



## Aktivitas Protektif Ekstrak Etanol Daun Ketul (*Bidens pilosa* L.) terhadap Paru-Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Alkohol

<sup>1</sup>Putri Windah, <sup>2\*</sup>Melva Silitonga, <sup>3</sup>Erlintan Sinaga, <sup>4</sup>Hendro Pranoto, <sup>5</sup>Selvia Dewi Pohan

<sup>1,2,3,4,5</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan, Deli Serdang, Indonesia

\*Corresponding Author e-mail: [melvasilitonga@unimed.ac.id](mailto:melvasilitonga@unimed.ac.id)

Received: June 2025; Revised: July 2025; Accepted: August 2025; Published: September 2025

**Abstrak:** Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi protektif ekstrak etanol daun ketul (*Bidens pilosa* L.) terhadap kerusakan histologis paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) akibat paparan alkohol. Studi ini merupakan penelitian eksperimen yang menggunakan lima kelompok perlakuan, terdiri atas kontrol negatif, kontrol positif (alkohol), dan tiga kelompok yang diberi alkohol disertai ekstrak etanol daun ketul (EEDK) dengan dosis bertingkat. Parameter yang diamati meliputi edema, destruksi septum alveolar, dan infiltrasi sel radang pada preparat histologi paru. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA one way dan dilanjutkan dengan uji DMRT. Hasil penelitian menunjukkan pemberian EEDK menurunkan tingkat kerusakan paru secara signifikan ( $p \leq 0,05$ ), ditunjukkan oleh penurunan rerata skor kerusakan dari  $43,12 \pm 0,18$  pada kelompok alkohol menjadi  $33,92 \pm 1,65$  (dosis 250 mg/kgBB),  $23,32 \pm 2,18$  (500 mg/kgBB), dan  $14,88 \pm 1,06$  (750 mg/kgBB). Penurunan kerusakan paru mencakup perbaikan edema, pengurangan destruksi septum alveolar, dan penekanan infiltrasi sel radang. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun ketul memiliki potensi sebagai agen protektif alami melalui aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, sehingga dapat dimanfaatkan untuk membantu mencegah atau mengurangi kerusakan paru akibat alkohol.

**Kata Kunci:** Efek protektif; *Bidens pilosa* L.; alkohol; histopatologi; paru-paru

**Abstract:** This study aims to analyze the protective potential of *Bidens pilosa* L. leaf ethanol extract against histological damage to the lungs of white rats (*Rattus norvegicus*) due to alcohol exposure. This study is an experimental research using five treatment groups, consisting of a negative control, a positive control (alcohol), and three groups administered alcohol combined with *Bidens pilosa* L. leaf ethanol extract (EEDK) at varying doses. The parameters observed include edema, alveolar septum destruction, and inflammatory cell infiltration in lung histology specimens. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by DMRT. The results showed that EEDK administration significantly reduced lung damage ( $p \leq 0.05$ ), as indicated by a decrease in the average damage score from  $43.12 \pm 0.18$  in the alcohol group to  $33.92 \pm 1.65$  (250 mg/kgBW dose),  $23.32 \pm 2.18$  (500 mg/kgBW), and  $14.88 \pm 1.06$  (750 mg/kgBW). The reduction in lung damage included improvement in edema, reduction in alveolar septal destruction, and suppression of inflammatory cell infiltration. These findings suggest that ethanol extract of *Bidens pilosa* L. leaves has potential as a natural protective agent through its anti-inflammatory and antioxidant activities, thereby potentially useful for preventing or reducing alcohol-induced lung damage.

**Keywords:** Protective effect; *Bidens pilosa* L.; alcohol; histopathology; lungs

**How to Cite:** Windah, P., Silitonga, M., Sinaga, E., Pranoto, H., & Pohan, S. D. (2025). Aktivitas Protektif Ekstrak Etanol Daun Ketul (*Bidens pilosa* L.) terhadap Paru-Paru Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Alkohol. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 13(3), 1840–1850. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v13i3.16638>



<https://doi.org/10.33394/bioscientist.v13i3.16638>

Copyright© 2025, Windah et al

This is an open-access article under the CC-BY-SA License.



### PENDAHULUAN

Penyalahgunaan alkohol merupakan salah satu masalah kesehatan utama di masyarakat modern dan berdampak serius pada sistem pernapasan. Penyakit pernapasan menduduki peringkat teratas dalam struktur morbiditas pada individu dengan konsumsi alkohol berlebihan. Sekitar 7% dari total angka kesakitan disebabkan oleh penyakit inflamasi kronis saluran pernapasan, yang juga menjadi penyebab kematian keempat setelah penyakit kardiovaskular, kanker, dan cedera.

Pada penderita alkoholisme, penyakit paru kronis nonspecific seperti bronkitis kronis dan pneumonia berulang sering ditemukan (Yoqubovich, 2022). Paru-paru termasuk organ yang rentan terhadap efek alkohol karena dapat mengganggu fungsi penghalang fisik dan sistem kekebalan lokal. Sebagian kecil alkohol juga dimetabolisme di paru-paru melalui enzim CYP2E1 atau dikeluarkan melalui napas (Wetzel & Wyatt, 2020). Peminum alkohol berat rentan mengalami perubahan kronis pada saluran pernapasan, gangguan produksi air liur, dan peningkatan risiko infeksi saluran napas. Hal ini berkontribusi terhadap peningkatan insiden penyakit paru seperti pneumonia, TBC, RSV, dan acute respiratory distress syndrome (ARDS). Penyalahgunaan alkohol menjadi faktor risiko sistemik terhadap kesehatan pernapasan (Mehta & Guidot, 2017).

Alkohol yang dikonsumsi akan berdifusi dari pembuluh darah ke saluran napas dan masuk ke lumen, sehingga seluruh saluran pernapasan dari mulut hingga alveolus terpapar langsung. Di sana, alkohol dimetabolisme menjadi asetaldehida yang bersifat toksik, dapat berikatan dengan protein dan DNA membentuk adduct berbahaya, mengganggu fungsi sel, memicu inflamasi, dan menghambat penyembuhan jaringan paru. Selain itu, alkohol mengganggu sistem mukosilier yang bertugas membersihkan patogen. Paparan jangka pendek memang meningkatkan gerak silia, namun konsumsi kronis menyebabkan desensitisasi silia sehingga fungsinya hilang dan risiko infeksi paru meningkat. Alkohol juga menurunkan produksi saliva, melemahkan pertahanan mukosa mulut, mengubah mikroflora oral, dan mempermudah kolonisasi bakteri patogen gram negatif yang dapat teraspirasi ke paru, terutama saat kesadaran menurun akibat intoksikasi alkohol. Pada individu dengan alergi, alkohol dapat meningkatkan sel inflamasi seperti eosinofil, menambah produksi mucin, dan menyebabkan penyempitan bronkiolus. Secara keseluruhan, alkohol menyebabkan kerusakan struktural dan fungsional paru, meningkatkan risiko infeksi dan inflamasi kronis, serta menghambat mekanisme proteksi dan penyembuhan alami paru (Mehta & Guidot, 2017).

Upaya pengobatan gangguan paru-paru hingga saat ini masih terbatas pada terapi suportif seperti pemberian oksigen, bronkodilator, atau antiinflamasi nonspesifik, yang belum memberikan hasil optimal dalam mencegah progresivitas kerusakan jaringan. Oleh karena itu, pengembangan agen protektif yang dapat mencegah atau memulihkan kerusakan paru menjadi penting. Agen protektif bekerja melalui berbagai mekanisme seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta memperkuat sistem imun tubuh (Madrigal *et al.*, 2014).

Salah satu tanaman yang berpotensi untuk tujuan ini adalah *Bidens pilosa* L. atau tanaman ketul. Tanaman ini telah digunakan secara tradisional di berbagai negara dan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antimalaria, anti-inflamasi, antihiperlipidemia, antihipertensi, dan antidiabetik yang terkait dengan senyawa poliasetilena. Selain itu, *Bidens pilosa* diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk sebagai agen antibakteri, modulator sel T helper, immunosupresif, antikanker, dan antivirus (Silitonga *et al.*, 2024). Penelitian yang dilakukan oleh Abdel-Ghany (2016) juga mengungkapkan bahwa ekstrak *Bidens pilosa* mampu memberikan efek hepatoprotektif yang signifikan, baik pada uji *in vivo* maupun *in vitro*. Kemungkinan besar, manfaat ini berkaitan dengan kemampuan antioksidan yang dimilikinya.

Hingga saat ini, sejumlah penelitian telah membuktikan manfaat ekstrak daun *Bidens pilosa* terhadap hati, termasuk sifat hepatoprotektif dan antioksidannya. Namun, belum ditemukan data ilmiah yang meneliti efek protektifnya terhadap kerusakan paru akibat konsumsi alkohol. Belum ada penelitian yang secara khusus

menilai aktivitas protektif *Bidens pilosa* pada jaringan paru, padahal gangguan paru akibat alkohol merupakan masalah kesehatan yang penting. Hal ini menegaskan pentingnya dilakukan penelitian guna mengeksplorasi potensi *Bidens pilosa* sebagai bahan alami yang dapat digunakan untuk pengobatan atau pencegahan alternatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji aktivitas protektif ekstrak etanol daun ketul (*Bidens pilosa* L.) terhadap jaringan paru-paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan alkohol. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam pengembangan fitoterapi alami berbasis antioksidan dan antiinflamasi, serta menjadi dasar ilmiah bagi pemanfaatan *Bidens pilosa* sebagai agen protektif paru di bidang kesehatan selanjutnya.

## METODE

Penelitian ini dilaksanakan dari Desember 2024 hingga Maret 2025. Proses pemeliharaan dan perlakuan hewan dilakukan di Rumah Hewan dan Laboratorium Kimia FMIPA Universitas Negeri Medan, sedangkan pembuatan preparat histologi paru-paru dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Pengamatan serta analisis histologis dilaksanakan di Laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Medan. Subjek penelitian terdiri dari 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar berumur 2–3 bulan dengan berat 150–200 gram, diperoleh dari Laboratorium Farmasi Universitas Sumatera Utara. Tikus dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, masing-masing berisi lima ekor, sesuai rumus Federer  $(t-1)(r-1) \geq 15$ . Pemeliharaan dilakukan dalam kandang plastik individu berukuran 20×15×10 cm yang dilengkapi alas sekam, tempat makan dan minum, serta ditutup kawat agar tikus tidak keluar. Sekam diganti setiap hari bersamaan dengan pemberian pakan dan minum. Tikus juga diadaptasikan terlebih dahulu sebelum perlakuan. Pemilihan tikus jantan bertujuan menghindari fluktuasi hormon seperti pada tikus betina, sehingga hasil penelitian tetap konsisten dan sampel lebih homogen.

**Tabel 1.** Desain penelitian

Perlakuan	Keterangan
K <sub>0</sub>	Tikus diberi CMC 0,5%, tidak diberi EEDK dan alkohol
K <sub>1</sub>	Tikus diberi alkohol 30% (10ml/KgBB)
P <sub>1</sub>	Tikus diberi EEDK (250 mg/kgBB) 1 jam sesudah pemberian alkohol 30%
P <sub>2</sub>	Tikus diberi EEDK (500 mg/kgBB) 1 jam sesudah pemberian alkohol 30%
P <sub>3</sub>	Tikus diberi EEDK (750 mg/kgBB) 1 jam sesudah pemberian alkohol 30%

Daun ketul yang digunakan terdiri dari daun muda dan tua berwarna hijau sebanyak 5 kg, dicuci bersih, ditiriskan, lalu dikeringkan di ruangan tertutup untuk menjaga kandungan antioksidannya (Widarta & Wiadnyani, 2019). Setelah kering, daun digiling dan diayak ukuran 40 mesh untuk memperoleh serbuk simplisia. Selanjutnya, 250 gram serbuk simplisia dimaserasi dengan etanol 96% menggunakan perbandingan 1:10 dalam stoples kaca. Etanol dipilih karena sifat polarnya mampu mengekstrak senyawa aktif secara optimal (Yulianti *et al.*, 2020). Maserasi dilakukan selama 4 hari dengan pengadukan harian, kemudian disaring dan hasilnya diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40–60°C hingga menjadi pasta (Susanty & Bachmid, 2016). Untuk menentukan volume ekstrak yang diberikan pada tikus, ditentukan menurut rumus yang digunakan Asiimwe (2014). Misalnya diketahui berat badan tikus 200 g, konsentrasi larutan stok 30% dan diberikan perlakuan EEDK 500 mg/KgBB, volume yang diberikan adalah :

$$VE (ml) = \frac{BBT \times DPE (mg/kg)}{KLS (mg/ml)}$$

$$VE (ml) = \frac{0,2 \times 500 mg/kg}{30.000 gr / 100 ml}$$

$$VE (ml) = 0,3 ml$$

Keterangan :

- VE : Volume Ekstrak  
 BBT : Berat badan tikus (Kg)  
 DPE : Dosis perlakuan ekstrak (mg/Kg)  
 KLS : Konsentrasi larutan stok (mg/ml)

Untuk tikus dengan berat badan 200 gr dan dosis perlakuan EEDK 500mg/KgBB diberikan EEDK sebanyak 0,3 ml/ekor. Sedangkan pemberian alkohol berdasarkan studi terdahulu dengan dosis 10 ml/kgBB. Penelitian yang dilakukan oleh Situmorang (2025) mengungkapkan pengaruh pemberian ekstrak etanol daun ketul (EEDK) terhadap histopatologi hati tikus yang diinduksi alkohol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok kontrol normal (K0) yang tidak diberi alkohol maupun EEDK memiliki struktur histologis hati yang normal, tanpa kerusakan pada susunan maupun inti selnya. Sebaliknya, kelompok kontrol positif (K1) yang hanya diberikan alkohol mengalami peradangan hati, yang ditandai dengan infiltrasi sel-sel radang berupa monosit dengan inti berwarna biru serta polimorfonuklear yang memiliki granula pada sitoplasmanya. Peradangan juga terdeteksi pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3, meskipun tingkat peradangannya lebih rendah dibandingkan dengan K1. Khusus pada kelompok P3 yang diberikan EEDK dosis 750 mg/kgbb, tingkat peradangan hati tampak menurun dibandingkan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian EEDK dosis tertinggi memberikan efek protektif dalam mencegah kerusakan hati yang lebih berat akibat induksi alkohol. Prosedur penelitian mencakup pemberian alkohol secara oral tiap hari selama 43 hari, diikuti 1 jam kemudian dengan pemberian EEDK sesuai kelompok perlakuan.

Pembuatan preparat histologis menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE), dan diamati pada lima lapang pandang mikroskopis (atas, bawah, kiri, kanan, dan tengah) dengan perbesaran 400x. Prosedur dimulai dengan melapisi kaca objek, yaitu menandai tepinya menggunakan kikir, merendam dalam alkohol 70% semalaman, mengeringkannya, lalu merendamnya dalam larutan gelatin 0,5% sekitar 30–40 detik dan dikeringkan miring agar lapisan merata. Jaringan paru-paru yang diawetkan formalin 10% dicuci alkohol dua jam, dilanjutkan perendaman bertingkat dalam alkohol 90%, 95%, etanol absolut, serta xilol, masing-masing tiga kali selama 20 menit. Selanjutnya dilakukan infiltrasi parafin tiga kali masing-masing 30 menit dan embedding dengan menuangkan parafin serta jaringan ke cetakan tanpa menimbulkan gelembung, kemudian dibiarkan semalaman pada suhu ruang dan disimpan di freezer hingga mengeras. Blok parafin dipotong setebal 6 µm menggunakan mikrotom putar setelah dipanaskan pada cutter, potongan diambil dengan kuas, direndam air dingin untuk membuka lipatan, dipindah ke air hangat untuk memilih potongan terbaik, diletakkan di kaca objek berlapis, lalu dikeringkan di hot plate. Preparat selanjutnya dideparafinisasi dalam xilol dua kali masing-masing lima menit, direhidrasi dalam etanol absolut dua kali, etanol 95%, 90%, 80%, dan 70% masing-masing lima menit, serta direndam aquadest sepuluh menit. Pewarnaan dilakukan dengan hematoksilin

tiga menit hingga warna optimal, dicuci air mengalir 30 menit, dibilas aquadest lima menit, direndam eosin alkohol 30 menit, lalu dibilas kembali. Preparat kemudian didehidrasi dengan etanol bertingkat hingga absolut, dibersihkan dengan xilol, dikeringkan, ditetesi entellan, diamati di bawah mikroskop, dipotret, dan tingkat kerusakan alveolus paru dicatat.

Data yang diperoleh dianalisis secara kuantitatif. Derajat kerusakan jaringan paru-paru dinilai berdasarkan sistem skoring dengan rentang 1 hingga 3 sesuai persentase luas area kerusakan pada lapang pandang. Setiap lapangan pandang diamati dan dilakukan perhitungan terhadap edema, infiltrasi sel radang dan destruksi septum alveolar. Perhitungan Tingkat kerusakan tersebut mengikuti Tabel 2 (Hidayah *et al.*, 2020).

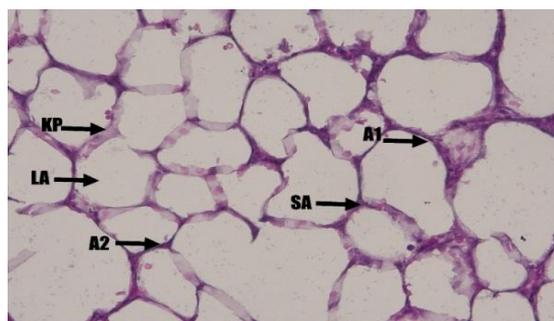
**Tabel 2.** Perhitungan tingkat kerusakan paru-paru

Gambaran Histologi	Skor		
	1	2	3
Edema	Edema dengan skor <1-33 % dari LP	Edema dengan skor 34-66% dari LP.	Edema dengan skor 67-100 % dari LP
Infiltrasi Sel Radang	Infiltrasi sel radang dengan skor <1-33 % dari LP.	Infiltrasi sel radang dengan skor 34-66% dari LP.	Infiltrasi sel radang dengan skor 67-100 % dari LP.
Destruksi Septum Alveolar	Destruksi septum alveolar dengan skor <1-33 % LP	Destruksi septum alveolar dengan skor 34-66% dari LP.	Destruksi septum alveolar dengan skor 67-100% dari LP.

Skor yang diperoleh kemudian diolah menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25. Tahapan analisis meliputi uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas Levene's test, dilanjutkan dengan uji ANOVA satu arah. Jika hasil menunjukkan perbedaan yang signifikan, maka dilakukan uji lanjut menggunakan DMRT (Duncan Multiple Range Test). Skor yang diperoleh kemudian diolah menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25 untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara spesifik.

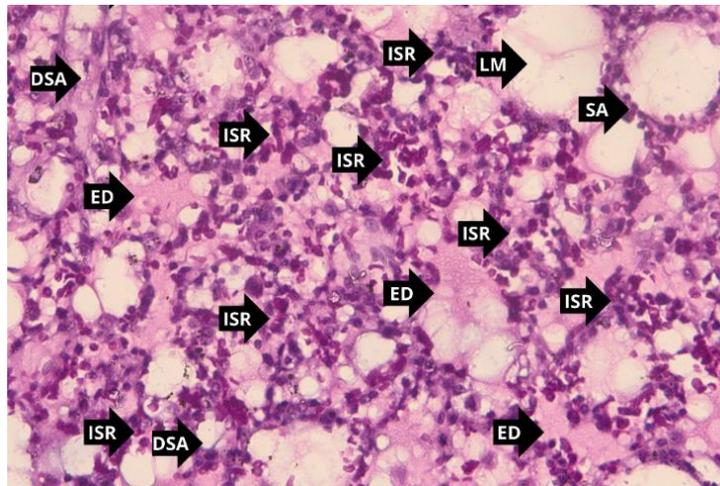
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histologi pada kelompok  $K_0$  dapat dilihat pada Gambar 1. Terlihat struktur histologi jaringan paru yang terdiri atas pneumosit tipe 1 (A1) dan pneumosit tipe 2 (A2), serta lumen alveolus (LA) yang tampak jelas. Septum alveolar (SA) terlihat utuh tanpa adanya tanda-tanda destruksi, sementara kapiler paru (KP) masih dalam kondisi normal. Struktur histologi paru tampak tanpa kerusakan, dengan susunan alveolus yang teratur dan tidak mengalami edema atau infiltrasi sel radang. Hal ini menunjukkan bahwa jaringan paru masih dalam kondisi sehat dan berfungsi dengan baik



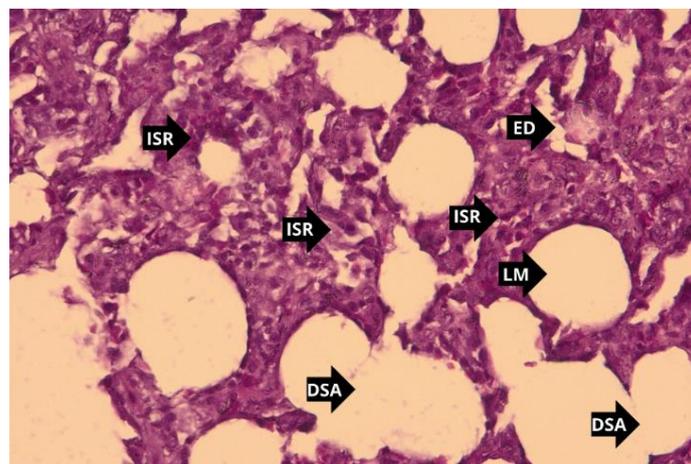
**Gambar 1.** Gambaran histologi paru-paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok  $K_0$ : CMC 0,5% (HE, 400X)

Hasil pengamatan histologi pada kelompok K<sub>1</sub> yang ditampilkan dalam Gambar 2 menunjukkan adanya kerusakan pada jaringan paru. Gambaran histologis memperlihatkan adanya edema (ED), destruksi septum alveolar (DSA), dan infiltrasi sel radang (ISR). Edema tampak sebagai akumulasi cairan di dalam jaringan paru, yang mengakibatkan pembengkakan dan gangguan pertukaran udara. Destruksi septum alveolar terlihat dari rusaknya struktur pembatas antar alveoli, yang menyebabkan perubahan arsitektur paru-paru. Selain itu, infiltrasi sel radang menandakan adanya respons inflamasi yang signifikan, yang dapat berkontribusi pada kerusakan lebih lanjut dan gangguan fungsi paru.



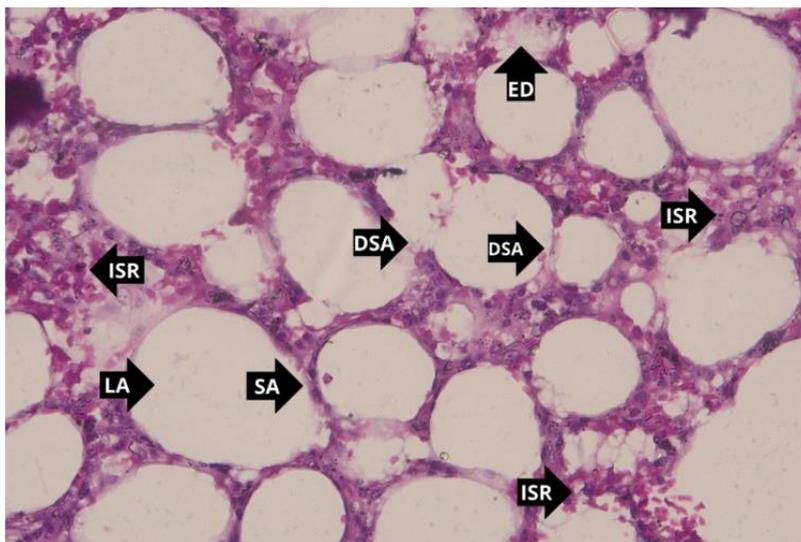
**Gambar 2.** Gambaran histologi paru- paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok K<sub>1</sub>: Alkohol 30% (HE, 400X).

Hasil pengamatan histologi pada kelompok P<sub>1</sub> yang ditampilkan dalam Gambar 3 menunjukkan adanya perbaikan jaringan paru dibandingkan kelompok kontrol positif. Namun, masih terlihat tanda-tanda kerusakan seperti edema, destruksi septum alveolar, dan infiltrasi sel radang. Edema (ED) tampak sebagai akumulasi cairan di jaringan interstitial paru, yang menyebabkan pembengkakan dan menghambat pertukaran udara. Destruksi septum alveolar (DSA) masih ditemukan, ditandai dengan rusaknya struktur pemisah antar alveoli, meskipun dalam tingkat yang lebih ringan dibandingkan K<sub>1</sub>. Infiltrasi sel radang (ISR) masih terlihat, mengindikasikan adanya respons inflamasi yang sedang berlangsung, meskipun jumlahnya mulai berkurang.



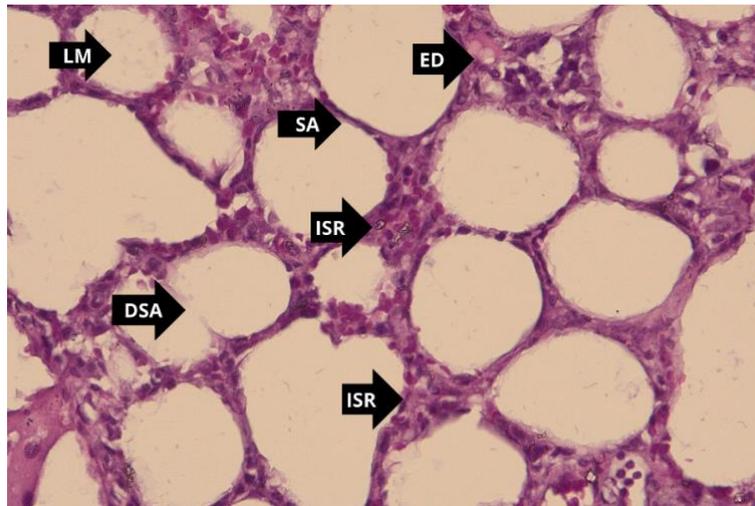
**Gambar 3.** Gambaran histologi paru-paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok P<sub>1</sub> : EEDK sebanyak 250 mg/kgBB dan alkohol 30% (HE, 400X)

Hasil pengamatan histologi pada kelompok P<sub>2</sub> yang ditampilkan dalam Gambar 4 menunjukkan perbaikan jaringan paru yang lebih baik dibandingkan kelompok P<sub>1</sub>. Edema (ED) yang terlihat mulai berkurang, ditandai dengan lebih sedikitnya akumulasi cairan di jaringan paru. Struktur septum alveolar (SA) tampak lebih terjaga dibandingkan kelompok sebelumnya, meskipun masih terdapat beberapa area dengan kerusakan. Infiltrasi sel radang (ISR) mengalami penurunan yang cukup signifikan, yang menunjukkan berkurangnya respons inflamasi dan adanya proses pemulihan jaringan paru yang lebih optimal dibandingkan P<sub>1</sub>. Regenerasi sel alveolar mengalami peningkatan, ditandai dengan perbaikan struktur dinding alveolar yang berperan penting dalam meningkatkan efisiensi pertukaran gas. Lapisan alveolar mulai terbentuk kembali secara lebih stabil, menggantikan sel-sel yang mengalami kerusakan akibat pemberian alkohol. Kondisi ini menunjukkan bahwa proses regenerasi epitel alveolar berjalan lebih baik dibandingkan kelompok sebelumnya, sehingga memperkuat struktur paru-paru secara keseluruhan.



**Gambar 4.** Gambaran histologi paru-paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok P<sub>2</sub> : EEDK sebanyak 500 mg/kg dan alkohol 30% (HE, 400X)

Hasil pengamatan histologi pada kelompok P<sub>3</sub> yang ditampilkan dalam Gambar 5 menunjukkan tingkat perbaikan jaringan paru yang paling optimal dibandingkan kelompok lainnya. Edema (ED) tampak minimal, dengan sedikit akumulasi cairan di jaringan paru, sehingga memungkinkan pertukaran udara yang lebih baik. Struktur septum alveolar terlihat lebih utuh dan tegas, menunjukkan adanya pemulihan arsitektur paru yang lebih baik. Infiltrasi sel radang juga berkurang secara signifikan, menandakan bahwa proses inflamasi mulai mereda dan jaringan paru mengalami regenerasi lebih baik dikarenakan terjadinya peningkatan fungsi seluler yang mendukung sekresi surfaktan secara lebih optimal, yang berperan dalam menjaga elastisitas alveoli serta mempercepat pemulihan struktur dinding alveolar menjadi lebih stabil. Perbaikan ini juga menunjukkan bahwa pemberian dosis tertinggi ekstrak etanol daun ketul mampu memberikan efek protektif yang lebih kuat terhadap kerusakan paru akibat paparan alkohol.



**Gambar 5.** Gambaran histologi paru-paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok P<sub>3</sub>: EEDK sebanyak 750 mg/kgBB dan alkohol 30% (HE, 400X)

**Tabel 3.** Rerata skor tingkat kerusakan jaringan paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada setiap perlakuan ( $\pm$  SD).

Perlakuan	Edema	Destruksi Septum Alveolar	Infiltrasi Sel Radang
K <sub>0</sub>	2,48 $\pm$ 0,22 <sup>a</sup>	2,40 $\pm$ 0,46 <sup>a</sup>	4,20 $\pm$ 0,75 <sup>a</sup>
K <sub>1</sub>	17,12 $\pm$ 0,89 <sup>e</sup>	8,20 $\pm$ 0,42 <sup>d</sup>	17,80 $\pm$ 1,47 <sup>e</sup>
P <sub>1</sub>	10,68 $\pm$ 1,33 <sup>d</sup>	6,72 $\pm$ 1,58 <sup>c</sup>	15,52 $\pm$ 1,03 <sup>d</sup>
P <sub>2</sub>	7,76 $\pm$ 1,24 <sup>c</sup>	4,48 $\pm$ 0,94 <sup>b</sup>	11,8 $\pm$ 1,04 <sup>c</sup>
P <sub>3</sub>	5,20 $\pm$ 0,24 <sup>b</sup>	3,44 $\pm$ 1,05 <sup>b</sup>	6,24 $\pm$ 1,04 <sup>b</sup>

Keterangan: Huruf superskrip berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan nyata antarperlakuan berdasarkan uji ANOVA yang dilanjutkan dengan uji post hoc DMRT ( $p \leq 0,05$ )

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat kerusakan paru akibat pemberian alkohol berbeda nyata antar kelompok ( $p \leq 0,05$ ). Kelompok K<sub>1</sub> (kontrol positif) yang hanya diberi alkohol mengalami tingkat kerusakan tertinggi dengan rerata  $43,12 \pm 0,18$ , ditandai dengan edema, destruksi septum alveolar, dan infiltrasi sel radang. Temuan ini konsisten dengan penelitian Yoqubovich (2022), yang melaporkan bahwa etanol menyebabkan edema, spasme arteriolar, dan disfungsi makrofag alveolar. Mehta & Guidot (2017) juga menjelaskan bahwa alkohol yang berdifusi ke jaringan paru menghasilkan metabolit berbahaya seperti asetaldehida, yang merusak protein dan DNA sel epitel. Kerusakan ini diperparah oleh pembentukan ROS seperti anion superoksida dan radikal hidroksil (Kaphalia & Calhoun, 2013). Reimers *et al.* (2014) mencatat peningkatan ekspresi TGF- $\beta$  yang meningkatkan permeabilitas vaskular, menyebabkan edema paru. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan paru akibat alkohol bukan hanya akibat iritasi langsung, tetapi juga melalui jalur biokimiawi kompleks yang mengaktifkan peradangan dan apoptosis. Penemuan ini menjadi bukti kuat bahwa alkohol kronis berdosisi tinggi menimbulkan kerusakan paru yang nyata secara histologis dan dapat dijadikan model patologis untuk penelitian inflamasi paru. Ini memberikan dasar valid untuk menguji agen terapi protektif terhadap paru. Penetapan 10 ml/kgBB alkohol sebagai dosis induksi selama 43 hari berhasil memicu patologi yang dapat diukur secara objektif, menjadikan protokol ini best practice untuk penelitian kerusakan paru berbasis hewan.

Sebaliknya, kelompok K<sub>0</sub> (kontrol negatif) memiliki rerata kerusakan paling rendah, yaitu  $9,08 \pm 0,86$ , dengan struktur jaringan paru yang tetap utuh dan normal.

Pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun ketul (EEDK), terlihat adanya penurunan tingkat kerusakan jaringan paru secara bertahap sesuai peningkatan dosis, mengindikasikan adanya efek protektif yang bersifat dosis-bergantung (*dose-dependent effect*). Kelompok P<sub>1</sub> (250 mg/kgBB) mengalami rerata kerusakan sebesar  $33,92 \pm 1,65$ , menunjukkan adanya perbaikan dibandingkan K<sub>1</sub>, meskipun masih menunjukkan tanda-tanda edema dan infiltrasi sel radang. Kelompok P<sub>2</sub> (500 mg/kgBB) menunjukkan penurunan lebih lanjut dengan rerata  $23,32 \pm 2,18$ ; perbaikan ini tampak dari mulai terjaganya struktur septum alveolar dan berkurangnya infiltrasi sel radang. Perbaikan paling signifikan ditemukan pada kelompok P<sub>3</sub> (750 mg/kgBB), dengan rerata kerusakan sebesar  $14,88 \pm 1,06$ . Histologis jaringan paru pada kelompok ini memperlihatkan struktur alveolar yang utuh, infiltrasi sel radang minimal, dan edema yang sangat ringan. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa pemberian EEDK secara efektif menurunkan tingkat kerusakan jaringan paru yang diinduksi oleh alkohol, dan semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar efek protektif yang ditimbulkan. Hal ini mendukung hipotesis bahwa EEDK memiliki potensi antiinflamasi dan regeneratif yang kuat dalam memperbaiki kerusakan jaringan paru, yang semakin optimal pada dosis 750 mg/kgBB.

Pemberian ekstrak etanol daun ketul (EEDK) menunjukkan kemampuan menurunkan tingkat kerusakan paru secara signifikan dibandingkan kelompok yang hanya diberi alkohol. Efek ini bersifat dosis-bergantung, di mana dosis 750 mg/kgBB (P<sub>3</sub>) menghasilkan skor kerusakan paru terendah. Efektivitas ini kemungkinan besar disebabkan oleh kandungan flavonoid dalam EEDK, terutama quercetin, yang memiliki kemampuan antioksidan kuat dengan menetralkan ROS dan melindungi sel dari stres oksidatif (Santosa & Baharuddin, 2020). Selain itu, quercetin juga dikenal menghambat aktivasi jalur NF- $\kappa$ B, sehingga menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Dengan demikian, inflamasi dapat ditekan dan jaringan paru terlindungi dari kerusakan lebih lanjut (Zardak *et al.*, 2024). Senyawa lain dalam *Bidens pilosa* seperti luteolin dan apigenin juga berperan dalam menurunkan inflamasi dengan menghambat enzim COX-2 dan iNOS, yang berperan penting dalam produksi mediator inflamasi (David *et al.*, 2016). Selain aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, *Bidens pilosa* memiliki potensi imunomodulator. Salah satu senyawa bioaktifnya, cytopiloyne, diketahui mampu menyeimbangkan respons imun dan mendorong proses regenerasi jaringan yang rusak (Adeniyi *et al.*, 2025). Hal ini menjelaskan mengapa kelompok perlakuan dengan EEDK menunjukkan perbaikan lebih baik secara histopatologis. Penelitian ini juga memberikan kontribusi baru dengan menunjukkan bahwa EEDK berpotensi sebagai agen terapi protektif paru, melengkapi studi sebelumnya yang lebih banyak meneliti efek *Bidens pilosa* terhadap hati. Dengan memanfaatkan tanaman lokal yang mudah dibudidayakan dan telah digunakan secara etnobotani, penelitian ini sekaligus mendorong pengembangan terapi alami yang memiliki nilai ekonomi dan keberlanjutan (Silitonga *et al.*, 2024).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun ketul (EEDK) menunjukkan aktivitas protektif terhadap kerusakan paru akibat alkohol, ditandai dengan penurunan signifikan pada edema, destruksi septum alveolar, dan infiltrasi sel radang ( $p \leq 0,05$ ). Di antara ketiga dosis yang diuji, perlakuan P<sub>3</sub> (750 mg/kgBB) memberikan efek protektif paling besar. Temuan ini memberikan dasar ilmiah bagi pemanfaatan tanaman lokal sebagai terapi alami dalam mendukung kesehatan paru dan mendorong pengembangan agen berbasis fitokimia dalam bidang penyakit pernapasan.

## REKOMENDASI

Penelitian lebih lanjut disarankan dengan menambahkan parameter biokimia seperti kadar MDA, SOD, atau IL-6 agar data biokimia yang diperoleh dapat memperkuat temuan histopatologi dan menjelaskan efek protektif ekstrak etanol daun ketul (EEDK) pada jaringan paru secara lebih menyeluruh.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dalam pelaksanaan penelitian ini. Penulis juga menyampaikan Terima kasih dan rasa hormat kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan masukan yang sangat berarti selama proses penyusunan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Ghany, R. H., Barakat, W. M., Shahat, A. A., Abd-Allah, W. E. S., & Ali, E. A. (2016). In vitro and in vivo hepatoprotective activity of extracts of aerial parts of *Bidens pilosa* L (Asteraceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(11), 2371-2381.
- Adeniyi, I. A., Olufunke, O., Usman, I. M., & Owu, D. U. (2025). Unraveling The Reproductive Potential Of Selected Flavonoids In Biden Pilosa: A Comprehensive Review. *Phytomedicine Plus*, 100784.
- Asiimwe, S., Borg-Karlsson, A.-K., Azeem, M., Maud Mugisha, K., Namutebi, A., & James Gakunga, N. (2014). Chemical composition and toxicological evaluation of the aqueous leaf extracts of *Plectranthus amboinicus* Lour. *International Journal of Pharmaceutical Science Ilvention*. 3(2), 19–27.
- Hidayah, N., Mussa, O. R. P. A., Solfaine, R., & Utomo, Y. S. (2020). Perbandingan paparan asap rokok konvensional dan rokok herbal pada mencit (*Mus musculus*) terhadap perbandingan gambaran histologi paru. *VITEK: Bidang Kedokteran Hewan*, 10, 25-32.
- Idris, O. A., Kerebba, N., Horn, S., Maboeta, M. S., & Pieters, R. (2023). Phytochemical-based evidence of the health benefits of *Bidens pilosa* extracts and cytotoxicity. *Chemistry Africa*, 6(4), 1767-1788.
- Liu, Q., Gao, Y., & Ci, X. (2019). Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2019). *Hindawi Limited*.
- Kaphalia, L., & Calhoun, W. J. (2013). Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicology Letters*, 222(2), 171-179.
- Madrigal-Santillán, E., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., Sumaya-Martínez, M. T., Gutiérrez-Salinas, J., Bautista, M., & Morales-González, J. A. (2014). Review of natural products with hepatoprotective effects. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(40), 14787.
- McMahan, R. H., Anton, P., Coleman, L. G., Cresci, G. A., Crews, F. T., Crotty, K. M., & Kovacs, E. J. (2023). Alcohol and immunology: mechanisms of multi-organ damage. Summary of the 2022 alcohol and immunology research interest group (AIRIG) meeting. *Alcohol*, 110, 57-63.
- Mehta, A. J., & Guidot, D. M. (2017). Alcohol and the lung. *Alcohol research: current reviews*, 38(2), 243.
- Mitchell Jr, M. C., Teigen, E. L., & Ramchandani, V. A. (2014). Absorption and peak blood alcohol concentration after drinking beer, wine, or spirits. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 38(5), 1200-1204.
- Santosa, W. N., & Baharuddin, B. (2020). Penyakit jantung koroner dan

- antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 1(2), 95-100.
- Silitonga, M., Sidabutar, H., Pranoto, H., LumbanGaol, A. Y. D., & Sipahutar, F. R. P. (2024). Protective effects of *Bidens pilosa* alleviates against alcohol—induced hepatic steatosis in rats: In vivo studies and in silico analysis. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 13, 100546.
- Simet, S. M., & Sisson, J. H. (2015). Alcohol's effects on lung health and immunity. *Alcohol research: current reviews*, 37(2), 199.
- Susanty, & Bachmid, F. (2016). Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Refluks Terhadap Kadar Fenolik Dari Ekstrak Tongkol Jagung (*Zea mays* L.). *Jurnal Konversi*. 5(2), 87.
- Yoqubovich, KX (2022). Penyakit Paru Kronis Akibat Alkohol. *Jurnal Penelitian Trauma dan Studi Disabilitas*, 1 (9), 123-128.
- Oktora, M. Z., Setiamurti, S. M., & Khomeini. (2023). Perubahan Gambaran Histologik Paru Mencit (*Mus Musculus*) yang Terpapar Asap Rokok. In *HEME : Health and Medical Journal*.5(2), 86-90.
- Osna, N. A., & Kharbanda, K. K. (2016). Multi-organ alcohol-related damage: mechanisms and treatment. *Biomolecules*, 6(2), 20.
- Reimers-Gonzales, E., Santolaria-Fernández, F., Martín-González, M. C., Fernández-Rodríguez, C. M., & Quintero-Platt, G. (2014). Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(40), 14660.
- Yulianti, W., Ayuningtyas, G., Martini, R., & Resmeiliana, I. (2020). Pengaruh Metode Ekstraksi dan Polaritas Pelarut Terhadap Kadar Fenolik Total Daun Kersen (*Muntingia calabura* L). *Jurnal Sains Terapan: Wahana Informasi dan Alih Teknologi Pertanian*, 10(2), 41-49.
- Wetzel, T. J., & Wyatt, T. A. (2020). Dual substance use of electronic cigarettes and alcohol. *Frontiers in physiology*, 11, 593803.
- Widarta, I. W. R., & Wiadnyani, A. A. I. S. (2019). Pengaruh metode pengeringan terhadap aktivitas antioksidan daun alpukat. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 8(3), 80-85.