

RESEARCH ARTICLE

Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirsak terhadap Kadar SGPT dan SGOT Tikus yang Diinduksi Obat Anti Tuberkulosis Isoniazid dan Rifampisin

Runggu Retno J. Napitupulu¹, Astrid Yemima Siregar², Henny Erina Saurmauli Ompusunggu³

¹Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen, Medan

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen, Medan

³Departemen Biologi Sel dan Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen, Medan

Korespondensi: Runggu Retno J. Napitupulu, Email: runggunapitupulu@uhn.ac.id

Abstract

Background: The use of the antituberculosis drugs isoniazid and rifampin triggers hepatotoxicity. Soursop leaves have hepatoprotective effect because they contain antioxidant compounds that can help inhibit and prevent oxidative damage to the liver. This study aims to determine the effect of soursop leaf extract on SGPT and SGOT levels in rats induced by isoniazid and rifampicin.

Methods: This experimental laboratory study used the post-test-only control group design. This study used 25 wistar rats divided into five groups and given a 14-day treatment. Group 1 (negative control) was assigned isoniazid and rifampicin without administering soursop leaf extract. Group 2 (positive control) was given isoniazid and rifampicin by administering hepatoprotector compound. Group 3, 4, and 5 were given isoniazid and rifampicin for 1 hour, and continued with the administration of soursop leaf extract with a dose of 36 mg/day, 72 mg/day, and 144 mg/day respectively. The dose of the isoniazid used was 189 mg/day, while the rifampicin dose was 252 mg/day. Rat termination was carried out on the 15th day. Blood samples to measure SGPT and SGOT levels were taken through intracardial.

Results: The results showed that there was a significant difference in SGPT and SGOT levels between the treatment group and negative control at doses of 72 mg/kg body weight/day and 144 mg/kg body weight/day. There was no significant difference between SGPT levels in the treatment group of dose of 144 mg/kg/day and the positive control group. There were significant differences in the SGOT levels of the treatment groups and the positive control group.

Conclusion: Administration of soursop leaf extract can lower SGPT and SGOT levels in rat induced with isoniazid and rifampicin. The hepatoprotective effect of soursop leaves was obtained at a dose of 144 mg/kg body weight/day.

Keywords: soursop leaf, isoniazid, rifampicin, SGPT, SGOT.

Abstrak

Latar belakang: Penggunaan obat antituberkulosis isoniazid dan rifampisin memicu terjadinya hepatotoksitas. Daun sirsak memiliki efek hepatoprotektor karena mengandung senyawa antioksidan yang dapat membantu menghambat dan mencegah kerusakan oksidatif hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi isoniazid dan rifampisin.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan *post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus *Wistar* yang dibagi dalam lima kelompok

dan diberikan perlakuan selama 14 hari. Kelompok 1 (kontrol negatif) diberi isoniazid dan rifampisin tanpa pemberian ekstrak daun sirsak. Kelompok 2 (kontrol positif) diberi isoniazid, rifampisin dan hepatoprotektor. Kelompok 3, 4 dan 5 diberi isoniazid dan rifampisin dan 1 jam kemudian dilanjutkan pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 36 mg/hari, 72 mg/hari, dan 144 mg/hari untuk masing-masing kelompok. Dosis isoniazid yang digunakan adalah 189 mg/hari, sedangkan dosis rifampisin adalah 252 mg/hari. Terminasi tikus dan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar SGOT dan SGPT dilakukan pada hari ke-15 melalui intrakardial.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar SGPT dan SGOT antara kelompok perlakuan dengan kontrol negatif pada dosis 72 mg/kgBB/hari dan 144 mg/kgBB/hari. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar SGPT kelompok perlakuan dosis 144 mg/kgBB/hari dengan kelompok kontrol positif. Terdapat perbedaan bermakna kadar SGOT kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak daun sirsak dapat menurunkan terhadap kadar SGPT dan SGOT hepar tikus yang diinduksi isoniazid dan rifampisin. Efek hepatoprotektif daun sirsak didapatkan pada dosis 144 mg/kgBB/hari.

Kata Kunci: Daun sirsak, isoniazid, rifampisin, SGPT, SGOT.

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang merupakan salah satu penyebab kematian di dunia. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Secara global pada tahun 2019 sekitar 10 juta orang menderita tuberkulosis. Indonesia menduduki urutan ke-2 di dunia penderita tuberkulosis tertinggi setelah India. Pada tahun 2020 di Indonesia ditemukan sebanyak 351.936 kasus tuberkulosis.¹

Obat antituberkulosis (OAT) yang paling umum digunakan, yang juga dikenal sebagai HRZE, adalah kombinasi dari empat obat: pirazinamid, isoniazid, rifampisin dan etambutol yang merupakan *first line* OAT. Keempat obat tersebut termasuk pada OAT kelas I menurut pengelompokan yang dikeluarkan oleh WHO. Selama terapi 2 minggu yang merupakan fase intensif, pasien dengan TB aktif umumnya diberikan isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) dan etambutol (E). Terapi kemudian dilanjutkan dengan pemberian isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan lagi (fase lanjutan) untuk memusnahkan sisa bakteri yang telah masuk kedalam kondisi dormant.²

Pengobatan TB memerlukan waktu sekurang-kurangnya 6 bulan agar dapat mencegah perkembangan resistensi obat namun sebagian besar obat-obatan anti tuberkulosis yang banyak dipakai bersifat hepatotoksik (menimbulkan kerusakan hati).³ Hepatotoksisitas karena obat antituberkulosis banyak terjadi. Hepatotoksisitas adalah yang paling umum dari semua efek buruk yang menyebabkan penghentian obat pada 11% pasien yang diobati dengan kombinasi isoniazid dan rifampisin. Kelainan yang ditimbulkan mulai dari peningkatan kadar transaminase darah (SGOT dan SGPT). Peningkatan enzim hati tersebut dapat mencerminkan tingkat kerusakan sel-sel hepar.⁴

Isoniazid memiliki enzim sitokrom P450 dan enzim asetiltransferase. Enzim tersebut menyebabkan isoniazid dapat mengubah metabolit isoniazid menjadi senyawa asetilhidrazin yang bersifat toksik dan menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Rifampisin memiliki efek induksi yang kuat akibat aktivitas enzim sitokrom P450 di hati dan usus. Mekanisme rifampisin menginduksi enzim sitokrom P450 dimediasi oleh aktivasi *nuclear*

pregane x receptor (PXR). Rifampisin juga mengalami proses deasetilasi.⁵

Berbagai keadaan tersebut menyebabkan penggunaan bahan alam sebagai obat beragam penyakit bertambah tinggi saat ini, termasuk sebagai hepatoprotektor. Tanaman herbal merupakan tanaman yang merupakan alternatif yang dapat digunakan untuk mengatasi efek samping yang ditimbulkan oleh pemakaian OAT tersebut.⁶ Daun sirsak, teh hijau dan daun cabe rawit merupakan contoh tanaman yang dapat digunakan untuk mengatasi efek samping OAT tersebut.^{7,8,9}

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Parapaga dkk pada tahun 2018 mendapati adanya pengaruh daun sirsak terhadap pencegahan kerusakan sel hepar akibat efek toksik obat antituberkulosis rifampisin dan menunjukkan gambaran terjadinya regenerasi sel hepar dengan pemberian ekstrak daun sirsak ini. Pada penelitian Parapaga dkk tersebut ekstrak daun sirsak diberikan selama 7 hari dengan dosis 600 mg/kgBB/hari.⁷ Daun sirsak bersifat bakterisidal (dapat menghambat pertumbuhan bakteri) karena memiliki kandungan flavonoid, tanin, asetogenin dan alkaloid yang tinggi. Flavonoid dan tanin merupakan senyawa metabolit sekunder dalam daun sirsak.¹⁰

Penelitian Amelia pada tahun 2008 mendapatkan hasil bahwa ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) mempunyai efek hepatoprotektif. Hal tersebut tampak dari hasil yang menunjukkan adanya penurunan yang bermakna pada tingkat kerusakan inti sel hepar tikus yang diinduksi dengan OAT isoniazid. Amelia membandingkan tiga dosis ekstrak teh hijau dan mendapati bahwa teh hijau dengan dosis tinggi (60 mg/200gBB) menunjukkan efek hepatoprotektor yang paling kuat.⁸

Peranan cabe rawit sebagai hepatoprotektor dalam mengatasi efek samping OAT pernah diteliti oleh Rahim pada tahun 2019. Hasil penelitian Rahim mendapatkan bahwa ekstrak daun cabe rawit mempunyai efek terhadap aktivitas penurunan kadar SGOT, tapi tidak terhadap kadar SGPT pada tikus galur Wistar yang diberi OAT isoniazid dan rifampisin. Cabe rawit diberikan selama 28 hari, tetapi efek optimum dijumpai pada hari ke-14.⁹

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui efek pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* Linn.)

terhadap kadar SGPT dan SGOT hepar tikus *Rattus norvegicus* yang diinduksi isoniazid dan rifampisin, pada dosis yang lebih kecil dari dosis yang pernah digunakan pada penelitian sebelumnya tapi dengan waktu pemberian yang lebih lama.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan *posttest only control group design*. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 25 ekor tikus, yang dibagi ke dalam 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus.

Pemberian perlakuan pada tikus, dilakukan secara oral selama 14 hari. Perlakuan terhadap tiap kelompok adalah sebagai berikut: Kelompok perlakuan 1 (kontrol negatif) diberi isoniazid 189 mg/hari dan rifampisin 252 mg/hari. Kelompok perlakuan 2 (kontrol positif) diberi isoniazid 189 mg/hari dan rifampisin 252 mg/hari dengan pemberian curcuma. Kelompok perlakuan 3 diberi isoniazid 189 mg/hari dan rifampisin 252 mg/hari setelah itu 1 jam kemudian diberikan ekstrak daun sirsak 36 mg/hari. Kelompok perlakuan 4 diberi isoniazid 189 mg/hari dan rifampisin 252 mg/hari setelah itu 1 jam kemudian diberikan ekstrak daun sirsak 72 mg/hari. Kelompok perlakuan 5 diberi isoniazid 189 mg/hari dan rifampisin 252 mg/hari setelah itu 1 jam kemudian diberikan ekstrak daun sirsak 144 mg/hari. Terminasi tikus dilakukan pada hari ke-15 untuk di ambil sampel darah melalui intrakardial. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT tikus.

Penelitian ini telah mendapatkan ijin etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan dengan bukti nomor *ethical clearance*: 445/KEPK/FK/XI/2022.

Hasil

Analisa data hasil penelitian yang telah dilakukan mendapatkan hasil *p value* > 0,05 yang menunjukkan data terdistribusi normal. Uji homogenitas mendapatkan hasil *p value* > 0,05 yang menunjukkan bahwa varian data sama. Berdasarkan hasil uji homogenitas maka dilakukan uji *One Way ANOVA Post Hoc LSD*.

Tabel 1. Jumlah Rerata SGPT dan SGOT Tikus Putih Wistar Jantan

Kelompok	Perlakuan	Rerata Hasil Pemeriksaan (IU/L)	
		SGPT	SGOT
P1	Kontrol negatif	295,00	303,60
P2	Kontrol positif (Curcuma)	152,00	146,80
P3	Ekstrak daun sirsak 36mg/kgBB	265,60	272,40
P4	Ekstrak daun sirsak 72mg/kgBB	237,60	245,40
P5	Ekstrak daun sirsak 144mg/kgBB	185,40	196,20

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata pada kelima kelompok perlakuan saling berbeda. Nilai SGPT dan SGOT tertinggi terdapat pada perlakuan kelompok kontrol negatif dan nilai terendah terdapat pada kelompok kontrol positif. Uji *One Way ANOVA* mendapatkan hasil *p value* <0,05 yang menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pada setiap perlakuan dalam menurunkan kadar SGPT dan SGOT.

Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan secara kelompok dari data SGPT. Pada hasil uji *One-way Anova* dengan *p* < 0,05 yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai SGPT yang signifikan pada kelompok kontrol positif dengan kelompok-kelompok perlakuan lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun sirsak pada dosis 144 mg/kgBB/hari memberikan hasil yang sama pada nilai SGPT dibandingkan dengan kelompok kontrol positif.

Tabel 2. Uji One Way ANOVA Post Hoc LSD pada SGPT

Perlakuan	Jumlah SGPT (IU/L)	
	Perlakuan	<i>p value</i>
P1	P2	0,000*
	P3	0,131
	P4	0,006*
	P5	0,000*
P2	P1	0,000*
	P3	0,000*
	P4	0,000*
	P5	0,088
P3	P1	0,131
	P2	0,000*
	P4	0,149
	P5	0,000*
P4	P1	0,006*
	P2	0,000*
	P3	0,149
	P5	0,011*
P5	P1	0,000*
	P2	0,088
	P3	0,000*
	P4	0,011*

Tabel 3. Uji One Way ANOVA Post Hoc LSD pada SGOT

Perlakuan	Jumlah SGOT (IU/L)	
	Perlakuan	<i>p value</i>
P1	P2	0,000*
	P3	0,147
	P4	0,011*
	P5	0,000*
P2	P1	0,000*
	P3	0,000*
	P4	0,027*
	P5	0,000*
P3	P1	0,147
	P2	0,000*
	P4	0,207
	P5	0,001*
P4	P1	0,011*
	P2	0,000*
	P3	0,207
	P5	0,028*
P5	P1	0,000*
	P2	0,027*
	P3	0,001*
	P4	0,028*

Tabel 3 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna secara kelompok dari data SGOT antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak dengan dosis 2

mg/kgBB/hari dan 144 mg/kgBB/hari. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, seluruh kelompok perlakuan memiliki kadar SGOT yang berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak tidak memiliki kemampuan yang sama dengan curcuma dalam menurunkan nilai SGOT darah tikus.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa kadar SGPT dan SGOT tertinggi adalah pada kelompok kontrol negatif, yaitu pada kelompok yang hanya diberikan isoniazid dan rifampisin. Hasil tersebut menunjukkan bahwa obat isoniazid dan rifampisin menyebabkan kerusakan hepar yang ditunjukkan dengan meningkatnya kadar SGPT dan SGOT dalam darah tikus. Hal ini sesuai dengan teori Palmer yang menyatakan bahwa kombinasi isoniazid dan rifampisin berpotensi meningkatkan resiko kerusakan hepar. Kerusakan hati akibat isoniazid disebabkan adanya metabolit toksik yaitu mono asetil hidrazid (MAH). Rifampisin menyebabkan kerusakan hati karena memiliki efek proinflamasi dengan menginduksi mediator inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin yang diinduksi *nitric oxide* (NO) dan interleukin 8 (IL-8) serta meningkatnya malondialdehid (MDA). Penumpukan radikal bebas MAH dan MDA yang jumlahnya jauh melampaui *glutathione* hati menyebabkan radikal bebas tersebut sehingga tidak dapat dinetralisir sepenuhnya dan akan tetap banyak beredar. MDA dan MAH tersebut kemudian akan berikatan dengan makromolekul hati secara kovalen sehingga terjadi respon inflamasi. Respon inflamasi menyebabkan kerusakan hepatoseluler dan kematian sel-sel hati yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan hati.¹¹

Kadar SGPT dan SGOT terendah didapatkan pada kelompok diberikan curcuma sebagai kontrol positif. Kelompok kontrol positif berperan sebagai pembanding untuk melihat efek protektif dari curcuma yang berfungsi sebagai hepatoprotektor dengan meningkatkan aktivitas antioksidan endogen termasuk *glutathione* sehingga meredam radikal bebas dengan menurangi stress oksidatif di hepar terhadap pemakaian obat isoniazid dan rifampisin sehingga kadar *glutathione* akan meningkat dan aktivitas SGPT dan SGOT menurun.¹²

Pada hasil uji statistik Post Hoc menunjukkan adanya perbedaan bermakna penurunan kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak dosis 72 mg/kgBB/hari dan 144 mg/kgBB/hari, jika dibandingkan dengan perlakuan kontrol negatif yang signifikansinya < 0,05. Dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan curcuma, hanya kelompok yang diberikan ekstrak daun sirsak dosis 144 mg/kgBB/hari menunjukkan nilai yang tidak berbeda untuk kadar SGPT. Sementara itu, untuk kadar SGOT, semua kelompok perlakuan

memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol positif, sehingga disimpulkan bahwa ekstrak daun sirsak tidak menurunkan kadar SGOT sebaik curcuma. Berdasarkan hasil tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa ekstrak daun sirsak pada dosis 144 mg/kgBB/hari memiliki efek hepatoprotektor yang paling baik. Efek hepatoprotektor daun sirsak dapat terjadi karena ekstrak daun sirsak memiliki kandungan antioksidan yaitu flavonoid. Flavonoid berperan dalam mencegah dan mengurangi terjadinya reaksi radikal bebas sehingga menghambat terjadinya cedera hepatoseluler yang dapat menyebabkan kematian sel-sel hati.¹⁰

Kesimpulan

Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa ekstrak daun sirsak dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus yang diinduksi obat antituberkulosis isoniazid dan rifampisin. Efek hepatoprotektor dari ekstrak daun sirsak paling baik pada dosis 144 mg/kgBB/hari.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI. Tuberkulosis [Internet]. Kementerian Kesehatan RI. 2016 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://promkes.kemkes.go.id/?p=7439>
2. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, D'Ambrosio L, Muñoz-Torrico M, Salazar-Lezama MA, Spanevello A, Visca D, Zumla A, Migliori GB, Caminero Luna JA. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int J Infect Dis*. 2017 Mar;56:181-184.
3. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 11th ed. Jakarta: EGC; 2014. 859 p.
4. Ningsih ASW, Ramadhan AM, Rahmawati D. Kajian literatur pengobatan tuberkulosis paru dan efek samping obat antituberkulosis di Indonesia. 15th Proc. Mul. Pharm. Conf. 2022. <https://doi.org/10.25026/mpc.v15i1.647>
5. Alshehri MM, Amjad MW, Mudawi MME. Drugs-Inducing Hepatotoxicity. *Asian J. Pharm. Res. Health Care*. 2020;12(3):148-156.
6. Kementerian Kesehatan RI. Strategi nasional penanggulangan tuberkulosis di Indonesia 2020-2024. 2020;135.
7. Parapaga VFS, Durry MF, Lintong PM. Efek pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi rifampisin. *J e-Biomedik*. 2018;6(2):195-9.
8. Amelia N. Efek hepatoprotektor ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi isoniazid [skripsi]. Universitas Sebelas Maret. 2008.
9. Rahim A. Aktivitas daun cabe rawit (*Capsicum frutescens* L.) sebagai hepatoprotektor. *Pharmed*. 2019;2(1):7-13
10. Tuna MR. Uji daya hambat ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* secara in vitro. PHA [Internet]. 2015 Nov. 9 [cited 2023 Aug. 11];4(4). Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/pharmacoin/article/view/10194>
11. Wahyudi AD, Soedarsono. Farmakogenomik hepatotoksitas obat anti tuberkulosis. *Jurnal Respirasi (JR)*. 2015;1(3):103-108
12. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. *J Majority*. 2014;3(7):103-108