

**EFEK PEMBERIAN TABLET *EFFERVESCENT* KOMBINASI
EKSTRAK ETANOL DAUN DEWANDARU (*Eugenia uniflora* L) DAN
SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* [Burm.f.] Ness) TERHADAP
FUNGSI HATI PADA TIKUS YANG DIBEBANI GLUKOSA**

SKRIPSI



Oleh :

**JHONE PRAYITNO
K 100 050 134**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah salah satu penyakit degeneratif dengan sifat kronis yang jumlahnya terus meningkat dari tahun ke tahun. Penyebabnya tidak hanya faktor keturunan, tetapi banyak yang mengidap penyakit ini akibat pola makan yang tidak sehat. Menurut WHO, pada tahun 2000 tercatat 4 juta jiwa penderita diabetes mellitus di Indonesia. Jumlah tersebut diperkirakan mengalami peningkatan secara terus menerus. Sedangkan di dunia, jumlah penderita diabetes mellitus akan meningkat dari 171 juta jiwa pada tahun 2000 menjadi 366 juta jiwa pada tahun 2030 (Wild et al., 2004).

Diabetes mellitus adalah keadaan dimana terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah. Peningkatan glukosa menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif yang biasanya disebut dengan reactive oxygen species (ROS). Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan. Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut akan mengakibatkan kerusakan-kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Suhartono dan Setiawan, 2005). Stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan-kerusakan oksidatif diantaranya kerusakan jaringan dan kematian sel. Terbentuknya reactive oxygen species (ROS) dan peroksidasi lipid

akibat stress oksidatif dapat menyebabkan terjadinya kematian sel-sel hepatosit hati (Victor, et al, 2004).

Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa xenobiotik yang akan menginduksi terjadinya kematian sel-sel hepatosit hati. Kerusakan membran yang terjadi pada sel hati mengakibatkan meningkatnya aktivitas enzim-enzim hati masuk dalam sirkulasi darah. Oleh karena itu meningkatnya aktivitas enzim tersebut dalam darah, dapat dijadikan indikator adanya gangguan hati (Ernawati, 2006).

Pengobatan diabetes saat ini dilakukan dengan mengkombinasikan antara antidiabetes dan antioksidan. Hal ini disebabkan obat antidiabetes tidak bekerja memperbaiki sel pankreas- β yang rusak akibat radikal bebas, tetapi hanya menstimulasi pelepasan insulin dari sel pankreas- β (Adnyana dkk., 2004). Selain itu pengobatan diabetes menggunakan antioksidan juga dapat mencegah terjadinya komplikasi diabetes (Aslan *et al.*, 2007).

Tanaman Dewandaru (*Eugenia uniflora* L) adalah salah satu contoh dari sekian banyak tanaman obat Indonesia. Kandungan kimia dari daun dan batang Dewandaru mengandung saponin, flavonoid dan tannin. Di masyarakat, daun Dewandaru digunakan sebagai obat mencret (Hutapea, 1994), antihipertensi dan diuretik, antipiretik dan antirematik, bronkritis, influenza dan gangguan pencernaan (Consolini and Sarubbio *et al*, 2002, Alice *et al.*, 1991). Penelitian yang dilakukan oleh Utami dan Da'i (2005) membuktikan bahwa kandungan fenol dan flavonoid

dalam ekstrak kloroform, etil asetat dan etanol daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) memiliki aktivitas antioksidan. Ekstrak etanol daun dewandaru memiliki aktivitas sebagai agen penangkap radikal bebas dengan IC₅₀ 8,866 µg/ml (Utami dan Da'i, 2005).

Herba sambiloto [*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Ness] dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit, seperti; diare, radang saluran nafas, hepatitis, influenza, pneumonia, kencing manis dan darah tinggi (Dalimartha, 2001). Dari penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa herba sambiloto mengandung senyawa kimia antara lain: *Diterpen lakton* yang terdiri *andrographolida*, *neoandrographolida*, *deoksi-andrographolida*, *dehidroandrographolida*, *flavonoid*, *tanin*, *saponin* (Madsuda *et al.*, 1994). Ekstrak kloroform daun sambiloto dapat menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes yang mengalami komplikasi jangka panjang dan senyawa yang memiliki aktivitas tersebut adalah *andrographolida* (Rao, 2006), Ekstrak etanol daun sambiloto dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat peningkatan resistensi insulin (Subramanian dan Asmawi, 2008; Syahrin dkk., 2006) dan memperpanjang masa hidup tikus diabetes (Syahrin dkk., 2006).

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit dimana penderita harus mengkonsumsi obat di sepanjang hidupnya. Untuk memperbaiki rasa tidak enak (rasa pahit) dari sambiloto yang digunakan sebagai antidiabetes, maka dibuat sediaan dalam bentuk tablet *effervescent*, selain itu tablet *effervescent* memerlukan waktu yang singkat untuk melarut dan proses absorpsi yang cepat karena berbentuk larutan

(Ansel, 1989). Tablet *effervescent* (Mohandani, 2009) layak dilakukan pengujian tentang khasiat hipoglikemi dan antioksidan, karena tablet *effervescent* tersebut memiliki sifat fisik yang baik dan memenuhi persyaratan tablet *effervescent* yang telah ditentukan.

Untuk mengetahui pengaruh tablet *effervescent* kombinasi ekstrak etanol daun dewandaru (*Eugenia uniflora* L) dan sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap fungsi hati, maka dilakukan penelitian terhadap fungsi hati tikus yang dibebani glukosa.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Apakah terjadi peningkatan aktivitas *serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus yang dibebani glukosa?
2. Bagaimana pengaruh pemberian tablet *effervescent* kombinasi antara ekstrak daun dewandaru dan sambiloto terhadap fungsi hati tikus yang dibebani glukosa?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan mengetahui pengaruh pemberian tablet *effervescent* kombinasi ekstrak etanol daun Dewandaru dan Sambiloto terhadap aktivitas SGPT tikus yang dibebani glukosa.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Dewandaru

a. Sistematika tanaman Dewandaru

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Bangsa : Myrtales

Suku : Myrtaceae

Marga : Eugenia

Jenis : *Eugenia uniflora* L (Hutapea, 1994)

b. Nama daerah

1) Sinonim : *Eugenia michelii* Lamk.

2) Cereme asam (Melayu), Sumatera

3) Asem Selong, Belimbing londo, Dewandaru (Jawa)

4) Morfologi

Habitus : Perdu tegak, tahunan, tinggi \pm 5 meter

Batang : Tegak berkayu, bulat, coklat

Daun : Tunggal, berhadapan, berseling atau tersebar, lonjong, ujung runcing, pangkal meruncing, tepi rata, pertulangan menyirip, panjang \pm 5 cm, lebar \pm 4 cm, berwarna hijau. Daun penumpu tidak ada.

- Bunga : Tunggal, beraturan, berkelamin dua; daun pelindung kecil, berwarna hijau; kelopak berdaun lekat, bertajuk tiga sampai lima; benang sari banyak putih; bentuk silindris; mahkota berbentuk kuku, kuning.
- Buah : Buni, bulat, batu, kotak, diameter \pm 1,5cm, merah
- Biji : Kecil, keras, berwarna coklat
- Akar : Tunggang, coklat (Hutapea, 1994)

c. Khasiat

1) Daun *Eugenia uniflora* L berkhasiat sebagai obat mencret.

Untuk obat mencret, dipakai \pm 15 gram daun segar *Eugenia uniflora*, dicuci, ditumbuk sampai halus, diseduh dengan $\frac{1}{2}$ gelas air matang dan disaring. Hasil saringan diminum sehari dua kali pagi dan sore sama banyak (Hutapea, 1994), Antihipertensi dan diuretik, antipiretik dan antirematik, bronkitis, influenza, dan gangguan pencernaan (Consolini and Sarubbio, 2002, Alice *et al.*, 1991, Rivera and Obon, 1995).

2) Berpotensi Sebagai Antiradikal

Tanaman *Eugenia uniflora* L mengandung senyawa fenolik, dan menunjukkan aktifitas antiradikal dengan nilai IC₅₀ 8,866 μ g/ml sehingga berpotensi sebagai sumber antiradikal alami (Utami dan Da'i, 2005).

d. Kandungan Kimia

Daun dan batang *Eugenia uniflora* mengandung saponin, flavonoida dan tannin (Hutapea,1994), flavanoid *myricitrin*, *quercetin*, *3-L-ramnoside quercitrin*, steroid, triterpenoid, tannin, antrakinson, fenol, sineol (Consolini and Sorubbio, 2002).

2. Tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees)

a. Sistematika tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees)

Divisi : Spermatophyta
Sub Divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Solanaceae
Famili : Acanthaceae
Genus : *Andrographis*
Spesies : *Andrographis paniculata* Nees.

b. Nama daerah

Sambiloto juga mempunyai nama lain yaitu :

Sumatra : Sambilata (Melayu)
Jawa : Sambiloto (Jawa Tengah), Ki Oray (Sunda)
Maluku : Papaitan
Minang : Ampadu tanah. (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994)

c. Deskriptif tanaman

Merupakan tanaman liar yang banyak tersebar di Asia Tenggara, termasuk di Indonesia. Tinggi tanaman dapat mencapai 1m, batang bentuk persegi empat. Daun tunggal, letak berhadapan, tangkai daun sangat pendek bahkan sampai hampir tidak bertangkai, bentuk lanset, ukuran kira-kira 12cm x 13cm, bertepi rata, permukaan atas berwarna hijau tua, permukaan bawah berwarna lebih pucat. Bunga majemuk, bentuk malai, ukuran kecil, berwarna putih, terdapat di ketiak dan ujung tangkai. Buah kecil

memanjang ukuran lebih kurang 0,30- 0,40cm x 1,50-1,90 cm, berlekuk, terdiri dari 2 rongga, berwarna hijau dan akan pecah bila buah masak, biji kecil, gepeng, berwarna hitam (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994).

d. Kandungan zat kimia

Daun dan percabangan mengandung lakton yang terdiri dari deoksi andrografolid, andrografolid (zat pahit), flavonoid, alkane, keton, aldehyd, mineral (kalium, kalsium, natrium), asam kersik, dan damar. Flavonoid diisolasi terbanyak dari akar, yaitu polimetoksiflavon, androgravin, paniculin (Dalimartha, 2001) juga mengandung saponin, flavonoid dan tannin (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994).

e. Manfaat

Sambiloto dapat digunakan sebagai obat demam, gatal-gatal pada kulit, radang, gigitan ular dan binatang berbisa lainnya, kencing manis, disentri, masuk angin, malaria, radang telinga, saluran pernafasan, ginjal akut, usus, rahim, sakit perut, tipus, penambah nafsu makan, keracunan makanan (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1994).

3. Diabetes melitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan kelainan metabolisme yang disebabkan oleh terjadinya kerusakan pada sel-sel β pulau Langerhans dalam kelenjar pankreas, sehingga hormon insulin disekresikan dalam jumlah yang sedikit, bahkan tidak sama sekali (Price dkk., 2005). Diabetes mellitus juga dapat disebabkan oleh terjadinya penurunan sensitifitas reseptor hormon insulin pada sel (Selvan dkk., 2008)

a. Klasifikasi diabetes melitus dibedakan menjadi beberapa tipe diantaranya:

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan oleh destruksi autoimun pada sel β pankreas. Hal ini mengakibatkan defisiensi sekresi insulin sehingga terjadi gangguan metabolisme (Dipiro *et al.*, 2005).

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan diabetes yang terjadi karena insulin dalam tubuh tidak dapat berfungsi. Hal itu dapat disebabkan berbagai kemungkinan seperti kecacatan dalam produksi insulin, resistensi terhadap insulin atau berkurangnya sensitifitas (respon) sel dan jaringan tubuh terhadap insulin yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Apabila tidak ditangani dengan baik, kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif yang dapat mengakibatkan defisiensi insulin (Underwood, 1999).

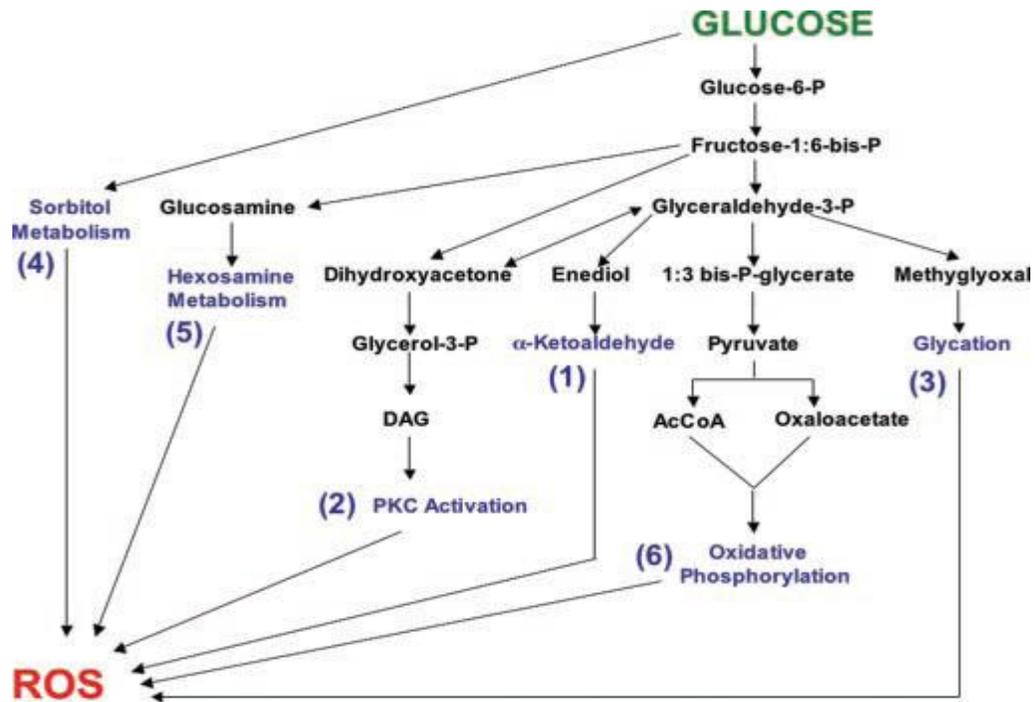
3. Diabetes gestasional

Istilah ini dipakai pada pasien yang menderita hiperglikemia selama kehamilan. Pada pasien-pasien ini toleransi glukosa dapat kembali normal setelah persalinan (Woodley dan Whelan, 1995).

4. Hubungan antara diabetes mellitus dengan radikal bebas

Peningkatan kadar glukosa dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) pada sel β melalui jalur autooksidasi glukosa, aktivasi protein kinase C (PKC), pembentukan metilglioksal dan glikasi, metabolisme heksosamin, pembentukan

sorbitol, dan fosforilasi oksidatif (Robertson, 2004). Jalur metabolisme glukosa yang dapat menghasilkan ROS dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Jalur Metabolisme Glukosa yang Dapat Menghasilkan ROS

a. Autooksidasi glukosa

Gliceraldehyde-3-Phospat dapat terenolisasi dan akan terbentuk ketonaldehid (jalur 1) (Wolff dan Dean, 1987).

b. Aktivasi protein kinase (PKC)

Dihidroksiaseton dapat mengalami reduksi menjadi gliserol 3-fosfat dan asilasi yang dapat meningkatkan pembentukan diasilgliserol (DAG). Pembentukan DAG dapat mengaktivasi PKC (jalur 2) (Robertson, 2004).

c. Pembentukan metil glioksal dan glikasi

Apabila pembentukan gliseraldehid 3-fosfat yang dikatalisasi gliseraldehid-fosfat dehidrogenase (GAPDH) mengalami kegagalan akibat tingginya kadar glukosa, akumulasi gliseraldehid 3-fosfat dan dihidroksiaseton mendorong pembentukan metilglioksal (jalur 3) (Robertson, 2004).

d. Pembentukan sorbitol

Jalur poliol – sorbitol pada hiperglikemia dapat mereduksi glukosa dan menghasilkan sorbitol dengan mediasi aldosa reduktase. Kemudian sorbitol dikonversi menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase (jalur 4) (Chung dkk., 2003).

e. Metabolisme heksosamin

Pada kadar glukosa tinggi, fruktosa 6-fosfat melalui glutamine: fruktosa 6-fosfat aminotransferase (GFAT) akan membentuk glukosamin 6-fosfat (jalur 5) (Nishimura, 1998).

f. Fosforilasi oksidatif

Peningkatan kadar glukosa dapat meningkatkan proton mitokondria karena terlalu banyak donor elektron melalui siklus asam trikarboksilat. Hal ini dapat meningkatkan produksi superoksida mitokondria dan kegagalan pengeluaran insulin dari sel β pankreas (Robertson, 2004).

Pembentukan senyawa *reactive oxygen species* (ROS) tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan, Modifikasi molekuler pada berbagai jaringan tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal

bebas. Hal itu merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif (Setiawan, 2005).

Stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan-kerusakan oksidatif diantaranya kerusakan jaringan, kematian sel. Dengan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan peroksidasi lipid akibat stress oksidatif dapat menyebabkan terbentuknya senobiotik yang akan menginduksi terjadinya kematian sel-sel hepatosit hati. Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa senobiotik. kerusakan membran pada sel hati mengakibatkan meningkatnya aktivitas enzim-enzim hati dalam darah (Ernawati, 2006).

5. Fisiologi hati

a. Fungsi hati

Hati mempunyai peranan penting sebagai alat yang dapat menimbun berbagai zat dan metabolisme dalam tubuh, khususnya mengenai pengaruhnya atas makanan dan darah. Hati merupakan pabrik kimia terbesar dalam tubuh dalam hal bahwa ia menjadi pengantara metabolisme, artinya hati mengubah zat makanan yang di absorpsi dalam usus dan yang disimpan dalam tubuh, guna dibuat sesuai untuk pemakaian di dalam jaringan. Metabolisme oleh hati antara lain metabolisme karbohidrat, lemak, protein, bilirubin.

1) Metabolisme karbohidrat

Salah satu fungsi yang terpenting adalah menjaga hemostatis glukosa. Hati merupakan organ yang dapat memenuhi kebutuhan glukosa di jaringan tubuh, dapat mengubah glukosa dan fruktosa dalam makanan menjadi glikogen dan disimpan, atau glukosa yang berlebih menjadi lemak. Selain itu glikogen yang dapat diubah oleh hati menjadi glukosa jika dibutuhkan dan mengubah asam amino menjadi glukosa (glukoneogenesis) (Sulaiman. dkk., 1990).

2) Metabolisme lemak

Kenaikan kadar asam lemak bebas dan trigliserida yang meningkat dapat dijumpai pada penyakit hati, tapi tes tersebut tidak merupakan tes spesifik. Kelainan gambaran lipoprotein dalam darah yang sama juga dijumpai pada defisiensi lesitin kolesterol asiltransferase yang mengakibatkan meningkatnya kadar kolesterol dan fosfolipid. Pada elektroforesis lipoprotein serum penderita penyakit hati dijumpai penebalan fraksi betalipoprotein (trigliserida), tapi perubahan ini juga tidak spesifik untuk penyakit hati (Price, 2005).

3) Metabolisme protein

Kapasitas fungsi metabolisme protein dalam hati cukup besar. Pada penyakit hati kronik kadar asam amino dalam darah dan urin sering masih dalam batas normal. Pada penyakit hati akut mungkin didapat kenaikan kadar berbagai jenis asam amino. Kelainan tersebut mencerminkan adanya tidak keseimbangan antara kerusakan jaringan, klirens hepatic dan penggunaan oleh jaringan perifer (Sulaiman, dkk., 1990).

4) Metabolisme bilirubin

Tiga fungsi sel hati yang berbeda umumnya dibedakan dalam metabolisme bilirubin: 1). Ambilan (*uptake*) bilirubin bebas yang terikat albumin, 2). Penggabungan bilirubin bebas dengan glukuronida menjadi bilirubin terkonjugasi, dan 3). Sekresi aktif bilirubin terkonjugasi dalam empedu. Uptake, Tempat pengikatan spesifik dalam bilirubin yang terikat albumin terdapat pada permukaan sel. Hati mengandung suatu protein sekitar 30.000 MW (ligandin) yang mengikat bilirubin dalam sel hati dan tampaknya bertanggung jawab atas transfer bilirubin yang terikat albumin ke dalam sel hati. Kecepatan transfer bilirubin bebas ke dalam sel hati tergantung pada: 1). konsentrasi bilirubin dalam darah, 2). konsentrasi albumin dalam darah, 3). aliran darah ke hati, 4). konsentrasi ligandin dalam hati, 5). konsentrasi bilirubin pada ligandin di dalam sel hati.

Konjugasi bilirubin terjadi dalam sel hati. Proses ini menggabungkan asam propionat rantai samping pada molekul bilirubin dengan molekul-molekul glukuronida. Enzim-enzim terkonjugasi menjadi *mature* pada akhir perkembangan janin dan tidak sepenuhnya berkembang sampai bulan ke sepuluh setelah konsepsi.

Sekresi Bilirubin terkonjugasi di sekitar *canaliculus biliaris* dan dengan cepat disekresi ke dalam empedu. Kondisi-kondisi normal, bilirubin tidak lepas dari sel hati. Tetapi, perbedaan antara bilirubin bebas dan terkonjugasi adalah selalu munculnya bilirubin terkonjugasi dalam urin sementara bilirubin bebas tidak dapat diekskresi di dalam urin (Sodeman dan Sodeman, 1995).

b. Tes biokimia hati

Tes biokimia hati merupakan pemeriksaan yang dilakukan di laboratorium klinik. Tes fungsi hati sebetulnya merupakan tes biokimia yang mencerminkan adanya kerusakan jaringan yang mengukur kadar berbagai jenis zat dalam darah, urin atau tinja. Pada umumnya tes fungsi hati dapat dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya penyakit hati, mengadakan diagnosis banding dan mengetahui sampai berapa jauh dan seberapa berat keadaan penyakit hati.

c. Diagnosis Enzim Pada Kerusakan Hati

Pada cedera sel hati terjadi kerusakan membran sel dan organela yang akan menyebabkan enzim intrasel masuk ke dalam pembuluh darah sehingga kadar enzim meningkat dalam darah. Enzim-enzim ini ialah;

1. *Serum Glutamate Oxalocetate Transaminase (SGOT)*

Enzim ini berfungsi memperantarai reaksi antara asam aspartat dan asam alfa-ketoglutamat, enzim ini banyak dijumpai di jantung, otot skelet dan ginjal. Bila jaringan tersebut mengalami kerusakan yang akut, kadarnya akan meningkat. Hal ini diduga disebabkan karena bebasnya enzim intraseluler dari sel-sel yang rusak kedalam sirkulasi. Kadar yang sangat meningkat terdapat pada nekrosis hepatoseluler dan infark miokard (Sacher dan Mcpherson, 2004).

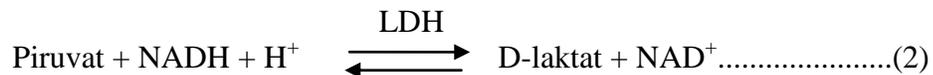
2. *Serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT)*

Enzim ini mengkatalisis perpindahan reversibel satu gugus amino antara alanin dan asam alfa-ketoglutamat yang berfungsi dalam pembentukan asam-asam amino yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hati (Sacher dan Mcpherson,

2004), enzim ini dapat dijumpai paling banyak di hati, sedang di jantung dan otot skelet agak kurang jika dibanding dengan SGOT. Kadar dalam serum meningkat terutama pada kerusakan dalam hati, jika dibanding dengan SGOT (Sulaiman, 1990). Aktivitas GPT-serum dapat diukur secara fotometer, untuk menentukan GPT secara kuantitatif, serum yang akan dianalisis direaksikan dengan oksoglutarat dan L-alanin dalam larutan buffer. Dasar metode ini adalah mengatalisis perpindahan nitrogen dari glutamat ke piruvat sesuai dengan persamaan(1);



Piruvat yang terbentuk oleh 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. menurunnya serapan menunjukkan bahwa NADH meningkat, penggunaan NADH sebanding dengan aktivitas SGPT (Campbell *et al*, 2005).

3. LDH (*lactate dehydrogenase*)

Enzim ini terdapat dalam berbagai organ tubuh dan penentuan aktifitasnya tidak banyak digunakan sebagai tes fungsi hati. Dikenal ada 5 isoenzim dan yang banyak terdapat dalam jaringan hati adalah LDH 5. sebagai tes fungsi hati rutin penentuan isoenzim LDH 5 tidak banyak dilakukan karena sukar dan memakan waktu yang sangat lama (Sulaiman, dkk., 1990).

4. Enzim 5'-nukleotidase (5'N)

Enzim ini terdapat di beberapa organ dalam tubuh, tapi aktifitas meningkat pada berbagai jenis penyakit hati, terutama pada gangguan kolestatik intra atau ekstrahepatik (Pearce, 2002).

5. GGT (*Gamma Glutamyl Transpeptidase*)

Enzim ini terdapat dalam sel hepatobiller dan dalam epitel pankreas dan ginjal. Pada penyakit hepatoseluler dan hepatobiller sering menyebabkan peningkatan GGT. GGT meningkat pada orang minum alkohol banyak, makan barbiturat, fenitoin dan beberapa obat lain. Alkohol dapat menyebabkan induksi enzim makrosomal dan kerusakan hati. Bila penggunaan alkohol dihentikan GGT menjadi normal kembali setelah 3 sampai 6 minggu (Pearce, 2002).

6. Tablet *effervescent*

Tablet *effervescent* merupakan tablet khusus yang dibuat dengan mengempa bahan – bahan aktif dengan campuran asam – asam organik, seperti asam sitrat atau asam tartrat dan natrium bikarbonat. Reaksi kimia antara asam dan natrium bikarbonat akan terjadi bila tablet dimasukkan ke dalam air sehingga terbentuk garam natrium dari asam dan menghasilkan CO₂ dan air (Lachman dkk., 1994). Larutan dengan karbonat yang dihasilkan menutupi rasa yang tidak diinginkan dari zat obat, sehingga tablet *effervescent* sangat cocok untuk produk dengan rasa yang pahit dan asin (Ansel, 1989). Tablet *effervescent* mudah larut dalam waktu seketika dan

mengandung dosis obat yang tepat. Waktu yang diperlukan untuk melarutkan tablet tersebut biasanya kurang dari 1 menit (Lachman dkk., 1994).

E. Landasan Teori

Peningkatan kadar glukosa dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) pada sel β melalui jalur autooksidasi glukosa, aktivasi protein kinase C (PKC), pembentukan metilglioksal dan glikasi, metabolisme heksosamin, pembentukan sorbitol, dan fosforilasi oksidatif yang akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif (Robertson, 2004). Dengan terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) dan peroksidasi lipid akibat stress oksidatif dapat menyebabkan terbentuknya xenobiotic yang akan menginduksi terjadinya kematian sel-sel hepatosit hati yang di tunjukkan oleh meningkatnya aktivitas SGPT dalam darah (Victor, *et al*, 2004).

Penggunaan antioksidan pada pengobatan diabetes mellitus berguna untuk pencegahan komplikasi diabetes akibat peroksidasi lipid (Kaleem dkk., 2006). Ekstrak etanol daun dewandaru memiliki aktivitas penangkap radikal dengan IC_{50} 8,866 $\mu\text{g/ml}$ dan diduga senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas tersebut adalah flavonoid (Utami dkk., 2005). Penelitian (Sutari, 2008) menyatakan bahwa ekstrak etanol 70% daun dewandaru dosis 187,5 mg/KgBB, 375 mg/KgBB dan 750 mg/KgBB memiliki efek hepatoprotektor terhadap mencit jantan yang terinduksi paracetamol.

Ekstrak etanol daun sambiloto dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat peningkatan resistensi insulin (Subramanian dan Asmawi, 2008;

Syahrin dkk., 2006) dan memperpanjang masa hidup tikus diabetes (Syahrin dkk., 2006). Menurut penelitian (Trivedi and Rawal, 2000) Pemberian ekstrak air daun *Andrographis paniculata* secara oral pada dosis 12 mg/kgBB menunjukkan efek hepatoprotektif terhadap mencit albino jantan galur Swiss yang terinduksi hexachlorocyclohexane (BHC).

F. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori diatas, diduga pemberian tablet *effervecent* kombinasi ekstrak etanol daun dewandaru dan sambiloto tidak menyebabkan kenaikan aktivitas SGPT serum pada tikus yang dibebani glukosa.