MN. & Y. Mulyono. 2019. Etnobotani Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L) sebagai Potensi Obat Kayap Ular (herpes zoster) dalam Tradisi Suku Dayak Ngaju. Jurnal Jejaring Matematika dan Sains 1 (1): 30-38.
- Fausto, N. 2004. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. Hepatology 39 (6): 1477-87.
- Fausto, N., JS. Campbell, & KJ. Riehle. 2006. Liver Regeneration. Hepatology 43 (S1): S45-S53.
- Handayani, V. & Nurfadillah. 2014. Kajian Farmakognostik Herba Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L.) dan Herba Meniran

- Merah (*Phyllanthus urinaria* L.). Jurnal Fitofarmaka Indonesia 1 (1): 18-23.
- Insani, A., Samsuri, & IK. Berata. 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih yang Diberikan Dekametason dan Vitamin E. Indonesia Medicus Veterinus 4 (3): 228-237.
- Khusna, NIA. 2019. Pengaruh Ekstrak meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap persentase degenerasi hidropik model tikus fibrosis hati tahap awal [Skripsi]. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Lalani, S. & CL. Poh. 2020. Flavonoids as antiviral agents for *Enterovirus A71 (EV-A71)*. Viruses 12 (2): 184-218.
- Mao, SA., JM. Glorioso, & SL. Nyberg. 2014. Liver Regeneration. Translational Research 163 (4): 352-362.
- Michalopoulos, GK. 2017. Hepatostat: liver regeneration and normal liver tissue maintenance. Hepatology 65 (4): 1384-1392.
- Michalopoulos, GK. & B. Bhushan. 2020. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 18 (1): 40-55.
- Ninfali, P., A. Antonelli, M. Magnani., & ES. Scarpa. 2020. Antiviral properties of flavonoids and delivery strategies. Nutrients 12 (9): 2534.
- Nugraha, AP., S. Isdadiyanto, & S. Tana. 2018. Histopatologi hepar tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan setelah pemberian teh kombucha konsentrasi 100% dengan waktu fermentasi yang berbeda. Buletin Anatomi dan Fisiologi 3 (1): 71-78.
- Panche, AN., AD. Diwan, & SR. Chandra. 2016. Flavonoids: an overview. Journal of Nutritional Science 5 (e47): 1-15.
- Ramadhan, A. & M. Tuljannah. 2011. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi dengan Karbon Tetraklorida (CCl₄). Eukariotik 9(2): 26-30.
- Rivai, H., R. Septika, & A. Boestari. 2013. Karakterisasi Ekstrak Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) dengan Analisa Fluoresensi. Jurnal Farmasi Higea 5 (2): 127-137.
- Safithri, F. 2018. Mekanisme Regenerasi Hati secara Endogen pada Fibrosis Hati. Magna Medika 2 (4): 9-26.
- Sahlan, M., NRA. Hapsari, KD. Pratami, AC. Khayrani, K. Lischer, A. Alhazmi, ZM. Mohammedsaleh, AF. Shater, FM. Saleh, WF. Alsanie, S. Sayed, & A. Gaber. 2021. Potential hepatoprotective effects of flavonoids contained in propolis from South Sulawesi against chemotherapy agents. Saudi Journal of Biological Sciences 28 (10): 5461-5468.
- Sharon, N., S. Anam, & Yuliet. 2013. Formulasi krim antioksidan ekstrak etanol bawang hutan (*Eleutherine palmifolia* L. Merr). Online Journal of Natural Science 2 (3): 111-122.
- Sijid, StA., C. Muthiadin, Z. Zulkarnain, ArS. Hidayat, & RR. Amelia. 2020. Pengaruh pemberian tuak terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus*) ICR jantan. Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA 11 (2): 193-205.
- Sujono, TA., AS. Wahyuni, M. Da'i, I. Trisharyanti, D. Kusumowati, A. Suhendi, R. Munawaroh, N. Pratiwi, S. Fauziyyah, R. Rahadini, & S. Lestari. 2015. Pengaruh pemberian ekstrak etanol meniran meniran (*Phyllanthus niruri* L.) selama 90 hari terhadap fungsi hati tikus. The 1st University Research Colloquium (URECOL) 2015. Surakarta, 24 Januari 2015. 136-142.
- Tambunan, RM., GF. Swandiny, & S. Zaidan. 2019. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol 70% herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terstandar. Sainstech Farma 12 (2): 60-64.
- Weber, LWD., M. Boll, & A. Stampfl. 2003. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. Critical Reviews in Toxicology 33 (2): 105-36.
- Yahya, SAS., W. Harso, & M. Jannah. 2020. Profil toksikologis ekstrak daun tumbuhan baka-

baka (*Hyptis capitata* Jacq.) pada hati tikus putih. Biocelebes 14 (1): 10-21.