

## II. LANDASAN TEORI

### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Tanaman Ketul (*Bidens pilosa* L.)

##### a. Deskripsi dan Klasifikasi Tanaman

Tanaman Ketul (*Bidens pilosa* L.) adalah tanaman yang berasal dari Amerika Selatan, lalu menyebar ke seluruh dunia (Bartolome *et al.*, 2013). Tanaman ketul merupakan *annual plant* yang saat ini banyak ditemukan di negara-negara tropis dan subtropis (Lee *et al.*, 2013). Pada beberapa daerah sebutan untuk tanaman ini berbeda. Di Indonesia sendiri khususnya daerah Jawa Tengah, tanaman ini dikenal dengan nama “ketul” atau “ajeran” (Sariningsih dkk., 2016). Tanaman ketul dapat tumbuh dengan cepat dan merupakan tanaman invasif yang kuat karena mudah beradaptasi. Oleh karena itu, tanaman ketul tercatat mudah tumbuh di lahan budidaya (Khanh *et al.*, 2009; Pebriani, 2016). Umumnya tanaman ini merupakan gulma atau tanaman pengganggu (Chiang dkk., 2004). Tanaman ketul dapat tumbuh baik mulai dari daerah dengan ketinggian rendah hingga ketinggian di atas 2000 meter (Pebriani, 2016).

Klasifikasi tanaman ketul (*Bidens pilosa* L.) menurut GBIF (2019), adalah sebagai berikut:

Kingdom : Plantae

Phylum : Tracheophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Asterales

Family : Asteraceae

Genus : *Bidens* L.

Species : *Bidens pilosa* L.

#### **b. Morfologi Tanaman**

Tanaman ketul merupakan tanaman yang tumbuh tegak dengan tinggi 60-90 cm (Bairwa *et al.*, 2011). Ketul memiliki batang yang tegak dan bercabang serta tidak memiliki bulu. Ketika musim panas, cabangnya akan menyebar. Tanaman ini memiliki tata letak daun berseberangan dan termasuk ke dalam daun majemuk dengan tepi daun bergerigi (Bairwa *et al.*, 2011; Department of Agriculture Forestry and Fisheries Republic of South Africa, 2011).

Bunga ketul berukuran kecil dengan diameter 5-15 mm. Terdapat 4 atau 5 petal lebar berwarna putih dan bunga kecil berwarna kuning yang terletak ditengah (Grombone-Guaratini *et al.*, 2004; Department of Agriculture Forestry and Fisheries Republic of South Africa, 2011). Ketul akan berbunga sepanjang tahun terutama di musim panas dan musim gugur. Penyerbukan tanaman ketul dibantu oleh lebah maupun kupu-kupu (Budumajji and Raju, 2018).

Tanaman ketul memiliki buah kering berukuran kecil dan bercabang dan saling mengait. Buah ini berbulu, tidak enak dimakan dan dapat menempel pada pakaian dengan mudah. Tanaman ketul juga memiliki biji yang berukuran kecil dan berwarna hitam (Department of Agriculture Forestry and Fisheries Republic of South Africa, 2011). Gambar morfologi tanaman ketul bisa dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Tanaman Ketul (*Bidens pilosa* L.) (Bartolome *et al.*, 2013)

### c. Kandungan Senyawa Aktif Tanaman Ketul

Saat ini telah diketahui bahwa ekstrak daun ketul mengandung beberapa senyawa aktif seperti flavonoid, fenolat, tritepenoid, fenilpropanoid, alkaloid, saponin, dan fitat (Bartolome *et al.*, 2013; Sariningsih dkk, 2016). Senyawa aktif tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan. Flavonoid sebagai antioksidan dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga menghentikan terjadinya stress oksidatif dan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen (Bartolome *et al.*, 2013; Abdel-Ghany *et al.*, 2016). Antioksidan bersifat sangat mudah dioksidasi,

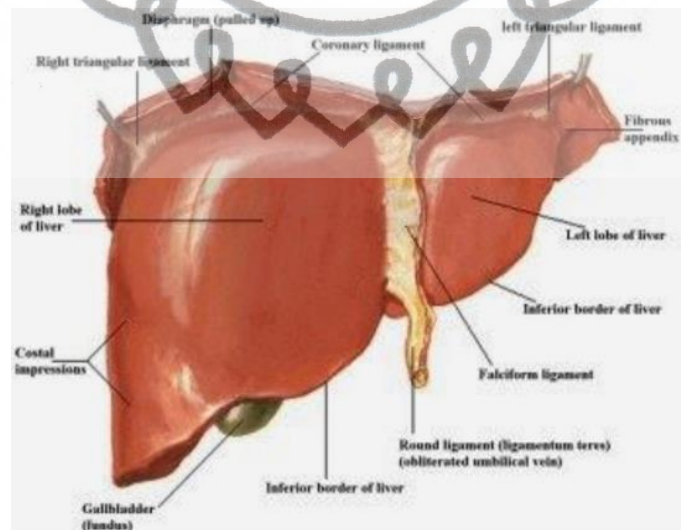
sehingga radikal bebas akan mengoksidasi antioksidan dan melindungi molekul lain dalam sel (Bartolome *et al.*, 2013). Hasil penelitian Chiang *et al.* (2004), menunjukkan ekstrak *Bidens pilosa* L. memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dengan nilai IC50 sebesar 17,8 µg/mL (IC50 < 50 µg/mL).

Tanaman ketul telah banyak dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit. Ketul di Indonesia umumnya dimanfaatkan sebagai seduhan untuk obat mata. Di Amerika Selatan dan Amerika Tengah, ketul banyak digunakan untuk mengobati diabetes, hepatitis, radang tenggorokan, inflamasi atau radang internal dan eksternal, luka pada kulit, dan sakit perut akibat keracunan (Sastroamidjojo and Tjokronegoro, 1997). Di China tanaman ini telah banyak dimanfaatkan sejak dulu untuk beberapa pengobatan seperti diabetes, peradangan, disentri, *diuretic*, faringitis, dan lain-lain (Arthur *et al.*, 2012)

Pemanfaatan tanaman ketul sebagai obat berhubungan dengan aktivitas biologi yang terkandung di dalamnya. Beberapa aktivitas dalam tanaman ketul yaitu antidiabetik, antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, antimalaria, antikanker, dan hepatoprotektif (Chiang *et al.* 2004; Silva *et al.* 2011; Bartolome *et al.* 2013). Menurut Pegoraro *et al.*, (2018), tanaman ketul memiliki aktivitas hepatoprotektif yaitu ditandai dengan berkurangnya kerusakan pada gambaran histologis hepar akibat paparan karbon tetraklorid (CCl<sub>4</sub>).

## 2. Hepar

Hepar merupakan organ dalam tubuh dan merupakan kelenjar terbesar di tubuh. Hepar berwarna merah kecokelatan dengan konsistensi lunak. Hepar terletak di rongga perut sebelah kanan (Wibowo, 2007). Hepar mempunyai fungsi kelenjar ganda yaitu eksokrin dan endokrin. Sebagai kelenjar eksokrin hepar memproduksi empedu yang disintesis oleh hepatosit, sedangkan sebagai produk endokrin yaitu glukosa dan protein utama darah seperti albumin, fibrinogen dan protein pembekuan (Klein and Enders, 2015). Secara anatomi, hepar dibagi menjadi dua lobus yaitu lobus dekstra dan lobus sinistra. Lobus dekstra memiliki dua lobus kecil tambahan yaitu lobus kaudatus dan lobus kuadratus, sehingga lobus dekstra pada hepar memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan lobus sinistra (Sultana, 2011). Anatomi hepar dapat dilihat pada Gambar 2.

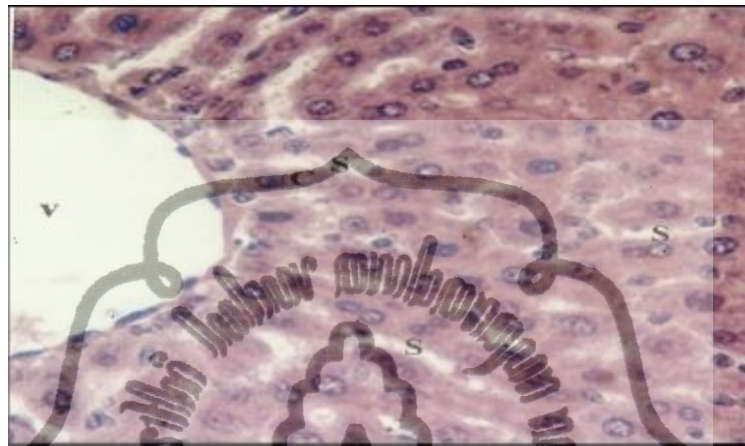


Gambar 2. Anatomi Hepar (Kuntoadi dan Intan, 2019).

Struktur histologis hepar terdiri dari lobus yang terdiri dari lobulus-lobulus hepar yang merupakan unit fungsional dan struktural. Lobulus terdiri dari hepatosit atau hepatosit yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Pada hepatosit



terdapat kapiler-kapiler yang disebut sinusoid dan terdapat sel Kupffer yang berfungsi sebagai monosit-makrofag dan berada di batas sinusoid (Price dan Wilson, 2006). Histologis hepar dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Histologis Hepar. Vena Sentralis (V), Sinusoid (S), Hepatosit (C) (Mescher, 2013)

#### a. Lobulus hepar

Lobulus hepar merupakan unit fisiologis dan struktural hepar. Lobulus berbentuk heksagonal dengan diameter 1-2 mm. Pusat lobulus adalah vena sentralis dan pada sudut-sudut luar lobuli terdapat kanalis porta (Leeson *et al.*, 1985).

#### b. Hepatosit atau Sel Hepar

Hepatosit atau sel hepar tersusun secara radier. Hepatosit berbentuk polygonal dengan sitoplasma bergranuler dan memiliki membran sel yang jelas. Inti hepatosit berbentuk bulat atau lonjong dengan ukuran yang bervariasi. Setiap hepatosit memiliki inti satu atau dua (Leeson *et al.*, 1985; Cormack, 2001).

#### c. Sinusoid hepar

Sinusoid adalah pembuluh yang melebar tidak teratur yang terdiri dari satu lapisan sel endotel. Sinusoid hepar berada di antara sel parenkim dan dibatasi oleh endothelium. Sinusoid hepar mempunyai endothelium yang diskontinyu, sehingga

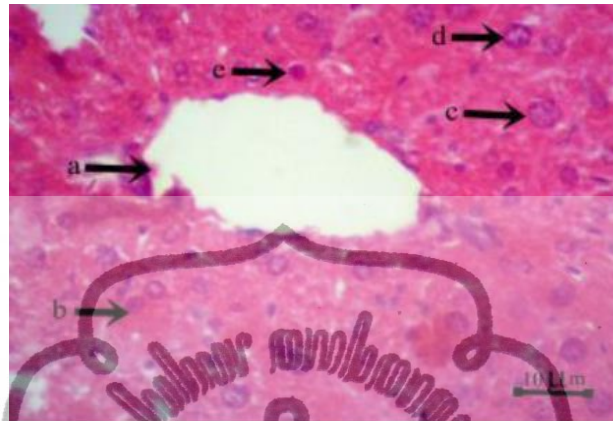
memungkinkan pengaliran makromolekul dengan mudah dari lumen ke hepatosit (Gartner, 2017).

#### **d. Kerusakan Hepatosit**

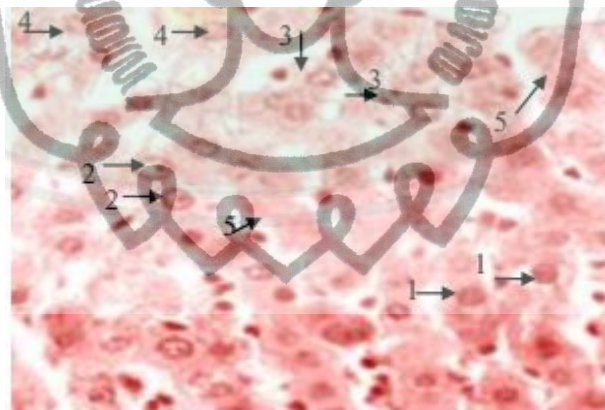
Hepar yang terpapar zat toksik dapat mengalami perubahan pada histologisnya. Perubahan yang terjadi tergantung pada senyawa toksik yang masuk kedalam tubuh. Terdapat dua jenis kerusakan seluler hepatosit akibat zat toksik yaitu yang bersifat *reversible* dan *irreversible*. Kerusakan yang bersifat *reversible* antara lain degenerasi. Degenerasi merupakan tanda awal adanya kerusakan hepar bersifat sementara dan dapat pulih jika paparan toksik dihentikan. Terdapat beberapa jenis degenerasi di antaranya yaitu degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik. Degenerasi parenkimatososa yaitu hepatosit tidak mampu mengeliminasi air sehingga menumpuk dalam sel dan terjadi pembengkakan sel. Degenerasi parenkimatososa ditandai dengan sel membengkak dan sitoplasma tampak bergranula. Degenerasi hidropik yaitu sel menerima cairan lebih banyak sehingga terlihat vakuola yang jernih dan sitoplasma mengalami vasodilatasi (Harada *et al.*, 1999).

Kerusakan yang bersifat *irreversible* yaitu nekrosis. Nekrosis disebut juga kematian sel. Nekrosis hepatosit yaitu kematian hepatosit di antara sel yang masih hidup. Terdapat 3 bentuk nekrosis yang dapat terjadi pada hepatosit yaitu piknotik, karioreksis dan kariolisis. Piknotik ditandai dengan inti mengecil berwarna gelap dengan sitoplasma kemerahan. Karioreksis ditandai dengan sel mengecil, bentuk

ireguler, fragmentasi inti sel. Kariolisis ditandai dengan inti sel yang hilang (Rarangsari, 2015; Surasa dkk., 2014).



Gambar 4. Histopatologi Hepar. a: vena sentralis, ; b: hepatosit normal, ; c: degenerasi parenkimatosa, ; d: degenerasi hidropik, ; e. nekrosis (Maulida dkk., 2013).



Gambar 5. Nekrosis Hepatosit. 1: sel hepatosit normal, ; 2: hepatosit piknotik, ; 3: hepatosit karioreksis, ; 4: hepatosit kariolisis (Rarangsari, 2015).

### 3. Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

Hepar mengandung berbagai enzim penting, beberapa di antaranya dapat digunakan untuk diagnosis kerusakan hepar. Beberapa aktivitas enzim dapat diukur untuk menunjukkan adanya gangguan pada hepatosit. Salah satunya adalah enzim golongan transaminase (Bastiansyah, 2008).



Menurut Christen and Metzler (1985), transaminase adalah golongan enzim yang bekerja sebagai biokatalisator pada proses pemindahan gugus amino antara satu asam alfa amino dengan asam alfa keto. Serum transaminase merupakan indikator yang peka terhadap kerusakan hepatosit (Bastiansyah, 2008; Puspita, 2015). Terdapat dua macam enzim transaminase yang sering digunakan sebagai indikator kerusakan hepatosit yaitu ALT (*Alanine aminotransferase*) atau SGPT (*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*) dan AST (*Aspartate Aminotransferase*) atau SGOT (*Serum Glutamic Oxaloasetic transaminas*) (Widarti dan Nurqaidah, 2019).

*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) adalah enzim yang berperan dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis. Kerusakan pada hepatosit akan menyebabkan pembengkakan inti dan sitoplasma sehingga isi sel keluar ke jaringan ekstraseluler (Peanasari dkk., 2015). Hal ini menyebabkan enzim SGPT bebas keluar sel dan masuk ke dalam pembuluh darah, sehingga pada keadaan ini kadarnya akan meningkat (Puspita, 2015; Widarti dan Nurqaidah, 2019). *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* dinilai merupakan indikator yang lebih baik untuk mendeteksi kerusakan pada hepatosit dibandingkan SGOT. Pada saat hepatosit rusak maka SGPT akan meningkat terlebih dahulu dan peningkatannya lebih cepat dibandingkan enzim-enzim yang lain seperti SGOT (Hayong dkk., 2019). Menurut Adam *et al.* (1987), kadar normal enzim SGPT pada tikus yaitu 8-30 U/L.

#### 4. Formalin

##### a. Definisi formalin

Formalin adalah larutan yang tidak berwarna dan memiliki aroma yang menusuk. Dalam formalin mengandung sekitar 37% formaldehid dalam air (Berry, 2009). Formalin tergolong sebagai zat disinfektan kuat, oleh karena itu formalin sering digunakan untuk membasmi bakteri dan cendawan. Selain itu formalin juga digunakan secara luas di industri, kosmetik, dan medis (Cahyadi, 2006). Di bidang pertanian, formalin digunakan untuk bahan pembuatan pupuk urea. Pada bidang kecantikan atau kosmetik, formalin untuk pengeras kuku. Pada bidang medis, formalin sering digunakan untuk pengawet mayat.

Formalin dengan rumus kimia  $\text{HCOH}$  memiliki berat molekul 30,03 dan berat jenis 1,08. Formalin memiliki molekul yang kecil sehingga formalin mudah untuk diabsorpsi dan didistribusi dalam sel tubuh. Formalin memiliki gugus karbonil yang sangat aktif yang dapat bereaksi dengan gugus  $-\text{NH}_2$  dari protein didalam tubuh membentuk senyawa yang mengendap (Kim *et al.*, 2011).

##### b. Toksisitas Formalin

Formalin dapat masuk ke tubuh melalui 4 rute paparan yaitu inhalasi, ingesti, kulit dan mata. Formalin yang masuk kedalam tubuh melewati jalur inhalasi dan ingesti akan dimetabolisme lebih cepat dibandingkan dengan jalur kulit dan mata (Berry, 2009). Formalin yang masuk ke dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi asam format di hepar. Asam format apabila menumpuk dapat mengaktifkan enzim penghasil radikal bebas sehingga akan terjadi peningkatan produksi ROS. *Reactive Oxygen Species* akan bereaksi dengan asam lemak tak jenuh pada membran sel

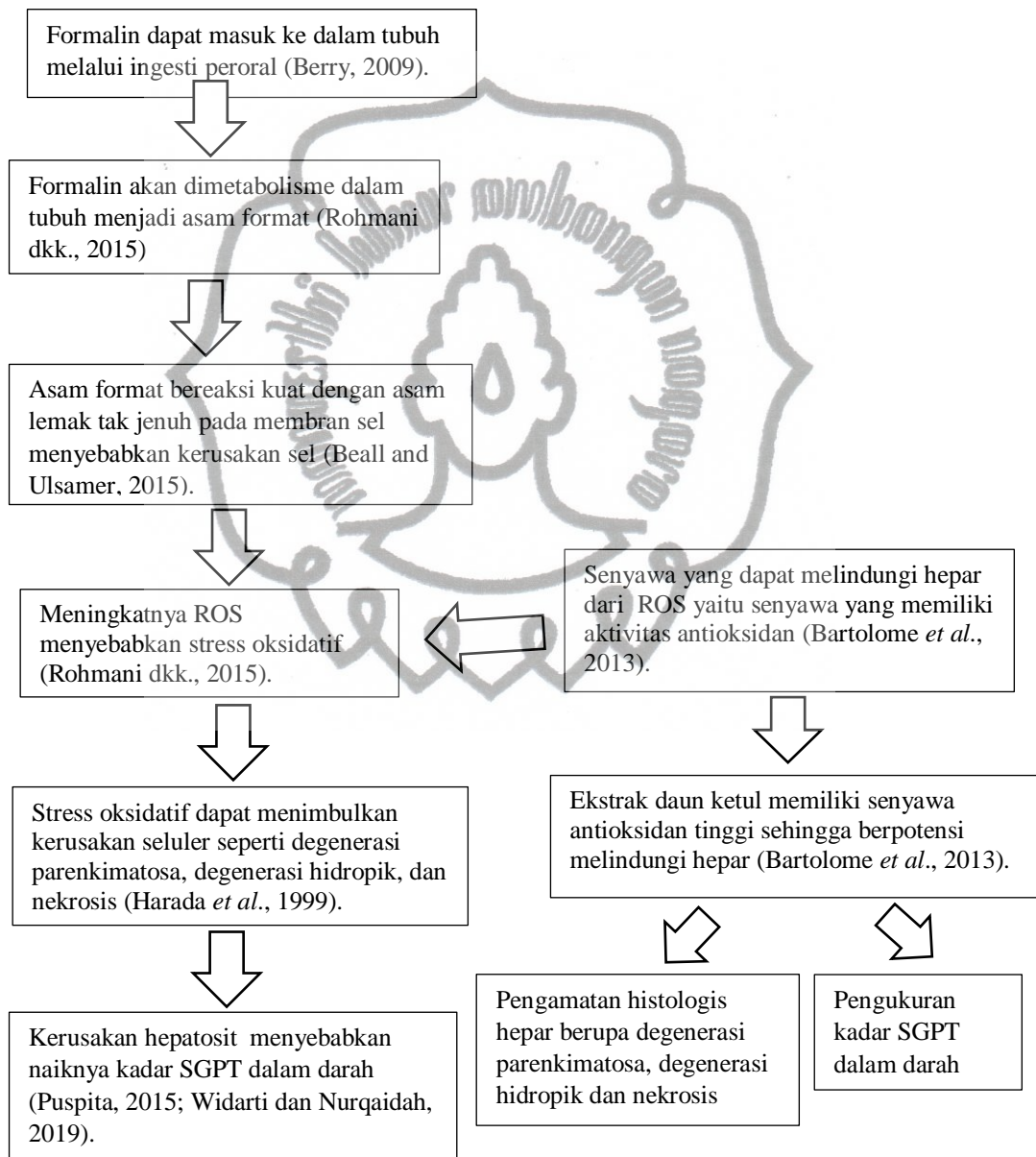
sehingga menyebabkan pembentukan lipid peroksida yang menyebabkan sel mengalami degenerasi hingga nekrosis (Beall and Ulsamer, 2015). Pembentukan radikal bebas apabila dibiarkan terus menerus dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan endogen yang disebut stress oksidatif. Stress oksidatif dapat menyebabkan kerusakan pada fosfolipid membran sel sehingga permeabilitas membran sel menjadi rusak (Rohmani dkk., 2015). Asam format yang menumpuk pada hepar dapat menghambat langsung kerja enzim sitokrom oksidase, sehingga menyebabkan proses sintesis ATP terhambat dan menyebabkan sel mengalami kerusakan pada sitoskeleton dan membran sel nya. Apabila hal ini terjadi, maka sel akan mengalami degenerasi hingga nekrosis (Public Health England, 2017).

## **B. Kerangka Pemikiran**

Formalin dapat masuk kedalam tubuh salah satunya melalui ingesti peroral. Derivat formalin yaitu asam format apabila menumpuk dapat mengaktifkan enzim penghasil radikal bebas sehingga akan terjadi peningkatan produksi ROS. Produksi *Reactive Oxygen Species* yang berlebihan dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara antioksidan endogen dengan radikal bebas yang disebut stress oksidatif. Stress oksidatif dapat menimbulkan kerusakan seluler seperti degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Kerusakan membran sel menyebabkan keluarnya kadar SGPT dalam darah, sehingga kadar SGPT akan naik. Salah satu senyawa yang dapat melindungi hepar dari toksisitas formalin adalah senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan seperti flavonoid. Ekstrak daun ketul memiliki senyawa aktif flavonoid yang mampu menangkal radikal bebas dan

mempercepat perbaikan sel akibat radikal bebas. Pemberian ekstrak daun ketul mampu mempengaruhi kadar SGPT dan histologis hepar.

Kerangka pemikiran disajikan dalam bentuk diagram alir seperti pada Gambar 6 berikut:



Gambar 6. Diagram alir kerangka pemikiran

### C. Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka dan kerangka pemikiran di atas dapat dikemukakan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak daun ketul (*Bidens pilosa* L.) dapat memperbaiki kerusakan histologis hepar tikus putih akibat paparan formalin.
2. Pemberian ekstrak daun ketul (*Bidens pilosa* L.) dapat menurunkan kadar SGPT tikus putih akibat paparan formalin





