

**Uji Aktivitas Hepatoprotektor pada Tikus Model Kanker Payudara yang
Diinduksi Benzo(A)Piren Setelah Pemberian Ekstrak Metanol Daun Biwa
(*Eriobotrya japonica* Lindl)**

*(Hepatoprotective Activity Test in Breast Cancer Rats Induced by Benzo(a)piren after
administration methanolic extract of Loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl) leaves)*

**Fitri Elizabrrth Hasibuan¹, Widya Syahfitri², Salomo Hutahaean³, Syafruddin Ilyas^{3*},
Febry Rahmadani Hasibuan⁴**

¹Program Studi Biologi, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

²Departemen Biologi, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

³Program Studi Biologi Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

⁴Program Studi Biologi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia

*Email korespondensi: syafruddin6@usu.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas hepatoprotektor yang terjadi pada tikus model kanker payudara yang diinduksi benzo(α)piren setelah pemberian ekstrak methanol daun biwa. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yaitu Kelompok I sebagai kontrol negatif, kelompok II sebagai kontrol positif (pemberian BaP 50mg/KgBB), serta tiga kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak methanol biwa dengan dosis berbeda dimulai dari dosis 200 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB selama 30 hari. Sampel serum darah tikus model kanker kemudian dilakukan pengujian kadar SGPT dan SGOT dengan menggunakan metode IFCC. Data hasil penelitian kemudian dianalisis dengan menggunakan uji Analysis of Variance (ANOVA) dan uji lanjut dengan Tukey's HSD. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan di antara kelompok perlakuan dan kontrol untuk parameter SGOT ($F(4,20) = 0,7123$, $P = 0,593$), SGPT ($F(4,20) = 0,4460$, $P = 0,774$). Berdasarkan data dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi kerusakan fungsi hati pada tikus model kanker payudara yang diberi ekstrak metanol biwa sehingga diyakini bahwa ekstrak biwa memiliki potensi sebagai senyawa hepatoprotektor terutama dalam menjaga kadar SGPT dan SGOT tikus model kanker payudara.

Kata Kunci: Hepatoprotektor; *Eriobotrya japonica*; SGPT; SGOT; Benzo(α)piren

ABSTRACT

*This study aimed to evaluate the hepatoprotective activity of methanolic extract of loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl) leaves in breast cancer model rats induced by benzo(α)pyrene. This study used a completely randomized design with five groups: Group I as the negative control, Group II as the positive control (administered BaP 50mg/KgBW), and three treatment groups receiving methanolic extract of loquat leaves at doses of 200 mg/kg BW, 300 mg/kg BW, and 400 mg/kg BW for 30 days. Blood serum samples from the breast cancer model rats were analyzed to determine SGPT and SGOT levels using the IFCC method. Data were statistically analyzed using Analysis of Variance (ANOVA) followed by Tukey's HSD post-hoc test. The results showed no significant differences between the treatment and control groups for SGOT ($F(4,20) = 0.7123$, $P = 0.593$) and SGPT ($F(4,20) = 0.4460$, $P = 0.774$) levels. Based on these findings, it can be concluded that administration of methanolic extract of loquat leaves did not cause liver function impairment in the breast cancer model rats. These results support the potential of loquat leaf extract as a hepatoprotective agent, particularly in maintaining stable SGPT and SGOT levels in breast cancer conditions.*

Keywords: Hepatoprotective; *Eriobotrya japonica*; SGPT; SGOT; Benzo(α)pyrene

PENDAHULUAN

Benzo(α)piren telah diklasifikasikan sebagai senyawa PAH (polycyclic Aromatic Hydrocarbon) yang paling karsonogenik kelompok 1 oleh Badan Riset Kanker Internasional (IARC), yang terbukti dapat menyebabkan kanker pada manusia (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014). Benzo(α)piren dapat membentuk kompleks dengan DNA secara permanen dan menyebabkan mutasi pada gen. Benzo(α)piren juga merupakan senyawa karsinogen yang dapat menginduksi stress oksidatif di dalam sel (Fu *et al.*, 2022). Metabolisme Benzo(α)piren akan menghasilkan senyawa reaktif seperti radikal bebas yang dapat bereaksi dengan DNA sel. Sel yang mengalami stress oksidatif ini akan mudah bertransformasi menjadi kanker karena memiliki daya tahan sel yang lemah, sehingga dapat mempercepat proses penuaan sel dan memicu sel apoptotik dan nekrotik (Bukowska *et al.*, 2022).

Hati merupakan salah satu organ yang berperan penting dalam proses detoksifikasi dan sebagian besar terlibat dalam metabolisme Benzo(α)piren (Chen *et al.*, 2002). Penyakit hati kronis menunjukkan peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara agen oksigen dan antioksidan (Cichoz-Lach & Michalak, 2014). ROS memiliki peran penting dalam inisiasi peningkatan stres oksidatif serta mempengaruhi fibrogenesis hati (Allameh *et al.*, 2023). Benzo(α)piren berkontribusi terhadap kerusakan hati, mulai dari kerusakan DNA hingga menimbulkan berbagai penyakit termasuk kanker (Kim *et al.*, 2024). Meskipun telah banyak kemajuan pengobatan modern untuk pengobatan kerusakan hati, namun ketersediaan obat yang efektif untuk penyakit liver masih menjadi masalah yang belum terpecahkan. Banyaknya obat yang ditarik dari peredaran karena menyebabkan kerusakan hati (DILI) mendorong para peneliti untuk mencari alternatif pengobatan lainnya (Gajender *et al.*, 2023). Saat ini, penggunaan senyawa fitokimia dari tumbuhan untuk pengobatan berbagai penyakit semakin diterima. Salah satu senyawa bioaktif ini ialah senyawa flavonoid. Hasil penelitian mengenai flavonoid menunjukkan efek positif terhadap kesehatan manusia (Ullah *et al.*, 2020).

Biwa (*Eriobotrya japonica* Lindl.) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa flavonoid (Marianne *et al.*, 2018). Daun dari tanaman ini telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional Tiongkok untuk meredakan batuk kronis, asma, serta mual karena gangguan lambung (Zhu *et al.*, 2022). Menurut penelitian Hamada *et al.*, 2004, kandungan antioksidan yang terkandung dalam tanaman biwa terbukti secara signifikan mampu menurunkan kadar spesies oksigen reaktif (ROS) pada mencit model penyakit ginjal kronis. Ekstrak biwa juga mampu menurunkan kadar peroksida lipid dalam plasma dan mengurangi konsentrasi glutathion pada jaringan ginjal (Hamada *et al.*, 2004). Selain itu, ekstrak biji biwa mampu meningkatkan enzim antioksidan dan menurunkan tingkat peroksidasi lipid pada sel hati tikus dengan steatohepatitis non-alkoholik (Yoshioka *et al.*, 2010). Senyawa bioaktif seperti flavonoid, karetonoid, dan terpenoid yang terkandung dalam tanaman biwa ini memiliki aktivitas biologis dan memberikan efek perlindungan terhadap berbagai gangguan kesehatan (Sagar *et al.*, 2020) dan mampu memperbaiki fungsi hati (Bae *et al.*, 2010).

Berdasarkan masalah tersebut, penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui senyawa bioaktif yang terkandung dalam ekstrak daun biwa sebagai

agen pelindung fungsi ginjal yang berfokus pada kadar serum SGPT dan SGOT dalam darah tikus model kanker payudara yang diinduksi benzo(a)piren.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Struktur dan Perkembangan Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara, Laboratorium Kimia Bahan Alam Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara dan UPT Laboratorium Kesehatan Daerah Provinsi Sumatera Utara. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan lima perlakuan dan enam ulangan. Kontrol yang digunakan yaitu Kontrol positif (induksi benzo(a)piren 50 mg/KgBB), Kontrol negatif (tanpa pemberian perlakuan), perlakuan yang dilakukan adalah dengan pemberian ekstrak metanol daun biwa dengan dosis yang berbeda di mulai dari dosis 200 mg/KgBB, 300 mg/KgBB, dan 400 mg/KgBB.

Pembuatan Ekstrak Biwa

Daun biwa segar di peroleh dari pekarangan warga di desa Bunuraya, Kecamatan Tigapanah, Kabupaten Karo, Sumatera Utara. Setelah proses pengumpulan, daun kemudian dikeringanginkan sampai mencapai kadar air yang sesuai dengan standar umum simplisia. Simplisia kering kemudian digiling hingga menjadi serbuk halus dan diayak untuk memperoleh serbuk kering. Serbuk daun biwa kemudian diekstraksi menggunakan metode meserasi dengan pelarut methanol. Ekstrak cair yang dihasilkan kemudian diuapkan hingga pekat dengan alat rotary evaporator.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini merupakan tikus betina (*Rattus norvegicus*) yang sehat dan fertil berumur 8-11 minggu dengan berat 200-250 gram sebanyak 30 ekor, belum pernah digunakan sebagai hewan uji yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Herbal Medan, Sumatera Utara. Hewan uji diadaptasikan terlebih dahulu selama 2 minggu dengan melakukan pemberian pakan dan air minum. Hewan uji pada kelompok positif dan kelompok perlakuan masing-masing akan disuntikkan benzo(a)piren dengan single dose 50 mg/Kg berat badan. Hewan uji kemudian akan dipelihara selama 4 bulan kemudian diamati pertumbuhan kanker. Setelah 4 bulan hewan uji terpapar benzo(a)piren di dalam tubuh, selanjutnya hewan uji akan diberikan ekstrak metanol daun biwa secara oral sesuai dosis yang telah ditentukan yaitu sebesar 200, 300, dan 400 mg/KgBB selama 30 hari. Pada hari ke 31, semua hewan uji akan dibunuh dengan metode cervical dislocation dan dilakukan pengambilan sampel darah dari jantung. Sampel darah segera dibawa ke UPT Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Utara untuk dilakukan uji kadar SGPT dan SGOT dengan metode IFCC.

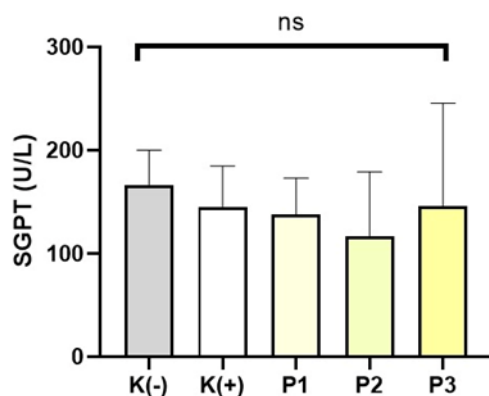
Analisis Data

Data hasil pengujian dianalisis menggunakan Analysis of Variance (ANOVA) untuk mengetahui perbedaan rerata diantara lima kelompok perlakuan yaitu K-,

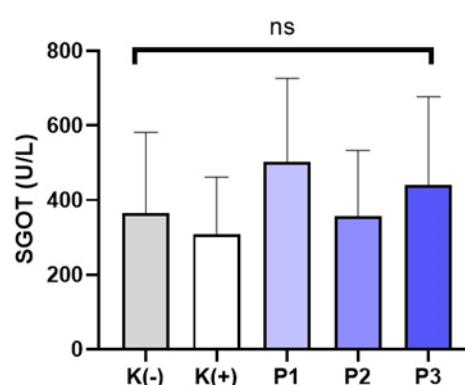
K+, P1, P2, dan P3 dengan taraf kepercayaan 95%. Untuk melihat perbedaan selanjutnya maka akan dilakukan uji lanjut Tukey's HSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian analisis fungsi hati yang dilihat berdasarkan kadar SGPT dan SGOT serum darah tikus model kanker setelah pemberian ekstrak metanol daun biwa dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Grafik nilai rerata SGPT



Gambar 2. Grafik nilai rerata SGOT

Nilai rata-rata kadar SGPT pada setiap perlakuan (K-, K+, P1, P2 dan P3) tidak berbeda signifikan. Nilai rata-rata kadar SGPT yang terdapat pada setiap perlakuan yakni K(-) sebesar 166,6 U/L, K(+) sebesar 144,8 U/L, P1 (138,1 U/L), P2 (116,9 U/L) dan P3 sebesar 146 U/L. Sementara untuk nilai rata-rata kadar SGOT, pada grafik terlihat nilai SGOT memiliki perbedaan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan. Masing-masing kadar SGOT yakni pada K(-) sebesar 364 U/L, K(+) sebesar 308,3 U/L, P1 (502,7 U/L), P2 (357,4 U/L) dan P3 sebesar 441,8 U/L. Nilai rata-rata SGPT memperlihatkan bahwa terdapat penurunan kadar nilai SGPT antara perlakuan. Namun penurunan nilai ini signifikan secara statistik, demikian juga dengan SGOT. Nilai rata-rata cenderung mengalami kenaikan namun hasil uji statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan nyata antar perlakuan. Hal ini menunjukkan tidak adanya pengaruh pemberian ekstrak methanol daun biwa terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus model kanker. Bisa dikatakan bahwa kadar SGPT dan SGOT pada tikus model kanker setelah pemberian ekstrak methanol daun biwa masih berada dalam range yang normal.

Keadaan kadar SGPT dan SGOT yang ditemukan normal pada penelitian kemungkinan disebabkan oleh belum terganggunya fungsi hati pada tikus model kanker setelah pemberian ekstrak methanol biwa selama 14 hari. Disinyalir juga kanker yang terdapat pada tikus, belum merusak fungsi hati. Selain itu juga, terdapat kemungkinan bahwa ekstrak biwa memiliki potensi sebagai hepatoprotektor, yang dapat melindungi fungsi hati. Merujuk pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Fransisca (2020), dimana pemberian nanoherbal daun biwa pada dosis 250 mg/kgBB berpotensi memberikan efek sebagai agen hepatoprotektif pada tikus model diabetes (Francisca, 2020).

Penelitian Hasibuan *et al.* (2020) mengungkapkan bahwa ekstrak methanol daun biwa mengandung alkaloid dan flavonoid yang memiliki tingkat antioksidan

termasuk kategori tinggi. Tingginya antioksidan ini diduga mampu melindungi fungsi hati dari kerusakan yang kemungkinan ditimbulkan oleh kanker (Hasibuan *et al.*, 2020). Hal ini diperkuat juga penelitian Syahfitri *et al.* (2020) yang menyatakan bahwa ekstrak methanol daun biwa memiliki kemampuan dalam mengurangi ukuran kanker payudara pada tikus. Aktivitas antioksidan yang terkandung dalam ekstrak methanol biwa diduga dapat menangkap radikal bebas yang secara langsung berkontribusi berperan dalam meningkatkan fungsi hati (Nishioka *et al.*, 2002). Pemberian senyawa aktif seperti flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak methanol biwa secara rutin dapat melindungi sel-sel dari kerusakan (Yao *et al.*, 2023). Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat dikatakan bahwa fungsi hati pada tikus model kanker payudara yang diinduksi Benzo(a)piren tetap berada dalam kondisi normal, ditunjukkan oleh kadar SGOT dan SGPT dalam serum darah tetap berada di level normal. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak methanol daun biwa mampu menjaga fungsi hati pada tikus model kanker payudara.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa paparan benzo(α)piren yang diinduksi pada tikus model kanker payudara tidak menimbulkan gangguan pada fungsi hati yang signifikan. Hal ini dibuktikan oleh kadar SGPT dan SGOT yang masih berada dalam kisaran normal. Pemberian ekstrak methanol daun biwa tidak menyebabkan perbedaan signifikan pada kadar SGPT dan SGOT antara kelompok kontrol dan perlakuan. Namun, ekstrak methanol daun biwa ini diketahui mengandung senyawa aktif seperti flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Kandungan ini diperkirakan berperan dalam menjaga sel hati dari kerusakan akibat stres oksidatif dan inflamasi yang ditimbulkan oleh induksi benzo(α)piren .

DAFTAR PUSTAKA

- Allameh, A., Niayesh-Mehr, R., Aliarab, A., Sebastiani, G., & Pantopoulos, K. (2023). Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants*, 12(9), 1–23. <https://doi.org/10.3390/antiox12091653>
- Bae, D., You, Y., Yoon, H.-G., Kim, K., Lee, Y.-H., Kim, Y., Baek, H., Kim, S., Lee, J., & Jun, W. (2010). Protective effects of loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves against ethanol-induced toxicity in HepG2 cells transfected with CYP2E1. *Food Science and Biotechnology*, 19(4), 1093–1096. <https://doi.org/10.1007/s10068-010-0154-3>
- Bukowska, B., Mokra, K., & Michałowicz, J. (2022). Benzo[a]pyrene—Environmental Occurrence, Human Exposure, and Mechanisms of Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/ijms23116348>
- Chen, S., Wang, L., Lunn, R. M., Tsai, W., Lee, P., Lee, C., Ahsan, H., Zhang, Y., Chen, C., & Santella, R. M. (2002). Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in liver tissues of hepatocellular carcinoma patients and controls. *International Journal of Cancer*, 99(1), 14–21.
- Cichoz-Lach, H., & Michalak, A. (2014). Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8082–8091. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>

- Francisca, H. (2020). Uji Efektivitas Nano Herbal Daun Biwa (*Eriobotrya Japonica* (Thunb) Lindl.) Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Mellitus [universitas Sumatera Utara]. <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/30388>
- Fu, C., Li, Y., Xi, H., Niu, Z., Chen, N., Wang, R., Yan, Y., Gan, X., Wang, M., Zhang, W., Zhang, Y., & Lv, P. (2022). Benzo(α)piren and cardiovascular diseases: An overview of pre-clinical studies focused on the underlying molecular mechanism. *Frontiers in Nutrition*, 9(1). <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.978475>
- Gajender, Mazumder, A., Sharma, A., & Azad, M. A. K. (2023). A Comprehensive Review of the Pharmacological Importance of Dietary Flavonoids as Hepatoprotective Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/4139117>
- Hamada, A., Yoshioka, S., Takuma, D., Yokota, J., Cui, T., Kusunose, M., Miyamura, M., Kyotani, S., & Nishioka, Y. (2004). The effect of *Eriobotrya Japonica* seed extract on oxidative stress in adriamycin-induced nephropathy in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 27(12), 1961–1964. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.1961>
- Hasibuan, F. E., Syahfitri, W., Ilyas, S., & Hutahaean, S. (2020). Phytochemical screening, antioxidant activity and thin-layer chromatography test of methanol extract and simplicia leaves of loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl). *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 725(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/725/1/012069>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2014). Chemical Agents and Related Occupations. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 100F, 423–428.
- Kim, M., Jee, S. C., & Sung, J. S. (2024). Hepatoprotective Effects of Flavonoids against Benzo[a]Pyrene-Induced Oxidative Liver Damage along Its Metabolic Pathways. *Antioxidants*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/antiox13020180>
- Marianne, M., Septiani, R., & Yuliana, Y. (2018). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Biwa (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.) Terhadap DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). *Talanta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(3), 086–089. <https://doi.org/10.32734/tm.v1i3.267>
- Nishioka, Y., Yoshioka, S., Kusunose, M., Cui, T., Hamada, A., Ono, M., Miyamura, M., & Kyotani, S. (2002). Effects of extract derived from *Eriobotrya japonica* on liver function improvement in rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25(8), 1053–1057. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.1053>
- Sagar, N. A., Pareek, S., Bhardwaj, R., & Vyas, N. (2020). Bioactive Compounds of Loquat (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) L.). *Reference Series in Phytochemistry*, December, 123–143. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30182-8_10
- Syahfitri, W., Elizabth, F., Ilyas, S., & Hutahaen, S. (2020). Effect of loquat leaves methanol extract on morphology of benzo(α)piren induced rats. *International Journal of Scientific and Technology Research*, 9(3), 1174–1177.

- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A. H., & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, 25(22). <https://doi.org/10.3390/molecules25225243>
- Yao, Z., Cheng, F., Ming, T., Sun, C., Ran, Q., Zhang, C., Shen, C., Zhang, R., & Peng, C. (2023). *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl leaves: Reviewing their specialized metabolites and pharmacology. *Biochemical Systematics and Ecology*, 110, 104707. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bse.2023.104707>
- Yoshioka, S., Hamada, A., Jobu, K., Yokota, J., Onogawa, M., Kyotani, S., Miyamura, M., Saibara, T., Onishi, S., & Nishioka, Y. (2010). Effects of *Eriobotrya japonica* seed extract on oxidative stress in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(2), 241–246. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.02.0012>
- Zhu, X., Wang, L., Zhao, T., & Jiang, Q. (2022). Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Eriobotrya japonica* leaves: A summary. *Journal of Ethnopharmacology*, 298, 115566. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115566>