

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL 70% DAUN  
CEPLUKAN (*Physalis angulata* L.) TERHADAP MENCIT  
JANTAN GALUR SWISS TERINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**



Oleh :

DINA AMALIA  
K100040235

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2008**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Hati adalah organ metabolisme terbesar dalam tubuh, dengan berat rata-rata sekitar 1.500 gram atau 2% dari berat badan orang dewasa normal (Price dan Wilson, 2005). Hati terlibat dalam sintesis, penyimpanan dan metabolisme banyak senyawa endogen dan klirens senyawa eksogen, termasuk obat dan toksin yang lain dari tubuh (Aslam, dkk., 2003).

Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati (Robbins dan Kumar, 1995). Hepatotoksin dapat menyebabkan kerusakan hati akut, sub kronik, dan kronik (Zimmerman, 1978). Salah satu obat yang dapat menyebabkan masalah pada hati adalah parasetamol (asetaminofen) (Aslam, dkk., 2003).

Kerusakan hati dapat disebabkan antara lain oleh obat, berbagai senyawa kimia lain, dan virus, seperti virus hepatitis B dan C (Underwood, 1999). Hingga saat ini belum ada obat yang secara spesifik mengatasi hepatitis (Gestanovia dan Hendra, 2004), karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan obat alam yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor.

Tanaman ceplukan (*Physalis angulata* L.) merupakan salah satu tanaman familia solanaceae yang banyak tumbuh di Jawa. Kandungan kimia dari daun

ceplukan umumnya adalah glikosida flavonoid (Sudarsono, dkk., 2002). Flavonoid dapat digunakan sebagai pelindung mukosa lambung, antioksidan, dan mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1995). Senyawa flavonoid yang bersifat polar, semi polar, maupun non polar dapat larut dalam etanol (Anonim, 1986). Sehingga, tidak menutup kemungkinan senyawa flavonoid yang diduga berkhasiat sebagai hepatoprotektor yang terkandung dalam daun ceplukan (*Physalis angulata* L.) dapat terlarut dalam etanol. Untuk membuktikan hal ini, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol daun ceplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap mencit jantan galur Swiss yang terinduksi parasetamol.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata* L.) mempunyai efek hepatoprotektif terhadap hati mencit jantan galur swiss terinduksi parasetamol?
2. Apakah dalam ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata* L.) mengandung flavonoid?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui:

1. Efek hepatoprotektif ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata* L.) terhadap hati mencit jantan galur swiss terinduksi parasetamol.
2. Adanya flavonoid dalam ekstrak etanol 70% daun ceplukan (*Physalis angulata* L.)

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. Fisiologi hati**

Hati adalah organ metabolisme terbesar dalam tubuh, dengan berat rata-rata sekitar 1500 gram atau 2% dari berat badan orang dewasa normal. Hati merupakan organ lentur dan tercetak oleh struktur sekitarnya. Hati memiliki permukaan superior yang cembung dan terletak di bawah kubah kanan diafragma dan sebagian kubah kiri. Bagian bawah hati berbentuk cekung dan merupakan atap dari ginjal kanan, lambung, pankreas dan usus (Price dan Wilson, 2005).

Hati terbagi menjadi 3 lobus yaitu lobus kanan (terbesar), kiri dan kaudal (terkecil). Hepar mendapat darah dari 2 sumber, yaitu:

- a. darah arteri berasal dari arteri hepatica kanan dan kiri yang merupakan percabangan dari pleksus koliaka
- b. darah vena dari vena porta hepatica yang berasal dari sebagian besar traktus digestivus, mulai dari gaster sampai rektum dan limpa (Underwood, 1999).

Hati terlibat dalam sintesis, penyimpanan dan metabolisme banyak senyawa endogen dan klirens senyawa eksogen, termasuk obat dan toksin yang lain dari tubuh (Aslam dkk., 2003). Fungsi utama hati adalah pembentukan dan ekskresi empedu. Hati juga memegang peranan penting dalam metabolisme 3 bahan makanan yaitu karbohidrat, lemak dan protein. Selain itu fungsi metabolisme yang lain adalah metabolisme lemak; penyimpanan vitamin, besi dan tembaga; konjugasi dan ekskresi steroid adrenal dan gonad. Hati juga mampu mensintesis glukosa dari protein dan lemak (Price dan Wilson, 1995).

## 2. Penyakit hati

Hepatitis adalah semua reaksi inflamasi yang terjadi pada parenkim hati (Gibs dan Wilson, 1989). Hepatitis merupakan penyebab cedera hepar akut yang tersering, yang disebabkan oleh hepatitis virus A, B, C, dan E. Virus lain penyebab kerusakan hati yaitu virus Epstein-Barr, virus demam kuning, virus herpes simpleks dan stimegalovirus (Underwood, 1999). Hepatitis virus, hepatitis alkoholik, dan hepatitis alerti atau idiosinkratik (karena obat-obatan atau agen-agen lingkungan lainnya) adalah bentuk-bentuk hepatitis yang utama. Cedera pada sel-sel hati disertai dengan gejala-gejala sistemik seperti demam, mual, muntah dan malaise. Hati segera menjadi besar karena edema ditempat cedera dan infiltrasi sel-sel radang dan sel regeneratif (Sodeman and Thomas, 1995).

Penyebab cedera hepar akut antara lain virus, alkohol, obat-obatan, dan obstruksi saluran empedu (Underwood, 1999). Banyak obat yang diduga mengakibatkan masalah pada hati, dan spektrum hepatotoksisitas akibat obat sangatlah luas (Aslam, dkk., 2003). Hepatotoksin dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati, biasanya senyawa ini tergantung pada dosis pemberian, interval waktu pemberian yang singkat antara metabolisme obat dan reaksi melawan, dan kemampuan untuk menimbulkan perubahan yang sama seperti pada hewan uji (Robbins dan Kumar, 1995).

Macam-macam penyakit pada hati:

a. Nekrosis hati

Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Nekrosis dapat bersifat fokal (sentral, pertengahan, perifer) atau massif. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut. Beberapa zat kimia telah dibuktikan atau dilaporkan menyebabkan nekrosis hati (Zimmerman, 1978). Nekrosis hati merupakan suatu manifestasi toksik yang berbahaya tetapi tidak selalu kritis karena hati mempunyai kapasitas pertumbuhan kembali yang luar biasa.

Kematian sel terjadi bersama dengan pecahnya membran plasma. Tidak ada perubahan ultrastruktural membran yang dapat dideteksi sebelum pecah. Namun, ada beberapa perubahan yang mendahului kematian sel. Perubahan morfologik awal antara lain berupa edema sitoplasma, dilatasi retikulum endoplasma, dan disagregasi polisom. Terjadi akumulasi trigliserid sebagai butiran lemak dalam sel. Perubahan yang terdahulu merupakan pembengkakan mitokondria progresif dengan kerusakan kista, pembengkakan sitoplasma, penghancuran organel dan inti, dan pecahnya membran plasma (Lu, 1995).

b. Sirosis hati

Sirosis hati ditandai oleh adanya septa kolagen yang tersebar di sebagian besar hati. Kumpulan hepatosit muncul sebagai nodul yang dipisahkan oleh lapisan berserat ini (Lu, 1995). Deskripsi patologis dari sirosis antara lain;

- 1). nekrosis hati utama yang benar-benar ada atau disimpulkan yang cukup untuk merusak seluruh lobulus pada sekurang-kurangnya dua pertiga hati.

- 2). pembentukan jaringan parut besar permanen dengan pembentukan tali-tali fibrosa penuh yang melingkari jaringan hati.
- 3). pembentukan hati baru melalui proses regenerasi (Sodeman, 1995).

#### c. Fibrosis hati

Fibrosis hati terjadi sebagai respon injuri hati, merupakan perkembangan dari penyakit hati kronik akibat inflamasi berulang, sehingga arsitektur normal hati diganti oleh jaringan parut. Bentuk stadium lanjut dari fibrosis pada hati adalah sirosis.

Penyebab fibrosis hati, antara lain;

- 1). Infeksi virus dan parasit
- 2). Alkoholisme
- 3). Penyakit metabolisme
- 4). Autoimun dan *drug induce* atau toksisitas (Muchayat, 2004).

#### 3. Hepatotoksin

Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati (Robbins dan Kumar, 1995). Kerusakan hati akibat obat termasuk relatif jarang, namun jika terjadi akan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang bermakna. Banyak obat yang diduga mengakibatkan masalah pada hati, dan spektrum hepatotoksisitas akibat obat sangatlah luas. Rentang spektrum ini dapat dimulai dari perubahan reversibel yang asimtomatis pada tes fungsi hati sampai dengan nekrosis hati akut yang fatal, tetapi yang paling sering terjadi adalah jaundice dan hepatitis.

Hepatotoksisitas, dibagi menjadi 2:

a. Hepatotoksisitas intrinsik (tipe A, dapat diprediksi)

Hepatotoksin intrinsik merupakan hepatotoksin yang dapat diprediksi, tergantung dosis dan melibatkan mayoritas individu yang menggunakan obat dalam jumlah tertentu. Rentang waktu antara mulainya dan timbulnya kerusakan hati sangat bervariasi (dari beberapa jam sampai beberapa minggu). Salah satu contohnya adalah parasetamol (Asetaminofen) menyebabkan nekrosis hati yang dapat diprediksi pada pemberian over dosis (Aslam dkk., 2003).

b. Hepatotoksisitas idiosinkratik (tipe B, tidak dapat diprediksi)

Hepatotoksin idiosinkratik merupakan hepatotoksin yang tidak dapat diprediksi. Hepatotoksin ini terkait dengan hipersensitivitas atau kelainan metabolisme. Respon dari hepatotoksin ini tidak dapat diprediksi dan tidak tergantung pada dosis pemberian. Masa inkubasi toksin ini bervariasi, tetapi biasanya berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Contohnya seperti sulfonamid, isoniazid, halotan dan klorpromazin (Aslam dkk., 2003).

#### 4. Parasetamol

Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1983. Di Indonesia, penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik telah menggantikan penggunaan salisilat (Anonim, 1995). Namun, penggunaannya tetap harus dengan hati-hati, karena dosis 6-12 gram sudah dapat merusak hati secara fatal (Tjay dan Rahardja, 1987). Pada over dosis akut, kemungkinan dapat terjadi nekrosis hepatic fatal atau tubuli renal, tetapi bukti klinis dan laboratorium mengenai keracunan,



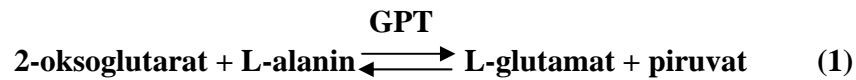
kemungkinan baru muncul setelah beberapa hari. Hepatitis toksik juga dapat terjadi pada pemakaian jangka panjang 5-8 g/hari selama beberapa minggu atau 3-4 g/hari selama satu tahun (Anonim, 2005).

Parasetamol, dapat menyebabkan kerusakan pada hati karena di hati, oleh enzim sitokrom p-450, akan diubah menjadi suatu metabolit aktif yang bersifat toksik, yaitu NAPKI (N-asetil-p-benzokuinonimia) (Gestanovia dan Hendra, 2004).

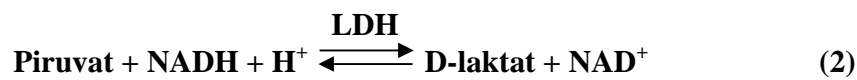
#### 5. SGPT (Serum Glutamat Piruvat Transaminase)

Aktivitas transaminase sangat berguna dalam mengikuti perkembangan penyakit hati(dan efek terapi) setelah diagnosis ditetapkan. 2 jenis enzim serum transaminase adalah *Serum glutamat oksaloasetat transaminase* dan *Serum glutamat piruvat transaminase* (SGPT). Pemeriksaan SGPT adalah indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati dibanding SGOT (Aslam, dkk, 2003). Hal ini dikarenakan enzim GPT sumber utamanya di hati, sedangkan enzim GOT banyak terdapat pada jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak (Wilson dkk, 1993)

Aktivitas GPT-serum dapat diukur secara fotometer dengan menggunakan metode kinetik GPT-ALT (Alanin Aminotransferase). Untuk menentukan GPT secara kuantitatif, serum yang akan dianalisis direaksikan dengan oksoglutarat dan L-alanin dalam larutan buffer. Dasar metode ini adalah mengkatalisis perpindahan nitrogen dari glutamat ke piruvat sesuai dengan persamaan (1) berikut ini:



Piruvat yang terbentuk adalah  $\text{NADH}^+$  dengan adanya laktat dehidrogenase (LDH), diubah secara enzimatik menjadi laktat dalam persamaan (2) berikut ini:



NADH mempunyai serapan pada panjang gelombang 334, 340, dan 365 nm. Pada pemeriksaan ini akan mengukur sisa NADH yang tidak bereaksi menurunkan serapan menunjukkan bahwa NADH meningkatkan penggunaan NADH sebanding dengan aktivitas GPT.

## 6. Deskripsi tanaman ceplukan

### a. Sistematika tanaman daun ceplukan (*Physalis angulata*)

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Solanales

Suku : Solanaceae

Marga : *Physalis*

Jenis : *Physalis angulata* L.

Sinonim : *Physalis minima* (Anonim, 2007).

b. Nama daerah

Sumatera : leletop (Sumatera timur)

Jawa : cecendet (jawa barat), ceplukan (Jawa tengah),

Bali : ciciplukan

Sulawesi : leletopan (Makasar)

Maluku : lapununat (Seram) (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

c. Deskripsi

Ceplukan (*Physalis angulata* L.) berperawakan herba, annual, tegak, dengan tinggi 0,1-1 m. Batang pokok tidak jelas, percabangan menggarpu, bersegi tajam, berusuk dan berongga (Thomas, 1994). Daun tunggal, bulat telur, ujung runcing, tepi rata, permukaan berbulu, pertulangan menyirip, panjang 5-25 cm, lebar 2,5-18 cm, tangkai 1-9 cm, berwarna hijau (Anonim, 2007). Bunga tunggal, terletak di ujung yang menggantung, langsing, lembayung, 8-23 mm kemudian tumbuh sampai 3 cm (Sudarsono, dkk., 2002). Buah berbentuk bulat dan berwarna hijau kekuningan bila masih muda, tetapi bila sudah tua berwarna kecoklatan dengan rasa asam-asam manis. Buah ceplukan yang masih muda dilindungi cangkap (kerudung penutup buah) (Thomas, 1994).

d. Penyebaran

Ceplukan (*Physalis angulata* L.) termasuk famili Solanaceae dan merupakan tanaman yang banyak tumbuh liar di kebun atau tanah kosong yang kondisinya sedikit basah (Anonim, 2007). Ceplukan tumbuh dengan subur di dataran rendah

sampai ketinggian 1550 m di atas permukaan laut, tersebar di tanah tegalan, sawah-sawah kering, serta dapat ditemukan di hutan-hutan jati (Thomas, 1994).

e. Sifat dan khasiat:

Tanaman ceplukan bersifat analgetik (penghilang nyeri), detoksikan (penetral racun) serta pengaktif fungsi kelenjar-kelenjar tubuh. Saponin yang terkandung dalam ceplukan memberikan rasa pahit dan berkhasiat sebagai anti tumor dan menghambat pertumbuhan kanker, terutama kanker usus besar. Flavonoid dan polifenol berkhasiat sebagai antioksidan. Seluruh bagian tanaman dapat digunakan untuk mengobati kanker. Buah *Physalis angulata* L. berkhasiat sebagai obat gusi berdarah, obal bisul, dan juga obat mulas, sedangkan daunnya berkhasiat sebagai obat bisul. Untuk obat gusi berdarah dipakai  $\pm 30$  gram buah masak *Physalis angulata* L., dengan cara dicuci dan dimakan (Anonim, 2007).

f. Kandungan kimia:

Kandungan kimia dalam herba ceplukan antara lain Fisalin B, Fisalin D, Fisalin F, Withangulantin A. Pada biji antara lain protein, minyak lemak, asam palmitat dan asam stearat. Akar dari ceplukan mengandung alkaloid, sedangkan pada daun mengandung glikosida flavonoid dan pada tunas mengandung flavonoid dan saponin. (Sudarsono dkk., 2002).

## 7. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon (Robinson, 1991). Flavonoid merupakan senyawa fenol alam yang terdapat dalam hampir semua tumbuhan dari bangsa algae hingga gimnospermae (Mursyidi, 1989),

terdapat pada semua bagian tumbuhan termasuk daun, akar kayu, kulit, tepung sari, nektar bunga, buah huni dan biji. Penyebaran jenis flavonoid pada golongan tumbuhan yang terbesar terdapat pada Angiospermae (Markham, 1988).

Karena mempunyai sejumlah gugus hidroksil yang tak tersulih, atau suatu gula, flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetil-sulfoksida, dimetilformamida, serta air (Markham, 1988). Sebaliknya untuk flavonoid yang kurang polar seperti isoflavan, flavanon, dan flavon serta flavonol yang termetoksilasi, cenderung lebih mudah larut dalam pelarut seperti eter dan kloroform (Markham, 1988).

Flavonoid dapat digunakan sebagai pelindung mukosa lambung, antioksidan, dan mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1991). Fungsi polifenol sebagai penangkap dan pengikat radikal bebas dari rusaknya ion-ion logam. Kelompok tersebut sangat mudah larut dalam air dan lemak, serta dapat bereaksi dengan vitamin C dan E. Kelompok-kelompok senyawa fenolik terdiri dari asam-asam fenolat dan flavonoid (Hermani, 2006).

#### 8. Maserasi

Maserasi merupakan proses ekstraksi zat yang sudah halus sehingga memungkinkan untuk direndam dalam menstrum sampai meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat yang mudah larut akan melarut. Zat yang akan dimaserasi ditempatkan pada wadah yang bermulut besar, bersama menstrum yang telah ditetapkan, bejana yang digunakan untuk merendam bahan maserasi ditutup rapat, dan isinya dikocok berulang-ulang lamanya lamanya biasanya berkisar 2-14

hari (Ansel, 1989). Pengocokan rendaman dilakukan kir-kira 3 kali sehari (Voigt, 1971). Maserasi umumnya dilakukan pada temperatur 15-20°C dalam waktu selama 3 hari sampai bahan-bahan yang larut, melarut (Ansel, 1989).

Zat yang mudah larut, melarut dalam menstrum, turun ke dasar bejana karena menaikan gaya berat dari cairan, menstrum yang segar naik ke permukaan dan proses ini berlanjut secara siklis. Ekstrak dipisahkan dari ampas dengan memeras dan kemudian membilasnya dengan penambahan menstrum baru (Ansel, 1989). Selesainya waktu meserasi artinya keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan yang masuk ke dalam cairan telah tercapai, maka proses difusi segera berakhir (Voigt, 1971).

## 9. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis ialah metode pemisahan fisikokimia. Lapisan yang memisahkan, yang terdiri atas bahan berbutir-butir (fase diam), ditempatkan pada penyangga berupa pelat, gelas, logam, atau lapisan yang cocok. Campuran akan dipisah, berupa larutan, ditotol berupa bercak atau pita (awal) (Stahl, 1985). Sistem ini segera populer karena memberikan banyak keuntungan, misalnya peralatan yang diperlukan sedikit, murah, sederhana, waktu analisis cepat dan daya pisah cukup baik (Sudjadi, 1986).

### a. Fase diam (lapisan penyerap)

Fase diam pada kromatografi lapis tipis adalah bahan penyerap atau absorber. Sifat penting bahan penyerap adalah ukuran partikelnya serta homogenitasnya. Kedua ini menentukan daya lekat pendukung. Sebelum digunakan lapisan disimpan dalam

lingkungan yang tidak lembab dan bebas dari uap laboratorium. Penyerap yang umum adalah silika gel, alumunium oksida selulosa, poliamid, dan lain-lain (Stahl, 1985).

b. Fase gerak (pelarut pengembang)

Fase gerak adalah medium angkut dan terdiri atas satu atau beberapa pelarut. Fase gerak bergerak dalam fase diam, yaitu suatu lapisan berpori karena ada gaya kapiler. Pemilihan dari fase gerak tergantung pada faktor-faktor yang sama seperti dalam pemisahan dalam kromatografi kolom serapan. Sebaiknya menggunakan campuran pelarut organik yang mempunyai polaritas serendah mungkin (Sastrohamidjojo, 1991; Stahl, 1985).

c. Deteksi

Untuk deteksi senyawa yang dipisahkan cara yang paling sederhana adalah jika senyawa yang menunjukkan penerapan di daerah UV gelombang pendek (254 nm) atau jika senyawa itu dapat dideteksi ke fluoresensi radiasi sinar UV gelombang panjang (366 nm). Jika dengan kedua cara ini tidak dapat dideteksi harus dicoba dengan reaksi kimia dengan atau tanpa pemanasan (Stahl, 1985).

d. Penilaian kromatogram

Jarak pengembangan senyawa pada kromatogram biasanya dinyatakan dengan harga  $R_f$  (*Retardation Factor*) atau  $hR_f$ , yang biasanya didefinisikan sebagai :

$R_f$  :  $\frac{\text{Jarak yang ditempuh oleh komponen senyawa}}{\text{Jarak yang ditempuh oleh solven}}$

Angka Rf berjangka antara 0,00 harga dapat ditentukan dua desimal. hRf dikalikan faktor 100 (Stahl, 1985).

### **E. Keterangan Empiris**

Penelitian merupakan penelitian eksploratif. Dari penelitian ini diharapkan akan memperoleh informasi ilmiah mengenai kemungkinan ekstrak etanol daun ceplukan (*Physalis angulata* L.) dapat menurunkan kadar SGPT darah mencit putih jantan galur swiss yang telah diinduksi parasetamol.