

Uji Aktivitas Hepatoproteksi dan Toksisitas Akut dari Ekstrak Gambir Terstandarisasi

Syilfia Hasti¹, Husni Muchtar², dan Amri Bakhtia^{2*}

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

ABSTRAK

Telah dilakukan uji hepatoproteksi dan toksisitas akut dari ekstrak gambir (*Uncaria gambir*. Roxb). Hewan dikelompokkan menjadi 7 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit betina. Kelompok I hanya diberikan pelarut minyak sawit 1% dari berat badan secara oral selama 2 hari dan suspensi gom sebanyak 1% dari berat badan secara oral pada hari kedua. Kelompok II menerima CCl₄ dalam minyak sawit (10%) dengan dosis 1,25 ml/kgBB selama 2 hari, pada hari ke 2 diberikan suspensi gom setelah 1 jam pemberian CCl₄. Kelompok III, IV, V masing-masing diinduksi dengan CCl₄ dalam minyak sawit (10%) dengan dosis 1,25 ml/kgBB selama 2 hari, pada hari ke 2 diberikan suspensi gambir dengan dosis berurutan yaitu 30; 100 and 300 mg/kgBB, setelah 1 jam pemberian CCl₄. Pada hari ke 3 semua darah mencit diambil kemudian diukur aktivitas SGOT dan SGPT. Setelah hewan dikorbankan, organ hatinya ditimbang dan hitung rasio berat organ hati terhadap berat badan hewan. Uji toksisitas dilakukan dengan 5 kelompok hewan 5 ekor mencit betina dan 5 ekor mencit jantan. Setiap hewan kemudian diberikan suspensi gambir secara oral sesuai dengan dosis masing-masingnya 1; 2; 4; 8 dan 15 g/kgBB. LD₅₀ dihitung sebagai dosis yang memberikan kematian hewan sebanyak 50% dari jumlah dan kelompoknya. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa, gambir (*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb.) mempunyai aktivitas sebagai hepatoprotektor pada dosis 30, 100, dan 300 mg/kg BB. Gambir dapat menurunkan angka rasio berat organ hati dan berdasarkan nilai LD₅₀ 24 jam yang diperoleh (> 15 g/kgbb), gambir diklasifikasikan praktis tidak toksik.

Kata Kunci: *Uncaria gambir* Roxb, SGPT, SGOT

ABSTRACT

Hepatoprotective activity and acute toxicity from extract of gambir (*Uncaria gambir*. Roxb) was investigated. The animals were grouped into seven groups which consist of 5 female mice for each group. Mice from group I were only administrated orally with palm oil, 1% from body weight for two days and 1% of gum suspension orally at day two. Group II were given CCl₄ with dose 1.25 ml/kgbw in 10% of palm oil for two days and gum suspension orally 1 hour after CCl₄ given at day two. Group III, IV, V were given CCl₄ with dose 1.25 ml/kgbw in 10% of palm oil for two days and followed by administration of gambir suspension orally 1 hour after CCl₄ given at day two with concentrations 30; 100 and 300 mg/kgbw, respectively. At day 3, all the blood were taken and were examined its SGOT and SGPT. While the isolated liver were weighed and the ratio between liver weight and body weight of mice were also observed. Acute toxicity test was conducted using five animal groups consist of 5 female mice and 5 male mice. Each of mice then was given gambir suspension orally with doses of 1; 2; 4; 8 and 15 g/kgbw, respectively. LD₅₀ was defined as dose which can cause 50% death of total mice from each group. The result can be concluded that gambir extract was found to be active as hepatoprotective agent with dose 30; 100 dan 300 mg/kgbw. Furthermore, extract of gambir could reduced the ratio of liver weight and based on the LD₅₀ value obtained (24 hours, >15 g/kgbw), gambir was classify as non toxic.

Keywords: *Uncaria gambir* Roxb, SGPT, SGOT

PENDAHULUAN

Salah satu tumbuhan yang digunakan masyarakat sebagai obat tradisional adalah tumbuhan gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) yang termasuk famili Rubiaceae. Tumbuhan ini telah lama digunakan masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit seperti diare, disentri, radang gusi (getahnya), radang tenggorokan, batuk, haid banyak, demam kuning, luka terbakar, luka, sariawan mulut suara parau (Anonim, 2005). Dari penelusuran literatur, telah dilaporkan adanya penelitian aktifitas gambir sebagai anti inflamasi (Rustam,

2003), antimikroba (Chosdu *et al.*, 2005), antiidiare (Zulfadli, 1995), antioksidan (Chosdu dan Sudrajat, 2005), dan anti nematoda (Alen *et al.*, 2005). Adapun penelitian tentang toksisitasnya terhadap ginjal, hati dan jantung telah dilakukan oleh Armenia *et al.*, (2005), sedangkan penelitian tentang teratogenitasnya secara in-ovo telah dilakukan oleh Almahdy *et al.*, (2004).

Uji aktivitas hepatoprotektor dilakukan adalah berdasarkan penelitian terdahulu tentang katekin yang berkhasiat sebagai hepatoprotektor dan penggunaan gambir

*Fakultas Farmasi, Universitas Andalas
Email: amri_bakhtiar@yahoo.com
Telp. +628126726163

oleh masyarakat sebagai pengobatan demam kuning. Diasumsikan bahwa terjadinya demam kuning ini sebagai salah satu indikasi terganggunya fungsi fisiologi hati. Salah satu obat paten yang mengandung katekin ini adalah Catergen® yang ditarik dari peredaran pada tahun 1985 karena efek sampingnya yang menyebabkan imunohemolisis darah pada pasien yang menggunakannya (Anomim, 2006). Penelitian klinis yang telah dilakukan terhadap katekin ini antara lain pada pasien dengan hepatitis yang disebabkan virus, terbukti secara signifikan menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT pada pasien dengan hepatitis B dan C. Pada pasien dengan hepatitis B kronis, dari 174 pasien yang diberi katekin, 44 orang pasien mengalami penurunan titer HBs Ag sebesar 50% dan 16 pasien HBs Ag nya menghilang (Thorne Research, 1999). Berdasarkan inilah peneliti ingin melaksanakan pengujian efek hepatoprotektor dari gambir. Untuk mengetahui keamanan suatu obat dilakukan uji praklinik berupa uji keamanan. Salah satu uji keamanan adalah yang uji toksisitas akut.

METODOLOGI

Gambir 25 g., CCl₄, minyak sawit, Aquadest, gom, NaCl fisiologis, kit penguji SGPT: ALAT (GPT) FS (DiaSys®), kit penguji SGOT: ASAT (GOT) FS (DiaSys®).

Alat-alat operasi untuk hewan, alat sentrifus (Hettich Zentrifugen EBA 20®), Spektrofotometer UV -1601 UV-VIS (Shimadzu®), vortex (Fisons Whirli Mixer TM®), pisau silet, pipet mikro Nickipet® 20-2000 µl.

Pengujian Aktivitas Hepatoprotektor Gambir. Hewan dikelompokkan menjadi 7 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit betina. Kelompok 1 hanya diberikan pelarut minyak sawit 1% dari berat badan secara oral selama 2 hari dan suspensi gom sebanyak 1% dari berat badan secara oral pada hari kedua. Kelompok II menerima CCl₄ dalam minyak sawit (10%) dengan dosis 1,25 ml/ kgbb selama 2 hari, pada hari ke 2 diberikan suspensi gom setelah 1 jam pemberian CCl₄. Kelompok III, IV, V masing-masing diinduksi dengan CCl₄ dalam minyak sawit (10%) dengan dosis 1,25 ml/kgbb selama 2 hari, pada hari ke 2 diberikan suspensi gambir dengan dosis berurutan yaitu 30; 100 dan 300mg/kgbb, setelah 1 jam pemberian CCl₄. Pemberian dosis ini diberikan secara oral. Penelitian dilakukan selama 3 hari dengan akses bebas pada makan dan minum. Dilaksanakan pada suhu kamar dengan siklus 12 jam terang dan gelap. Pada hari ke 3 semua darah mencit diambil dengan cara

memotong pembuluh darah leher, darah ditampung dengan tabung reaksi dan dibiarkan selama 15 menit. Setelah itu disentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 3000 rpm, serum dipisahkan kemudian diukur aktivitas SGOT dan SGPT. Setelah hewan dikorbakan, organ hatinya ditimbang dan hitung rasio berat organ hati terhadap berat badan hewan.

Penentuan LD₅₀ Ekstrak Gambir. Hewan percobaan dikelompokkan secara acak, masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit betina dan 5 ekor mencit jantan. Setiap hewan kemudian diberikan suspensi gambir secara oral sesuai dengan dosis masing-masingnya 1; 2; 4; 8 dan 15 g/kgbb. LD₅₀ dihitung sebagai dosis yang memberikan kematian hewan sebanyak 50% dari jumlah dan kelompoknya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambir merupakan ekstrak daun dan ranting tanaman *Uncaria gambir* (Hunter) Roxb. yang dikeringkan. Gambir digunakan dalam penelitian ini merupakan ekstrak kering gambir terstandarisasi yang diperoleh dari pengolahan daun *Uncaria gambir*, (Hunter) Roxb. Mengandung katekin tidak kurang dari 90%. Berbentuk kubus tidak beraturan, tebal 1-2 cm, ringan dan mudah patah. Warna yang baru dipatahkan coklat muda sampai coklat kekuning-kuningan dan identitas ekstrak lengkapnya adalah sebagai berikut (Bakhtiar dan Putra, 1995):

Pemerian Ekstrak

- Bentuk : Padat, kubus tidak beraturan
- Warna : Kuning kecoklatan
- Bau : Khas
- Rasa : Sepat, sedikit pahit yang diakhiri rasa manis

Bilangan Parameter Standarisasi

1. Parameter Non Spesifik

- Kadar air : 12,0-14,5%
- Kadar abu total : 0,30-0,42%
- Kadar abu tidak larut asam : 0,045-0,051%
- Sisa pelarut organik : -
- Residu peptisida untuk fosfor dan klor organik : Tidak terdeteksi
- Cemaran logam berat Pb,As dan Cd : Tidak terdeteksi.
- Cemaran aflaktosin : Tidak terdeteksi
- Cemaran mikroba
- Angka lempeng total : Kurang dari 10 kol/g
- Angka kapang/khamir : Kurang dari 10 kol/g

Bakteri Patogen

- Eschericia coli* : Negatif

<i>Salmonella thypi</i>	: Negatif
<i>Staphylococcus aureus</i>	: Negatif
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	: Negatif

2. Parameter Spesifik

- Senyawa identitas	: (+) katekin
- Kadar sari larut air	: 42-48%
- Kadar sari larut etanol	: Tidak kurang dari 90%

Pengukuran Aktivitas SGOT dan SGPT. Aktivitas SGOT mencit betina kelompok kontrol negatif dan kontrol positif adalah 63,81 U/L dan 188,58 U/L. Aktivitas SGOT kelompok hewan perlakuan dengan dosis 30; 100 dan 300 mg/kgbb adalah : 108,05, 111,68, dan 137,89 U/L. Aktivitas SGPT mencit betina kelompok kontrol negatif dan kontrol positif adalah 55,40 U/L dan 141,53 U/L. Aktivitas SGOT kelompok hewan perlakuan dengan dosis 30; 100 dan 300 mg/kgbb adalah: 105,81; 109,74 dan 115,42 U/L (Gambar 1).

Rute pemberian sampel yang dilakukan dalam penelitian adalah secara oral karena cara pemberian diupayakan sesuai dengan cara penggunaannya pada manusia, selain itu pemberian secara oral juga mudah dan aman dilakukan bila dibandingkan dengan pemberian secara parenteral (Gan, 1995; Depkes RI, 2000). Selain itu obat yang digunakan melalui jalur oral akan mengalami sirkulasi enterohepatik yang tidak dialami pada rute lain, dengan mengalami sirkulasi enterohepatik ini akan memperlihatkan signifikansi jika terjadi kerusakan hati (Loomis, 1978).

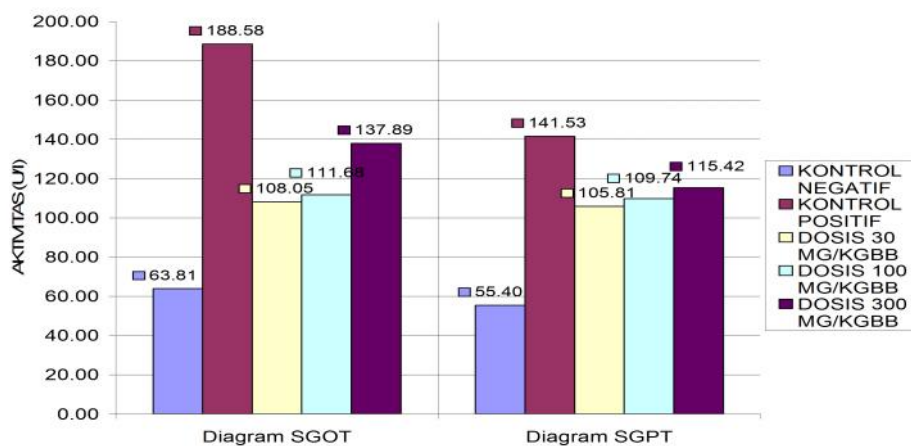
Pada pengujian khasiat ekstrak gambir sebagai hepatoprotektor, fungsi hati dirusak terlebih dahulu menggunakan CCl_4 . Mekanisme pengrusakan hati oleh CCl_4 adalah dengan membentuk radikal bebas triklorometil dalam enzim hepatic sitokrom P-450. Ikatan kovalen antara radikal triklorometil dengan protein sel dianggap sebagai penyebab

utama terjadinya peroksida lipid pada membran sel dan retikulum endoplasma. Produk peroksidasi akan menginduksi hipofungsi dari membran dan akhirnya enzim cytolitic dan muncul di darah sehingga terjadi peningkatan aktivitas SGPT dan SGOT dan saat itu terjadi kematian sel (Lu, 1995).

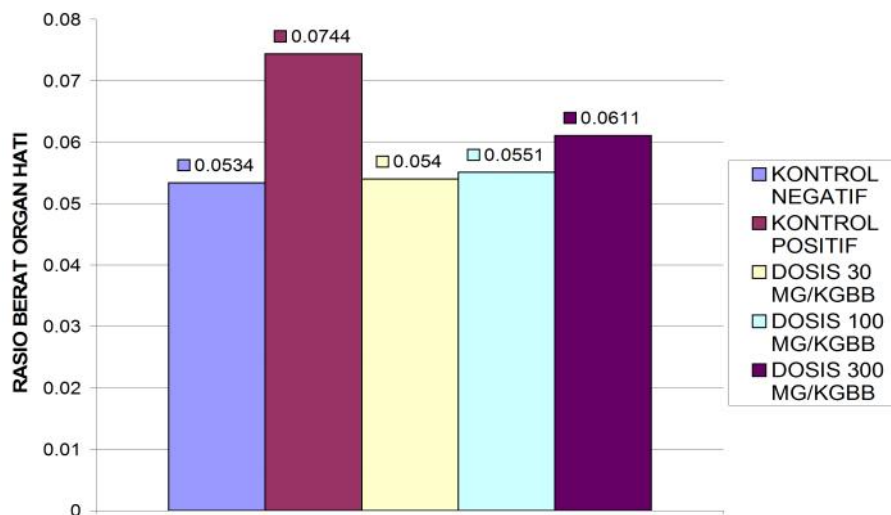
Pada penelitian hepatoprotektor ini diamati efek gambir untuk memperbaiki fungsi hati yang dirusak oleh CCl_4 . Diamati pengaruhnya terhadap aktivitas SGOT dan SGPT dengan dosis yang berbeda. Hasil penelitian didapat data dengan nilai deviasi standar yang cukup besar pada masing-masing kelompok hewan percobaan. Hal ini diduga disebabkan oleh kondisi fisiologis dari masing-masing hewan percobaan selama perlakuan sehingga akan mempengaruhi aktivitas SGOT dan SGPT (Domer, 1971).

Pada kelompok hewan yang mengalami kerusakan hati oleh CCl_4 , terlihat peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT secara signifikan ($p < 0,05$) jika dibandingkan terhadap kontrol yang tidak diberi CCl_4 . Dari data penelitian didapat bahwa ekstrak gambir dapat menurunkan aktivitas SGOT dan SGPT secara signifikan ($p < 0,05$) jika dibandingkan terhadap kontrol positif yang diinduksi dengan CCl_4 . Penurunan aktivitas SGOT dan SGPT yang terjadi tidak mencapai keadaan normal kembali seperti aktivitas SGOT dan SGPT pada hewan kontrol negatif. Dari data juga terlihat penurunan aktivitas SGOT dan SGPT terbesar itu terjadi pada dosis yang lebih kecil yaitu 30 mg/kg BB. Hal ini menunjukkan bahwa pada dosis yang lebih besar aktivitas hepatoprotektornya menjadi berkurang.

Sebagian besar enzim manusia memiliki suhu optimum sekitar $37^\circ C$. Peningkatan suhu dari $0^\circ C$ menjadi $37^\circ C$ meningkatkan kecepatan reaksi karena meningkatkan energi getaran substrat. Aktivitas maksimum untuk sebagian besar enzim manusia berlangsung dekat suhu $37^\circ C$ karena pada



Gambar 1. Grafik evaluasi aktivitas SGOT dan SGPT dari gambir terstandarisasi sebagai hepatoprotektor



Gambar 2. Diagram batang rasio bobot organ hati pada berbagai dosis setelah pemberian gambir

suhu yang lebih tinggi terjadi denaturasi (hilangnya struktur sekunder dan tersier dari enzim) (Mark *et al.*, 2000). Salah satu kelemahan alat spektrofotometer yang digunakan dalam pengukuran aktivitas SGOT dan SGPT ini (Spektrofotometer UV-1601 UV-VIS, Shimadzu®), adalah tidak adanya pengaturan suhu sewaktu melaksanakan pengukuran absorbansi.

Aktivitas SGOT dan SGPT dari kelompok yang diinduksi oleh adanya CCl_4 , secara berurutan adalah 188; 58 dan 141,53 U/L. Data ini mendukung pernyataan bahwa CCl_4 merupakan toksikan akut yang dapat merusak fungsi hati dalam waktu 24 jam. Pengukuran SGOT adalah assay tunggal yang paling sensitif untuk menilai cedera sel hati, sedangkan pada penyakit jantung, peningkatan SGPT sensitif untuk gagal jantung (Speicher *et al.*, 1993). Enzim SGOT lebih banyak terdapat pada mitokondria dibandingkan dengan sitoplasma, sedangkan enzim SGPT banyak terdapat dalam sitoplasma, pada kerusakan lebih lanjut atau kronis, membran mitokondria yang lebih banyak mengeluarkan SGOT. Karena Pengukuran SGOT adalah assay tunggal yang paling sensitif untuk menilai cedera sel hati. Menurut Akbar *et al.*, (1995) pada keadaan hepatotoksik kronis peningkatan enzim SGOT dan SGPT dapat mencapai 5-10 kali keadaan normal.

Penentuan Ratio Berat Organ Hati. Pemberian gambir dapat menurunkan ratio berat organ hati mencit. Ratio berat organ hati mencit putih betina kontrol negatif dan kontrol positif adalah 0,0534, dan 0,0744, mencit putih betina yang diberi gambir 30, 100, dan 300 mg/Kg BB rasio organ hatinya berturut-turut adalah 0,054, 0,0551, dan 0,0611 (Gambar 2).

Pemberian gambir menghasilkan rasio berat organ hati mencit putih betina yang berbeda tidak signifikan ($p > 0,05$)

dibandingkan kontrol negatif. Hal ini menggambarkan terjadinya perbaikan rasio berat organ setelah diberikan ekstrak gambir.

Penentuan LD_{50} Ekstrak Gambir. Dosis gambir yang diberikan adalah 1; 2; 4; 8 dan 15 g/kgbb. Dari pengamatan adanya kematian hewan selama 24 jam, sampai dosis 15 g/kgbb tidak menunjukkan kematian dari 50% populasi dari mencit jantan dan betina, sehingga dengan demikian penentuan nilai LD_{50} sediaan tidak dilanjutkan lagi.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa, gambir (*Uncaria gambir* (Hunter) Roxb.) mempunyai aktivitas sebagai hepatoprotektor pada dosis 30; 100 dan 300 mg/kg BB. Gambir dapat menurunkan angka rasio berat organ hati dan berdasarkan nilai LD_{50} 24 jam yang diperoleh (>15 g/kgbb), gambir diklasifikasikan praktis tidak toksik.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, N. 1995. *Diagnostik Hepatitis Akut dan Kronis*. Jakarta: Bagian Ilmu Penyakit dalam FKUI/RSCM
- Almahdy, Samah, A. dan Sari, L. 2004. *Uji Teratogenitas Gambir Murni Secara In-Ovo*. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UNAND, Padang.
- Alen, Y., Rahmayuni, E. & Bakhtiar, A. 2005. *Isolasi Senyawa Bioaktif Antinematoda Bursa Pelenchus Xylophilus Dari Ekstrak Gambir*, Proseding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXVI, Kelompok Kerja Tumbuhan Obat Indonesia, Padang.
- Armenia, A., Siregar, dan Arifin H. 2005. Toksisitas Ekstrak Gambir (*Uncaria gambir*. Roxb) terhadap Organ Ginjal, Hati dan Jantung Mencit, Proseding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXVI, Padang: Kelompok Kerja Tumbuhan Obat Indonesia.
- Anonim. 2006. Tentang Novartis. (www.novartis.id. Update sept 2006).
- Bakhtiar, A. dan Putra, D.P. 2005. Uji Laboratorium Penetapan Bilangan Parameter Standarisasi Mutu Ekstrak Daun Uncaria Gambir (*Extractum Uncaria Gambir*). Bagian Proyek Peningkatan, Pengendalian dan Pengawasan Obat Tradisionil

- Direktorat Pengawasan Obat Tradisional Ditjen POM Dep Kes R.I
- Chosdu, R., Taty, E.B. dan Yessi, W. 2005. *Uji Ekstrak Daun Gambir (Uncaria Gambir (Hunter) Roxb), Awet Radiasi Terhadap Kemampuannya Sebagai Anti Mikroba. Proseding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXVI, Kelompok Kerja Tumbuhan Obat Indonesia, Padang.*
- Chosdu, R. dan Sudrajat, A. 2005. *Uji Radikal Bebas dengan Metoda ESR pada Daun Gambir (Uncaria gambir (Hunter) Roxb.) Awet Radiasi, Proseding Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia XXVI, Kelompok Kerja Tumbuhan Obat Indonesia, Padang.*
- Departemen Kesehatan RI, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan. 2000. *Parameter Standra umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Jakarta.*
- Domer, F.R. 1971. *Animal Experiment in Pharmacological Analysis, Charles C. Springfield, Illinois, USA: Thomas Publisher.*
- Loomish, A.T. 1978. *Essential Of Toxicology, 3rd Ed, Philadelphia: Lea and Febiger,*
- Lu. F.C. 1995. *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penelitian Resiko, Edisi Kedua, Terjemahan Nugroho Edi, Jakarta: Universitas Indonesia,.*
- Mark, D.B., Allan, D.M. dan Colleen, M.S. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar, Sebuah Pendekatan Klinis, Diterjemahkan oleh dr. Brahm U. Pendit, Sp KK, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC*
- Speicher, C.E. dan Smith, J.W. 1993. *Pemilihan Uji laboratorium Yang Efektif, diterjemahkan oleh Dr. Joko Suyono, Jakarta. Penerbit Buku kedokteran EGC.*