

EFEK PEMBERIAN TUNGGAL PINANG MUDA DOSIS TINGGI PADA HEPAR TIKUS

Ave Olivia Rahman

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

aveoliviarahman@unja.ac.id

ABSTRACT

Introduction : Raw betel nuts juice is a traditional herbal supplement in Jambi that is consumed for stamina booster. According to previous study, raw betel nut has median lethal dose >15.000 mg/kg weight. Hepatotoxicity is often caused by herbal supplement in high dose. Purpose : This study is to determine the effect of single high dose of raw betel nut on rat's liver.

Methods : this experimental study used rats strain sprague dawle, health and active, age 2-3 month, weight 150-200 gram. There are 6 rats in each groups. Experimental group received raw betel nut juice single dose 20.000gram/kg weights and control group received aquadest. Observation of mortality rate during 7 days. Termination of rats were done on 8th days. Histopathology used Hematoxilin Eosin stain.

Results : One rats (16,6%) was found died on 24 hours after treatment with raw betel nut Histopathology examination showed portal inflamation, hepatocellular cholestasis, and steatosis in group of raw betel nut.

Conclusions : raw betel nut in single high dose could cause liver damages.

Keywords : betel nuts, histopathology, liver

ABSTRAK

Latar belakang: jus biji pinang muda merupakan minuman tradisional di Jambi yang digunakan sebagai minuman penambah stamina tubuh. Berdasarkan studi sebelumnya pinang mempunyai *median lethal dose* (LD50) > 15.000 mg/kgBB. Hepatotoksik sering terjadi pada penggunaan bahan herbal dosis tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek pinang muda dosis tinggi terhadap organ hepar tikus. **Metode**: Penelitian ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang sehat dan bergerak aktif, usia 2-3 bulan dan berat 150-200 gram. Jumlah hewan uji sebanyak 6 ekor tikus setiap kelompok. Kelompok perlakuan diberikan jus pinang muda dosis 20.000 mg/kgBB dosis tunggal menggunakan sonde dan kelompok kontrol diberikan aquadest. Pengamatan kematian tikus dilakukan selama 7 hari. Terminasi tikus dilakukan pada hari ke-8. Pewarnaan jaringan dengan *Hematoxilin Eosin*. **Hasil** : Satu ekor tikus mati (10%) pada 24 jam setelah pemberian pinang muda. Gambaran histopatologi hepar tikus kelompok perlakuan didapatkan ada inflamasi portal, kolestasis hepatoseluler, dan steatosis. **Kesimpulan**: pinang muda dosis tinggi pemberian tunggal dapat menyebabkan kerusakan hepar pada tikus.

Kata kunci: pinang, histopatologi, hepar

PENDAHULUAN

Biji pinang muda dikonsumsi oleh sebagian masyarakat di Jambi dalam bentuk jus sebagai minuman penambah stamina tubuh. Biji pinang diketahui

mempunyai beberapa manfaat antara lain antibakteri, efek hipoglikemik, vaskular dilatasi dan anti inflamasi. Kandungan biji pinang antara lain lemak (15%), serat (20%), polifenol (20%) dan alkaloid

(0,5%). Polifenol utama adalah flavonoid yang kadarnya menurun sesuai kematangan pinang. Sejumlah alkaloid terkandung dalam biji pinang, antara lain *arecoline* (7,5 mg/gram), *arecaidine* (1,5 mg/gram), *guvacoline* (2,0 mg/gram) dan *guvacine* (2,9 mg/gram) ¹. *Arecoline* merupakan salah satu alkaloid utama yang terkandung dalam biji pinang. *Arecoline* bersifat sitotoksik dan merusak DNA hepatosit ².

Hepar merupakan organ tubuh yang sering terkena dampak toksisitas senyawa obat ataupun bahan herbal lainnya. Hepatotoksik akibat bahan herbal kurang mendapat perhatian karena anggapan bahwa bahan herbal aman. Beberapa bahan herbal dapat menyebabkan hepatotoksik pada dosis tinggi ataupun pemakaian jangka panjang ³⁻⁶. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek biji pinang muda dosis tinggi dan pemberian tunggal pada organ hepar.

METODE

Hewan yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague Dawley yang sehat (tidak tampak penampakan rambut kusam, rontok, atau botak, dan bergerak aktif, tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak), usia 2-3 bulan, berat 150-200 gram. Hewan coba diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. Penelitian dilakukan pada bulan September-Oktober 2016 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi. Biji pinang muda diperoleh dari salah satu penjual jus pinang di Kota Jambi

Pembuatan jus pinang

Timbang biji pinang muda sebanyak 4.000 mg, kemudian dihaluskan dan tambahkan aquadest sampai dengan 4 mL sehingga diperoleh kadar 1.000 mg/mL. Dosis 20.000 mg/kgBB setara dengan 3.000 mg/150 gram berat badan, sehingga volume jus pinang yang diberikan pada tikus dengan berat 150 gram adalah 3 mL.

Perlakuan dan pengamatan

Aklimatisasi dilakukan selama 1 minggu. Tikus dibagi menjadi 2 kelompok secara acak. Sebelumnya, tikus telah dipuasakan selama 10 jam sebelum perlakuan. Kelompok I (KI) diberikan aquadest sebanyak 4 mL sedangkan kelompok II (KII) diberikan jus pinang dosis tunggal sebesar 20.000 mg/kgBB. Pengamatan dilakukan selama 7 hari untuk melihat jumlah kematian tikus. Terminasi hewan coba dilakukan pada hari ke-8. Prosesing jaringan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Abdul Manaf Jambi dengan pewarnaan *Hematoxilin Eosin* (HE)

Penilaian

Pembacaan preparat histopatologi dilakukan oleh ahli Patologi Anatomi secara *blind*. Penilaian meliputi: inflamasi portal, *interface hepatitis*, nekrosis, perdarahan,

kolestasis hepatoseluler, dilatasi sinusoid dan steatosis.

HASIL

Persentase kematian

Selama 7 hari pengamatan, pada kelompok jus pinang didapatkan 1 ekor mati (12,5%) setelah 24 jam pemberian perlakuan. Pada pengamatan 6 hari

selanjutnya, tidak ada tikus yang mati baik pada kelompok jus pinang dan kelompok kontrol.

Gambaran histopatologi hepar

Hasil pembacaan preparat jaringan hepar dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini :

Tabel 1. Gambaran histologi hepar

Kriteria	Persentase (%)	
	KI	KII
	N= 6	N = 6
<i>Interface hepatitis</i>	0	0
Inflamasi portal	0	66,7%)
Nekrosis	0	0
Kolestasis hepatoseluler	0	33,3 %
Perdarahan	0	0
Dilatasi sinusoid	0	0
Steatosis	0	16,7%

Pada kelompok jus pinang dosis 20.000 mg/kgBB ditemukan gambaran inflamasi portal (66,7%), kolestasis hepatoseluler (33,3%), dan steatosis (16,7). Akan tetapi tidak ditemukan adanya *interface hepatitis*, nekrosis, perdarahan, dan dilatasi sinusoid. Sedangkan pada kelompok kontrol yang diberikan aquadest tidak ditemukan gambaran semua lesi.

PEMBAHASAN

Kerusakan hepar ada 3 tipe yaitu hepatoseluler, kolestatik dan campuran. Tipe hepatoseluler ditandai dengan adanya inflamasi portal, inflamasi parenkim dan nekrosis. Tipe kolestatik ditandai dengan adanya akumulasi empedu di sitoplasma hepatosit dan kanalikuli. Tipe campuran

ditandai dengan campuran tanda tipe hepatoseluler dan tipe kolestatik⁷. Pada penelitian ini, pemeriksaan histopatologi hepar ditemukan adanya inflamasi portal, kolestatis hepatoseluler dan steatosis pada kelompok yang diberikan pinang muda dosis tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pinang muda dosis 20.000 mg/kgBB, dosis tunggal menyebabkan kerusakan hepar tipe campuran.

Kerusakan hepatoseluler diawali dari inflamasi disekitar portal yang dapat meluas ke parenkim periportal yang disebut *interface hepatitis*. *Interface hepatitis* menunjukkan kerusakan bersifat kronis dan dapat berlanjut menjadi fibrosis⁸. Pada penelitian ini, pemberian pinang muda hanya satu kali pemberian (dosis

tunggal/*single dose*) sehingga kerusakan yang bersifat kronis seperti *interface hepatitis* tidak terjadi.

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) terjadi karena adanya kerusakan sel endothelial sinusoid, sehingga sel darah merah ekstrasvasasi ke parenkim hepar menyebabkan perdarahan. Adanya obstruksi akan menyebabkan dilatasi sinusoid. Obstruksi sinusoid terjadi akibat embolisme dari agregasi sel sinusoid, sel darah merah dan monosit. Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya perdarahan dan dilatasi sinusoid, hal ini dapat diasumsikan pinang muda dosis tinggi, dosis tunggal tidak menyebabkan *Sinusoidal Obstruction Syndrome*⁸.

Hepatotoksik akibat obat dapat diklasifikasikan menjadi idiosinkratik atau intrinsik. Hepatotoksik intrinsik bersifat *predictable, dose dependent* dan biasanya timbul pada dosis besar. Hepatotoksik terjadi pada sebagian besar individu yang mengkonsumsi senyawa dengan dosis melebihi dosis toksiknya. Keracunan parasetamol, chloroform atau tetraklorida merupakan contoh hepatotoksik intrinsik. Mekanisme terjadinya hepatotoksik intrinsik dapat secara langsung melalui kerusakan sel atau organela, atau secara tidak langsung melalui perubahan xenobiotik menjadi toksin aktif atau melalui mediasi sistem imun. Hepatotoksik idiosinkratik lebih sering terjadi, bersifat *unpredictable, non dose-dependent*, terjadi pada individu tertentu yang mempunyai faktor risiko seperti variasi genetik dan faktor lingkungan. Sering kali mekanisme hepatotoksik idiosinkratik melalui

pembentukan metabolit reaktif sehingga tergantung pada kapasitas metabolik individu dalam membentuk metabolit reaktif. Hepatotoksik idiosinkratik mempunyai periode laten yang bervariasi dari beberapa hari sampai lebih dari satu tahun⁹.

Diagnosis hepatotoksik akibat obat ditegakkan apabila terjadi peningkatan kadar enzim hepar 1-3 kali lipat dan semua penyebab kerusakan hepar lainnya telah disingkirkan^{10,11}. Pada penelitian ini, tidak dilakukan pemeriksaan kadar enzim hepar sehingga tidak dapat diketahui ada tidaknya peningkatan enzim hepar sebelum dan sesudah perlakuan dengan jus biji pinang muda. Akan tetapi pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya kerusakan sel hepar berupa inflamasi portal, kolestasis hepatoseluler dan steatosis yang pada kelompok kontrol tidak ditemukan kelainan tersebut, sehingga kerusakan hepar tersebut terjadi karena pemberian jus pinang dosis 20.000 mg/kgBB. Kerusakan yang terjadi bervariasi antar tikus pada kelompok perlakuan, tidak semua tikus mempunyai gambaran kerusakan hepar yang sama. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor kapasitas hepar individual dalam menetralkan senyawa toksik. Mekanisme kerja pinang muda dalam menyebabkan kerusakan hepar perlu diteliti lebih lanjut.

Pinang dapat menyebabkan atau memperberat kerusakan yang sudah ada sebelumnya seperti kerusakan neuron, infark miokard, hepatotoksik, dan sebagainya. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang

menyatakan bahwa pinang merupakan senyawa hepatotoksik yang dapat menyebabkan kerusakan hepar tipe campuran yaitu kolestatik dan hepatoseluler¹².

KESIMPULAN

Pemberian jus pinang muda dosis tinggi, 20.000 mg/kgBB, dosis tunggal dapat menyebabkan kerusakan hepar pada tikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amudhan MS, Begum VH, and Hebbar KB. A Review on Phytochemical and Pharmacological Potential of Arecha Catechu L. Seed. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012;3(11):4151–4157.
2. Chou WW, Guh JY, Tsai JF, et al. Arecoline-Induced Growth Arrest and P21WAF1 Expression are Dependent on P53 in Rat Hepatocytes. *Toxicology*. 2008; 243(1-2): 1–10
3. Licata A, Macaluso FS, and Craxi A. Herbal Hepatotoxicity: A Hidden Epidemic. *Internal and Emergency Medicine*. 2013;8(1):13–22
4. Krishna YR, Mittal V, Grewal P, Fiel MI, and Schiano T. Acute Liver Failure Caused by “Fat Burners” and Dietary Supplements: A Case Report and Literature Review. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2011;25(3):157–160.
5. Teschke R, Genthner A, and Wolff A. Kava Hepatotoxicity: Comparison of Aqueous, Ethanolic, Acetonic Kava Extracts and Kava-Herbs Mixtures. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;123(3): 378–384.
6. Li X, Qu C, He Q, et al. Acute Hepatitis Induced by A Chinese Herbal Product Qibao Meiran Wan: A Case Study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(7):11624–11627.
7. Ramachandran R, and Kakar S. Histological Patterns in Drug-Induced Liver Disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2009;62(6):481–492.
8. Theise ND and Saxena N. Algorithmic Approach to Diagnosis of Liver Disorders. In: Odze RD and Goldblum JR (Ed.). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015;p. 1143-1169.
9. Bail BL, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Toxin and drug Induced Disorders of the liver In: Odze RD and Goldblum JR (Ed.). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015;p. 1285-1328.
10. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic Histological Findings in Suspected Drug-Induced Liver Injury: Systematic Evaluation and Clinical Associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–670.
11. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, et al. Drug-Induced Liver Injury: Recent Advances in Diagnosis and Risk Assessment. *Gut*. 2017;66(6):1154–1164
12. Garg A, and Chaturvedi P. A Review of The Systemic Adverse Effects of Areca Nut or Betel Nut *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2014;35(1): 3-9.