

AKTIVITAS FRAKSI-FRAKSI EKSTRAK ETANOL DAUN MURBEI (*Morus australis* Poir.) TERHADAP FUNGSI HATI TIKUS PUTIH MODEL HIPERKOLESTEROLEMIA YANG DIBERI DIET TINGGI LEMAK

Nurul Huda¹, Rina Herowati¹, Arief Nurrochmad²

¹Program Studi S2 Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta

²Program Studi Pasca Sarjana Ilmu Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRAK

Daun murbei mengandung flavonoid, alkaloid, dan polifenol. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas fraksi-fraksi ekstrak etanol daun murbei terhadap fungsi hati tikus putih model hiperkolesterolemia yang diberi diet tinggi lemak.

Hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan wistar sebanyak 35 ekor dibagi menjadi 7 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I kontrol normal, kelompok II kontrol negatif, kelompok III kontrol positif (simvastatin 0,9 mg/Kg BB), kelompok IV ekstrak etanol dosis 500 mg/Kg BB, kelompok V fraksi n-heksan dosis 60 mg/Kg BB, kelompok VI fraksi etil asetat dosis 40 mg/Kg BB, dan kelompok VII fraksi air dosis 400 mg/Kg BB. Semua kelompok diberikan pakan diet tinggi lemak+PTU selama 28 hari kecuali kelompok normal diberikan pakan standar. Pemberian fraksi uji dilakukan selama 14 hari.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dengan dosis 40 mg/kg BB merupakan fraksi yang paling optimal dalam menurunkan kadar ALT dan AST pada tikus yang diberi diet tinggi lemak dan PTU.

Kata Kunci: *Morus australis* Poir., ALT, AST

PENDAHULUAN

Penyakit hati menimbulkan kelainan pada kolesterol darah karena hati merupakan tempat degradasi insulin, sehingga bila hati rusak, jumlah insulin akan meningkat sehingga akan menurunkan kolesterol darah. Selain itu, hati juga merupakan tempat sintesa kolesterol, metabolisme lemak, pembentukan asam empedu, pengaktifan hormon tiroid serta metabolisme hormon steroid, dan protein sehingga penyakit hati dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah. Kelainan yang terjadi pada hati dapat dilihat dari meningkatnya aktivitas transaminase serum yaitu AST (Serum glutamat oksaloasetat transaminase), ALT (Serum glutamat piruvat transaminase), bilirubin, GGT (γ -Glutamyl transpeptidase), alkaline fosfatase dan

protein (Ganong, 2002 diacu dalam North-Lewis, 2008).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Valacchi *et al.* (2013) melaporkan bahwa suplementasi gabungan ekstrak buah dan daun murbei memiliki efek menguntungkan pada metabolisme lipid, termasuk kolesterol dan akumulasi diet tinggi lemak pada tikus yang diinduksi obesitas. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Huda (2015) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun murbei dengan dosis optimal 100 mg/200g BB tikus dapat menurunkan kadar LDL dan dapat menurunkan ketebalan dinding aorta pada tikus yang diberi diet atherogenik. Ekstrak etanol daun murbei juga mampu meningkatkan kadar HDL serta dapat menghambat pembentukan sel busa pada dinding aorta tikus putih (Toyo, 2015).

Pada penelitian ini akan diuji lebih lanjut pengaruh fraksi ekstrak etanol daun murbei terhadap penurunan kadar AST dan kadar ALT dengan menggunakan metode IFCC serta untuk mengetahui efek fraksi ekstrak etanol daun murbei terhadap perlemakan hati dengan menggunakan parameter degenerasi sel berupa perlemakan hati (steatosis), inflamasi, dan *ballooning* dengan melakukan pengecatan Hematoksilin Eosin (HE).

Fraksinasi dilakukan dengan menggunakan pelarut n-heksana, etil asetat dan air. Diharapkan dengan fraksinasi ini dapat memisahkan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun murbei ke dalam kelompok yang nonpolar sampai polar.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat untuk pembuatan ekstrak air daun murbei yaitu kain flannel, bejana berwarna gelap, neraca elektrik, beaker glass, oven, blender, ayakan dan vakum. Alat untuk perlakuan hewan uji adalah timbangan analitik, spuit injeksi, jarum suntik oral, mikrohematokrit, dan alat untuk pengukuran kolesterol yaitu *sentrifugase*, tabung sentrifus, mikropipet, alat-alat gelas, dan fotometer stardust. Alat untuk penetapan susut pengeringan adalah *moisture balance*.

Bahan

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini yaitu daun murbei, air suling, etanol 70%, n-heksana, etil asetat dan tikus putih jantan galur wistar umur 2-3 bulan dengan berat badan 100-200 g, air suling digunakan sebagai pelarut, CMC Na 0,5%, Simvastatin, PTU, pakan diet lemak tinggi yang terdiri dari kolesterol, asam kolat, minyak babi, tepung terigu, tepung beras, tepung jagung, kuning telur puyuh, lemak sapi, Comfeed PAR-S dan

air suling sebagai bahan peningkatan kolesterol.

PROSEDUR PENELITIAN

Pembuatan ekstrak etanol daun murbei

Ekstrak etanolik dibuat dengan cara diambil 2000 gram serbuk daun murbei kemudian dimasukkan dalam wadah berwarna gelap lalu ditambah dengan etanol 70% sebanyak 20000 ml. Rendam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara disaring menggunakan kain flannel, kertas saring, dan corong buchner. Ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya satu kali dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada penyarian pertama. Ekstrak yang diperoleh dipisahkan dengan *rotary evaporator* (suhu dijaga pada 50°C) sampai diperoleh ekstrak kental.

Fraksinasi ekstrak etanol daun murbei

Ekstrak etanol daun murbei sebanyak 10 gram yang diperoleh dilarutkan sedikit dengan air panas, kemudian dipartisi dengan air 50 ml dan pelarut n-heksana 50 ml ke dalam corong pisah diulang sebanyak 3 kali. Fraksi n-heksana merupakan filtrat yang terletak diatas dan fraksi air merupakan filtrat yang terletak dibawah. Fraksi n-heksana dipisahkan dari fraksi air ditampung dan dipisahkan dengan *rotary evaporator* pada suhu penangas 50°C.

Fraksi air sisa dari fraksi n-heksana kemudian difraksinasi kembali dengan pelarut etil asetat 50 ml menggunakan corong pisah proses ini diulang sebanyak 3 kali. Filtrat sisa fraksinasi dengan etil asetat adalah fraksi air, yang kemudian dikentalkan dengan penangas air sampai kental.

Identifikasi Kandungan Kimia

Identifikasi kandungan kimia daun murbei bertujuan untuk menetapkan keberadaan senyawa kimia dalam tanaman daun murbei (Depkes 2000). Identifikasi kandungan senyawa kimia terdiri dari senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, dan polifenol.

Pembuatan Pakan Diet Lemak Tinggi

Pakan diet lemak tinggi dibuat dengan menambahkan Confeed PAR-S sebesar 200 gram, terigu 100 gram, tepung beras 10 gram, tepung jagung 6,7 gram, tepung ikan 10 gram, tepung kacang hijau 10 gram, lemak sapi 60 gram, kolesterol 80 ml, asam kolat 0.8 gram, minyak babi 40 ml, dan air 51.2 ml. Semua bahan pakan diaduk sampai homogen, sediaan dibuat pelet dan dikeringkan kemudian diberikan kepada tikus *ad libitum* sebanyak 20 gram/hari/tikus. Campuran pakan ini diberikan kepada hewan uji selama 28 hari.

Perlakuan Hewan Uji

Tikus yang digunakan sebanyak 35 ekor dibagi menjadi 7 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, tikus ditimbang dan masing-masing diberi tanda pengenal, sebelumnya tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih galur wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 100-150 gram. Jenis kelamin yang dipilih adalah tikus jantan sebab hormon pada jantan lebih stabil dibandingkan dengan tikus betina. Perlakuan diberikan secara oral pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut :

Kelompok I: Kontrol normal diberi pakan Confeed PAR-S; Kelompok II: Kontrol negatif diberi larutan CMC 0,5% secara oral + DLT; Kelompok III: Kontrol positif diberi simvastatin dosis sebanyak 0,9 mg/kg BB + DLT; Kelompok IV: Ekstrak

etanol daun murbei dengan dosis 500 mg/kg BB + DLT; Kelompok V: Dosis fraksi n-heksan daun murbei dosis 60 mg/kg BB + DLT; Kelompok VI: Dosis fraksi etil asetat daun murbei dosis 40 mg/kg BB + DLT; Kelompok VII : Dosis fraksi air daun murbei dosis 400 mg/kg BB + DLT.

Setelah pengambilan darah pada hari ke-0 kelompok II hingga kelompok VII hewan uji diberi pakan diet lemak tinggi dan PTU 0,01% dengan volume pemberian 1,8 ml selama 28 hari secara oral. Hewan uji ditimbang bobot badannya setiap minggu. Setelah 28 hari induksi hewan uji tikus putih galur wistar diambil darahnya pada hari ke-28 atau H0 kemudian diberikan perlakuan hewan uji selama 14 hari dengan pemberian fraksi n-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air serta ekstrak etanol daun murbei. Setelah itu hewan uji tikus putih kembali diambil darahnya pada setiap minggu setelah pemberian fraksi-fraksi ekstrak etanol daun murbei yaitu pada H35 dan H42.

Prosedur uji penentuan kadar AST dan ALT

Setelah dipuasakan tikus diukur kadar AST dan ALT awal (H0) bertujuan untuk mengukur kadar awal AST dan ALT sebelum diberi perlakuan. Kemudian tikus diberi diet lemak tinggi dan PTU 0,05% selama 28 hari, setelah 28 hari diukur kadar AST dan ALT pertama (T₁) digunakan untuk mengukur kondisi hati hewan uji. Kemudian masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan secara oral dengan pemberian fraksi n-heksana, etilasetat dan air ekstrak etanol daun murbei selama 14 hari. Pengambilan darah pada hari ke-35 dan hari ke-42 atau pada hari ke-7 dan hari ke-14 setelah perlakuan diukur kadar AST dan ALT (H35 dan H42) dimaksudkan untuk mengetahui kadar AST dan ALT yang optimal mendekati kontrol positif setelah diberi perlakuan penentuan kadar AST dan ALT

ditentukan secara langsung dengan metode IFCC without PP atau sampel start.

Penimbangan berat lemak subkutan abdomen

Setelah 42 hari pada masing-masing kelompok tikus dilakukan pembedahan, dimana rongga perut dibuka, dicari dan diambil lemak subkutan abdomennya sehingga dapat ditimbang berat lemak subkutan abdomennya kemudian dilakukan analisis data.

Analisa Data

Analisis data dapat diperoleh dengan cara statistik dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui bahwa data yang diperoleh terdistribusi normal atau tidak. Jika data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$) dilanjutkan dengan metode uji non parametik, sedangkan jika data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dilanjutkan dengan uji parametik (ANOVA). Untuk melihat perbedaan yang terjadi dilakukan dengan uji *Paired Test*.

Analisis dilanjutkan dengan *Post Hoc Test* yaitu *Tukey* untuk mengetahui perbedaan *mean* antar kelompok tersebut signifikan atau tidak dengan menggunakan program SPSS for Windows Release 17.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil identifikasi kualitatif kandungan kimia ekstrak dan fraksi daun murbei

Identifikasi kandungan senyawa kimia dengan KLT pada gambar 1 menunjukkan bahwa daun murbei mengandung senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, dan polifenol. Hal ini juga dibuktikan pada berbagai macam penelitian yang menyebutkan bahwa daun murbei memiliki kandungan senyawa kimia yang sangat banyak dan beragam dengan berbagai macam cara analisis diantaranya flavonoid (kuersetin), alkaloid, serta polifenol.

Flavonoid merupakan senyawa polifenol dengan struktur dasar fenilbenzopiron yang mengandung dua cincin benzene yang dipisahkan oleh cincin piran heterosiklik. Flavonoid yang dimiliki oleh daun murbei termasuk dalam golongan kuersetin. Penelitian yang dilakukan Hassimoto dkk (2008) melaporkan bahwa dalam daun murbei terdapat kandungan senyawa kuersetin. Hasil penelitian yang dilakukan Katsube dkk (2006) menunjukkan bahwa quercetin 3- (6-malonylglucoside) dan rutin yang dominan pada daun murbei.

Ekstrak daun murbei memiliki kandungan yang kaya akan polifenol. Hasil identifikasi yang dilakukan daun murbei memiliki kandungan polifenol. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Eva dkk (2016) menyatakan bahwa daun murbei ditandai dengan adanya sejumlah besar derivat flavonol, terutama glikosilasi dari quercetin dan kaempferol, asam Caffeoylquinic, asam fenolik sederhana, dan beberapa asam organik juga terdeteksi pada daun murbei dengan menggunakan UHPLC-MS (*Ultra High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*).

Hasil pengukuran kenaikan berat badan.

Penelitian mengenai aktivitas fungsi hati dilakukan terhadap hewan uji tikus putih galur wistar yang berumur 2-3 bulan dengan berat rata-rata 100-150 gram, dalam kondisi hiperlipidemia akibat diberi pakan diet lemak tinggi selama 28 hari kecuali kelompok normal yang hanya diberikan pakan standar *confeed-pars*.

Pada kelompok normal dan kelompok yang diberi diet tinggi lemak selama 28 hari terjadi kenaikan berat badan yang signifikan. Hal tersebut dikarenakan pada kelompok yang diberi diet tinggi lemak diberikan pakan yang terdiri dari kolestrol, *Confeed-pars*, terigu, asam kolat, minyak babi, minyak sapi,

tepung kacang hijau, tepung ikan, tepung jagung, air suling, dan PTU sehingga dapat meningkatkan berat badan pada hewan uji.

Selain diberi asupan pakan diet tinggi lemak, hewan uji juga diberi asupan PTU guna membantu menginduksi terjadinya hiperkolesterol. PTU merupakan zat anti tiroid yang mampu menghambat pembentukan hormon tiroid. Hormon tiroid dalam lipolisis sangat berperan, sehingga penghambatan hormon tiroid akan menyebabkan peningkatan kadar kolesterol darah melalui peningkatan biosintesis kolesterol

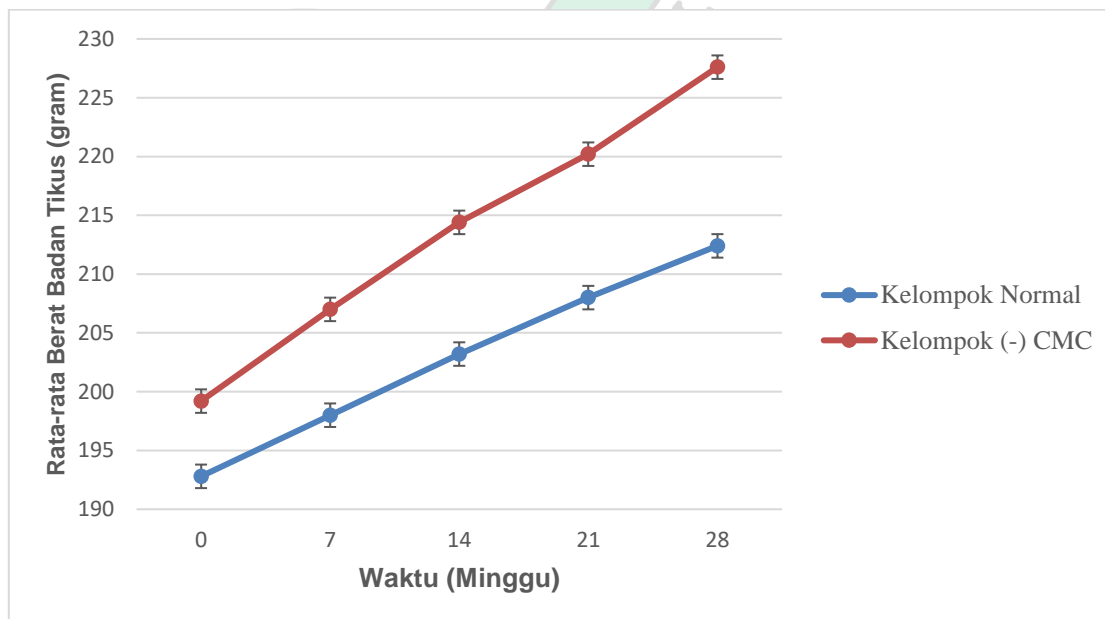
endogen, sehingga jika kolesterol didalam darah meningkat maka hati akan terganggu fungsi metaboliknya (Murray *et al.*, 1996)

Setelah pemberian diet tinggi lemak selama 28 hari hewan uji dikelompokkan ke dalam beberapa kelompok yaitu kelompok normal, kelompok negatif, kelompok positif, kelompok ekstrak etanol, dan ketiga fraksi uji perlakuan dosis, di mana pada masing-masing kelompok terdiri dari lima hewan uji. Pada H28 sampai H42 hewan uji hanya diberi makan standar confeed-pars kemudian dilakukan pengukuran berat badan tikus.

Tabel 1. Hasil identifikasi kandungan kimia daun murbei

Kandungan Kimia (Agen Semprot)	Sampel			
	EEDM	FNHDM	FEADM	FADM
Flavonoid (Asam Sitroborat)	(+) Kuning bependar	(+) Kuning bependar	(+) Kuning bependar	(+) Kuning bependar
Alkaloid (Dragendroff)	(+) Orange	(+) Orange	(+) Orange	(+) Orange
Polifenol (klorofom)	(+) hijau tua kehitaman	(+) hijau tua kehitaman	(+) hijau tua kehitaman	(+) hijau tua kehitaman

Keterangan :
 + : positif
 EEDM : ekstrak etanol daun murbei
 FNHDM : fraksi n-heksan daun murbei
 FEADM : fraksi etil asetat daun murbei
 FADM : fraksi air daun murbei



Gambar 1. Grafik rata-rata berat badan tikus (gram)

Tabel 3. Perubahan rata-rata berat badan tikus putih galur wistar H0 sampai T₃ perlakuan bahan uji dan rata-rata selisih berat badan tikus

No	Kelompok	Waktu (hari)			
		H0	H28	H35	H42
1	Kontrol Normal	192,8±5,93	212,4 ±6,27 ^{bc}	218,2 ±7,05 ^{bc}	224,6 ±6,23 ^{bc}
2	Kontrol (-) DLT	199,2±3,42	227,6 ±4,04 ^a	236,8 ±4,09 ^a	247 ±3,54 ^{ac}
3	Kontrol (+) simvastatin	196 ± 3,87	224,6 ±4,72 ^a	231,2 ±4,66 ^a	235,4 ±5,18 ^{ab}
4	Ekstrak 500 mg /Kg BB	197,6±5,03	226,8 ±5,45 ^a	234 ±5,57 ^a	241 ± 5,34 ^a
5	FNH 60 mg / Kg BB	198,4±6,99	226,8±6,61 ^a	232,8±6,50 ^a	238,6 ± 6,54 ^a
6	FEA 40 mg / Kg BB	190,8 ±3,19	219,4 ±3,91	225,8±3,19 ^b	231,8 ±3,19 ^b
7	FA 400 mg / Kg BB	199 ±6,56	228 ±6,44 ^a	234 ±6,78 ^a	240 ±5,96 ^a

Keterangan: Tanda a, b, c : pembacaan statistik *Oneway Anova*

A : berbeda signifikan terhadap kontrol normal

B : berbeda signifikan terhadap kontrol (-) CMC

C : berbeda signifikan terhadap kontrol (+) simvastatin

FNH : Fraksi n-heksan

FEA : Fraksi Etil Asetat

FA : Fraksi Air

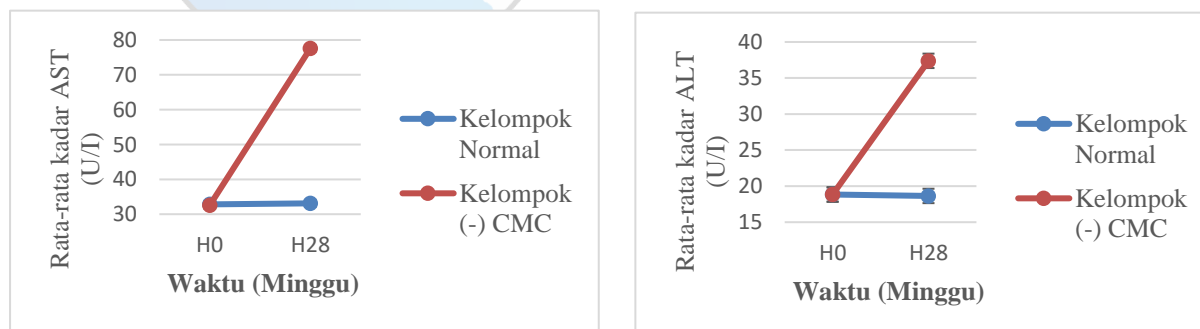
Terjadinya peningkatan berat badan tikus pada beberapa sediaan uji diduga karena pengaruh keadaan tikus. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini juga dimungkinkan mengalami stress yang cukup tinggi. Pemberian ekstrak etanol dan fraksi uji daun murbei secara oral dalam jangka waktu yang panjang serta pengambilan darah yang dilakukan selama penelitian juga dapat menyebabkan tikus mengalami stress yang cukup tinggi (Guyton 1990).

Hasil Penetapan Kadar ALT dan AST

Pada H0 saat hewan uji belum mengalami perlakuan apapun sehingga dianggap sebagai kadar normal, H28 setelah hewan uji diberi diet tinggi lemak

sehingga kadar AST dan ALT serum darah meningkat.

Serum darah tikus pada H0 belum menunjukkan perubahan kadar AST maupun kadar ALT karena merupakan nilai awal atau kadar normal. Pada H28 dibandingkan hari ke-0 menunjukkan kenaikan kadar AST dan ALT. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian pakan diet tinggi lemak mengalami peningkatan pada fungsi hati. Dengan diet yang ditambah asam kolat dapat merubah gambaran lipoprotein menjadi naik bermakna, yaitu dapat meningkatkan LDL plasma (Mulyani *et al.*, 2006). Rata rata kadar ALT dan AST dapat dilihat pada tabel 4 dan 5.



Gambar 2. Grafik rata-rata kadar AST dan ALT serum darah tikus pada H0-H28 (U/l)

Tabel 4. Rata-rata kadar ALT

No	Kelompok	Rata-rata kadar ALT (U/l)			
		Waktu (Hari)			
		H0	H28	H35	H42
1	Kontrol Normal	18,84 ± 0,63	18,64 ± 0,43	18,45 ± 0,34	18,84 ± 1,05 ^{bc}
2	Kontrol (-) DLT	18,84 ± 0,53	37,38 ± 1,88	33,40 ± 0,41	37,87 ± 1,88 ^{ac}
3	Kontrol (+) Simvastatin	18,74 ± 0,55	37,58 ± 1,12	27,19 ± 0,34	22,33 ± 1,03 ^{ab}
4	Ekstrak 500 mg / Kg BB	18,16 ± 1,12	37,87 ± 0,77	32,72 ± 0,55	29,71 ± 1,16 ^{abc}
5	Fraksi n-heksan 60 mg / Kg BB	18,35 ± 1,44	37,67 ± 1,01	33,27 ± 0,74	23,69 ± 0,41 ^{abc}
6	Fraksi etil asetat 40 mg / Kg BB	19,03 ± 0,63	38,84 ± 0,77	28,84 ± 1,01	21,17 ± 0,55 ^{ab}
7	Fraksi air 400 mg /Kg BB	19,52 ± 0,41	37,38 ± 0,77	33,31 ± 0,55	30,49 ± 0,72 ^{abc}

Keterangan: Tanda a, b, c : pembacaan statistik Two way

a: berbeda signifikan terhadap kontrol normal

b: berbeda signifikan terhadap kontrol (-) CMC

c: berbeda signifikan terhadap kontrol (+) simvastatin

Tabel 5. Rata-rata kadar AST

No	Kelompok	Rata-rata kadar AST (U/l)			
		Waktu (Hari)			
		H0	H28	H35	H42
1	Kontrol Normal	32,82 ± 1,12	33,11 ± 0,41	33,40 ± 0,63	33,60 ± 0,63 ^{bc}
2	Kontrol (-) DLT	32,53 ± 0,77	77,58 ± 1,26	71,37 ± 3,71	78,46 ± 1,67 ^{ac}
3	Kontrol (+) Simvastatin	33,50 ± 0,97	77,78 ± 1,92	67,58 ± 2,26	36,02 ± 1,26 ^{ab}
4	Ekstrak 500 mg /Kg BB	33,31 ± 1,40	76,71 ± 1,54	66,80 ± 1,52	59,23 ± 1,56 ^{abc}
5	Fraksi n-heksan 60 mg /Kg BB	33,31 ± 1,44	76,22 ± 1,54	67,78 ± 2,63	44,28 ± 1,43 ^{ab}
6	Fraksi etil asetat 40mg / Kg BB	33,11 ± 2,41	77,78 ± 2,26	68,16 ± 2,21	38,45 ± 1,21 ^{ab}
7	Fraksi air 400 mg / Kg BB	33,99 ± 0,97	77,49 ± 2,21	72,44 ± 2,24	58,16 ± 2,56 ^{abc}

Keterangan: Tanda a, b, c : pembacaan statistik Two way

a: berbeda signifikan terhadap kontrol normal

b: berbeda signifikan terhadap kontrol (-) CMC

c: berbeda signifikan terhadap kontrol (+) simvastatin

Berdasarkan tabel pengukuran hasil rata-rata pengujian kadar ALT diatas, pada kelompok normal memberikan hasil rata-rata kadar normal dari kadar ALT pada kondisi tikus yang sehat. Rentang nilai normal ALT pada tikus putih jantan 17,5-30,2 (IU/L). Ini menunjukkan bahwa kelompok normal memiliki kadar ALT yang normal sehingga dapat digunakan sebagai pembandingan terhadap kelompok negatif, kelompok positif, kelompok ekstrak dan ketiga fraksi lainnya.

Tabel 4 menunjukkan bahwa kadar ALT pada kelompok normal berbeda dengan kelompok negatif,

kelompok positif simvastatin, dan keempat kelompok lainnya. Perbedaan kelompok normal dengan ketujuh kelompok lainnya menunjukkan bahwa induksi diet tinggi lemak yang diberikan kepada hewan percobaan telah berhasil, dimana pada kelompok normal yang tidak diinduksi diet tinggi lemak tidak terjadi peningkatan kadar ALT.

Kadar ALT pada kelompok negatif berbeda secara signifikan dengan kelompok normal dan kelompok positif simvastatin, yang artinya pemberian diet tinggi lemak berhasil mampu meningkatkan kadar ALT.

Kadar ALT pada kelompok positif berbeda signifikan dengan kelompok normal, kelompok (-) cmc, dan ketiga kelompok perlakuan uji dosis ekstrak etanol 100 mg/200 g BB, fraksi n-heksan 12 mg/200 g BB, dan fraksi air 80 mg/200 g BB kecuali pada kelompok perlakuan fraksi etil asetat 8 mg/200 g BB pada kelompok ini mengalami penurunan kadar ALT yang sebanding dengan kontrol positif simvastatin. Simvastatin adalah senyawa ester-naftyl dari asam butirat yang mempunyai mekanisme kerja menghambat 3-hidroksi-s3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktase yang mempunyai fungsi sebagai katalis dalam pembentukan kolesterol. HMG-CoA reduktase bertanggung jawab terhadap penurunan sintesis kolesterol dan meningkatkan jumlah reseptor LDL yang terdapat dalam membran sel hati dan jaringan ekstra hepatic, sehingga menyebabkan banyak LDL yang hilang dalam plasma (Li *et al.*, 2016).

Dari data yang diperoleh pada H35 dan H42 dinyatakan bahwa setelah pemberian kelompok perlakuan terdistribusi normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas diperoleh signifikansi ($p > 0,05$). Hasil uji *Tukey* menunjukkan penurunan kadar ALT berbeda signifikan antara kelompok positif simvastatin dengan masing-masing kelompok perlakuan kecuali dengan dosis fraksi etil asetat 40 mg/Kg BB. Dosis fraksi etil asetat 40 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar ALT lebih baik dibandingkan dengan dosis ekstrak etanol 500 mg/Kg BB, dosis fraksi n-heksan 60 mg/Kg BB, dan dosis fraksi air 400 mg.

Kadar AST pada H42 menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok dan perbedaan-perbedaan tersebut terjadi sama seperti yang terlihat pada kadar ALT H42 (Tabel 4). Berdasarkan tabel 5 pengukuran hasil

rata-rata pengujian kadar AST di atas, pada kelompok normal memberikan hasil rata-rata kadar normal dari kadar AST pada kondisi tikus yang sehat. Rentang nilai normal AST pada tikus 45,7-80,8 (IU/L).

Hasil uji *Tukey* menunjukkan penurunan kadar AST berbeda signifikan antara kelompok positif simvastatin dengan masing-masing kelompok perlakuan kecuali dengan dosis fraksi etil asetat 40 mg/Kg BB dan dosis n-heksan 60 mg/Kg BB. Dosis fraksi etil asetat serta dosis n-heksan dapat menurunkan kadar AST lebih baik dibandingkan dengan dosis ekstrak etanol 500 mg/Kg BB, dan dosis fraksi air 400 mg/Kg BB.

Enzim AST dan ALT umum digunakan dalam penentuan fungsi hati. Fungsi hati yang menurun dapat menyebabkan enzim-enzim tersebut keluar dari sel hati kemudian akan masuk ke aliran darah setelah pecah dari membran sel. Ketika aktivitas enzim AST dan ALT meningkat, maka kemungkinan fungsi hati dari hewan percobaan menurun (Lehninger, 1982). Hati memiliki peran yang sangat penting dalam proses metabolisme sehingga organ hati sering terpapar oleh senyawa kimia.

Adanya peningkatan kadar AST yang merupakan enzim mitokondria, menunjukkan adanya kerusakan akut yang dilepaskan oleh sel-sel yang rusak. Sedangkan ALT didominasi lebih besar di dalam hati, sehingga peningkatannya lebih spesifik dibandingkan dengan AST (Amr & Abeer, 2011).

Penelitian yang dilakukan oleh Oh dkk (2002) melaporkan bahwa *Morus alba* mengandung flavonoid, dan kumarin yang memiliki aktivitas hepatoprotektif. Zeni & Molin (2010) juga menyatakan ekstrak air daun murbei dapat melindungi hati tikus yang diberi diet tinggi lemak.

Flavonoid dapat menurunkan peroksidasi lipid. Secara *in vitro* flavonoid bekerja sebagai inhibitor enzim HMG-KoA

reduktase sehingga sintesis kolesterol menurut (Siregar, 2015). Beberapa penelitian *in vitro* mengenai aktivitas antihiperlipidemia serta fungsi hati senyawa alkaloid menyebutkan adanya efek penurunan kadar hiperlipidemia dan diketahui dapat mengatur metabolisme lipid (Kobayashi, 2016).

Fraksi etil asetat daun murbei mempunyai efek menurunkan kadar AST dan ALT dalam serum darah tikus jantan putih galur wistar. Fraksi etil asetat daun murbei yang paling baik dalam aktivitas fungsi hati adalah dosis 40 mg/Kg BB karena menunjukkan efek setara dengan kontrol positif simvastatin 0,9 mg/kg BB.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan pemberian fraksi etil asetat daun murbei (*Morus australis* Poir.) dengan dosis 40 mg/kg BB merupakan dosis paling optimal dalam menurunkan kadar AST dan ALT pada tikus yang diberi diet lemak tinggi dan PTU.

DAFTAR PUSTAKA

- Amr, A. R., Abeer, E. El-Khamisy. 2011. Hypolipideimic and Hypochloestermic Effect Of Pine Nuts in Rats Fed High Fat Cholesterol Diet. *World Applied Sciences Journal*. 15 (12):1667-1677
- Cheville NF. 2006. *Introduction to Veterinary Pathology*. Iowa: Blackwell Publishing
- [Departemen Kesehatan RI]. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia. Hlm. 90-95.
- Eva M, Sanchez S, Michele T, Dabiele D, Fransisca H, Juan J, Pedro M. 2016. (Poly)phenolic fingerprint and chemometric analysis of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry leaves by using a non-targeted UHPLC-MS approach. *Food Chemistry*. 212 (2016) 250–255
- Hassimotto NM., Genovese MI., Lajolo FM. 2008. Absorption and Metabolism of Cyanidin-3-glucoside and Cyanidin-3-rutinoside extracted From Wild Mulberry (*Morus nigra* L.) in Rats. *Nutr Res* 28: 198-207.
- Huda, N. 2015. *Aktivitas Penurunan Kadar LDL dan Anti Aterosklerosis Ekstrak Etanol Daun Murbei (Morus australis Poir.) Tikus yang diberi Diet Aterogenik [Skripsi]*. Surakarta : Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi.
- Lehninger, AL. 2003. *Dasar-dasar biokimia*. Jilid II. Thenawidjaja M, penerjemah; Jakarta: Erlangga. Terjemahan: *Principles of Biochemistry*.
- Ganong, W.F. 2002. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Editor edisi bahasa indonesia, H.M. Djauhari Widjajakusumah-ed.20. EGC. Jakarta.
- Mulyani, S., Mulyohadi, A., Muliarta, K. 2006. *Diet aterogenik pada tikus putih sebagai model hewan aterosklerosis*. [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.
- Valacchi, G., Belmonte, G., Miracco, C., Hyeyoon, and Lim, Y. 2013. Effects of combined mulberry leaf and fruit extract on liver and skin cholesterol transporters in high fat diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract* 8(1): 20-26.
- Wiseman H, Goldfarb P, Ridgway T, Wiseman A, 2000. *Biomolecular Free Radical Toxicity: Causes and Prevention*. New York: John wiley and sons, Ltd.
- Zeni. A.L.B., M.D. Molin. 2010. Hypotriglyceridemic Effect of *Morus alba* L. Leaves in Hyperlipidemic Rats. *Braz J. Pharmacog*. 20: 130-133.