

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis adalah infeksi bakteri melalui udara yang disebabkan oleh mikroorganisme *Mycobacterium tuberculosis* yang terutama menyerang paru, meskipun organ dan jaringan-jaringan lain mungkin dapat terlibat. Sekitar 2,2 miliar orang, atau sepertiga dari populasi dunia, terinfeksi bakteri tuberkulosis dimana kebanyakan dari penderita adalah tuberkulosis laten, yang berarti dalam tubuh mereka terdapat kuman tuberkulosis, tetapi sistem kekebalan tubuh mereka dapat melindungi mereka untuk tidak menjadi sakit. Bagaimanapun, lebih dari 9,2 juta orang mengidap penyakit tuberkulosis aktif (ALA, 2010).

Prevalensi tuberkulosis di Indonesia sangat tinggi. Dalam *Global Tuberculosis Report WHO 2013*, Indonesia menduduki peringkat kesembilan dengan insidensi 185 kasus per 100 ribu penduduk dan peringkat ketiga dalam regional asia-tenggara dengan angka kasus kejadian mencapai 82.799 kasus baru pada tahun 2012 yang dilaporkan dari rumah sakit pemerintah dan rumah sakit swasta di Indonesia, meningkat dari sebelumnya yang hanya berjumlah 71.454 kasus (WHO, 2013).

Regimen pengobatan untuk Tuberkulosis Nasional yang direkomendasikan, yakni: Isoniazid (INH), Rifampisin (R), Etambutol (E), pirazinamid (P) dan Streptomisin (S) (Kishore dkk, 2007). Efek samping yang mungkin timbul adalah hepatotoksik. Obat anti tuberkulosis yang dapat menyebabkan hepatotoksik adalah pirazinamid, isoniazid dan rifampisin. Rifampisin sebagai obat utama tuberkulosis mempunyai efek hepatotoksik yang paling rendah bila dibandingkan dengan pirazinamid dan isoniazid (Seef & Fontana, 2011).

Isoniazid masih tetap merupakan obat kemoterapi terpenting terhadap berbagai tipe tuberkulosa dan selalu sebagai multiple terapi dengan rifampisin dan pirazinamid. Untuk profilaksis digunakan sebagai obat tunggal bagi orang yang berhubungan dengan pasien TBC terbuka (*Isoniazid Preventive Therapy*) (Tjay & Raardja, 2007). Isoniazid merupakan salah satu contoh hepatotoksin yang mengakibatkan hepatotoksik intrinsik ringan dan juga idiosinkrasi yang parah pada DILI (Rusmann, 2009).

Pada penelitian mengenai kejadian hepatotoksisitas dikarenakan obat anti-tuberkulosis yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Tangerang pada periode 2006-Februari 2009, dilakukan penilaian kejadian hepatotoksisitas berdasarkan adanya peningkatan kadar AST/ ALT serum. Hasil penelitian dari 55 pasien menunjukkan bahwa kejadian hepatotoksik sebesar 38,2% (Ningrum dkk, 2010).

Gejala hepatotoksik biasanya menyerupai gejala hepatitis lainnya. Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari aspartate amino transaminase/ glutamate oxaloacetate

transaminase (AST/GOT) yang disekresikan secara paralel dengan alanine amino transferase/glutamate pyruvate transaminase (ALT/ GPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Seef & Fontana, 2011).

WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. WHO juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional (WHO, 2008).

Salah satu manfaat dari kulit buah manggis adalah antioksidan dan antiinflamasi. Jung *et al.* (2006) dalam penelitiannya mengenai senyawa antioksidan kulit manggis pada tikus yang diinduksi 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DMBA) didapatkan bahwa dari berbagai senyawa xanton yang terisolasi, mayoritas secara aktif menginhibisi adalah α -mangostin dan γ -mangostin. Dan dalam Chomnawang *et al.* (2007), menunjukkan bahwa senyawa xanton juga mempunyai potensi sebagai antiinflamasi dalam menurunkan produksi TNF- α . Selain xanton, antosianin pada kulit manggis juga merupakan senyawa yang potensial memiliki aktivitas antioksidan (Supiyanti dkk, 2010). Efek antioksidan dan antiinflamasi inilah yang kemudian berpotensi menjadi hepatoprotektor (Salama *et al.*, 2013)

Berdasarkan hal diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% dimana diindikasi memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi terhadap

hepatotoksisitas yang dinilai melalui aktivitas aspartate amino transaminase/ AST dan alanine amino transferase/ ALT tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi obat isoniazid.

B. Perumusan Masalah

Tuberkulosis masih merupakan penyakit infeksi menular tertinggi di Indonesia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian. Ada sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan 98% diantaranya mengalami kematian. Pengobatan untuk antituberkulosis dirasa belum memuaskan karena memiliki efek samping yang tidak baik bagi kesehatan, yaitu hepatotoksisitas dimana penanda dini berupa peningkatan enzim-enzim transaminase AST dan ALT. Oleh karena itu, diperlukan suatu pengobatan pendamping yang dapat menekan efek samping obat antituberkulosis yang ditimbulkan (hepatoprotektor) melalui potensi antioksidan dan antiinflamasi, salah satunya dengan menggunakan kulit manggis yang diekstraksi etanol 40%. Hal inilah yang menjadi alasan peneliti untuk merumuskan suatu permasalahan penelitian yaitu “Apakah terdapat efek kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% terhadap aktivitas AST dan ALT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi isoniazid?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efek kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% terhadap aktivitas aspartate amino transaminase/ AST dan alanine amino transferase/ ALT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi isoniazid.

2. Tujuan Khusus

Mengetahui tingkatan dosis ekstrak etanol 40% kulit manggis (*Garcinia mangostana* L) yang memberikan efek paling baik diantara dosis lain terhadap aktivitas aspartate amino transaminase/ AST dan alanine amino transferase/ ALT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi isoniazid.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi instansi terkait

Hasil penelitian diharapkan ini dapat memberikan informasi mengenai efek kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% terhadap aktivitas AST dan ALT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi isoniazid sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam penelitian selanjutnya. Selain itu, penelitian ini juga sesuai dengan visi dari Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yaitu

“Fakultas Kedokteran Universitas Lampung menjadi Fakultas Kedokteran Sepuluh Terbaik di Indonesia pada tahun 2025 dengan Kekhususan *Agromedicine*”.

2. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, terkhusus dalam bidang Farmakologi dan Patologi Klinik.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek ekstrak kulit manggis terhadap hepar yang diinduksi oleh isoniazid sehingga, dapat menjadi dasar dalam pengembangan obat hepatoprotektor menggunakan obat-obatan tradisional, salah satunya adalah kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.).

3. Bagi pembangunan di Indonesia

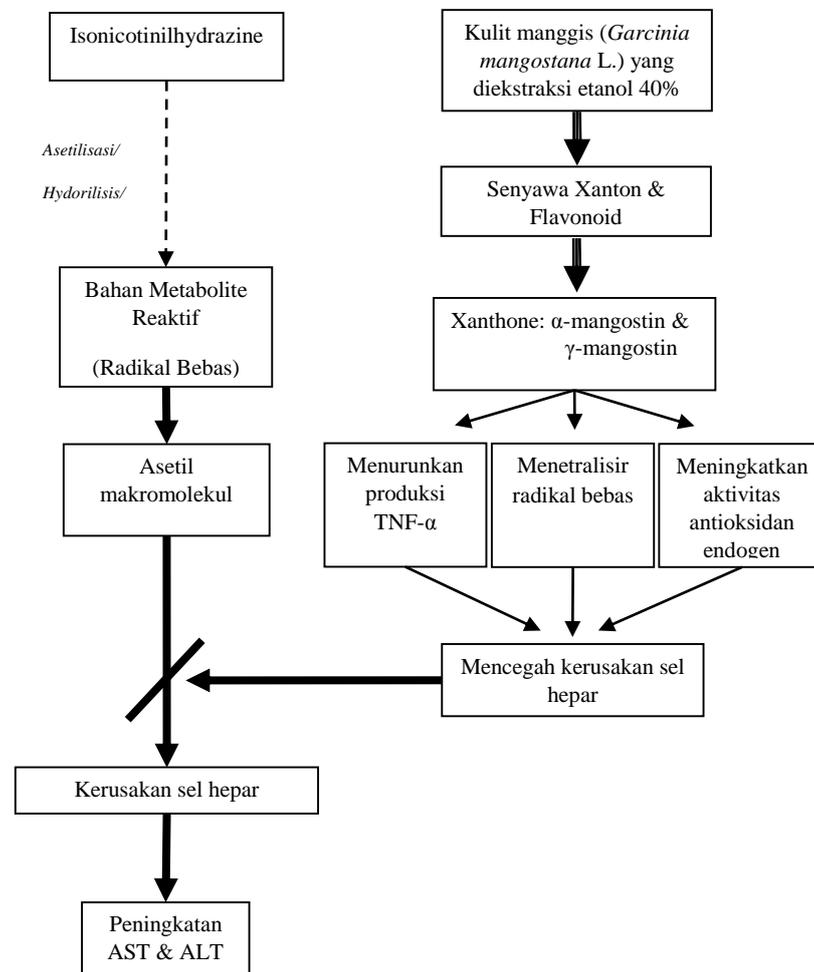
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan yang akan mendukung upaya pemeliharaan tanaman buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai salah satu tanaman berkhasiat obat. Dengan demikian akan mendukung upaya pemerintah untuk menyukseskan program pemanfaatan tanaman obat atau obat herbal.

4. Bagi peneliti lain

1. Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.)
2. Mencari khasiat senyawa lainnya yang terdapat dalam kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) sehingga dapat dipakai untuk penelitian selanjutnya.

E. Kerangka Penelitian

1. Kerangka teori



Keterangan:

- ➔ : Menyebabkan
- - ➔ : Berfungsi
- ≡➔

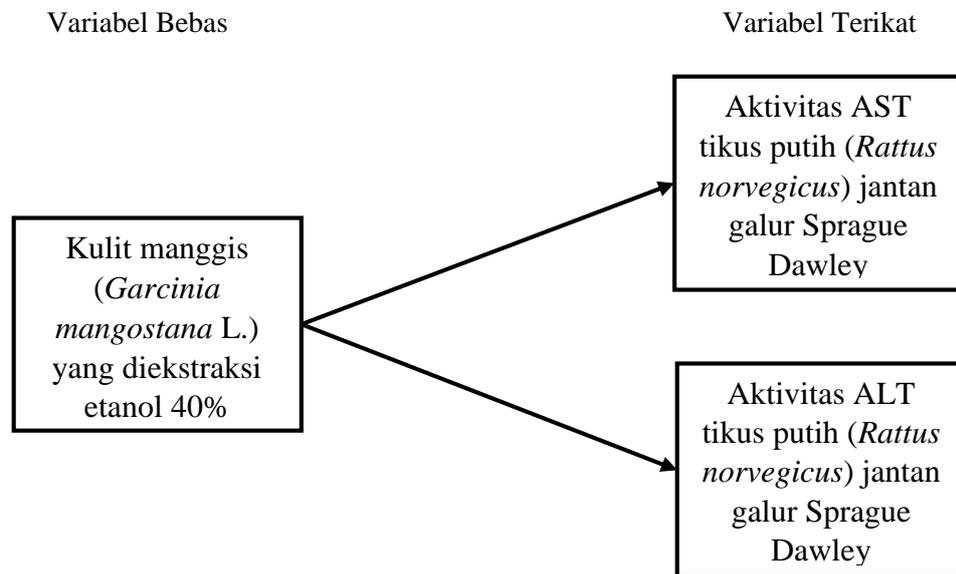
Gambar 4. Kerangka teori

Pemberian isoniazid dapat menyebabkan efek hepatotoksik karena metabolit yang dihasilkan berupa metabolit reaktif Mono-Asetil Hydrazine

(MAH). Dimana metabolit reaktif MAH ini akan memacu asetilasi makromolekul dan berefek hepatotoksik (Saukkonen, 2006). Tikus yang diinduksi isoniazid akan mengalami peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari AST dan ALT yang merupakan penanda dini dari hepatotoksik (Seef & Fontana, 2011).

Ekstrak etanol 40% kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) mengandung α -mangostin, γ -mangostin, dan antosianin yang merupakan antioksidan dan meningkatkan aktivitas enzim GSH, GST, GPx, SOD, dan CAT yang merupakan antioksidan endogen tubuh (Sampath & Vijayaraghavan, 2007; Supiyanti dkk, 2010). Dan juga memiliki potensi antiinflamasi yang menurunkan produksi TNF- α (Chomnawang et al., 2007) sehingga, dapat menghambat progresifitas kerusakan sel hepar. Hal ini menyebabkan penekanan peningkatan aktivitas AST dan ALT.

2. Kerangka konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley dibagi menjadi lima kelompok. Kelompok pertama sebagai kontrol normal diberikan diet standar, kelompok kedua sebagai kontrol positif diinduksi isoniazid, kelompok ketiga sebagai kelompok perlakuan pertama diinduksi isoniazid dan kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% dengan dosis 20 mg, kelompok keempat sebagai kelompok perlakuan kedua diinduksi isoniazid dan kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% dengan dosis 40 mg, dan kelompok kelima sebagai kelompok perlakuan ketiga diinduksi isoniazid dan kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% dengan dosis 80 mg. Pada hari ke lima belas dilakukan pemeriksaan aktivitas AST dan ALT dari setiap kelompok.

F. Hipotesis

Kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diekstraksi etanol 40% memiliki efek protektif terhadap hepar sehingga, dapat mencegah peningkatan aktivitas aspartate amino transaminase/ AST dan alanine amino transferase/ ALT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi isoniazid.