

Efek Hepatoprotektor Air Kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan Asam Folat terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar Betina Hamil (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Karbamat

Hepatoprotector Effect of Coconut Water (Cocos nucifera L.) and Folic Acid to the Liver Histopathology of Pregnant Wistar Female Rats (Rattus norvegicus) Induced by Carbamate

Muhammad Rosyid Ridho¹, Aris Prasetyo², Hairrudin³

¹Progam Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, ²Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran, ³Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

Jalan Kalimantan No. 37 Kampus Tegalboto, Jember, Indonesia 68121

Email korespondensi: rosyid.ruhama@gmail.com

Abstrak

Karbamat adalah insektisida dengan mekanisme kerja menghambat enzim *asetilkolinestrase* (AChE). Ibu hamil memiliki perubahan aktivitas detoksifikasi pada hati akibat paparan zat xenobiotik selama kehamilan yang akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dan dapat merusak sel hati. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek hepatoprotektor air kelapa dan asam folat terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat. Desain penelitian ini merupakan *true experimental* dengan rancangan *post test only control group design*. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 28 ekor tikus terbagi dalam 4 kelompok K (akuades), P1 (karbamat), P2 (karbamat dan air kelapa), dan P3 (karbamat dan asam folat). Pada akhir penelitian hati tikus diambil untuk kemudian menjadi preparat histologi. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok yang dibandingkan ($p < 0,05$). Hasil uji *Post hoc LSD* menunjukkan bahwa kelompok P1 memiliki gambaran histopatologi hati yang mengalami kerusakan, terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok K dan P3 ($p < 0,05$), akan tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok P2 ($p=0,826$). Sementara, kelompok P3 terdapat perbedaan signifikan ketika dibandingkan dengan semua kelompok ($p < 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini yaitu pemberian air kelapa tidak dapat mencegah kerusakan hati akibat induksi karbamat, sementara asam folat terbukti dapat mencegah kerusakan hati akibat induksi karbamat, ditinjau dari histopatologi hati.

Kata kunci: karbamat, air kelapa, asam folat, histopatologi hati

Abstract

Carbamate is an insecticide with a working mechanism that inhibits the enzyme acetylcholinestrase (AChE). Pregnant women have a change in detoxification activity in the liver due to exposure to xenobiotic substances during pregnancy which will cause an increase in free radicals and can damage liver cells. The purpose of this study was to determine the hepatoprotector effect of coconut water and folic acid on the histopathology of the liver of pregnant female wistar rats induced by carbamate. The design of this study was true experimental with a post test only control group design. The number of samples in this study were 28 rats divided into 4 groups K (aquades), P1 (carbamate), P2 (carbamate and coconut water), and P3 (carbamate and folic acid). At the end of the study the rat liver was taken to then become histological preparations. The One Way ANOVA test results showed a significant difference between groups compared ($p < 0.05$). Post hoc LSD test results showed that group P1 had damaged liver histopathology, there was a significant differences with group K and P3 ($p < 0.05$), but there was no significant differences when compared with group P2 ($p = 0.826$). Meanwhile, the P3 group had significant differences when compared with all groups ($p < 0.05$). The conclusion of this study was that giving coconut water cannot prevent liver damage due to carbamate induction, while folic acid has been shown to prevent liver damage due to carbamate induction, from liver histopathology.

Keywords: carbamate, coconut water, folic acid, liver histopathology

Pendahuluan

Penggunaan pestisida secara berlebihan dan tidak terkendali pada lahan pertanian memberikan risiko keracunan pestisida bagi petani (Runia, 2008). Kasus keracunan pestisida yang terjadi di Indonesia pada tahun 2016 sejumlah 771 kasus (BPOM RI). World Health Organization (WHO) pada tahun 2010 yang menyatakan bahwa, telah terjadi 1–5 juta kasus keracunan pestisida yang menimpa para petani dan masyarakat daerah sekitar menyebabkan kematian sebanyak 220.000 orang setiap tahun, dan telah dilaporkan sekitar 80% merupakan kasus keracunan yang terjadi di negara-negara berkembang (Komisi Pestisida, 2014). Korban paparan pestisida juga dialami oleh ibu-ibu hamil, paparan pestisida pada ibu hamil telah banyak menjadi topik berbagai penelitian (Winnoto et al., 2016), seperti telah dilaporkannya keberadaan metabolit pestisida dalam sampel urin dari wanita hamil (Whyatt et al., 2003) dan laporan biomonitoring data pada wanita hamil dari 2003-2004 menemukan bahwa lebih dari 40% wanita memiliki peningkatan metabolit insektisida (Eskenzi et al., 2004). Kerusakan organ metabolit seperti hati oleh ibu hamil dapat terjadi akibat paparan tersebut. Kerusakan hati akibat paparan pestisida juga tetap perlu menjadi perhatian karena dampaknya akan secara langsung berakibat buruk pada ibu hamil (Winnoto et al., 2016)

Pestisida golongan karbamat adalah pestisida yang sering digunakan di Indonesia (Indraningsih, 2008), setelah dikeluarkannya peraturan tentang pelarangan menggunakan pestisida golongan organoklorin (MENTAN, 2001). Keracunan karbamat dapat terjadi melalui inhalasi, gastrointestinal (oral) atau kontak kulit (Gupta, 2014). Karbamat dapat menimbulkan efek toksik melalui hambatan enzim asetilkolinesterase (AChE) pada sinapsis syaraf dan myoneural junctions yang bersifat reversibel (Holovska et al., 2014). Selain menghambat aktivitas AChE, karbamat juga telah dilaporkan dapat menyebabkan perubahan fungsional dan histologis setelah pajanan jangka panjang dan dosis tinggi pada kulit, mata, hemoepoitik, ginjal, testis, dan hati (Gupta, 2014). Karbamat dapat menghambat AChE sehingga akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang berlebihan dalam tubuh sehingga menimbulkan stres oksidatif dan menyebabkan peroksidasi lipid pada sel-sel tubuh, termasuk sel hepatosit pada hati. Pemeriksaan histopatologi hati dapat mendeteksi kerusakan organ hati akibat paparan bahan kimia (Colovic et al., 2013).

Maka dari itu dibutuhkan suatu hepatoprotektor untuk mencegah kerusakan yang lebih parah. Kelapa (*Cocos nucifera* L.) merupakan salah satu tumbuhan yang mudah dijumpai di daerah tropis, terutama Indonesia. Masyarakat seringkali menggunakan air kelapa untuk menangani keracunan akut. Salah satu kandungan dalam air kelapa adalah tanin, yaitu bioenzim yang dapat menjadi zat anti racun, yang dapat menguraikan dan mengeluarkan racun dari tubuh, tanin juga memiliki fungsi sebagai antioksidan yang dapat menangkai terjadinya penumpukan Reactive oxygen spesies (ROS) yang dapat merusak jaringan tubuh (Sanctawati, 2016). Asam folat atau dapat disebut juga vitamin B9 sangat penting untuk berbagai fungsi tubuh mulai dari replikasi DNA, perbaikan, dan metilasi (Marsillach, 2007). Vitamin ini memiliki peran penting terutama pada periode pembelahan dan pertumbuhan sel (Rohma, 2015). Asam folat biasa digunakan sebagai obat pada pasien penyakit hati kronis (Buckman, 2006), sebagai dukungan nutrisi, seperti diet modifikasi dan suplemen gizi untuk pasien (Stratton dan Smith, 2006).

Pada kasus metabolisme zat kimia beracun pada ibu hamil diketahui terdapat perubahan pada aktivitas detoksifikasi hati, yaitu terjadinya penurunan sitokrom P450 1A2 (CYP1A2), hal tersebut akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh. Mengenai penurunan CYP1A2 pada metabolisme di hati menunjukkan bahwa paparan zat xenobiotik selama kehamilan juga dapat mengakibatkan kerusakan pada hati (Tracy et al., 2005). Setelah mengetahui efek pestisida karbamat dan efek kehamilan pada metabolismenya maka pengujian mengenai fungsi asam folat dan kebiasaan masyarakat menggunakan air kelapa untuk keracunan diperlukan untuk mengetahui efeknya sebagai hepatoprotektor terhadap gambaran histopatologi hati tikus yang diinduksi karbamat.

Metode Penelitian

Jenis rancangan yang digunakan dalam penelitian ini ialah *post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus wistar betina (*Rattus norvegicus*) berusia 12-15 minggu dengan berat badan 150-250 gram. Selama penelitian berlangsung tikus dirawat dan diberi perlakuan di Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Tikus wistar betina diacak dan dibagi menjadi 4 kelompok, yakni kelompok kontrol normal (K), kelompok karbamat (P1), kelompok

karbamat dan air kelapa (P2), dan kelompok karbamat dan asam folat (P3). Kelompok K diberikan akuades sehari sebanyak 10 mg/kgBB selama 14 hari. Kelompok P1 diberikan karbamat sehari sebanyak 10 mg/kgBB (Barfield dan Burlinson, 2015) selama 14 hari, kelompok P2 diberikan karbamat 10 mg/kgBB sehari sekali dan air kelapa 15-30 mg/kgBB sepanjang hari, dan kelompok P3 diberikan karbamat 10 mg/kgBB dan asam folat sediaan 400 mg yang dikonversi ke tikus sehari sekali. Semua perlakuan pada hewan coba dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung. Setelah selesai seluruh perlakuan, hewan coba diterminasi menggunakan eter dan dilakukan laparotomi untuk mengambil organ hati. Hati selanjutnya difiksasi dalam BNF 10% dan dilakukan pembuatan preparat histopatologi dengan teknik pewarnaan Hematoksilin-Eosin (Swarayana *et al.*, 2012) Pengamatan histopatologi dilakukan oleh dua orang pengamat dengan metode *double blind*. Preparat histopatologi hati tikus diamati dengan perbesaran 400x, masing-masing preparat diambil 5 lapang pandang secara acak untuk diamati struktur mikroanatominya. Metode skoring histopatologi hati yang digunakan adalah Manja Roenigk Nilai masing-masing skor histopatologi hati dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Skoring penilaian Manja Roenigk

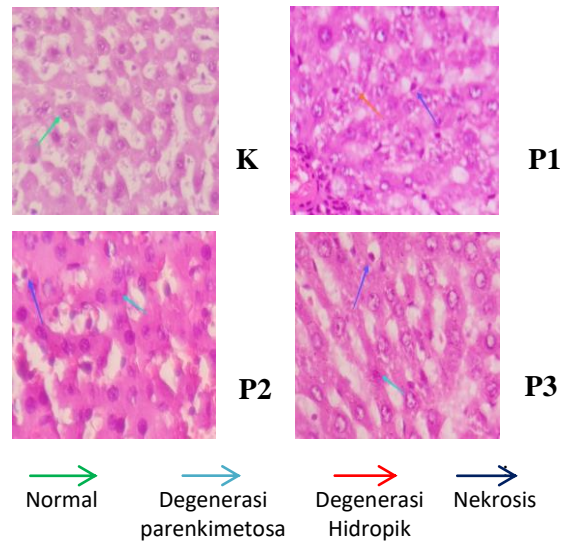
No	Tingkat Kerusakan	Skor
1	Normal	1
2	Degenerasi Parenkimatosia	2
3	Degenerasi Hidropik	3
4	Nekrosis	4

Sumber: Tamad *et al.*, 2011; Berendz *et al.*, 2007

Hasil skoring histopatologi hati yang didapatkan kemudian dilakukan analisis data menggunakan uji *One Way Anova*.

Hasil Penelitian

Penilaian preparat hati dilakukan secara mikroanatominya dengan menggunakan sistem skoring Manja Roenigk dengan melihat lesi pada hati yaitu degenerasi parenkimatosia, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Penampakan preparat histologi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologi hati tikus kelompok K, P1, P2, dan P3 dengan perbesaran 400x

Skoring histopatologi hati tikus dilakukan oleh dua orang, sehingga didapatkan dua data dari masing-masing sampel. Hasil perhitungan skoring histopatologi hati tikus pada masing-masing sampel didapatkan data dalam bentuk data rasio, setelah pengamatan didapatkan rata-rata skoring histopatologi hati tikus. Rata-rata skoring histopatologi hati tikus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Rata-rata hasil skoring histopatologi hasil tikus

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Skoring Histopatologi hati Tikus (Rata-rata ± Standar Deviasi) (n=6)
K	1,0 ± 0,020
P1	2,8 ± 0,207
P2	2,8 ± 0,194
P3	2,6 ± 0,257

Berdasarkan data rata-rata nilai histopatologi hati pada setiap kelompok, diketahui bahwa terdapat perbedaan rata-rata kerusakan jaringan hati hewan coba. Semakin tinggi nilainya semakin berat pula kerusakan jaringan hati yang terjadi. Nilai histopatologi hati tikus terendah berada pada kelompok K pemberian akuades yaitu 1,0 ± 0,020, menunjukkan kerusakan jaringan hati tikus paling ringan. Sedangkan rata-rata nilai histopatologi hati

tikus tertinggi berada pada kelompok P1 pemberian karbamat 10 mg/kgBB yaitu $2.8 \pm 0,207$, menunjukkan derajat kerusakan jaringan hati tikus paling berat. Hasil perhitungan skoring histopatologi hati tikus didapatkan nilai rata-rata kemudian dilakukan uji analisis statistik dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Analisis data statistik didahului dengan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro Wilk* karena sampel dalam penelitian ini jumlahnya < 50 , kemudian dilakukan uji homogenitas menggunakan uji *Lavene*.

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa varian data tidak homogen ($p = 0,05$), karena data tersebut tidak homogen maka peneliti melakukan transformasi data sehingga didapatkan data yang homogen ($p > 0,05$). Maka kemudian peneliti melanjutkan dengan uji komparasi menggunakan uji *One Way ANOVA*. Hasil uji komparasi menggunakan uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi (p) 0,000 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada minimal dua kelompok. Setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD* untuk mengetahui nilai signifikansi antar kelompok.

Data hasil uji *post hoc LSD* $p < 0,05$ menunjukkan terdapat perbedaan signifikan terhadap rata-rata skoring histopatologi hati tikus antarkelompok yang dibandingkan. Kelompok K menunjukkan perbedaan yang signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok P1, P2, dan P3 ($p < 0,05$). Kelompok P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok K dan P3, tetapi ketika dibandingkan dengan kelompok P2 tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,826$). Kelompok P2 menunjukkan perbedaan yang signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok K dan P3, tetapi ketika dibandingkan dengan kelompok P1 tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,826$). Kelompok P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan ketika dibandingkan dengan semua kelompok ($p < 0,05$).

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek hepatoprotektor air kelapa (*Cocos nucifera L.*) dan asam folat terhadap kerusakan hati tikus betina hamil yang diinduksi karbamat ditinjau dari gambaran histopatologinya. Adanya kerusakan pada

suatu organ dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan histopatologi (Colovic *et al.*, 2013). Dari hasil pengamatan yang dilakukan pada kelompok kontrol akuades (K) dan kelompok yang diinduksi karbamat (P1) terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini membuktikan bahwa pemberian karbamat secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB selama 14 hari dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan hati tikus. Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Barfield-Burlinson (2015) dan Holovska (2014) bahwa karbamat dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan hati. Penghambatan AChE yang diakibatkan oleh karbamat akan menyebabkan penumpukan asetilkolin, dan menyebabkan pembetukan NO menjadi tidak terkontrol, kemudian NO akan menyebabkan kerusakan sel melalui beberapa cara, yaitu, NO yang berlebih tidak seimbang dengan antioksidan tubuh sehingga masih banyak NO dalam bentuk bebas, dan cenderung berikatan dengan O2 membentuk ONOO-, ONOO- memiliki sifat senyawa radikal yang sangat kuat yang dapat menimbulkan lipid peroksidasi (Radi *et al.*, 1991; Cross *et al.*, 1998). Selain dapat membentuk ONOO-, NO juga dapat merusak sel melalui cara pengrusakan mitokondria. Menurut Murphy (1999), NO dapat dengan mudah berdifusi ke dalam sel, yang akan berinteraksi dengan mitokondria dan meningkatkan permeabilitas transisi membran dalam mitokondria (mPT). Meningkatnya permeabilitas membran dalam mitokondria akan menimbulkan senyawa-senyawa yang berukuran lebih besar dapat masuk ke dalam mitokondria sehingga menyebabkan kerusakan dalam mitokondria (Mukhopadpay, 2009)

Proliferasi peroksisom juga terjadi pada sel hati akibat terpapar oleh karbamat, akan menyebabkan gangguan pada produksi dan degenerasi dari H_2O_2 yang merupakan radikal bebas dan akan menyebabkan peroksidasi lipid (Holovska, 2014). Kemudian, kondisi selama masa kehamilan juga akan menyebabkan penurunan dari CYP1A2 sehingga meningkatkan risiko kerusakan hati akibat dari paparan zat xenobiotik yang berlebihan, yang dalam penelitian ini adalah karbamat (Tracy *et al.*, 2005). Hal tersebut juga akan menyebabkan peningkatan radikal bebas dalam tubuh. Secara teori beberapa mekanisme tersebut akan memicu terjadinya kerusakan pada jaringan hati. Pada penelitian ini pemberian karbamat dilakukan selama 14 hari untuk mengetahui terjadi kerusakan atau tidak, dan telah terbukti bahwa pemberian karbamat secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB selama 14 hari dapat

menghasilkan kerusakan pada jaringan hati tikus. Pengamatan histopatologi hati pada penelitian ini menunjukkan bahwa hati yang terpapar karbamat mengalami perubahan struktur. Induksi karbamat 10 mg/kgBB selama 14 hari menyebabkan peningkatan signifikan rata-rata skoring histopatologi hati pada kelompok P1 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Hal ini menunjukkan bahwa karbamat dapat menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan adanya dilatasi degenerasi parenkim, degenerasi hidropis, dan nekrosis. Perubahan struktur ini disebabkan oleh karbamat yang menyebabkan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh, yang dapat menimbulkan destruksi struktur dan gangguan fungsi membran sel, bahkan kematian sel (Gbagedesin *et al.*, 2014).

Degenerasi parenkimatososa yang terjadi pada penelitian ini ditandai dengan pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma. Kerusakan ini mengakibatkan oksidasi sel terganggu sehingga sel yang mengalami kerusakan tidak dapat mengeliminasi air, sehingga pada akhirnya air banyak tertimbun di dalam sel. Degenerasi hidropis terjadi karena hidrasi ion natrium akibat permeabilitas dinding sel yang terganggu akibat toksisitas senyawa karbamat. Degenerasi hidropis terjadi karena terdapatnya gangguan pada metabolisme energi di dalam sel, terutama mekanisme transpor aktif pada Na⁺/K⁺-ATPase, sehingga hepatosit tidak mampu memompa ion natrium ke luar dari sel, sehingga pada sebagian organel sitoplasma terdapat kantong-kantong yang berisi air. Steatosis yang parah akan terbentuk vakuola lemak dalam sel sehingga mendesak inti sel ke arah tepi. Steatosis dapat terjadi karena terganggunya metabolisme lemak, seperti adanya gangguan terhadap fungsi mitokondria, hipoksia yang menghambat oksidasi asam lemak yang masuk ke dalam sel. Jika degenerasi lemak terus berlangsung, maka hepatosit dapat mengalami nekrosis (Kumar *et al.*, 2015).

Hasil skoring histopatologi hati pada kelompok K memiliki nilai rata-rata $1,0 \pm 0,020$, yang menandakan bahwa pada kelompok K tidak ditemukan adanya kerusakan sel hati. Hasil penelitian pada kelompok perlakuan menunjukkan terjadi peningkatan rata-rata skoring histopatologi hati yang diberikan dosis karbamat 10 mg/kgBB (P1: $2,8 \pm 0,207$), karbamat dan air kelapa (P2: $2,8 \pm 0,194$), serta karbamat dan asam folat (P3: $2,6 \pm 0,257$), menunjukkan telah terjadi kerusakan jaringan hati pada 3 kelompok perlakuan tersebut. Pada uji analisis *LSD* diketahui terdapat perbedaan

yang signifikan setelah dibandingkan antara kelompok K dengan kelompok P1, P2, dan P3 ($P < 0,05$) data tersebut menunjukkan kelompok K tidak terjadi kerusakan sel hati. Pada kelompok P1 terdapat perbedaan signifikan setelah dibandingkan dengan kelompok K dan P3, tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok P2 ($p=0,826$), hal tersebut menunjukkan kerusakan sel hati yang terjadi pada kelompok P1 dan P2 lebih berat dibandingkan yang terjadi pada kelompok P3. Pada kelompok P3 terdapat perbedaan signifikan dengan setiap kelompok ($p < 0,05$), menunjukkan perlakuan P3 (karbamat dan asam folat) dapat mencegah kerusakan sel pada hati, dibandingkan perlakuan kelompok P2 (karbamat dan air kelapa).

Menurut Barlina (2004) air kelapa memiliki antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas dalam tubuh, dalam kasus akibat paparan karbamat radikal bebas yang terbentuk dapat menurunkan jumlah antioksidan alami seperti SOD, *katalase*, dan GSH. Antioksidan di dalam air kelapa diketahui adalah tanin, cara kerja dari tanin yaitu mampu menjadi antioksidan dengan mengurangi radikal bebas dalam tubuh dan mencegah agar karbamat tidak terabsorpsi oleh saluran pencernaan. Peran utama tanin dalam *ROS-scavenging activity* yaitu dengan menghambat enzim-enzim prooksidatif (NOS, *xanthine oxidase*, dan *lipoxigenase*) sehingga proses pembentukan ROS menjadi terhambat (Shibata *et al.*, 2003; Fogliani *et al.*, 2005). Dengan dihambatnya enzim-enzim yang memproduksi radikal bebas, keseimbangan antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh akan tetap terjaga sehingga dapat meminimalisir terjadinya kerusakan akibat stres oksidatif. Akan tetapi dalam penelitian ini didapatkan rata-rata skoring dari kelompok P2 (karbamat dan air kelapa) yaitu $2,8 \pm 0,194$ menunjukkan terjadinya kerusakan pada sel hati. Kemudian, pada uji analisis *LSD* tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok P2 dengan P1 ($p=0,826$) menunjukkan pemberian air kelapa tidak terbukti efektif untuk memberikan efek hepatoprotektor pada hati tikus wistar betina hamil. Air kelapa pada penelitian Sulistya *et al.*, (2016) telah memberikan efek pemulihan hati pada tikus yang diinduksi oleh kalium sianida, akan tetapi hasil pemulihan tersebut tidak dapat mendekati kondisi tikus dari kelompok normal. Hal tersebut menunjukkan kandungan dalam air kelapa hanya mampu meredakan dari paparan sianida tersebut akan tetapi tidak cukup kuat efeknya untuk menjadi

penawar dari suatu racun kimiawi yang masuk ke dalam tubuh. Kemudian, penelitian Loki dan Rajamohan (2003) pada tikus wistar betina yang diinduksi CCl₄ menunjukkan bahwa terdapat perubahan pemulihan dari organ hati setelah pemberian 29 hari, yaitu menurunnya terjadinya peroksidasi lipid pada sel hati. Sementara pada penelitian ini pemberian air kelapa hanya selama 14 hari, hal tersebut menunjukkan lama pemberian air kelapa juga menentukan efek pencegahan dari kerusakan hati, yang menandakan dalam penelitian ini pemberian air kelapa secara *ad libitum* sebanyak 15-30 mg/kgBB selama 14 hari tidak terbukti dapat mencegah kerusakan hati akibat paparan pestisida karbamat.

Kelompok P3 (karbamat dan asam folat) memiliki hasil skoring histopatologi hati rata-rata yaitu $2,6 \pm 0,257$ yang menunjukkan terjadinya kerusakan sel hati, akan tetapi lebih ringan dibanding kelompok P1 dan P2. Pada uji analisis *LSD* terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok lain, terutama pada kelompok P1 dan P2 ($p < 0,05$), hasil tersebut menunjukkan perlakuan P3 dapat mencegah kerusakan hati, hal tersebut sesuai dengan penelitian Roncales *et al.* pada tahun 2004, yaitu pemberian asam folat dapat mendorong perbaikan dari sel hepatosit dari tikus yang mengalami penuaan. Hal tersebut menunjukkan asam folat memberikan efek hepatoprotektor secara signifikan pada tikus betina hamil yang diinduksi karbamat. Asam folat akan baik jika dosisnya tepat (Guan dan He, 2013). Jika dosis kurang maka asam folat tidak memberikan efek perbaikan sel yang cukup, sementara jika dosis terlalu besar juga dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan hati. Pada penelitian ini menunjukkan pemberian asam folat terbukti lebih efektif memberikan efek hepatoprotektor dibandingkan pemberian air kelapa. Asam folat adalah vitamin B yang larut dalam air dan telah terbukti mempengaruhi metabolisme stres oksidatif (Sarna *et al.*, 2012). defisiensi folat dapat mengakibatkan terjadinya steatosis hati (Christensen *et al.*, 2010). Asam folat juga menunjukkan fungsi sebagai antioksidan, dikaitkan dengan kemampuannya untuk menangkap spesies oksigen reaktif (ROS), menghambat aktivitas penghasil ROS dan mengurangi akumulasi lipid pada tikus yang diberi makan oleh HFD (Sarna *et al.*, 2012; Sid *et al.*, 2015). Asam folat juga dapat mengurangi tingkat sirkulasi mediator proinflamasi pada individu yang kelebihan berat badan dan pada pasien hiperhomosisteinemia (Solini *et al.*, 2006; Wang *et*

al., 2005). Pada penelitian pemberian asam folat oleh Sid *et al.* (2018) pada tikus yang diberi makan HFD (High Fat Diet) yang dapat mengakibatkan *fatty liver*, mengungkapkan bahwa suplemen asam folat mengurangi peradangan hati pada tikus tersebut.

Asam folat juga diketahui memiliki efek anti-inflamasi melalui penghambatan ekspresi sitokin proinflamasi yang diinduksi NF- κ B di hati. Kemampuan asam folat untuk menekan respons radang hati menunjukkan mikronutrien tersebut memiliki potensi terapi untuk manajemen *fatty liver*. Penelitian Sid *et al.* (2018) menguatkan hasil pada penelitian ini bahwa pemberian asam folat mampu menekan stres oksidatif yang terjadi akibat pestisida karbamat, akan tetapi hasilnya tidak dapat mendekati kelompok normal walaupun telah berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P1 induksi karbamat. Pemberian asam folat pada penelitian Sid *et al.* (2018) diketahui selama 8 minggu atau selama minimal 56 hari, sementara dalam penelitian ini hanya dilakukan pemberian asam folat selama 14 hari. Hal tersebut menunjukkan bahwa perbedaan lama pemberian berpengaruh pada efek antioksidan sebagai pencegahan terjadinya kerusakan pada hati, dalam penelitian ini pemberian asam folat selama 14 hari terbukti dapat mencegah kerusakan pada hati yang diinduksi karbamat akan tetapi pemulihannya tidak dapat mendekati kelompok normal.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan di atas kesimpulan dalam penelitian ini ialah sebagai berikut, yaitu induksi karbamat secara oral pada tikus wistar betina hamil terbukti menyebabkan kerusakan pada sel hati. Pemberian air kelapa (*Cocos nucifera L.*) pada tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat terbukti tidak dapat mencegah kerusakan pada sel hati. Pemberian asam folat pada tikus wistar betina hamil yang diinduksi karbamat terbukti dapat mencegah kerusakan sel hati.

Daftar Pustaka

Alswat, K. A., Mumtaz, K., & Jafri, W. 2010. Liver Biopsy for Histological Assessment: The Case in Favor. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 16(2), 133–139.

- Arifuddin, Asri, A., dan Elmatris. 2016. Efek Pemberian Vitamin C terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Wistar yang Terpapar Timbal Asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Barlina, R. 2004. Potensi Buah Kelapa Muda Untuk Kesehatan dan Pengolahannya. *Indonesian Coconut and Palmae Research Institute*. Vol: 3 No: 46-60, Manado.
- Berends, M.A., Van-Oijen, M.G., Snoek, J., Van-de-Kerkhof, P.C., Drenth, J.P., Han-Van K.J., de-Jong, E.M. 2007. Reliability of the Roenigk Classification of Liver Damage after Methotrexate Treatment for Psoriasis: A Clinicopathologic Study of 160 Liver Biopsy Specimens. *Arch Dermatol*. Doi: 10.1001/archderm.143.12.1515
- Barfield, W., and Burlinson, B. 2015. p-Chloroaniline, t-butylhydroquinone, and methyl carbamate: Rat in vivo comet test, JaCVAM trial phase 4.2. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 786-788:98-103. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.05.007.
- Buchman, A.L. 2006. Total Parenteral Nutrition: Challenges and Practice in the Cirrhotic Patient. *Transplant Proc*. doi:10.1016/j.transproceed.2006.05.030.
- Black, A., L., Chiu, Y.,C., Fahmy, M., A. H., & Fukuto, T.R. 1973. Selective toxicity of N -sulfenylated derivatives of insecticidal methylcarbamate esters. *J. agric. food Chem.*, 21: 743-747.
- Christensen, K. E., Wu, Q., Wang, X., Deng, L., Caudill, M. A., & Rozen, R. 2010. Steatosis in mice is associated with gender, folate intake, and expression of genes of one-carbon metabolism. *The Journal of Nutrition*, 140:1736–1741.
- Colovic, M. B., D. Z. Krstic, T. D. Lazarevic-Pasti, A. M. Bondzic, dan V. M. Vasic. 2013. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), 315–335.
- Contran, R.,S. Kumar, V., and Robbins, S., L. 1994. Chemical injury. In Robbins Pathologic Basis of Disease, 5th Ed.; Schoen, F.J., Ed.; W.B. Saunders Company: Philadelphia, PA, 13–15.
- Eskenazi, B., Harley, K., Bradman, A., Weltzien, E., Jewell, N.P., Barr, D.B., et al. Association of in Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1116–1124
- Fogliani, B., P. Raharivelomanana, J. P. Bianchini, S. Bouraimamadjebi, dan E. Hnawia. 2005. Bioactive Ellagitannins from *Cunonia Macrophylla* an Endemic Cunoniaceae from New Caledonia. *Phytochemistry*, 66(2): 241-247.
- Gbadegesin, M. A., Owumi, S. E., Akinseye, V., and Odunola, O. A. 2014. Evaluation of Hepatotoxicity and Clastogenicity of Carbofuran in Male Wistar Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 115–119. doi:10.1016/j.fct.2013.12.034
- Goncalves, C., T. Dinis, dan M. T. Batista. Antioxidant properties of Proanthocyanidins of *Uncaria Tomentosa* Bark Decoction: A Mechanism for Anti-inflammatory Activity.2005. *Phytochemistry*, 66(1): 89-98.
- Guan, Y.S., and He, Q. 2013. A Current Update on the Rule of Alternative and Complementary Medicine in the Treatment of Liver Diseases. *Hindawi Publishing Corporation*. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/321234>
- Gupta, R.C. 2014. Carbamate Pesticides. *Breathitt Veterinary Center*. pp. 661-664
- Ho, K. Y., J. S. Huang, C. C. Tsai, T. C. Lin, Y. F. Hsu, dan C. C. J. Lin. 1999. Antioxidant activity of tannin component from *vaccinium vitis-idaea* L. *J Pharm. Pharmacol*, 51: 1075-1078.
- Holovska, K., Almasiovaa, V., and Cigankovaa, V. 2014. Ultrastructural Changes in the Rabbit Liver Induced by Carbamate Insecticide Bendiocarb. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, doi: 10.1080/03601234.2014.911593
- Indraningsih. 2008. Pengaruh Penggunaan Insektisida Karbamat Terhadap Kesehatan Ternak dan Produknya. *Wartazoa* Vol. 18 No. 2.
- Komisi Pestisida. 2014. Pedoman Teknis Kajian Pestisida Terdaftar dan Beredar TA. 2014 *Direktorat Jendral Prasarana dan Sarana*

Pertanian.

- Kumar, V., A., K. Abbas, dan N. Fauso. 2015. *Robbins and Cotran: Dasar Patologi Penyakit, 7th ED*, Jakarta: EGC.
- Loki, A. L., and Rajamohan, T. 2003. Hepatoprotective and Antioxidant Effect of Tender Coconut Water on Carbon Tetrachloride Induced Liver Injury in Rats. *Indian Journal of biochemistry & Biophysics*, Vol 40. PMID: 22900330
- Marsillach, J., Ferre, N. L., Camps, J., Riu, F., A. Rull, A., and Joven, J. 2007. Moderately High Folic Acid Supplementation Exacerbates Experimentally Induced Liver Fibrosis in Rats. *Centre de Recerca Biome`dica, Hospital Universitari de Sant Joan*. doi: 10.3181/0703-RM-59
- Metodiewa, D. A., A. K. C. Jaiswal, N. B. Cenas, E. B. Dickancaite, dan J. A. Segura-Aguilar. 1999. Quercetin may Act as a Cytotoxic Prooxidant after Its Metabolite Activation to Semiquinone and Quinoidal Product. *Free Radic. Biol. Med.*, 26(1-2): 107-116
- Murphy, M. P. 1998. Nitric Oxide and Cell Death. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1411: 401-414.
- Mukhopadhyay, P., M. Rajesh, S. Batkay, Y. Kashiwaya, G. Hasko, L. Liaudet, C. Szabo, dan P. Pacher. 2009. Role of Superoxide, Nitric Oxide, and Peroxynitrite in Doxorubicin-induced Cell Death in vivo and in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 296: 1466-1483. doi:10.1152/ajpheart.00795.2008
- Menteri Pertanian Republik Indonesia (MENTAN). 2001. Keputusan Menteri Pertanian Nomor 434.1/Kpts/TP.270/7/2001 tentang Syarat dan Tatacara Pendaftaran Pesticida.
- Nelson, D.R., Zeldin, D.C., Hoffman, S.M., Maltais L.J., Wain H.M., Nebert DW 2004. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants". *Pharmacogenetics*. 14 (1): 1–18. doi:10.1097/00008571-200401000-00001. PMID 15128046.
- Rohma, A. N. 2015. Makalah Asam Folat. www.scribd.com
- Roncales, M., Achon, M., Manzarbeitia, F., Delas-Casas, C. M., Ramirez, C. Varela-Moreiras, G., Perez-Miguelsanz, J. 2004. Folic Acid Supplementation for 4 Weeks Affects Liver Morphology in Aged Rats. *American Society for Nutritional Sciences*. 134: 1130–1133
- Runia, Y.A. 2008. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Keracunan Pesticida Organofosfat, Karbamat dan Kejadian Anemia pada Petani Horticulturura di Desa Tejosari Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. Thesis FKM-UNDIP. Semarang.
- Santcawarti, B. F., Setiani, O., dan Hanani, Y. 2016. Gangguan Keseimbangan Sebelum dan Setelah Pemberian Air Kelapa Hijau (*Cocos nucifera L*) pada Pekerja Pengecatan yang Terpapar Timbal (Pb) di Industri Karoseri Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal)*. Jurnal FKM-UNDIP, Semarang.
- Sarna, L. K., Wu, N., Wang, P., Hwang, S. Y., Siow, Y. L., & Karin, O. 2012. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 90:155–165.
- Sid, V., Shang, Y., Siow, Y. L., Hewage, S. M., House, J. D., & Karmin, O. 2018. *Folic Acid Supplementation Attenuates Chronic Hepatic Inflammation in High-Fat Diet Fed Mice. Lipids*.doi:10.1002/lipd.12084
- Sid, V., N. Wu, L. K. Sarna, Y. L. Siow, J. D. House and K. O. 2015. Folic acid supplementation during high-fat diet feeding restores AMPK activation via an AMP-LKB1-dependent mechanism. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 309: R1215–1225.
- Shibata, T., K. Nagayama, R. Tanaka, K. Yamaguchi, T. dan Nakamura. 2003. Inhibitory Effects of Brown Algal Phlorotannins on Secretory Phospholipase A2s, Lipoxygenases and Cyclooxygenases. *J. Appl. Phycol.*, 15(1): 61-66
- Sobekova, A., Holovska, K., Lenartova, V., Flesarova, S., and Javorsky, P. 2009 The other toxic effect of carbamate insecticides. *Acta Biol. Hung.* 60(1), 45–54.
- Solini, A., Santini, E., & Ferrannini, E. (2006) Effect of short-term folic acid supplementation on

- insulin sensitivity and inflammatory markers in overweight subjects. *International Journal of Obesity*, 30:1197–1202.
- Stratton, R. J., dan Smith, T. R. 2006. Role of Enteral and Parenteral Nutrition in the Patient with Gastrointestinal and Liver Disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*.doi:10.1016/j.bpg.2005.11.004
- Sulistia, A., Sulistiarini, R., dan Amir M.M. 2016. Aktivitas Antidotum Air Kelapa Hijau (*Cocos nucifera L.*) terhadap Keracunan Sianida Pada Mencit (*Mus musculus L.*). *J. Trop. Pharm. Chem.* Vol 3. No. 3 191 p-ISSN: 2087-7099; e-ISSN: 2407-6090
- Swarayana I. M. I., I. W. Sudira, dan I. K. Berata, 2012. Perubahan Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diberikan Ekstrak Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*). *Buletin Veteriner Udayana*. 4 (2): 119-125.
- Tamad, F. S. U., Hidayat, Z. S., dan Sulisty, H. 2011. Gambaran Histopatologi Tikus Putih setelah Pemberian Jinten Hitam Dosis 500mg/kg BB, 1000mg/kgBB dan 1500mg/kgBB selama 21 hari (subkronik), *Jurnal Mandala of Health*, 5 (III).
- Tracy, T.S., Venkataramanan, R., Glover, D.D., & Caritis, S.N. 2005. National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:633–639
- Wang, G., Dai, J., Mao, J., Zeng, X., Yang, X., & Wang, X. 2005. Folic acid reverses hyper-responsiveness of LPS-induced chemokine secretion from monocytes in patients with hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis*, 179:395–402.
- Winnoto, Yusniar H. D., dan Onny, S. 2016. Hubungan Paparan Pestisida Masa Kehamilan dengan Gangguan Perkembangan Anak PraSekolah (4-5 Tahun) Di Desa Sumberrejo Kecamatan Ngablak Kabupaten Magelang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal) Volume 4, Nomor 3*, (ISSN: 2356-3346), <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jkm>
- World Health Organization. 2009. *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard*. Switzerland: IPCS.
- World Health Organization (WHO). 2010. Pesticide Evaluation Scheme 50 Years Of Global Leadership. *Who/Htm/Ntd/Whopes/2010.2*, 68.
- Whyatt, R.M., Barr, D.B., Camann, D.E., Kinney, P.L. Barr, J.R, Andrews, H.F. Hoepner, L.A., Garfinkel, R., Hazi, Y., Reyes, A., Ramirez, J., Cosme, Y., and Frederica P Perera, F.P. 2003. Contemporary-use Pesticides in Personal Air Samples During Pregnancy and Blood Samples at Delivery Among Urban Minority Mothers and Newborns. *Environ Health Perspect.* 111(5): 749–756. doi: 10.1289/ehp.5768