

PENGARUH EKSTRAK SAWO MANILA (*Manilkara zapota*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA TIKUS (Strain wistar) YANG DIINDUKSI INFLAMASI HEPAR

Fatima Zahra SR¹, Shulhana Mokhtar^{2*}, Asrini Safitri³, Aryanti R Bamachry⁴,
Arina Fathiyah Arifin⁵

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

^{3,4}Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

⁵Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

*)Email Korespondensi: shulhana.mokhtar@umi.ac.id

Abstract: The Effect of Manila Sapo (*Manilkara zapota*) Extract on The Histopathological Image of The Liver in Rats (Wistar Strain) Induced By Hepar Inflammation. Alcohol-related liver disease represents a global health burden with high mortality rates. *Manilkara zapota* (sapodilla) has been traditionally used as a hepatoprotector, however histopathological evidence of its effects on ethanol-induced liver damage remains limited. Objective: This study aimed to analyze the effect of sapodilla fruit extract on hepatic histopathology of ethanol-induced Wistar rats, including inflammation, degeneration, and necrosis parameters. Methods: This experimental laboratory study employed a post-test only control group design on 20 male Wistar rats divided into healthy group, negative control (ethanol + Na-CMC), and treatment groups receiving sapodilla extract at doses of 300 and 500 mg/kgBW for 3 days. Extract was prepared using maceration method. Liver tissue was evaluated using modified Knodell-Klopfeisch scoring system on HE-stained preparations, and data were analyzed using Shapiro-Wilk, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney tests ($\alpha=0.05$). Results: Phytochemical screening revealed the extract contained polyphenols, tannins, and flavonoids. Significant differences in inflammation, degeneration, and necrosis degrees were found between healthy and negative control groups ($p<0.05$). Administration of 500 mg/kgBW extract significantly reduced inflammation degree compared to negative control ($p=0.008$), but was not significant for degeneration and necrosis. High-dose treatment group showed no significant difference from healthy group across all parameters ($p>0.05$). Conclusion: Sapodilla fruit extract at 500 mg/kgBW dose demonstrates hepatoprotective effects by reducing hepatic inflammation degree in ethanol-induced rats, indicating potential as adjuvant therapy for alcohol-related liver disease.

Keywords: *Manilkara zapota*, Hepatoprotector, Liver histopathology, Ethanol, Inflammation.

Abstrak: Pengaruh Ekstrak Sawo Manila (*Manilkara zapota*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Pada Tikus (Strain Wistar) Yang Diinduksi Inflamasi Hepar. Penyakit hepar akibat konsumsi alkohol merupakan masalah kesehatan global dengan mortalitas tinggi. Sawo manila (*Manilkara zapota*) secara tradisional digunakan sebagai hepatoprotektor, namun bukti histopatologis efeknya terhadap kerusakan hepar akibat etanol masih terbatas. Tujuan: Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh ekstrak buah sawo manila terhadap gambaran histopatologi hepar tikus Wistar yang diinduksi etanol, mencakup parameter inflamasi, degenerasi, dan nekrosis. Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan desain post-test only control group pada 20 tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi kelompok sehat, kontrol negatif (etanol + Na-CMC), serta kelompok perlakuan ekstrak sawo manila dosis 300 dan 500 mg/kgBB

selama 3 hari. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi. Jaringan hepar dinilai menggunakan skoring Knodell-Klopfleisch termodifikasi pada preparat HE, dan data dianalisis dengan uji Shapiro-Wilk, Kruskal-Wallis, dan Mann-Whitney ($\alpha = 0,05$). Hasil: Uji fitokimia menunjukkan ekstrak mengandung polifenol, tanin, dan flavonoid. Terdapat perbedaan bermakna derajat inflamasi, degenerasi, dan nekrosis antara kelompok sehat dan kontrol negatif ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak dosis 500 mg/kgBB menurunkan derajat inflamasi secara signifikan dibandingkan kontrol negatif ($p = 0,008$), namun tidak bermakna pada degenerasi dan nekrosis. Kelompok perlakuan dosis tinggi tidak berbeda signifikan dengan kelompok sehat pada semua parameter ($p > 0,05$). Kesimpulan: Ekstrak buah sawo manila dosis 500 mg/kgBB memiliki efek hepatoprotektif dengan menurunkan derajat inflamasi hepar tikus yang diinduksi etanol, menunjukkan potensi sebagai terapi adjuvan penyakit hepar terkait alkohol.

Kata Kunci: Manilkara zapota, Hepatoprotektor, Histopatologi hepar, Etanol, Inflamasi

PENDAHULUAN

Jauh sebelum obat kimia ditemukan, tanaman herbal telah digunakan sebagai pengobatan, suplemen gizi, dan makanan sejak lama. Banyak suku dan budaya menganggap penggunaan obat herbal sebagai tradisi yang telah ada sejak lama. Namun dengan kemajuan ilmu pengetahuan dan meningkatnya kesadaran masyarakat, pengembangan herbal kini berfokus pada peningkatan kualitas, keuntungan dan keamanan produknya (Suliasih & Mun'im, 2022). Salah satu contoh pengobatan herbal adalah dengan menggunakan sawo, yang mudah ditemukan di sekitar kita dan cenderung tidak memiliki efek samping yang signifikan dibandingkan obat kimia (Kumontoy et al., 2023).

Di Indonesia, tanaman ini dikenal sebagai Sawo Kecil oleh orang Jawa dan Punrulu oleh orang Bugis di Sulawesi Selatan. Sawo manila, dengan nama ilmiah *Manilkara zapota*, berasal dari Amerika Tengah, Meksiko, dan Hindia Barat (Idrus et al., 2020). Sawo manila (*Manilkara zapota*) memiliki manfaat yaitu membantu mengurangi peradangan dan sakit lambung dan bertindak sebagai hepatoprotektor. Tanaman sawo manila mengandung polifenol, termasuk flavonoid, yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan dan obat. Flavonoid juga berfungsi sebagai antioksidan, antibakteri, antivirus, anti inflamasi, anti alergi, anti hepatoksik, anti diabetes, dan anti kanker (Assagaf et al., 2019).

Hati atau hepar adalah salah satu organ terbesar tubuh dan melakukan banyak fungsi penting, seperti metabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan zat kimia lainnya. Karena kemampuan hati untuk mendetoksifikasi zat beracun, hati sering terpapar zat kimia yang bersifat toksik, yang dapat merusak hati dan menyebabkan beberapa penyakit (Gonibala & Wati, 2021; Rijal, 2017).

Menurut WHO (2018), konsumsi alkohol diperkirakan menyebabkan sekitar 3 juta kematian setiap tahun di seluruh dunia, yang setara dengan 5,3% dari keseluruhan angka kematian global (Hanifah, 2023). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sukiman et al. (2019) di Desa Buntu Tabang, Tana Toraja, 48,6% dari populasi mulai mengonsumsi minuman keras pada usia 15-20 tahun dan 51,4% pada usia 20-25 tahun.

Salah satu jenis minuman yang paling banyak dikonsumsi oleh manusia adalah minuman beralkohol. Minuman keras adalah minuman dengan alkohol sebagai aditif. Peraturan Presiden No. 74 Tahun 2013 mendefinisikan minuman beralkohol sebagai minuman yang dibuat dengan fermentasi bahan hasil pertanian dan mengandung etil alkohol atau etanol (C_2H_5OH). Menurut Standar Mutu Minuman Beralkohol No. 14/2016 dari BPOM, minuman beralkohol dibagi menjadi beberapa jenis berdasarkan jumlah etanol yang terkandung (Hanifah, 2023).

Minuman beralkohol dapat menyebabkan penyakit seperti penyakit liver yang merusak jaringan hati, mengganggu penyerapan zat makanan dan mengurangi asupan gizi, peningkatan tekanan darah yang menyebabkan denyut jantung tidak teratur atau normal, dan pengerasan hati (Sukiman et al., 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Gonibala dan Wati (2021), sawo manila efektif sebagai hepatoprotektor. Namun tidak ada penjelasan tentang bagaimana gambaran histopatologi dari hepar. Sehingga peneliti mengambil judul "Pengaruh Ekstrak Sawo Manila (*Manilkara zapota*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus (Strain wistar) Yang Diinduksi Inflamasi Hepar. *Manilkara zapota* mengandung senyawa bioaktif meliputi flavonoid (30-35%), tanin (30-35%), triterpenoid (35%), saponin (35%), dan alkaloid. Flavonoid memberikan efek antioksidan melalui donasi elektron terhadap radikal bebas, kelasi logam mencegah reaksi Fenton, inhibisi peroksidasi lipid, dan modulasi enzim metabolisme xenobiotik. Gugus hidroksil fenolik pada struktur flavonoid bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan dengan kemampuan membentuk kompleks dengan logam dan mentransfer elektron ke senyawa radikal bebas.

Sifat antiinflamasi *M. zapota* berasal dari kemampuan flavonoid menekan produksi sitokin proinflamasi dan mengurangi kerusakan jaringan. Tanin berkontribusi pada aktivitas antimikroba melalui disrupsi dinding sel bakteri dan presipitasi protein. Saponin menunjukkan efek destabilisasi membran terhadap patogen mikroba dengan kemampuan antiseptik yang mencegah perkembangan mikroorganisme pada luka.

Hepar merupakan organ terbesar (1,2-1,8 kg) dengan struktur lobulus heksagonal yang terdiri dari hepatosit, sinusoid, dan trias porta (arteri hepatis, vena porta, duktus biliaris). Etanol dimetabolisme 80% oleh hepar melalui alkohol dehidrogenase (ADH) menghasilkan asetaldehida toksik dan sitokrom P450 2E1 (CYP2E1)

menghasilkan reactive oxygen species (ROS), menyebabkan stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan aktivasi sel Kupffer.

Kerusakan hepar termanifestasi sebagai: inflamasi (infiltrasi sel radang, aktivasi sel Kupffer), degenerasi hidropik (hepatosit membengkak, sitoplasma pucat, akumulasi air), dan nekrosis (sitoplasma eosinofilik, inti piknotik). Sistem skoring Knodell-Klopfleisch termodifikasi menilai: inflamasi 0-3 poin, degenerasi 0-4 poin, nekrosis 0-6 poin. *Rattus norvegicus* galur Wistar dipilih sebagai model karena kedekatan jalur metabolisme hepatik dengan manusia dan reproduibilitas tinggi.

Penelitian ini berkontribusi pada validasi ilmiah pengobatan tradisional, menjelaskan mekanisme molekuler hepatoproteksi *M. zapota*, dan menyediakan bukti histopatologis untuk translasi klinis sebagai terapi preventif penyakit hepar terkait alkohol yang aksesibel dan terjangkau.

METODE

Penelitian ini adalah eksperimental laboratoris dengan desain post-test only control group menggunakan tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok: kelompok sehat (Ks), kontrol negatif dengan etanol dan Na-CMC 0,5% (K-), serta kelompok perlakuan dengan etanol dilanjutkan ekstrak sawo manila dosis 300 mg/kgBB (Kp300) dan 500 mg/kgBB (Kp500). Variabel independen adalah dosis ekstrak sawo manila, variabel dependen adalah gambaran histopatologi hepar dinilai dengan sistem skoring Knodell-Klopfleisch termodifikasi (inflamasi 0-3, degenerasi 0-4, nekrosis 0-6).

Populasi adalah tikus Wistar jantan umur 4-5 bulan, berat 150-200 gram, kondisi sehat. Besar sampel dihitung dengan rumus Federer $n = (DF/k) + 1$ dengan $DF = 10$ dan $k = 4$ menghasilkan 4 ekor per kelompok, ditambah 1 ekor cadangan menjadi 5 ekor per kelompok (total 20 ekor). Teknik simple random sampling setelah adaptasi 7 hari. Kriteria inklusi: tikus jantan, umur 4-5 bulan, berat 150-200 gram. Kriteria eksklusi: tikus sakit atau mati selama penelitian.

Kriteria drop out: sediaan hepar rusak saat pewarnaan.

Alat Ukur dan Instrumen pada penelitian ini adalah menggunakan ekstrak sawo manila dibuat dengan maserasi etanol absolut melalui tahap pengeringan 50°C, maserasi 34 jam, filtrasi vakum, dan evaporasi rotary hingga ekstrak kental. Induksi kerusakan hepar menggunakan etanol absolut 1 mL/200gBB oral selama 2 hari setelah puasa 6 jam. Dosis ekstrak untuk tikus 200 gram: 300 mg/kgBB=0,3 mL dan 500 mg/kgBB=0,5 mL diberikan 3 hari. Setelah eutanasia dislokasi servikalis, organ hepar difiksasi formalin 10% dan dibuat preparat HE melalui dehidrasi alkohol bertingkat, clearing xylene, embedding parafin, pemotongan mikrotom 3-5 µm, dan pewarnaan HE. Pengamatan mikroskop cahaya 400× menilai inflamasi, degenerasi, dan nekrosis pada 5 lapangan pandang per preparat menggunakan skoring Knodell-Klopfleisch termodifikasi.

Penelitian mengikuti prinsip 5F (freedom from hunger/thirst, discomfort, pain/injury, express normal behavior, fear/distress) dan 3R (replacement menggunakan hewan terendah hierarki kesadaran, reduction dengan perhitungan statistik jumlah

minimum, refinement meminimalkan penderitaan melalui handling proper dan eutanasia humanis). Protokol mendapat persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan institusi.

Data skor histopatologi diuji normalitas dengan Shapiro-Wilk. Jika data normal ($p>0,05$) dilanjutkan One-Way ANOVA dan post-hoc Tukey/LSD. Jika tidak normal ($p<0,05$) menggunakan Kruskal-Wallis dilanjutkan Mann-Whitney. Tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$ menggunakan SPSS versi 25. Data disajikan dalam tabel, grafik rerata skor, dan fotomikrograf representatif. Claude adalah AI dan bisa keliru. Harap periksa kembali respons.

HASIL

Ekstrak buah sawo manila (*Manilkara zapota*) pada penelitian ini berasal dari perkebunan masyarakat Bantaeng. Sampel yang digunakan adalah buah muda dengan ukuran relatif seragam (diameter $\pm 6-10$ cm) yang dipetik pada pagi hari. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi hingga diperoleh ekstrak kental. Hasil uji fitokimia terhadap ekstrak buah muda sawo manila disajikan pada tabel berikut:

Tabel 1. Hasil uji fitokimia ekstrak sawo manila (*Manilkara zapota*)

Komponen antioksidan	Kualitatif
Polifenol	Positif (+)
Tanin	Positif (+)
Flavonoid	Positif (+)

Berdasarkan hasil uji fitokimia yang dilakukan di Laboratorium Pusat Kegiatan Penelitian (PKP) Universitas Hasanuddin, ekstrak buah sawo manila menunjukkan hasil positif (+) terhadap kandungan polifenol, tanin, dan flavonoid. Temuan ini menegaskan bahwa ekstrak buah sawo manila kaya akan senyawa antioksidan alami. Polifenol berperan dalam menetralkan radikal bebas melalui donasi elektron dan penghambatan peroksidasi lipid, sehingga dapat menurunkan stres

oksidatif jaringan. Tanin berfungsi menstabilkan membran sel, sedangkan flavonoid berkontribusi dalam menghambat pembentukan reactive oxygen species (ROS) serta memodulasi jalur inflamasi. Kombinasi ketiga senyawa tersebut diketahui berhubungan dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, sehingga secara biologis mendukung potensi ekstrak buah sawo manila sebagai agen hepatoprotektor terhadap kerusakan oksidatif.

Tabel 2. Karakteristik sampel berdasarkan variabel inflamasi, degenerasi dan nekrosis

Variabel	n	Mean $\pm$ STD	Minimum	Maximum
Skor inflamasi	20	1.65 $\pm$ 1.03	0	3.00
Skor degenerasi	20	1.65 $\pm$ 1.75	0	4.00
Skor nekrosis	20	1.20 $\pm$ 1.54	0	5.00

*Sumber data primer, 2025

Berdasarkan tabel tersebut, skor inflamasi menunjukkan nilai rata-rata 1,65 dengan standar deviasi 1,03, yang mengindikasikan bahwa sebagian besar sampel mengalami inflamasi ringan hingga sedang. Skor degenerasi memiliki rata-rata yang sama, yaitu 1,65, namun dengan standar deviasi yang lebih besar (1,75), menandakan adanya variasi tingkat kerusakan

jaringan antar sampel. Sementara itu, skor nekrosis menunjukkan rata-rata 1,20 dengan simpangan baku 1,54, yang menunjukkan bahwa mayoritas sampel tidak mengalami nekrosis berat. Secara keseluruhan, hasil ini menggambarkan bahwa jaringan yang diamati umumnya mengalami perubahan ringan, dengan derajat kerusakan yang bervariasi pada masing-masing sampel.

Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan Kelompok Sehat (KS), Kelompok Kontrol Negatif (K-), Kelompok Perlakuan 300 (Kp300) dan Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)

Variabel	Skor	KS		K-		KP300		KP500	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Inflamasi									
Tidak ada inflamasi	0	1	5.0	0	0	3	15.0	0	0
<2 foci inflamasi	1	4	20.0	0	0	0	0	5	25.0
2-4 foci inflamasi	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Area infiltrasi sel radang luas	3	0	0	5	25.0	2	10.0	0	0
Degenerasi									
Tidak ada degenerasi	0	3	15.0	0	0	3	15.0	2	10.0
<25% degenerasi	1	2	10.0	2	10.0	0	0	0	0
26-50% degenerasi	2	0	0	1	5.0	0	0	0	0
51-75% degenerasi	3	0	0	1	5.0	0	0	0	0
>76% degenerasi	4	0	0	1	5.0	2	10.0	3	15.0
Nekrosis									
Tidak ada nekrosis	0	5	25.0	0	0	3	15.0	2	10.0
<25% nekrosis	1	0	0	3	15.0	1	5.0	0	0
26-50% nekrosis	2	0	0	0	0	0	0	0	0
>50% nekrosis	3	0	0	1	5.0	1	5.0	3	15.0
25-50% nekrosis + bridging necrosis	4	0	0	0	0	0	0	0	0
>50% nekrosis + bridging necrosis	5	0	0	1	5.0	0	0	0	0

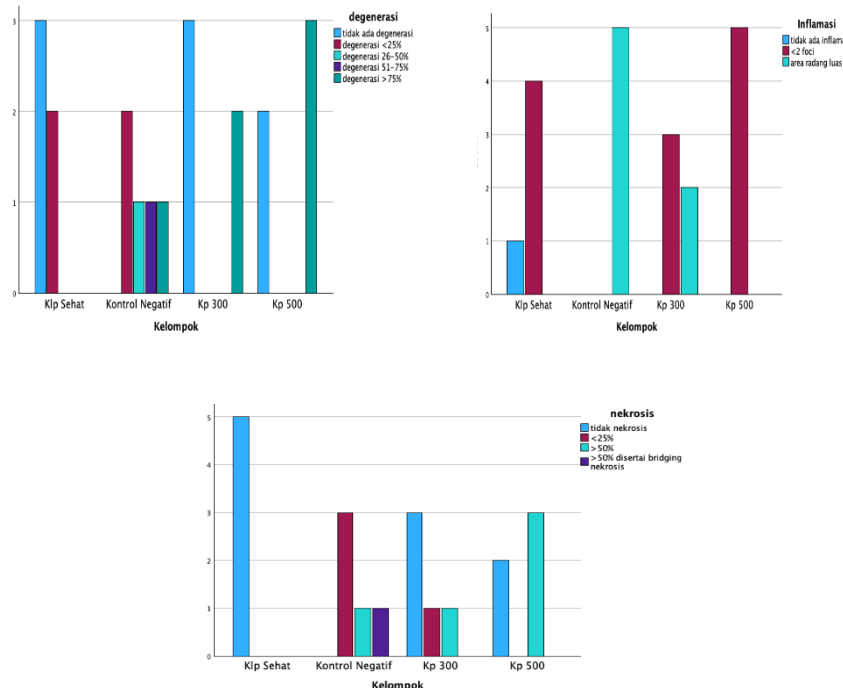
>76% nekrosis hampir semua lobulus 6 0 0 0 0 0 0 0 0

Pada kelompok sehat (Ks) tidak ditemukan tanda-tanda inflamasi sehingga struktur jaringan tampak normal. Sebaliknya, pada kelompok kontrol negatif (K-) terlihat peningkatan jumlah sel radang dengan area peradangan yang lebih luas, yang menandakan terjadinya proses inflamasi aktif. Pada kelompok perlakuan dosis 300 mg (Kp300), derajat peradangan tampak lebih ringan dengan area inflamasi yang lebih terbatas. Sementara itu, pada kelompok perlakuan dosis 500 mg (Kp500) hampir tidak terlihat tanda peradangan, menunjukkan kondisi jaringan yang jauh lebih baik dibandingkan kelompok lainnya.

Pada aspek degenerasi jaringan, kelompok sehat (Ks) tidak menunjukkan adanya kerusakan sel. Pada kelompok kontrol negatif (K-) mulai tampak perubahan dan kerusakan sel yang mencerminkan degenerasi ringan hingga

sedang. Pemberian ekstrak pada dosis 300 mg (Kp300) menunjukkan penurunan derajat kerusakan jaringan dibandingkan kontrol negatif. Hasil terbaik terlihat pada kelompok dosis 500 mg (Kp500), di mana jaringan tampak hampir normal tanpa kerusakan yang bermakna.

Pada penilaian nekrosis, kelompok sehat (Ks) tidak menunjukkan tanda kematian jaringan. Kelompok kontrol negatif (K-) memperlihatkan adanya nekrosis ringan hingga cukup luas pada beberapa area jaringan. Pada kelompok perlakuan dosis 300 mg (Kp300), derajat nekrosis tampak berkurang secara nyata, dengan hanya sedikit area yang mengalami kerusakan berat. Sementara itu, kelompok perlakuan dosis 500 mg (Kp500) menunjukkan kondisi jaringan paling baik, dengan hampir tidak ditemukan nekrosis dan sebagian besar jaringan tetap utuh.

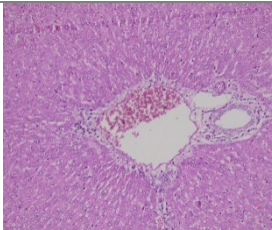
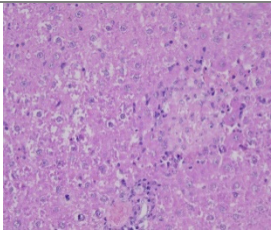
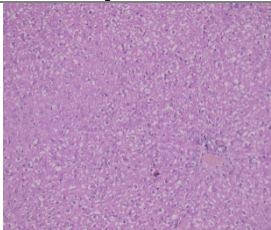
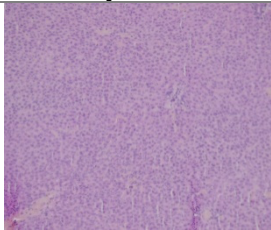


Grafik 1. Karakteristik variabel inflamasi, degenerasi dan nekrosis antara kelompok sehat (Ks), Kelompok kontrol negatif (K-), Kelompok Perlakuan 300 (Kp300), dan Kelompok Perlakuan 500 (Kp500).

Grafik menunjukkan bahwa kelompok sehat tidak mengalami inflamasi, degenerasi, maupun nekrosis. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif memperlihatkan inflamasi berat, degenerasi tinggi, dan nekrosis luas hingga bridging necrosis. Pada kelompok perlakuan dosis 300 terjadi perbaikan

jaringan dengan inflamasi, degenerasi, dan nekrosis yang lebih ringan. Perbaikan paling nyata terlihat pada kelompok dosis 500, ditandai dengan penurunan signifikan derajat inflamasi, degenerasi, dan nekrosis sehingga kondisi jaringan mendekati normal.

Tabel 1. Gambaran histologi sampel Kelompok Sehat (Ks), Kelompok Kontrol Negatif (K-), Kelompok Perlakuan 300 (Kp300), dan Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)

Ks	K-	Kp300	Kp500
			
Obj 20x Kelompok Sehat (Ks) dengan vena sentralis & trigonum kiernan	Obj 20x Kelompok Kontrol negatif (K-) dengan <i>bridging necrosis</i>	Obj 20x Kelompok Perlakuan 300 (Kp300) dengan spot inflamasi disertai degenerasi	Obj 20x Kelompok Perlakuan 500 (Kp500) dengan spot inflamasi

Uji normalitas menggunakan Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa data inflamasi, degenerasi, dan nekrosis memiliki nilai $p < 0,05$, sehingga data tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan dengan uji

nonparametrik, yaitu uji Kruskal-Wallis atau Mann-Whitney. Uji Kruskal-Wallis digunakan untuk menilai adanya perbedaan yang bermakna antara lebih dari dua kelompok independen.

Tabel 5. Analisis data bivariat variabel inflamasi

Perbandingan Kelompok	Mean Rank diff	P value	Keterangan
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Kontrol Negatif (K-)	-5.00	0.008	(p < 0.05)*
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)	-2.60	0.222	(p > 0.05)
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	-1.00	0.690	(p > 0.05)
Kelompok Kontrol Negatif (K-) vs Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)	3.00	0.151	(p > 0.05)
Kelompok Kontrol Negatif (K-) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	5.00	0.008	(p < 0.05)*
Kelompok Perlakuan 300 (Kp300) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	2.00	0.310	(p > 0.05)

Hasil perbandingan antar kelompok menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok

sehat (Ks) dan kontrol negatif (K-) dengan selisih rata-rata -5,00 dan nilai $p = 0,008$. Kelompok sehat (Ks) tidak

menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan kelompok perlakuan dosis 300 (Kp300) maupun dosis 500 (Kp500) ($p > 0,05$). Perbandingan antara kontrol negatif (K-) dan perlakuan dosis 300 (Kp300) juga tidak bermakna, namun kontrol

negatif dibandingkan dengan perlakuan dosis 500 (Kp500) menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,008$). Sementara itu, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dosis 300 dan 500 ($p = 0,310$).

Tabel 6. Analisis data bivariat variabel degenerasi

Perbandingan Kelompok	Mean Rank diff	P value	Keterangan signifikan
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Kontrol Negatif (K-)	-4.20	0.032	($p < 0.05$)*
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)	-0.80	0.690	($p > 0.05$)
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	-2.20	0.310	($p > 0.05$)
Kelompok Kontrol Negatif (K-) vs Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)	1.40	0.548	($p > 0.05$)
Kelompok Kontrol Negatif (K-) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	-0.40	0.841	($p > 0.05$)
Kelompok Perlakuan 300 (Kp300) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	-1.00	0.690	($p > 0.05$)

Hasil perbandingan antar kelompok menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok sehat (Ks) dan kelompok kontrol negatif (K-) dengan selisih mean rank sebesar -4,20 dan nilai $p = 0,032$. Sementara itu, perbandingan antara kelompok sehat (Ks) dengan kelompok perlakuan dosis 300 (Kp300) maupun dosis 500

(Kp500) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$). Demikian pula, perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan kedua kelompok perlakuan serta antara kelompok perlakuan Kp300 dan Kp500 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

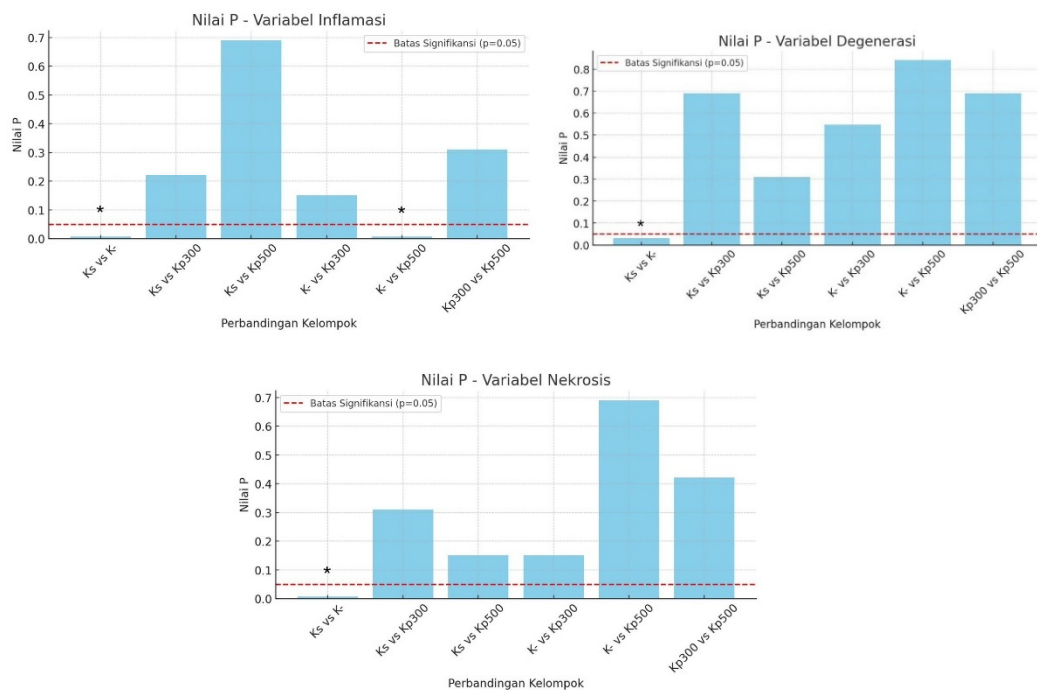
Tabel 7. Analisis data bivariat variabel nekrosis

Perbandingan Kelompok	Mean Rank diff	P value	Keterangan signifikan
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Kontrol Negatif (K-)	-25.00	0.008	($p < 0.05$)*
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)	-10.00	0.310	($p > 0.05$)
Kelompok Sehat (Ks) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	-15.00	0.151	($p > 0.05$)
Kelompok Kontrol Negatif (K-) vs Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)	15.00	0.151	($p > 0.05$)
Kelompok Kontrol Negatif (K-) vs Kelompok Perlakuan 500 (Kp500)	4.00	0.690	($p > 0.05$)

Kelompok Perlakuan 300 (Kp300)
vs Kelompok Perlakuan 500
(Kp500) -8.00 0.421 ($p > 0.05$)

Pada variabel nekrosis, hanya terdapat perbedaan bermakna antara kelompok sehat dan kontrol negatif ($p = 0,008$). Sementara itu, perbandingan antara kelompok sehat dengan

kelompok perlakuan, kontrol negatif dengan kelompok perlakuan, serta antar kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.



Grafik 2. Analisis data nilai P antara variabel inflamasi, degenerasi dan nekrosis antara Kelompok Sehat (Ks), Kelompok Kontrol Negatif (K-), Kelompok Perlakuan 300 (Kp300), dan Kelompok Perlakuan 500 (Kp500).

Grafik nilai p menunjukkan bahwa pada variabel inflamasi, hanya perbandingan antara kelompok sehat dan kontrol negatif yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Perbandingan kelompok perlakuan dosis 300 dan 500 dengan kontrol negatif menunjukkan penurunan inflamasi, namun belum signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Pola yang sama juga terlihat pada variabel degenerasi dan nekrosis, di mana signifikansi ($p < 0,05$) hanya ditemukan pada perbandingan antara kelompok sehat dan kontrol negatif.

PEMBAHASAN

Mekanisme Anti-Inflamasi

Pada kelompok perlakuan dosis 300mg/KgBB (Kp300) menunjukkan derajat inflamasi ringan hingga sedang sedangkan kelompok perlakuan dosis 500mg/KgBB (Kp500) hanya menunjukkan inflamasi ringan. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak, maka semakin baik efek antiinflamasinya. Secara patofisiologi, induksi hepatotoksi dapat memicu stress oksidatif dan pelepasan damage-associated molecular patterns (DAMPs) yang mengaktifasi sel Kupffer. Aktivasi ini meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6, serta mediator lipid (PGE2, leukotrien) melalui COX-2 dan 5-LOX, sehingga

memicu infiltrasi neutrofil dan limfosit ke parenkim hepar (Konuku et al., 2017). Perbaikan inflamasi yang jelas pada kelompok perlakuan konsisten dengan bukti bahwa buah sawo manila memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan fosfolipase A₂ dan 5-LOX, yang menurunkan pembentukan prostaglandin dan leukotrin (Konuku et al., 2017). Membbaiknya derajat inflamasi pada kelompok yang mendapat ekstrak sawo manila sangat mungkin berkaitan dengan tingginya kandungan polifenol dan flavonoid pada buah sawo manila.

Senyawa ini diketahui memiliki antioksidan kuat yang mampu menangkap radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, dan menstabilkan membran sel, sehingga menurunkan rangsangan awal yang memicu respon inflamasi di hepar. Hal ini dikonfirmasi dari hasil laboratorium fitokimia yang dilakukan peneliti didapatkan senyawa flavonoid, tanin, dan polifenol pada buah sawo manila. Polifenol dan flavonoid dikenal mampu menetralkan ROS, menghambat peroksidasi lipid membran, dan menurunkan aktivasi jalur transkripsi proinflamasi seperti NF- κ B. Tannin berperan menstabilkan membran sel dan mengurangi permeabilitas vaskular, sehingga infiltrasi sel radang juga berkurang (Budiarto et al., 2023). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh (Gonibala & Wati, 2021) menyatakan bahwa ekstrak sawo manila memiliki aktivitas hepatoprotektif kuat pada berbagai dosis khususnya dosis >100mg/KgBB dan mampu menekan kerusakan hepatosit akibat toksisitas obat.

Studi eksperimental lain pada ekstrak buah sawo manila menjelaskan bahwa pemberian ekstrak mampu menurunkan kadar enzim hati dan memperbaiki gambaran histologis hepar pada model hepatotoksitas CCl₄, antara lain dengan berkurangnya nekrosis dan infiltrasi sel radang di lobulus hepar. Temuan tersebut konsisten dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan penurunan derajat inflamasi setelah pemberian ekstrak

buah sawo manila (Alrashood et al., 2020).

Mekanisme Anti-Degenerasi

Degenerasi hepatosit merupakan salah satu gambaran kerusakan awal hepar akibat paparan etanol absolut. Pada penelitian ini, kelompok perlakuan dosis 300mg/KgBB (Kp300) menunjukkan degenerasi yang bervariasi dari ringan hingga berat sedangkan kelompok perlakuan dosis 500mg/KgBB (Kp500) menunjukkan degenerasi ringan. Pada kelompok perlakuan (Kp500) lebih efektif memperbaiki kondisi ini karena konsentrasi senyawa aktif yang lebih tinggi mampu menurunkan proses peroksidasi lipid. Flavonoid dalam ekstrak sawo manila berfungsi sebagai penangkap radikal bebas sehingga membantu menjaga integritas membran sel.

Studi lain pada model kerusakan hati akibat CCl₄ juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah sawo menurunkan degenerasi lemak, ballooning, dan infiltrasi sel radang di hepar, serta memperbaiki struktur lobulus (Alrashood et al., 2020). Jika dikaitkan dengan hasil penelitian ini, penurunan derajat inflamasi pada kelompok perlakuan hingga tidak berbeda dengan kelompok sehat menguatkan dugaan bahwa kombinasi aktivitas antioksidan dan modulasi jalur asam arakidonat oleh senyawa bioaktif M. zapota berperan sentral dalam meredam inflamasi hepar (Alrashood et al., 2020).

Mekanisme Anti-Nekrosis

Nekrosis hepatosit merupakan bentuk kerusakan hepar paling berat yang mengakibatkan kematian dari sel-sel hepatosit. Penelitian ini, derajat nekrosis paling tinggi ditemukan pada kelompok kontrol negatif (K-) dibandingkan dengan kelompok sehat (Ks). Pada kelompok perlakuan dengan dosis 300 mg/KgBB (Kp300) memperlihatkan nekrosis ringan hingga sedang, sedangkan kelompok perlakuan dengan dosis 500mg/KgBB menunjukkan nekrosis sedang. Pada kelompok perlakuan dengan ekstrak

sawo manila (Kp500), derajat nekrosis tampak cenderung lebih rendah dibanding kontrol negatif (K-), walaupun belum berbeda signifikan secara statistik. Pola ini mengisyaratkan bahwa ekstrak sawo manila berpotensi mengurangi progresi kerusakan dari degenerasi menuju nekrosis melalui mekanisme antioksidan dan kemungkinan efek antiapoptotik (Leelarungrayub et al., 2019). Nekrosis pada hati membutuhkan waktu lebih lama untuk mengalami perbaikan tampak jelas pada gambaran histopatologi. Pemberian waktu tiga hari kemungkinan baru cukup untuk menghambat kerusakan sel namun belum cukup untuk memulihkan kembali sel hepar mendekati normal. Karena itu, penurunan derajat nekrosis pada kelompok Kp500 bisa dianggap sebagai petunjuk awal bahwa ekstrak tersebut punya efek protektif terhadap hati (hepatoprotektif).

Pada penelitian Gonibala dan Wati (2021), parasetamol 2,5 g/kgBB pada kontrol negatif menyebabkan peningkatan SGPT yang sangat tinggi, menandakan kerusakan luas dan nekrosis hepatosit. Pemberian ekstrak sawo manila dosis 100–10.000 mg/kgBB menurunkan kenaikan SGPT mendekati normal, menunjukkan efek hepatoprotektif. Efek ini dikaitkan dengan polifenol dan flavonoid beraktivitas antioksidan yang menetralkan metabolit reaktif, menurunkan stres oksidatif, dan mengurangi jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis (Gonibala & Wati, 2021). Temuan penurunan derajat nekrosis pada kelompok yang mendapat ekstrak sawo manila dalam penelitian ini sejalan dengan sifat hepatoprotektif *Manilkara zapota* yang sebelumnya telah dibuktikan pada model CCl_4 , di mana pemberian ekstrak buah memperbaiki gambaran histopatologi hepar dan mempertahankan populasi hepatosit yang lebih utuh dibanding kelompok toksik. Mekanisme ini diduga berkaitan dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi polifenol dan flavonoid sawo manila yang menurunkan stres

oksidatif dan kerusakan membran, sehingga menghambat progresi kerusakan dari degenerasi menuju nekrosis (Alrashood et al., 2020).

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak buah sawo manila (*Manilkara zapota*) memiliki efek hepatoprotektif selektif terhadap kerusakan hepar yang diinduksi etanol pada tikus Wistar. Induksi etanol absolut terbukti menyebabkan perubahan histopatologi hepar signifikan berupa peningkatan derajat inflamasi, degenerasi, dan nekrosis pada kelompok kontrol negatif dibandingkan kelompok sehat, mengonfirmasi keberhasilan model cedera hepatoseluler eksperimental. Pemberian ekstrak sawo manila dosis tinggi (500 mg/kgBB) menunjukkan efek protektif bermakna dalam menurunkan derajat inflamasi hepar dibandingkan kelompok kontrol negatif, sedangkan efek terhadap degenerasi dan nekrosis belum mencapai signifikansi statistik. Dosis rendah (300 mg/kgBB) tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada seluruh parameter histopatologi, mengindikasikan hubungan dosis-respons dalam mekanisme hepatoproteksi. Temuan bahwa kelompok perlakuan dosis tinggi tidak berbeda signifikan dengan kelompok sehat pada seluruh parameter histopatologi mengindikasikan potensi restorasi arsitektur hepar mendekati normal. Efek antiinflamasi yang dominan dibandingkan efek anti-degenerasi dan anti-nekrosis menunjukkan bahwa mekanisme hepatoproteksi ekstrak sawo manila terutama melalui modulasi respons inflamasi, kemungkinan dimediasi oleh senyawa flavonoid dan tanin yang menekan kaskade sitokin proinflamasi dan aktivasi sel Kupffer. Penelitian lanjutan diperlukan dengan variasi dosis lebih luas untuk menentukan dosis optimal dan durasi pemberian yang tepat, serta eksplorasi mekanisme molekular melalui pendekatan metabolomik, proteomik, dan genomik untuk mengidentifikasi jalur sinyal

spesifik dan biomarker yang terlibat dalam efek hepatoprotektif ekstrak sawo manila sebagai kandidat fitofarmaka untuk pencegahan dan terapi adjuvan penyakit hepar terkait alkohol.

DAFTAR PUSTAKA

- Alrashood, S. T., Al-Asmari, A. K., Alotaibi, A. K., Manthiri, R. A., Rafatullah, S., Hasanato, R. M., Khan, H. A., Ibrahim, K. E., & Wali, A. F. (2020). Protective effect of lyophilized sapodilla (*Manilkara zapota*) fruit extract against CCl₄-induced liver damage in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(9), 2373–2379.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.010>
- Assagaf, A. S. H., Nursamsiar, & Gani, S. A. (2019). Total flavonoids contain of leaves of sapodilla (*Manilkara zapota* L.). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 4(2), 51–54.
- Budiarto, R., Dwinanda, S. R., Pakpahan, H. A., Komala, M., & Yusti, Y. (2023). A review of sapodilla beneficial use, production status, and propagation technique. *Kultivasi*, 22(2), 192–199.
<https://doi.org/10.24198/kultivasi.v22i2.44437>
- Gonibala, A. P., & Wati, A. (2021). Penentuan minimum dosis terapi dan minimum toksik ekstrak etanol buah sawo manila (*Manilkara zapota* (L.) P. Royen) sebagai hepatoprotektor pada tikus jantan. *Jurnal Inovasi Kesehatan*, 3(1).
- Hanifah, L. N. (2023). Literature review: Factors affecting alcohol consumption and the impact of alcohol on health based on behavioral theory. *Media Gizi Kemas*, 12(1), 453–462.
<https://doi.org/10.20473/mgk.v12i1.2023.453-462>
- Idrus, H. H., Budu, B., & Mustamin, M. (2020). Pembuatan ekstrak metode maserasi dan skrining fitokimia (kualitatif) senyawa buah sawo manila (*Achras zapota* Linn) van Royen. *Wal'afiat Hospital Journal*, 1(1), 1–12.
<https://doi.org/10.33096/whj.v1i1.7>
- Konuku, K., Karri, K. C., Gopalakrishnan, V. K., Hagos, Z., Kebede, H., Naidu, T. K., Noyola, P. P., Palleti, J. D., & Duddukuri, G. R. (2017). Anti-inflammatory activity of *Manilkara zapota* leaf extract. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(4), 130–134.
<https://doi.org/10.22159/ijcpr.2017v9i4.20977>
- Kumontoy, G. D., Deeng, D., & Muliанти, T. (2023). Pemanfaatan tanaman herbal sebagai obat tradisional untuk kesehatan masyarakat di Desa Guaan Kecamatan Mooat Kabupaten Bolaang Mongondow Timur. *Jurnal Holistik*, 16(3), 1–16.
- Leelarungrayub, J., Sriboonreung, T., Pothasak, Y., Kaju, J., & Puntumetakul, R. (2019). Anti-oxidant and anti-inflammatory activities of *Manilkara zapota* (sapodilla) in vitro and efficiency in healthy elderly persons. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 15(2), 11294–11308.
<https://doi.org/10.26717/BJSTR.2019.15.002684>
- Rijal, S. (2017). Pengaruh ekstrak minyak jintan hitam (*Nigella sativa*) terhadap mukosa lambung mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi etanol 80%. *UMI Medical Journal*, 2(1), 1–10.
<https://doi.org/10.33096/umj.v2i1.11>
- Sukiman, I., Syarifuddin, & Willem, I. (2019). Analisis faktor-faktor konsumsi minuman keras (tuak pahit) pada remaja di Desa Buntu Tabang Kecamatan Gandasil Kabupaten Tana Toraja. *Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan*, 2(3), 343–353.

- <https://doi.org/10.31850/make.s.v2i3.177>
Suliasih, B. A., & Mun'im, A. (2022).
Review: Potensi dan masalah
dalam pengembangan
kemandirian bahan baku obat
tradisional di Indonesia.
Chemistry and Materials, 1(1),
28–33.