

## Uji Klinik Fase II Ramuan Jamu sebagai Pelindung Fungsi Hati

### *PHASE II CLINICAL TRIAL OF JAMU FOR HEPATOPROTECTOR*

Zuraida Zulkarnain, Fajar Novianto, dan Saryanto

Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional  
Jl. Raya Lawu No. 11 Tawangmangu Karanganyar  
Surakarta, Jawa Tengah 57792, Indonesia  
E - mail : zuraida.zu@gmail.com

*Submitted : 15-3-2017, Revised : 28-4-2017, Revised : 8-5-2017, Accepted : 29-5-2017*

#### **Abstract**

*The human liver is susceptible to interference due to its complex function. The development of hepatoprotective from jamu formula is still needed as to produce more effective, cheaper and safer hepatoprotective. The result of previous study showed that the hepatoprotective from jamu formula was safe and efficacious. This phase 2 trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of hepatoprotective from jamu formula which consists of Curcuma longa rhizomes, Curcuma xanthorrhiza rhizomes, and Taraxacum officinale leaves. The design was open label randomized clinical trial with silimarin as a comparison for 42 days intervention. Two hundreds of human subjects participated in this study. The trial held in 2015 and involved 50 physician members of Saintifikasi Jamu Network at several regencies in Indonesia. The parameters for assessing efficacy were SGPT, SGOT and as for safety were routine blood, urea, and creatinine. Clinical symptoms and possible side effects were also observed. The results showed that the jamu formula can reduce the average value of SGPT and SGOT equal to silimarin. Jamu formula can relieve clinical symptoms arising from liver function disruption, and it is safe, it does not alter kidney function, hemoglobin, leukocyte count and platelet count in its use for 42 days.*

*Keywords: hepatoprotective, Saintifikasi Jamu, Curcuma longa, Curcuma*

#### **Abstrak**

Hati mudah mengalami gangguan disebabkan fungsinya yang kompleks. Saat ini masih diperlukan pengembangan ramuan jamu untuk melindungi dan memperbaiki sel-sel hati (hepatoprotektor) yang lebih efektif, murah dan aman. Hasil penelitian observasi klinik terdahulu menunjukkan bahwa formula jamu untuk hepatoprotektor aman dan berkhasiat sehingga dilanjutkan dengan uji klinik fase 2. Tujuan uji ini untuk menilai khasiat dan keamanan ramuan jamu sebagai hepatoprotektor dengan komposisi rimpang temulawak, rimpang kunyit, dan daun jombang. Rancangan uji adalah open label randomised clinical trial dengan pembandingan silimarin dan lama perlakuan 42 hari. Jumlah sampel 200 subjek manusia. Uji ini melibatkan 50 dokter jejaring saintifikasi jamu di beberapa wilayah di Indonesia pada tahun 2015. Parameter untuk menilai khasiat adalah SGPT, SGOT dan untuk menilai keamanan adalah darah rutin, ureum, kreatinin. Gejala klinis dan kemungkinan efek samping juga diamati. Hasil uji menunjukkan bahwa ramuan jamu uji mampu menurunkan rerata nilai SGPT dan SGOT sebanding dengan silimarin. Ramuan jamu uji dapat meredakan gejala klinik yang timbul akibat gangguan fungsi hati, aman, tidak mengubah fungsi ginjal, hemoglobin, angka leukosit maupun angka trombosit pada penggunaan selama 42 hari

Kata kunci : hepatoprotektor, Saintifikasi Jamu, kunyit, temulawak, jombang

## PENDAHULUAN

Dalam rangka Saintifikasi Jamu yaitu pembuktian ilmiah khasiat dan keamanan jamu, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) sejak tahun 2010 melakukan serangkaian uji praklinik dan klinik terhadap berbagai ramuan jamu.<sup>1</sup> Pengembangan ramuan jamu yang mampu melindungi fungsi hati menjadi salah satu fokus penelitian B2P2TOOT.

Sebagai organ tubuh yang paling besar, hati memiliki berbagai fungsi penting, antara lain metabolisme protein, glukosa dan lemak, proses detoksifikasi, pembentukan sampai pengeluaran berbagai macam enzim dan bilirubin.<sup>2,3</sup> Aliran darah yang melewati hati mencapai 25% dari total aliran darah jantung pada saat istirahat. Suplai darah ke hati berasal dari dua sumber utama yaitu arteri hepatica (30%) dan vena porta (70%).<sup>4</sup> Tingginya kecepatan aliran darah yang melewati hati diperlukan untuk mengimbangi kebutuhan oksigen dari sel-sel hati karena lebih dari 50% suplai darahnya adalah darah vena.<sup>4</sup> Bakteri, virus, obat, racun maupun mikroorganisme lain yang ikut dalam aliran vena porta akan didetoksifikasi di hati.<sup>2</sup> Karena fungsinya yang kompleks, hati mudah mengalami gangguan.

Hati terutama disusun oleh sel-sel hati yang disebut hepatosit. Apabila terjadi gangguan di hati yang menyebabkan rusaknya hepatosit maka akan terjadi over ekspresi dari enzim-enzim yang diproduksi oleh hepatosit.<sup>2,5</sup> Kenaikan enzim-enzim inilah yang menjadi penanda adanya gangguan pada organ hati. Gangguan fungsi hati masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia dengan angka kejadian yang tinggi terutama di negara-negara berkembang.<sup>6</sup>

Prevalensi total penderita gangguan fungsi hati di Indonesia belum diketahui, namun salah satu penelitian menyebutkan prevalensi penderita *non alcoholic fatty liver* mencapai 30%.<sup>7</sup> Penyebab gangguan fungsi hati bermacam-macam mulai dari perlemakan hati karena alkohol maupun non alkohol, virus, bakteri, sumbatan, obat atau bahan makanan yang toksik, autoimun dan/atau keganasan.<sup>4,5</sup> Penatalaksanaan gangguan fungsi hati ditujukan untuk mengobati penyebab gangguan dan melindungi serta memperbaiki

sel hati yang berpotensi atau telah rusak karena gangguan tersebut (hepatoprotektor).

Agen hepatoprotektor menjadi penting dalam penatalaksanaan gangguan fungsi hati karena tidak semua penyebab gangguan fungsi hati dapat diobati dan obat yang digunakan dapat menambah kerusakan pada sel-sel hati. Saat ini masih diperlukan pengembangan agen hepatoprotektor yang murah, efektif dan aman.<sup>6,8</sup>

Salah satu ramuan jamu yang memiliki potensi sebagai hepatoprotektor terdiri atas rimpang temulawak, rimpang kunyit, dan daun jombang. Ramuan ini telah melalui uji praklinik dan uji observasi klinik. Hasil uji praklinik oleh Haryanti dkk<sup>8</sup> tahun 2011 membuktikan bahwa infusa ramuan jamu untuk hepatoprotektor yang diberikan pada tikus bersama dengan parasetamol selama tujuh hari memberikan efek hepatoprotektif, berupa penghambatan kenaikan kadar *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Malondialdehyde* (MDA) dan *Alkaline Phosphatase* (ALP) serta gambaran sel hati secara histopatologis yang lebih baik dibandingkan kontrol. Hasil uji toksisitas akut menunjukkan bahwa ramuan jamu tersebut termasuk ke dalam kategori praktis tidak toksik.

Dosis tertinggi yang masih dapat diberikan adalah 100 g/kg BB.<sup>8</sup> Pada tahun 2012 dilakukan uji observasi klinik terhadap ramuan jamu yang sama dengan pembanding silymarin pada 27 subjek manusia dengan gangguan fungsi hati ringan di RRJ. Hasil menunjukkan bahwa ramuan jamu mampu menurunkan nilai SGPT dan SGOT serta aman untuk ginjal sebanding dengan silymarin.<sup>9</sup>

Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari uji yang sudah dilakukan dan merupakan uji klinik fase 2, dengan tujuan untuk membuktikan khasiat dan keamanan ramuan jamu hepatoprotektor pada jumlah subjek yang lebih besar.

## BAHAN DAN METODE

Bahan ramuan jamu berasal dari laboratorium pasca panen B2P2TOOT Tawangmangu. Masing-masing bahan telah memiliki *Certificate of Analysis* (CoA). Ramuan

jamu berbentuk simplisia dikemas dalam dosis harian, yaitu 28 gram rimpang temulawak, 6 gram rimpang kunyit dan 12 gram daun jombang (dosis sesuai dengan uji pra klinik dan observasi klinik).

Penyiapan jamu (oleh subjek) : ramuan jamu direbus dengan 4 gelas air (800 cc) sampai mendidih dan dibiarkan air rebusan tinggal 2 gelas (400 cc), disaring dan didinginkan. Tempat merebus jamu dapat menggunakan kualiti tanah, panci dengan bahan berlapis enamel, kaca maupun stainless. Bahan uji kelompok kontrol menggunakan kapsul berisi silymarin 140 mg yang dijual secara komersil dengan merek dagang Liparin.

### Peneliti

Uji ini melibatkan 50 dokter peneliti jejaring saintifikasi jamu dari propinsi Jawa Tengah, Jawa Barat, Jawa timur, DKI Jakarta, Bali, Lampung, Kalimantan Tengah dan Sulawesi Tenggara. Kriteria pemilihan dokter sebagai berikut :

1. Diutamakan dokter praktek, baik di Rumah Sakit, Puskesmas maupun praktek pribadi
2. Mewakili masing-masing angkatan diklat SJ
3. Bersedia diikutsertakan dalam penelitian

### Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi meliputi pasien dengan gangguan fungsi hati ringan (*mild liver injury*) yang ditandai dengan peningkatan SGPT 2x-3x harga normal (70-105 U/L), umur pasien antara 20-55 tahun, pasien bersedia mengikuti jadwal *follow up* uji dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan hepatitis virus, thypoid fever dan DHF, pasien yang hipersensitif terhadap salah satu komponen bahan uji dan pasien dengan komplikasi penyakit berat.

### Rancangan uji

Rancangan uji *open label randomised clinical trial* dengan menggunakan pembandingan *silymarin*. Jumlah subjek masing-masing kelompok 100 pasien. Kelompok perlakuan meminum rebusan jamu 2 kali sehari selama 42 hari, sedangkan kelompok kontrol menelan kapsul silymarin 140 mg, 2x sehari selama 42 hari. Masing-masing dokter mendapat alokasi 4

orang subjek. Jenis perlakuan untuk tiap subjek ditentukan melalui randomisasi yang dilakukan oleh *Principal Investigator* (PI) dengan bantuan software.

Hasil randomisasi masing-masing subjek dimasukkan ke dalam amplop tertutup dan diserahkan ke dokter. Tiap dokter mendapatkan 4 buah amplop. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberi penjelasan dan diminta kesediaan untuk ikut dalam penelitian. Pasien pertama yang bersedia, memilih satu dari 4 amplop yang dimiliki oleh dokter peneliti dan membukanya saat itu juga. Apabila isi amplop tertulis jamu, maka pasien diberikan ramuan jamu. Demikian pula jika isi amplop tertulis silymarin, pasien diberikan kapsul silymarin 140 mg 2 kali sehari. Pasien ke-2 dan ke-3 memilih amplop yang masih ada, sedangkan pasien ke-4 diberikan amplop terakhir yang tersisa.

Setiap minggu sekali pasien diminta datang untuk dilakukan *follow up* dan diberi jamu atau obat untuk seminggu berikutnya. Lama intervensi 42 hari.

### Parameter outcomes dan analisa data

Parameter laboratorium yang digunakan untuk menilai khasiat jamu terhadap fungsi hati menggunakan SGPT dan SGOT, sedangkan untuk menilai keamanan digunakan parameter darah rutin, ureum dan kreatinin. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia atau laboratorium lain yang setara dengan Prodia sesuai dengan tempat praktek dokter peneliti.

Gejala klinis dan kemungkinan efek samping juga diamati.

Data diolah dengan uji T berpasangan dan T tidak berpasangan untuk data homogen. Bila data tidak homogen digunakan Uji Mann Whitney dan Wilcoxon dengan bantuan *software Statistical Product and Service Solution* (SPSS) for window 18.

### Persetujuan etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dengan nomor LB 02.01/5.2/KE 254/2015.

## HASIL

Jumlah subjek *drop out* pada kelompok intervensi 6, dua orang *lost of follow up* (satu orang pada minggu ke-2, dan satu orang lagi pada minggu ke-3), satu orang mengundurkan diri karena rasa jamu yang pahit pada hari ke-3, tiga orang mengundurkan diri karena hasil pemeriksaan SGPT nya meningkat pada minggu ke-3. Jumlah subjek yang *drop out* pada kelompok kontrol 6, dua orang *lost of follow up*, satu orang mengundurkan diri pada minggu ke-2, tiga orang mengundurkan diri pada akhir minggu ke-3 karena nilai SGPT nya meningkat. Subjek yang melanjutkan uji sampai selesai 188 subjek, terdiri dari 94 subjek perlakuan dan 94 subjek kontrol.

Subjek yang tidak melanjutkan penelitian karena nilai SGPT meningkat disarankan untuk berkonsultasi dengan dokter spesialis penyakit dalam.

Hasil dalam uji ini akan disajikan dalam tiga pokok bahasan, yaitu : data demografik, manfaat jamu dan keamanan jamu.

### 1. Data Demografik

Data demografik menyajikan informasi mengenai jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan, status gizi dan lama gangguan fungsi hati dari dua kelompok subjek. (Tabel 1)

Uji *Chi Square* untuk jenis kelamin, pendidikan, umur, pekerjaan dan status gizi didapatkan nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan antara dua kelompok. Mayoritas umur subjek antara 35-55 tahun.

Rata-rata lama menderita gangguan fungsi hati subjek uji kurang dari satu tahun. Hasil uji *Chi Square* didapatkan nilai  $p > 0,05$ , sehingga dapat dikatakan kedua kelompok homogen dalam hal lamanya gangguan fungsi hati.

**Tabel 1. Data Demografik Subjek**

| Variabel                            | Kelompok Perlakuan<br>N=100 | Kelompok Kontrol<br>N=100 | P      |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------|
| Jenis kelamin                       |                             |                           |        |
| Laki-laki                           | 61 (61%)                    | 62 (62%)                  | 0,884* |
| Perempuan                           | 39 (39%)                    | 38 (38%)                  |        |
| Umur                                |                             |                           |        |
| 25-34                               | 27 (27%)                    | 30 (30%)                  | 0,582* |
| 35-44                               | 35 (35%)                    | 39 (39%)                  |        |
| 45-55                               | 38 (38%)                    | 31 (31%)                  |        |
| Pendidikan                          |                             |                           |        |
| Pendidikan dasar (SD, SMP)          | 13 (13%)                    | 12 (12%)                  | 0,694* |
| SMA                                 | 42 (42%)                    | 37 (37%)                  |        |
| Diploma dan Sarjana                 | 45 (45%)                    | 51 (51%)                  |        |
| Pekerjaan                           |                             |                           |        |
| Tidak bekerja                       | 2 (2%)                      | 0 (0%)                    | 0,275* |
| Ibu Rumah Tangga (IRT)              | 4 (4%)                      | 4 (4%)                    |        |
| PNS dan POLRI                       | 23 (23%)                    | 32 (32%)                  |        |
| Wiraswasta                          | 55 (55%)                    | 43 (43%)                  |        |
| Pegawai swasta                      | 14 (14%)                    | 20 (20%)                  |        |
| Mahasiswa                           | 2 (2%)                      | 1 (1%)                    |        |
| Status Gizi                         |                             |                           |        |
| Underweight                         | 2 (2%)                      | 7 (7%)                    | 0,361* |
| Normal                              | 54 (54%)                    | 52 (52%)                  |        |
| Overweight                          | 13 (13%)                    | 10 (10%)                  |        |
| Obese                               | 31 (31%)                    | 31 (31%)                  |        |
| Lama menderita gangguan fungsi hati |                             |                           |        |
| < 1 tahun                           | 91 (91%)                    | 82 (82%)                  | 0,140* |
| 1 - <5 tahun                        | 9 (9%)                      | 17 (17%)                  |        |
| >5 tahun                            | 0 (0%)                      | 1 (1%)                    |        |

\*= uji *Chi Square*

Dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik terhadap subjek terkait riwayat penyakit yang diderita, dapat diidentifikasi faktor predisposisi dari gangguan fungsi hati yang mereka alami. Faktor predisposisi tersebut terdiri atas perlemakan hati, pengobatan TBC dan HIV (hepatitis drug induced) hiperkolesterolemia, diabetes melitus dan kegemukan. (Diagram 1). Uji *Chi Square* didapatkan  $p=0,634$  ( $p>0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna faktor predisposisi pada kedua kelompok.

## 2. Manfaat Jamu

Manfaat jamu pada uji ini dinilai secara subjektif yaitu melalui gejala klinis dan secara obyektif melalui pemeriksaan laboratorium.

### a. Gejala Klinis

Gangguan fungsi hati ringan biasanya tidak menimbulkan gejala klinis dan diketahui secara tidak sengaja pada saat pemeriksaan laboratorium, namun beberapa penderita terkadang mempunyai gejala klinis dan berobat karena gejala tersebut sebelum akhirnya diketahui memiliki gangguan fungsi hati.

Pada uji ini informasi mengenai gejala klinis diperoleh dari anamnesis terhadap keluhan subjek uji pada saat pertama kali datang dan kontrol

setiap minggunya. Gejala klinis yang berkaitan dengan gangguan fungsi hati dan dirasakan oleh subjek disajikan secara deskriptif. (Tabel 2)

### b. Nilai Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang menjadi penanda gangguan fungsi hati dalam uji ini menggunakan nilai SGPT dan SGOT.

#### 1) SGPT

SGPT menjadi parameter laboratorium utama dalam uji ini, karena SGPT merupakan enzim yang terutama diproduksi di hati. Nilai SGPT lebih 2 kali normal menunjukkan adanya gangguan pada fungsi hati.

Rerata SGPT awal (H-0), tengah (H-21), dan akhir uji (H-42) pada kedua kelompok dibandingkan dan dianalisis dengan menggunakan uji statistik Mann-Whitney. Hasil analisis didapatkan nilai  $p>0,005$ , yang berarti rerata SGPT kedua kelompok tidak berbeda bermakna. (Tabel 3)

Pada H-21 rerata SGPT kelompok perlakuan turun sebesar 40,94 U/L dan H-42 turun sebanyak 57,43 U/L dibandingkan H-0. Kelompok kontrol nilai SGPT turun sebanyak 34,9 U/L dan 51,82 U/L pada H-21 dan H-42. (Grafik 1)

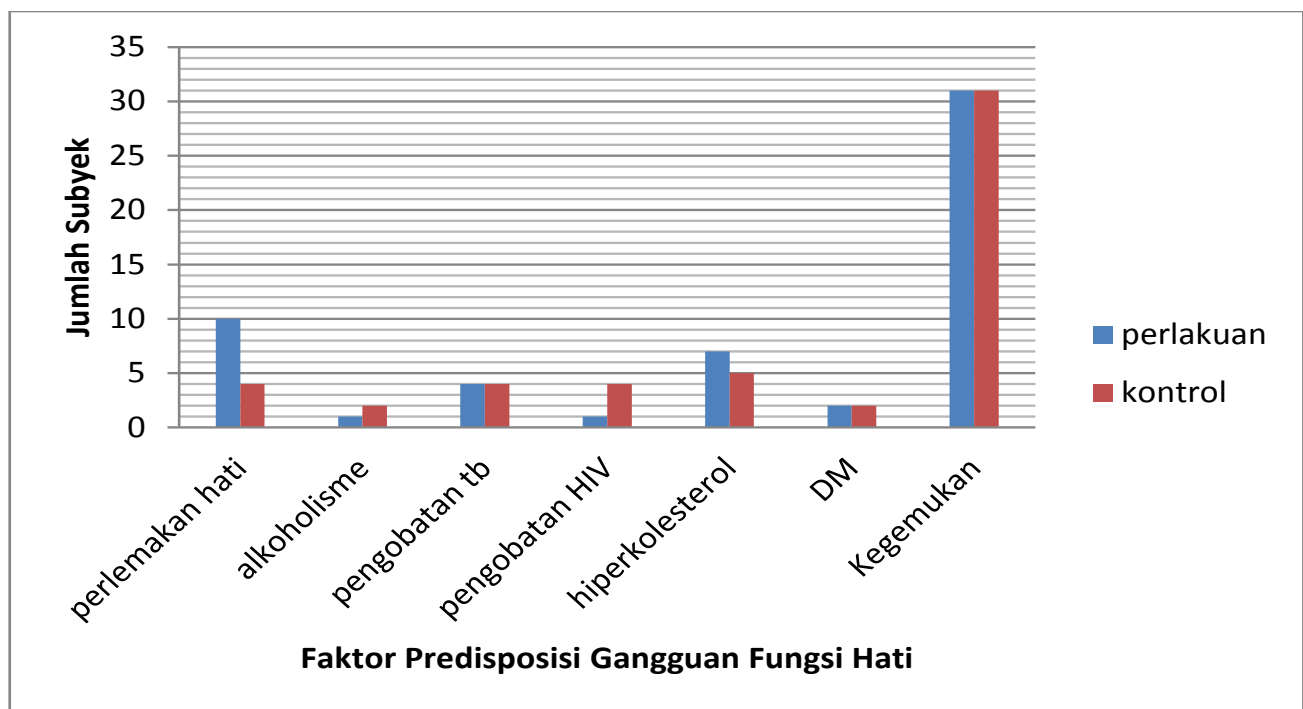


Diagram 1. Faktor Predisposisi Gangguan Fungsi Hati pada Subjek

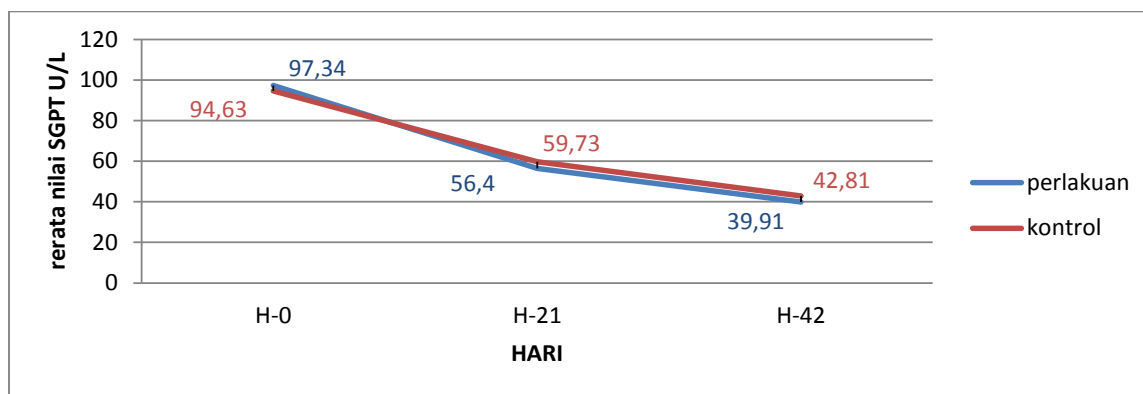
**Tabel 2. Gejala Klinis**

| No | Gejala          | Penjelasan  |
|----|-----------------|---|
| 1  | Mual            | Keluhan mual dirasakan oleh 57 subjek perlakuan dan 54 subjek kontrol. Pada akhir minggu pertama sebanyak 31 subjek perlakuan dan 27 subjek kontrol tidak lagi merasakan keluhan mual. Pada akhir minggu ke -4 semua subjek sudah tidak merasakan keluhan tersebut.   |
| 2  | Kembung / Sebah | Kembung merupakan keluhan terbanyak kedua yang dirasakan oleh subjek uji. Sebanyak 49 subjek perlakuan dan 41 subjek kontrol memiliki keluhan kembung saat datang pertama kali. Sama halnya dengan mual, lebih dari separuh subjek dengan keluhan sebah/kembung sudah tidak merasakan keluhan ini pada akhir minggu pertama. Pada akhir minggu ke-5, semua subjek sudah tidak merasakan kembung lagi. |
| 3  | Mudah lelah     | Mudah lelah dirasakan oleh 39 subjek perlakuan dan 46 subjek kontrol. Keluhan mudah lelah yang dirasakan oleh satu orang subjek perlakuan dan satu orang subjek kontrol tidak hilang sampai uji selesai. Keluhan mudah lelah yang dirasakan oleh subjek lainnya menghilang bertahap mulai dari akhir minggu pertama sampai akhir minggu ke-6.   |
| 4  | Nyeri ulu hati  | Nyeri ulu hati dirasakan oleh 31 subjek perlakuan dan 25 subjek kontrol. Nyeri ulu hati yang dirasakan oleh subjek uji menghilang secara bertahap mulai akhir minggu pertama sampai akhir minggu ke-6.  |
| 5  | Anoreksia       | Anoreksia atau berkurangnya nafsu makan juga menjadi salah satu keluhan subjek pada uji ini. Sebanyak 15 subjek perlakuan dan 15 subjek kontrol mengeluh nafsu makannya berkurang saat kunjungan pertama. Keluhan anoreksia sudah tidak dirasakan oleh semua subjek pada akhir minggu ke-5.   |
| 6  | Muntah          | Sebanyak 10 subjek perlakuan dan 6 subjek kontrol mengeluhkan muntah saat kunjungan pertama dan menghilang pada akhir minggu ke-3.  |

**Tabel 3. Rerata Nilai Laboratorium SGPT dan SGOT pada Kedua Kelompok**

| Variabel       | H-0 |              |       | p      | H-21 |              |       | p      | H-42 |              |       | p      |
|----------------|-----|--------------|-------|--------|------|--------------|-------|--------|------|--------------|-------|--------|
|                | N   | rerata (U/L) | SD    |        | N    | rerata (U/L) | SD    |        | N    | rerata (U/L) | SD    |        |
| SGPT Perlakuan | 100 | 97,34        | 73,33 | 0,795* | 98   | 56,40        | 29,93 | 0,421* | 94   | 39,91        | 19,75 | 0,124* |
| SGPT Kontrol   | 100 | 94,63        | 54,46 |        | 97   | 59,73        | 31,40 |        | 94   | 42,81        | 20,67 |        |
| SGOT Perlakuan | 100 | 79,35        | 79,44 | 0,407* | 98   | 56,50        | 37,15 | 0,255* | 94   | 36,14        | 23,39 | 0,726* |
| SGOT Kontrol   | 100 | 74,55        | 65,40 |        | 97   | 55,79        | 46,53 |        | 94   | 37,85        | 20,74 |        |

\*= uji Mann Whitney pada taraf kepercayaan 95%

**Grafik 1. Penurunan Rerata Nilai SGPT**

**Tabel 4. Uji Wilcoxon Rerata Nilai SGPT pada Kedua Kelompok**

| Variabel  | Perlakuan    |        | Kontrol      |        |
|-----------|--------------|--------|--------------|--------|
|           | Rerata (U/L) | P      | Rerata (U/L) | p      |
| SGPT H-0  | 97,34        |        | 94,63        |        |
| SGPT H-21 | 56,40        | 0,000* | 59,73        | 0,000* |
| SGPT H-42 | 39,91        | 0,000* | 42,81        | 0,000* |
| SGOT H-0  | 79,35        |        | 74,55        |        |
| SGOT H-21 | 56,50        | 0,000* | 55,79        | 0,000* |
| SGOT H-42 | 36,14        | 0,000* | 37,85        | 0,000* |

**Tabel 5. Gambaran Perubahan Nilai SGPT dan SGOT pada Kedua Kelompok**

| Variabel  | N  |    | Turun  |    |              |    | Naik |    | Tetap |   |
|-----------|----|----|--------|----|--------------|----|------|----|-------|---|
|           | p  | K  | Normal |    | Belum Normal |    | P    | K  | p     | k |
|           |    |    | p      | k  | p            | K  |      |    |       |   |
| SGPT 0-21 | 98 | 97 | 22     | 25 | 60           | 56 | 16   | 16 | -     | - |
| SGPT 0-42 | 94 | 94 | 51     | 35 | 36           | 50 | 7    | 8  | -     | 1 |
| SGOT 0-21 | 98 | 97 | 35     | 44 | 33           | 33 | 29   | 19 | 1     | 1 |
| SGOT 0-42 | 94 | 94 | 58     | 57 | 18           | 23 | 16   | 14 | 2     | - |

Uji Wilcoxon masing-masing kelompok pada H-21 dan H-42 dibandingkan dengan H-0, didapatkan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ), berarti terdapat perbedaan bermakna rerata nilai SGPT setelah 21 dan 42 hari intervensi pada kelompok perlakuan maupun kontrol. (Tabel 4) Sebanyak 87 subjek kelompok perlakuan nilai SGPT nya turun di akhir intervensi, 51 subjek di antaranya turun sampai normal dan 36 subjek masih di atas normal. Jumlah subjek kelompok kontrol dengan nilai SGPT turun di akhir intervensi sebanyak 85 subjek, 35 nilai SGPT nya normal dan 50 belum normal. Peningkatan nilai SGPT di akhir intervensi terjadi pada 7 subjek perlakuan dan 8 subjek kontrol, sedangkan 1 subjek kontrol nilai SGPT nya sama dengan H-0. (Tabel 5)

## 2) SGOT

SGOT merupakan parameter laboratorium tambahan dalam menilai fungsi hati. SGOT tidak spesifik diproduksi di hati tetapi juga di sel otot lurik. Peningkatan SGOT lebih dari 2 kali normal bersama-sama dengan peningkatan SGPT menunjukkan adanya gangguan fungsi hati.

Uji Mann Whitney untuk nilai SGOT pada H-0, H-21, H-42 didapatkan  $p=0,407$  ( $p>0,05$ ), yang berarti bahwa tidak ada perbedaan rerata nilai SGOT pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. (Tabel 3) Penurunan nilai SGOT telah tampak sejak H-21 sebanyak 22,85

U/L pada kelompok perlakuan dan 18,79 U/L pada kelompok kontrol. Nilai SGOT semakin menurun di H-42 dengan penurunan sebesar 43,21 U/L pada kelompok perlakuan dan 36,7 U/L pada kelompok kontrol. (Grafik 2)

Uji Wilcoxon dari kedua kelompok pada H-21 dan H-42 dibandingkan H-0 didapatkan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ) yang berarti ada beda signifikan antara rerata nilai SGOT pada tengah dan akhir uji dibandingkan awal baik pada kelompok perlakuan maupun kontrol. (Tabel 4)

Pada akhir uji didapatkan nilai SGOT pada 16 subjek perlakuan dan 14 subjek kontrol meningkat. (Tabel 5)

## 3. Keamanan Jamu

Keamanan jamu pada uji ini akan dinilai melalui 2 parameter, yaitu parameter efek samping dan laboratorium. Parameter efek samping dinilai berdasarkan keluhan pasien melalui anamnesa dan temuan pada pemeriksaan fisik selama minum jamu. Parameter laboratorium yang digunakan meliputi pemeriksaan darah rutin dan fungsi ginjal (ureum, kreatinin).

### a. Efek Samping

Selama 42 hari minum bahan uji ada satu keluhan dari kelompok perlakuan terkait rasa pahit jamu yang diminum. Satu orang subjek tersebut akhirnya mengundurkan diri pada hari

ke tiga karena tidak tahan dengan rasa jamu yang menurutnya sangat pahit. Satu orang subjek perlakuan mengeluhkan frekuensi buang air kecil menjadi lebih sering, namun subjek tetap melanjutkan uji karena hal tersebut tidak terlalu mengganggu dan untuk mencegah dehidrasi subjek dianjurkan untuk minum air putih dalam jumlah yang cukup. Hasil pemeriksaan fungsi ginjal subjek tersebut sampai uji berakhir masih dalam rentang nilai normal.

**b. Darah Rutin**

Pemeriksaan darah rutin meliputi hemoglobin, angka leukosit, angka trombosit. Pemeriksaan dilakukan pada H-0, H-21 dan H-42. Rerata hemoglobin, angka leukosit dan angka trombosit pada H-0, H-21 dan H-42 baik pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol

masih berada dalam rentang nilai normal. (Tabel 6)

**c. Fungsi Ginjal**

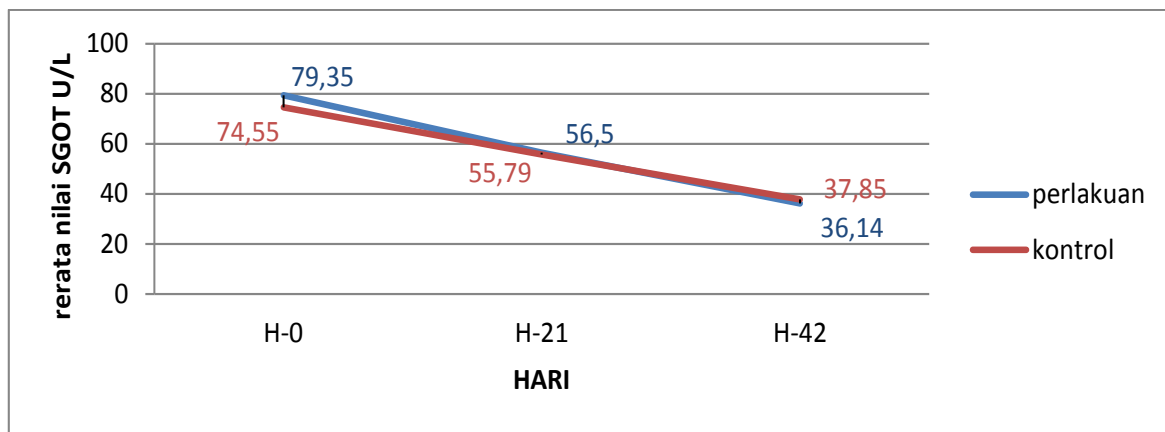
Fungsi ginjal meliputi 2 pemeriksaan laboratorium yaitu nilai ureum dan kreatinin dalam darah.

**1) Ureum**

Rerata nilai ureum pada H-0, H-21, dan H-42 berada dalam rentang nilai normal. Secara deskriptif terjadi sedikit penurunan rerata nilai ureum pada kelompok perlakuan dan sedikit kenaikan pada kelompok kontrol. (Tabel 6)

**2) Kreatinin**

Terjadi sedikit kenaikan rerata nilai kreatinin kedua kelompok uji pada H-21 dan H-42 dibandingkan H-0. (Tabel 6) Kenaikan tersebut masih berada dalam rentang nilai normal.



**Grafik 2. Penurunan Rerata Nilai SGOT**

**Tabel 6. Rerata Nilai Parameter Keamanan**

| Parameter       | Perlakuan |        |        | Kontrol |        |         | Nilai Normal            |
|-----------------|-----------|--------|--------|---------|--------|---------|-------------------------|
|                 | N         | Rerata | SD     | N       | Rerata | SD      |                         |
| Hemoglobin H-0  | 100       | 14,01  | 1,545  | 100     | 13,90  | 1,683   | Pria : 13,2-17,3 g/dl   |
| Hemoglobin H-21 | 98        | 14,20  | 1,574  | 97      | 14,01  | 1,572   | Wanita : 11,7-15,5 g/dl |
| Hemoglobin H-42 | 94        | 14,16  | 1,697  | 94      | 14,15  | 1,589   |                         |
| Leukosit H-0    | 100       | 7,46   | 1,434  | 100     | 7,65   | 2,124   | Pria : 3,8-10,6 x103    |
| Leukosit H-21   | 98        | 7,45   | 1,397  | 97      | 7,41   | 1,792   | Wanita : 3,6-11x103     |
| Leukosit H-42   | 94        | 7,35   | 1,285  | 94      | 7,67   | 1,728   |                         |
| Trombosit H-0   | 100       | 266,41 | 56,861 | 100     | 291,85 | 104,723 | 150-440x103             |
| Trombosit H-21  | 98        | 266,33 | 54,551 | 98      | 286,29 | 94,139  |                         |
| Trombosit H-42  | 94        | 261,44 | 62,958 | 94      | 281,24 | 77,599  |                         |
| Ureum H-0       | 100       | 26,69  | 8,93   | 100     | 25,19  | 9,02    | 13-43 mg/dl             |
| Ureum H-21      | 98        | 26,62  | 9,92   | 98      | 25,61  | 9,64    |                         |
| Ureum H-42      | 94        | 26,29  | 8,37   | 94      | 25,29  | 8,80    |                         |
| Kreatinin H-0   | 100       | 0,86   | 0,32   | 100     | 0,83   | 0,25    | Pria : 0,7-1,2 mg/dl    |
| Kreatinin H-21  | 98        | 0,87   | 0,28   | 98      | 0,85   | 0,25    | Wanita : 0,5-0,9 mg/dl  |
| Kreatinin H-42  | 94        | 0,88   | 0,24   | 94      | 0,85   | 0,24    |                         |



## PEMBAHASAN

Jenis kelamin subjek uji ini lebih banyak laki-laki dibandingkan wanita baik pada kelompok perlakuan 61% dan kelompok kontrol 62%. Hal ini sesuai dengan penelitian Guy dkk<sup>10</sup> yang menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak menderita non *alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dibandingkan wanita. Hormon estrogen pada wanita diduga berperan menghambat terjadinya NAFLD.<sup>10</sup> Pendidikan terbanyak subjek uji adalah pendidikan tinggi (diploma dan sarjana) 45% pada kelompok perlakuan dan 51% pada kelompok kontrol. Pendidikan mempengaruhi keinginan untuk lebih mengetahui status kesehatan dan kemauan untuk mencari pengobatan.<sup>11</sup> Sebanyak 44% subjek perlakuan dan 41% subjek kontrol memiliki status gizi *overweight* dan obese (BMI>23%). Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa kegemukan merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya perlemakan hati yang dapat menyebabkan gangguan fungsi hati.<sup>12</sup> Pada akhir uji didapatkan rerata nilai SGPT pada kelompok perlakuan 39,91 U/L dan 42,81U/L pada kelompok kontrol. Nilai ini masih berada di atas nilai normal SGPT (< 35U/L). Beberapa faktor yang diduga menjadi penyebabnya antara lain waktu intervensi kurang lama, aktivitas dan pola makan subjek tidak dikontrol hanya sebatas anjuran untuk tidak terlalu capek, menghindari stres dan makanan berlemak. Waktu intervensi pada penelitian ini ditentukan berdasarkan hasil uji pra klinik dimana ramuan jamu telah menunjukkan efek hepatoprotektif pada tikus yang diinduksi parasetamol dengan waktu pemberian 7 hari.<sup>8</sup> Hasil uji observasi klinis juga menunjukkan nilai SGPT yang mendekati normal pada subjek dengan gangguan fungsi hati ringan dengan lama intervensi 28 hari.<sup>9</sup>

Sebanyak 7 subjek kelompok perlakuan dan 8 subjek kelompok kontrol nilai SGPT justru naik di akhir intervensi. Kenaikan nilai SGPT ini bisa disebabkan karena aktivitas fisik dan stres yang berlebihan selama minum jamu dan pola makan tinggi lemak.<sup>13,14</sup> Analisa menunjukkan 4 subjek kelompok perlakuan dan 8 subjek kelompok

kontrol memiliki faktor predisposisi gangguan fungsi hati. Faktor predisposisi terbanyak adalah kegemukan yang diderita 3 subjek perlakuan dan 4 subjek kelompok kontrol. Semua subjek yang mengalami peningkatan SGPT pada akhir penelitian disarankan untuk melakukan konsultasi dengan dokter spesialis penyakit dalam, namun sayangnya tidak dilakukan follow up terhadap pasien tersebut.

Satu subjek minum jamu mengeluhkan jamu terlalu pahit dan satu subjek minum jamu mengeluh BAK lebih sering sejak minum jamu. Subjek yang mengeluh rasa jamu terlalu pahit berasal dari Kendari Sulawesi Tenggara yang masyarakatnya tidak terbiasa minum jamu. Buang air kecil menjadi lebih sering bisa terjadi setelah minum jamu hepatoprotektor karena kandungan dalam daun jombang yang bersifat sebagai diuretik, yaitu *ascorbic acid*, *caffeic acid*, *calcium*, *chlorogenic acid*, *isoquercitrin*, *luteolin*, *magnesium*, *manitol* dan kalium.<sup>12</sup> Berbeda dengan diuretik sintesis seperti furosemid yang bisa menyebabkan hipokalemia, daun jombang cenderung tidak menyebabkan hipokalemia karena mengandung kalium sehingga lebih aman diminum dalam jangka waktu lama.<sup>15</sup>

Aktivitas hepatoprotektif ramuan jamu hepatoprotektor dalam uji ini ditentukan oleh kandungan dari ketiga tanaman penyusunnya yang secara sinergis melindungi dan memperbaiki fungsi hati.

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) mengandung kurkuminoid dan xanthorrhizol yang berperan sebagai hepatoprotektor. Xanthorrhizol merupakan komponen utama minyak atsiri temulawak. Devaraj dkk<sup>3</sup> (2010) melakukan uji dengan menggunakan ekstrak temulawak terstandar (0,1238 mg xanthorrhizol dalam 1 mg ekstrak etanol absolut) dosis 500 mg/kg BB diberikan kepada tikus putih galur SD yang diinduksi etanol. Hasilnya nilai SGPT, SGOT, ALP dan protein darah, turun serta memperbaiki histopatologi jaringan hati.<sup>3</sup>

Kunyit (*Curcuma longa*) memiliki kandungan utama curcumin yang memiliki aktivitas hepatoprotektif. Mekanisme aksi

hepatoprotektif curcumin melalui penghambatan proses inflamasi, penangkapan stress oksidatif, dan penurunan aktivasi hepatic stellate cells (HSC). Penghambatan aktivitas HSC melalui meningkatkan regulasi ekspresi dan stimulasi signaling gen PPAR- $\gamma$ . Curcumin menekan proses inflamasi sel hati melalui penurunan kadar sitokin inflamasi termasuk interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , dan interleukin-6.<sup>16</sup>

*Taraxacum officinale* (taraksakum/jombang/dandelion) adalah mengandung seskuiterpen lakton, yaitu *taraxinic acids*, *lactucin*, *cichorin*, *taraxacosides*, *taraxacolides*, *dihydrolactucin*, *ixerin*, dan *ainslioside*. *Chicoric acid* menghambat penetrasi sel virus, mencegah oksidasi kolagen dan sel. *Chlorogenic acid* melancarkan aliran empedu.<sup>17</sup> Jombang yang diekstraksi dengan air panas dan dihilangkan senyawa lemaknya, pada dosis 500 mg/kg BB dan 2 g/kg BB terbukti dapat menurunkan *glutathione peroxidase*, *glutathione reductase*, *superoxide dismutase*, dan *cytochrome p450* pada tikus yang telah diinduksi CCl<sub>4</sub>.<sup>18</sup>

Kreatinin dan Ureum sebagai parameter fungsi ginjal tidak mengalami perubahan signifikan setelah pemberian jamu selama 42 hari. Rerata kedua parameter tersebut masih berada dalam rentang nilai normal. Hasil ini sesuai dengan hasil uji toksisitas formula jamu pada mencit yang telah dilakukan Sari dkk.<sup>8</sup> (2011). Uji toksisitas subkronik dengan pemberian formula jamu sekali sehari selama 90 hari terbukti terjadi perubahan rerata nilai BUN, SGPT, SGOT, Ureum dan Kreatinin tidak berbeda bermakna dengan kontrol tanpa perlakuan.<sup>8</sup> Pemberian ramuan jamu selama 90 hari juga tidak berpengaruh terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis organ utama yaitu jantung, paru, hati, ginjal, lambung dan limpa serta uterus pada tikus betina.<sup>8</sup>

Silymarin merupakan senyawa aktif dari tanaman *Silybum marianum*.<sup>19,20</sup> Tanaman ini berasal dari Eropa dan telah digunakan sebagai obat herbal sejak 4 abad sebelum masehi.<sup>19</sup> Silymarin merupakan contoh sukses pengembangan obat modern berdasarkan penggunaan empiris.<sup>20</sup> Uji pra klinik dan klinik yang telah dilakukan

terhadap silymarin menunjukkan kemampuannya dalam melindungi fungsi hati dari racun *Amanita phalloides*, etanol/alkohol, virus, obat dan perlemakan hati non alkohol dengan tingkat keamanan yang baik.<sup>19,20,21</sup>

Mekanisme kerja silymarin adalah dengan cara mencegah masuknya racun ke dalam sel liver (hepatosit), menstimuli sintesis protein yang diperlukan untuk regenerasi sel hati, sebagai antioksidan yang memangsa radikal bebas, modulasi respon imun tubuh.<sup>21</sup> Bentuk ekstrak tunggal silymarin juga cukup mudah ditemukan di pasaran. Berdasarkan alasan di atas, silymarin dipilih sebagai kontrol dalam penelitian ini.

## KESIMPULAN

Pemberian ramuan jamu hepatoprotektor yang terdiri atas 28 gram rimpang temulawak, 6 gram rimpang kunyit dan 12 gram daun jombang memberikan manfaat sebagai hepatoprotektor yang dibuktikan dengan perbaikan gejala klinis dan menurunnya rerata SGPT dan SGOT.

Dari segi keamanan ramuan jamu aman dibuktikan dengan pemeriksaan darah rutin dan fungsi ginjal yang tidak mengalami perubahan bermakna pada akhir uji dibandingkan awal.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kepala Badan Litbangkes RI, Tim Komnas Sainifikasi Jamu, Kepala Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik, Kepala Balai Besar Tanaman Obat dan Obat Tradisional beserta jajarannya, dokter peneliti daerah dan subjek uji serta Laboratorium Klinik PRODIA yang telah membantu kelancaran jalannya uji.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Nomor: 003/MENKES/PER/I/2010 tentang Sainifikasi Jamu dalam Penelitian Berbasis Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Kemenkes RI; 2010.

2. Ramadori G, Moriconi F, Malik I, Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *J Physiol Pharmacol*. 2008 ;59(Suppl 1):107-17.
3. Devaraj S, Ismail S, Ramanathan S, Marimuthu S, Fei YM. Evaluation of the hepatoprotective activity of standardized ethanolic extract of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. *J Med Plants Res*. 2010;4(23):2512-7.
4. Sear J. Anatomy and physiology of the liver. *Baillieres Clin Anaesthesiol*. 1992;6(4):697–8.
5. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2016.
6. Adewusi EA, Afolayan AJ. A review of natural products with hepatoprotective activity. *J Med Plants Res*. 2010 ;4(13):1318-34.
7. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia–Pacific region and are there local differences?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 ;22(6):788-93.
8. Haryanti S, Ratnawati G, Dewi APK. Laporan Penelitian : Studi Praktikum Potensi Hepatoprotektif Ramuan Jamu (Rimpang Temulawak, Rimpang Kunyit, dan Herba Jombang). Tawangmangu: B2P2TOOT;2012.
9. Zulkarnain Z, Astana PRW. Studi Klinis Formula Jamu sebagai Hepatoprotektor. Prosiding Seminar Nasional Diabetes Mellitus. Surakarta: Universitas Setia Budi: 2013: 30-5.
10. Guy J, Peters MG. Liver disease in women: the influence of gender on epidemiology, natural history, and patient outcomes. *Gastroenterology & hepatology*. 2013 ;9(10):636.
11. Baker DP, Leon J, Smith Greenaway EG, Collins J, Movit M. The education effect on population health: a reassessment. *Popul Dev Rev*. 2011; 37(2):307-32.
12. Pettersson J, Hindorf U, Persson P, Bengtsson T, Malmqvist U, Werkström V, Ekelund M. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 ;65(2):253-9.
13. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)*. 2004 ;106(3):261-8.
14. Purkins L, Love ER, Eve MD, Wooldridge CL, Cowan C, Smart TS, Johnson PJ, Rapeport WG. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 ;57(2):199-208.
15. Clare BA, Conroy RS, Spelman K. The diuretic effect in human subjects of an extract of *Taraxacum officinale* folium over a single day. *J Altern Complement Med*. 2009 ;15(8):929-34.
16. Fu Y, Zheng S, Lin J, Ryerse J, Chen A. Curcumin protects the rat liver from CCl<sub>4</sub>-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. *Mol Pharmacol*. 2008 ;73(2):399-409.
17. Singh A, Malhotra S, Subban R. Phcog Rev.: Plant Review Dandelion (*Taraxacum officinale*)-Hepa toprotective Herb with Therapeutic Potential. *Pharmacognosy Reviews*. 2008 ;2(3).
18. Park C. ZY and SY. Hepatoprotective effect of dandelion (*Taraxacum officinale*) against acute liver injury induced by Carbon tetrachloride in Sprague-Dawley rats. 21:862. *FASEB J*. 2007;21(4):862.
19. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res*. 2006 ;124(5):491-504.
20. Negi AS, Kumar JK, Luqman S, Shanker K, Gupta MM, Khanuja SP. Recent advances in plant hepatoprotectives: a chemical and biological profile of some important leads. *Medicinal Research Reviews*. 2008 ;28(5):746-72.
21. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, Ismail S, El-Ateek M, Metwally M, Mikhail N, Hashem M, Mousa A, Aboul-Fotouh A, El-Kassas M. A randomized controlled trial

to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine*. 2009 ;16(5):391-400.