

Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Manggis terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus L*) Galur *Sprague Dawley* yang Diberi Paparan Elektromagnetik *Handphone*

Mohammad Syahrezki, Anggraeni Janar Wulan, Ade Yonata, Tri Umiana Soleha
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

ABSTRAK

Peningkatan penggunaan *handphone* mengakibatkan tingginya radiasi gelombang elektromagnetik yang dapat meningkatkan kadar radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat mempengaruhi struktur organ hepar. *Xanthone* dalam kulit manggis (*Garcinia mangostana L*) merupakan zat antioksidan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit manggis terhadap gambaran histopatologis hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diberi paparan elektromagnetik *handphone*. Penelitian merupakan penelitian analitik eksperimental dengan pendekatan *Post Test Only Control Group*. Sampel menggunakan 33 tikus putih galur *Sprague dawley* dengan berat badan 200-300 gram yang dibagi ke dalam 5 kelompok, yaitu kontrol 1 (K1) tikus yang tidak diberikan perlakuan, kontrol 2 (K2) diberikan NaCl 0,9% dan paparan gelombang elektromagnetik *handphone*, pada kelompok perlakuan (P1), (P2), dan (P3) diberikan ekstrak etanol kulit manggis dengan dosis bertingkat 50, 100, 200 mg/kgBB dan dilakukan paparan gelombang elektromagnetik *handphone* selama 3 jam/28 hari. Hasil penelitian ini didapatkan rerata tingkat kerusakan sel hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh pada K1=0, K2=1,6, P1=7,5, P2=8,5, P3=2. Pada uji *Kruskall Wallis* ($p<0,005$) didapatkan paling tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari tingkat kerusakan hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh antar dua kelompok $p=0,001$. Dalam uji *Mann Whitney* tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif (K2) dengan kelompok perlakuan (P3). Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) tidak dapat mempengaruhi gambaran histopatologi hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang dipapari gelombang elektromagnetik *handphone*.

Kata kunci: gelombang elektromagnetik, hepar, xanthone

The Effect Of Ethanol Extract Mangosteen Peel (*Garcinia Mangostana L.*) Against Liver Histopathology of White Rats (*Rattus Norvegicus*) Male Sprague Dawley Strain Given Exposure to *Handphones* Electromagnetic Wave

Abstract

The increasing use of *handphone* can cause increase of radiation and enhance the levels of free radicals or *Reactive Oxygen Species* (ROS) that can affect the structure of liver. *Xanthone* in mangosteen peel (*Garcinia mangostana L*) is antioxidant substance. The purpose of this research to acknowledge effect ethanol extract mangosteen peel toward histopatologic liver image restoration of white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain given electromagnetic *handphone*. This research is analitic experimental with post test only control group design. Sample was using 33 white rats with the body weight in range of 200-300 grams which divided into 5 groups, there are group control 1 (K1) without any treatment, control 2 (K2) given NaCl 0,9% and electromagnetic *handphone*, the treatment (P1), (P2), and (P3) given ethanol extract mangosteen peel with multilevel dosage 50, 100, 200 mg/kgBW and given electromagnetic *handphone* for 3 hours in 28 days. The result of this study shows mean level of hepatocyte damage with cloudy swelling degeneration K1=0, K2=1,6, P1=7,5, P2=8,5, P3=2. in *Kruskall Wallis test* ($p<0,005$) resulting at least there is significance difference from the level of damaged hepatocyte with cloudy swelling degeneration between 2 groups $p=0,001$. *Mann Whitney* test resulting in positive control group (K1) having no significance difference with intervention group (P3). The conclusion of this study is that ethanol extract mangosteen peel (*Garcinia mangostana L.*) does not have effect toward histopatologic liver image white rats (*Rattus norvegicus*) *Sprague dawley* strain given electromagnetic *handphone*.

keyword: electromagnetic wave, liver, xanthone

Korespondensi: Mohammad Syahrezki, S.Ked., alamat: jalan pagar alam perum magenta no B4, kemiling, Bandar Lampung, Indonesia. 35145, e-mail: syahrezki@gmail.com

Pendahuluan

Dewasa ini penggunaan telepon seluler atau biasa disebut *handphone* oleh orang

dewasa tetapi juga anak-anak telah menjadi berlebihan. Jumlah pengguna *handphone* terus meningkat di seluruh dunia hingga mencapai

4,8 miliar yang berarti bahwa dua pertiga dari penduduk dunia menggunakan teknologi ini. *Handphone* merupakan suatu perangkat elektronik yang dapat memancarkan radiasi gelombang mikro atau *microwave* yang terpancar saat *handphone* sedang melakukan panggilan maupun menerima panggilan.¹

Hepar merupakan salah satu organ yang mendapatkan dampak dari radiasi *handphone*. Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2002 memperkirakan 783.000 pasien di dunia meninggal akibat sirosis hepar. Di Inggris terjadi peningkatan jumlah kematian akibat penyakit hepar sebesar 25%, walaupun jumlah kematian oleh kanker, penyakit kardiovaskuler dan pernapasan lebih banyak. Kematian oleh penyakit hepar yang terjadi pada golongan muda yaitu di bawah umur 70 tahun memiliki persentase yang lebih tinggi yaitu 90%.²

Xanthone dan *antosianin* merupakan zat aktif antioksidan pada kulit buah manggis. Antioksidan memiliki kemampuan menunda atau menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan juga merusak biomolekul, seperti DNA, protein, dan lipoprotein di dalam tubuh yang akhirnya dapat memicu terjadinya penyakit dan penyakit degeneratif. Antioksidan dapat digunakan sebagai antiinflamasi, antibakteri, antihistamin, antijamur dan pengobatan penyakit jantung. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis menunjukkan aktivitas yang kuat antioksidan dengan hasil skrining didapatkan *8-hidroksikudraxanton*, *α-mangostin*, *γ-mangostin* dan *smeathxanton A*.^{3,4}

Pada penelitian Meo *et al*, pemberian paparan gelombang elektromagnetik selama 30 menit yang dilakukan setiap hari dalam kurun waktu 3 bulan didapatkan perubahan morfologi dari hepatosit berupa gambaran inflamasi. Penelitian Li *et al*. tikus yang diberi paparan elektromagnetik dalam kurun waktu 10 minggu memperlihatkan peningkatan *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alanine aminotransferase* (ALT) pada serum hepar dan lien serta peningkatan hasil *Malondialdehyde* (MDA). Aktivasi dari *Glutathione peroksidase* (GSH-Px) dan *Superoksida dismutase* (SOD) dalam serum hepar dan lien menurun yang menggambarkan adanya stres oksidatif di organ hepar.^{1,5}

Dengan demikian penulis tertarik untuk meneliti apakah terdapat pengaruh ekstrak etanol kulit buah manggis terhadap kerusakan histologi hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diberi paparan gelombang elektromagnetik *handphone*

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dan pendekatan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel berupa tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* berumur 2-3 bulan atau 10–12 minggu dengan berat sekitar 200-300 gram berjumlah 25 ekor yang akan dibagi menjadi 5 kelompok dengan pengulangan 5 kali. Bahan penelitian menggunakan ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan dosis berbeda yaitu 50mg/KgBB, 100mg/KgBB, dan 200 mg/KgBB. Alat penelitian menggunakan *handphone blackberry bold*.

Saat perlakuan dibagi menjadi 5 kelompok secara acak. Kelompok I (K1) yaitu kontrol normal, yang hanya diberikan aquades. Kelompok II (K2) yaitu kontrol negatif, diberikan paparan gelombang elektromagnetik *handphone* selama 3 jam/hari. Kelompok III (K3) adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian paparan gelombang elektromagnetik *handphone* selama 3 jam/hari serta ekstrak kulit manggis 50 mg/KgBB, kelompok IV (K4) pemberian paparan gelombang elektromagnetik *handphone* selama 3 jam/hari serta ekstrak kulit manggis 100 mg/KgBB, dan kelompok V (K5) dengan pemberian paparan gelombang elektromagnetik *handphone* selama 3 jam/hari serta ekstrak kulit manggis 200mg/KgBB. Masing-masing diberikan secara per oral selama 28 hari. Selanjutnya tikus di anestesia kemudian di *euthanasia*, lalu dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hepar, dan dilakukan pembuatan preparat.

Pengamatan terhadap adanya kerusakan hepar dilakukan secara histopatologis. Gambaran histopatologi ginjal diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Kerusakan yang dinilai adalah sel yang mengalami pembengkakan seperti disajikan pada Tabel 1. Data yang

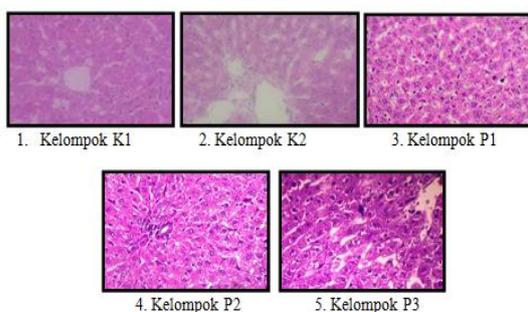
diperoleh dibandingkan antara kelompok control normal, kelompok kontrol negatif, dan ketiga kelompok perlakuan ekstrak.

Tabel 1 Tingkat perubahan histopatologis

Tingkat perubahan	Skor
Tidak ada degenerasi bengkak keruh	0
<10% degenerasi bengkak keruh	1
10-33% degenerasi bengkak keruh	2
34-66% degenerasi bengkak keruh	3
67-100% degenerasi bengkak keruh	4

Hasil

Hasil penelitian berupa gambaran histopatologi hepar bisa dilihat pada gambar 1 dibawah.



Gambar 1. Histopatologi hepar tikus pewarnaan H.E. (pembesaran 400x). Keterangan: a. Kelompok I b. Kelompok II c. Kelompok III d. Kelompok IV e. Kelompok V.

Analisis gambaran histopatologi hepar tikus pada setiap kelompok perlakuan dibuat rerata menggunakan statistik tampak pada Tabel 3.

Tabel 2 Hasil rata rata kerusakan hepar tikus (*Rattus norvegicus*)

Kelompok	Rata-rata kerusakan
K1	0
K2	2,5
P1	7,5
P2	8,5
P3	2,1
Nilai p (<i>Kruskall Wallis</i>)	0,001*

Data yang didapatkan dalam penelitan tidak berdistribusi dengan normal dalam uji *Shapiro Wilk* dan tidak homogen dalam uji *Levene*, untuk menormalkan data maka data ditransformasikan namun tetap tidak

berdistribusi normal dan tidak homogen sehingga data diuji menggunakan uji statistik *Kruskal Wallis* dan diperoleh nilai $p=0,001$ ($p<0,005$) yang artinya terdapat perbedaan jumlah pembengkakan sel hepatosit yang bermakna pada kelima kelompok tersebut. Analisis data dilanjutkan menggunakan uji statistik *Mann Whitney* untuk menilai perbedaan dua kelompok Data tersaji dalam table 5.

Tabel 3. Hasil analisis *Mann Whitney* gambaran pembengkakan hepar pada masing-masing kelompok.

Kelompok	K1	K2	P1	P2	P3
K1	-	-	-	-	-
K2	0,174	-	-	-	-
P1	0,003*	0,011*	-	-	-
P2	0,003*	0,009*	0,812	-	-
P3	0,106	0,735	0,011*	0,010*	-

*Hasil analisis uji statistik *Mann Whitney* bermakna jika $p<0,05$

Berdasarkan analisis *Mann Whitney* untuk jumlah pembengkakan sel hepatosit pada tabel 4, terdapat perbedaan bermakna di antara beberapa kelompok. Perbedaan bermakna tersebut yaitu antara K1 dengan P1 ($p=0,003$), K1 dengan P2 ($p=0,003$), K2 dengan P1 ($p=0,041$), K2 dengan P2 ($p=0,003$), P2 dengan P3 ($p=0,010$), dan P1 dengan P3 ($p=0,805$). Adapun hasil tidak bermakna yaitu pada K1 dengan K2 ($p=0,0174$), K1 dengan P3 ($p=0,002$), K2 dengan P3 ($p=0,735$), dan kelompok P1 dengan P2 ($p=0,812$).

Pembahasan

Kelompok K1 memiliki gambaran hepatosit tikus normal hal ini disebabkan tikus hanya diberikan makanan dan minuman secara *ad libitum* dan tidak mengandung oksidan sehingga tidak terjadi stres oksidatif. Pada uji statistik *Mann Whittney* didapatkan perbedaan bermakna dengan kelompok P1 dan P2 namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok K2 yang merupakan kontrol positif sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang bermakna secara statistik paparan elektromagnetik *handphone* terhadap gambaran histopatologi hepar tikus.

Sampel yang diperiksa pada kelompok K2 terdapat gambaran hepar normal pada 4 dari 6 tikus, 2 tikus mengalami kerusakan dengan derajat 1 yaitu <10% sel hepar mengalami degenerasi bengkak keruh. Pada uji Mann-Whitney didapatkan perbedaan bermakna dengan kelompok P1, dan P2 yaitu kelompok kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak etanol kulit manggis.

Tidak terjadinya degenerasi bengkak keruh sejalan dengan penelitian Holovská et al yang dilakukan dengan memaparkan tikus dewasa dengan medan elektromagnetik dengan frekuensi 2.45 GHz selama 3 jam sehari dalam kurun waktu 3 minggu. Gambaran histopatologi yang didapatkan hanyalah hiperemia sedang dan dilatasi sinusoid tanpa adanya perubahan struktur hepatosit. Penelitian ini juga sejalan dengan Boris et al. dimana tikus wistar diberikan paparan elektromagnetik *handphone* selama 21 dan menghasilkan gambaran histopatologi hepar dengan peningkatan jumlah mikronuclei dan peningkatan lemak perivenular tanpa adanya tanda degenerasi hepatosit.^{6,7}

Degenerasi bengkak keruh dapat terjadi seperti dalam penelitian Khayyat & Abou-zaid yang memperlihatkan gambaran degenerasi bengkak keruh pada tikus yang diberikan paparan elektromagnetik *handphone* dengan tingkat radiasi 3.9×10^{14} Hz sampai dengan 7.5×10^{14} Hz dengan durasi 8 jam sehari, pada gambaran hepar tikus yang dipaparkan selama 12 hari baru didapatkan gambaran hepatosit yang tidak teratur, terdapat degenerasi bengkak keruh dan adanya sebaran sel radang sedangkan pada hari ke-3 dan ke-6 tidak ditemukan degenerasi bengkak keruh. Hal ini terjadi karena dibutuhkan akumulasi dari paparan elektromagnetik yang cukup tinggi untuk menyebabkan degenerasi bengkak keruh.⁸

Pada penelitian Wael AM Ghonimi yang dilakukan dengan memberikan paparan elektromagnetik dengan frekuensi 50 Hz selama 21 hari didapatkan gambaran histopatologi hepar dengan steatosis berat. Degenerasi difus, dan nekrosis hepatosit. Pemberian paparan secara terus menerus mengakibatkan akumulasi paparan menjadi sangat tinggi sehingga terjadi kerusakan hepatosit yang berat.⁹

Pada kelompok P1 yaitu kelompok mengalami kerusakan degenerasi bengkak keruh dengan tingkat kerusakan yang beragam yaitu 3 tikus dengan derajat degenerasi bengkak keruh <10% dan 3 tikus dengan kerusakan 10-33% dari jumlah sel hepatosit dengan rata rata kerusakan 7,5. Pada uji *mann-whitney* didapatkan perbedaan bermakna dengan kelompok K1, K2, dan P3. Hasil kerusakan kelompok P2 juga mendekati rata-rata tingkat kerusakan kelompok P1 yaitu 8,5.

Kelompok P3 didapatkan hasil dengan rata-rata 2.1. perbaikan gambaran histopatologis ini sejalan dengan penelitian Fakhmiyogi et al. dimana didapatkan perbaikan gambaran histopatologis tikus yang diinduksi rifampisin dengan pemberian ekstrak etanol kulit manggis dengan dosis 20,40, dan 80mg/100gBB. Penurunan ini terjadi karena kandungan *xanthone* yang terdapat dalam ekstrak etanol kulit manggis. *Xanthone* memiliki efek anti oksidan yang bekerja dengan menghambat pembentukan ROS yang dapat memacu terjadinya stres oksidatif.¹⁰

Pada penelitian Saraswati et al juga menggunakan ekstrak etanol kulit manggis dengan dosis 20, 40 dan 80 mg/100gBB pada tikus putih yang telah diberikan induksi rifampisin. Terjadi perbaikan kadar enzim ALT terjadi pada dosis 2080 mg/100gBB dan terus membaik dengan adanya peningkatan dosis. Hal ini sejalan dengan penelitian dimana baru terjadi perbaikan pada gambaran histopatologi hepar pada dosis 200 mg/KgBB.¹¹

Pada penelitian ini ditemukan hasil gambaran histopatologis hepar pada kelompok P1 dan P2 tidak mengalami perbaikan setelah adanya pemberian ekstrak etanol kulit manggis, hal ini dapat terjadi karena adanya efek toksis dari etanol pada ekstrak kulit manggis. Pada penelitian Nabila tikus yang diberikan etanol dengan kadar 50% mengalami degenerasi parenkimatosia hal ini disebabkan metabolisme etanol yang terjadi di hepar hal ini mengakibatkan peningkatan radikal bebas sehingga menyebabkan stres oksidatif. Selain itu kerusakan hepatosit dapat juga terjadi karena adanya ketidak seimbangan NAD^+ (nikotinamida adenina dinukleotida) dengan NADH (nikotinamida adenina dinukleotida hidrogen), NAD^+ berfungsi sebagai kofaktor enzim dalam menghidrolisis etanol menjadi asetaldehid. Pada prosesnya NAD^+ berubah

menjadi NADH sehingga terjadi ketidakseimbangan yang menyebabkan terjadinya re-oksidasi NADH menjadi NAD⁺ yang menghasilkan ROS.^{12,13}

Metabolisme etanol yang terdapat di hepar tidak hanya di akibatkan kerja enzim ADH (alkohol dehidrogenase) dan NAD⁺ yang bekerja disitoplasma namun juga kerja secara mikrosomal oleh sitokrom P450 atau CYP2E1 yang mengubah 10% dari total etanol menjadi asetaldehid. Pada kondisi konsumsi etanol kronik maka akan terjadi peningkatan CYP2E1. CYP2E1 juga merupakan suatu zat *pro-oxidant* sehingga meningkatnya CYP2E1 akan meningkatkan produksi ROS yang akan mengakibatkan stres oksidatif.^{14,15}

Simpulan

Tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit manggis terhadap gambaran histopatologis hepar.

Daftar Pustaka

1. Meo SA, Arif M, Rashied S, Husain S, Khan MM, Masri AA Al, et al. Morphological changes induced by mobile phone radiation in liver and pancreas in Wistar albino rats. *Eur J Anat.* 2010;14(3):105–9.
2. Deaths from liver disease: Implications for end of life care in England [internet]. England: NHS National End of Life Care Programme ; 2012: [disitasi tanggal 15 November 2017]. tersedia dari : http://www.endoflifecare-intelligence.org.uk/resources/publications/deaths_from_liver_disease.aspx
3. Sie jessica oeinitan. Daya antioksidan ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn.). *Calyptra J.* 2013;1(2):1-10.
4. Pasaribu F, Sitorus P, Bahri S. Uji ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah. *J Pharm.* 2012;1(1):1-8.
5. Wei BL, Bi LJ, Qu JZZ, Lin C. Effect of long-term pulsed electromagnetic field exposure on hepatic and immunologic functions of rats. *Cen Eur J.* 2015;1(1):1-4.
6. Holovska K, Almasiova V, Cigankova V, Benova K, Racekova E, Martoncikova M, et al. Structural and ultrastructural study of rat liver influenced by electromagnetic radiation. *J Tox Env Heal.* 2015;78(6):353–6.
7. Đinđić B, Sokolović D, Krstić D, Petković D, Jovanović J, Muratović M. Biochemical and histopathological effects of mobile phone exposure on rat hepatocytes and brain. *Acta Medica Median.* 2010;49(1):37-42.
8. Khayyat LI, Abou-zaid DF. The effect of isothermal non-ionizing electromagnetic field on the liver of mice. *Egypt J Exp Biol.* 2009;5:93-9.
9. Ghonimi WA, Elbaz A. Exposure effects of 50 hz, 1 gauss magnetic field on the histoarchitecture changes of liver, testis and kidney of mature male albino rats. *J Cytol Histol.* 2015;6(4):1-6.
10. Fakhmiyogi, Muhartono, Fiana DN. The effect of administrating ethanol extract 40 % of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) towards a liver histopathology and the male strain sprague dawley of the kidney of white rats (*Rattus norvegicus*) that are inducted by isoniazid. *Major J.* 2014;3(2):64-73.
11. Saraswati I, Basuki W, Soleha T. Influence of giving ethanol extract of mangosteen peel (*garcinia mangostana* linn.) to alt enzyme activity in white male rat (*rattus novergicus*) strain sprague dawley induced rifampicin. *Major J.* 2012;3(2):155–63.
12. Nabila N. Pengaruh pemberian metanol dan etanol terhadap tingkat kerusakan sel hepar tikus wistar. *J Media Med Muda.* 2012;1(1).
13. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17756-72.
14. Huang YW, Yang SS, Kao JH. Pathogenesis and management of alcoholic liver cirrhosis: a review. *Hepat Med.* 2011;3:1-11.
15. Jin M, Kumar A, Kumar S. Ethanol-mediated regulation of cytochrome P450 2A6 expression in monocytes: Role of oxidative stress-mediated PKC/MEK/Nrf2 pathway. *PLoS One.* 2012;7(4):1-9.