

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK AIR JAMUR
LINGZHI (*Ganoderma lucidum*) PADA TIKUS JANTAN YANG
DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI



Oleh:

**NUR SEKTI HIDAYAT RAHMAWATI
K 100060078**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Hepatitis selain bisa disebabkan oleh virus, yang merupakan penyebab terbanyak, juga bisa disebabkan oleh bakteri, parasit, hepatotoksin, alkohol, dan makanan tercemar (Dalimartha, 1997). Salah satu hepatotoksin adalah parasetamol yang memperlihatkan efek toksik nekrosis-hepatik sentrolobular. Namun kehepatotoksikan tersebut lazim pada dosis tinggi, bukan pada kisaran dosis terapi (0,5–1 g, 3-4 kali sehari, oral) (Donatus, 1994). Menurut Nurul (1999) parasetamol dosis 7,5 g sekaligus akan menimbulkan kerusakan hati dan dosis tunggal 15 g dapat menyebabkan kematian. Luka hepatic atau kerusakan hepar selalu ditandai dengan perubahan biokimia. Beberapa macam enzim transaminase yang dapat digunakan untuk pemeriksaan tersebut adalah *serum glutamate piruvat transaminase* (SGPT) dan *serum glutamate oxaloacetat transaminase* (SGOT).

Hingga kini belum ada obat yang spesifik untuk mengatasi hepatitis. Menurut Donatus (1992) kelangkaan obat hepatitis mungkin terkait dengan kerumitan sasaran terapi maupun syarat obat idealnya (Nurrochmad, 2000). Obat-obatan yang ada hanya bersifat simptomatik, yaitu menghilangkan keluhan yang ada, dan obat suportif yang kerjanya membantu pulihnya kelainan klinis dan laboratoris (Sulaiman, 1990). Terbatasnya pengobatan pada hepatitis maka perlu dilakukan alternatif lain, salah satunya dengan tanaman obat tradisional yang ada di Indonesia. Dari penelitian sebelumnya membuktikan, jamur *lingzhi* secara

keseluruhan bersifat antitumor, meningkatkan oksigen dalam otak, menyeimbangkan fungsi bioelektrik, menurunkan kadar gula darah, menurunkan kolesterol, menghilangkan racun, menghaluskan kulit dan lain sebagainya (Susanto, 1998). Salah satu zat yang bersifat antiracun pada hati yang terkandung dalam jamur lingzhi adalah *ganoderic acid* (Gunawan, 2000). Kandungan *ganoderic acid* pada jamur lingzhi yang bersifat antiracun ini diduga mampu menghambat proses oksidasi parasetamol menjadi NAPKI (N-asetil-p-benzokuinonimina) (Gunawan, 2000). *Ganoderic acid* yang terkandung dalam jamur lingzhi diduga berkhasiat sebagai hepatoprotektor diekstraksi menggunakan pelarut air karena memiliki sifat asam lemah, penelitian ini dilakukan untuk menetapkan data aktivitas tentang kemampuan ekstrak air jamur lingzhi dalam memperbaiki sel hati tikus jantan putih setelah pemberian parasetamol dosis tinggi.

B. PERUMUSAN MASALAH

Apakah ekstrak air jamur lingzhi (*Ganoderma lucidum*) memiliki efek hepatoprotektif terhadap tikus jantan yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kg bb.

C. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini dilakukan untuk mengetahui adanya efek hepatoprotektif ekstrak air jamur lingzhi (*Ganoderma lucidum*) terhadap penurunan kadar GPT-Serum pada tikus jantan yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kg bb.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tanaman Jamur Lingzhi

Tanaman ini termasuk dalam fungi, dengan sistematika sebagai berikut :

Kingdom : [Fungi](#)

Phylum : [Basidiomycota](#)

Class : [Agaricomycetes](#)

Ordo : [Polyporales](#)

Family : [Ganodermataceae](#)

Genus : [Ganoderma](#)

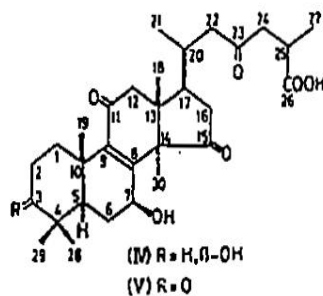
Species : [Ganoderma lucidum](#)

Nama lain : Jamur kuping, jamur kayu, jamur lingzhi

(Backer, *and* Van Den Brink, 1965)..

Khasiat spesifik dari jamur lingzhi dapat dipisahkan berdasarkan komponen jamur lingzhi itu sendiri. Jamur lingzhi mengandung lebih dari 200 senyawa aktif yang dapat dibagi menjadi 3 kelompok utama, yakni 30% senyawa larut dalam air, 65% senyawa larut dalam pelarut organik, dan 5% senyawa *volatile* (Anonim, 1997, cit Susanto, 1998). Kandungan nutrisi jamur lingzhi termasuk lengkap, meliputi polisakarida, lemak, protein vitamin, serat dan mineral (Suriawira, 2002). Secara umum dilaporkan bahwa ekstrak jamur lingzhi bersifat antitumor atau menghambat sel tumor (Hikino & Mizuno, 1989). Hasil percobaan pada tikus dengan dosis 1 mg/kg hewan uji, ekstrak air jamur lingzhi akan menurunkan kerusakan hati (Ng *et al*, 1993, cit Susanto, 1998).

Beberapa manfaat dari beberapa senyawa biokimia yang terdapat dalam jamur lingzhi adalah polisakarida yang berperan sebagai antitumor, kardiotonik, agen pengatur kekebalan tubuh, sintesa protein dan asam nukleat, serta sebagai pelindung radiasi. Lemak memegang peran penting dalam struktur dan fungsi sel. Protein yang secara umum dibutuhkan untuk pembentukan sel-sel baru. Bersama lemak dan karbohidrat, protein merupakan unsur nutrisi makro yang memegang peran utama di setiap proses pencernaan. Vitamin dan mineral membantu proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh. Serat juga sangat berperan membantu proses kelancaran pembuangan dari usus besar, bermanfaat mencegah kanker atau radang usus besar. Serta dapat mengendalikan gula darah dan memperlambat penyerapan glukosa pada usus halus (Gunawan, 2000). Adenosin sebagai analgesik dan penghambat penggumpalan platelet pada darah.



Gambar 1. Struktur *Ganoderic acid* (Hirotani et al., 1993)

Kandungan dari jamur lingzhi yang berupa *ganoderic acid* mempunyai titik didih 2833°C. *Ganoderic acid* memiliki sifat anti racun pada hati, menurunkan kadar kolesterol dan tekanan darah, serta sebagai gen anti alergi. Ganoderiol berfungsi menurunkan tekanan darah. Ganodermin menghambat pertumbuhan sel kanker dan tumor. Ganoderol F ditemukan aktif sebagai antiHIV. Ganodermanotriol juga

aktif untuk HIV (Risna, 1990). Jamur lingzhi pada proses detoksifikasinya bertugas meremajakan sel-sel hati (liver) dan membantu pengaturan fungsi ginjal.

2. Hati

Hati merupakan organ metabolisme terbesar dan terpenting dalam tubuh. 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). Hati terdiri dari dua lobus utama, kanan dan kiri. Lobus kanan dibagi menjadi segmen anterior dan posterior, lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral (Price and Wilson, 2006). Hati mendapat darah dari dua sumber yaitu : darah arteri (berasal dari *arteri hepatica* kanan dan kiri yang merupakan percabangan dari *pleksus koliaka*), dan darah vena (dari *vena porta hepatica* yang berasal dari sebagian besar traktus digestivus, mulai dari gaster sampai rectum, dan limpa) (Underwood, 1999).

Zat toksik dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organ dalam sel hati (Lu, 1995). Penyakit hati biasanya ditandai dengan adanya penurunan sekresi empedu, atau produk sel hati yang lain serta adanya pelepasan enzim tertentu dalam darah, bila dilakukan pemeriksaan klinik (Junguera dan Carneiro, 1980). Penyebab cedera hepar akut antara lain virus, alkohol, obat-obatan dan obstruksi saluran empedu (Underwood, 1999). Hepatotoksin dapat menyebabkan kerusakan hati akut, subakut dan kronik bila diberikan dengan dosis berlebihan atau dalam jangka waktu lama (Klatskin, 1969, cit Plaa, 1975). Hati merupakan organ tubuh yang mudah mengalami kerusakan, tetapi organ ini mempunyai cadangan fungsional yang besar. Penelitian pada hewan uji telah

dibuktikan, bahwa 10% parenkim hati saja sudah cukup untuk mempertahankan fungsi hati normal. Pada manusia mungkin demikian juga sifatnya, sehingga kerusakan hati haruslah luas sekali untuk menimbulkan gejala klinik hepatic (Darmawan, 1973).

a. Patologi penyakit hati

Hepatitis atau radang hati dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, seperti virus (merupakan penyebab yang terbanyak), bakteri, parasit, obat-obatan, alkohol, cacing, atau gizi yang buruk (Gunawan, 1991). Hal ini ditunjukkan dengan gejala-gejala sistemik seperti demam, mual, muntah, malaise (Soedeman and Thomas, 1995).

Macam-macam kerusakan pada hati :

1) Fibrosis hati

Fibrosis hati adalah keadaan patologis yang terjadi pada proses perbaikan lesi penyakit hati kronik oleh berbagai sebab, yang ditandai dengan produksi berlebihan dan penumpukan matriks selular jaringan hati (MES). Kelainan ini terjadi pada semua penyakit hati kronik (Mangtas dan Wibawa, 2005).

2) Sirosis hati

Sirosis hati adalah keadaan akhir dari proses kerusakan arsitektur hati, gangguan fungsi hati dan pembentukan nodul regenerasi (Mangtas dan Wibawa, 2005). Sirosis dapat disebabkan oleh berbagai penyakit hati yang berbeda-beda (Sodema, 1995) dan dapat bersifat *reversible* (Rachmani dan Sidik, 2006).

3) Kematian sel hati

Nekrosis didahului dengan kerusakan sel-sel hati, gangguan integritas membran plasma, keluarnya isi sel dan timbulnya respon inflamasi yang menyebabkan banyak sel mati (Mangatas dan Wibawa, 2005). Ciri-ciri nekrosis adalah tampaknya fragmen sel atau tidak tampaknya sel disertai reaksi radang, kolaps atau bendungan rangka hati dengan eritrosit. Nekrosis yang disebabkan oleh bahan kimia, akan terjadi kematian sel secara perlahan-lahan, sedangkan akibat virus, sel hati akan terserak menjadi bagian-bagian yang kecil-kecil (Anonim, 1973).

4) Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi pada sitoplasma atau inti sel hati. Degenerasi sitoplasma hati kadang-kadang disertai kelainan inti sel sekunder, atrofi, dan nekrosis sel, sehingga sel menjadi hilang karenanya (Anonim, 1973).

b. Hepatotoksin

Hepatotoksin adalah senyawa yang dapat menyebabkan gangguan pada jaringan hati (Robbin dan Kumar, 1995). Hepatotoksin juga merupakan zat yang mempunyai efek toksik pada hati dengan dosis berlebih atau dalam jangka waktu yang lama (Zimmerman, 1978). Berdasarkan mekanisme kerusakan hati, hepatotoksin dibagi menjadi dua macam :

a) Hepatotoksin intrinsik

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

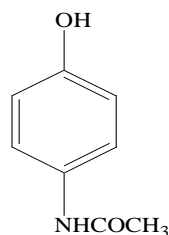
hati sangat bervariasi (dari beberapa jam sampai beberapa minggu). Salah satu contohnya adalah parasetamol (asetaminofen) yang menyebabkan nekrosis hati yang dapat diprediksi dalam pemberian over dosis (Aslam dkk, 2003).

b) Hepatotoksin idiosinkratik

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 (Aslam dkk, 2003).

3. Parasetamol

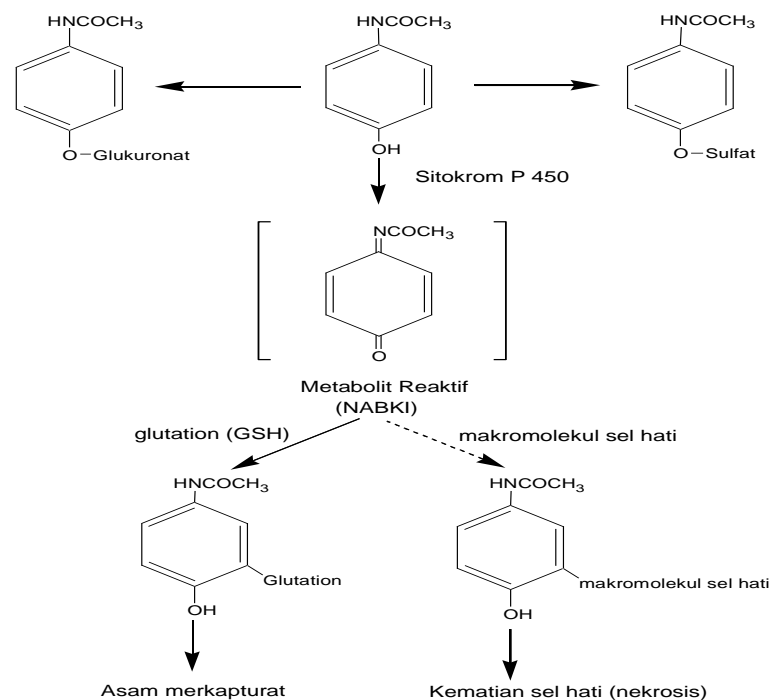
Parasetamol pertama kali disintesis oleh Morre pada tahun 1878 (Fairbrother, 1974, cit Donatus, 1994) dengan daya analgesik-antipiretik setingkat *p-aminofenol* pada kisaran dosis terapi (0,5 – 1 gram, 3-4 kali sehari, oral). Parasetamol merupakan asam lemah, serbuk berwarna putih, rasa agak pahit, sukar larut dalam air (Anonim, 1979).



Gambar 2. Struktur parasetamol (N-asetil-*p*-aminofenol) (Donatus, 1994)

Parasetamol yang semula diduga relatif aman, ternyata juga memperlihatkan efek toksik nekrosis-hepatik sentrolobular. Kerusakan hati dapat disebabkan oleh penggunaan parasetamol dalam jangka panjang atau dosis berlebih (over dosis). Timbulnya kerusakan hati karena dosis berlebih (over dosis) tergantung pada jumlah total obat yang masuk, kadar obat dalam darah, kecepatan

distribusi, aktivitas sistem MFO, dan persediaan glutation (GSH). Menurut Rawlins dkk (1977), cit Donatus (1994), kurang sempurna penyerapan parasetamol diduga karena analgetik bersangkutan mengalami pengurangan prasistemik (efek lintas pertama = *first pass effect*) di dinding usus atau hati. Dua sampai tiga jam setelah pemberian parasetamol timbul gejala mual, muntah, dan sakit perut yang menandai timbulnya nekrosis hati. Gangguan fungsi hati terjadi dalam waktu 24 jam, dan mencapai puncak kurang lebih 48 jam dengan tanda-tanda biokimianya yaitu meningkatnya aktivitas enzim serum (GOT, GPT, oksibutirat dehidrogenase (HBD), dan laktat dehidrogenase (LDH) serum, terjadi hiperbilirubinemia (Zimmerman, 1978). Nekrosis mencapai puncak kurang lebih pada jam ke 48.



Gambar 3. Jalur metabolisme asetaminofen (Mitchel et al, 1973, cit Zimmerman, 1978)

Hal ini ditandai dengan melonjaknya nilai GPT-Serum pada saat itu dan gambaran histologi yang menunjukkan nekrosis pada sebagian besar sel hati. Pada jam ke-96, sel hati mulai mengadakan regenerasi. Regenerasi sempurna kurang lebih setelah 120 jam pemberian parasetamol (Rosnalini, 1995).

Toksisitas parasetamol disebabkan oleh bentuk metabolitnya, yaitu N-asetil-*p*-benzokuinonimina (NAPQI). Setelah parasetamol diabsorpsi dari saluran cerna, ia akan mengalami biotransformasi di hepar. Sebagian besar terkonjugasi dengan asam glukuronat dan sulfat. Kurang lebih 5-10% dimetabolisme melalui sistem MFO yaitu dioksidasi oleh sitokrom P-450 sehingga membentuk metabolit aktif NAPKI (gambar 2). Metabolit NAPKI kemudian akan berikatan dengan glutathion (GSH), untuk kemudian diubah bentuknya menjadi asam merkapturat dan diekskresikan melalui urin.

Banyaknya dosis parasetamol yang dapat menimbulkan efek hepatotoksik diantara spesies sangat beragam, mencit dan hamster kurang lebih 300 mg/kg (Mitchell dkk, 1973 ; Davis dkk, 1974), tikus kurang lebih 3 g/kg (Mitchell dkk 1973 ; Davis dkk, 1974). Sedang pada manusia terjadi pada dosis kurang lebih 10 g sekali pemberian, atau jika kadar parasetamol bebas di dalam darah melebihi 200 mcg/ml 4 jam setelah pemberian (Benson, 1983, cit Donatus 1994). Usaha pencegahan efek hepatotoksik parasetamol telah banyak dilaporkan. Biasanya pencegahan tersebut didasarkan pada penghambatan terbentuknya metabolit reaktif parasetamol. Selain itu dapat pula dilakukan dengan meningkatkan proses penetralan metabolik reaktif parasetamol dengan senyawa-senyawa yang aksinya mirip glutathion hati.

4. GPT-Serum

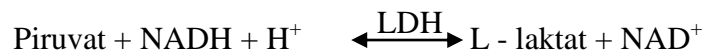
Beberapa enzim serum digunakan sebagai indikator pada kerusakan hati. Serum transaminase adalah indikator yang peka terhadap kerusakan sel-sel hati. Dua serum transaminase yang sering digunakan dalam menilai penyakit hati adalah *serum glutamate piruvat transaminase* (SGPT) dan *serum glutamate oxaloacetat transaminase* (SGOT). Peningkatan kadar transaminase dalam serum disebabkan oleh sel-sel yang kaya akan transaminase mengalami nekrosis atau hancur. Kenaikan enzim tersebut meliputi kerusakan sel-sel hati oleh virus, obat-obatan, atau toksin yang menyebabkan hepatitis dan penyakit hati yang disebabkan oleh alkohol (Husadha, 1996).

Pemeriksaan GPT-Serum merupakan indikator yang spesifik terhadap tes fungsi hati sebab enzim GPT sumber utamanya di hati, sedangkan enzim GOT banyak terdapat pada jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak. Selain itu SGPT juga merupakan tes fungsi hati yang lebih spesifik untuk hepatitis yang disebabkan senyawa toksin (Widman, 1995). Aktivitas GPT-Serum dapat diukur secara kuantitas dengan alat fotometer dan menggunakan metode kinetik GPT-ALAT (*Glutamate Piruvat transaminase-Alanin Amino Transaminase*). Serum yang akan dianalisis direaksikan dengan 2-oksoglutarat dan L-alanin dalam larutan buffer. Enzim GPT-Serum berperan dalam deaminasi asam amino, pengeluaran gugus amino dari asam amino (Guyton dan Hall 1997 ; Hayes 2007). GPT-Serum akan memindahkan gugus amino pada alanin ke gugus keto dari α -ketoglutarat membentuk glutamat ke piruvat. Piruvat yang terbentuk bereaksi dengan 2,4-dinitro phenylhidrasin dalam larutan alkalis. Selanjutnya

piruvat diubah menjadi laktat. Reaksi tersebut dikatalisis oleh enzim laktat dehidrogenase (LDH) yang membutuhkan NADH dalam reaksi yang dikatalisis.



Piruvat yang terbentuk oleh NADH dengan adanya *laktat dehidrogenase* (LDH), diubah secara enzimatik menjadi laktat.



NADH mempunyai serapan pada panjang gelombang 334, 340 dan 365. Pada pemeriksaan ini fotometer akan mengukur sisa NADH yang tidak bereaksi. Menurunnya serapan menunjukkan bahwa kadar penggunaan NADH meningkat (Campbell *et al*, 2005).

5. Ekstrak Air

Ekstraksi atau penyarian adalah peristiwa memindahkan massa zat aktif yang semula berada di dalam sel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan penyari (Anonim, 1986). Umumnya penyari akan bertambah baik bila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan semakin luas (Ansel, 1989). Ekstrak adalah sari kering, kental atau cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, diluar pengaruh cahaya matahari langsung (Anonim, 1979).

Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminimal mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel, 1989). Kriteria cairan penyari yang baik haruslah memenuhi syarat antara lain murah dan mudah

didapat, stabil secara fisika dan kimia, bereaksi netral, tidak menguap dan mudah terbakar, selektif (hanya menarik zat yang berkhasiat yang dikehendaki), tidak mempengaruhi zat berkhasiat, diperbolehkan oleh peraturan. Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminimal mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel, 1989). Farmakope Indonesia menetapkan untuk proses penyarian sebagai cairan penyari digunakan air, etanol-air, eter (Anonim, 1979). Penyarian simplisia dengan air dilakukan dengan cara maserasi, perkolasi atau penyeduhan dengan air mendidih (Anonim, 1979).

Cara ekstraksi dengan pelarut air terdapat lima cara metode penyarian yaitu infusa, decocta dan maserasi, perkolasi, soxhletasi. Pada pembuatan ekstrak air dengan metode rebusan, simplisia yang telah dihaluskan dengan derajat kehalusan yang ditetapkan dicampur dengan air secukupnya dalam sebuah panci. Kemudian dipanaskan diatas tangas air hingga diperoleh pelarut setengah bagian dari volume awal, sambil sesekali diaduk. Rebusan diserukai sewaktu masih panas melalui kain flannel. Cairan yang diperoleh kemudian diuapkan diatas *waterbath* sampai diperoleh sediaan kental yang selanjutnya disebut ekstrak air (Anonim, 1986).

E. LANDASAN TEORI

Parasetamol dan karbon tetraklorida merupakan beberapa contoh model hepatotoksin. Kerusakan yang disebabkan karena pemberian CCL₄ dalam jangka waktu lama atau dengan dosis berlebih mempunyai efek toksik yang selektif pada

sel-sel hati ditandai dengan terbentuknya steatosis dan nekrosis sentrizonal. Hal ini disebabkan karena terbentuknya radikal bebas dari peroksida organik yang tidak stabil dan mudah pecah. Bila proses steatosis terus berlanjut, maka terjadilah nekrosis. Sedangkan pada parasetamol kerusakan yang disebabkan karena overdosis atau pemakaian jangka lama menyebabkan terbentuknya metabolit NAPQI (N-asetil-*p*-benzokuinonimina), hal ini ditandai dengan kerusakan nekrosis sentrolobular tipe zonal yang sangat parah sebesar 60%-80% dari luas permukaan dalam satu irisan. (Zimmerman, 1978).

Penelitian jamur lingzhi secara ilmiah membuktikan, salah satu zat yang bersifat hepatoprotektif yang terkandung dalam jamur lingzhi adalah *ganoderic acid* (Gunawan, 2000). Kandungan *ganoderic acid* pada jamur lingzhi yang bersifat antiracun ini diduga mampu menghambat proses oksidasi parasetamol menjadi NAPQI (N-asetil-*p*-benzokuinonimina) (Gunawan, 2000). Percobaan pada tikus dengan pemberian ekstrak air jamur lingzhi dosis 1 mg/kg hewan uji, akan menurunkan kerusakan hati (Ng *et al*, 1993, cit Susanto, 1998). Penelitian Zhou *et al*, (2002) juga telah membuktikan bahwa ekstrak etil asetat jamur lingzhi juga berefek hepatoprotektif pada tikus jantan yang terpapar CCl₄.

F. HIPOTESIS

Penelitian ini akan didapatkan data ilmiah mengenai efek hepatoprotektif ekstrak air jamur lingzhi (*Ganoderma lucidum*) terhadap tikus jantan galur SD yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kg bb.