Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 13, No. 2, 2008, halaman 53 - 58
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Profil Distribusi dan Eliminasi Senyawa α-Mangostin setelah Pemberian Oral pada Tikus.

[1]Syamsudin, [2]Faridah, [2]Diah Widowati, [3]Faizatun
[1]Laboratorium Farmakologi, [2]Laboratorium Kimia Farmasi dan [3]Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta

Diterima tanggal : 8 Juli 2008 disetujui : 31 Juli 2008

Abstract

A Studi on α-mangostin distribution profile using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method was conducted on several organs (heart, liver, kidneys, lungs, and intestines) and secretion (feces and urine) of mice. The compound was administered orally to male mice with the dose of 20 mg/kg body-weight. The validation of the HPLC method employed C-18 column, methanol moving phase and ultraviolet detector with λ 319 nm. The tested parameters were system aptness test, linearity test, detection and quantitative limit test, precision test, accuration test of the α-mangostin quantity in urine, feces, heart, liver, kidneys, intestines and lungs. Results showed that method validation met the requirements. The α-mangostin distribution profile at the 6th hour showed that highest amount was in the heart (9.12 μg/g) while the lowest amount was in the intestines (2.23 μg/g). The α-mangostin elimination profile in the urine at the 12th hour was 0.75 bpj, while there was no trace of α-mangostin in the urine at the 24th, 36th and 48th hour. At the 12th hour the quantity of α-mangostin in the feces was 3.21 bpj, then it rose to 7.77 bpj at the 24th hour. It decreased to 2.74 bpj at the 36th hour and there was no trace at the 48th hour.

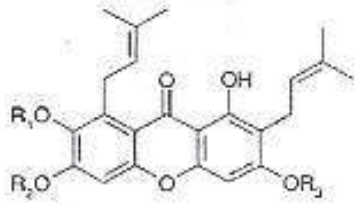
Key words : α-mangostin, distribution profile, elimination profile.

Pendahuluan

Dewasa ini, tanaman masih digunakan sebagai salah satu sumber utama dalam penemuan obat baru. Sementara alam Indonesia menyediakan sumber alamiah yang belum dimanfaatkan secara optimal dalam penemuan obat baru. Hal ini juga dilaturbelakangi oleh kondisi ekonomi nasional yang kurang menguntungkan. Oleh karena itu, penggunaan obat tradisional yang dapat diperoleh dari alam menjadi alternatif penting dalam mencapai kualitas kesehatan masyarakat menjadi lebih baik (Wahyuono dkk, 2006). Pengembangan bahan obat alam dalam jangka panjang memiliki arti ekonomis yang cukup potensial karena dapat mengurangi impor bahan baku dari luar. Pada sisi lain, kekayaan sumber alam yang tersedia dapat dimanfaatkan untuk kepentingan rakyat banyak (Sirait, 2005).

Salah satu tanaman asal Indonesia dan banyak digunakan sebagai obat tradisional adalah tanaman asam kandis (*Garcinia parvifolia* (Miq)Miq. Hasil isolasi senyawa bioaktif yang berasal dari kulit batang *G. parvifolia* (Miq)Miq menghasilkan senyawa α-mangostin yang memiliki aktivitas antimalaria cukup baik (Syamsudin dkk, 2009). Senyawa α-mangostin juga diketemukan pada kulit buah manggis (*G. mangostana* L) (Yates dan Stout, 1958; Mahabussakaram, 1987).

α-Mangostin berupa zat berwarna kuning, tidak larut dalam air, larut dalam alkohol, eter, aseton, etil asetat, dan kloroform dan merupakan golongan xanton. Memiliki titik leleh 181,6 – 182,6°C α-Mangostin memiliki nama lain yaitu 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2butenil)-9H-xanthen-9-one, dengan rumus molekul $C_{24}H26O_6$ dan bobot molekul 410,46 (Yates dan Stout, 1958). α-Mangostin terdiri dari beberapa jenis antara lain γ-mangostin dan β-mangostin (Mahabussakaram, 1987), struktur kimia tersaji pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur kimia α-mangostin

Keterangan :
Alpha-mangostin : $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_3 = H$
Beta-mangostin : $R_1 = R_3 = CH_3$, $R_2 = H$
Gamma-mangostin : $R_1 = R_2 = R_3 = H$

Untuk melengkapi data ilmiah dari senyawa α-mangostin ini agar dapat menunjang penelitian farmakokinetika, maka telah dilakukan penelitian

profil distribusi dan eliminasi dari senyawa α-mangostin. Penelitian ini untuk mengetahui profil distribusi pada beberapa organ (jantung, hati, paru, ginjal dan usus) dan eliminasi (urin dan feses) dari senyawa α-mangostin yang diberikan oral pada tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* dengan metoda KCKT. Sebelum dilakukan penetapan kadar α-mangostin, maka dilakukan validasi metoda. Validasi metoda α-mangostin dapat dilakukan dengan KCKT (kromatografi cair kinerja tinggi) menggunakan kolom C-18, fase gerak metanol:aqua bidest (95:5) dan detektor ultra violet (UV) dengan λ 319 nm. Selain itu dapat menggunakan kolom yang sama tetapi menggunakan fase gerak asetonitril-0,2% asam formiat dalam air (70:30) dengan detektor UV pada λ 240 nm (Teixeira dkk, 2003). Dan menggunakan kolom yang sama dengan fase gerak metanol-air (90:10), detektor UV pada λ 237 nm (Jujun dkk, 2008; Pothitirat dkk, 2008).

Metodologi Penelitian

1. Bahan

Bahan utama adalah senyawa α-mangostin yang diperoleh dari penelitian sebelumnya (Syamsudin dkk, 2009); α-mangostin sebagai BP, metanol, etil asetat, kloroform dan akuabides pa (E. Merck).

2. Subyek uji

Tikus jantan galur Sprague-Dawley (usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 g.

3. Alat

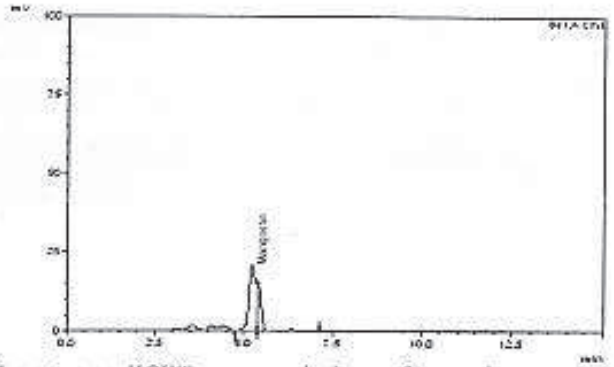
Alat yang digunakan adalah *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Shimadzu SPD-20A / LC-20AD), detektor UV pada 319 nm, fase diam C_{18} dan laju alir 1,2 ml/menit.

4. Jalannya penelitian

Penelitian ini mengikuti rancangan acak lengkap pola searah (Hakim dkk, 2006). Sejumlah tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor, yaitu kelompok I diberikan α-mangostin dosis 20 mg/kgBB secara oral, kemudian ditempatkan dalam kandang metabolit yang telah dilengkapi penampung feses dan urin. Feses dan urin dari setiap tikus dikumpulkan setiap jam ke-0, 6, 12, 24, 36 dan 48. Kelompok II dikorbankan pada jam ke-6 setelah pemberian obat. Organ jantung, paru, hati, ginjal dan usus kemudian dibuat homogen menggunakan homogenizer (3000 rpm selama 5-10 menit) di dalam larutan NaCl 0.9%. Konsentrasi homogenat diseragamkan sehingga didapat konsentrasi 20 %. Sejumlah lebih kurang 200 mg pada masing-masing homogenat sampel ditimbang seksama, dimasukkan ke dalam tabung reaksi ditambahkan 2.0 mL campuran etilasetat dan kloroform (1:1) di vortex selama 2 menit. Kemudian dilakukan sentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Supernatan diambil 1.0 mL, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, diuapkan sampai kering di atas penangas air pada suhu 70 °C. Residu dilarutkan dengan 200 µL fase geraknya, divortex selama 1 menit. Larutan tersebut diinjeksikan ke dalam sistem KCKT dengan kolom C-18, fase gerak yang dicoba metanol-air (95:5), metanol-air (90:10), metanol dan detektor ultra violet (UV) dengan λ 319 nm. Untuk melihat profil distribusi α-mangostin diambil data jumlah α-mangostin (mg/g organ) pada beberapa organ (jantung, hati, paru, ginjal dan usus) dan dihitung prosentasenya terhadap dosis yang diberikan untuk masing-masing organ. Untuk profil eliminasinya dihitung jumlah α-mangostin (mg) dari total feses dan urin yang dikumpulkan selama 48 jam dan dihitung prosentasenya terhadap dosis yang diberikan.

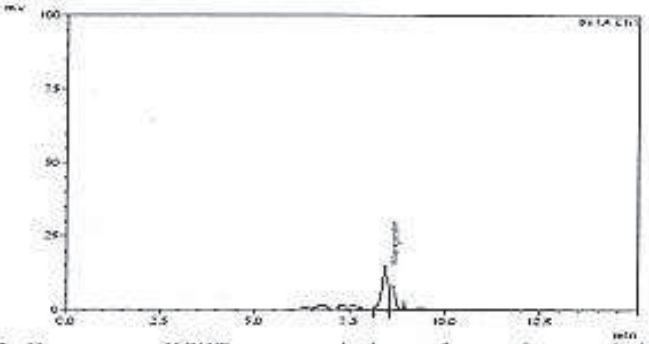
Hasil dan Pembahasan

Untuk menganalisis profil distribusi pada organ tertentu (jantung, hati, ginjal, paru dan usus) dan profil eliminasi (urin dan feses) dari senyawa α-mangostin yang diberikan pada tikus putih jantan secara oral, dilakukan validasi metoda. Validasi metoda KCKT dengan menggunakan detektor ultraviolet λ 319, kolom C_{18}, fase gerak metanol: air (95:5), metanol:air (90:10), metanol dan laju alir 1.2 ml/menit.



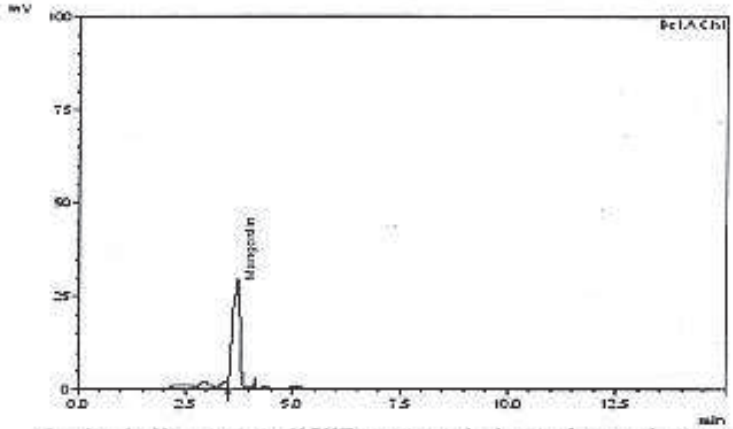
Gambar 2. Kromatogram KCKT α- mangostin dengan fase gerak metanol-air (95:5)

Dengan fase gerak ini, kromatogram yang dihasilkan kurang baik karena masih terdapat beberapa peak kecil dan waktu retensi 5,2 menit.



Gambar 3. Kromatogram KCKT α- mangostin dengan fase gerak metanol-air (90:10)

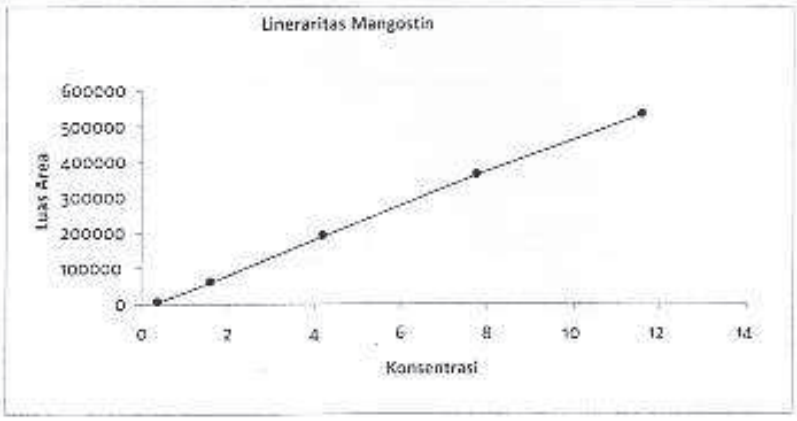
Dengan fase gerak ini kromatogram yang dihasilkan kurang baik karena masih menunjukkan beberapa peak dan waktu retensi 8,3 menit



Gambar 3. Kromatogram KCKT α- mangostin dengan fase gerak metanol

Dengan fase gerak ini, kromatogram yang dihasilkan cukup baik dan menunjukkan adanya peak tunggal dan waktu retensi 3,7 menit. Untuk percobaan selanjutnya digunakan fase gerak metanol. Validasi metoda lainnya adalah uji kesesuaian sistem, uji linieritas, uji presisi dan uji akurasi. Uji kesesuaian sistem perlu dilakukan kareana adanya variasi peralatan,bahan dan teknik. Uji ini dilakukan untuk memastikan keefektifan sistem operasional membentuk satu sistem analit

tunggal. Dari hasil penelitian menunjukkan hasil penyuntikan berulang α-mangostin sebanyak 5x didapat hasil simpangan baku relatif sebesar 0,7038%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan harga simpangan baku relatif yaitu kurang dari 2%. Linieritas dilakukan untuk membuktikan adanya hubungan linier antara konsentrasi analit dengan respon detektor instrumen. Dari hasil uji linearitas α-mangostin didapat koefisien korelasi (r) = 0,9997. Nilai r yang mendekati 1 ini menunjukkan bahwa konsentrasi dan luas puncak mempunyai hubungan yang linear sehingga semakin besar konsentrasi dari larutan maka akan semakin besar pula luas puncaknya. Gambar 4 tersaji kurva kalibrasi uji linieritas α-mangostin.



Gambar 4. Kurva kalibrasi linieritas α-mangostin

Uji presisi menghasilkan nilai SBR (simpangan baku relatif) di jantung sebesar 1,0058%, di paru sebesar 0,4651%, di hati sebesar 0,6263%, di ginjal sebesar 0,7987% dan di usus sebesar 0,4135% sedangkan di feses dan urin berturut-turut sebesar 0,6706% dan 0,8154%. Nilai SBR yang didapat pada masing-masing matriks organ, feses dan urin memenuhi persyaratan uji presisi yaitu dengan nilai SBR kurang dari 2%. Profil distribusi α-mangostin yang diberikan pada tikus secara oral pada beberapa organ seperti jantung, paru, hati, usus dan ginjal tersaji pada Tabel 1, sedangkan Tabel 2 menunjukkan profil eliminasi α-mangostin di urin dan feses.

Tabel 1. Profil distribusi α-mangostin yang diberikan pada tikus putih jantan setelah 6 jam secara oral.

Organ	Kadar α-mangostin	% α - mangostin
Jantung	9,12 ± 0,34	0.30
Paru	7,83 ± 1,43	0.26
Hati	7,43 ± 1,54	0.24
Usus	2,23 ± 0,67	0.07
Ginjal	3,32 ± 0,13	0.11

Keterangan: % α-mangostin dihitung terhadap dosis yang diberikan

Dari hasil penetapan kadar α-mangostin dalam organ jantung, paru, hati, ginjal, dan usus dari 10 ekor tikus diperoleh kadar rata-rata α-mangostin pada tikus di jantung sebesar 9,12 µg/g (0.3%), di paru sebesar 7,83 µg/g (0.26%), di hati sebesar 7,43 µg/g (0.24%), di ginjal sebesar 3,32 µg/g (0.11%) dan di usus sebesar 2,23 µg/g (2.23%).

Tabel 2. Profil eliminasi α-mangostin yang diberikan pada tikus putih jantan setelah jam ke- , 24, 36 dan 48

Eliminasi	Kadar α-mangostin (bpj)			
	Jam ke-12	Jam ke-24	Jam ke-36	Jam ke-48
Urin	0.75 (0.019%)	-	-	-
Feses	3.21 (0.107%)	7.77 (0.257%)	2.74(0.091%)	-

Tabel 2 menunjukkan kadar α-mangostin atau metabolitnya yang masih dapat dideteksi di dalam feses pada jam ke-12 (3,21 bpj), lalu mengalami peningkatan pada jam ke-24 (7,77 bpj) serta menurun kembali pada jam ke-36 (2,74) dan kemudian tidak terdeteksi lagi pada jam ke-48. Dibandingkan dengan kadarnya di dalam feses, maka kadar α-mangostin di urin pada jam ke-12 lebih kecil (0,75 bpj) yang kemudian tidak terdeteksi lagi pada jam ke-24 dan 36. Kecilnya kadar α-mangostin di dalam urin dibandingkan di feses, kemungkinan disebabkan oleh :

1. α-Mangostin mengalami metabolisme lintas pertama dan disekresi melalui rute biliari ke dalam usus dua belas jari dan mengalami metabolisme oleh enzim β-glukoronidase, sehingga kadar α-mangostin di urin lebih kecil dibandingkan dengan di feses.
2. α-Mangostin mempunyai bobot molekul (BM) 410,46. BM yang besar serta kelarutan yang rendah dalam air, sehingga menyebabkan α-mangostin lebih banyak diekskresikan di feses daripada di urin.

Pan dkk, 1999 meneliti biotransformasi kurkumin yang diberikan pada mencit dosis 0,1 g/kgBB secara I.P., 1 jam setelah pemberian, kurkumin mengalami distribusi di ginjal sebesar 7,51 µg/g, di hati sebesar 26,90 µg/g, di otak sebesar 0,41 µg/g dan di usus halus sebesar 117,04 µg/g. Profil eliminasinya melalui feses sebesar 89% dan di urin sebesar 6%. Profil eliminasi kurkumin dan α-mangostin memiliki kesamaan antara lain lebih banyak dieksresi melalui feses dibandingkan di urin sedangkan profil distribusi antara kedua golongan senyawa polifenol ini berbeda. Perbedaan profil distribusinya kemungkinan disebabkan rute pemberian dan waktu pengambilan sampel, hal ini berpengaruh pada eliminasi senyawa polifenol ini di dalam tubuh.

Kesimpulan

Dari penelitian ini, ternyata ditemukan α-mangostin dalam bentuk utuh di dalam urin pada jam ke-12 sebesar 0,0199%. Kecilnya prosentase ini karena sebagian besar α-mangostin telah berubah menjadi metabolitnya atau mengalami ekskresi melalui feses.

Pada jam ke-24, 36, dan 48, α-mangostin sudah tidak ditemukan lagi di urin. Dengan demikian diperkirakan tidak terjadi efek kumulatif pada pemberian oral α-mangostin. Profil distribusi α-mangostin dibeberapa organ menunjukkan kadar tertinggi terdapat pada organ jantung (9,12 µg/g) sedangkan kadar terkecil terdapat pada organ usus (2,23 µg/g).

Ucapan terima kasih

Penelitian ini terlaksana dan dibiayai oleh Proyek Hibah Bersaing tahun 2009, DIKTI, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan RI.

Daftar Pustaka

Jujun P., Duangrut C., Pootakham K., Tharav P., Pongpaibul Y. 2008. HPLC validation for assay of mangostin in crude mangosteen extract and throat spray preparation. Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Hal.1-4.

Mahabussakaram, W., 1987. Chemical constituent of *Garcinia mangostana*. *J Nat Prod.* 50(3):474-8.

Pan, M.H., Huang, T.M., Lin, J.K., 1999. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug metabolism and disposition*, 27(1):486-494.

Pothitirat, W and Gritsanapan, 2008. W. Quantitative analysis of total mangostins in *Garcinia mangostana* fruit rind. *J. Health Res*, 22(4):161-166.

Sirait, M., 2005. Tiga Dimensi Farmasi.Institut Darma Mahardika, hal 101, Jakarta

Syamsudin, Tjokrosonto S., Supargiyono, Wahyuono S., and Mustofa, 2009. *In vitro* and *in vivo* antiplasmodial activities of active

Teixeira, C.M.M Afonso, M.M Pinto, 2003. A Validation HPLC Method for the Assay of

Xanthone and 3-Methoxyxanthone in PLGA Nanocapsules. *Journ Chromat Sci.* 41: 371-376.

Wahyuono, Wahyuono, S., Hakim, L., Nurlaila, 2006. Standardisasi dan Uji Preklinik Ekstrak Buah Kemukus (*Piper cubeba* L.) sebagai Obat Tradisional Antiasma. Laporan Akhir Penelitian Hibah Bersaing XIII, hal 1, UGM, Yogyakarta.

Yates, P., Stout, H, 1958. The Structure of Mangostin. *J Am Chem Soc.* hal 1691-1701.