

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Rifampisin (RFP) dan isoniazid (INH) merupakan obat lini pertama untuk terapi anti tuberkulosis (TB), tetapi hepatotoksisitas yang dihasilkan dari penggunaan obat ini tetap menjadi masalah yang signifikan untuk pengobatan klinis. Rifampisin adalah makrosiklik antibiotik kompleks yang menghambat sintesis asam ribonukleat dalam berbagai mikroba patogen. Rifampisin memiliki efek bakterisida dan efek sterilisasi efektif melawan basil *Mycobacterium tuberculosis* baik intraseluler dan ekstraseluler (Zhao, 2013).

Indonesia merupakan negara pertama diantara *High Burden Country* (HBC) di wilayah WHO *South-East Asian* yang mampu mencapai target global TB untuk deteksi kasus dan keberhasilan pengobatan pada tahun 2006. Pada tahun 2009, tercatat sejumlah 294.732 kasus TB telah ditemukan dan diobati (data awal Mei 2010) dan lebih dari 169.213 kasus diantaranya terdeteksi BTA+. Dengan demikian, *Case Notification Rate* untuk TB BTA+ adalah 73 per 100.000 kasus (*Case Detection Rate* 73%). Rerata pencapaian angka keberhasilan pengobatan selama 4 tahun terakhir adalah sekitar 90% dan pada studi kohort tahun 2008 mencapai 91%. Pencapaian target global tersebut

merupakan tonggak pencapaian program pengendalian TB Nasional yang utama (Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, 2011).

Seiring dengan angka keberhasilan dari pengobatan TB, salah satu efek samping penggunaan rifampisin adalah hepatotoksisitas. Efek hepatotoksik dipengaruhi oleh dosis yang digunakan dan proses metabolisme obat. Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transferase/serum glutamate oxaloacetate transaminase* (AST/SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan *alanine amino transferase/serum glutamate pyruvate transaminase* (ALT/SGPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Prihatni *et al.*, 2005). *World Health Organization* tahun 2012 mengklasifikasikan hepatotoksik menjadi 4 gradasi. *Grade I* ditandai dengan peningkatan ALT 1,25-2,5× normal, *grade II* ALT meningkat 2,6-5× normal, *grade III* ALT meningkat 5,1-10× normal dan *grade IV* bila ALT meningkat >10× normal. Selain disebabkan *drug induced hepatitis* (DIH) akibat obat anti tuberkulosis (OAT), gangguan hepar pada penderita TB ditandai oleh kadar ALT dan AST yang meningkat.

Penulis tertarik untuk meneliti *Garcinia mangostana* Linn yang merupakan salah satu tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Manggis mengandung senyawa antioksidan yang cukup tinggi. Berbeda dengan buah-buahan lainnya, keunggulan buah manggis terletak pada kulit buahnya (Hasyim & Iswari, 2008). Namun sebagian besar orang menganggap bahwa kulit dari buah manggis hanya sebagai limbah dan tidak mengetahui khasiat

dari kulit manggis yang mengandung antioksidan yang cukup tinggi seperti xanthone dan antosianin (Hartanto, 2011). Kemampuan antioksidan xanthone bahkan melebihi vitamin A, C dan E yang selama ini dikenal sebagai antioksidan paling efektif dalam melawan radikal bebas yang ada dalam tubuh. Berbagai penelitian menunjukkan, senyawa xanthone yang terdapat didalam kulit buah manggis memiliki sifat sebagai antidiabetes, antikanker, anti peradangan, antioksidan, meningkatkan kekebalan tubuh, antibakteri, antifungi serta pewarna alami telah dibuktikan oleh seorang peneliti di Jepang. Xanthone dapat menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan sel β pankreas akibat radikal bebas (Jung *et al.*, 2006).

Penelitian juga telah dilakukan oleh Nakatani *et al.* pada tahun 2004 terhadap mekanisme ekstrak kulit buah manggis dengan etanol 100%, 70% dan 40% diuji terhadap sintesa prostaglandin E_2 , pelepasan histamin serta peroksidase lipid. Ekstrak etanol 40% menunjukkan efek paling poten dalam menghambat peroksidase lipid, pelepasan histamin dan sintesa PGE_2 -siklooksigenase (COX).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui apakah pemberian ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) terdapat pengaruh terhadap aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi rifampisin.

B. Perumusan Masalah

Masih tingginya efek hepatotoksisitas akibat penggunaan obat antituberkulosis serta ekstrak kulit buah manggis yang terbukti memiliki antioksidan dan antiinflamasi menarik perhatian peneliti untuk meneliti,

1. Apakah ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) memiliki manfaat dalam mencegah terjadinya peningkatan aktivitas enzim ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin?
2. Apakah peningkatan dosis ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) memiliki manfaat dalam mencegah terjadinya peningkatan aktivitas enzim ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) terhadap aktivitas enzim ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin.

Tujuan khusus

1. Mengetahui manfaat ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dalam mencegah terjadinya peningkatan aktivitas enzim ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin.
2. Mengetahui manfaat peningkatan dosis ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dalam mencegah terjadinya peningkatan aktivitas enzim ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin.

D. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) terhadap kerusakan hepar.

2. Bagi Peneliti

Dapat menambah pengalaman dan pengetahuan tentang manfaat kulit buah manggis untuk mencegah kerusakan pada hepar yang diakibatkan obat rifampisin.

3. Bagi Masyarakat

Dapat menguatkan fakta bahwa kulit buah manggis berkhasiat sebagai antioksidan yang dapat mengatasi dampak pada hepar akibat penggunaan rifampisin sebagai pengobatan antituberkulosis, sehingga dapat menambahkan pengetahuan masyarakat. Penelitian ini juga dapat mendukung upaya pemerintah dalam hal pengembangan dan pemeliharaan tanaman berkhasiat obat.

4. Bagi Peneliti Lain

Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian serupa yang berkaitan dengan efek kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) dan mencari khasiat senyawa lainnya yang terdapat dalam kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) sehingga dapat dipakai untuk penelitian selanjutnya.

E. Kerangka Penelitian

1. Kerangka Teori

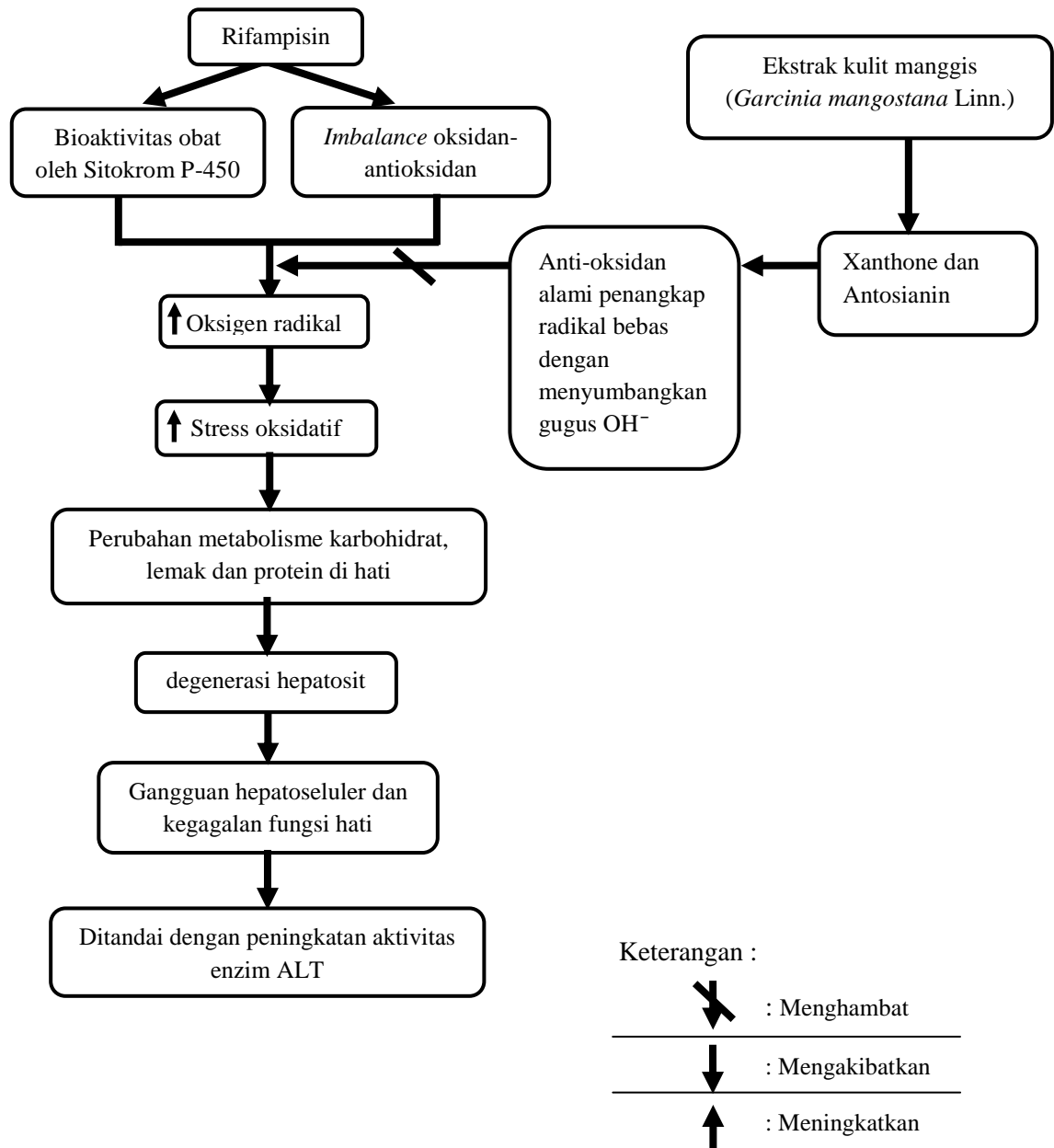
Rifampisin 85-90% dimetabolisme di hati dan metabolit aktifnya disekresikan melalui urin dan saluran cerna, bekerja secara sinergis dengan INH. Pada penderita dengan kelainan hepar akan ditemukan kadar serum hati yang lebih tinggi. Rifampisin akan menginduksi sistem enzim sitokrom P-450 yang akan terus berlangsung hingga 7-14 hari setelah obat dihentikan. Efek hepatotoksik dipengaruhi oleh dosis yang digunakan, dan proses metabolisme obat dipengaruhi oleh faktor umur, jenis kelamin, lingkungan dalam lambung dan penyakit hati (Prihatni *et al.*, 2005).

Langkah awal dalam mendeteksi kerusakan hati adalah suatu tes darah yang sederhana untuk menentukan keberadaan tertentu enzim hati dalam darah. Enzim-enzim tersebut normalnya terkandung dalam sel hati. Jika terjadi kerusakan hati, enzim-enzim ini masuk ke dalam aliran darah, meningkatkan kadar enzim dalam darah dan menandakan kerusakan hati (Akbar, 2007).

Kerusakan sel hati bervariasi dari yang ringan asimtomatik sampai menimbulkan gejala serius akibat nekrosis sel hati. Peninggian ALT dan AST merupakan gejala dini dari kelainan hati. Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari ALT yang disekresikan secara paralel dengan AST tetapi hanya ALT yang merupakan penanda lebih spesifik untuk mendeteksi

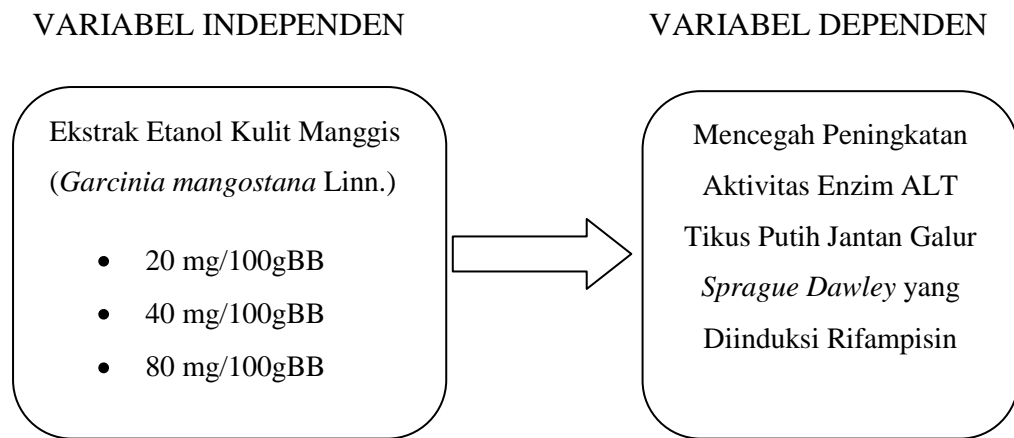
adanya kerusakan hepar, karena AST terdapat di miokardium, otot rangka, otak, dan ginjal (Prihatni *et al.*, 2005).

Manggis mengandung senyawa antioksidan yang cukup tinggi. Berbeda dengan buah-buahan lainnya, keunggulan buah manggis terletak pada kulit buahnya (Hasyim & Iswari, 2008). Berbagai penelitian menunjukkan, senyawa xanthone dapat menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan sel β pankreas akibat radikal bebas (Jung *et al.*, 2006).



Gambar 1. Pengaruh xanthone dan antosianin terhadap radikal bebas akibat rifampisin (Nugroho, 2009; Jung *et al.*, 2006; Weecharangsan *et al.*, 2006; Prabowo, 2012).

2. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

F. Hipotesis

Berdasarkan pendapat diatas, peneliti merumuskan hipotesa sebagai berikut:

Ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) memiliki manfaat dalam mencegah terjadinya peningkatan aktivitas enzim ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi rifampisin.