

EFEK EKSTRAK DAUN TEH HIJAU (*Camelia sinensis* L) TERHADAP STRUKTUR HISTOLOGIS HEPAR TIKUS DIINDUKSI PARASETAMOL

M.A. Sunny¹, Wulan Christijanti¹

¹ Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Negeri Semarang
Jl. Raya Sekaran, Gunungpati, Semarang 50229.

*Email: wulan.christijanti@mail.unnes.ac.id

Abstrak

Parasetamol yang dikonsumsi secara berlebihan, dapat menyebabkan kerusakan hepar. Salah satu tanda kerusakan hepar adalah perubahan struktur histologis. Ekstrak teh hijau diyakini mampu bersifat sebagai hepatoprotektor. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek ekstrak teh hijau terhadap histologis hepar tikus diinduksi parasetamol. Tikus jantan sebanyak 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu K, K+ diinduksi parasetamol 200 mg/kg BB, kelompok perlakuan diinduksi parasetamol 200 mg/kg BB dan ekstrak teh hijau 175 mg (P1), 350 mg (P2), 700 mg/kg BB (P3). Ekstrak teh hijau diberikan selama 14 hari dan pada hari ke 15 diberi parasetamol selama 10 hari. Hepar dibuat preparat histologis dengan metode parafin dan pewarnaan hematoksin-eosin (HE). Data perubahan struktur berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis diamati dengan skoring Manja Roenigk. Data dianalisis menggunakan uji statistik non parametrik Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Duncan. Pemberian ekstrak teh hijau dosis 175 mg tidak berpengaruh signifikan dalam mencegah perubahan struktur histologis hepar yang disebabkan oleh parasetamol. Kelompok P2 dan P3 memberikan hasil berbeda signifikan dalam mengurangi degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Disimpulkan, ekstrak teh hijau mampu mencegah perubahan histologis hepar akibat induksi parasetamol.

Kata kunci: ekstrak, histologi hepar, parasetamol, teh hijau

PENDAHULUAN

Teh adalah minuman yang terkenal di berbagai belahan dunia. Penanaman teh hijau memiliki dampak ekonomi yang penting di banyak negara dan diketahui dapat tumbuh di 30 negara (Du dkk., 2016). Terdapat empat jenis teh yang diproduksi dari tumbuhan yang sama, perbedaannya terletak dari bagaimana cara pengolahan daun teh yaitu teh putih, teh hijau, teh oolong dan teh hitam. Teh putih diproduksi dari daun teh yang masih sangat muda, yaitu kuncup yang belum berwarna hijau, dan hanya melalui proses pengeringan. Teh hijau diproduksi dari daun teh dewasa dengan proses pengeringan saja. Teh oolong diproduksi dari sebagian proses fermentasi, sementara teh hitam diproduksi dari daun teh dewasa yang sepenuhnya difermentasikan (El-Bakry dkk., 2017).

Parasetamol adalah salah satu obat-obatan yang banyak digunakan untuk mengobati demam. Parasetamol memiliki pengaruh analgesik dan antipiretik dan tidak ada atau sedikit kandungan antiinflamasi serta memiliki efek samping yang kecil terhadap gastrointestinal, renal dan vaskular (Lantano dkk., 2015). Parasetamol dapat menyebabkan hepatotoksitas berat jika digunakan dalam dosis yang berlebih/overdosis. Parasetamol merupakan penyebab kerusakan hati akut di Amerika Serikat dan Eropa menurut laporan *American Association for the Study of Liver Diseases*. Kejadian hepatotoksitas yang diinduksi parasetamol meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir (Offor dkk., 2022).

Salah satu tanda kerusakan hepar adalah perubahan histologi. Dosis parasetamol sebanyak 250mg/10 hari dapat menyebabkan degenerasi, kongesti dan nekrosis hepar (Utami dkk., 2017). Mengonsumsi parasetamol berlebihan dan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas dan kerusakan hati. Hasil metabolisme parasetamol dalam bentuk *N-acetylparabenzoquinoneimine* (NAPQI), tidak semuanya dapat dinetralkan oleh glutathion hepar.

NAPQI bersifat racun dan dapat menyebabkan reaksi berantai pembentukan radikal bebas (Merdana dkk., 2019). Parasetamol dimetabolisme melalui proses sulfasi dan glukuronidasi. Selain itu, parasetamol juga dapat dioksidasi oleh enzim CYP/sitokrom P450 untuk membentuk NAPQI. NAPQI kemudian berinteraksi dengan makromolekuler lainnya dan menghasilkan toksisitas (Yao dkk., 2019)

Teh hijau merupakan salah satu sumber utama polifenol dan telah dipelajari memiliki beberapa efek farmakologis dan fisiologis, termasuk penghambatan karsinogenesis, aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan hepatoprotektor (Prasanth dkk., 2019). Suatu studi mengungkapkan bahwa *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), salah satu katekin utama dalam teh hijau berperan mengurangi stres oksidatif hepar dan menurunkan bioaktivasi yang dimediasi CYP/sitokrom P450 dan toksisitas acetaminofen pada tikus (Yao dkk., 2019).

METODE

Penelitian ini didesain dengan *post only group control design*. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak daun teh hijau pada tikus dengan dosis 175, 350 dan 700 mg/kgBB. Variabel terikat adalah perubahan struktur hepatosit. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, umur, dan pakan tikus. Populasi dalam penelitian ini adalah tikus Wistar jantan yang diperoleh dari kandang hewan coba Universitas Negeri Semarang dengan berat badan 150-200 gram dan kondisi tubuh sehat dan aktif. Sampel yang digunakan adalah 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok kontrol normal (K) hanya diberi pakan dan minum secara *ad libitum*, K+ diberi parasetamol dosis 200 mg/kg BB. Kelompok P1, P2 dan P3 merupakan kelompok perlakuan yang diberi ekstrak teh hijau berturut dosis 175 mg/kg BB, 350 mg/kg BB dan 700 mg/kg BB. Penelitian menggunakan hewan coba telah mendapat rekomendasi dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Ilmu Keolahragaan UNNES, dengan *ethical clearance* nomor 136/KEPK/EC/2023.

Tikus dipelihara dengan diberi dan pakan minum secara *ad libitum* dalam kandang hewan coba Jurusan Biologi FMIPA UNNES. Kelompok P1, P2, dan P3 diinduksi ekstrak daun teh hijau selama 24 hari, dan 10 hari terakhir diberi parasetamol 200 mg/kg BB. Pada akhir perlakuan tikus dikorbankan untuk diambil hepar dan dibuat preparat histologis dengan metode paraffin dan pewarnaan HE di Laboratorium Kesehatan Hewan Kota Semarang. Preparat diamati pada lima lapang pandang pembesaran 100x dan 400x di laboratorium "Waspada". Setiap preparat dihitung nilai rerata kerusakan hati sesuai kategori Manja Roenigk (Tabel 1). Data skoring dianalisis menggunakan uji statistik non parametrik yang meliputi uji normalitas, Kruskal-Wallis dan uji Man Whitney pada taraf kepercayaan 95%.

Tabel 1. Kriteria skor Manja Roenigk

Skor	Keterangan
1	Normal
2	Degenerasi parenkimatososa
3	Degenerasi hidropik
4	Nekrosis

HASIL DAN PEMBAHASAN

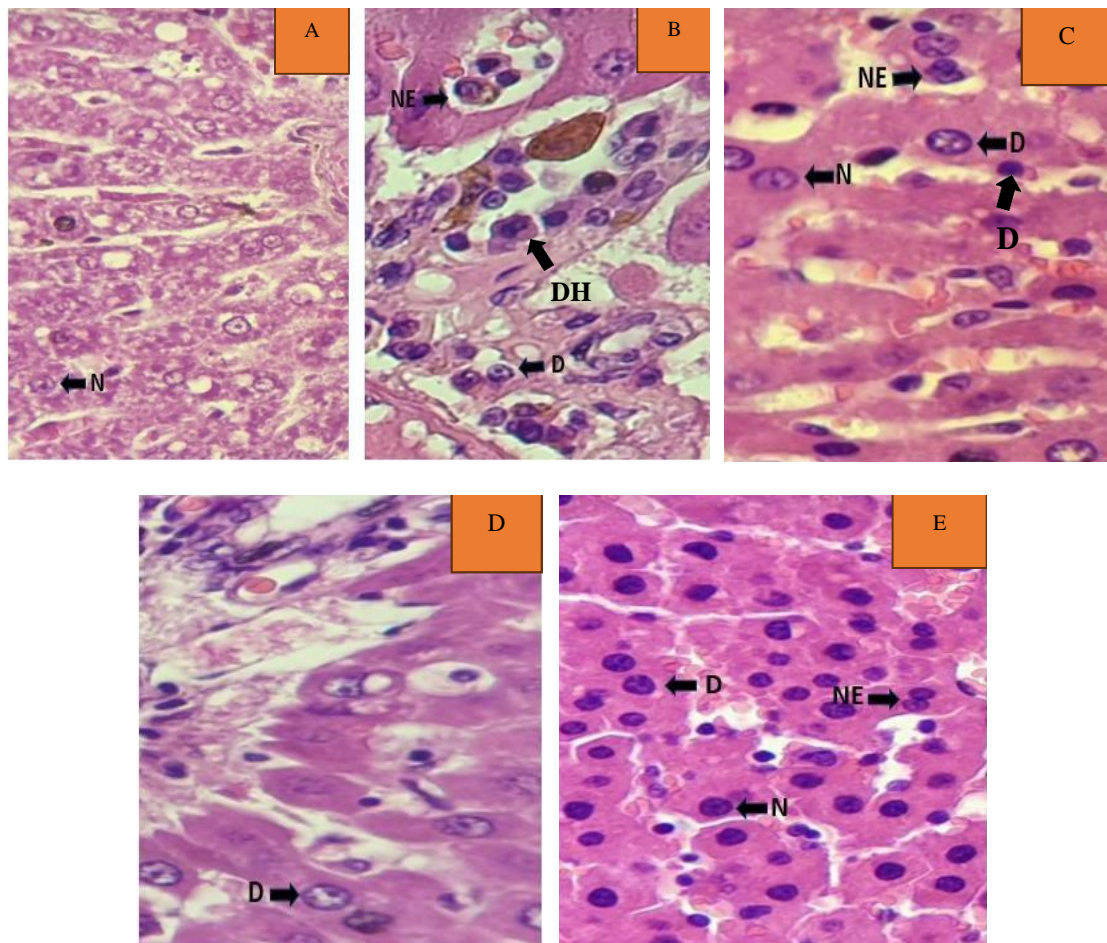
Hasil analisis skor perubahan degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sel hepar disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata skor perubahan histologi hepar dari 9 sampel histopat

No	Perubahan struktur	Kelompok tikus			
		K+	P1	P2	P3
1	Normal	6,5 ± 1,08 ^a	6,5 ± 1,50 ^a	11,0 ± 1,70 ^b	10,1 ± 1,10 ^b
2	Degenerasi Parenkimatososa	4,2 ± 1,93 ^a	3,3 ± 0,67 ^a	7,3 ± 1,25 ^b	7,7 ± 1,15 ^b
3	Degenerasi Hidropik	4,6 ± 1,89 ^a	7,4 ± 1,26 ^b	1,3 ± 0,94 ^c	2,0 ± 0,81 ^d
4	Nekrosis	4,7 ± 2,31 ^a	2,8 ± 0,63 ^a	0,4 ± 0,51 ^b	0,2 ± 0,42 ^b

*huruf yang sama pada baris yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa semua sel hepar tikus kelompok K dalam keadaan normal, sehingga tidak diuji secara statistik. Kelompok K+ dan P1 tidak berbeda signifikan mengalami perubahan histologi, demikian juga P2 dan P3. Akan tetapi, sel yang mengalami perubahan histologi pada kelompok K+/P1 dan P2/P3 mengalami perubahan yang signifikan.



Gambar 2. Gambaran histologis hepar tikus kelompok normal/K (A), kelompok K+ (B), kelompok P1 (C), kelompok P2 (D), dan kelompok P3 (E). Sel normal (N), nekrosis (NE), degenerasi parenkimatososa (D) dan degenerasi hidropik (DH). Perbesaran 400 x

Teh hijau memiliki pengaruh penting dalam mencegah perubahan sel hepar yang diinduksi oleh parasetamol. Salah satu kandungan yang terdapat dalam teh hijau yang berperan dalam mencegah kerusakan tersebut adalah senyawa flavonoid (terutama katekin). Katekin adalah

metabolit sekunder dalam proses aktivasi antioksidan, yang mana 20 kali lebih tinggi dibanding vitamin C. Katekin memiliki kemampuan untuk mengeluarkan radikal bebas serta berfungsi sebagai khelat logam transisi yang akan membantu mengurangi tingkat OS (Prasanth dkk., 2019). Senyawa lain yang terdapat pada teh hijau adalah flavonoid, saponin, terpenoid, fenolik, tanin, alkaloid.

Flavonoid adalah komponen alami yang tersebar luas di tumbuhan seperti teh, apel, beri, brokoli, stroberi, buah jeruk, anggur, selada dan lainnya. Flavonoid mampu memodulasi aktivitas enzim dan mempengaruhi sistem sel dan memberikan efek kesehatan pada tubuh. Kandungan flavonoid dan polifenol pada teh telah diketahui dapat mencegah kanker dan menghambat apoptosis (Maiti dkk., 2019). Senyawa saponin merupakan senyawa alami yang memiliki berbagai komponen seperti glikon dan aglikon dihubungkan melalui ikatan glikosidik. Senyawa ini dapat berfungsi untuk menyerap kolesterol (Khan dkk., 2018). Di dalam teh hijau juga terdapat komponen alkaloid yang oleh sebagian besar terdiri dari kafein. Selain kafein juga terdapat kandungan lain seperti teofilin dan theobromin. Ketiga bahan ini berfungsi dalam memberikan efek penyegaran setelah mengonsumsi teh (Zhao dkk., 2022). Senyawa fenolik teh hijau juga meningkatkan efek perlindungan melalui mekanisme antioksidan, mencegah kerusakan oksidatif dengan bertindak terhadap prekursor atau spesies reaktif (Lorenzo & Munekata, 2016).

Ada dua penelitian yang menyatakan bahwa parasetamol memainkan peran penting dalam tingkat kerusakan hati seperti degenerasi dan nekrosis. Penelitian pertama mengemukakan bahwa adanya *reactive oxygen species* (ROS) yang terbentuk dari metabolisme parasetamol. Hepatosit memetabolisme parasetamol melalui microsomal cytochromeP450 (CYP450) menjadi produk non toksik. Jalur metabolisme ini melalui CYP450, menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) (Alchin dkk., 2022). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa terdapat kaitan antara disfungsi mitokondria dikaitkan sebagai sumber utama radikal bebas dan stres oksidatif pada hepatotoksisitas parasetamol. Disfungsi mitokondria dimulai dengan pembentukan adisi obat-protein antara metabolit parasetamol reaktif, *N-acetyl-p-benzoquinone imine* (NAPQI) dan proteinmitokondria yang terlibat dalam rantai transport elektron. Selain itu, peningkatan aktivitas kompleks mitokondria I, situs yang dikenal sebagai generasi radikal bebas, terjadi dengan overdosis parasetamol, dan tingkat aktivitas ditemukan berkorelasi dengan tingkat tingkat kerusakan hati (Sharma dkk., 2018).

Ketika parasetamol diberikan dalam dosis yang besar/toksik, maka dapat meningkatkan aktivitas NAPQI yang dapat menghabiskan glutathione di hati (Ben-Shachar dkk., 2012). Acetaminophen diubah oleh enzim metabolit menjadi metabolit reaktif yang berikatan kovalen dengan protein. Pada dosis nontoksik, metabolitnya didetoksifikasi oleh glutathion yang membentuk konjugat acetaminofen-glutathion. Namun, pada dosis toksik, metabolitnya menghabiskan glutathion hepar sebanyak 80-90% dan kemudian berikatan secara kovalen dengan protein. Jumlah ikatan kovalen berkorelasi dengan hepatotoksisitas (McGill dan Hinson, 2020).

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daun teh hijau dosis 350 dan 700 mg/kg BB berpengaruh signifikan mencegah perubahan p struktur histologis hepar tikus diinduksi parasetamol.

DAFTAR PUSTAKA

- Alchin, J., Dhar, A., Siddiqui, K., & Christo, P. J. (2022). Why Paracetamol (Acetaminophen) Is A Suitable First Choice for Treating Mild to Moderate Acute Pain in Adults With Liver, Kidney or Cardiovascular Disease, Gastrointestinal Disorders, Asthma, or Who Are Older. *Current Medical Research and Opinion*, 38(5), 811-825. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049551>

- Alvarellos, M. L., McDonagh, E. M., Patel, S., McLeod, H. L., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB Summary. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(12), 622-630. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000170>
- Ben-Shachar, R., Chen, Y., Luo, S., Hartman, C., Reed, M., & Nijhout, H. F. (2012). The Biochemistry Of Acetaminophen Hepatotoxicity And Rescue: A Mathematical Model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1742-4682-9-55>
- Du, K., Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2016). Oxidative Stress During Acetaminophen Hepatotoxicity: Sources, Pathophysiological Role and Therapeutic Potential. *Redox Biology*, 10(October), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.10.001>
- El-Bakry, H. A., El-Sherif, G., & Rostom, R. M. (2017). Therapeutic Dose of Green Tea Extract Provokes Liver Damage and Exacerbates Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats Through Oxidative Stress and Caspase 3-Dependent Apoptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96(July), 798-811. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.055>
- Lantano, C., Rinaldi, M., Cavazza, A., Barbanti, D., & Corradini, C. (2015). Effects of Alternative Steeping Methods on Composition, Antioxidant Property and Colour of Green, Black and Oolong Tea Infusions. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 8276-8283. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1971-4>
- McGill, M. R., & Hinson, J. A. (2020). The Development and Hepatotoxicity of Acetaminophen: Reviewing Over a Century of Progress. *Drug Metabolism Reviews*, 52(4), 472-500. <https://doi.org/10.1080/03602532.2020.1832112>
- Merdana, I. M., Kardena, I. M., Budiasa, K., & Gunawan, I. M. D. (2019). Histopathological Structure of White Rats Liver After Giving Ant Nest Extract Due To Induced Paracetamol Toxic Dose. *Buletin Veteriner Udayana*, 21, 14. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2019.v11.i01.p03>
- Offor, S. J., Amadi, C. N., Chijioko-Nwauche, I., Manautou, J. E., & Orisakwe, O. E. (2022). Potential Deleterious Effects of Paracetamol Dose Regime Used in Nigeria Versus That of the United States of America. *Toxicology Reports*, 9(January), 1035-1044. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.04.025>
- Prasanth, M. I., Sivamaruthi, B. S., Chaiyasut, C., & Tencomnao, T. (2019). A Review of The Role of Green Tea (*Camellia Sinensis*) In Antiphotoaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. *Nutrients*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/nu11020474>
- Sharma, M., Somani, P., Rameshbabu, C. S., Sunkara, T., & Rai, P. (2018). Stepwise Evaluation Of Liver Sectors And Liver Segments By Endoscopic Ultrasound. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 10(11), 326-339. <https://doi.org/10.4253/wjge.v10.i11.326>
- Utami, A. R., Berata, I. K., Samsuri, & Merdana, I. M. (2017). Efek Pemberian Propolis terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih yang diberi Parasetamol. *Buletin Veteriner Udayana*, 9(1), 87-93. <https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.1.87>
- Yao, H., Li, C., & Chang, C. (2019). Epigallocatechin-3-Gallate Reduces Hepatic Oxidative Stress and Lowers Cyp-Mediated Bioactivation and Toxicity of Acetaminophen In Rats. *Nutrients*, 11(8), 1862. <https://doi.org/10.3390/nu11081862>