

## **PENGARUH EKSTRAK DAUN SUKUN (*ARTOCARPUS ALTILIS*) DAN MADU TERHADAP DERAJAT FIBROSIS HEPAR PADA TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI DISETILNITROSAMIN**

Amalia Permata Bahar<sup>1</sup>, Ika Pawitra Miranti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar belakang:** Dietilnitrosamin (DEN) merupakan senyawa nitrosamin yang merupakan salah satu karsinogen yang paling banyak dijumpai pada bahan pengawet makanan yang dapat menyebabkan terganggunya fungsi hepar dan menimbulkan kerusakan salah satunya yaitu peningkatan derajat fibrosis. Daun sukun dan madu mengandung senyawa antioksidan flavonoid yang efektif menghambat mediator inflamasi, dan mengurangi efek buruk DEN terhadap hepar

**Tujuan:** Mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak daun sukun ditambah madu terhadap gambaran derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan yang diinduksi DEN.

**Metode:** Penelitian *true experimental* dengan metode “*post test only control group design*” menggunakan 24 tikus wistar jantan yang terbagi menjadi 4 kelompok, yaitu K- tidak diberi intervensi apapun, K+ diinduksi DEN 50 mg/kgBB satu minggu sekali, P1 DEN 50 mg/kgBB satu minggu sekali kemudian diberi ekstrak daun sukun 200 mg/kgBB, P2 diberi DEN 50 mg/kgBB satu minggu sekali kemudian diberi ekstrak daun sukun 200 mg/kgBB ditambah madu 2 g/kgBB. Perlakuan selama 56 hari, lalu tikus diterminasi dan dilakukan pengamatan mikroskopis dengan kriteria *Laennec scoring system*.

**Hasil:** Kelompok K- tidak menunjukkan kerusakan pada hepar. K+ menunjukkan fibrosis minimal, ringan, dan sedang. Perbedaan yang signifikan terdapat pada kelompok K- dengan kelompok K+ ( $p=0,005$ ). Terdapat perbedaan signifikan antara kelompok K dengan kelompok P1 ( $p=0,005$ ) dan antara kelompok K dengan kelompok P2 ( $p=0,05$ ). Perbedaan yang tidak signifikan terdapat antara kelompok K1 dengan kelompok P1 ( $p=0,058$ ), kelompok K1 dengan kelompok P2 ( $p=0,178$ ), dan kelompok P1 dengan kelompok P2 ( $p=0,729$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ekstrak daun sukun 200mg/kgBB ditambah madu 2g/kgBB memberikan perbaikan berupa penurunan derajat fibrosis hepar tikus wistar jantan yang diinduksi DEN.

**Kata Kunci:** DEN, ekstrak daun sukun, madu, derajat fibrosis hepar

### **ABSTRACT**

#### **THE EFFECT OF BREADFRUIT LEAF EXTRACT (*ARTOCARPUS ALTILIS*) AND HONEY ON DIETHYLNITROSAMIN-INDUCED MALE WISTARS' DEGREE OF LIVER FIBROSIS**

**Background:** Diethylnitrosamine (DEN) is a nitrosamine compound that belongs to one of carcinogens commonly found in preservatives, of which can cause disruption of liver function and even worse, can cause ascension of fibrosis degree. Breadfruit leaf and honey contain antioxidant compound, flavonoid, which effectively inhibits inflammatory mediators, and reduce the adverse effects of DEN within liver.

**Aim:** To know the effect of the administration of breadfruit leaf extract plus honey on the degree spectrum of liver fibrosis inside DEN-induced male wistars.

**Method:** True experimental study with post-test only control group design by using 24 male wistar mice which had been divided into 4 groups; K- which was not given any intervention, K+ was induced with 50 mg/kgBB DEN once a week, P1 was induced 50 mg/kgBB DEN once a week and then given 200 mg/kgBB breadfruit leaf extract, and P2 was given 50 mg/kgBB DEN once a week and then given 200 mg/kgBB breadfruit leaf extract plus 2 g/kgBB honey. The treatment went on for 56 days, then those mice were terminated which was subsequently followed with microscopic observation under Laennec scoring system criteria.

**Result:** Group K- showed no damage to the liver, K+ exhibited that damage had occurred to liver structure. Significant discrepancies were found in group K- and group K+ ( $p=0.005$ ). There were also significant discrepancies between group K- and group P1 ( $p=0.005$ ), as well as between group K- and group P2 ( $p=0.05$ ). However, insignificant discrepancies had also occurred between group K+ and group P1 ( $p=0.058$ ), group K+ and group P2 ( $p=0.178$ ), and lastly group P1 and P2 ( $p=0.729$ ).

**Conclusion:** By administering 200 mg/kgBB breadfruit leaf extract plus 2 g/kgBB honey, improvement occurred in the form of degree reduction to the DEN-induced male wistar's liver fibrosis.

**Keywords:** DEN, breadfruit leaf extract, honey, degree of liver fibrosis.

## PENDAHULUAN

Dietilnitrosamin (DEN) merupakan senyawa nitrosamin yang merupakan salah satu karsinogen yang paling banyak terjadi dan sering dijumpai di lingkungan sekitar.<sup>1</sup> Nitrosamin adalah senyawa kimia yang dihasilkan dari reaksi nitrit dengan amin sekunder yang hasilnya bersifat karsinogenik.<sup>2</sup> Salah satu bahan pengawet berbahaya yang masih banyak digunakan masyarakat adalah senyawa nitrit yang selanjutnya dapat bereaksi dengan amina sekunder di dalam lingkungan dan tubuh manusia membentuk senyawa nitrosamin yang karsinogenik.<sup>2</sup> Senyawa DEN merupakan golongan senyawa nitrosamin yang memberikan dampak negatif bagi tubuh. Senyawa-senyawa ini banyak dijumpai pada bahan pengawet makanan

(daging, sosis, kornet dan ikan asin) Sebagian besar makanan yang dikonsumsi telah mengalami pengolahan terlebih dahulu untuk menjadi berbagai bentuk dan jenis makanan.

Dalam kehidupan modern seperti saat ini banyak dijumpai pemakaian bahan pengawet secara luas. Berdasarkan data dan fakta yang terkait konsumsi daging olahan, konsumsi daging orang Indonesia berkisar 2-3 kg/tahun, namun masih dalam batas aman karena batas wajar konsumsi daging adalah 25 kg/tahun. Nitrosamin dalam daging olahan mempunyai efek kronis yang dapat menyebabkan kanker. *World Health Organization* (WHO) memberikan pernyataan bahwa memakan makanan olahan dapat menyebabkan kanker dari bahan tambahan yang

digunakan sebagai pengawet. Laporan tersebut diikuti dengan pernyataan bahwa konsumsi makanan olahan menyumbang risiko kanker sebesar 18%.<sup>3</sup>

Pada penelitian-penelitian sebelumnya, telah dilakukan pemberian DEN 200mg/kgBB selama 42 hari menunjukkan berat hepar relatif meningkat secara signifikan dan terdapat perubahan mikroskopis hepar.<sup>4</sup> Pemberian DEN pada tikus selama 16 minggu sebanyak 50mg/kgBB menunjukkan adanya fibrosis, kerusakan DNA, penuaan seluler progresif, namun proliferasi sel masih tinggi.<sup>5</sup> Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa DEN dapat mengganggu fungsi hepar dan bahkan menimbulkan kerusakan. Antioksidan alami yang ada pada hepar tidak akan mampu melawan oksidan saat fungsi hepar terganggu sehingga hepar membutuhkan antioksidan eksogen. Salah satu antioksidan eksogen ini adalah terkandung di dalam daun sukun dan madu.<sup>6,7</sup> Daun sukun dilaporkan memiliki banyak kegunaan karena kandungan senyawa-senyawa berkhasiat dalam tanaman tersebut seperti saponin, polifenol, tanin, asam hidrosianat, asetilkolin, riboflavin dan flavonoid.<sup>6</sup> Daun sukun banyak dimanfaatkan untuk mengobati penyakit hati, hepatitis, sakit gigi, pembesaran limpa, jantung, ginjal,

dan infeksi kulit.<sup>8</sup> Daun sukun juga dapat menetralkan racun yang ada dalam makanan.<sup>9</sup> Madu sendiri memiliki banyak peranan antara lain sebagai sumber nutrisi yang bernilai tinggi, mereduksi inflamasi dan udem, regenerasi jaringan, membantu proses koagulasi, menstabilkan tekanan darah, meningkatkan imunitas, menguatkan kerja hepar dan jantung dan dapat menurunkan kadar kolesterol yang berbahaya, serta sebagai antioksidan.<sup>10</sup> Madu diketahui memiliki kandungan asam organik, mineral, vitamin, serta kaya akan zat-zat aktif yang berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi hepar dari kerusakan.<sup>10</sup> Madu dapat mencegah kerusakan sel hepar akibat paparan parasetamol, asap kendaraan bermotor, natrium siklamat, natrium diklofenak sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian mengenai efek protektif madu terhadap hepar yang diinduksi parasetamol terjadi penurunan degenerasi lemak yang signifikan.<sup>11</sup>

Ekstrak daun sukun dan madu dapat menjadi solusi permasalahan dalam mengantisipasi adanya efek negatif dari DEN khususnya terhadap hepar berdasarkan potensi yang telah dibuktikan dari penelitian-penelitian sebelumnya.

## METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *true experiment dengan metode Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei hingga Agustus 2017 di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Pembuatan ekstrak dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas Diponegoro. Pembuatan dan Pengecatan prepat dilakukan di Laboratorium Sentral Patologi Anatomi RS St. Elisabeth, Semarang.

Jumlah sampel yang digunakan yaitu 24 ekor tikus Wistar jantan yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu tikus wistar jantan usia 2-3 bulan, berat 160-200 gram, tidak terdapat kelainan anatomis, tikus dalam keadaan sehat dan aktif bergerak, serta tikus tidak mati selama penelitian berlangsung.

Ekstrak daun sukun dilarutkan dalam 50 ml methanol 80% dalam 24 jam dengan metode maserasi multi tahap. Hasil berupa ekstrak serbuk kering diencerkan dengan akuades sebelum digunakan. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari kemudian dibagi menjadi 4 kelompok secara *simple random sampling*. Kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberi pakan dan minum standar, kelompok kontrol positif (K+)

diberi pakan dan minum standar, serta diinjeksi dietilnitrosamin 50 mg/kgBB satu kali seminggu secara intraperitoneal, kelompok (P1) diberi pakan dan minum standar kemudian diberi ekstrak daun dengan dosis 200 mg/kgBB peroral menggunakan sonde kemudian diinduksi DEN dengan dosis 50 mg/kgBB satu kali seminggu secara intraperitoneal. Kelompok P2 diberikan DEN dengan dosis 50 mg/kgBB secara intraperitoneal kemudian diberi perlakuan berupa pemberian ekstrak daun sukun dengan dosis 200 mg/kgBB yang ditambah madu dengan dosis 2 g/kgBB peroral menggunakan sonde. Penelitian dilakukan selama 56 hari. Pada minggu ke 9 semua tikus wistar jantan didekapitasi, kemudian dipilih hanya 5 ekor tikus saja per kelompoknya secara acak dan diambil organ heparnya untuk dibuat sediaan prepat histopatologis dan dilakukan pengamatan secara penghitungan jumlah sel ginjal yang mengalami perubahan histopatologis dengan menggunakan mikroskop binokuler pada perbesaran 400x dalam 5 lapangan pandang yang dipilih secara acak. Pengamatan gambaran mikroskopis hepar dilakukan dengan menilai derajat fibrosis pada hepar.

Data yang telah terkumpul diolah melalui proses editing, coding, entrying,

dan cleaning data, data perlakuan dari masing-masing kelompok akan dideskripsikan dalam bentuk proporsi. Analisis deskriptif hasil penelitian berupa proporsi untuk masing-masing kelompok. Uji hipotesis yang digunakan adalah uji *Kruskall-wallis* karena kelompok-kelompok pengukuran dalam penelitian ini tidak berpasangan dan berjumlah lebih dari 2 kelompok, serta variabel-variabel dalam penelitian ini berskala kategorikal. Jika hasil uji *Kruskall-wallis* bermakna, maka

akan dilanjutkan uji *Mann-Whitney*. Nilai p dianggap bermakna apabila  $p < 0,05$  dengan 95% interval kepercayaan.

**HASIL PENELITIAN**

Pengambilan data penelitian dilakukan pada bulan Mei 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 24 ekor tikus Wistar jantan. Hasil pengamatan kerusakan hepar dapat dilihat di tabel 1. fibrosis hepar berdasarkan *Laennec Scoring System*

**Tabel 1.** Hasil Pengamatan Kerusakan Hepar

Kelompok	Derajat Fibrosis Hepar							Jumlah
	Tidak ada fibrosis	Fibrosis minimal	Fibrosis ringan	Fibrosis sedang	Sirosis, mild definite or probable	Sirosis sedang	Sirosis berat	
K -	25 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
K +	1 (4%)	9 (36%)	7 (28%)	6 (24%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
P1	12 (48%)	13 (52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
P2	7 (28%)	14 (56%)	4 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)
Σ	45 (45%)	36 (36%)	11 (11%)	6 (6%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	100 (100%)

Berdasarkan tabel 1, dapat dilihat pada kelompok kontrol negatif yang masih dalam keadaan normal tidak ada fibrosis

dengan persentase 100%. Pada kelompok kontrol positif didapatkan tidak ada fibrosis dengan persentase 4%, fibrosis

minimal 36%, fibrosis ringan 28%, fibrosis sedang 24% dan sirosis 8%. Pada kelompok P1 terdapat 48% tidak ada fibrosis dan fibrosis minimal dengan persentase 52%. Pada kelompok P2 terdapat 28% tidak ada fibrosis, fibrosis minimal dengan persentase 56%, dan fibrosis ringan dengan persentase 16%.

Setelah melakukan analisis deskriptif, data akan dilakukan uji hipotesis dengan *Kruskall-Wallis* digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan dalam seluruh kelompok populasi. Dari hasil uji *Kruskall-Wallis* diperoleh nilai  $p=0,01$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan bermakna. Maka selanjutnya analisis data akan diteruskan dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* untuk menilai perbedaan antara 2 kelompok. Berikutnya adalah hasil uji *Mann-Whitney*.

Berdasarkan uji *Mann-Whitney*, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K- dengan K+ (0,001), K- dengan P1 (0,001), K- dengan P2 (0,001), K+ dengan P1 (0,001), K+ dengan P2 (0,001). Sedangkan, tidak terdapat perbedaan bermakna antara P1 dengan P2 (0,053).

## PEMBAHASAN

Hasil uji statistik menunjukkan

bahwa terdapat perbedaan gambaran mikroskopis hepar yang bermakna antara kelompok kontrol positif yang diberi DEN dan kontrol negatif yang hanya diberi pakan minum standar. Pada kelompok kontrol positif hasil pengamatan gambaran mikroskopis hepar menunjukkan bahwa sebagian besar sel mengalami fibrosis yang didominasi oleh tingkat kerusakan minimal, ringan, sedang hingga derajat kerusakan sirosis yang berupa septa tampak jelas dengan kontur melingkar dan sebagian septa berukuran tipis. Hal ini dibuktikan dengan penelitian sebelumnya Yong fang Ding *et al* bahwa pemberian DEN dengan dosis 30mg/kgBB dua kali seminggu selama 11 minggu didapatkan fibrosis pada minggu ke-8.<sup>12</sup> Sedangkan untuk kelompok kontrol negatif, yang hanya diberikan pakan dan minum standar hasil pengamatan gambaran mikroskopis menunjukkan bahwa sebagian besar sel dalam keadaan baik/normal.

Perbedaan yang bermakna jugat terdapat antara kelompok kontrol negatif dan kelompok P1 yang diberikan ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) setelah pemberian DEN 60 menit, didapatkan hasil pengamatan gambaran mikroskopis menunjukkan bahwa sebagian besar sel dalam keadaan tidak ada fibrosis, namun ditemukan beberapa dalam keadaan



fibrosis minimal. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak daun sukun masih mampu menurunkan derajat fibrosis hepar. Penurunan derajat fibrosis ini dikarenakan adanya efek antioksidan yang terdapat dalam ekstrak daun sukun. Antioksidan bekerja dengan cara menghambat pembentukan radikal bebas seperti ROS yang dapat menyebabkan fibrosis hepar. Antioksidan juga merupakan senyawa yang dapat menghambat reaksi oksidasi, dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang sangat reaktif.<sup>13</sup> Namun walaupun masih ditemukan adanya fibrosis minimal pada kelompok P1, hal tersebut dapat terjadi akibat efek negatif dari DEN yang diberikan pada tikus terlalu berat dan dosis ekstrak daun sukun yang terlalu kecil. Faktor lain yang juga ikut berperan adalah daya tahan tubuh dan kerentanan tikus yang berbeda-beda sehingga respon regenerasi dan perbaikan jaringan hepar juga berbeda. Hal serupa terjadi pada kelompok kontrol negatif dan kelompok P2 yang diberikan ekstrak daun sukun dengan dosis 200mg/kgBB dan madu dengan dosis 2g/kgBB setelah 60 menit pemberian DEN didapatkan penurunan derajat fibrosis hepar pada kelompok P2. Madu merupakan antioksidan eksogen yang digunakan dalam penelitian ini karena

madu merupakan sumber daya alam yang melimpah, kaya akan senyawa aktif antioksidan dan mudah dijangkau, sehingga diharapkan melalui aktivitas antioksidan dengan komponen senyawa fenolik, *chrysin*, *pinobanksin*, vitamin C, vitamin E, beta karoten, SOD (*Superoxide dismutase*), katalase, *pinicembrin*, dan senyawa flavonoid seperti *fisetin*, *kampferol*, *acatetin*, *tamarixetin*, *galangin*, *luteolin*, *quersetin*, dan *apigenin* mampu berpotensi menghambat kerusakan hepar akibat toksisitas dari DEN.<sup>14</sup> Perubahan histologi hepar pada kelompok P2 menunjukkan adanya penurunan derajat kerusakan yang lebih ringan, namun beberapa ditemukan adanya fibrosis minimal (56%) dan fibrosis ringan (16%). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan waktu pemberian DEN, ekstrak daun sukun dan madu yang dapat menimbulkan tingkat stres pada tikus.

Perbedaan yang bermakna juga didapatkan pada gambaran mikroskopis hepar antara kelompok kontrol positif dengan kelompok P1 dan P2. Pada kelompok P1 didapatkan keadaan tidak ada fibrosis sebesar 48% namun dijumpai adanya 52% fibrosis minimal. Pada kelompok P2 didapatkan keadaan tidak ada fibrosis sebesar 28% namun dijumpai adanya fibrosis minimal sebesar 56%

hingga ringan 16%. Hal ini dapat dipengaruhi oleh metabolisme utama DEN yang terjadi di dalam hepar. Metabolisme DEN dalam hepar melibatkan berbagai enzim intrahepatik seperti katalase, enzim sitokrom P-450. Oleh berbagai proses tersebut, dihasilkan produk sampingan berupa asetaldehid dan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan dalam hepar. Hal tersebut menunjukkan bahwa DEN yang diberikan pada hewan coba dapat menyebabkan kerusakan akibat gangguan fungsi hepar melalui berbagai jalur. Menurut penelitian Sun Q, saat terpapar zat karsinogenik, maka *Quiescent Hepatic Stellate Cell* akan kehilangan simpanan vitamin A mereka, meningkatkan ekspresi dari  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), bentuk sel berubah, menjadi motil dan kontraktil, serta tampak banyak retikulum endoplasma.<sup>15</sup>

Perubahan-perubahan pada hepar fibrotik terjadi pada komposisi dari matriks ekstraselular, yaitu dapat ditemukannya peningkatan jumlah kolagen fibrilar dan proteoglikan hingga enam kali dari jumlah normal. Jaringan yang mengalami fibrosis hingga terjadi sirosis tersusun dari kolagen fibrilar tipe I dan III, proteoglikan, fibronektin, dan asam hialuronat. Perubahan komposisi jaringan ini akan menyebabkan perubahan struktur hepar,

terutama di matriks ekstraselular spasium Disse. Banyaknya jaringan yang diganti oleh kolagen dan fibronektin menyebabkan hilangnya endotel fenestrata, sehingga terjadi gangguan perpindahan *solute* antar sel, yang akan menurunkan fungsi hepatosit dan pada akhirnya akan menyebabkan kerusakan pada jaringan.<sup>15</sup>

Perbedaan yang tidak bermakna didapatkan pada gambaran mikroskopis hepar antara kelompok P1 dan P2. Berdasarkan hasil pengamatan mikroskopis hepar bahwa pemberian ekstrak daun sukun pada kelompok P1 lebih menurunkan derajat kerusakan sel hepar akibat DEN daripada pemberian ekstrak daun sukun dan madu pada kelompok P2. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sukun dengan dosis 200mg/kgBB telah mampu menurunkan derajat fibrosis pada hepar dan memiliki manfaat yang sama dengan pemberian ekstrak daun sukun yang ditambahkan madu. Dosis madu yang diberikan untuk membantu hepar dalam melawan stress oksidatif untuk mencegah adanya kerusakan sel lebih lanjut melalui berbagai mekanisme jalur penghambatan dan perbaikan seperti mekanisme madu yang sinergistik dan mampu mengoptimalkan fungsi antioksidan alami hepar, menghambat peroksidasi lipid dan



menghambat proses autooksidasi glikosilasi.<sup>16</sup>

Berdasarkan seluruh hasil pengamatan, dapat disimpulkan bahwa kerusakan yang paling berat terjadi pada kontrol positif yaitu dengan didapatkannya derajat tertinggi sirosis dan derajat kerusakan tersebut tidak ditemukan pada kontrol negatif, P1 dan P2. Untuk derajat kerusakan paling ringan ditemukan pada kelompok P1 yang didominasi oleh fibrosis minimal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang memaparkan bahwa dengan dosis ekstrak daun sukun yang diberikan pada tikus mampu membantu menurunkan derajat fibrosis hepar tikus wistar jantan dalam melawan radikal bebas dan stres oksidatif untuk mencegah kerusakan lebih lanjut melalui berbagai mekanisme pencegahan dan perbaikan. Hal serupa juga terjadi pada kelompok P2 yang mampu menurunkan derajat fibrosis hepar dengan dosis madu yang diberikan untuk mencegah kerusakan sel lebih lanjut.

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **Kesimpulan**

Pemberian DEN memberikan pengaruh berupa tingginya derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan. Pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) memberikan pengaruh berupa penurunan

derajat fibrosis hepar terhadap tikus wistar jantan yang diberikan DEN. Pemberian ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dan madu memberikan efek yang sama berupa penurunan derajat fibrosis hepar pada tikus wistar jantan yang diberikan DEN. Adanya perbedaan derajat fibrosis hepar tikus wistar jantan yang diberikan DEN dan yang diberikan ekstrak daun sukun dan madu.

### **Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan DEN, ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*), dan madu untuk mengetahui lebih lanjut kemampuan hepatoprotektif dari ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dan madu. Pemanfaatan ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dan madu oleh masyarakat dan tenaga medis sebagai hepatoprotektor yang diharapkan dapat dipertimbangkan untuk diteliti dan dikaji lebih lanjut untuk memantau efek terapinya khususnya organ hepar. Berdasarkan hasil penelitian, masyarakat dihimbau untuk lebih berhati-hati dan sebaiknya berhenti dalam mengonsumsi makanan maupun minuman yang mengandung DEN dikarenakan membahayakan organ khususnya hepar.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Mukherjee D, Ahmad R. Dose-dependent effect of N'-Nitrosodiethylamine on hepatic architecture, RBC rheology and polypeptide repertoire in Wistar rats. *Interdiscip Toxicol* [Internet]. 2015;8(1):1–7. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/intox.2015.8.issue-1/intox-2015-0001/intox-2015-0001.xml>
2. Rostkowska K, Zwierz K, Rózański A, Moniuszko-Jakoniuk J, Roszczenko A. Formation and metabolism of N-nitrosamines. *Polish J Environ Stud*. 1998;7(6):321–5.
3. N-Nitrosodimethylamine. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Heal Organ Geneva. 2002;
4. Rajan B, Ravikumar R, Premkumar T, Devaki T. Carvacrol attenuates N-nitrosodiethylamine induced liver injury in experimental Wistar rats. *Food Sci Hum Wellness* [Internet]. 2015;4(2):66–74. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213453015000269>
5. Pacheco-Rivera R, Fattel-Fazenda S, Arellanes-Robledo J, Silva-Olivares A, Alem-Lazarini L, Rodriguez-Segura M, et al. Double staining of galactosidase with fibrosis and cancer markers reveals the chronological appearance of senescence in liver carcinogenesis induced by diethylnitrosamine. *Toxicol Lett* [Internet]. 2016;241:19–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.11.011>
6. Adaramoye OA, Akanni OO. Modulatory effects of methanol extract of *Artocarpus altilis* (Moraceae) on cadmium-induced hepatic and renal toxicity in male Wistar rats [Internet]. Vol. 23, *Pathophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. 1-9 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.07.003>
7. Tanvir EM, Afroz R, Chowdhury MAZ, Khalil MI, Hossain MS, Rahman MA, et al. Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. *Eur J Integr Med* [Internet]. 2015;7(5):525–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2015.04.004>
8. Sri Oktavia, Cylia Willa Pebriandini HA. Uji Aktivitas Hepatoprotektor

- Ekstrak Daun Sukun ( *Artocarpus altilis* ( Parkinson ) Fosberg ) terhadap Kerusakan Hati yang. 2015;4:6–7.
9. Puspasari RK. Studi Aktivitas Antibakteri dari Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus altilis*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. 2014;1–5.
  10. Toydemir G, Capanoglu E, Kamiloglu S, Firatligil-Durmus E, Sunay AE, Samanci T, et al. Effects of honey addition on antioxidative properties of different herbal teas. *Polish J Food Nutr Sci*. 2015;65(2):127–35.
  11. Ashari H. Efek Pemberian Madu Terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Parasetamol. 2009;1–48.
  12. Ding Y, Wu Z, Wei Y, Shu L, Peng Y. Hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis in the rat hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2017;0(0):0. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-017-2364-z>
  13. Tahir I, Wijaya K WD. Terapan Analisis Hansch Untuk Aktivitas Antioksidan Senyawa Turunan Flavon/Flavonol. 2003;
  14. Aliyah. Hepatoprotective and hepatoregenerative effects of honey essence of paliasa produced by apis mellifer a againts carbon tetrachloride induced liver damage in rats. *Makasar Fak Kedokt UNHAS*. 2011;2–10.
  15. Sun Q, Long Z, Wu H, Liu Y, Wang L, Zhang X et al. Effect of alcohol on diethylnitrosamine-induced hepatic toxicity: Critical role of ROS, lipid accumulation, and mitochondrial dysfunction. 2015;
  16. Erejuwa. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. 2014;