

# **Efek Anti Hepatotoksik, Anti Inflamasi pada Dermatitis Alergika, dan Uji Toksisitas Akut Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers)**

**Diana K. Jasaputra, Endang Evacuasiyany, Yohanes S.A.,  
P. Aitara, Iwan Hermawan**

*Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha*

## **Abstrak**

Ketidakeimbangan sistem imun dapat menimbulkan beberapa penyakit kronis, seperti hepatitis virus ataupun alergi (asma, rinitis, dan dermatitis), dan yang berperan dalam proses ini adalah IgE. Bila ketidakeimbangan ini dapat diperbaiki, maka penyakit kronis tersebut dapat diatasi. Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers) diharapkan dapat memperbaiki ketidakeimbangan imun, karena secara empiris digunakan sebagai obat hepatitis dan reaksi peradangan pada ekzema.

Metode yang digunakan adalah pengujian efek anti hepatotoksik Herba Jombang pada mencit yang diinduksi oleh  $\text{CCl}_4$ , sedangkan pengujian efek anti inflamasinya juga dilakukan dengan hewan coba mencit yang diinduksi ovalbumin secara intrakutan untuk menimbulkan dermatitis alergi.

Hasil penelitian menunjukkan Herba Jombang dapat memperbaiki aktivitas enzim ALT (29 IU/L), mengurangi kerusakan hati (nekrosis hepatosit: 46), dan mengurangi nilai absorbansi hasil reaksi malondialdehid hati dan asam tiobarbiturat (0,260) pada mencit-mencit yang telah diberi  $\text{CCl}_4$ , bila dibandingkan ( $p < 0,05$ ) dengan kelompok kontrol positif yang diberi  $\text{CCl}_4$  dosis tunggal. (aktivitas ALT: 61 IU/L; nekrosis hepatosit: 221; nilai absorbansi hasil reaksi malondialdehid hati dan asam tiobarbiturat (0,327). Herba Jombang juga dapat mengurangi lebar peradangan (13,71 mm) dan jumlah sel-sel radang (59) pada kulit mencit yang telah diinduksi ovalbumin intrakutan, bila dibandingkan ( $p < 0,05$ ) dengan kelompok ovalbumin. (lebar 33,50 mm, sel-sel radang 84).

Dengan demikian, Herba Jombang mempunyai efek anti hepatotoksik dan efek anti inflamasi pada dermatitis alergi, yang diindikasikan dapat menimbulkan keseimbangan sistem imun.

Uji toksisitas akut Herba Jombang juga telah dilakukan dengan hasil praktis tidak toksik, sehingga penilaian efek Herba Jombang ini dapat dilanjutkan dengan uji klinik di masa datang.

## **Pendahuluan**

Sistem imunitas mempunyai tiga fungsi pokok dalam usaha mempertahankan diri dari invasi berbagai bentuk paparan yang menyerang tubuh. Fungsi

pertama sistem imunitas yang sangat penting adalah kemampuannya untuk mengenali dan membedakan berbagai macam invasi dari luar tubuh dengan cara yang spesifik. Fungsi kedua

sistem imunitas adalah kemampuannya untuk membedakan zat atau partikel yang berasal dari diri sendiri atau yang berasal dari luar tubuh. Fungsi ketiga sistem imunitas berkaitan dengan kemampuannya untuk mengingat paparan yang pernah mengenai tubuh, sehingga apabila tubuh terkena paparan yang sama maka sistem imun ini akan memberi respon secara cepat.

Komponen utama yang berperan pada sistem imun adalah sel-sel limfosit, zat yang bersifat imunogenik atau antigen, dan HLA (*Human Leukocyte Antigen*) atau MHC (*Major Histocompatibility Complex*).

Secara umum, sistem imunitas terdiri dari dua bagian, yaitu sistem imunitas bawaan dan sistem imunitas yang didapat. Sistem imunitas bawaan merupakan sistem imunitas non spesifik yang terdiri dari berbagai sistem sawar (*barier*) tubuh yang mempertahankan tubuh melalui sistem mekanik, fisik, kimia, sistem seluler, dan enzimatik. Sedangkan, sistem imunitas spesifik adalah sistem pertahanan tubuh yang melibatkan sel imunokompeten. Pada keadaan sesungguhnya kedua sistem ini bukan merupakan sistem terpisah, namun merupakan

sistem yang terintegrasi secara sempurna.

Apabila suatu antigen eksterna masuk dalam tubuh maka ia akan menghadapi sistem pertahanan non spesifik, antara lain sel-sel makrofag yang memiliki daya fagositosis. Proses fagositosis ini dimulai dengan dikenalnya konfigurasi asing, diikuti proses penempelan pada dinding fagosit, proses pinositosis dan endositosis. Proses-proses tersebut dibantu oleh adanya komplemen dan immunoglobulin. Setelah proses penelanan antigen, berbagai sistem enzim dan reaksi biokimia dalam sitoplasma sel teraktivasi untuk membentuk radikal oksigen bebas dengan bantuan ATP guna proses penghancuran antigen tersebut.

Sistem pertahanan spesifik merupakan suatu respon imun yang terdiri dari dua tahap, yaitu (1) pemrosesan antigen oleh sel penyaji antigen dan (2) presentasi antigen oleh sel penyaji antigen kepada limfosit.

Pemrosesan antigen intraseluler berbeda dengan pemrosesan antigen ekstraseluler. Antigen intraseluler akan ditangkap oleh fagosit dan kemudian mengalami fragmentasi melalui mekanisme penghancuran oleh sistem sitosol. Hasil fragmentasi

tersebut akan dikeluarkan melalui integrasi dengan molekul *Major Histocompatibility Complex (MHC)*, yaitu suatu glikoprotein pada permukaan sel, yang untuk antigen intraseluler adalah *MHC* kelas I. Sedangkan, antigen ekstraseluler, yang biasanya merupakan suatu polipeptida, akan ditangkap oleh fagosit melalui mekanisme pinositosis, pembentukan fagolisosom dan pemecahan molekul polipeptida menjadi fragmen yang pendek. Sebagian kecil fragmen ini akan dibawa keluar melalui molekul *MHC* kelas II.

Presentasi antigen, oleh sel penyaji antigen kepada limfosit, akan mengaktifkan sekelompok limfosit T. Jenis limfosit T yang teraktivasi ini bergantung pada molekul *MHC*, yang terdiri dari dua macam yaitu kelas I dan II.

Molekul *MHC* kelas I terdapat pada permukaan sel akan segera dikenali oleh sel limfosit T sitotoksik dengan marka *CD 8 (+)* dengan akibat terjadinya lisis fagosit dengan antigen intraseluler. Dengan kata lain *MHC* kelas I mengaktifkan respon imun jalur seluler.

Sedangkan, molekul *MHC* kelas II terdapat pada permukaan sel akan segera dikenali oleh sel limfosit T *helper* dengan

marka *CD 4 (+)* dengan akibat terjadinya aktivasi berbagai sel imunokompeten lainnya.

Sel-sel limfosit T *helper* dapat dibagi menjadi 3 sub set yaitu: (1) Th-0 dengan ciri sekresi sitokin *Interleukin - 2 (IL-2)*, *Interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ )*, IL-4, IL-5, dan IL-12, (2) Th-1 dengan ciri sekresi sitokin IL-2 dan IFN  $\gamma$ , (3) Th-2 dengan ciri sekresi sitokin IL-4, IL-5, IL-10, IL-12.

Berdasarkan sel-sel limfosit T *helper* yang teraktivasi, respon imun secara garis besar dibagi menjadi 2 jalur, yaitu jalur Th-1 dan Th-2. Th-1 berhubungan dengan respon terhadap virus, bakteri, dan parasit intrasel, ditandai oleh pembentukan sitokin-sitokin seperti interferon gamma (*IFN  $\gamma$* ), *tumor necrotizing factor (TNF)*, dan *Interleukin (IL) 2* yang akan mengaktifkan makrofag dan sel T sitotoksik (Tc). Th-2 berhubungan dengan respon terhadap parasit, metazoa yang besar, dan reaksi-reaksi alergi, ditandai dengan pembentukan sitokin-sitokin IL-4, IL-5, dan IL-10, aktivasi sel mast, pembentukan imunoglobulin E, dan kemotaktik eosinofil. IL-5 merupakan suatu sitokin spesifik terhadap eosinofil, yang memacu maturasi, perekrutan, dan aktivasi sel-sel eosinofil (Sudigdo, 2000).

Faktor-faktor yang dapat menimbulkan dominasi jalur Th-1 atau dominasi jalur Th-2, sampai saat ini, belum jelas, diduga beberapa antigen tertentu, sito-kin tertentu, atau faktor genetik tertentu. Respon imun Th-1 dan Th-2, dalam keadaan normal, berada dalam keadaan seimbang. Interferon gama dari Th-1 menghambat Th-2, sebaliknya IL-4 dan IL-10 dari Th-2 menghambat Th-1 (Karnen, 2000).

Bila keseimbangan ini terganggu maka timbul penyakit-penyakit kronis seperti hepatitis virus kronis akibat menurunnya respon imun jalur Th-1 dan penyakit-penyakit alergi (asma, rinitis, dermatitis alergika) akibat reaksi hipersensitifitas tipe I yang diperantarai imunoglobulin E, sebagai respon imun jalur Th-2.

Hepatitis virus kronis yang terutama disebabkan oleh virus hepatitis B dan C. Sel-sel fagositik yang banyak dijumpai pada peradangan hati tersebut adalah sel-sel Kupffer, suatu makrofag hati yang berfungsi memfagositosis partikel-partikel besar seperti virus (Lukita-Atmadja, Gunawan, Mukawi, Manoe, Kawai, et al., 1997). Setelah memfagositosis virus, sel Kupffer menjadi sel Kupffer ter-

aktivasi, yang kemudian mengadakan kontak dengan limfosit T, dan bersama limfosit T, sel Kupffer menghancurkan virus tersebut melalui metabolit oksigen yang toksik yang merupakan suatu radikal bebas. Metabolit oksigen yang toksik ini dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan bereaksi dengan makromolekul yang mengakibatkan peningkatan kadar kalsium dan kematian sel. Sel-sel yang mati akibat metabolit oksigen yang toksik atau radikal bebas ini adalah sel-sel yang terinfeksi, tetapi bila produksi radikal bebas ini berlebihan maka sel-sel yang tidak terinfeksi pun, termasuk sel-sel makrofag akan mengalami kerusakan dan mengakibatkan menurunnya kemampuan sistem imun yaitu jalur Th-1 yang berfungsi untuk mengatasi virus. Pada keadaan terjadinya eksese radikal bebas yang berlebihan, antioksidan memegang peranan penting untuk melindungi sel-sel makrofag dalam sistem imun spesifik dari kerusakan akibat molekul radikal bebas yang berlebihan tersebut. Dengan demikian, perlindungan antioksidan terhadap sel-sel makrofag ini dapat menimbulkan peningkatan efektivitas fungsi sel makrofag tersebut untuk me-

ngatasi infeksi virus (Rang, Dale, Ritter, dan Gardner, 1995).

Sebelum seseorang menderita penyakit alergi seperti asma, rinitis alergika, dan dermatitis alergika, terlebih dahulu mendapatkan perubahan spesifik reaktivitas pada tubuh penderita tersebut. Perubahan ini terjadi karena adanya paparan dengan alergen tertentu yang biasanya berupa protein. Antigen ini ditangkap dan diproses oleh *Antigen Presenting Cell (APC)*, selanjutnya dipresentasikan ke reseptor pada sel Th dalam hubungan dengan *MHC* kelas II yang akan dikenal oleh sel *CD4*. Kemudian oleh suatu sebab yang belum diketahui timbullah respon imun jalur Th-2 yang akan merangsang sel-sel B untuk memproduksi Immunoglobulin E dan urutan kejadiannya adalah sebagai berikut:

1. fase sensitasi yaitu waktu yang dibutuhkan untuk pembentukan IgE sampai diikatnya oleh reseptor spesifik pada permukaan sel mastosit dan basofil.
2. fase aktivasi yaitu waktu selama terjadi paparan ulang dengan antigen yang spesifik, mastosit melepas isinya yang berisikan granul yang mengandung histamin dan menimbulkan reaksi.

3. fase efektor yaitu waktu terjadinya respons yang kompleks (anafilaksis) sebagai efek bahan-bahan yang dilepas mastosit dengan aktivitas farmakologik.

Reaksi tersebut di atas dikenal dengan reaksi hipersensitivitas tipe I atau reaksi cepat, reaksi anafilaksis, atau reaksi alergi (Karnen, 2000).

Seperti telah disebutkan di atas, ikatan antigen-IgE akan menyebabkan mastosit / basofil mengalami degranulasi dan melepas mediator antara lain histamin yang dapat menimbulkan gejala penyakit alergi berupa *wheal and flare* yaitu eritem (kemerahan oleh karena dilatasi vaskular) dan edem (pembengkakan yang disebabkan oleh masuknya serum ke dalam jaringan). Selain histamin, mastosit / basofil juga melepaskan mediator yang dibentuk dari asam arakhidonat, yaitu prostaglandin dan leukotrien dengan bantuan enzim siklo-oksigenase dan enzim lipo-oksigenase, yang berperan dalam reaksi peradangan yang merupakan respon fase lambat. *Eosinophilic Chemotactic Factor A (ECFA)* juga dilepaskan oleh mastosit yang mengalami degranulasi. *ECFA* merupakan faktor kemotaktik bagi eosinofil yang kemudian menghasilkan

asam hipoklorus suatu oksidan kuat dengan bantuan enzim peroksidase eosinofil (EPO) pada daerah peradangan. Lekotrien juga merupakan faktor kemotaktik bagi fagosit monosit dan makrofag yang kemudian mengaktifkan *nitric oxide* menjadi molekul radikal bebas. Molekul-molekul radikal bebas tersebut dimaksudkan untuk menghancurkan antigen/alergen, namun keberadaannya secara berlebihan akan menimbulkan berbagai kerusakan jaringan (Sudigdo, 2000).

#### Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers)

Jombang adalah Tumbuhan Obat Asli Indonesia dengan nama latin *Taraxacum Spp.* (Chang, But, 1987). Klasifikasi tanaman ini adalah sebagai berikut. Divisi: *Spermatophyta*; Sub divisi: *Angiospermae*; Kelas: *Dicotyledonae*; Bangsa: *Asterales*; Suku: *Compositae*; Marga:

*Taraxacum*; Jenis: *Taraxacum officinale* Weber et Wiggers.

Umumnya, jombang tumbuh liar di lereng gunung, tanggul, lapangan rumput, dan sisi jalan di daerah yang berhawa sejuk. Tumbuhan ini mempunyai tinggi 10–25 cm. Daun berkumpul membentuk roset akar, bagian pangkalnya rebah menutup tanah. Daun tunggal, berbentuk lanset, sungsang, ujung runcing, pangkal menyempit menyerupai tangkai daun, tepi bergerigi tidak teratur, kadang berbagi sangat dalam, panjang 6 - 15 cm, lebar 2 - 3,5 cm, berwarna hijau dilapisi rambut halus berwarna putih.

Bunga tunggal, bertangkai panjang yang dilapisi rambut halus berwarna putih, berkelamin dua. Mahkota bunga berwarna kuning dan berdiameter 2,5 - 3,5 cm.

Buahnya berbentuk tabung, berwarna putih. Akarnya panjang tunggal, atau bercabang.



Gambar 1. *Taraxacum officinale* Weber et Wiggers

Jombang berkembang biak dengan biji (Duke, 1982).

Di beberapa daerah, daun muda tumbuhan jombang ini sering dikonsumsi oleh masyarakat sebagai lalap atau salad yang berkhasiat tonik.

Daun jombang yang tua dapat dikukus atau dimasak sebagai sayuran. Bunganya dapat digunakan untuk memberi warna kuning pada minuman atau kain (Dalimartha, 2000).

*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers mempunyai aktivitas meningkatkan sekresi empedu dan bersifat bakterisidal, dan sering digunakan untuk pengobatan hepatitis, *jaundice*, gangguan hati yang kronik, kolesistitis, dan batu empedu, bisul serta ekzema pada kulit (Perry, Metzger, 1980, Dalimartha, 1998, 1999).

*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers mempunyai kandungan *p-hydroxy-phenylacetic acid* derivat *taraxacoside* (dengan gugus fenol) dan  $\beta$ -karoten. Selain itu, *Taraxacum officinale* Weber juga mempunyai kandungan sebagai berikut: *tetra-*

*hydroridentin B; taraxacolide  $\beta$ -D-glucopyranoside; taraxic  $\beta$ -D-glucopyranoside; 11,13-dihydroxytaraxic acid  $\beta$ -D-glucopyranoside; taraxasterol (=  $\alpha$ -lactuceryl);  $\psi$ -taraxasterol (= isolactuceryl); arnidiol; faradiol;  $\beta$ -amyrin; Sterol: sitosterol, stigmasterol; Carotenoid: xanthophylls, flavonoid, apigenin, luteolin 7-glucosides; caffeic acid dan Vitamin C (Bisset, 1994).*

Gugus fenol dalam *p-hydroxy-phenylacetic acid* derivat *taraxacoside*, vitamin C, flavonoid dan  $\beta$ -karoten yang terkandung dalam *Taraxacum officinale* Weber bersifat sebagai antioksidan. Gugus fenol dalam *p-hydroxy-phenylacetic acid* derivat *taraxacoside* adalah bentuk yang tidak stabil dan siap teroksidasi, khususnya dalam suasana alkalis. Hal inilah yang menjadikannya bersifat antioksidan (Pfeifer, 1992). Flavonoid, yang terkandung dalam *Taraxacum officinale* Weber et Wiggers, merupakan antioksidan polifenol yang juga dapat menghambat oksidasi yang sering terjadi akibat reaksi berantai dengan pencetus radikal bebas.

Selain itu, *flavonoid*, yang terkandung dalam *Taraxacum officinale* Weber et Wiggers, juga menghambat enzim siklooksigenase dan enzim lipooksigenase sehingga menghambat pembentukan prostaglandin dan leukotiren yang berperan dalam reaksi peradangan dan reaksi alergi fase lambat (Bruneton, 1999).

Dengan demikian, efektivitas sebagai anti hepatotoksik dan anti inflamasi pada dermatitis alergika Herba Jombang ini perlu diuji. Uji toksisitas akutnya perlu dilakukan pula untuk menjamin keamanan penggunaannya pada manusia.

#### **Tujuan dan Manfaat Penelitian**

1. Menguji efek anti hepatotoksik Herba Jombang pada mencit yang diinduksi  $\text{CCl}_4$  dengan indikator aktivitas enzim ALT, jumlah nekrosis sel-sel hati, dan sekaligus menilai salah satu mekanisme kerjanya yaitu sebagai anti oksidan, dengan indikator pemeriksaan Malondialdehid (MDA).
2. Menguji efek anti inflamasi pada dermatitis alergika Herba Jombang dengan hewan coba mencit yang diinduksi ovalbumin intrakutan dengan indikator lebar per-

dangan dalam mm dan jumlah sel-sel radang.

3. Menguji toksisitas akut Herba Jombang dengan hewan coba mencit.
4. Memberi informasi guna perkembangan Ilmu Kedokteran Dasar dan di kemudian hari hasil penelitian ini dapat digunakan untuk kesejahteraan umat manusia.

#### **Bahan dan Alat**

Bahan: Herba Jombang yang berasal dari Lembang dan dibuat sediaan infusa 10%, Larutan  $\text{CCl}_4$  5%, seperangkat pereaksi untuk pemeriksaan aktivitas enzim ALT dan MDA. Formalin, alkohol, xylol, hemakstosilin eosin, dan parafin guna pembuatan preparat histologi. Larutan ovalbumin 10%.

Alat: Panci infusa, sonde oral (*gavage*), spuit 1 cc, alat-alat gelas, tabung ependorf, timbangan mencit, timbangan elektrik, alat-alat untuk membedah mencit, sentrifuga dan tabung sentrifuga, spektrofotometer, mikroskop cahaya, dan jangka sorong.

Hewan coba yang digunakan adalah mencit jantan dewasa (6-8 minggu) dengan berat badan 20-25 gram, yang sebelum penelitian diadaptasikan

terlebih dahulu selama 1 minggu.

## **Metode Penelitian**

### Efek Anti Hepatotoksik Herba

#### Jombang

Mencit (galur Balb/c) untuk penelitian ini dikelompokkan menjadi tiga kelompok (n = 6) yaitu :

1. Kelompok kontrol negatif yang diberi larutan parafin subkutan dan air suling per oral.
2. Kelompok kontrol positif yang hanya diberi larutan CCl<sub>4</sub> 5% subkutan dan air suling per oral.
3. Kelompok uji yang diberi Herba Jombang per oral dan CCl<sub>4</sub> 5% subkutan.

Hari pertama, mencit kelompok uji diberi Herba Jombang dengan dosis yang setara dengan dosis manusia 3g dengan sonde oral. Sedangkan mencit kelompok kontrol negatif dan positif diberi air suling. Satu jam kemudian, mencit kelompok kontrol negatif disuntik larutan parafin subkutan, sedangkan kelompok kontrol positif dan kelompok uji disuntik larutan CCl<sub>4</sub> 5% dalam larutan parafin cair.

Hari kedua dan ketiga, mencit kelompok uji diberi Herba Jombang peroral, sedangkan

kelompok kontrol negatif dan positif diberi air suling.

Hari berikutnya, mencit dikorbankan. Darah dari jantung diambil untuk pemeriksaan aktivitas enzim *ALT* (Kelompok Kerja Ilmiah Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Pyto Medica, 1993). Sebagian jaringan hati diambil dan direaksikan dengan pereaksi MDA yang akan memberikan warna merah muda sehingga dapat dievaluasi hasilnya dengan spektrofotometer (Ohkawa, Ohishi, Yagi, 1978). Sebagian jaringan hati yang lain digunakan untuk pembuatan preparat histologi.

Evaluasi data dilakukan secara statistik dengan Analisis Varian.

### Efek Anti Inflamasi pada dermatitis alergika Herba

#### Jombang

Mencit (galur *DDY*) untuk penelitian ini dikelompokkan menjadi tiga kelompok (n = 6) yaitu :

1. Kelompok kontrol negatif yang diberi 0,2 ml akuades intrakutan dan air suling per oral.
2. Kelompok kontrol positif yang hanya diberi 0,2 ml larutan ovalbumin intrakutan 10% dan air suling per oral.

3. Kelompok uji yang diberi 0,2 ml larutan ovalbumin intrakutan 10% dan Herba Jombang per oral.

Fase sensitasi pada penelitian ini dilaksanakan pada hari pertama dan ketujuh, yaitu dengan menyuntikan larutan ovalbumin 10% intrakutan pada punggung mencit yang telah dicukur kelompok kontrol positif dan kelompok uji. Sedangkan kelompok kontrol negatif diberi akuades intrakutan.

Kontak ulangan atau tantangan dengan larutan ovalbumin 10% diberikan pada hari ke dua puluh satu pada kelompok kontrol positif dan uji. Mencit kelompok uji, satu jam, sebelum tantangan diberi Infusa Herba Jombang dengan dosis yang setara dengan dosis manusia 3 g.

Setelah tantangan, pengamatan yang dilaksanakan adalah pengukuran lebar peradangan dengan jangka sorong dalam mm setiap 15 menit sampai 3 jam, setelah itu mencit dikorbankan dan kulitnya dibuat preparat histologi dengan pewarnaan HE untuk penghitungan jumlah sel-sel radang.

Evaluasi data dilakukan secara statistik dengan Analisis Varian.

#### Uji Toksisitas Akut Herba Jombang

Uji toksisitas akut tumbuhan obat harus dilakukan untuk mengetahui batas-batas keamanannya (WHO., 1993). Uji toksisitas akut ini dilakukan dengan metode sebagai berikut, mencit jantan dewasa (galur DDY) dikelompokkan menjadi 8 kelompok (n = 10) dan masing-masing kelompok diberi infusa Herba Jombang dengan berbagai dosis. Dosis Herba Jombang untuk kelompok 1 sampai dengan 8, berturut-turut adalah 1 g/Kg BB, 2 g/Kg BB, 4 g/Kg BB, 8 g/Kg BB, 16 g/Kg BB, 20 g/Kg BB, 23 g/Kg BB, dan 25 g/Kg BB. Berbagai dosis Herba Jombang tersebut dilarutkan dalam 0,5 ml air suling dan diberikan secara oral.

Penilaian toksisitas Herba Jombang ditentukan berdasarkan LD 50 yang dikelompokkan dengan kriteria penilaian toksisitas berikut ini (Frank, 1995).

**Tabel 1. Kriteria Penilaian Toksisitas**

Penilaian Toksisitas	LD 50
----------------------	-------

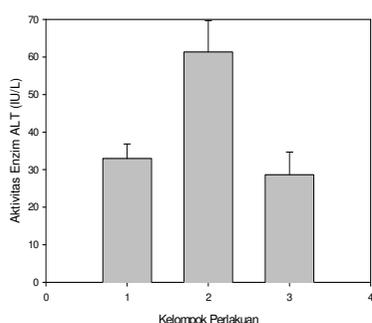
---

Praktis tidak toksik	> 15 g/Kg BB
Sedikit toksik	5-15 g/Kg BB
Toksisitas sedang	0,5 g/Kg BB
Sangat toksik	50-500 mg/Kg BB
Luar biasa toksik	5-50 mg/Kg BB
Super toksik	< 5 mg/Kg BB

---

**Tabel 2. Data Aktivitas ALT (IU/L)**

Mencit	Kelompok kontrol negatif	Kelompok kontrol positif	Kelompok uji
1	31	50	27
2	33	69	26
3	27	64	19
4	38	52	36
5	36	69	31
6	33	64	33
$\bar{x}$	33	61,3	29



**Gbr 2. Diagram Batang Rata-rata Aktivitas Enzim ALT (IU/L)**

## Hasil Penelitian

### Efek Anti Hepatotoksik Herba Jombang

Bahan untuk pemeriksaan aktivitas enzim ALT (*Alanin Transaminase*) diperoleh dari darah yang diambil dari jantung pada saat mencit dikorbankan yaitu 72 jam setelah pemberian  $\text{CCl}_4$ . Aktivitas enzim ALT yang diperoleh dalam penelitian ini disajikan dalam bentuk tabel

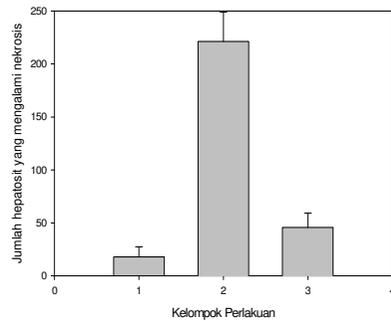
(Tabel 2) dan diagram batang (Gambar 2).

Bahan untuk penghitungan jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis diperoleh dari jaringan hepar yang disayat tipis dengan menggunakan mikrotom dan diwarnai dengan pewarnaan Hematoksin Eosin. Hasil perhitungan jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis, dari 20 area perisentralis untuk setiap mencit, masing-masing kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk Tabel 3. dan diagram batang pada Gambar 3.

Bahan untuk pemeriksaan MDA berupa homogenat hati dengan konsentrasi 20% dalam NaCl fisiologis direaksikan dengan asam tiobarbiturat dalam suasana asam (pH 3,6) dengan pemanasan  $100^\circ\text{C}$  selama 60 menit yang kemudian langsung didinginkan dalam bak es. Hasil reaksi tersebut, yang berwarna merah muda, disentrifugasi dan

diukur absorbansi supernatannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 532 nm.

Hasil pengukuran absorbansi masing-masing kelompok perlakuan disajikan dalam bentuk Tabel 4. dan diagram batang (Gambar 4.).



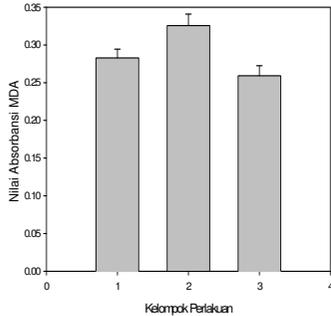
**Gbr 3. Diagram Batang Rata-rata Jumlah Hepatosit yang mengalami nekrosis.**

**Tabel 3. Data Jumlah Hepatosit yang Mengalami Nekrosis**

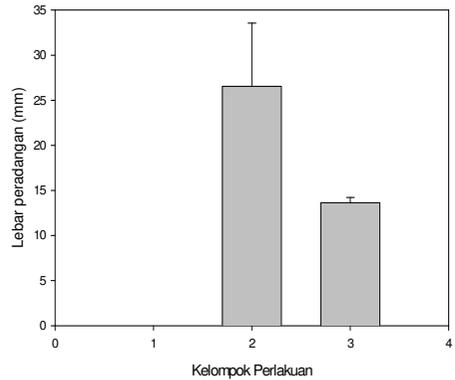
Mencit	Kelompok kontrol negatif	Kelompok kontrol positif	Kelompok uji
1	10	177	27
2	13	240	33
3	9	231	64
4	31	198	51
5	28	247	53
6	17	235	46
$\bar{x}$	18	221,3	45,7

**Tabel 4. Data Absorbansi, hasil reaksi malondialdehid homogenat hati tiga kelompok perlakuan dengan asam tiobarbiturat**

Mencit	Kelompok kontrol negatif	Kelompok kontrol positif	Kelompok uji
1	0.273	0.301	0.247
2	0.284	0.334	0.252
3	0.268	0.322	0.284
4	0.301	0.319	0.257
5	0.287	0.344	0.263
6	0.284	0.334	0.252
$\bar{x}$	0.283	0.327	0.260



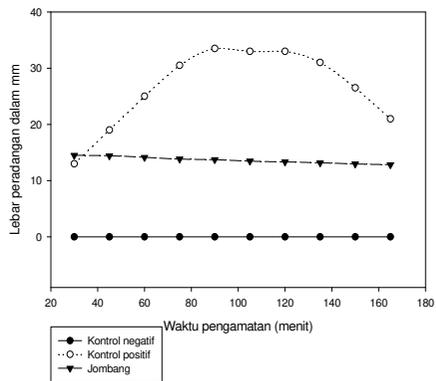
Gbr 4. Diagram Batang Data Absorbansi, hasil reaksi malondialdehid homogenat hati tiga dengan asam tiobar-biturat.



Gbr 5. Diagram Batang Data Lebar Peradangan Rata-rata Kulit Mencit (dalam mm) yang diamati dengan interval waktu 15 menit.

### Efek Anti Inflamasi pada dermatitis alergika Herba Jombang

Setelah mencit melalui fase sensitasi dan mendapat kontak ulangan dengan ovalbumin intrakutan, lebar peradangan pada kulit mencit berbagai kelompok perlakuan diukur dengan jangka sorong dengan interval waktu 15 menit dan disajikan dalam bentuk Tabel 5., Gambar 5., dan Grafik 1.



Grafik 1. Lebar peradangan tiap kelompok perlakuan dengan interval waktu 15 menit

**Tabel 5. Data Lebar Peradangan Rata-rata Kulit Mencit (dalam mm) yang diamati dengan interval waktu 15 menit**

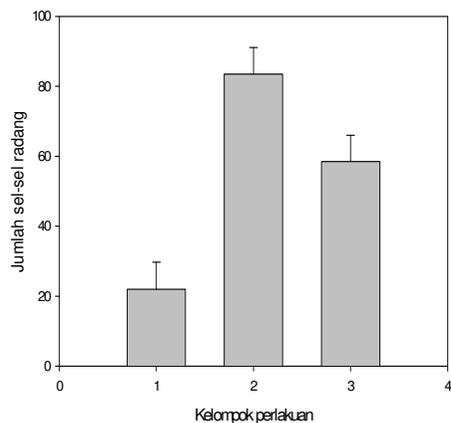
Mencit ke	Kelompok kontrol negatif	Kelompok kontrol positif	Kelompok uji (Jombang)
30	0.00	13.00	14.50
45	0.00	19.00	14.42
60	0.00	25.00	14.13
75	0.00	30.50	13.83
90	0.00	33.50	13.71
105	0.00	33.00	13.46
120	0.00	33.00	13.33
135	0.00	31.00	13.17
150	0.00	26.50	12.96
165	0.00	21.00	12.83
$\bar{x}$	0.00	26.55	13.634

Mencit-mencit tersebut kemudian dikorbankan, diambil kulitnya dan dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin Eosin, guna penghitungan jumlah sel-sel radang. Hasil penghitungan jumlah sel-sel radang tersebut disajikan dalam bentuk Tabel 6. dan Gambar 6.

#### Uji Toksisitas Akut Herba Jombang

Pengamatan uji toksisitas akut Herba Jombang dengan hewan coba mencit jantan dewasa galur *DDY* yang dikelompokkan menjadi 8 kelompok ( $n = 10$ ) dilaksanakan selama 14 hari. Masing-masing kelompok diberi infusa Herba Jombang dengan berbagai dosis. Dosis Herba

Jombang untuk kelompok 1 sampai dengan 8, berturut-turut



**Gbr 6. Diagram Batang Data Jumlah Sel-sel Radang Rata-rata pada Ketiga Kelompok Perlakuan**

**Tabel 6. Data jumlah sel-sel radang kulit mencit untuk tiap kelompok perlakuan**

Mencit	Kelompok kontrol negatif	Kelompok kontrol positif	Kelompok uji Jombang
1	28	89	55
2	15	77	68
3	30	92	63
4	16	78	64
5	29	90	50
6	14	75	51
x	19.3	83.5	58.5

adalah 1 g/Kg BB, 2 g/Kg BB, 4 g/Kg BB, 8 g/Kg BB, 16 g/Kg BB, 20 g/Kg BB, 23 g/Kg BB, dan 25 g/Kg BB. Berbagai dosis Herba Jombang tersebut dilarutkan dalam 0,5 ml air suling dan diberikan secara oral.

Setelah pengamatan selama 14 hari, mencit-mencit tersebut ternyata tidak ada yang mati. Dengan demikian, Herba Jombang termasuk dalam kriteria praktis tidak toksik.

### Pembahasan

Pengujian efek anti hepatotoksik dalam penelitian ini menggunakan  $\text{CCl}_4$ .  $\text{CCl}_4$  adalah suatu zat toksik yang di dalam hati akan diubah menjadi suatu radikal bebas  $\text{CCl}_3^\bullet$ . Molekul radikal bebas adalah suatu molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan sehingga molekul ini menjadi sa-

ngat reaktif dan mudah bereaksi dengan berbagai materi biologi dalam tubuh. Jika materi biologi yang bereaksi ini berupa membran sel, maka membran sel yang salah satu strukturnya *Poli Unsaturated Fatty Acid (PUFA)* akan kehilangan salah satu elektronnya. Hal ini akan menimbulkan suatu reaksi berantai pada membran sel dengan akibat rusaknya membran sel tersebut dan hepatosit mengalami nekrosis.

Hepatosit dalam keadaan normal mengandung berbagai enzim, yang antara lain *Alanin Transaminase (ALT)*. Apabila terjadi kerusakan membran sel hati oleh berbagai sebab termasuk oleh molekul radikal bebas, *ALT* ini akan dilepaskan dan masuk ke dalam peredaran darah. Aktivitas enzim *ALT*, dalam penelitian ini, ternyata mengalami penurunan yang signifikan

( $p < 0.05$ ) setelah pemberian jombang per oral ( $ALT$  29 IU/L) pada mencit yang telah diberi  $CCl_4$  secara subkutan dibandingkan kelompok mencit yang memperoleh  $CCl_4$  saja. ( $ALT$  61 IU/L).

Jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis juga mengalami penurunan yang signifikan ( $p < 0.05$ ) setelah pemberian jombang per oral (46) pada mencit yang telah diberi  $CCl_4$  secara subkutan dibandingkan kelompok mencit yang memperoleh  $CCl_4$  saja (221).

Radikal bebas dapat menimbulkan peroksidasi lipid. Hasil akhir peroksidasi lipid ini adalah molekul-molekul aldehid, seperti Malondialdehid (MDA) (Devlin, 1982). Dalam penelitian ini, MDA dalam homogenat hati direaksikan dengan asam tiobarbiturat dalam suasana asam (pH 3,6) dengan pemanasan  $100^\circ C$  selama 60 menit. Hasil reaksi tersebut selanjutnya langsung didinginkan dalam bak es, disentrifugasi, dan diukur absorbansi supernatannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 532 nm, guna penilaian banyaknya MDA yang dihasilkan pada tiap kelompok mencit. Pemberian jombang per oral pada mencit-mencit yang telah diberi  $CCl_4$  ternyata memberikan nilai ab-

sorbansi hasil reaksi MDA dan asam tiobarbiturat yang lebih rendah yang signifikan secara statistik ( $p < 0.05$ ) yaitu sebesar 0.260 dibandingkan kelompok mencit yang diberi  $CCl_4$  saja (0.327). Jombang dapat mengurangi kerusakan akibat radikal bebas karena sifatnya sebagai antioksidan yang menyediakan elektron bagi molekul radikal bebas tersebut.

Pada hepatitis virus, sel Kupffer yang telah mengadakan kontak dengan limfosit T menghancurkan virus tersebut melalui metabolit oksigen yang toksik yang merupakan suatu radikal bebas. Metabolit oksigen yang toksik ini dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan bereaksi dengan makromolekul yang mengakibatkan peningkatan kadar kalsium dan kematian sel. Sel-sel yang mati akibat metabolit oksigen yang toksik atau radikal bebas ini adalah sel-sel yang terinfeksi, tetapi bila produksi radikal bebas ini berlebihan maka sel-sel yang tidak terinfeksi pun, termasuk sel-sel makrofag akan mengalami kerusakan dan mengakibatkan menurunnya kemampuan sistem imun yaitu jalur Th-1 yang berfungsi untuk mengatasi virus. Pada keadaan terjadinya eksese radikal bebas yang berlebihan,

antioksidan memegang peranan penting untuk melindungi sel-sel makrofag dalam sistem imun spesifik dari kerusakan akibat molekul radikal bebas yang berlebihan tersebut (Kardinaal, Poppel, Kok, 1992). Dengan demikian, perlindungan antioksidan, seperti jombang, terhadap sel-sel makrofag ini dapat menimbulkan peningkatan efektivitas fungsi sel makrofag tersebut untuk mengatasi infeksi virus.

Ketidakseimbangan sistem imun dapat menimbulkan berbagai gangguan, seperti yang terjadi pada dermatitis alergika. Ketidakseimbangan sistem imun pada dermatitis alergika berupa hiperreaktif jalur Th-2. Aktivasi sistem imun jalur Th-2 ini diawali oleh fase sensitasi, yang mana terjadi kontak awal sistem imun dengan alergen. Kontak ini akan menimbulkan perangsangan sel-sel limfosit B untuk menghasilkan Immunoglobulin E, yang kemudian terikat pada sel-sel mast dan sel basofil melalui reseptor yang spesifik. Apabila terjadi kontak ulangan kembali dengan alergen yang sama maka alergen tersebut akan ditangkap oleh reseptor Immunoglobulin E yang terikat pada sel-sel mast / basofil dan menimbulkan degranulasi sel-sel mast sehingga ber-

bagai mediator kimia dilepaskan. Mediator kimia yang terpenting dan bertanggung jawab untuk terjadinya gejala-gejala awal adalah histamin.

Degranulasi mastosit juga melepaskan mediator-mediator yang merupakan produk asam arakhidonat yaitu prostaglandin dan leukotrien. Prostaglandin adalah suatu mediator kimia yang meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga memungkinkan terjadinya ekstrasvasasi cairan darah ke dalam jaringan dan menimbulkan edem pada daerah peradangan (Insel, 1996). Sedangkan leukotrien merupakan mediator kimia yang berperan pada penyakit alergi terutama pada asma alergika. Leukotrien merupakan faktor kemotaktik bagi fagosit monosit dan makrofag yang kemudian mengaktifkan *nitric oxide* menjadi molekul radikal bebas. Jombang merupakan suatu Tumbuhan Obat Asli Indonesia yang mempunyai efek menghambat enzim siklooksigenase yang membentuk prostaglandin, dan enzim lipooksigenase yang membentuk leukotrien.

Selain histamin, prostaglandin dan leukotrien, degranulasi sel-sel mast juga melepaskan *Eosinophilic Chemotactic Factor A (ECFA)* dan beberapa

sitokin, antara lain IL 5 yang bertanggung jawab untuk perekrutan, pematangan, dan aktivasi sel-sel eosinofil. Sel-sel eosinofil dan sel-sel radang lain yang terdapat pada daerah peradangan selanjutnya akan melepaskan berbagai molekul radikal bebas seperti asam hipoklorus suatu oksidan kuat dengan bantuan enzim *EPO* (*Eosinophil Peroxidase*). Molekul-molekul radikal bebas ini menimbulkan berbagai kerusakan jaringan, sehingga pemberian anti oksidan seperti Jombang dapat mengurangi terjadinya kerusakan jaringan pada daerah tersebut.

Penelitian pada kulit mencit yang telah diinduksi alergen ovalbumin intrakutan menunjukkan Herba Jombang dapat mengurangi lebar peradangan (13,71 mm) dan jumlah sel-sel radang (59), bila dibandingkan ( $p < 0,05$ ) dengan kelompok mencit yang hanya memperoleh ovalbumin saja. (lebar 33,50 mm, sel-sel radang 84)

Dengan demikian Herba Jombang mempunyai efek anti hepatotoksik dan efek anti inflamasi pada dermatitis alergik yang diindikasikan untuk menimbulkan keseimbangan sistem imun.

Uji toksisitas akut Herba Jombang juga telah dilakukan dengan hasil praktis tidak toksik (tidak menimbulkan kematian pada dosis lebih besar dari pada 15 g pada hewan coba mencit), sehingga penilaian efek Herba Jombang ini dapat dilanjutkan dengan uji klinik di masa datang.

### Kesimpulan

1. Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers) mempunyai efek anti hepatotoksik pada mencit yang diinduksi  $CCl_4$ .
2. Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers) mempunyai efek anti inflamasi pada dermatitis alergika dengan hewan coba mencit yang diinduksi oleh alergen ovalbumin.
3. Uji Toksisitas Akut Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers) memberikan hasil praktis tidak toksik.

### Saran

Penelitian mengenai efek anti hepatotoksik dan efek anti inflamasi pada dermatitis alergika Herba Jombang (*Taraxacum officinale* Weber et Wiggers) serta uji toksisitas akutnya pada he-

wan coba mencit hendaknya dilanjutkan dengan berbagai penelitian lain seperti uji kliniknya.

## Daftar Pustaka

- Bisset, N. G., 1994. *Herbal Drug and Phytopharmaceuticals*, Med-pharm Scientific Publishers, Stuttgart. p: 173 -175 & 486 - 549.
- Bruneton, J., 1999., *Pharmacognosy Phytochemistry Medicinal Plants.*, 2<sup>nd</sup> edition., page 240-246, 322-324, 770-775.
- CHANG, Hson-Mou., dan BUT, Paul Pui-Hay., 1987. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, Vol 2 , World Scientific. p: 1192 - 1197.
- Dalimartha, S., 1998. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Hepatitis*, hal. 1-6, dan hal. 99.
- Dalimartha, S., 1999. *Ramuan Tradisional untuk Pengobatan Kanker*, hal. 61.
- Dalimartha, S., 2000. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*, Jilid 2, Trubus Agriwidya, hal 96 - 102.
- Devlin, T.M., 1982. *Textbook of Bio-chemistry Correlations*, A Wiley Medical Publication John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore. p: 482 -484.
- Duke, J.A., 1982. *CRC Handbook of Medicinal Herbs*, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. p: 476 - 477.
- Frank C.L., 1995, *Toksikologi Dasar*, Edisi kedua, Jakarta, Penerbit Universitas Indonesia, 85-104.
- Insel, P. A., 1996., *Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in The Treatment of Gout.*. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, Goodman & Gilman (eds). 9<sup>th</sup> ED: 618 - 619.
- Kardinaal, A.F.M., Poppel, G., Kok, F.J., 1992. *The protective role of antioxidants and coronary artery disease*, p: 14 -15.
- Karnen Garna Bratawidjaya., 2000., *Imunologi Dasar*, Edisi 4, Jakarta Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 106-107, 122.
- Kelompok Kerja Ilmiah Yayasan Pengembangan Obat Bahan Alam Pyto Medica, 1993. *Pedoman Pengujian dan Pengembangan Fitofarmaka*, hal. 69 - 70.
- Lukita-Atmadja, W., Gunawan, H., Mukawi, S.T.Y., Manoe, Z.J., Kawai, Y., Shi, J., Ekataksin, W., Wake, K., 1997., *Behaviour of Kupffer Cells/Macrophages and Stellate Cells in The Liver Injured by CCl<sub>4</sub> and Treated with Oral Administration of Curcuminoid as Antioxidant in Balb/C Mice.* In: *The Netherlands Cells of the Hepatic Sinusoid*, Vol 6, (Wisse, E., Knook, D.L., and Balaband, C., Ed), p: 295 -297.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1978. *Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissue by Thiobarbituric Acid Reaction.* In: *Analytical Biochemistry* 95., p: 351 -358.
- Perry, L.M., dan Metzger, J., 1980. *Medicinal Plants of East and Southeast Asia Attributed Properties and Uses*, The MIT Press Cambridge, Massachusetts, and London, England. p: 99.
- Pfeifer, A., 1992., *Beneficial Effects of Dietary Polyphenolic Antioxidants.* page: 1.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., and Gardner, P., 1995., *Pharmacology.*, Churchill Livingstone., New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, p: 207 - 209, 218 - 219.
- Sudigdo Adi., 2000., *Imunodermatologi bagi pemula.* Subbagian Alergi dan Penyakit Imunologi. Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung, 5-37.
- WHO., 1993., *Research Guidelines for Evaluating The Safety And Efficacy of Herbal Medicines*, Manila. 35-57