

## Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Buah Asam Kandis (*Garcinia Parvifolia* (Miq.) Miq.) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Isoniazid dan Rifampisin

<sup>1</sup>Intan Mustika Ramadhani, <sup>2</sup>Fetri Lestari, <sup>3</sup>Umi Yuniarni

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Unisba, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116  
e-mail: <sup>1</sup>Intan\_moestika@yahoo.com, <sup>2</sup>Fetrestari@gmail.com, <sup>3</sup>Uyuniarni@gmail.com

**Abstrak.** Obat antituberkulosis *isoniazid* dan *rifampisin* memiliki efek hepatotoksik. Kulit buah asam kandis memiliki kandungan senyawa *polifenol* dan *flavonoid* yang bersifat hepatoprotektor. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah asam kandis sebagai hepatoprotektor yang dinilai melalui kadar ALT/SGPT tikus *Wistar* jantan yang diinduksi *isoniazid* dan *rifampisin*. Sepuluh ekor tikus terbagi menjadi dua kelompok meliputi kontrol positif diberi induksi *isoniazid* dan *rifampisin*, dan kelompok uji diberi ekstrak kulit buah asam kandis dengan dosis 800 mg/kgBB setelah induksi. Semua perlakuan diberikan secara oral selama 12 hari. Setelah 12 hari, dilakukan pemeriksaan kadar ALT/SGPT dari sampel darah ekor. Berdasarkan uji *Post Hoc LSD* menunjukkan ekstrak kulit buah asam kandis mempunyai efek mencegah kenaikan kadar ALT/SGPT secara bermakna pada 800 mg/kgBB terhadap kelompok positif ( $p < 0,1$ ).

**Kata Kunci :** kulit buah asam kandis (*Garcinia parvifolia* Miq.), *isoniazid*, dan *rifampisin*.

### A. Pendahuluan

Hati merupakan salah satu organ yang penting dalam tubuh. Di dalam hati terjadi proses-proses penting bagi kehidupan, yaitu proses penyimpanan energi, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol, dan penetralan racun yang masuk dalam tubuh. Sehingga timbulnya kerusakan pada hati akan mengganggu proses penting dalam kehidupan tersebut.

Salah satu contoh kerusakan hati adalah hepatitis. Hepatitis adalah peradangan yang terjadi pada hati yang disebabkan oleh infeksi atau oleh toksin termasuk alkohol (Corwin, 2000:573). Penyebab terjadinya penyakit hepatitis ini salah satunya adalah penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT). Regimen pengobatan tuberkulosis memiliki efek samping hepatotoksik, antara lain : *pirazinamid*, *isoniazid*, dan *rifampisin* (Seef & Fontana, 2011).

Prinsip pengobatan TBC menggunakan paling sedikit dua macam obat dan berlangsung dalam jangka panjang (Rahajoe dkk, 2005). INH dan rifampisin merupakan dua obat yang paling aktif sehingga digunakan sepanjang waktu pengobatan (Chambers, 2001). Sehingga penggunaan kombinasi INH dan rifampisin ini potensial meningkatkan resiko kejadian kerusakan hepar.

Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim *transaminase* dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transferase/glutamate oxaloacetate transaminase* (AST/SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan *alanine amino tranferase/glutamate pyruvate transaminase* (ALT/SGPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Prihatni et al., 2005).

Untuk menghindari efek samping pengobatan TBC dapat diberikan hepatoprotektan yang dapat melindungi hati yang berasal dari tumbuhan. Antara lain ekstrak *Curcuma xanthorrhizae* yang sudah digunakan secara klinis. Tumbuhan lain yang terbukti sebagai hepatoprotektor adalah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Buah manggis ini mengandung senyawa xanthon. Jung et al. (2006) dalam penelitiannya mengenai senyawa xanthon sebagai antioksidan dan Chomnawang et al. (2007) dalam

penelitiannya menunjukkan bahwa senyawa xanthon juga mempunyai potensi sebagai antiinflamasi dalam menurunkan produksi TNF- $\alpha$ .

Bahan alam lain yang mengandung senyawa xanthon adalah asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq.). Tanaman ini merupakan kerabat dari buah manggis dan berasal dari pulau Kalimantan, namun banyak juga ditemukan di daerah lain di Indonesia seperti pulau Sumatera, Jawa, dan Bali. Buahnya berwarna orange dan sangat asam sedangkan daun mudanya dimakan oleh masyarakat Kalimantan sebagai sayuran (Heyne, 1978). Tumbuhan ini telah dilaporkan memiliki kandungan senyawa aktif antioksidan seperti xanthon dan flavonoid. Golongan senyawa ini diketahui memiliki berbagai aktivitas seperti antimikroba, antimalaria, antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker (Komguyen *et al.*, 2005). Efek antioksidan dan antiinflamasi inilah yang kemudian berpotensi menjadi hepatoprotektor (Salama *et al.*, 2013).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut : Apakah ekstrak etanol kulit buah asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq) memiliki khasiat hepatoprotektor dengan cara mencegah kenaikan kadar ALT/SGPT tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar jantan yang diinduksi antituberkulosis isoniazid dan rifampisin dan berapakah dosis efektif sebagai hepatoprotektor.

Berdasarkan rumusan masalah diatas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit buah asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq.) Miq) sebagai hepatoprotektor yang dinilai melalui kadar ALT/SGPT tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar jantan yang diinduksi antituberkulosis isoniazid dan rifampisin. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai alternatif hepatoprotektan untuk mengatasi penyakit hati yang hati yang diinduksi obat dan diharapkan menjadi data dasar untuk pengembangan penelitian yang lebih mendalam tentang tumbuhan asam kandis ini.

## B. Landasan Teori

Tumbuhan asam kandis ini berupa pohon kecil atau sedang, tinggi mencapai 33 meter dan batang mengeluarkan getah berwarna kuning pekat. Daun tersusun bersilang-berhadapan. Buah dengan diameter 17 mm, berwarna kuning- jingga hingga merah, jika dikeringkan berwarna hitam gelap. Biji terletak dalam daging buah dan berwarna putih (Dahlan, 2009).

Tumbuhan ini mengandung turunan xanthon dan biflavonoid. Tumbuhan ini juga mengandung senyawa stigmasterol,  $\beta$ -sitosterol, rubraxanton, benzofenon, isoxanthochymol, alkaloid, dan kafein (Rahmani, 2008). Tumbuhan *Garcinia parvifolia* telah diuji memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antimikroba, antiplasmodium, dan antiplatelet (Lim, 2012).

Tujuan pemeriksaan kerusakan hati adalah untuk mengetahui adanya kelainan yang terjadi serta berapa kelainan tersebut. Penanda dini hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transferase* (AST) yang disekresikan secara paralel dengan *alanine amino tranferase* (ALT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Prihatni *et al.*, 2005).

Prinsip pada penentuan aktivitas ALT serum adalah proses pemindahan gugus amino dari alanin ke asam alfa ketoglutarat dengan dikatalisir oleh alanin aminotransferase, sehingga terbentuk senyawa piruvat dan asam glutamat seperti tampak pada persamaan (1). NADH dioksidasi menjadi NAD<sup>+</sup> dengan mereduksi piruvat menjadi *laktat dehidrogenase* (LDH) seperti tampak pada persamaan (2)

## ALT

L-Alanin +  $\alpha$ -Ketoglutarat  $\rightarrow$  Piruvat + L-Glutamat (1)

## LDH

Piruvat + NADH + H<sup>+</sup>  $\rightarrow$  Laktat + NAD<sup>+</sup> (2)

Oksidasi NADH ke NAD diukur sebagai penurunan absorbansi yang sebanding dengan aktivitas ALT sampel. Absorbansi yang terbentuk diukur pada panjang gelombang 340 nm (Arneson, 2007:245-246).

Kerusakan hepar akibat INH dan rifampisin muncul sebagai inflamasi portal, nekrosis, perlemakan dan degenerasi vakuoler dengan derajat ringan sampai sedang pada hati kelinci (Karla *et al.*, 2007). Kerusakan hepar akibat rifampisin muncul sebagai nekrosis yang tergantung dosis, degenerasi vakuoler dan infiltrasi sel radang (Chen *et al.*, 2006).

INH menimbulkan kerusakan hepar melalui jalur idiosinkratik yang dapat melibatkan reaksi hipersensitivitas diperantarai sistem imun (Kaplowitz, 2006). INH merupakan inhibitor enzim sitokrom P-450 yang mengkatalisis fase I atau reaksi hidroksilasi obat. Gangguan pada fase ini dapat menghasilkan produk metabolit antara yang jauh lebih toksik dari zat asal dan dapat menyebabkan kerusakan sel hepar akut (Mehta *et al.*, 2007).

Rifampisin menimbulkan kerusakan hepar melalui jalur idiosinkratik. Rifampisin merupakan induktor aktivitas enzim sitokrom P-450 (Mehta *et al.*, 2007). Keterlibatan rifampisin pada aktivitas sitokrom P-450 ini mempengaruhi homeostasis kalsium. Jalur lain yang bertanggung jawab pada kerusakan hepar akibat rifampisin adalah melalui mekanisme stres oksidatif dimana terjadi peningkatan lipid peroksidase. Penggunaan kombinasi INH dan rifampisin potensial meningkatkan resiko kerusakan hepar. Rifampisin meningkatkan toksisitas INH melalui induksi sitokrom P-450 karena asetil-INH dari INH diubah menjadi monoasetil hidrazin yang dikatalisis oleh sitokrom P-450 menjadi zat hepatotoksik lain (Chen *et al.*, 2006).

### C. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk menguji pengaruh ekstrak etanol kulit buah asam kandis dalam mencegah kenaikan kadar ALT pada tikus *Wistar* jantan yang telah diinduksi isoniazid dan rifampisin. Tahap penelitian yang dilakukan meliputi pengumpulan bahan, determinasi bahan uji, skrining fitokimia pada simplisia dan ekstrak yang diperoleh, pembuatan ekstrak etanol kulit buah asam kandis dan pengujian efek hepatoprotektor.

Kulit buah asam kandis diambil di daerah Pariaman, Sumatera Barat. Buah yang diambil kemudian dideterminasi dan dilakukan penapisan fitokimia terhadap simplisia dan ekstrak yang diperoleh untuk mengidentifikasi golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, polifenol, saponin, monoterpen dan seskuiterpen, kuinon, triterpenoid dan steroid. Kemudian kulit buah asam kandis diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96 % dengan metode maserasi. Ekstrak yang diperoleh dibuat sediaan suspensi dengan CMC 0,5 %.

Pengujian efek hepatoprotektor ekstrak kulit buah asam kandis dilakukan dengan menginduksi isoniazid dan rifampisin pada tikus *Wistar* jantan. Disiapkan 10 ekor tikus *Wistar* jantan kemudian tikus dikelompokkan ke dalam 2 kelompok secara acak dan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yaitu kontrol positif yang diinduksi isoniazid dan rifampisin masing-masing pada dosis 189 mg/kgBB pada dosis toksik; kelompok uji diberi induksi isoniazid dan rifampisin lalu dua jam kemudian diberikan

suspensi ekstrak dengan dosis 800 mg/kgBB. Semua kelompok diberi suspensi setiap hari selama 12 hari. Setelah 12 hari, dilakukan pengujian terhadap parameter uji fungsi hati yaitu ALT/SGPT. Pengujian aktivitas ALT/SGPT pada hewan uji dilakukan secara fotometrik dengan metode kinetik GPT-ALAT (*Alanin Amino Transferase*). Kemudian dilakukan pengolahan data menggunakan ANOVA  $\alpha < 0,1$  dan dilanjutkan *Post Hoc LSD* untuk melihat adanya perbedaan antar kelompok.

#### D. Hasil Penelitian

##### 1. Ekstrak Etanol Kulit Buah Asam Kandis

Hasil akhir ekstrak yang didapatkan yaitu sebanyak 442,694 gram. Dan rendemen ekstrak etanol kulit buah asam kandis yang dihasilkan adalah sebanyak 29,51 %. Ekstrak yang diperoleh berwarna coklat tua dengan aroma khas seperti gula.

##### 2. Penapisan Fitokimia

Penapisan fitokimia pada kulit buah asam kandis dilakukan untuk mengetahui jenis senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia dan ekstrak sampel. Penapisan fitokimia dilakukan baik terhadap simplisia maupun ekstrak kulit buah asam kandis. Uji fitokimia yang juga dilakukan pada ekstrak ini bertujuan untuk mengetahui apakah senyawa yang diharapkan tersebut masih terkandung dalam ekstrak dan untuk mengetahui pengaruh metode ekstraksi yang digunakan dalam menarik metabolit sekunder yang terkandung dalam simplisia. Hasil uji fitokimia kulit buah asam kandis dapat dilihat pada **Tabel 1**, menunjukkan bahwa baik pada simplisia maupun ekstrak terdapat senyawa flavonoid, polifenol dan juga triterpenoid.

**Tabel 1.** Hasil penapisan fitokimia kulit buah asam kandis

Senyawa	Simplisia	Ekstra
	a	k
Alkaloid	(-)	(-)
Polifenolat	(+)	(+)
Tannin	(-)	(-)
Flavonoid	(+)	(+)
Monoterpenoid dan seskuiterpenoid	(-)	(-)
Triterpenoid	(+)	(+)
Steroid	(-)	(-)
Kuinon	(-)	(-)
Saponin	(-)	(-)

##### 3. Uji Aktivitas Hepatoprotektor

Pada penelitian ini diamati aktivitas hepatoprotektif asam kandis dilihat dari perbaikan kadar ALT setelah diinduksi INH dan rifampisin. Enzim ALT merupakan enzim yang spesifik karena banyak ditemukan dihati. INH dan rifampisin merupakan induktor yang digunakan pada penelitian ini karena merupakan dua obat yang paling aktif sehingga digunakan sepanjang waktu pengobatan TBC. Penggunaan kombinasi ini potensial meningkatkan resiko kejadian kerusakan hepar. Dosis ekstrak yang digunakan pada penelitian ini adalah 800 mg/kgBB.

Data hasil penelitian dianalisis dengan uji *one-way ANOVA*, jika diperoleh nilai  $p < 0,1$  maka data dapat dilakukan *Post hoc* menggunakan uji *Least Signifikan Difference* (LSD) untuk menunjukkan pada kelompok mana yang terdapat perbedaan bermakna dengan nilai kemaknaan  $p < 0,1$ . Pada uji *post hoc* dengan analisa *LSD* digunakan untuk membandingkan rerata kadar enzim ALT antar kelompok perlakuan.

Berdasarkan rata-rata nilai ALT dan hasil analisis *Post Hoc LSD* (Tabel 2), diperoleh rata-rata nilai ALT positif yaitu  $30,921 \pm 11,339$  IU/l menunjukkan bahwa induksi INH dan rifampisin dengan dosis masing-masing 189 mg/kgBB telah berhasil menyebabkan kenaikan ALT. Kelompok uji dengan dosis 800 mg/kgBB yaitu  $21,083 \pm 3,130$  IU/l dibandingkan dengan kelompok positif menunjukkan bahwa adanya efek hepatoprotektor berdasarkan nilai ALT yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok positif.

**Tabel 2.** Kadar rata-rata ALT tiap kelompok

Kelompok	Kadar ALT (IU/L)	p*
Positif	$30,921 \pm 11,339$ IU/l	-
Uji	$21,083 \pm 3,130$ IU/l	0,061*

data ditampilkan ditampilkan sebagai mean  $\pm$ SD

p = Hasil *Post Hoc test*, nilai p dibandingkan dengan kelompok positif

\*Ada perbedaan bermakna ( $p < 0,1$ )

Ekstrak kulit buah asam kandis mengandung berbagai senyawa aktif yang mempunyai potensi besar sebagai alternatif dari berbagai pengobatan. Diantara berbagai senyawa aktif yang terkandung adalah golongan senyawa polifenol yang diduga mengandung xanthones dan flavonoid yang memiliki potensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi.

Pemberian suspensi ekstrak kulit buah asam kandis menurunkan kadar ALT, hal ini menunjukkan *Garcinia parvifolia* memiliki efek melindungi hati terhadap kerusakan akibat INH dan rifampisin.

## E. Kesimpulan

Ekstrak etanol kulit buah asam kandis dengan dosis 800 mg/kgBB memberikan efek hepatoprotektor berdasarkan nilai ALT yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol positif.

## Daftar Pustaka

- Arneson, W., Jean, B. (2007). *Clinical Chemistry: A Laboratory Perspective*, F.A Davis Company, Philadelphia.
- Chambers. (2001). *Antimycobanterium Drug*. Dalam : Katzung, BG (editor). *Basic and Clinical Pharmacology*, 8<sup>th</sup> edition. Large Medical Books-Mcbraw-Hill, New York. 803-13
- Chen J, dan Raymond K. (2006). Roles of Rifampicin in Drug-drug Interactions : Underlying Molecular Mechanisms Involving Nuclear Pregnane X Receptor, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, Vol.5, No.3.

- Chomnawang, MT., Surassmo S., Nukoolkarn VS., Gritsanapan W. (2007). Effect of *Garcinia mangostana* on Inflammation Caused by *Propionibacterium acnes*, *Fitoterapia*, 78:401-8.
- Corwin, Elizabeth J. (2000). *Buku Saku Patofisiologi*, EGC, Jakarta. 573
- Dahlan Z, Hanum L, Eprilia Z. (2009). Eksplorasi dan Studi Keragaman *Garcinia L.* Berdasarkan Sumber Bukti Makromorfologi dan Pemanfaatannya Bagi Perkuliahan Morfologi Tumbuhan. *Forum Pendidikan*. Volume 28 (2).
- Heyne, K. (1987). *Tumbuhan Berguna Indonesia. Jilid III*, Yayasan Sarana Wana Jaya, Jakarta.
- Jung, HA., Su BN., Keller WJ., Mehta RG., Kinghorn AD. (2006). Antioxidant Xanthones from The Pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J. Agric. Food Chem*, 6:207782
- Karla, BS., Aggarwal S., Khurana N., Gupta U. (2007). Effect of Cimetidine on Hepatotoxicity Induced by INH-Rifampicin Combination in Rabbits, *Indian Journal Gastroenterol*, 26, 18-21.
- Kaplowitz N. (2006). Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Infectious Diseases*, 38 :S44-8
- Komguen, J., A.L. Meli., R.N. Manfou., David Lontsi., F.N. Ngounou., V. Kuete, Hippolyte W. Kandem, Pirre Tane, Bonaventure T. Ngadju, Beiben L. Sondengam & Joseph D. Connolly. (2005). Xanthones from *Garcinia smeathmannii* (Oliver) and Their Antimicrobial activity, *Phytochemistry*, 66: 1717-1773.
- Lim, T.K. (2012). *Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants*. 2<sup>th</sup> Vol. Fruits. Springer. New York.
- Mehta, N., Oszick L., Gbadehan E. (2007). *Drug Induced Hepatotoxicity*. Available from URL : [http://www.emedicine.com/ef\\_o/search.jhtml](http://www.emedicine.com/ef_o/search.jhtml).
- Prihatni, D., Ida P., Idaningroem S., Coriejati R. (2005). Efek Hepatotoksik Tuberkulosis Terhadap Kadar Aspartate Aminotransferase dan Alanine Aminotransferase Serum Penderita Tuberkulosis Paru. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. Vol.12, No.1:1-5
- Rahajoe, NN., D Basir., MS Makmuri., CB Kartarasmitta (editor). (2005). *Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak, Unit Kerja Koordinasi Pulmonologi*, PP Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta
- Rahmani M, dkk. (2008). Chemical Constituents of *Garcinia parvifolia* (Guttiferae). *Malaysian Journal of Science*. 28(1): 105-110
- Salama, SM., Abdulla MA., AlRashdi AS., Ismail S., Alkiyumi SS., Golbabapour S. (2013). Hepatoprotective Effect of Ethanolic Extract of *Curcuma longa* on Thiocetamide Induced Liver Cirrhosis in Rats, *J. Biochem. Mol. Toxicol*, 21: 336-9.
- Seef LB & Fontana RJ. (2011). *Drug-Induced Liver Injury*. In : *Sherlock's Disease of The Liver and Biliary System*. Editors : James SD, Anna SF, Lok AKBE, Jenny H. Blackwell Publishing Ltd, United Kingdom, 11:478-506.