Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 7, No. 2, 2002, 63 – 70
Akreditasi Dikti Depdiknas RI No. 69/DIKTI/Kep/2000

ISSN : 1410-0177

Aktifitas Antioksidan Ekstrak Daun Dewa (*Gynura procumbens* (Lour) Merr.) dalam Menghambat Sifat Hepatotoksik Halotan dengan Dosis Subanestesi pada Mencit

Nurbaiti Harun dan Wilda Syahri
Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan Universitas Jambi, Jambi

Diterima : 1 Juli 2002, Disetujui : 2 September 2002

Abstract

This study investigated the inhibiting factor of Dewa leaves extracts (*Gynura procumbens* (Lour) Merr) at Subanaesthetic dosage on the hepatotoxic of mice. The results shows that the administration of the extract with the concentration of 0.115% at the dose of 0.25 ml/day before halothane gas treatmentcould inhibit liver disorder at the 3rd and 6th week of treatment, while the administration of 0.25 ml/day of the extract with the concentration 0.459% could inhibit the liver disorder at the 3rd, 6th and 12nd week of treatment. These results showed that the extract of Dewa leaves possesed an antihepatotoxic property and an antioxidant activity.

Keywords : Dewa leaves extracts, hepatotoxic, mice and subaneasthetic

Pendahuluan

Pengobatan tradisional merupakan cara yang masih banyak dipakai oleh masyarakat di Indonesia. Dalam upaya mengembangkan pendayagunaan kekayaan alam hayati, Indonesia beberapa tahun terakhir ini berusaha mengembangkan dan menerapkan penggunaan obat tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit, karena penggunaan obat tradisional dinilai relatif lebih aman jika dibandingkan obat sintetik (Hartini, 1990). Penerapan penggunaan obat tradisional ini perlu didukung dengan penelitian ilmiah, sehingga dasar penggunaan dan manfaatnya dapat dipertanggungjawabkan.

Sebagaimana diketahui bahwa didalam tubuh manusia dapat terbentuk radikal bebas, yang dalam keadaan normal dapat diubah oleh enzim atau dinetralisir oleh aktifitas antioksidan endogen (Suryohudoyo, 1993). Tenaga medis dan paramedis sering terpolusi udara halotan pada dosis subanaestesi. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh, jika didukung oleh faktor-faktor antara lain seperti : ruang operasi tidak memeliki sistem pentilasi yang baik, terpolusi dalam jangka waktu lama, terjadi stress jaringan karena terlalu lelah bekerja. Jika terjadi peningkatan konsentrasi radikal bebas di dalam tubuh, dan antioksidan endogen tidak mampu menetralisirnya, maka ada kemungkinan dibutuhkan antioksidan tambahan dari luar atau antioksidan eksogen (Sahnoun, Jamoussi & Zeghal, 1997).

Halotan adalah senyawa xenobiotic (senobiotik) yang masih banyak digunakan sebagai obat anestesi inhalasi, karena dapat menimbulkan induksi cepat, dengan efek anestesi yang dalam. Selain itu halotan juga merupakan obat anestesi yang paling baik untuk anak-anak, karena memberikan induksi yang nyaman dengan efek iritasi saluran pernafasan yang minimal sehingga anak tidak menahan nafas serta batuk selama induksi. Akan tetapi beberapa literature menyatakan bahwa halotan dapat mengakibatkan kerusakan hati, terutama pada penderita yang mendapat tindakan anestesi halotan secara berulang. Dokter bedah, dokter anestesi dan petugas medis lainnya yang bertugas di kamar operasi, yang secara berulang terpolusi udara halotan walaupun pada dosis subanestesi, berarti juga memiliki resiko besar untuk mengalami kerusakan hati. Menurut Boswell & Collins (1996), Nunn, Utting & Burnell (1989), Farrell (1988), reaksi reduksi pada metabolisme halotan di hati

*Corresponding author :
E-mail :

menghasilkan senyawa yang bersifat toksin yaitu chlorodifluroethylene (CDF) dan chlorotrifluoroethana (CTF). CDF merupakan senyawa yang sangat mudah tereduksi, sedangkan CTF merupakan radikal bebas yang juga dapat menyebabkan kerusakan sel hati.

Radikal bebas adalah atom atau melekul yang memiliki electron yang tidak berpasangan, sehingga mempunyai aktifitas tinggi untuk menarik electron dari senyawa-senyawa lain yang rentan terhadap proses oksidasi, seperti asam lemak tak jenuh. Dalam tubuh manusia yang banyak mengandung asam lemak tak jenuh adalah lipid membran. Proses oksidasi asam lemak tak jenuh tersebut tersebut akan menghasilkan lipid peroksida, yang dapat membentuk senyawa malondialdehid. Dengan demikian maka konsentrasi malodialdehid dapat dijadikan indikator dari proses oksidasi asam lemak tak jenuh di dalam tubuh. Karena asam lemak tak jenuh sangat berperan dalam menjaga keutuhan struktur membran, maka peningkatan proses oksidasi asam lemak tak jenuh akan mengakibatkan kerusakan berbagai jaringan seperti hati.

Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa senobiotik. Kerusakan membrane pada sel hati mengakibatkan keluarnya sejumlah enzim yang terdapat dalam sel hati seperti : glumate-pyruvate transaminase (GPT), glumate-oxaloacetate transminase (GOT), γ-glutamil transferase (GTT) dan alkaline phosphatase (ALP) ke dalam sirkulasi darah. Oleh karena itu meningkatnya aktifitas enzim tersebut di dalam darah, dapat dijadikan indikator adanya gangguan pada sel hati (Nemesanszky, Donal & Rosalki, 1996).

Flavonoid adalah suatu senyawa yang larut dalam air dan mempunyai aktifitas biologis, antara lain sebagai antioksidan yang dapat menghambat berbagai reaksi oksidasi, serta mampu bertidak sebagai pereduksi radikal hidroksil, superoksida dan radikal peroksil (Cadenas & Lester, 1996; Robinson, 1995). Menurut Limasset, Dausen & Ochsendori (1993), sebagai antioksidan akfitas flavonoid tergantung pada enzim NADPH oksidase, yaitu enzim yang mengkatalisis perubahan $NADP^+$ menjadi NADPH. Aktifitas antioksidan senyawa flovonoid tersebut terjadi dengan cara menyerahkan atom hidrogennya pada $NADP^+$, yang selanjutnya mereduksi radikal bebas yang ada.

Daun dewa (*Gynura procumber* (Lour) Merr.) merupakan salah satu tumbuhan obat Indonesia yang potensial sebagai sumber antioksidan, karena kandungan flavonoidnya (Sidik, 1997). Jenis flavonoid yang terdapat dalam daun dewa dan mempunyai aktifitas tinggi sebagai aktioksidan adalah kuersetin (Cadenas & Lester, 1996).

Sehubungan dengan aktifitas flavonoid yang terdapat dalam daun dewa tersebut di atas, diharapkan ekstrak daun dewa mampu menghambat sifat hepatotoksik halotan akibat terpaparnya jaringan hati oleh udara halotan secara berulang dengan dosis subanestesi sehingga gangguan hatipun dapat dihambat.

Metode Penelitian

Bahan dan Alat Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah larutan sodium dodecyl sulphat (SDS), larutan etilendiamintetraasetat (EDTA), asam asetat teknis, larutan thiobarbituric acid (TBA), larutan butylated hydroxytoluene (BHT), larutan NaCl fisiologis (0,9%). Halotan, gas O_2, Aguadest, kristal es, stik GPT, GOT, ALP test (Boehringer), serta ekstrak kering daun dewa. Sedangkan alat-alat yang digunakan adalah spektrofotometer (reflotron, spectronic-20D), vaporizer (Fluotec Mark II (Fraser Harlake, Orchard Park, NY), the Ohmeda Tec 4 (Ohio Medical Products, Madison, WI) dan Drager 19.1), centrifuge, penangas air, pipet mikro, pemanas, perlengkapan bedah mencit, berbagai macam alat gelas serta perlengkapan kandang mencit.

Pembuatan Ekstrak Daun Dewa

Daun Dewa dikumpulkan dari berbagai tempat di Kota Jambi lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, kemudian dihancurkan dengan ditumbuk. 100 gram daun kering dimasukkan ke dalam 1 liter air mendidih sambil diaduk dan ditekan-tekan selama 30 menit, lalu disaring dengan kain planel dan diperas.

Filtrat dipusing dengan menggunakan Centrifuge pada kecepatan 3000 putaran per menit selama 1 jam. Supernatan yang berwarna kecoklatan diuapkan dengan Rotary evaporator hingga jumlah berkisar 10 ml. Selanjutnya dilakukan Freeze drying. Sisa uapan berbentuk serbuk ekstrak berwarna coklat dengan berat 1,84 gram. Ekstrak disimpan dalam botol tertutup rapat dan diletakkan di freezer lemari es.

Cara Pemberian Paparan Udara Halotan

Halotan merupakan larutan volatil, sehingga pada pemberiannya harus diuapkan terlebih dahulu dengan menggunakan alat vaporizer Fluotec Mark II (Fraser Harlake, Orchard Park, NY), the Ohmeda Tec 4 (Ohio Medical Products, Madison, WI) dan Drager 19.1, yang memungkinkan pengeluaran halotan dengan kosentrasi sesuai keinginan, pada temperatur antara 20-35°C, dengan kecepatan alir 2-10 L permenit (Boswell & Collins, 1996).

Perlakuan Terhadap Hewan Coba

Penelitian ini dilakukan terhadap hewan coba (mencit stain Bulb/C). Mencit yang dipergunakan pada penelitian ini adalah mencit dewasa yang mempunyai umur 6-7 minggu, jenis kelamin betina, dengan berat badan 20-25 g. selain itu dilakukan pula pengontrolan terhadap kesehatan hewan coba, selama observasi satu minggu . Kesehatan diukur dari tingkah laku dan perubahan berat badan. Mencit sehat adalah mencit yang berat badannya meningkat atau tidak mengalami penurunan berat badan serta mempunyai tingkah laku yang aktif selama observasi.

Sembilan puluh satu ekor hewan coba, dibagi secara acak (Steel & Torrie, 1993) dalam 4 kelompok (kelompok 1 = 7 ekor, kelompok 2, 3, dan 4, masing-masing 28 ekor, untuk 4 interaksi perlakuan). Pada penelitian ini mencit yang akan diperiksa sebanyak 5 ekor untuk masing-masing interaksi perlakuan, berarti sisa dua ekor dari masing-masing interaksi perlakuan. Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengantisifasi kalau ada yang sakit atau mati selama perlakuan.Keempat kelompok perlakuan tersebut adalah :

1. Kelompok perlakuan I, kontrol negatif yaitu kelompok normal
2. Kelompok perlakuan II, kontrol positif yaitu kelompok yang diberi oksidator berupa paparan udara halotan dengan dosis 0,1% (subanestesi, selama 1 jam perhari.
3. Kelompok perlakuan III, yaitu yang diberi ekstrak daun dewa 0,115% sebanyak 0,25 ml perhari secara oral (Laurance & Bacharach, 1964) serta oksidator berupa paparan udara halotan dengan dosis subanestesi, selama 1 jam perhari.
4. Kelompok perlakuan IV, yaitu yang diberi ekstrak daun dewa 0,459 % sebanyak 0,25 ml perhari secara oral serta oksidator berupa paparan udara halotan dengan dosis subanestesi, selama 1 jam perhari.

Semua kelompok percobaan diberi makanan standar (Biofarma Bandung), minum dan perlakuan yang sama kecuali kelompok I, tidak diberi perlakuan. Pemberian ekstrak daun dewa dan paparan udara halotan dilakukan setiap hari. Ekstrak daun dewa diberikan sebelum pemberian paparan udara halotan. Pemeriksaan terhadap kosentrasi malondialdehid hati dan aktivitas enzim GPT, GOT, GGT, ALP dalam darah pada kelompok I (kontrol negatif) dilakukan pada hari pertama (0 perlakuan), sedangkan untuk kelompok II, kontrol positif (paparan senyawa halotan) serta kelompok III dan IV, (paparan udara halotan dan ekstrak daun dewa) dilakukan pada minggu ke 1, 3, 6, dan 12 setelah perlakuan. Penelitian dilakukan selama 12 minggu, karena kerusakan sel hepar pada mencit akan terjadi setelah 12 minggu pemberian paparan udara halotan (Laurance & Bacharach, 1964).

Pembuatan Homogenat Hati Mencit

Hati diperoleh dari mencit yang masih hidup dengan cara : mencit diketok kepalanya hingga pingsan. Hati di rongga abdomen diperfusi dengan larutan NaCl 0,9%. Satu gram hati mencit digerus sampai halus menggunakan mortir dan stamper dingin yang dialasi es, lalu tambahkan 10 ml larutan NaCl 0,9% untuk mendapatkan homogenat hati dengan konsentrasi 10%.

Penentuan Konsentrasi Malondialdehid

Konsentrasi malondialdehid sel hati hewan coba diukur menggunakan metoda Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS), berdasarkan reaksi

satu molekul malondialdehid dengan dua molekul thiobarbituric acid (4,6-dihydroxy-2-mercapto-pyrimidin) yang akan memberikan warna pink pada saat pemanasan (Wijaya, 1997). Warna yang terbentuk diukur pada panjang gelombang sinar tampak (λ = 532 nm), menggunakan alat spectronic-20D. Prosedur kerja motoda TBARS dilakukan dengan cara mencampur sejumlah bahan berturut-turut : 1,4 ml homogenat hati : 0,4 ml larutan SDS: 0,1 ml larutan BHT; 0,1 ml larutan EDTA; 3,0 ml asam asetat teknis dan 3,0 ml larutan TBA. Panaskan dalam penangas air 100°C, selama 60 menit, lalu dinginkan segera dalam bak es, kemudian sentrifus dengan kecepatan 2325 rpm permenit selama 10 menit. Supernatan diukur absorbansi dan konsentrasinya menggunakan spektrofotometer (spectronic-20D) pada panjang gelombang maksimum (λ = 532 nm) (ohkawa, Ohishi & Yagi, 1979).

Penentuan Aktivitas Enzim GPT, GOT, GGT dan ALP

Darah diambil dari ekor mencit dengan cara memotong bagian ujung distal sepanjang 3-5 mm dan mengurut-urut ekornya, sampai mengeluarkan darah. Sebanyak 32 µL darah, diteteskan pada kertas stik Reflotron test, aktivitas enzim diukur berdasarkan kepekatan warna yang dibentuk dari reaksi enzimatis. Warna diukur pada panjang gelombang sinar tampak (λ=567 nm), yang ekuivalen dengan akititas enzim yang bersangkutan. Aktivitas enzim dapat dibaca pada alat Reflotron. Penentuan aktivitas enzim GPT, GOT, GGT dan ALP menggunakan alat spektrofotomater (Reflotron) tersebut, melalui mekanisme reaksi enzimatis yang berbeda-beda sesuai dengan jenis enzim yang diukur yaitu :

1. Penentuan aktivitas enzim glutamate-pyruvate transaminase (GPT)
   Enzim GPT digunakan untuk mengkatalisis perubahan ∝-ketoglutarat dan alanin menjadi pyruvat dan glutamat. Pyruvat yang terbentuk akan dioksidasi oleh enzim pyruvat oksidasi menjadi acetil fosfat, CO_2 dan H_2O_2. Sejumlah enzim peroksidase akan mengkatalisis perubahan indikator 4-(4 dimethylaminophenyl) - 5 - methyl - 2 - (3, 5 - di-t-buthyl-4-hydroxyphenyl) imidazol - dihydrochlorida yang tak berwarna menjadi warna biru, melalui reaksi dengan H_2O_2. Mekanisme reaksi pembentukan warna pada pemeriksaan aktivitas enzim GPT, dapat dinotasikan sebagai berikut :

$$\alpha\text{-ketoglutarat} + \text{alanin} \xrightarrow{GPT} \text{pyruvat} + \text{glutamat}$$

$$\text{pyruvat} + PO_4^{3-} + H_2O + O_2 \xrightarrow{PyOD} \text{asetil fosfat} + CO_2 + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{indikator (tak berwarna)} \xrightarrow{POD} \text{indikator (biru)} + H_2O$$

2. Penentuan Aktivitas glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT)
   Enzim GOT digunakan untuk mengkatalisis perubahan ∝-ketoglutarat dan alanin sulfinat menjadi pyruvat dan glutamat. Pyruvat yang terbentuk akan dioksidasi oleh enzim pyruvat oksidase menjadi acetil fosfat, CO_2 dan H_2O_2. Enzim peroksidase akan mengkalisis perubahan indikator 4-(4-dimethylaminophenyl)–5methyl - 2 - (3, 5 - di-t-buthyl-4-hydroxyphenyl)-imidazol-dihydrochlorida yang tak berwarna menjadi warna biru, melalui reakasi dengan H2O2. Mekanisme reaksi pembantukan warna pada pemeriksaan aktivitas enzim GOT, dapat dinotasikan sebagai berikut :

$$\alpha\text{-ketoglutarat} + \text{alanin sulfinat} \xrightarrow{GPT} \text{pyruvat} + \text{glutamat} + SO_3^{=}$$

$$\text{pyruvat} + PO_4^{3-} + H_2O + O_2 \xrightarrow{PyOD} \text{asetil fosfat} + CO_2 + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{indikator (tak berwarna)} \xrightarrow{POD} \text{indikator (biru)} + H_2O$$

3. Penentuan aktivitas enzim γ-glutamyl transferase (GGT)
Enzim GGT digunakan untuk mengkatalisis perubahan γ-glutamil-3-karboksi-1,4-fenilendiamin dan glisilglisin menjadi 3-karboksi-1,4-fenilendiamin dan γ-glutamilglisilglisin. Sejumlah enzim potasium ferrisianida oksidase akan mengkalisis raksi 3-karboksi-1,4 fenilendiamin dengan asam N-metilantranilik, membentuk derivat yang berwarna hijau kebiruan. Mekanisme reaksi pembentukan warna pada pemeriksaan aktivitas enzim GGT, dapat dinotasikan sebagai berikut :

$$\gamma\text{-glutamil-3karboksi-1,4-fenilendiamin} + \text{glisilglisin} \xrightarrow{ALP} \text{3-karboksi-1,4-fenilendiamin} + \gamma\text{-glutamilglisilglisin.}$$

$$\text{3-karboksi-1,4-fenilendiamin} + 2 \text{ asam N-metilantranilik} + 6\,[Fe(CN)_6]^{3-} \longrightarrow \text{derivat (hijau kebiruan)} + 6[Fe(CN)_6]^{4-}$$

4. Penentuan aktivitas enzim alkaline phosphatase (ALP)
Enzim ALP akan mengkatalisis reaksi o-kresolptalein forfat dan metilglukamin menjadi kresolptalin dan metilglukamin fosfat yang berwarna.
Mekanisme reaksi pembentukan warna pada pemeriksaan aktivitas enzim ALP, dapat dinotasikan sebagai berikut :

$$\text{o-kresolptalein fosfat} + \text{metilglukamin} \xrightarrow{GGT} \text{o-kresolptalin (berwarna)} + \text{metilglukamin fosfat}$$

Analisis Data

Sesuai dengan rancangan penelitian yang dibuat, maka data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan tabel analisis sidik ragam ANAVA (analisis varians) RAL dalam faktorial pada $\alpha = 0{,}05$.

Untuk melihat bagaimana pengaruh perlakuan dan waktu pemberian terhadap perubahan nilai parameter yang diamati, diuji dengan menggunakan uji BNT pada $\alpha = 0{,}05$ dengan rumus :

$$BNT = t\,\alpha/2 \sqrt{\frac{2\,KTG}{DB}}$$

Keterangan : KTG : kuadrat tengah galat

Hasil dan Pembahasan

Setelah dilakukan penelitian selama dua belas minggu, terhadap empat kelompok perlakuan hewan coba (mencit) seperti yang telah dijelaskan pada metodologi diperoleh data dengan nilai rata-rata seperti tercantum pada tabel 1.

Tabel 1 : Nilai Rata-rata Konsentrasi Malondialdehid Hati dan Aktivitas Enzim GPT, GOT, GGT, ALP Dalam Darah Mencit

Kelompok Perlakuan	Para meter	Waktu Pemeriksaan (Minggu)				
		0	1	3	6	12
I Kontrol (-) Normal	MDA	0,134	0,134	0,134	0,134	0,134
	GPT	15,870	15,870	15,870	15,870	15,870
	GOT	20,236	20,236	20,236	20,236	20,236
	GGT	3,124	3,124	3,124	3,124	3,124
	ALP	443,000	443,000	443,000	443,000	443,000
II Kontrol (+) Halotan 0,1 jam	MDA	0,134	0,408	0,730	0,406	0,886
	GPT	15,870	24,140	38,180	28,400	20,230
	GOT	20,236	55,400	158,360	61,580	56,220
	GGT	3,124	2,986	3,066	2,800	2,800
	ALP	443,000	538,800	319,000	331,400	189,400
III Ekstrak d.d. 0,115 % : 0,2ml Halotan 0.1 % : 1 jam	MDA	0,134	0,372	0,616	0,396	0,534
	GPT	15,870	18,700	24,340	25,540	21,296
	GOT	20,236	56,000	72,140	56,680	57,360
	GGT	3,124	2,800	2,800	2,800	2,800
	ALP	443,000	451,200	302,800	291,400	252,600
IV Ekstrak d.d. 0,459% : 0,2 ml Halotan 0.1 % : 1 jam	MDA	0,134	0,154	0,376	0,372	0,414
	GPT	15,870	16,640	19,820	17,840	18,500
	GOT	20,236	32,860	50,260	44,440	52,400
	GGT	3,124	2,800	2,800	2,800	2,800
	ALP	443,000	446,200	305,000	370,600	312,600

Keterangan : MDA : konsentrasi malondialdehid hati
GPT : Aktivitas enzim glutamat-pyruvat transaminase dalam darah
GOT : Aktivitas enzim glutamat-oksalat transaminase dalam darah
GGT : Aktivitas enzim γ-glutamyl transfeerase dalam darah
ALP : Aktivitas enzim alkali fosfatase dalam darah
Konsentrasi malondialdehid hati dinyatakan dalam μmol/L.
Aktivitas enzim GPT, GOT, GGT, ALP dinyatakan dalam IU/L

Nilai rata-rata pada tabel 1 di atas, masing-masing diperoleh dari 5 ekor mencit. Perlakuan I merupakan kontrol normal, data diperoleh dari mencit yang tidak diberi perlakuan, sehingga berlaku juga untuk perlakuan II, III dan IV, pada pemeriksaan minggu ke o (awal pemeriksaan). Karena penelitian hanya dilakukan dalam jangka waktu 12 minggu terhadap kelompok mencit yang homogen, maka konsentrasi malondialdehid hati dan aktivitas enzim GPT, GOT, GGT, ALP dalam darah mencit selama perlakuan (minggu ke 0,1,3,6,12) tidak akan memberikan perbedaan yang nyata, sehingga hasil pemeriksaan pada minggu ke 0 dapat diberlakukan untuk minggu ke 1, 3, 6 dan 12 (Smith, 1988).

Mencit yang diberi paparan udara halotan dengan dosis subanestesi selama 1 jam perhari (perlakuan II) mengakibatkan peningkatan nilai rata-rata aktivitas enzim GPT di dalam darah secara bermakna pada minggu ke 3 sebesar 38,180 IU/L dan pada minggu ke 6 sebesar 28,40 IU/L dibandingkan dengan nilai normalnya yaitu 15,870 IU/L. Hal ini menunjukkan adanya gangguan

parenkhim hati, karena aktivitas enzim GPT merupakan enzim yang digunakan sebagai metoda skrining adanya gangguan hati (Nemesanszky, Donal & Rosalki, 1996; Kuntz *et al.*, 1984). Keadaan ini juga didukung oleh peningkatan nilai rata-rata aktivitas enzim GOT di dalam darah yang berbeda nyata dengan nilai normalnya, yaitu dari 20,236 IU/L menjadi 158,360 IU/L pada minggu ke 3 dan 61,580 IU/L pada minggu ke 6, serta peningkatan nilai rata-rata konsentrasi malon dialdehid hati dari 0,134 µmol/L menjadi 0,730 µmol/L pada minggu ke 3 dan 0,406 µmol/L pada minggu ke 6. Sedangkan aktivitas enzim ALP digunakan sebagai indikator adannya gangguan sistem sekresi hati. Nilai rata-rata aktivitas enzim ALP pada pemeriksaan minggu ke 3 sebesar 319,000 IU/L dan minggu ke 6 sebesar 331,400 IU/L, tidak menunjukkan perbedaan yang nyata dibandingkan dengan nilai normalnya (443,000 IU/L), berarti tidak terjadi gangguan sistem sekresi hati. Tetapi pada pemeriksaan minggu ke 12, nilai rata-rata aktivitas enzim ALP adalah 189. 400 IU/L menunjukkan penurunan yang berbeda nyata, dibandingkan nilai normalnya. Pada saat ini juga terjadi peningkatan yang berbeda nyata nilai rata-rata konsentrasi malondialdehid hati, yaitu menjadi 0,886 µmol/L. Nilai tersebut merupakan nilai rata-rata tertinggi konsentrasi malondialdehid hati, berarti proses oksidasi pada jaringan hati mencapai puncak maksimum pada minggu ke 12. Jadi pada minggu ke 12 ini diduga adanya gangguan pada sistem sintesis protein, terutama pada pasca translasi pembentukan enzim ALP. Hasil pemeriksaan minggu ke 12 terhadap aktivitas enzim GPT dan GOT juga menunjukkan penurunan jika dibandingkan dengan hasil pemeriksaan minggu ke 6. Jadi penurunan aktivitas enzim GPT dan GOT tersebut berarti bukan menuju ke arah normal melainkan karena adanya gangguan pada sistem sintesis protein.

Pemberian ekstrak daun dewa dengan dosis 0,115% sebanyak 0,25 ml perhari, sebelum pemberian paparan udara halotan secara berulang dengan dosis subanestesi (perlakuan III) dapat menghambat terjadinya gangguan paremkhim hati pada minggu ke 3 dan ke 6, yang dibuktikan dengan menurunnya secara bermakna nilai rata-rata aktivitas enzim GPT, dari 38,180 IU/L mejadi 24,340 IU/L pada minggu ke 3 dan dari 28,400 IU/L menjadi 25,540 IU/L pada minggu ke 6. Nilai rata-rata aktivitas enzim GPT ini tidak berbeda nyata dengan nilai normalnya yaitu 15,870 IU/L. keadaan ini juga didukung oleh menurunnya secara bermakna nilai rata-rata aktivitas enzim GOT dan nilai rata-rata konsentrasi malondialdehid hati jika dibandingkan dengan perlakuan II pada minggu yang sama. Tetapi pemberian ekstrak daun dewa dengan dosis ini tidak dapat menghambat terjadinya gangguan pada sistem sintesis protein, yang ditunjukkan melalui nilai rata-rata aktivitas enzim ALP, yang tidak berbeda nyata dibandingkan dengan perlakuan II, pada minggu yang sama. Sedangkan pemberian ekstrak daun dewa dengan dosis 0,459% sebanyak 0,25 ml (perlakuan IV) dapat menghambat terjadinya gangguan parenkhim hati pada minggu ke 3 dan ke 6 serta dapat menghambat terjadinya gangguan sistem sintesis protein pada minggu ke 12, yang ditunjukkan melalui nilai rata-rata aktivitas enzim ALP (312.600 IU/L) yang tidak berbeda nyata dengan nilai normalnya dan penurunan secara bermakna nilai rata-rata konsentrasi malondialdehid hati pada perlakuan IV dibandingkan dengan perlakuan III pada minggu yang sama. Dari penjelasan diatas dapat disimpulkan bahwa dosis optimum ekstrak daun dewa yang menghambat proses terjadinya gangguan hati, akibat terpaparnya sel hati oleh udara halotan dengan dosis subanestesi selama 1 jam perhari adalah 0,115% sebanyak 0,25 ml perhari, karena dosis tersebut memberikan nilai penghambatan yang lebih besar dibandingkan dengan dosis 0,459% sebanyak 0,25 ml (perlakuan IV) yang diperbesar empat kali.

Sama halnya dengan perlakuan II, pada perlakuan III dan IV ini juga terjadi peningkatan aktivitas enzim GOT, tetapi terhadap aktivitas enzim GOT saja, tidak dapat dijadikan indikator kerusakan parenkhim hati karena enzim tersebut juga dihasilkan oleh organ lain seperti : jantung otot, ginjal dan pankreas.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian diperoleh kesimpulan bahwa terpaparnya sel hati oleh udara halotan dengan dosis subanestesi selama 1 jam perhari dapat meningkatkan proses oksidasi pada jaringan hati

yang selanjutnya dapat mengakibatkan terjadinya gangguan hati pada minggu ke 3, 6, dan 12.

Pemberian ekstrak daun dewa dengan konsentrasi 0,115% sebanyak 0,25 ml perhari, sebelum pemberian paparan udara halotan dengan dosis subanestesi selama 1 jam perhari, mampu menghambat peningkatan proses oksidasi pada jaringan hati, yang selanjutnya dapat menghambat terjadinya gangguan hati pada minggu ke 3 dan 6, sedangkan dengan konsentrasi 0,459% sebanyak 0,25 ml perhari dapat menghambat terjadinya gangguan hati pada minggu ke 3, 6 dan 12. Berarti daun dewa mempunyai aktivitas antioksidan dan antihepatotoksik.

Terdapat pengaruh besarnya dosis dan lamanya pemberian ekstrak daun dewa terhadap proses penghambatan terjadinya gangguan hati.

DAFTAR PUSTAKA

Cadenas, E & P. Lester, 1996, *Handbook of Antioxidants*. Marcel Dekker Inc. New York : 409 – 436

Boswell, M.V. & V.J. Collins, 1996, *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Williamns & Wilkins. USA : 395-420,663- 696.

Farrel, G.C., 1988, Mechanism of halothan – induced liver injury : Is it immune or metabolic idiosyncrasy? *Gastroenterology and Hepatology*. Westmead. Australia : 465-482.

Hartini, E., 1990, *Uji Efek Hipotensif Daun Dewa (Gynura procumbens (*Lour Merr). *Pada Tikus Jantan*. Tugas akhir jurusan farmasi PPs FMIPA ITB. Bandung.

Kuntz, E., B. Suhendra, P. Sutoyo, Fx. Budhianto Suhadi & R. Imam Santosa, 1984, *Perkembangan terakkhir diagnostik enzim dan isoenzim pada penyakit hati*. Kongres Nasional Ikatan Ahli Patologi Indonesia. Ujung Pandang, Indonesia ; 1 – 18.

Laurance, D.R. & A.L. Bacharach, 1964, Evaluation of Drug Activity : *Pharmacometrics*. Vol 1. Academic press. London : 161 – 162.

Limasset, B., C. Doucen & F. Ochsendori, 1993, Effects of flavonoids on the release of rective oxygen species by stimulated human neutrophils. *Biochemical pharmacology* 7 : 1257 – 1271.

Nemensanszky,I.,W.M. Donal & S.B. Rosalki, 1996, *Enzyme Test in Diagnosis*. Arnold Oxford University Press, Inc. New York : 25 – 57.

Nunn, J.F., J.E. Utting & R.B. Burnell., 1989, *General Anaesthesia*. Butterworth & Co. London : 73 – 83.

Ohkawa, H., N. Ohishi & K. Yagi, 1979, Assay for peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95 : 351 – 358.

Robinson, T., 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Penerbit ITB.Bandung 191-213.

Sahnoun, Z., K. Jamoussi & K.M. Zeghal., 1997, Free radicals and antiuxidants : human physiology pathology and therapeutic aspects. *Therapie* 52. PuMed medline query. French : 251 - 270.

Sidik, 1997, *Antioksidan alami asal tumbuhan*. Seminar Nasionaltumbuhan Obat Indonesia XII. ITB. Bandung.

Smith, J.B. & S. Mangkoewidjojo, 1988, *Pemeliharaaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. UI Press. Jakarta : 10 – 35.

Steel, R.G.D & J. H. Torrie., 1993, *Prinsip dan Prosedur Statistika*. Gramedia Pustaka utama. Jakarta : 236 – 238, 403 – 425.

Suryohudoyo, P., 1993, *Oksidan, antioksidan dan radikal bebas*. Kongres Nasional IV Himpunan kimia Klinik Indonesia. Surabaya 1 – 6.

Wijaya, A, 1997, Oksidasi LDL, aterosklerosis dan antioksidan. *Forum diagnosticum*. Bandung : 1-1