

## Pengaruh Ekstrak Etanol Rumput Mutiara (*Hedyotis corymbosa L*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* Yang Diinduksi Rifampisin Dan Isoniazid

Zeni Okta Wiyanti<sup>1</sup>, Ahmad Haydar Rusdiansyah<sup>1</sup>, Susianti<sup>2</sup>, Rasmi Zakiah Oktarlina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>2</sup> Bagian Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>3</sup> Bagian Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

### Abstrak

Rifampisin dan isoniazid merupakan pengobatan lini pertama dari tuberkulosis. Pengobatan dalam jangka waktu yang lama menyebabkan rifampisin dan isoniazid memiliki efek samping hepatotoksik terhadap hepar. Rumput mutiara memiliki efek hepatoprotektor melalui mekanisme sebagai antioksidan. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol rumput mutiara terhadap histopatologi hepar pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi rifampisin dan isoniazid. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kontrol 1 (K1) yang diberikan aquades, kontrol 2 (K2) tanpa diberi rumput mutiara, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 yang diberikan rifampisin dan isoniazid 200 mg/kgBB peroral dilanjutkan dengan ekstrak etanol rumput mutiara dengan dosis berturut-turut 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB selama 14 hari. Rerata skor kerusakan hepar yang didapatkan adalah K1=198,16, K2: 501,44, P1=501,2, P2=417,6, dan P3=394,4. Data diuji dengan *Shapiro-Wilk* dilanjutkan dengan uji *post hoc Tamhane's* dan didapatkan adanya perbedaan rerata yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

**Kata kunci:** antioksidan, histopatologi hepar, rumput mutiara, tuberkulosis.

## The Effect Of Ethanol Extract Of Pearl Grass (*Hedyotis Corymbosa L.*) On Liver Histopathology In White Rats (*Rattus norvegicus*) Male *Sprague dawley* Strain Induced By Rifampicin And Isoniazid

### Abstract

Rifampicin and isoniazid are the first line treatment of tuberculosis. Long term treatment has caused rifampicin and isoniazid to have hepatotoxic side effects on the liver. Pearl grass effect through mechanism as antioxidants. To determine the effect of ethanol extract of pearl grass on liver histopathology in white rats male *Sprague dawley* strain induced by rifampicin and isoniazid. This study used 30 rats divided into 5 groups, that control 1 (K1) given aquades, control 2 (K2) without giving pearl, treatments groups 1,2, and 3 given rifampicin and isoniazid 200 mg/kgBB orally followed by pearl grass ethanol extract at successive doses of 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, 800 mg/kgBB for 14 days. On the 14th days, the rats was terminated and the liver of the rats was taken for microscopic preparation. The average liver damage score obtained was K1=198,16, K2=501,44 P1=501,2, P2=417,6, and P3=394,4. Data were tasted with *Shapiro-Wilk* followed by *post hoc tamhane's* test and found a significant differences.

**Keywords:** antioxidants, liver histopathology, pearl grass, tuberculosis.

**Korespondensi:** Zeni Okta Wiyanti, Alamat Labuhan Dalam Perumahan Perintis Kemerdekaan No. 32 Bandar Lampung, HP 083168578341, e-mail zenioktaw@gmail.com

### Pendahuluan

Insidensi tuberkulosis (TB) di Indonesia mencapai 450.000 dengan angka mortalitas 170.000 pada tahun 2014 menurut *World Health Organization* (WHO). Pada tahun 2018 insidensi TB di Indonesia diperkirakan mencapai 842.000 kasus dengan angka mortalitas 107.000 kasus.<sup>1</sup> Hal tersebut menandakan Indonesia berada di urutan tertinggi ketiga di dunia setelah India dan Tiongkok. Dalam pengobatan TB ada beberapa

jenis obat yang cukup sering dipakai salah satunya yaitu rifampisin dan isoniazid. Kombinasi antara rifampisin dan isoniazid merupakan pengobatan tuberkulosis yang paling banyak digunakan saat ini. Gangguan fungsi hati hingga nekrosis jaringan hati merupakan salah satu efek samping dari keduanya ketika dikombinasikan. Penggunaan kombinasi antara rifampisin dan isoniazid akan memberikan pengaruh toksik pada hati

yang lebih besar dibandingkan dengan penggunaan isoniazid secara tunggal.<sup>2</sup>

Kadar rifampisin plasma sangat rendah pada penderita TB setelah mengkonsumsi obat yaitu hanya <4 mg/l, sedangkan rentang terapetiknya 4-8 mg/l hal tersebut hanya didapatkan pada 3% penderita, dan tidak ada penderita yang kadar plasmanya >20 mg/l. Penurunan kadar plasma pada rifampisin disebabkan oleh faktor genetik yaitu adanya variasi urutan gen yang mengkode pengangkut obat sedangkan faktor bukan genetik yaitu diabetes melitus, HIV, umur, berat badan, jenis kelamin, formulasi obat TB, dan interaksi obat.<sup>3</sup>

Penyakit hati merupakan penyebab kematian ke delapan belas di dunia menurut *World Health Organization* (WHO) 2004 dengan prevalensi 1,3%. *Cause Spesifik Death Rate* (CSDR) sirosis hati di Amerika Serikat pada tahun 2001 sebesar 22,0 per 100.000 penduduk dan data WHO 2007 sirosis hati dan penyakit hati kronik merupakan penyebab kematian kedua belas tahun 2007 di Amerika Serikat dengan jumlah 29.165 (1,2%). Penyebab paling umum sirosis di AS antara lain hepatitis C (26%), penyakit hati alkoholik atau sirosis *Laennec* (21%), penyebab kriptogenik (18%), hepatitis ditambah penyakit hati alkoholik (15%), dan hepatitis B (15%). Pada tahun 2007 prevalensi sirosis hati di Australia sebesar 2% sedangkan di Jepang mencapai 2,7%. Pada penelitian di Indonesia pada RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2002-2006 jumlah penderita sirosis hati mencapai 637 orang dengan angka kematian sebesar 9,7%.

Penyakit hati merupakan suatu proses peradangan pada jaringan hati. Penyebab penyakit pada hepar yang ditemukan sangat bervariasi, penyebab timbulnya kerusakan hati dapat disebabkan oleh virus, bakteri, konsumsi alkohol yang berkepanjangan, aflatoksin serta obat-obatan. Hati memiliki aneka fungsi dan merupakan organ yang sangat penting sehingga hati sering terpajan zat kimia. Zat kimia akan menjadi tidak berbahaya bagi tubuh karena mengalami detoksikasi dan inaktivasi. Kerusakan hati yang dikarenakan oleh zat kimia dan obat dapat

terjadi jika regenerasi sel hati hilang dan cadangan daya tahan hati berkurang sehingga akan mengalami kerusakan permanen. Penyakit hepar yang disebabkan oleh virus dapat menular yaitu melalui seksual, fekal-oral, parenteral, perinatal, dan lain-lain.<sup>4</sup>

Berdasarkan hal tersebut rifampisin dan isoniazid (INH) memiliki efek samping yakni hepatotoksik ketika dikombinasikan. Dampak hepatotoksik setiap populasi sangat bervariasi sekitar 1-30 dalam 100 individu pada penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT) isoniazid dan rifampisin. Hepatotoksik dapat terjadi dikarenakan rifampisin dapat meningkatkan produksi *acetylhidrazin* dan *hydrazine* yang merupakan metabolit toksik dari metabolisme isoniazid. Rifampisin dan isoniazid dapat menginduksi kerusakan hati melalui peningkatan stress oksidatif, aktivitas enzim tertentu, peroksidasi lipid dan menurunkan kadar glutation.<sup>5</sup>

Obat tradisional telah menjadi alternatif untuk mencegah kerusakan hepar dikarenakan harga yang murah dan mudah untuk didapatkan. Jenis tumbuhan yang dapat digunakan yaitu rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa L.*). Rumput mutiara dapat mengobati berbagai penyakit seperti radang kandung empedu, hipertensi, infeksi saluran kemih, radang usus buntu, bisul, borok, tonsilis, bronkitis, radang panggul serta hepatitis (Permadi, 2016). Serta memiliki beberapa khasiat yaitu sebagai antitoksin, antiradang (antiinflamasi), antikarbunkular (menyembuhkan bisul), diuretik, antipiretik, memperlancar sumbatan sperma serta imunitas hormonal dan meningkatkan daya fagositosis sel darah putih.<sup>6</sup>

Masyarakat sering menggunakan tanaman tersebut dengan cara meminum air rebusannya. Rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa L.*) merupakan tanaman yang dapat digunakan baik secara segar maupun yang sudah dikeringkan. Efek farmakologis serta sifat kimiawinya terdapat rasa sedikit pahit, manis, tawar, netral, lembut, dan sejuk agak dingin. Rumput mutiara memiliki beberapa kandungan diantaranya stigmasterol, asam ursolat, hentriakontan, asam oleanolat, beta-sitosterol, sitosterol-D-

glukosida, iridoid glikosida, analog kumarin, alizarin, ikatan antragalol dan krorogenin.<sup>7</sup>

Berdasarkan kajian pustaka yang telah dilakukan maka peneliti akan melakukan percobaan tentang pengaruh pemberian ekstrak etanol rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa* L.) terhadap histopatologi hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.

### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* laboratorik dengan rancangan *Post Test only Control Group Design* yang menggunakan hewan coba berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. Pengambilan data dilakukan hanya pada saat akhir penelitian setelah dilakukannya perlakuan dengan cara membandingkan hasil pada kelompok yang diberi perlakuan dengan kelompok yang tidak diberi perlakuan.

Intervensi pada hewan coba dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat dan pemeriksaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian dilakukan terhitung dari bulan Agustus sampai bulan Desember 2019.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* jantan berusia 2-3 bulan dengan berat 150-250 gram. Sampel sebanyak 30 ekor tikus *Rattus norvegicus* dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing sebanyak 6 ekor. Kelompok-kelompok penelitian ini terdiri dari kelompok kontrol 1, kelompok kontrol 2 yang diberikan rifampisin dan isoniazid tanpa diberi rumput mutiara dan kelompok perlakuan yang dibagi menjadi 3 yang diberikan rifampisin dan isoniazid serta rumput mutiara selama 14 hari.

Penentuan dosis rifampisin dan isoniazid berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh kumar *et al* dalam penelitian tersebut menggunakan tikus wistar yang diinjeksi dengan rifampisin 200 mg/kgBB dan isoniazid 200 mg/kgBB. Dosis manusia dengan berat badan 70 kg dikonversikan kepada tikus

(berat badan 150 g) menggunakan tabel hasil konversi Laurence-Bacharach (1964) dengan faktor konversi 0,018. Rata-rata berat tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah 150 gr. Dosis yang dipakai pada tikus 150 gr adalah 37,8 mg untuk mempermudah maka dibulatkan menjadi 35 mg. Dosis isoniazid yang dipilih adalah dosis isoniazid tablet sediaan 300 mg, sehingga dalam 1 ml larutan isoniazid terdapat 30 mg. Sedangkan untuk dosis rifampisin menggunakan kaplet 450 mg. Rifampisin digerus menggunakan aquadest 10 ml, sehingga 1 ml rifampisin terdapat 45 mg.<sup>8</sup>

Sedangkan penentuan dosis ekstrak rumput mutiara yang digunakan yaitu 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB, ini didasarkan oleh penelitian Ardiningsih pada rumput laut dengan dosis yang sama kemudian dikonversikan dengan redaman hasil ekstraksi yang diinduksikan ke tikus. Dosis pertama ekstrak rumput mutiara diambil dari setengah dosis efektif tikus, sedangkan dosis kedua diambil dari dosis efektif, dan dosis ketiga diambil dari hasil pengalihan dua kali dari dosis yang efektif. Sehingga dosis pada perlakuan pertama 200 mg/kgBB, perlakuan kedua 400 mg/kgBB dan perlakuan ketiga 800 mg/kgBB.<sup>9</sup>

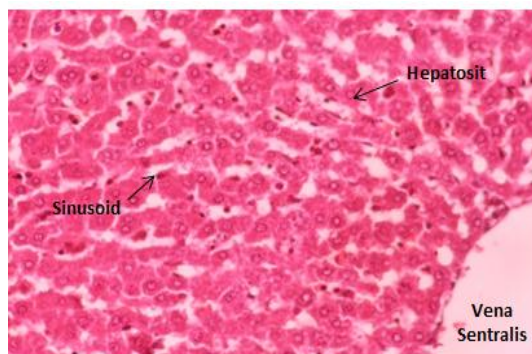
Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari sebelum penelitian dimulai. Selanjutnya akan diberikan rumput mutiara pada kelompok perlakuan dengan dosis yang bertingkat yang diberikan setiap hari selama 14 hari, setelah tikus diberikan perlakuan, selanjutnya akan diaklimatisasi dan diambil organ heparnya, yang selanjutnya akan dibuatkan preparat dan dilakukan pembacaan preparat pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 400x.<sup>10</sup>

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dan dilihat distribusi datanya normal atau tidak dengan uji *Shapiro-Wilk*, kemudian dilanjutkan dengan uji varian (*Levene's test*) uji ini untuk mengetahui apakah 2 atau lebih varian kelompok data mempunyai varian yang sama atau tidak. Bila syaratnya telah terpenuhi dan kurva distribusi datanya normal, varians datanya sama, diuji beda dengan menggunakan statistik parametrik *One Way Anova*, jika  $P < 0,05$  dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*. Bila distribusi

datanya tidak normal, atau varians data tidak sama, maka di transformasi. Jika setelah di transformasi tetap didapatkan distribusi data yang tidak normal atau tidak sama, maka dilakukan uji beda menggunakan statistik non parametrik *Kruskal-Wallis*, jika didapat  $P < 0,05$  dilanjutkan dengan uji *Post Hoc (Mann Whitney test)* yang berfungsi untuk melihat kelompok yang berbeda secara bermakna.

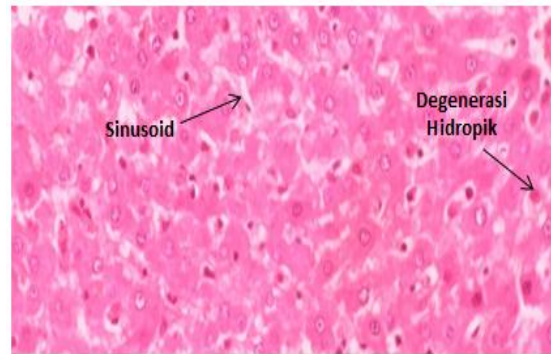
## Hasil

Kelompok kontrol 1 (K1) pada penelitian ini hanya diberikan aquades dan pakan. Pada kelompok ini hepatosit tersusun radier, yakni hepatosit tersusun dari perifer lobulus ke vena sentralis sebagai pusat dan tidak ditemukan adanya degenerasi maupun nekrosis. Sinusoid juga terlihat radier, tidak tampak perbesaran dengan pusat vena sentralis. Gambaran histopatologi hepar K1 dapat tersaji pada gambar 1.



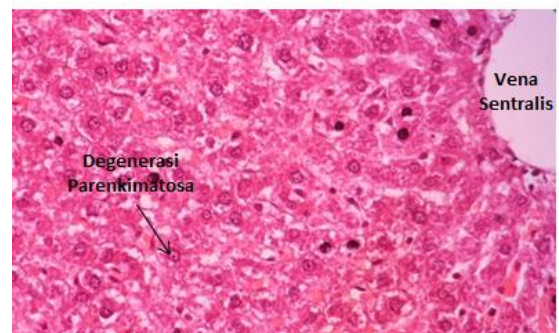
**Gambar 1.** Histopatologi Hepar Kelompok K1 (HE-400x).

Kelompok kontrol 2 (K2) adalah kelompok tikus yang diberikan rifampisin dan isoniazid masing-masing dengan dosis 200 mg/kgBB tanpa pemberian rumput mutiara setelahnya yang diberikan secara oral selama 14 hari. Pada kelompok K2 ditemukan sel-sel hepatosit telah mengalami degenerasi hidropik yakni sitoplasma tampak pucat, inti tetap berada ditengah, sel tampak membesar, dan lumen sinusoid tampak menyempit. Namun tidak ditemukan nekrosis pada sel hati. Gambaran histopatologi hepar K2 dapat tersaji pada gambar 2.



**Gambar 2.** Histopatologi Hepar Kelompok K2 (HE-400x).

Kelompok perlakuan 1 (P1) adalah kelompok tikus yang diberikan rifampisin dan isoniazid masing-masing dengan dosis 200 mg/kgBB serta dilanjutkan dengan pemberian rumput mutiara dengan dosis 200 mg/kgBB yang diberikan secara oral selama 14 hari. Pada kelompok P1 ditemukan sebagian besar berdegenerasi parenkimatosia yaitu sel membengkak. Tidak ditemukan degenerasi hidropik maupun nekrosis. Gambaran histopatologi hepar P1 dapat tersaji pada gambar 3.



**Gambar 3.** Histopatologi Hepar Kelompok P1 (HE-400x).

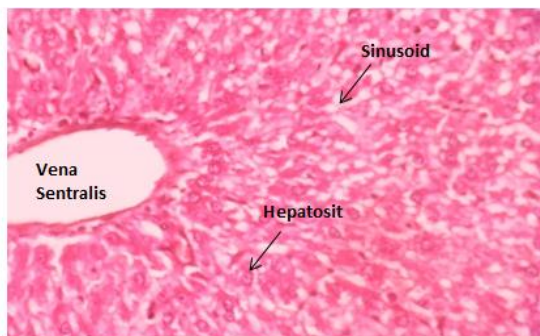
Kelompok perlakuan 2 (P2) adalah kelompok tikus yang diberikan rifampisin dan isoniazid masing-masing dengan dosis 200 mg/kgBB serta dilanjutkan dengan pemberian rumput mutiara dengan dosis 400 mg/kgBB yang diberikan secara oral selama 14 hari. Pada kelompok P2 ditemukan hampir keseluruhan berdegenerasi parenkimatosia yakni sel membengkak. Tidak ditemukan degenerasi hidropik maupun nekrosis.

Gambaran histopatologi hepar P2 dapat tersaji pada gambar 4.



**Gambar 4.** Histopatologi Hepar Kelompok P2 (HE-400x).

Kelompok perlakuan 3 (P3) adalah kelompok tikus yang diberikan rifampisin dan isoniazid masing-masing dengan dosis 200 mg/kgBB serta dilanjutkan dengan pemberian rumput mutiara dengan dosis 800 mg/kgBB yang diberikan secara oral selama 14 hari. Pada kelompok P3 ditemukan hepatosit tampak tersusun radier, hampir sama dengan kelompok kontrol 1 meskipun telah diberi perlakuan. Tidak ditemukan degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik maupun nekrosis. Gambaran histopatologi hepar P3 dapat tersaji pada gambar 5.



**Gambar 5.** Histopatologi Hepar Kelompok P3 (HE-400x).

Berdasarkan hasil gambaran histopatologi hepar tikus tersebut kerusakan histologi hepar tikus dapat diamati dan dinilai berdasarkan skoring. Untuk mengukur perubahan mikroskopis kerusakan hepar, maka digunakan sistem skoring *manja roenigk*:

- 1 = normal
- 2 = degenerasi parenkimatosa
- 3 = degenerasi hidropik
- 4 = nekrosis (Arifuddin *et al*, 2016)

**Tabel 1.** Rerata skor kerusakan hepar

Kelompok	Rerata Kerusakan
Kontrol 1	198,16
Kontrol 2	501,44
Perlakuan 1	501,2
Perlakuan 2	417,6
Perlakuan 3	394,4

Berdasarkan tabel di atas didapatkan hasil skor pada setiap lapangan pandang dan rerata kerusakan pada setiap kelompok perlakuan. Pada analisis gambaran histopatologi tikus didapatkan total kerusakan hepar pada masing-masing kelompok berbeda. Nilai rerata skor kerusakan hepar pada kelompok kontrol (K1) sebesar 198,16; pada kelompok kontrol 2 (K2) yang diberikan rifampisin 200 mg/kgBB dan isoniazid 200 mg/kgBB tanpa dilanjutkan dengan rumput mutiara sebesar 501,44; pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan rifampisin 200 mg/kgBB dan isoniazid 200 mg/kgBB lalu dilanjutkan dengan rumput mutiara 200 mg/kgBB sebesar 501,2; pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan rifampisin 200 mg/kgBB dan isoniazid 200 mg/kgBB lalu dilanjutkan dengan rumput mutiara 400 mg/kgBB sebesar 417,6; serta pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan rifampisin 200 mg/kgBB dan isoniazid 200 mg/kgBB lalu dilanjutkan dengan rumput mutiara 800 mg/kgBB sebesar 394,4.

Berdasarkan tabel diatas, kelompok tikus yang diberikan rumput mutiara menunjukkan rerata skor kerusakan hepar lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol 2 yang tidak diberikan rumput mutiara. Diantara ketiga kelompok perlakuan, rerata skor kerusakan hepar yang ditunjukkan dengan skor paling kecil adalah kelompok perlakuan 3 atau P3 yang diberikan dosis rumput mutiara paling tinggi, sehingga dapat disimpulkan peningkatan dosis rumput mutiara mampu memberikan efek antioksidan



yang lebih baik pula dibandingkan dengan dosis lainnya yang lebih kecil.

Rerata skor kerusakan hepar setiap lima lapang pandang pada masing-masing sampel yang didapatkan pada penelitian ini kemudian diolah menggunakan program statistik. Pertama dilakukan uji normalitas untuk melihat kenormalan distribusi datanya, dalam analisis data uji yang digunakan adalah Shapiro-Wilk karena jumlah sampel yang diteliti  $\leq 50$  sampel, didapatkan nilai signifikansinya pada setiap kelompok  $> 0,05$  maka data terdistribusi normal. Setelah dilakukan uji normalitas selanjutnya dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui apakah data homogen atau tidak dengan uji Levene's test, didapatkan nilai signifikansinya  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ) hal ini berarti data tidak homogen. Untuk melihat uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas *Levene's test* dapat dilihat pada tabel 2 dan 3.

**Tabel 2.** Uji Normalitas *Shapiro-Wilk*

Kelompok Perlakuan	p
Kontrol 1	0,230
Kontrol 2	0,136
Kelompok P1	0,155
Kelompok P2	0,456
Kelompok P3	0,642

**Tabel 3.** Uji Homogenitas *Levene's test*

<i>Levene's test</i>	p
10,140	0,000

Setelah itu, dikarenakan data terdistribusi normal dilanjutkan dengan uji parametrik *One-way ANOVA* yang merupakan uji untuk data numerik dengan kelompok lebih dari 2, tidak berpasangan, dan terdistribusi normal. Pada penelitian ini didapatkan hasil  $p < 0,05$  yaitu  $p=0,000$  yang berarti memiliki varian yang tidak sama, maka paling tidak terdapat dua kelompok yang memiliki rerata kerusakan hepar yang berbeda bermakna. Selanjutnya, karena uji one-way anova bermakna dan varian berbeda dilanjutkan dengan analisis *post hoc Tamhane's* untuk menilai perbedaan dari masing-masing kelompok. Selanjutnya dilakukan analisis *Post Hoc* untuk melihat hubungan antara masing-

masing kelompok sampel. Analisis *post hoc Tamhane's* hasilnya terdapat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Uji Analisis *Post Hoc Tamhane's*

Kelompok	K1	K2	P1	P2	P3
K1	-	-	-	-	-
K2	0,015*	-	-	-	-
P1	0,018*	1,000	-	-	-
P2	0,006*	0,690	0,729	-	-
P3	0,000*	0,406	0,449	0,993	-

Keterangan: \* $p \leq 0,05$  = Kelompok yang bermakna

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat hasil analisis *post hoc Tamhane's* menunjukkan bahwa kelompok kontrol dengan semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang bermakna. Nilai p antara kelompok K1 dan P1 sebesar 0,018; antara K1 dan P2 sebesar 0,006; antara K1 dan P3 sebesar 0,000; dan antara K1 dan K2 sebesar 0,015. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata kerusakan hepar kelompok kontrol 1 dengan masing-masing kelompok perlakuan dan kontrol 2 namun antara kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

## Pembahasan

Berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopis untuk melihat gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan didapatkan bahwa pada kelompok kontrol (K1) yang hanya diberikan akuades dan kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan dosis rumput mutiara paling tinggi memiliki gambaran mikroskopis hepar yang normal. Secara teori seharusnya pada kelompok kontrol 1 yang hanya diberikan akuades dan pakan tidak ditemukan kerusakan histopatologi hepar tikus, namun pada penelitian ini ditemukan kerusakan histopatologi pada kelompok kontrol 1 hal tersebut dapat diakibatkan oleh beberapa hal antara lain faktor stress maupun faktor imunitas tikus. Ketika seekor tikus mengalami stress maka akan mengakibatkan peningkatan hormon kortisol, hormon tersebut dapat menekan laju leukosit untuk dapat menempel ke daerah infeksi, salah satunya yaitu organ

hepar. Selain itu kortisol juga dapat menghambat dari proliferasi mastosit, eosinofil, neutrofil, sel T dan sel B. Berkurangnya kemampuan dari leukosit, maka imunitas tubuh tikus akan berkurang sehingga mudah untuk terserang penyakit.<sup>11</sup>

Pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) didapatkan gambaran mikroskopis yang menunjukkan adanya kerusakan sel hepar. Kelompok K2 memiliki gambaran kerusakan hepar yang paling berat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain yaitu dengan rerata kerusakan hepar 501,44. Kerusakan hepar diakibatkan oleh pemberian rifampisin 200 mg/kgBB dan isoniazid 200 mg/kgBB tanpa pemberian rumput mutiara setelahnya secara oral selama 14 hari.

Pada penelitian ini ditemukan kerusakan hepar berupa degenerasi dikarenakan akibat induksi menggunakan rifampisin dan isoniazid. Degenerasi adalah perubahan morfologik sel yang bersifat reversible. Beberapa tanda dari degenerasi ini diakibatkan oleh adanya akumulasi produk dari hasil metabolisme sel seperti lemak, air, glikogen, protein dan sebagainya.<sup>12</sup> Pada penelitian ini ditemukan bentuk degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik. Degenerasi hidropik dapat terjadi dikarenakan sel harus menjaga kestabilan dengan lingkungan interna, karena hal itu sel harus mengeluarkan energi metabolik untuk memompa ion natrium keluar dari sel sehingga senyawa toksik yang merusak membran sel. Dampak yang terjadi yaitu kenaikan konsentrasi ion natrium didalam sel yang diikuti dengan masuknya air ke dalam sel sehingga sitoplasma jernih dan sel membengkak. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian serupa bahwa pemberian rifampisin dan isoniazid menyebabkan kerusakan hepar.<sup>13</sup>

Rumput mutiara memiliki beberapa kandungan seperti stigmasterol, asam oleanolat, flavonoid, asam ursolat, asam-p-kumarat, hentriazontane, sitosterol-D-glikosida,  $\beta$ -sitosterol, analog kumarin (*baihuasheshencaosu*), flavonoid-glycosides,

alizarin, krrogenin, iridoid glikosida dan ikatan tragalol yang dapat menghambat mediator inflamasi sehingga proses inflamasi dapat dihambat dan kerusakan hepar dapat berkurang. Pada penelitian ini pemberian rumput mutiara dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB mampu memberikan efek hepatoprotektif dibuktikan dengan penurunan persentase kerusakan hepar, seperti yang dapat terlihat dari hasil uji statistik yang didapatkan rerata kerusakan hepar sebesar 501,2, 417,6 dan 394,4. Perbaikan tersebut dapat disebabkan oleh efek antioksidan dan anti-inflamasi yang dimiliki oleh rumput mutiara seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Dari hasil rerata tersebut maka dapat terlihat dengan peningkatan dosis rumput mutiara dapat pula meningkatkan efek hepatoprotektif dari rumput mutiara.

Dalam melakukan penelitian ini terdapat beberapa kelemahan yang menjadi keterbatasan penelitian. Pengaturan waktu pemberian rumput mutiara yang tidak dapat disamakan tiap harinya dikarenakan menyesuaikan jadwal akademik sehingga jarak antar pemberian tidak tepat 24 jam namun hal tersebut tidak mempengaruhi hasil penelitian dikarenakan efek hepatotoksik hanya dipengaruhi oleh dosis pemberian, jenis kelamin, usia, lingkungan dalam lambung dan penyakit hepar.

## Simpulan

Kesimpulan dalam penelitian ini yakni terdapat pengaruh ekstrak etanol rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa* L.) terhadap histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi rifampisin dan isoniazid.

Peneliti lain disarankan untuk menguji pengaruh ekstrak etanol rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa* L.) terhadap organ lainnya serta melakukan penelitian lebih lanjut menggunakan dosis yang lebih tinggi maupun jangka waktu yang lama untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa* L.).

#### Daftar Pustaka

1. WHO (World Health Organization). 2018. Global tuberculosis report 2018. Switzerland.
2. Almeida DSPE, Palomino JC. 2011. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: Classical and New Drugs. *J Antimicrob Chemother.* 66(7): 1425.
3. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. 2014. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi 13 Jakarta: EGC.
4. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan dan Departemen Kesehatan RI. 2014. Pharmaceutical care untuk penyakit hati. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
5. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange Wiel CMD, Ven AJAM, Dekhuijzen R. 2007. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 23: 192-202.
6. Dalimartha S. 2015. Ramuan tradisional untuk pengobatan hepatitis. Jakarta: Penebar Swadaya.
7. United State Department of Agriculture (USDA). 2016. *Oldenlandia corymbosa* L. Diakses 18 Agustus 2019. <http://plants.usda.gov/core/profile?symbol=OLCO>.
8. Kumar GSJ, Krishna BRB, Kumar VG. 2010. Hepatoprotective and antioxidant activity of the alcoholic extract of *ipomoea turpetnm* against anti-tb drugs induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Advances in Drug Research.* Vol.1 Issue.1. pp 10-19.
9. Ardiningsih P. 2010. Efek pemberian rumput laut (*sargassum* sp) terhadap kadar sgot dan sgpt ayam. [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
10. Adiyati PN. 2011. Ragam jenis ektoparasit pada hewan coba tikus putih (*rattus norvegicus*) galur *sprague dawley*. [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
11. Vernon AA. 2014. Rifamycin Antibiotics with a focus on newer agents. Dalam *Rom NW dan Garar MS (penyunting)*. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
12. Kumar V, Abbas AK, Aster, JC. 2013. *Robbin's basic pathology*. Philadelphia: Elsevier. hlm. 6-9.
13. Febriana MV. 2015. Pengaruh meniran (*phyllanthus niruri* linn) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi obat anti tuberkulosis (rifampisin dan isoniazid). [Skripsi]. Lampung: Universitas Lampung.