

JURNAL METAMORFOSA

Journal of Biological Sciences

eISSN: 2655-8122

<http://ojs.unud.ac.id/index.php/metamorfosa>

Hepatoprotektor Rumput Laut *Eucheuma cottonii* Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan Yang Diinduksi Natrium Nitrit (NaNO_2)

Hepatoprotector Of *Eucheuma cottonii* Seaweed On Male White Rat (*Rattus norvegicus* L.) That Induced by Natrium Nitrit (NaNO_2)

Ida Ayu Ratih Purnama Dewi^{*1}, Ngurah Intan Wiratmini², Iriani Setyawati²

Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Badung, Bali

*Email : idaayuratihpurnamadewi@gmail.com

INTISARI

Natrium nitrit (NaNO_2) merupakan pengawet makanan yang sering ditambahkan pada produk daging olahan. Konsumsi NaNO_2 secara berlebihan dapat mengganggu kesehatan. Salah satu upaya meminimalisir efek negatif yang ditimbulkan dari NaNO_2 yaitu dengan mengkonsumsi antioksidan. Penelitian ini dilakukan untuk melihat kemampuan ekstrak *Eucheuma cottonii* sebagai hepatoprotektor pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi natrium nitrit (NaNO_2). Rancangan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) terdiri atas dua kontrol dan tiga perlakuan masing-masing dengan enam ulangan. Kontrol negatif (K-) diberikan akuades dan CMC NA 0,5%. Kontrol positif (K+) hanya diberikan NaNO_2 dosis 22,5 mg/kgBB selama 35 hari kemudian pada hari ke-36 sampai hari ke-45 hanya diberikan CMC Na 0,5%. Perlakuan P1, P2, dan P3 masing-masing pada hari ke-1 sampai hari ke-15 tikus diberikan NaNO_2 dosis 22,5 mg/kgBB, kemudian hari ke-16 sampai hari ke-35 diberikan NaNO_2 dosis 22,5 mg/kgBB pada pagi hari dan ekstrak rumput laut dengan dosis berturut-turut 150 mg/kgBB (P1); 300 mg/kgBB (P2); dan 450 mg/kgBB (P3) pada sore hari. Hari ke-36 sampai hari ke-45 hanya diberikan ekstrak rumput laut *Eucheuma cottonii* sesuai dengan dosis masing-masing perlakuan. Pada hari ke-46, dilakukan pengambilan darah dan pembedahan dan pengambilan organ hati. Analisis data kadar SGPT dan SGOT plasma darah dan parameter histologi dilakukan dengan uji statistik *Anova* dan dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Hasil menunjukkan ekstrak *Eucheuma cottonii* dosis 150 mg/kgBB secara signifikan menurunkan tingkat kerusakan hati yang dilihat dari kadar SGPT dan SGOT serta histologi hati berupa infiltrasi sel radang, kongesti, degenerasi melemak dan nekrosis pada tikus putih yang diinduksi natrium nitrit (NaNO_2).

Kata kunci : Pengawet, SGPT, SGOT, histopatologi, hati

ABSTRACT

Sodium nitrite (NaNO_2) is a food preservative that is often added to processed meat products. Excessive consumption of NaNO_2 can be detrimental to health. One effort to minimize the negative effects caused by NaNO_2 is by consuming antioxidants. This study aimed to determine the effectiveness of *Eucheuma cottonii* seaweed extract on improving blood profile, liver and kidney function in male white rats (*Rattus norvegicus*) induced by NaNO_2 . This research used a Completely Randomized Design (CRD) consisting of two control groups and three treatment groups. Each group consists of six replications. Negative control (K-) receive aquades and CMC NA 0,5%. Positive control (K+) was only received 22.5 mg/kgBW NaNO_2 for 35 days then on the day 36 until the day

45 only given 0,5% CMC Na. The treatment groups P1, P2, and P3 respectively on day 1 to day 15, only received 22.5 mg/kgBW NaNO₂ in the morning, and then day 16 to day 35 received 22.5 mg/kgBW NaNO₂ in the morning and received 150 mg/kgBW (P1), 300 mg/kgBW (P2), 450 mg/kgBW (P3) *Eucheuma cottonii* seaweed extract in the evening. Day 30 to day 45, the treatment groups only received *Eucheuma cottonii* seaweed extracts at each dose. Blood and liver were collected on day 46. Data analysis of serum alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) enzyme levels and liver histology were performed with Anova statistical test and continued with Duncan post hoc test. The results showed *Eucheuma cottonii* extract dose of 150 mg / kgBB significantly reduced the level of liver damage seen from the levels of ALT and AST and liver histology (percentage inflammatory cell infiltration, congestion, fatty degeneration and necrosis) in white rats induced by sodium nitrite (NaNO₂).

Keywords: Preservative, AST, ALT, histopathology, liver

PENDAHULUAN

Hati memegang peranan penting bagi tubuh kita. Hati berperan dalam detoksifikasi zat-zat yang masuk ke dalam tubuh yang kemudian dikeluarkan melalui empedu. Hati dapat mengalami kerusakan apabila secara terus-menerus terpapar senyawa yang bersifat toksik sehingga hati tidak dapat bekerja secara optimal (Herman *et al.*, 2018). Salah satu senyawa yang bersifat toksik apabila dikonsumsi dalam jangka panjang adalah natrium nitrit (NaNO₂) (Lestari *et al.*, 2011) NaNO₂ merupakan zat aditif makanan yang berfungsi sebagai pengawet daging dengan menghambat pertumbuhan bakteri *Clostridium botulinum* penyebab busuk daging, terutama pada produk olahan daging yaitu sosis, nugget, ham, dan kornet (Osman *et al.*, 2018; Habibah *et al.*, 2018).

Ion nitrit pada NaNO₂ menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang mengakibatkan kerusakan dan kematian sel (Aita dan Faten, 2014). Ozen *et al.* (2014) melaporkan bahwa pemberian NaNO₂ dosis 10 dan 20 mg/kgBB pada tikus putih menyebabkan kerusakan histologi hati apabila dibandingkan dengan kontrol. Gihan *et al.* (2014) juga melaporkan bahwa pemberian NaNO₂ dengan dosis 1 dan 2 g/L selama 4 minggu dapat meningkatkan kadar SGPT dan SGOT tikus putih jika dibandingkan kontrol.

Perlu dilakukan upaya pencegahan terhadap efek toksik yang ditimbulkan dari reaksi oksidatif NaNO₂ terhadap organ hati, salah satunya dengan eksplorasi bahan-bahan yang berpotensi sebagai hepatoprotektor.

Hepatoprotektor merupakan senyawa yang dapat melindungi dan mencegah kerusakan hati serta memperbaiki jaringan hati yang mengalami kerusakan akibat adanya paparan senyawa toksik. Senyawa hepatoprotektor tersebut biasanya memiliki aktivitas antioksidan (Werdhasari, 2014).

Salah satu contoh bahan alam yang mengandung antioksidan adalah rumput laut *E. cottonii*. *E. cottonii* mengandung golongan senyawa fenolik, triterpenoid dan flavonoid (Maharany *et al.*, 2017). Yanuarti *et al.* (2017) melaporkan, ekstrak rumput laut *E. cottonii* memiliki nilai IC₅₀ sebesar 23,15 µg/mL. Nilai tersebut termasuk katagori aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Wardani *et al.* (2017) melaporkan, pemberian ekstrak *E. cottonii* dengan dosis 200, 400 dan 800 mg/kgBB dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT serta menurunkan derajat kerusakan histologi hati pada mencit yang diinduksi *lead acetate*.

Potensi ekstrak rumput laut *E. cottonii* sebagai hepatoprotektor belum banyak dilaporkan. Berdasarkan uraian di atas serta melihat pola konsumsi masyarakat pada saat ini yang lebih menyukai makanan produk olahan daging yang banyak mengandung NaNO₂, sehingga diperlukan studi dan penelitian untuk melihat kemampuan ekstrak *E. cottonii* sebagai hepatoprotektor pada tikus putih jantan yang diinduksi NaNO₂.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas kontrol

negatif, kontrol positif, dan tiga perlakuan dengan enam ulangan. Hewan coba pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 30 ekor umur 3-4 bulan dengan berat badan 200 ± 10 g.

Pembuatan Ekstrak Rumput Laut *Eucheuma cottonii*

Rumput laut *E. cottonii* yang digunakan dipanen dari Pantai Geger, Nusa Dua, Kabupaten Badung, Bali. Rumput laut dicuci terlebih dahulu dengan air mengalir kemudian pengeringan rumput laut dilakukan dengan metode keringangin selama 30 hari. Rumput laut yang telah kering dihaluskan dengan mesin penggiling tepung hingga diperoleh struktur seperti serbuk. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi, yaitu 200 g serbuk rumput laut direndam dengan 1 L pelarut etanol 96% selama 3x24 jam dan sesekali dilakukan pengadukan. Langkah selanjutnya dilakukan penyaringan maserat dengan kertas saring sehingga diperoleh filtrat, lalu dilakukan evaporasi pada suhu 40°C untuk memperoleh ekstrak kasar kental. Pemberian ekstrak kepada hewan coba dilakukan dengan ekstrak kasar kental dilarutkan terlebih dahulu dengan larutan CMC Na 0,5%. CMC Na (*carboxy methyl cellulose* natrium) adalah bahan yang sering digunakan untuk pelarut ekstrak karena dapat menyebabkan ekstrak kental terlarut merata dengan pelarut dan tidak mengalami pengendapan (Sumarni *et al.*, 2017).

Perlakuan pada Hewan Coba

Tikus putih diaklimatisasi dahulu di kandang percobaan selama 7 hari agar tikus tidak mengalami stres. Pemberian pakan standart CP 551 dan minum dilakukan secara *ad-libitum*. Setelah proses aklimatisasi dilanjutkan dengan pemberian perlakuan.

Kontrol negatif (K-) pada hari ke-1 sampai hari ke-35 diberikan NaNO₂ pada pagi hari, kemudian hari ke 36-45 hanya diberikan CMC Na 0,5% (pelarut ekstrak) pada sore hari. Kontrol positif (K+) pada hari ke-1 hingga hari ke-35 diberikan NaNO₂ pada pagi hari, kemudian hari ke 36-45 hanya diberikan

CMC Na 0,5% (pelarut ekstrak) pada sore hari. Pada hari ke-36 hingga hari ke-45 hanya diberikan CMC Na 0,5% (pelarut ekstrak) pada sore hari. Perlakuan P1, P2, dan P3 masing-masing pada hari ke-1 hingga dengan hari ke-15, tikus diberikan NaNO₂ dosis 22,5 mg/kgBB, kemudian hari ke-16 hingga dengan hari ke-35 diberikan NaNO₂ dosis 22,5 mg/kgBB pada pagi hari dan ekstrak rumput laut *E. cottonii* dengan dosis berturut-turut 150 mg/kgBB/hari (P1); 300 mg/kgBB/hari (P2); dan 450 mg/kgBB/hari (P3) pada sore hari. Hari ke-36 sampai hari ke-45 hanya diberikan *E. cottonii* sesuai dengan dosis masing-masing perlakuan.

Koleksi Sampel

Pengambilan darah dan pembedahan dilakukan pada hari ke-46. Tikus dibius terlebih dahulu dengan injeksi *xylasin* (20 mg/kg) dan *ketamine* (10 mg/kg) secara intramuskuler. Tikus yang telah pingsan diambil darahnya sebanyak 4 mL langsung dari jantung dengan menggunakan spuit. Darah kemudian ditampung pada tabung kapiler EDTA. Darah disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 1200 rpm. Plasma dipindahkan ke tabung eppendorf dan disimpan dalam *refrigerator* sampai siap untuk dilakukan pengujian. Selanjutnya dilakukan pembedahan dan diambil organ hati. Organ hati didiamkan dalam larutan NBF 10% selama 1 hari dan siap dibuat sayatan histologi. Metode ini telah sesuai dengan kode etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana dengan nomor sertifikat 4/UN14.2.9/PT.01.04/2020.

Penentuan Kadar SGPT dan SGOT

Penentuan kadar enzim SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) dan SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) dilakukan dengan menggunakan kit merk *Erba Manheim* dengan mesin penghitung *Erba Diagnostics Manheim*.

Preparasi Histologi Hati

Organ hati yang telah direndam dalam NBF 10% selama 24 jam selanjutnya dipreparasi dengan menggunakan metode *embedding* dalam blok parafin, kemudian dilakukan pewarnaan dengan pewarna Harris-Hematoksilin Eosin.

Pengamatan Gambaran Histologi Hati

Preparat diamati di bawah mikroskop listrik (Olympus) dengan perbesaran 400x dengan lima bidang pandang. Dari masing-masing bidang pandang diamati dan dihitung persentase sel yang mengalami kerusakan sel dan kematian sel (masing-masing degenerasi melembak dan nekrosis) dengan rumus sebagai berikut (Masnunah, *et al.*, 2020) :

$$\frac{\text{jumlah sel yang mengalami kematian atau kerusakan}}{\text{jumlah sel seluruhnya}} \times 100\%$$

Pengamatan parameter lain yaitu kongesti dan infiltrasi sel radang dilakukan dengan perbesaran 100x dengan lima bidang pandang. Dari masing-masing bidang pandang diamati dan dihitung persentase kongesti, dan infiltrasi sel radang.

Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan uji statistik *Anova* dengan program SPSS 23 for windows, dilanjutkan dengan uji *Duncan*

Multiple Range Test bila terdapat perbedaan signifikan dengan taraf $P < 0,05$ pada semua kelompok.

HASIL

Pemberian NaNO_2 dosis 22,5 mg/KgBB tanpa ekstrak rumput laut (K+) meningkatkan rata-rata kadar SGPT dan SGOT secara signifikan ($P < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol K-. Pemberian ekstrak rumput laut dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT tikus putih yang diinduksi NaNO_2 . Namun, semakin tinggi dosis ekstrak rumput laut yang diberikan, kadar SGPT dan SGOT juga mengalami peningkatan (Tabel 1).

Berdasarkan uji statistik terlihat bahwa rata-rata kadar SGPT kontrol K- berbeda secara signifikan ($P < 0,05$) dengan perlakuan lainnya. Rata-rata kadar SGPT kontrol K+ menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dengan perlakuan P3. Rata-rata kadar SGPT perlakuan P1 juga tidak berbeda signifikan dengan perlakuan P2. Rata-rata kadar SGOT, berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan bahwa antara kontrol K- dan perlakuan P1 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, namun berbeda signifikan ($P < 0,05$) dengan perlakuan yang lain. Sementara itu, rata-rata kadar SGOT antara perlakuan P2 dan P3 tidak terdapat perbedaan secara signifikan.

Tabel 1. Rata-rata kadar SGPT dan SGOT plasma darah tikus putih

	SGPT (U/L)	SGOT (U/L)
K-	67,88 ± 2,67 ^a	129,58 ± 3,98 ^a
K+	96,27 ± 3,41 ^b	197,30 ± 8,53 ^b
P1	79,40 ± 1,80 ^c	130,85 ± 3,78 ^a
P2	80,15 ± 5,25 ^c	185,67 ± 7,38 ^c
P3	95,00 ± 3,99 ^b	185,35 ± 10,74 ^c

Keterangan: nilai (*mean* ± standar deviasi) yang diikuti huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan ($P < 0,05$).

Berdasarkan pengamatan histologi hati, pemberian NaNO_2 dosis 22,5 mg/KgBB (K+) menyebabkan kenaikan persentase kerusakan histologi hati secara signifikan ($P < 0,05$) pada semua parameter yang diamati dibandingkan

dengan kontrol K- (Tabel 2) (Gambar 1 dan 2). Sementara itu, pemberian ekstrak rumput laut dengan dosis berturut-turut 150, 300 dan 450 mg/BB menurunkan persentase kerusakan histologi hati apabila dibandingkan dengan

kontrol K+. Seiring peningkatan dosis ekstrak rumput laut yang diberikan juga terjadi peningkatan kerusakan histologi hati pada perlakuan P2 dan P3.

Berdasarkan analisis statistik, hasil pengamatan rata-rata persentase infiltrasi sel radang antara kontrol K-, K+ dan perlakuan P1 terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$). Sementara itu, antara kontrol K+, perlakuan P2 dan P3 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pengamatan persentase kongesti pada histologi hati, berdasarkan analisis statistik antara kontrol

K- dengan kontrol K+ dan perlakuan lainnya berbeda signifikan ($P < 0,05$), namun antara perlakuan P2 dan P3 tidak berbeda signifikan. Rata-rata persentase sel yang mengalami nekrosis berdasarkan analisis statistik menunjukkan antara kontrol K- dengan semua perlakuan lainnya berbeda signifikan ($P < 0,05$), namun rata-rata nekrosis sel pada perlakuan P1 dan P2 tidak berbeda signifikan. Rata-rata persentase sel yang mengalami degenerasi melemak menunjukkan antar semua perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$).

Tabel 2. Rata-rata persentase kerusakan histologi hati tikus putih

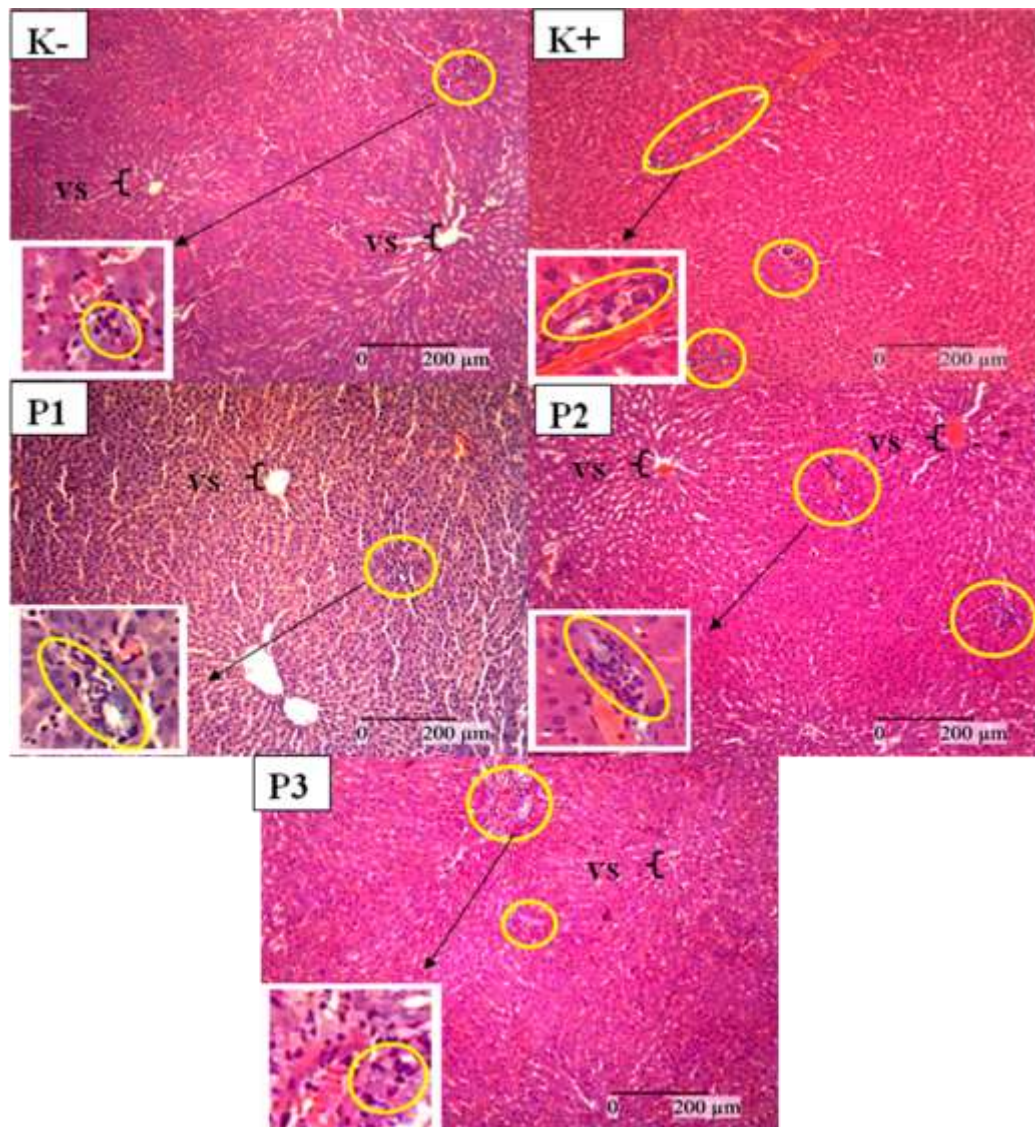
	Parameter Histologi Hati (%)			
	Infiltrasi Sel Radang	Kongesti	Degenerasi Melemak	Nekrosis
K-	1,43 ± 0,60 ^a	1,37 ± 0,82 ^a	2,36 ± 1,33 ^a	3,37 ± 1,74 ^a
K+	11,03 ± 3,05 ^b	10,73 ± 0,56 ^b	19,38 ± 2,91 ^b	27,84 ± 3,81 ^b
P1	6,40 ± 1,64 ^c	5,10 ± 0,21 ^c	8,70 ± 2,37 ^c	15,83 ± 3,06 ^c
P2	9,53 ± 1,77 ^b	8,97 ± 0,80 ^d	12,21 ± 1,78 ^d	18,44 ± 3,52 ^c
P3	10,27 ± 2,72 ^b	9,10 ± 0,37 ^d	15,40 ± 1,95 ^e	22,90 ± 2,95 ^d

Keterangan: nilai (*mean* ± standar deviasi) yang diikuti huruf superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan ($P < 0,05$)

PEMBAHASAN

Pemberian natrium nitrit (NaNO_2) dosis 22,5 mg/KgBB tanpa ekstrak rumput laut (K+) menyebabkan terjadinya kerusakan hati pada penelitian ini. Hal ini disebabkan karena NaNO_2 memiliki sifat toksik bagi tubuh. Kandungan nitrit dalam NaNO_2 apabila masuk ke sistem peredaran darah memicu peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) sehingga terjadi stres oksidatif yang menyebabkan eritrosit mengalami hemolisis. Selain itu, nitrit dalam darah akan mengoksidasi ion Fe^{2+} pada hemoglobin darah

membentuk ion Fe^{3+} , sehingga hemoglobin berubah bentuk menjadi methemoglobin (Ambarwati, 2012; Ansari *et al.*, 2015). Methemoglobin tidak dapat mengikat oksigen seperti fungsi hemoglobin. Tingginya kadar methemoglobin dan hemolisis pada eritrosit menyebabkan terjadinya penurunan transportasi oksigen ke seluruh jaringan tubuh, sehingga terjadi hipoksia yang mengakibatkan kerusakan sel sampai kematian sel (Aita dan Faten, 2014; Campos *et al.*, 2018).



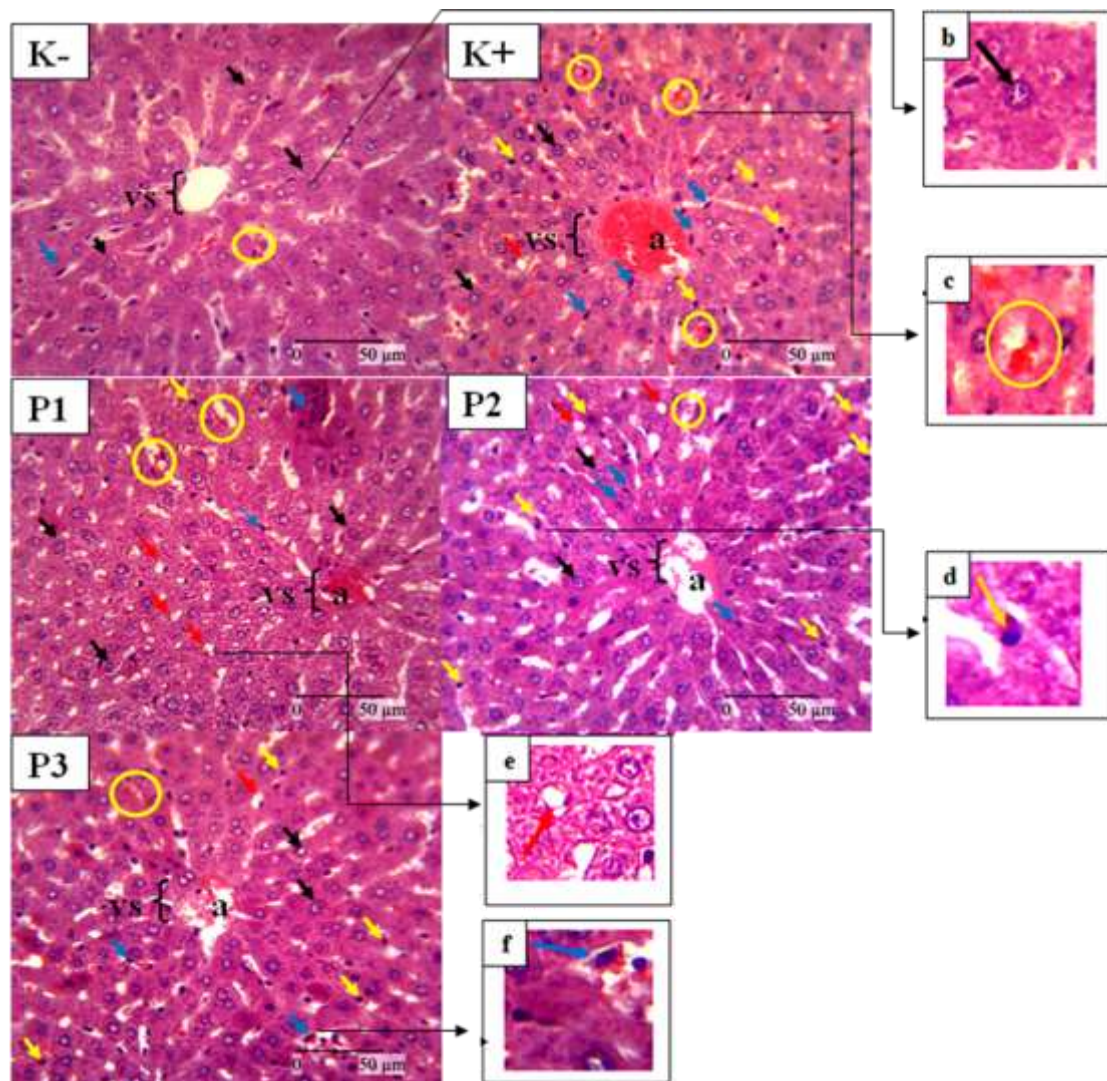
Gambar 1. Histopatologi infiltrasi sel radang hati tikus putih. Keterangan : K- (akuades + CMC NA 0,5%), K+ (NaNO₂ + CMC NA 0,5%), P1 (NaNO₂ + ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 150 mg/KgBB), P2 (NaNO₂ + ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 300 mg/KgBB), P3 (NaNO₂ + ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 450 mg/KgBB). VS = Vena Sentralis, infiltrasi sel radang (lingkaran kuning). (Pewarnaan HE, perbesaran 100x.)

Pada pengamatan histologi terlihat adanya hepatosit yang mengalami degenerasi melemak dan nekrosis dengan inti piknotik tertinggi pada kontrol K+. Galaly dan Mahmoud (2012) melaporkan pemberian NaNO₂ dengan dosis 50 mg/kgBB selama 8 minggu menunjukkan kerusakan histologi hati yang ditandai dengan adanya peningkatan infiltrasi sel radang, kongesti, degenerasi dan nekrosis pada hepatosit. Hal ini disebabkan kondisi hipoksia akibat pemberian NaNO₂.

Menurut Hidayat *et al.* (2011), pada saat terjadi hipoksia jaringan, maka respirasi akan berlangsung secara anaerobik. Proses respirasi secara anaerobik tersebut menyebabkan terjadinya penurunan jumlah ATP yang terbentuk. Penurunan jumlah ATP menyebabkan terjadinya penurunan sintesis protein yang berperan dalam menjaga stabilitas fungsional dan struktural sel. Jika gangguan tersebut berlangsung lama sel akan mengalami kerusakan (degenerasi) hingga

kematian sel (nekrosis). Dalam penelitian ini, Jumlah sel nekrosis berbanding lurus dengan persentase infiltrasi sel radang. Hal tersebut

terjadi akibat bermigrasinya sel-sel radang menuju sel-sel yang sudah mati untuk melakukan fagositosis (Bakhri, 2018).



Gambar 2. Histopatologi hati tikus putih

Keterangan : K- (akuades + CMC NA 0,5%), K+ (NaNO₂ + CMC NA 0,5%), P1 (NaNO₂ + ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 150 mg/KgBB), P2 (NaNO₂ + ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 300 mg/KgBB), P3 (NaNO₂ + ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 450 mg/KgBB). Vena sentralis (vs), sel normal (tanda panah hitam), kongesti pada vena sentralis (a), nekrosis (tanda panah kuning), degenerasi melemak (tanda panah merah), infiltrasi sel radang (tanda panah biru), kongesti sinusoid (lingkaran kuning). Insert: Sel normal (b), kongesti pada sinusoid (c), nekrosis (d), degenerasi melemak (e), infiltrasi sel radang (f). (Pewarnaan HE. Perbesaran 400x).

Kerusakan histologi berupa kongesti baik kongesti pada sinusoid dan vena sentralis juga ditemukan pada penelitian ini. Menurut Royan *et al.* (2014), kongesti terjadi akibat terjadinya reaksi inflamasi yang ditandai adanya infiltrasi sel radang dan kerusakan jaringan. Kongesti sinusoid terjadi karena

pecahnya pembuluh darah kapiler yang dapat menyebabkan darah masuk ke dalam sinusoid (Erlangga *et al.*, 2013).

Kerusakan hati dalam penelitian ini juga ditunjukkan oleh tingginya kadar SGPT dan SGOT pada kontrol K+. Hal ini terjadi karena pemberian NaNO₂ memicu pembentukan

Reactive oxygen species (ROS). Ikatan ROS dengan asam tak jenuh ganda pada komponen membran sel menyebabkan membran sel menjadi rusak. Semua penyusun sel akan keluar menuju sistem peredaran darah sehingga sel mengalami nekrosis. Apabila nekrosis tersebut terjadi pada hepatosit, akan menyebabkan keluarnya enzim SGOT dan SGPT menuju sistem peredaran darah sehingga kadarnya menjadi tinggi di dalam darah (Wiranatha *et al.*, 2019).

Setelah pemberian ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 150 mg/kgBB terjadi penurunan kadar SGPT dan SGOT masing-masing hingga 17,52% dan 33,67%, serta penurunan persentase infiltrasi sel radang hingga 41,97%, kongesti hingga 52,47%, sel yang mengalami degenerasi melemak hingga 55,11%, nekrosis hingga 43,13%. Mekanisme penurunan kerusakan hati terjadi melalui pencegahan terbentuknya ROS oleh senyawa flavonoid yang terkandung pada ekstrak rumput laut. Flavonoid dapat melakukan mekanisme *scavenger* dengan menangkap secara langsung senyawa radikal yaitu superoksida dan peroksinitrit. Selain itu, flavonoid juga meningkatkan kerja antioksidan intraseluler dengan mengaktifkan *nuclear factor erythroid 2 related factor* (Nrf2). Aktifnya Nrf2 menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang berperan dalam pembentukan enzim antioksidan intraseluler diantaranya GPx (*glutathion peroksidase*), SOD (*superoxide dismutase*) dan CAT (*catalase*) serta menekan jumlah kadar MDA (*malondialdehyde*) karena peroksidasi lipid dapat dicegah (Muthusamy *et al.*, 2012).

Ekstrak rumput laut *E. cottonii* juga memiliki kandungan senyawa triterpenoid. Triterpenoid juga diyakini memiliki sifat

antioksidan yaitu dengan mekanisme *scavenging* spesies reaktif seperti superoksida (Cai *et al.*, 2019). Hardiningtyas *et al.* (2014) melaporkan, kandungan triterpenoid daun bakau api-api putih (*Avicennia marina*) memiliki kemampuan hepatoprotektor pada tikus putih yang telah diberikan perlakuan karbon tetraklorida (CCL₄).

Seiring bertambahnya dosis ekstrak rumput laut *E. cottonii* yang diberikan, persentase kerusakan hati tikus putih pada penelitian ini juga semakin tinggi. Hal tersebut disebabkan adanya kandungan saponin pada *E. cottonii* (Prabha *et al.*, 2013). Kandungan senyawa saponin dengan konsentrasi tinggi dapat menyebabkan protein dan organel sel seperti badan golgi dan retikulum endoplasma keluar dari sel, sehingga sel mengalami nekrosis (Shah *et al.*, 2016; Kresnadipayana *et al.*, 2019). Selain itu, saponin memiliki mekanisme merusak permeabilitas membran eritrosit dengan cara berikatan dengan kolesterol sehingga yang menyebabkan terjadinya hemolisis (Netala *et al.*, 2014). Hal tersebut tentunya juga akan menyebabkan kondisi hipoksia jaringan yang mengakibatkan kerusakan dan kematian sel yang dalam hal ini adalah hepatosit (Dewi dan Panunggal, 2016).

KESIMPULAN

Ekstrak rumput laut *E. cottonii* dosis 150 mg/kgBB dapat menurunkan kerusakan hati yang dilihat penurunan kadar SGPT dan SGOT masing-masing hingga 17,52% dan 33,67%, serta penurunan persentase infiltrasi sel radang hingga 41,97%, kongesti hingga 52,47%, sel yang mengalami degenerasi melemak hingga 55,11%, nekrosis hingga 43,13% pada tikus putih yang diinduksi natrium nitrit (NaNO₂).

DAFTAR PUSTAKA

Aita, N. A and Faten, F. M. 2014. Effect of Marjoram Oil on The Clinicopathological, Cytogenetic and Histopathological Alterations Induced by Sodium Nitrite Toxicity in Rats. *Global Veterinaria*. **12**(5):606-616

Ambarwati, R. 2012. Effect of Sodium Nitrite (NaNO₂) to Erythrocyte and Hemoglobin Profile in White Rat (*Rattus norvegicus*). *Folia Medica Indonesiana*. **48**(1):1-5

- Ansari, F. A., Ali, S. N., dan Mahmood, R. 2015. Sodium Nitrite-Induced Oxidative Stress Causes Membrane Damage, Protein Oxidation, Lipid Peroxidation and Alters Major Metabolic Pathways In Human Erythrocytes. *Toxicologi in Vitro*. **29**(7):1878-1886
- Bakhri, S. 2018. Analisis Jumlah Leukosit dan Jenis Leukosit pada Individu yang Tidur dengan Lampu Menyala dan yang Dipadamkan. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*. **1**(1): 83-91
- Cai, C., Ma, J., Han, C., Jin, Y., Zhao, G., and He, H. 2019. Extraction and antioxidant activity of total triterpenoids in the mycelium of a medicinal fungus, *Sanghuangporus sanghuang*. *Scientific Reports*. 9:1-10
- Campos, E. S., Solana, M. A. V., Almazan, M. I. C., Dominguez, C. A., Rivera, J. L. H., Sanchez, D. L., Arenas, G. G., dan Valencia, A. T. Nitrate and Nitrite in Drinking Water Affect Antioxidant Enzymes in Erythrocytes of Rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*. **90**(4): 90-101
- Dewi, L. K. dan Panunggal, B. 2016. Analisis Kadar Saponin dan Total Bakteri Asam Laktat pada Yogurt Ganyong (*Canna edulis*) Sinbiotik Substitusi Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.). *Journal of Nutrition College*. **5**(1):14-19
- Erlangga, J., Busman, H dan Nurcahyani, N. 2013. Struktur Histologis Hati Mencit (*Mus musculus* L.) sebagai Respon terhadap Kebisingan. *Seminar Nasional Sains dan Teknologi V, Lembaga Penelitian Universitas Lampung*.
- Galaly, S. R. dan Mahmood, M. S. 2012. The protective Effect of Vitamin A Against Sodium Nitrate Induced Toxicity in Liver and Kidney of Albino Rats: Histological and Ultrastructural Study. *Journal of American Science*. **8**(12):293-308
- Gihan, M. H., Nivin. S., Khaled, M., Adel, S., El-Rahman, Mervat, S. H., Youssef, and Mohamed, S. 2014. Protective Effect of Grape Seeds Extract Against Sodium Nitrite-Induced Toxicity and Oxidative Stress in Albino Rats. *Journal Pharma Science*. **49**(1):1-34
- Habibah, N., Dhayanaputri, S., Karta, I. W. dan Astika, D. 2018. Analisis Kuantitatif Kadar Nitrit dalam Produk Daging Olahan di Wilayah Denpasar dengan Metode Griess secara Spektrofotometri. *International Journal of Natural Science and Engineering*. **2**(1):1-9
- Hardiningtyas, S. D., Purwaningsih, S., dan Handhayaryani, E. 2014. Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan*. **17**(1):81-91
- Herman, H., Amirah, S., dan Ayu, T. P. 2018. Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Rimpang Dringo (*Acorus calamus* L.) terhadap Peningkatan Kadar SGPT Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal As-Syifaa* **10**(1) : 92-98.
- Hidayat, A., Wiradisastra, K., Hermowo, B. S., dan Achmad, T. H. 2011. Paparan Hipoksia Hipobarik Intermiten Menurunkan Metabolisme Anaerobik pada Tikus Jantan Sprague Dawley. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. **10**(1):61-68
- Kresnadipayana, D., Soebiyanto., Subiyanto, R. H., dan Faradilla, R. 2019. Efek Subkronik Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Terhadap Hati Tikus Galur Wistar

- dengan Pemeriksaan SGOT dan SGPT. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. **8(2)**: 77-85
- Lestari, A. P., Murtiati, T., dan Puspitaningrum, R. 2014. Pengaruh Paparan Hipoksia terhadap Aktivitas Antioksidan Katalase dan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Jaringan Hati Tikus. *Bioma*. **10(2)**:27-34
- Maharany, F., Nurjanah, Suwandi, R., Anwar, E., dan Hidayat, T. 2017. Kandungan Senyawa Bioaktif Rumput Laut *Padina australis* dan *Eucheuma cottonii* Sebagai Bahan Baku Krim Tabir Surya. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia* (**20**)1:10-17
- Masnunah, S., Wiratmini, N. I., dan Suarni, N. M. R. 2020. Uji Efektivitas Neuroprotektif Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) Terhadap Sel Piramidal di Hipokampus dan Korteks Serebri Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Trimetiltin. *Jurnal Metamorfosa*. **7(1)**:30-39
- Muthusamy, V. R., Kannan, S., Sahaasivam, K., Gounder, S. S., Davidson, C. J., Boeheme, C., Hoidal, J. R., Wang, L., and Rajasekaran, N. S. 2012. Acute Exercise Stress Activates Nrf2/ARE Signaling and Promotes Antioxidant Mechanisms in the Myocardium. *Free Radical Biology and Medicine*. **5(2)**:266-376
- Netala, V. R., Ghosh, S. B., Bobbu, P., Anitha, D., dan Tartte, V. 2014. Triterpenoid Saponins: A Review on Biosynthesis, Applications and Mechanism of Their Action. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **7(1)**:24-28
- Osman, A. A., Nadia, H. I., Elham, H. A., Laila, A. R., and Manal, A. S. 2018. The Potential Role of Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells on Sodium Nitrite – Hypoxia Model in Liver of Male Rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science*. **9(2)**:682-696
- Ozen, H., Ufuk, K., Musa, K., Suleyman, G., Emine A., Kadir, O., and Onur, A. 2014. Histopathologic, Biochemical and Genotoxic Investigation on Chronic Sodium Nitrite Toxicity in Mice. *Experimental and Toxicologic Phatology*. **66(1)**:367-375
- Prabha, V., Prakash, D. J., and Sudhra, P. N. 2013. Analysis of Bioactive Compounds and Antimicrobial Activity of Marine Algae *Kappaphycus alvarezii* Using Three Solvent Extracts. **4(1)**:306-310
- Royan, F., Rejeki, S., dan Haditomo, A. H. C. 2014. Pengaruh Salinitas yang Berbeda terhadap Profil Darah Ikan Nila. *Journal of Aquaculture Management and Technology*. **3(2)**:109-117.
- Shah, M., Ishtiaq, R., Hizbullah, S. M., Habtemariam, S., Zarrelli, A. Muhammad, A., Collina, S. dan Khan, I. 2016. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors isolated from *Artemisia roxburghiana*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. **31**: 563–567.
- Sumarni, S., Muzakkar, M. Z., dan Tamrin. 2017. Pengaruh Penambahan CMC (*Carboxy Methyl Cellulose*) terhadap Karakteristik Organoleptik, Nilai Gizi dan Sifat Fisik Susu Ketapang (*Terminallia catappa* L.). *Jurnal Sains dan Teknologi Pangan*. **2(3)**:604-614
- Wardani, G., Farida, N., Andayani, R. Kunderi, M., and Sudjarwo, S. A. 2017. The Potency of Red Seaweed (*Eucheuma cottonii*) Extracts as Hepatoprotector on Lead Acetate-induced Hepatotoxicity in Mice. *Pharmacognosy Research* **9(3)** : 282 - 286

- Werdhasari, A. 2014. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia* 3(2): 59-68
- Wiranatha, I. G., Setyawati, I., dan Wiratmini, N. I. 2019. Histopatologi serta Aktivitas Hati Kelinci Lokal (*Lepus* sp.) yang Diberi Ransum Tepung Daun Kaliandra (*Calliandra calothyrsus* Meissn.) dan Kulit Nanas (*Ananas comosus* L.). *Jurnal Metamorfosa*. 6(2):183-190.
- Yanuarti, R., Nurjanah, Anwar, E., dan Hidayat, T. 2017. Profil Fenolik dan Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Rumpun Laut *Turbinaria conoides* dan *Eucheuma cottonii*. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 20(2): 230-235