

ARTIKEL PENELITIAN

Uji Toksisitas Subkronik Ekstrak Kayu Kuning (*Arcangelisia flava* Merr) terhadap Hepar dan Ginjal

EMA RACHMAWATI, EVI Umayah ULFA
Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia

Abstrak

Kayu kuning (*Arcangelisia flava* Merr) merupakan tanaman asli Indonesia yang banyak mengandung alkaloid berberin dan flavonoid. Tanaman ini telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antibakteri, antikanker, dan antihiperlipidemia, namun belum diketahui pengaruhnya terhadap hepar dan ginjal sehingga penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak *A. flava* terhadap parameter biokimia hepar, histopatologi hepar, dan histopatologi ginjal tikus. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik, Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Mei–Agustus 2016. Sebanyak 40 ekor tikus jantan berusia 2–3 bulan dengan bobot 200–300 gram dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol hanya diberi *sodium-carboxymethyl cellulose* (CMC-Na) 1%, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak *A. flava* dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB per oral selama 28 hari. Pada hari ke-28, dilakukan penentuan kadar SGOT, SGPT, serta pengamatan histopatologi hepar dan ginjal. Nilai SGPT menunjukkan tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Hasil pengamatan histopatologi hepar menunjukkan pemberian ekstrak *A. flava* dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB per oral menyebabkan kongesti pembuluh darah hepar, namun tidak mengakibatkan nekrosis. Pengamatan histopatologi pada ginjal tidak terdapat peradangan, namun terdapat perdarahan sedikit pada glomerulus dan interstitial. Simpulan, pemberian ekstrak *A. flava* dosis 250, 500, 750 mg/kgBB selama 28 hari tidak mengakibatkan kerusakan hepar dan ginjal.

Kata kunci: Ekstrak *A. flava*, subkronik, toksisitas

Subchronic Toxicity Test of Yellow Root Extract (*Arcangelisia flava* Merr) on Hepar and Renal

Abstract

Kayu kuning (*Arcangelisia flava* Merr) is one of Indonesian herbal plant which contain berberine alkaloid and flavonoids. This plant has been proven as antioxidant, antibacterial, anticancer, antihyperlipidemic and antidiabetes. However, the effect of *A. flava* extract on hepar and renal has not been studied yet. Accordingly, the objective of this study was to evaluate the effect of *A. flava* extracts towards chemical parameters of hepar, histopathology of hepar and renal rats. This research was conducted in The Biomedic Laboratory, Faculty of Pharmacy of Universitas Jember on May to August 2016. Forty Wistar male rats aged 2–3 months, weighed 200–300 grams were divided into four groups. Control groups were only given sodium-carboxymethyl cellulose (CMC-Na) 1% orally while treatment groups were given *A. flava* extracts at dose 250, 500, and 750 mg/kgBW orally for 28 days. On the day 28, the SGOT, SGPT were measured and histopathology of liver and renal were observed. The result of this research showed that SGPT value of control group and treatment group were not significantly different ($p < 0.05$). Histopathological evaluation of liver showed that oral administration of *A. flava* extract at dose 250, 500, and 750 mg/kgBW caused congestion of liver blood vessel, but the liver cell did not experience necrosis. Histopathological observation on renal showed that there was no inflammation but there was a small bleeding in glomerulus and interstitial. In conclusion, the administration of *A. flava* extract at doze 250, 500 and 750 mg/kgBW for 28 days do not affect the liver and the renal.

Key words: *A. flava* extract, subchronic, toxicity

Received: 22 July 2017; Revised: 27 December 2017; Accepted: 28 December 2017; Published: 30 April 2018

Korespondensi: Evi Umayah Ulfa. Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jember. Jln. Kalimantan I/2, Jember, Jawa Timur, Indonesia. Telepon: (0331) 324736. Surel: evi.farmasi@unej.ac.id

Pendahuluan

Indonesia termasuk negara tropis yang kaya akan keragaman floranya dan menempati peringkat ketiga setelah negara Brazil. Berbagai tanaman telah dimanfaatkan secara turun-temurun untuk mengobati berbagai penyakit. *Arcangelisia flava* Merr atau yang dikenal kayu kuning merupakan salah satu tanaman asli Indonesia yang biasanya dipergunakan sebagai bahan jamu. Di beberapa daerah di Kalimantan dan Sulawesi, tumbuhan ini biasanya dipergunakan mengobati penyakit demam, diare, hepatitis, kecacingan, gangguan pencernaan, dan sariawan berbentuk rebusan.^{1,2}

Berdasarkan atas penelitian, batang dan akar kayu kuning telah terbukti mempunyai aktivitas sebagai antimalaria, antidepresan, antioksidan, antidiabetes, antibakteri, dan juga antikanker.²⁻⁶ Studi mengenai kandungan metabolit sekunder menunjukkan bahwa *Arcangelisia flava* memiliki senyawa yang terdiri atas flavonoid, terpenoid, serta alkaloid protoberberin seperti berberin, jatrorizin, dan palmatin.^{7,8}

Pada studi kami sebelumnya telah dibuktikan bahwa ekstrak *A. flava* itu mampu menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL tikus hiperlipidemia. Hasil uji histopatologi terhadap aorta tikus memperlihatkan pemberian ekstrak *A. flava* dapat menurunkan jumlah sel-sel busa dan nilai indeks aterogenik.⁹ Mengingat potensi yang dimiliki *A. flava* untuk pengobatan maka perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui tingkat keamanan ekstrak *A. flava* sebagai obat herbal. Belum ada penelitian tentang toksisitas subkronik ekstrak *A. flava*.

Keamanan suatu ekstrak ditentukan melalui uji toksisitas akut, subkronik, kronik maupun yang spesifik. Uji toksisitas subkronik dilakukan terhadap produk herbal yang diberikan dalam dosis yang berulang selama kurang dari 6 bulan. Pengujian ini bertujuan mengetahui dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (*no observed adverse effect level*/NOAEL), untuk mendeteksi efek toksik zat tersebut setelah pemberian secara berulang, serta mempelajari efek kumulatif dan efek reversibilitas. Uji ini dilaksanakan dengan memberikan zat dengan berbagai tingkat dosis setiap hari kepada kelompok hewan uji selama 4 minggu atau 3 bulan.¹⁰ Pengujian toksisitas subkronik ekstrak *A. flava* dilaksanakan karena ekstrak *A. flava* akan digunakan secara berulang dan dalam jangka lama.

Ekstrak *A. flava* yang dikonsumsi sebagai obat herbal akan diserap tubuh dan mengikuti

sirkulasi sistemik dan dimetabolisme di hepar dan akhirnya diekskresikan melalui ginjal. Di dalam hepar terdapat sel hepatosit yang mengandung banyak enzim yang digunakan sebagai katalisator dalam metabolisme substansi, termasuk obat dan makanan.¹¹ Hepar dan ginjal sebagai tempat metabolisme dan ekskresi utama mengakibatkan kedua organ ini sangat rentan terhadap toksikan dari luar salah satunya dari kandungan ekstrak tanaman. Kerusakan ginjal dan atau hepar akibat konsumsi ekstrak secara berulang menunjukkan bahwa ekstrak memiliki sifat toksik terhadap kedua organ tersebut.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek toksik akibat pemberian ekstrak *A. flava* secara berulang selama 28 hari. Pemeriksaan biokimia hepar berupa penentuan kadar SGPT dan SGOT dilakukan untuk memberikan gambaran fungsi hepar. Gambaran histopatologi hepar dan ginjal juga diamati untuk mengetahui morfologi hepar dan ginjal setelah pemberian ekstrak itu secara berulang.

Metode

Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan cara desain rancangan acak lengkap yang sebelumnya sudah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Universitas Jember dengan Nomor 251/H25.1.11/KE/2015. Bahan yang digunakan adalah tanaman kayu kuning (*A. flava*) yang diperoleh dari Taman Nasional Meru Betiri dan telah diidentifikasi di Herbarium Jemberense, Jurusan Biologi, FMIPA Universitas Jember; metanol; *sodium-carboxymethyl cellulose* atau CMC-Na; pakan standar; dan akuades.

Alat-alat yang dipergunakan adalah berbagai alat gelas, neraca analitik, *rotary evaporator*, corong Buchner, mikroskop buatan dari *Olympus* BX53F, serta seperangkat alat untuk membuat preparat histopatologi.

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biomedik, Fakultas Farmasi, Universitas Jember pada bulan Mei–Agustus 2016. Sebanyak satu kg batang *A. flava* dikeringkan dengan diangin-anginkan untuk mendapat simplisia. Simplisia yang dihasilkan itu selanjutnya dihaluskan dan dimaserasi dengan pelarut metanol 5 kali berat serbuk selama satu hari. Filtrat yang dihasilkan disaring memakai corong Buchner dan residu diremaserasi dengan cara yang sama. Filtrat yang dihasilkan dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental.

Uji toksisitas subkronik dilakukan terhadap

40 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang berusia 2–3 bulan dengan bobot 200–300 gram. Sebelum perlakuan, tikus diaklimatisasi selama 1 minggu dan diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Tikus lalu dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan secara acak. Pada kelompok kontrol hanya diberi CMC Na 1%, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak *A. flava* dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB per oral selama 28 hari. Pada akhir perlakuan dilakukan pemeriksaan biokimia hepar berupa penentuan kadar SGOT dan SGPT. Selain itu, dilakukan pembedahan untuk melihat gambaran histopatologi hepar dan ginjal tikus. Data SGOT serta SGPT tikus dianalisis dengan menggunakan ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *least significant different* (LSD).

Hasil

Hasil pengukuran nilai SGOT dan SGPT setelah pemberian ekstrak *A. flava* selama 28 hari dapat dilihat pada Tabel. Nilai SGOT pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan bila dibanding

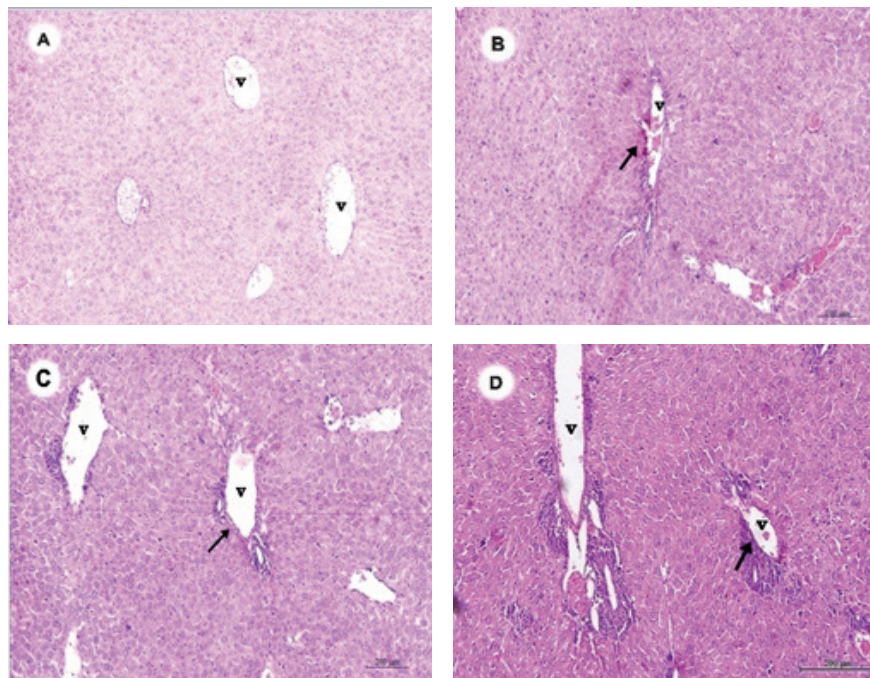
Tabel Hasil Penentuan Kadar SGOT dan SGPT pada Hari ke-28

Perlakuan	Nilai SGOT±SD	Nilai SGPT±SD
Kontrol (-)	114,88±3,88 ^a	32,25±1,76
Dosis 250 mg/kgBB	126,67±11,7 ^a	38,52±5,32
Dosis 500 mg/kgBB	144,32±8,26 ^b	39,75±1,69
Dosis 750 mg/kgBB	166,25±9,09 ^c	38,79±4,59

^{a,b,c}huruf berbeda menunjukkan perbedaan signifikan p<0,05

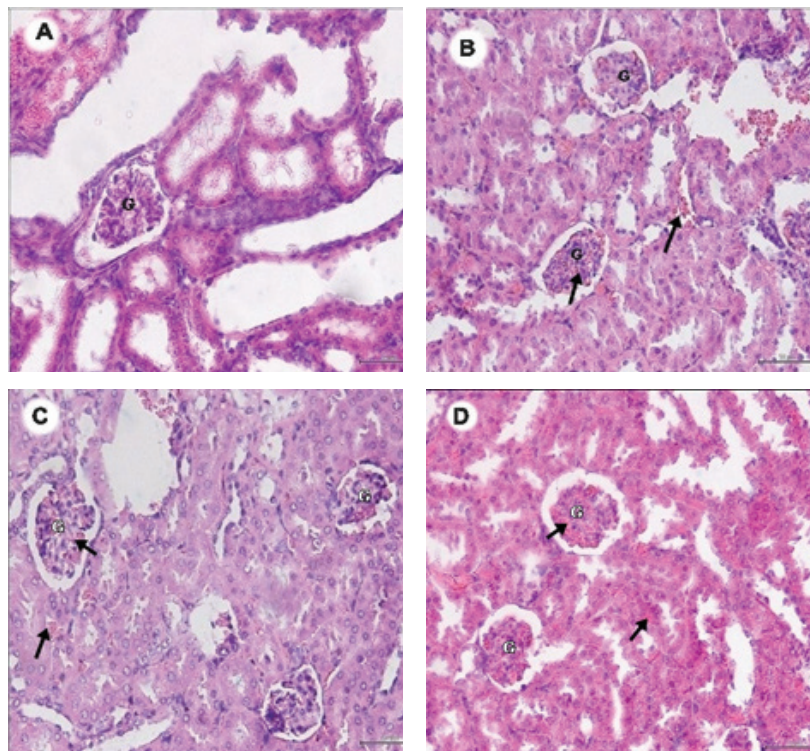
dengan kelompok kontrol.

Preparat histopatologi hepar setelah diberi pewarnaan dengan hematoxilin eosin diamati mempergunakan mikroskop. Hasil histopatologi hepar setelah pemberian ekstrak *A. flava* pada berbagai kelompok dapat dilihat pada Gambar 1. Pengamatan histopatologi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan gambaran sel hepatosit normal.



Gambar 1 Histopatologi Hepar Setelah Pemberian Ekstrak *A. flava* 250, 500, dan 750 mg/kgBB (pewarnaan hematoxilin eosin, perbesaran 100×)

A. kontrol (-): tidak terdapat kongesti pada vena sentralis dan tidak terdapat nekrosis sel hepatosit; B. ekstrak *A. flava* 250 mg/kgBB: terdapat kongesti pada vena sentralis (tanda panah), tetapi tidak ada nekrosis; C. ekstrak *A. flava* 500 mg/kgBB: terdapat kongesti pada vena sentralis (tanda panah), tetapi tidak ada nekrosis; D. ekstrak *A. flava* 750 mg/kgBB: terdapat kongesti pada vena sentralis (tanda panah), tetapi tidak ada nekrosis; v: vena sentralis



Gambar 2 Histopatologi Ginjal Setelah Pemberian Ekstrak *A. flava* 250, 500, dan 750 mg/kgBB (pewarnaan hematoksilin eosin, perbesaran 100×)

A. kontrol (-): tidak terdapat perdarahan glomerulus; B. ekstrak *A. flava* 250 mg/kgBB: terdapat sedikit perdarahan glomerulus dan interstitial (tanda panah); C. ekstrak *A. flava* 500 mg/kgBB: terdapat sedikit perdarahan glomerulus dan interstitial (tanda panah); D. ekstrak *A. flava* 750 mg/kgBB: terdapat sedikit perdarahan glomerulus dan interstitial (tanda panah); G: glomerulus

Hasil pemeriksaan histopatologi ginjal dapat dilihat pada Gambar 2. Secara umum glomerulus ginjal pada kelompok perlakuan tidak berbeda dengan kelompok kontrol.

Pembahasan

Penggunaan tanaman obat untuk pengobatan telah dipergunakan secara luas oleh masyarakat Indonesia. Sebagai obat herbal, tanaman obat tersebut harus memenuhi berbagai persyaratan di antaranya keamanan dan efikasi.^{10,12} *A. flava* sebagai salah satu tanaman obat asli Indonesia yang sudah terbukti memiliki berbagai khasiat dan berpotensi dipergunakan sebagai obat herbal seharusnya memenuhi syarat-syarat keamanan obat sehingga layak untuk dipergunakan secara luas. Uji toksisitas subkronik perlu dilaksanakan untuk mengetahui tingkat keamanan ekstrak *A. flava* pada penggunaan jangka lama.

Hepar dan ginjal merupakan organ yang paling sering terkena pengaruh efek toksik dari ekstrak.

Kedua organ ini berfungsi untuk memetabolisme ekstrak dan mengekskresikan ekstrak keluar dari tubuh. Indikator mengetahui kelainan fungsi hepar adalah SGPT dan SGOT. SGPT dan SGOT merupakan enzim transaminase yang berfungsi untuk katalisis pembentukan asam oksaloasetat dan asam piruvat melalui transfer gugus transfer α -amino ke gugus α -keto. Enzim ini tersimpan di dalam sel-sel hepatosit. Kerusakan sel hepar yang diakibatkan oleh virus, obat-obatan, maupun toksin menyebabkan kedua enzim ini terlepas dari sel dan menuju ke darah yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar SGOT dan juga SGPT darah.¹³

Berdasar atas Tabel di atas, pemberian ekstrak *A. flava* 500 mg/kgBB dan 750 mg/kgBB selama 28 hari dapat meningkatkan kadar SGOT secara signifikan ($p < 0,05$), sedangkan pada dosis lazim, yaitu 250 mg/kgBB pemberian ekstrak *A. flava* tidak meningkatkan kadar SGOT tikus secara signifikan ($p < 0,05$). Berbeda dengan kadar SGOT yang mengalami peningkatan, kadar SGPT tikus

tidak mengalami peningkatan secara signifikan pada seluruh dosis perlakuan ($p < 0,05$). Pada penelitian ini peningkatan kadar SGOT itu tidak diikuti dengan SGPT yang menunjukkan bahwa ekstrak *A. flava* tidak memengaruhi fungsi hepar hewan uji. Peningkatan SGPT dianggap lebih spesifik digunakan untuk mendeteksi kelainan hati bila dibanding dengan SGOT karena SGPT ditemukan pada hati dan jumlahnya lebih banyak dibanding dengan SGOT. SGOT dapat ditemukan pada jantung, otot rangka, otak, maupun ginjal.¹³ Keadaan ini sesuai dengan hasil pemeriksaan histopatologi hepar yang memperlihatkan tidak terdapat nekrosis pada hepar (Gambar 1).

Selain fungsi hepar, kerusakan sel hepar itu melalui histopatologi hepar dapat dipergunakan untuk mengetahui toksisitas ekstrak itu terhadap hepar. Berdasarkan atas Gambar 1 di atas terlihat pada kelompok kontrol tidak terdapat kongesti pada vena sentralis dan sel tidak mengalami nekrosis, sedangkan pada kelompok perlakuan (ekstrak *A. flava* 250, 500, dan 750 mg/kgBB) tampak kongesti pada vena sentralis, namun tidak mengalami nekrosis. Berdasar atas hal tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak *A. flava* selama 28 hari tidak mengganggu fungsi hepar dan morfologi sel hepar.

Senyawa yang terdapat pada ekstrak *A. flava* setelah dimetabolisme di dalam hepar lalu akan dibawa darah menuju ginjal untuk diekskresikan oleh tubuh. Selanjutnya, ginjal akan mengubah senyawa yang tidak polar menjadi senyawa polar sehingga dapat diekskresikan dari dalam tubuh. Pemeriksaan histopatologi ginjal dilaksanakan untuk mengetahui ada atau tidaknya kerusakan sel yang ditimbulkan oleh pemberian ekstrak *A. flava* secara berulang selama 28 hari. Pemeriksaan histopatologi ginjal itu dapat mengungkapkan tempat, luas, dan sifat morfologi lesi ginjal.

Hasil histopatologi ginjal itu memperlihatkan ekstrak *A. flava* mampu mengakibatkan sedikit perdarahan terhadap glomerulus dan interstitial. Kondisi ini tidak menunjukkan bahwa ekstrak *A. flava* mengganggu fungsi ginjal. Pada seluruh kelompok perlakuan tidak tampak peradangan. Peradangan itu merupakan tahap awal terjadinya kelainan sel ginjal. Berdasarkan atas hal tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak *A. flava* dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB selama 28 hari tidak menyebabkan kerusakan sel ginjal.

Upaya lain yang perlu dilaksanakan untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh ekstrak *A. flava* terhadap ginjal adalah dengan menentukan beberapa parameter biokimia ginjal seperti klirens

kreatinin, ureum, maupun bilirubin. Parameter kimia dipergunakan untuk mengetahui pengaruh ekstrak terhadap fungsi ginjal.

Simpulan

Pemberian ekstrak *A. flava* dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB pada tikus selama 28 hari tidak menyebabkan kerusakan sel-sel hepar dan ginjal melalui penentuan SGOT, SGPT, dan pengamatan histopatologi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi RI yang telah memberikan bantuan dana penelitian melalui skim hibah bersaing tahun 2016.

Daftar Pustaka

1. Subiandono E, Heriyanto NM. Kajian tumbuhan obat akar kuning (*Arcangelisia flava* Merr.) di kelompok Hutan Gelawan, Kabupaten Kampar, Riau. *Bul Plasma Nutfah*. 2009;15(1):43–8.
2. Larisu MA, Sudarsono, Irvati S, Nurrochmad A. Kajian ilmiah air rebusan katola (*Arcangelisia flava* L Merr) obat diare berdarah masyarakat Kabupaten Muna Sulawesi Tenggara. *Indones J Pharm*. 2010;21(4):283–9.
3. Lovin ER, Arwati H, Ramadhani RB. In vitro intraerythrocytic antimalarial activity of akar kuning (*Arcangelisia flava* (L) Merr) stem aqueous extract in *Plasmodium falciparum*. *Fol Med Indones*. 2012;48(3):90–5.
4. Wahyudi LD, Ratnadewi AAI, Siswoyo TA. Potential antioxidant and antidiabetic activities of kayu kuning (*Arcangelisia flava*). *Agric Agric Sci Procedia*. 2016;9:396–402.
5. Tiara A, Arief RH, Sudarsono. The antidepressant effects of (*Arcangelisia flava* Merr) water-soluble extract in Balb-C mice reviewed from immobility time by forced. *Biol Med Nat Prod Chem*. 2014;3(2):71–3.
6. Sun Y, Xun K, Wang Y, Chen X. A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anticancer Drugs*. 2009;20(9):757–69.
7. Ulfa EU, Rachmawati E. Standarisasi ekstrak batang kayu kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr). Dalam: Puspitasari E, Sari

LORK, Nugraha AS, Ulfa EU, Pangaribowo DA, penyunting. Prosiding Seminar Nasional Current Challenges in Drug Use and Development. Tantangan terkini perkembangan obat dan aplikasi klinis. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember; 2015. hlm. 20–5.

8. Zhou J, Zhou S, Tang J, Zhang K, Guang L, Huang Y, dkk. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;606(1–3):262–8.
9. Ulfa EU, Rachmawati E. Antihypercholesterolemic effect of *Arcangelisia flava* stem extract in hyperlipidemic rats. *Proceeding 1st International Conference on Medical and Health Sciences. Interprofessional Collaboration to achieve sustainable development goals (SDGs).* Jember: Jember University Press; 2016.
10. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan POM RI Nomor 7 Tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara in Vivo. Jakarta: Badan POM RI; 2014.
11. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-2. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2008.
12. Kharisma Y, Hendryanny E, Riani AP. Toksisitas akut ekstrak air buah pepaya (*Carica papaya* L.) muda terhadap morfologi eritrosit. *GMHC.* 2017;5(2):152–8.
13. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders; 2012.