

Gambaran Histopatologi Kerusakan Hati Mencit yang Diproteksi dengan Air Rebusan Daun Sirih (*Piper Betle* Linn)

M. Yulis Hamidy¹, Zulkifli Malik², Ryan Mutiara Machyar³

ABSTRACT

Sirih was used as traditional medicine by Indonesian. The objective of this study was to evaluate the hepatoprotector effect of sirih by histopathological examination. It was an experimental study with completely randomized design through histopathology examination on mice that was induced by paracetamol. The mice were divided into 5 groups (N=5). Group I received pellet and aquadest, group II was given 500 mg/kgBW paracetamol, group III, IV, and V was given 500 mg/kgBW paracetamol combine with 20%, 40%, and 80% (w/v) of sirih, respectively. The degree of necrosis was examined by counting centrilobular necrosis score. Data was analyzed using Kruskal Wallis test, continued with Mann Whitney. The study shows that there was a significant difference between negative control with another groups, and also significant difference in degree of necrosis between positive control and 20%, 40% and 80% of sirih ($p<0,05$). As the conclusion, sirih has hepatoprotector effect on mice.

Keywords: sirih (*Piper betle* Linn), hepatoprotector, histopathology examination

Gangguan fungsi hati kronik dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang serius karena mengakibatkan terganggunya berbagai fungsi tubuh. Komplikasi yang terjadi dapat berupa sirosis hati, karsinoma hati, koma hepatik, asites, varises esofagus, ensefalopati, bahkan dapat menyebabkan kematian.^{1,2}

Keadaan-keadaan yang dapat menimbulkan gangguan hati antara lain adalah penyakit autoimun primer (hepatitis lupoid), infeksi virus, akibat obat (seperti parasetamol, oksifenisatin, metildopa, nitrofurantoin, isoniazid, dan lain-lain), alkoholisme, dan defisiensi alfa-1-antitripsin.^{3,4} Gangguan hati yang disebabkan oleh obat dikenal dengan hepatitis obat atau disebut juga dengan hepatitis toksik, karena kerusakan hati yang terjadi adalah akibat zat-zat yang bersifat toksik terhadap hati.^{5,6}

Obat-obat untuk mengobati gangguan fungsi hati yang diberikan selama ini hanya bersifat simptomatik.⁷ Selain itu dapat diberikan pengobatan

yang bersifat suportif dan promotif untuk menjaga kelangsungan fungsi hati. Obat-obat ini disebut dengan hepatoprotektor, yaitu senyawa berkhasiat yang dapat melindungi sel hati dari pengaruh zat toksik yang dapat merusak sel hati.⁸ Sekarang terus dikembangkan berbagai macam obat yang mempunyai sifat hepatoprotektor untuk mencegah atau mengurangi terjadinya kerusakan pada hati.⁹ Hepatoprotektor ini dapat terbuat dari bahan sintesis maupun dari bahan alam misalnya dari tumbuh-tumbuhan.¹⁰

Bahan alam diyakini mempunyai efek samping yang lebih rendah daripada bahan sintesis. Sementara itu Indonesia memiliki banyak tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat. Salah satu tumbuhan berkhasiat obat tersebut adalah sirih.¹¹ Selama ini selain dimanfaatkan sebagai tanaman obat, sirih juga dimanfaatkan oleh masyarakat untuk kepentingan ritual adat dan keagamaan.¹²

Sirih mengandung senyawa aktif utama minyak atsiri yang terdiri dari *betlephenol*, *chavicol*, *sesquiterpen*, *hydroxychavicol*, *cavibetol*, *estragol*, *eugenol*, dan *charvacrol*. Selain itu sirih juga mengandung tanin, enzim diastase, gula dan pati. Terdapatnya senyawa-senyawa ini akan menghasilkan berbagai efek farmakologis dari sirih.¹²

¹ Penulis untuk korespondensi. Alamat Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau Jl. Diponegoro No. 1 Pekanbaru, 28111, Email: yulis_hamidy@yahoo.com

² Bagian Patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Riau

³ Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Menurut Sidik, dkk minyak atsiri yang dikandung oleh berbagai tumbuhan mempunyai beberapa efek farmakologis. Salah satu efek farmakologis tersebut adalah efek hepatoprotektor.¹¹ Pada penelitian ini akan diuji bagaimana efek hepatoprotektor dari sirih, karena sirih merupakan salah satu tumbuhan yang mengandung minyak atsiri.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek hepatoprotektor air rebusan daun sirih pada mencit jantan yang diinduksi kerusakan hatinya dengan menggunakan parasetamol berdasarkan pemeriksaan histopatologi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan desain penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL). Sebagai variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi hati mencit jantan, sedangkan sebagai variabel bebasnya adalah konsentrasi air rebusan daun sirih. Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau (FK Unri) Pekanbaru dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Arifin Achmad Pekanbaru pada bulan Agustus 2007.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat untuk persiapan hewan coba yang meliputi timbangan mencit, spuit 1 cc, kandang mencit, *feeding tube* No. 3½, wadah untuk air dan *pellet*. Kemudian alat untuk persiapan bahan uji seperti pisau, kompor listrik, timbangan analitik, saringan dan alat-alat gelas laboratorium. Selanjutnya alat yang digunakan untuk membuat sediaan mikroskopis antara lain adalah minor set, wadah hati mencit, papan fiksasi, oven, kassa, blok pencetak, reagen, lemari es, *manual microtom*, kaca objek, *waterbath*, *deck glass*, dan mikroskop.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah air rebusan daun sirih (*Piper betle* Linn) sebagai bahan uji, parasetamol sebagai penginduksi kerusakan hati mencit, aquades sebagai pelarut, *Carboxy Methyl Cellulose* (CMC) 2% sebagai *suspension agent*, eter, formalin 10%, aseton, *xylol*, parafin cair, *lithium*, alkohol 95%, alkohol 100%, hematoksin eosin, gliserin, putih telur, dan entelan.

Penelitian ini menggunakan sejumlah mencit

jantan *Mus musculus* (20 ekor), berumur 2-3 bulan dengan bobot badan 25-35 gram. Mencit-mencit tersebut diadaptasikan terlebih dahulu selama satu bulan, ditimbang setiap hari dan dilakukan pengamatan terhadap tingkah lakunya. Hewan coba dapat digunakan untuk penelitian jika bobot badannya tidak menurun lebih dari 10% bobot badan awal. Selama penelitian mencit diberi makan *pellet* dan minum air putih secukupnya.

Daun sirih yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun sirih segar yang masih muda dan berwarna hijau tua. Daun sirih dicuci bersih lalu diiris halus. Kemudian direbus dengan *aquadest* sampai mendidih. Selanjutnya dibuat air rebusan daun sirih dengan konsentrasi 20%, 40% dan 80% (b/v) yang kemudian diberikan secara oral kepada hewan coba.

Setelah diadaptasikan selama satu bulan, mencit dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri atas 5 ekor. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yang hanya mendapat *pellet* dan air putih. Kelompok II merupakan kelompok hepatotoksik yang mendapat parasetamol dengan dosis 500 mg/kgBB dan diberikan selama 14 hari dimulai pada hari ke-8 sampai hari ke-21. Kelompok III merupakan kelompok perlakuan yang mendapat 0,5 ml air rebusan daun sirih dengan konsentrasi 20% dan diberikan selama 7 hari, dimulai dari hari ke-1 sampai hari ke-7 lalu dilanjutkan dengan pemberian parasetamol 500 mg/kgBB selama 14 hari dimulai pada hari ke-8 sampai hari ke-21. Kelompok IV merupakan kelompok perlakuan yang mendapat 0,5 ml air rebusan daun sirih dengan konsentrasi 40% dan diberikan selama 7 hari, dimulai dari hari ke-1 sampai hari ke-7 lalu dilanjutkan dengan pemberian parasetamol 500 mg/kgBB selama 14 hari dimulai pada hari ke-8 sampai hari ke-21. Kelompok V merupakan kelompok perlakuan yang mendapat 0,5 ml air rebusan daun sirih dengan konsentrasi 80% dan diberikan selama 7 hari, dimulai dari hari ke-1 sampai hari ke-7 lalu dilanjutkan dengan pemberian parasetamol 500 mg/kgBB selama 14 hari dimulai pada hari ke-8 sampai hari ke-21. Semua bahan-bahan dilarutkan dengan *aquadest* dan diberikan secara oral pada mencit dengan menggunakan *feeding tube* No. 3½.

Pada hari ke-21 dilakukan pengambilan hati mencit untuk diperiksa gambaran histopatologinya. Pengambilan hati dilakukan setelah mencit

dimatikan terlebih dulu dengan cara menempatkan hewan coba ini dalam bejana berisi uap eter jenuh. Setelah mencit mati, diletakkan pada papan fiksasi, kemudian dilakukan pembedahan untuk mengambil hati mencit dengan menggunakan minor set. Organ hati yang baru diangkat ditempatkan dalam wadah yang telah diberi label untuk masing-masing kelompok, kemudian ditambahkan formalin 10% *buffer* kira-kira sampai seluruh organ terendam dan segera ditutup rapat. Setelah itu sampel hati mencit

tersebut dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad untuk pembuatan slaid mikroskopis dan diperiksa gambaran histopatologinya.

Luas nekrosis pada hati mencit dinilai secara semikuantitatif menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 40 kali pada zona 3 dalam 10 lobulus. Skor nekrosis sentrilobular dibedakan atas 5 yaitu:¹³

Tabel 1. Skor nekrosis sentrilobular¹³

Kriteria Nekrosis Sentrilobular	Skor
Tidak ditemukan nekrosis	0
Nekrosis minimal	1
Ringan (<1/3 lobulus mengalami nekrosis)	2
Sedang (>1/3 - <2/3 lobulus mengalami nekrosis)	3
Berat (>2/3 lobulus mengalami nekrosis)	4
Nekrosis massif	5

HASIL

Pada kelompok kontrol negatif setiap mencit hanya diberikan *pellet* dan aquades. Hasil penilaian

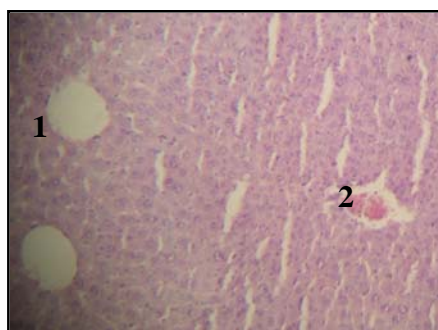
gambaran histopatologi hati mencit pada kelompok ini dapat dilihat pada Tabel 2 berikut:

Tabel 2. Gambaran histopatologi hati mencit kelompok kontrol negatif

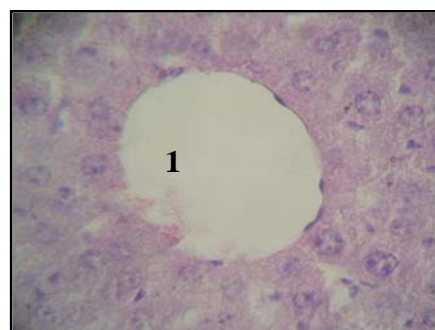
No. Mencit	Skor Nekrosis Sentrilobular
1	0
2	0
3	0
4	0

Tabel 2 menunjukkan bahwa skor nekrosis sentrilobular pada seluruh mencit adalah 0 yang artinya tidak ditemukan adanya nekrosis pada zona

3 dalam 10 lobulus. Gambaran mikroskopik hati mencit pada kelompok kontrol negatif dapat dilihat pada Gambar 1 berikut:



a



b

Gambar 1. Gambaran mikroskopik hati mencit kelompok kontrol negatif
(a) gambaran mikroskopik hati normal (skor 0) dengan pembesaran 10 kali
(b) gambaran mikroskopik hati normal (skor 0) dengan pembesaran 40 kali

Gambar 1 memperlihatkan gambaran mikroskopik hati pada kelompok kontrol negatif di mana tidak ditemukan nekrosis sentrilobular atau skor 0. Dari gambar tersebut, nomor 1 menunjukkan vena sentralis dan lempengan sel hati (hepatosit) yang tersusun secara radial mengelilinginya. Daerah di sekitar vena sentralis ini disebut dengan *centrilobular zone* atau zona 3, ruang antar hepatosit atau sinusoid hati jelas dan tidak ada butiran sel

radang. Nomor 2 menunjukkan daerah yang disebut *periportal zone* atau zona 1 yang terdiri atas tiga struktur yaitu cabang arteri hepatis, cabang vena porta dan duktus biliaris.

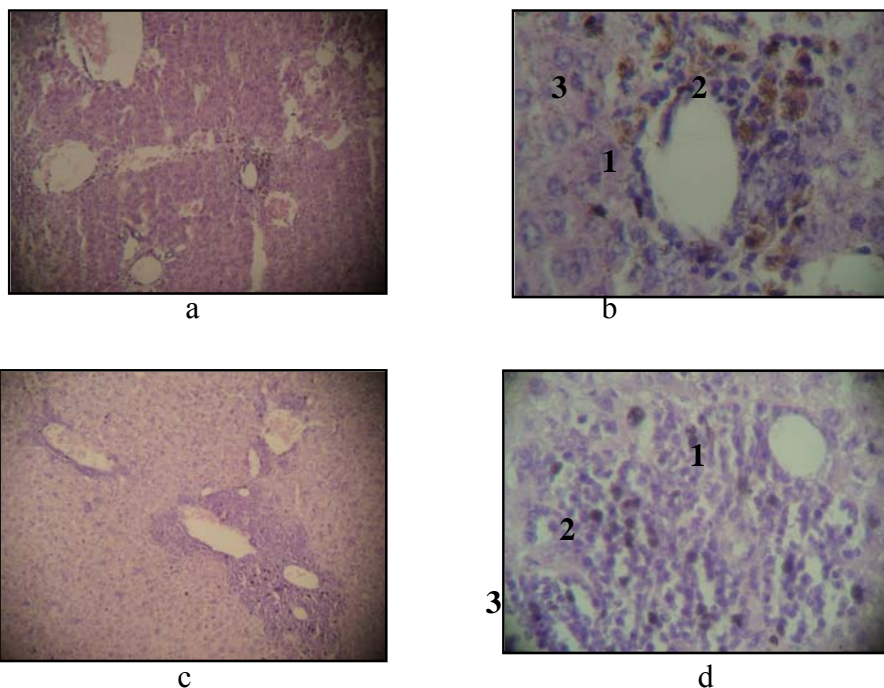
Kelompok kontrol positif merupakan kelompok yang mendapatkan parasetamol 500 mg/kgBB selama 14 hari. Hasil penilaian gambaran histopatologi hati mencit pada kelompok ini dapat dilihat pada Tabel 3 berikut:

Tabel 3. Gambaran histopatologi hati mencit kelompok kontrol positif

No. Mencit	Skor Nekrosis Sentrilobular
1	4
2	5
3	4
4	5

Tabel 3 menunjukkan bahwa 50% mencit pada kelompok kontrol positif mempunyai skor 4. Sedangkan sisanya mempunyai skor 5. Gambaran

mikroskopik hati mencit pada kelompok kontrol positif dapat dilihat pada Gambar 2 berikut:



Gambar 2. Gambaran mikroskopik hati mencit kelompok kontrol positif
 (a) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 4) dengan pembesaran 10 kali
 (b) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 4) dengan pembesaran 40 kali
 (c) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 5) dengan pembesaran 10 kali
 (d) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 5) dengan pembesaran 40 kali

Berdasarkan Gambar 2 tersebut terlihat adanya sebaran sel radang (nomor 2) di sekitar vena sentralis (nomor 1), nukleus piknotik (nomor 3) dan disorganisasi di mana susunan hepatosit tampak tidak beraturan. Skor nekrosis sentrilobular pada Gambar 2a dan 2b adalah 4 yaitu nekrosis sentrilobular derajat berat ($>2/3$ lobulus mengalami nekrosis) dan skor nekrosis sentrilobular pada Gambar 2c dan 2d adalah 5 yang artinya mengalami nekrosis sentrilobular masif di mana nekrosis

melewati daerah sentrilobular atau ekstensif meliputi banyak lobulus.

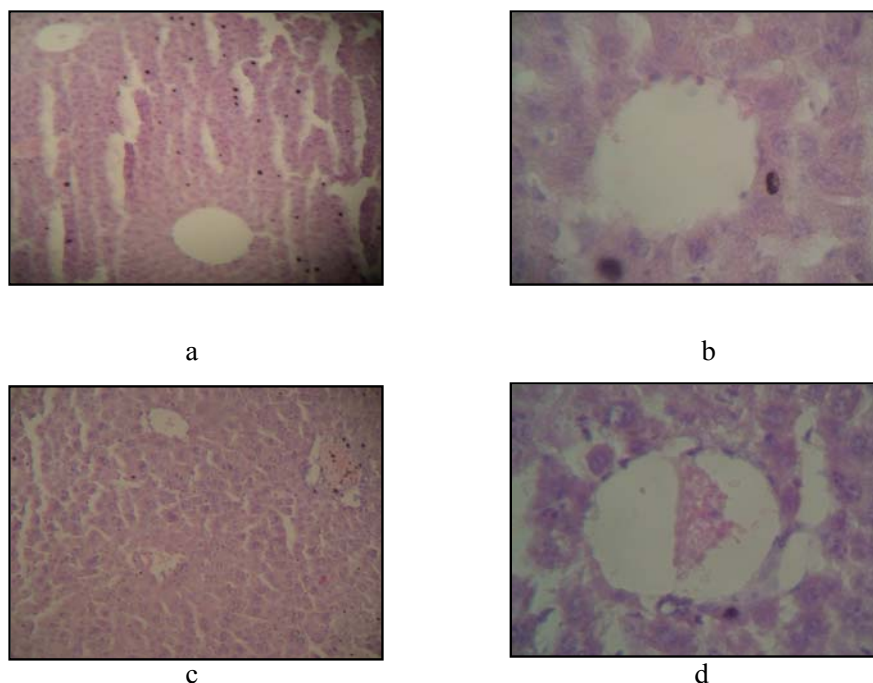
Pada kelompok III setiap mencit mendapatkan perlakuan berupa pemberian air rebusan daun sirih 20% selama 7 hari dan dilanjutkan dengan pemberian parasetamol 500 mg/kgBB selama 14 hari. Hasil penilaian gambaran histopatologi hati mencit pada kelompok ini dapat dilihat pada Tabel 4 berikut:

Tabel 4. Gambaran histopatologi hati mencit kelompok air rebusan daun sirih 20%

No. Mencit	Skor Nekrosis Sentrilobular
1	3
2	2
3	2
4	3

Tabel 4 menunjukkan bahwa skor nekrosis sentrilobular pada setiap mencit dalam kelompok yang mendapatkan air rebusan daun sirih 20% mempunyai nilai bervariasi yaitu 50% mencit memiliki skor 2 yang artinya mengalami nekrosis sentrilobular derajat ringan ($<1/3$ lobulus mengalami

nekrosis), 50% memiliki skor 3 yang artinya mengalami nekrosis sentrilobular derajat sedang ($>1/3 - <2/3$ lobulus mengalami nekrosis). Gambaran mikroskopik hati mencit pada kelompok air rebusan daun sirih 20% dapat dilihat pada Gambar 3 berikut:



Gambar 3. Gambaran mikroskopik hati mencit kelompok air rebusan daun sirih 20%

- (a) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 2) dengan pembesaran 10 kali
- (b) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 2) dengan pembesaran 40 kali
- (c) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 3) dengan pembesaran 10 kali
- (d) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 3) dengan pembesaran 40 kali

Pada kelompok IV sebagai upaya perlindungan terhadap efek toksik parasetamol maka diberikan air rebusan daun sirih 40%. Hasil penilaian

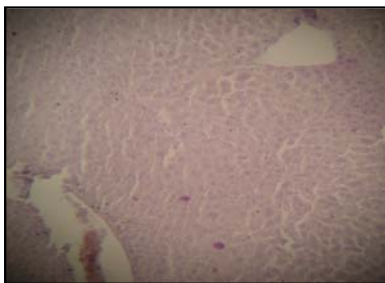
gambaran histopatologi hati mencit pada kelompok ini dapat dilihat pada Tabel 5 berikut:

Tabel 5. Gambaran histopatologi hati mencit kelompok air rebusan daun sirih 40%

No. Mencit	Skor Nekrosis Sentrilobular
1	2
2	2
3	4
4	4

Tabel 5 memperlihatkan bahwa 50% mencit pada kelompok yang mendapatkan air rebusan daun sirih 40% memiliki skor nekrosis sentrilobular 2 dan 50%-nya lagi mengalami nekrosis sentrilobular

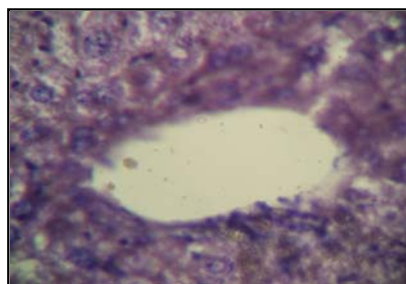
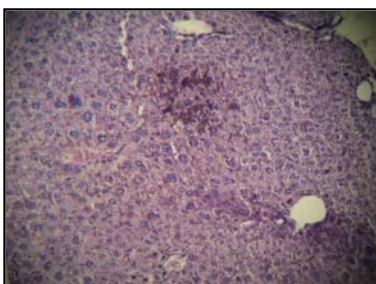
dengan skor 4. Gambaran mikroskopik hati mencit pada kelompok air rebusan daun sirih 40% dapat dilihat pada gambar berikut:



a



b



Kelompok V mendapatkan konsentrasi air rebusan daun sirih yang paling tinggi yaitu 80%.

Hasil penilaian gambaran histopatologi hati mencit pada kelompok ini dapat dilihat pada Tabel 6 berikut:

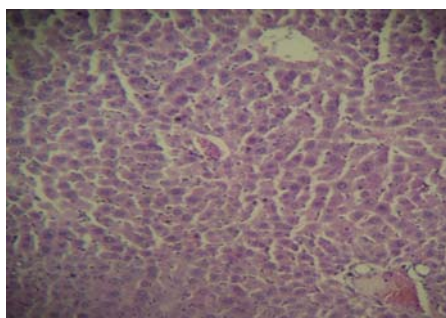
Gambar 4. Gambaran mikroskopik hati mencit kelompok air rebusan daun sirih 40%.

Tabel 6. Gambaran histopatologi hati mencit kelompok air rebusan daun sirih 80%

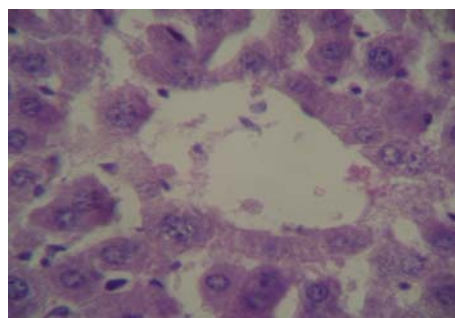
No. Mencit	Skor Nekrosis Sentrilobular
1	3
2	3
3	3
4	4

Tabel 6 menunjukkan bahwa 75% mencit pada kelompok V memiliki gambaran histopatologi dengan skor 3 dan 25%-nya lagi memiliki gambaran

histopatologi dengan skor 4. Gambaran mikroskopik hati mencit pada kelompok air rebusan daun sirih 80% dapat dilihat pada Gambar 5 berikut:



a



b

Gambar 5. Gambaran mikroskopik hati mencit kelompok air rebusan daun sirih 80%
(a) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 3) dengan pembesaran 10 kali
(b) gambaran nekrosis sentrilobular (skor 3) dengan pembesaran 40 kali

Hasil pemeriksaan histopatologi hati mencit ini diuji dengan uji *Kruskal Wallis* ($\alpha=0,05$) dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil uji statistik dengan *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan derajat

nekrosis hati sentrilobular yang bermakna antar berbagai perlakuan. Untuk melihat perlakuan mana yang berbeda maka dilanjutkan dengan uji statistik *Mann-whitney U test* pada taraf kepercayaan 95%.

Tabel 7. Perbandingan berbagai perlakuan dengan *Mann-Whitney U Test*

Perbandingan Berbagai Perlakuan	Signifikansi
Kontrol negatif vs Kontrol positif	($p < 0,05$)*
Kontrol negatif vs Air rebusan daun sirih 20%	($p < 0,05$)*
Kontrol negatif vs Air rebusan daun sirih 40%	($p < 0,05$)*
Kontrol negatif vs Air rebusan daun sirih 80%	($p < 0,05$)*
Kontrol positif vs Air rebusan daun sirih 20%	($p < 0,05$)*
Kontrol positif vs Air rebusan daun sirih 40%	($p < 0,05$)*
Kontrol positif vs Air rebusan daun sirih 80%	($p < 0,05$)*
Air rebusan daun sirih 20% vs Air rebusan daun sirih 40%	ns
Air rebusan daun sirih 20% vs Air rebusan daun sirih 80%	ns
Air rebusan daun sirih 40% vs Air rebusan daun sirih 80%	ns
* (signifikan)	: terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik
ns (non signifikan)	: tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik

Hasil uji statistik dengan *Mann-whitney U test* menunjukkan perbedaan derajat nekrosis hati sentrilobular yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya. Perbedaan derajat nekrosis sentrilobular yang bermakna juga didapatkan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok yang mendapatkan air rebusan daun sirih 20%, 40% dan 80%. Namun

tidak terdapat perbedaan derajat nekrosis hati sentrilobular yang bermakna antara berbagai konsentrasi air rebusan daun sirih.

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan uji preklinik yang dilakukan untuk mengetahui efek hepatoprotektor

air rebusan daun sirih yang dinilai melalui gambaran histopatologi dengan membandingkan derajat nekrosis sentrilobular yang terjadi pada setiap kelompok perlakuan. Dalam hal ini, diharapkan dengan pemberian air rebusan daun sirih pada berbagai konsentrasi dapat memberikan perbedaan yang bermakna pada derajat nekrosis hati sentrilobular karena sirih mengandung minyak atsiri yang berdasarkan hasil penelitian sebelumnya memiliki efek hepatoprotektor.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa skor nekrosis sentrilobular pada seluruh mencit pada kelompok kontrol negatif yang hanya mendapatkan *pellet* dan aquades adalah 0 yang artinya tidak ditemukan nekrosis. Sementara itu, pada kelompok kontrol positif yang mendapatkan parasetamol 500 mg/kgBB saja maupun yang mendapatkan parasetamol 500 mg/kgBB dan air rebusan daun sirih konsentrasi 20%, 40% dan 80% terjadi nekrosis hati sentrilobular dengan skor yang bervariasi mulai dari skor 2 yang artinya mengalami nekrosis sentrilobular derajat ringan sampai skor 5 (nekrosis sentrilobular masif).

Hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan derajat nekrosis sentrilobular yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif dan juga dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol 500 mg/kgBB dan air rebusan daun sirih konsentrasi 20%, 40% dan 80%. Hal ini membuktikan bahwa pemberian parasetamol pada dosis 500 mg/kgBB selama 14 hari pada mencit dapat menyebabkan nekrosis hati sentrilobular. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Herwiyanti & Ghufri¹⁴ serta Achmadi dkk¹⁵ di mana penggunaan parasetamol dosis 500 mg/kgBB selama 14 hari sebagai agen penginduksi kerusakan hati pada mencit dapat menyebabkan nekrosis hati sentrilobular.

Perbedaan derajat nekrosis sentrilobular yang bermakna juga didapatkan antara kelompok kontrol positif dengan kelompok yang mendapatkan air rebusan daun sirih 20%, 40% dan 80%. Hal ini menunjukkan bahwa air rebusan daun sirih mempunyai efek hepatoprotektor terhadap hepatotoksitas parasetamol pada mencit. Mekanisme hepatoprotektif air rebusan daun sirih terhadap parasetamol dapat dibandingkan dengan mekanisme *N-acetylcysteine* sebagai antidotum terhadap overdosis parasetamol, di mana sirih bekerja dengan

cara meningkatkan kadar glutathione sedangkan *N-acetylcysteine* bekerja dengan cara stimulasi sintesis glutathione.

Hal ini mungkin disebabkan karena sirih mempunyai efek sebagai antioksidan sebagaimana dibuktikan oleh Saravanan dkk¹⁶ yang menguji kemampuan efek antioksidan sirih terhadap tikus wistar yang diinduksi etanol dengan mengukur kadar enzim petanda hati dan kadar antioksidan nonenzimatis. Dari hasil penelitian tersebut ternyata sirih mampu meningkatkan kadar antioksidan non enzimatis yaitu glutathione dan aktivitas enzim detoksifikasi radikal bebas antara lain superoksida dismutase, katalase dan glutathione peroksidase serta menurunkan kadar enzim petanda kerusakan hati yaitu SGPT dan SGOT.

Uji statistik selanjutnya menunjukkan tidak didapatkan perbedaan derajat nekrosis sentrilobular yang bermakna antara kelompok yang mendapatkan air rebusan daun sirih 20%, 40% dan 80%. Hal ini menunjukkan bahwa secara statistik konsentrasi air rebusan daun sirih 20%, 40% dan 80% mempunyai efek hepatoprotektor yang sama. Banyak kemungkinan yang dapat menyebabkan terjadinya hal tersebut. Pertama dalam pemilihan daun sirih sebagai bahan uji mungkin didapatkan daun sirih yang mengandung zat aktif dengan kadar yang berbeda-beda. Kedua, adanya kesalahan dalam pembuatan air rebusan daun sirih pada berbagai konsentrasi tersebut. Ketiga, dosis air rebusan daun sirih yang diberikan secara oral sebanyak 0,5 ml tidak semuanya ditelan oleh mencit, dan kemungkinan lain yang dapat menyebabkan hal tersebut terutama karena adanya faktor *human error* meskipun semuanya sudah diupayakan untuk dikerjakan sesuai prosedur.

Untuk itu diharapkan selanjutnya dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek hepatoprotektor yang dimiliki sirih sehingga khasiatnya dapat dimanfaatkan untuk mengobati penyakit.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa air rebusan daun sirih konsentrasi 20%, 40% dan 80% mempunyai efek hepatoprotektor terhadap hepatotoksitas parasetamol pada mencit jantan,

namun tidak terdapat perbedaan efek hepatoprotektor pada konsentrasi air rebusan daun sirih yang digunakan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Riau yang telah membantu mendanai penelitian ini. Selanjutnya juga kepada staf Patologi Anatomi FK Unri/RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru serta semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abdurrachman SA. 2003. Hepatitis Virus Kronik. Dalam: Noer MS, editor. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 262-270.
2. Hirnan. 2003. Asites. Dalam: Noer MS, editor. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 288-292.
3. Akintowa A, Essien AR. 1990. Protective effects of *Garcinia kola* seed extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol*. 29(2): 207-11.
4. Tolson JK, Dix DJ, Voellmy RW, Roberts SM. 2006. Increased hepatotoxicity of acetaminophen in Hsp70i knockout mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 210(1-2):157-62.
5. Wenas NT. 2003. Kelainan Hati Akibat Obat. Dalam: Noer MS, editor. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 363-369.
6. Iselbacher KJ, Podolsky DK. 2000. Penyakit Hati dan Saluran Empedu. Dalam: Asdie AH, editor. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Vol 4. Jakarta: EGC, 1655-1658.
7. Hassan A. 2003. Pengobatan Hepatitis Kronik Dengan Interferon. Dalam: Noer MS, editor. *Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 3. Jilid 1. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 317-321.
8. Dalimartha S. 2000. Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Hepatitis. Jakarta: Penebar Swadaya.
9. Phaneuf HL. 1999. Synthesis and Evaluation of Novel Hepatoprotective L-Cysteine Prodrugs. In: ProQuest Dissertation Abstracts. Utah: UMI Company, 4821.
10. Hadi S. 2000. Hepatologi. Bandung: Penerbit Mandar Maju.
11. Sidik dkk. 1993. Tanaman Obat Indonesia. Dalam: Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka, Penapisan Farmakologi, Pengujian Fitokimia, dan Pengujian Klinik. Jakarta: Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Phyto Medica, 97.
12. Mulyono, Moeljanto. 2002. Khasiat dan Manfaat Daun Sirih. Jakarta: Agromedia Pustaka.
13. Sawant SP, Dnyanmote AV, Shankar K, Limaye PB, Latendresse JR, Mahendale HM. 2004. Potentiation of Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity and Lethality in Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
14. Herwiyanti S, Ghufro M. 1999. Gambaran Histologik Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Setelah Pemberian Teh Hijau dan Parasetamol. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 7: 45-50.
15. Achmadi SS, Sulistiyani, Batubara I, Kayun SP. 2005. Uji In Vivo Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr) Sebagai Hepatoprotektor. *Jurnal Natur Indonesia*. 8: 1-7.
16. Saravanan R, Prakasam A, Ramesh B, Pugalendi KV. 2002. Influence of Piper betle on Hepatic Marker Enzymes and Tissue Antioxidant Status in Ethanol-Treated Wistar Rats. *Journal of Medicinal Food*.