

## I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Tuberkulosis merupakan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Dalam perkembangannya, tuberkulosis telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia ini. Menurut WHO, jumlah terbesar kasus tuberkulosis (TB) terjadi di Asia Tenggara. Indonesia masih menempati urutan ke 3 di dunia untuk jumlah kasus TB setelah India dan China. Setiap tahun terdapat 250.000 kasus baru TB dan sekitar 140.000 kematian akibat TB. Di Indonesia tuberkulosis adalah pembunuh nomor satu di antara penyakit menular dan merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan penyakit pernapasan akut pada seluruh kalangan usia (PDPI, 2006). Untuk pengobatan TB paru biasanya dipakai obat-obat seperti isoniazid (INH), rifampisin, pirazinamid, streptomisin, ethambutol, dan lain-lain. Salah satu efek samping yang dapat ditimbulkan akibat pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) ini adalah gangguan fungsi hati dari yang ringan sampai yang berat berupa nekrosis dan jaringan hati (Arsyad, 1996). Isoniazid merupakan obat yang hampir selalu digunakan dengan kombinasi obat anti tuberkulosis yang lain. Efek samping INH adalah neuropati perifer dan hepatotoksik. Hal ini diketahui dari kenaikan kadar serum transaminase

3-4 kali normal yang dideteksi dari 10-20% pasien yang asimtomatis (Jawetz 2008). Terdapat bukti histologikal berupa kerusakan sel hepar dan nekrosis (Arsyad, 1996). Dalam biotransformasi obat, gugus hidrazid dari INH dikenal untuk membentuk suatu konjugat N-asetil dalam suatu reaksi asetilasi. Konjugat ini merupakan substrat untuk reaksi hidrolisa menjadi asam isonikotinat dan asetilhidrazin yang selanjutnya akan memacu asetilasi makromolekul dan berefek hepatotoksis (Correia,1998).

Hati merupakan pusat metabolisme tubuh dengan kapasitas cadangan yang besar, karena itu kerusakan sel hati secara klinis baru dapat diketahui jika sudah lanjut. Kerusakan pada sel hati yang sedang berlangsung dapat diketahui dengan mengukur parameter fungsi hati berupa zat dalam peredaran darah yang dibentuk akibat sel hati yang rusak. Parameter enzim hepar menjadi petunjuk dini dan lokal penyakit hati (Widmann, 1995). Gangguan hati ditandai dengan peningkatan aktivitas serum transaminase berupa ALT (*Alanine aminotransferase*) dan AST (*Aspartate aminotransferase*), laktat dehidrogenase, serta bilirubin serum (Wilmana, 1995). Peningkatan aktivitas ALT dalam serum menjadi petunjuk yang lebih sensitif kearah kerusakan hati karena sangat sedikit kondisi selain hati yang berpengaruh pada kadar ALT dalam serum (Widmann, 1995).

Mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) merupakan salah satu tumbuhan asli Indonesia yang tumbuh subur di tanah Papua di Jawa Tengah, orang menyebutnya dengan nama makuto dewo, makuto rojo, dan makuto ratu. Orang Banten menyebutnya raja obat. Nama ini diberikan karena pohon ini mampu mengobati aneka penyakit Sampai saat ini banyak penyakit yang

berhasil disembuhkan dengan mahkota dewa. Beberapa penyakit berat seperti kanker, sakit jantung, diabetes, asam urat, tekanan darah tinggi, penyakit ginjal dan penyakit hati (Harmanto, 2004).

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Tri Dewanti W, Siti Narsitoh Wulan dan Indira Nur C membahas tentang aktivitas antioksidan dan antibakteri produk kering, instan dan *effervescent* dari buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), memberikan hasil yang signifikan terhadap kegunaan mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) sebagai antioksidan.

Flavonoid yang terdapat pada buah mahkota dewa dapat digunakan sebagai pelindung mukosa lambung, antioksidan, dan mengobati gangguan fungsi hati (Robinson, 1995).

Untuk membuktikan hal ini, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui efek ekstrak buah mahkota dewa (*Physalis angulata L.*) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid. Parameter yang digunakan sebagai indikator kerusakan sel hepar yang diinduksi oleh obat isoniazid adalah enzim ALT

## **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*) terhadap aktivitas enzim ALT Tikus Putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*phaleria macrocarfa*) dengan peningkatan dosis terhadap aktivitas enzim (ALT) Tikus Putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **Tujuan umum**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*) sebagai antioksidan

### **Tujuan khusus**

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*) terhadap aktivitas enzim ALT Tikus Putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*) dengan peningkatan dosis terhadap aktivitas enzim ALT tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Bagi peneliti

Dapat menambah pengalaman dan pengetahuan tentang manfaat tanaman mahkota dewa untuk mencegah kerusakan pada hepar yang diakibatkan obat isoniazid

2. Bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek ekstrak mahkota dewa terhadap hepar

3. Bagi Peneliti Lain

- a. Dapat dijadikan bahan acuan untuk dilakukannya penelitian yang serupa yang berkaitan dengan efek buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*)
- b. Mencari khasiat senyawa lainnya yang terdapat dalam buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*) sehingga dapat dipakai untuk penelitian selanjutnya.

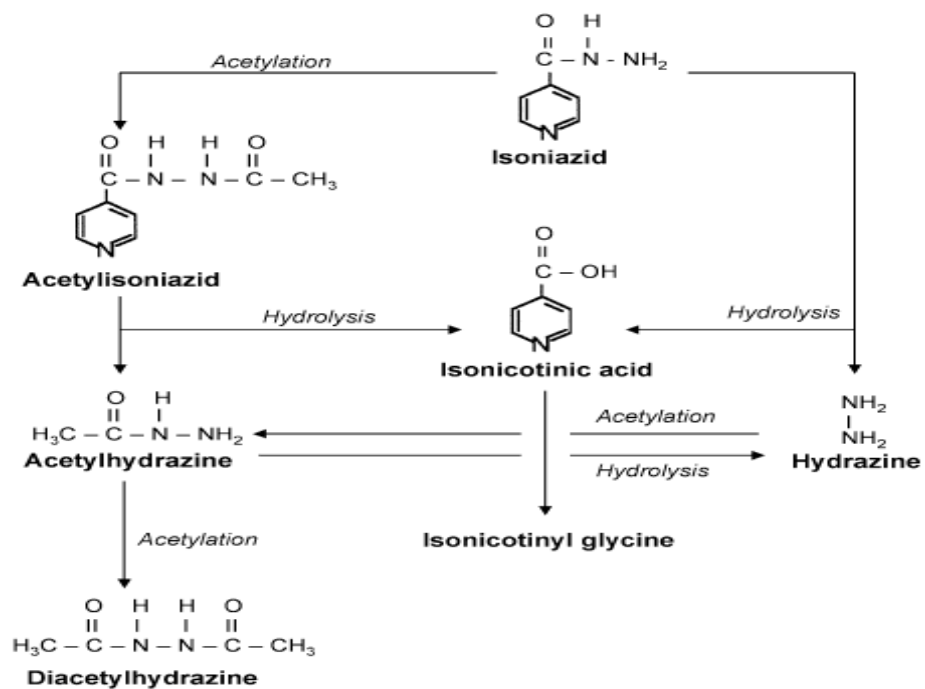
## E. Kerangka Pemikiran

### 1. Kerangka teori

Obat anti TB yang diduga mengakibatkan hepatotoksik adalah INH.

Metabolisme utama INH adalah asetilasi oleh enzim n-asetiltransferase 2

(NAT2) dan CYP 2E1 dan menghasilkan hepatotoksin.

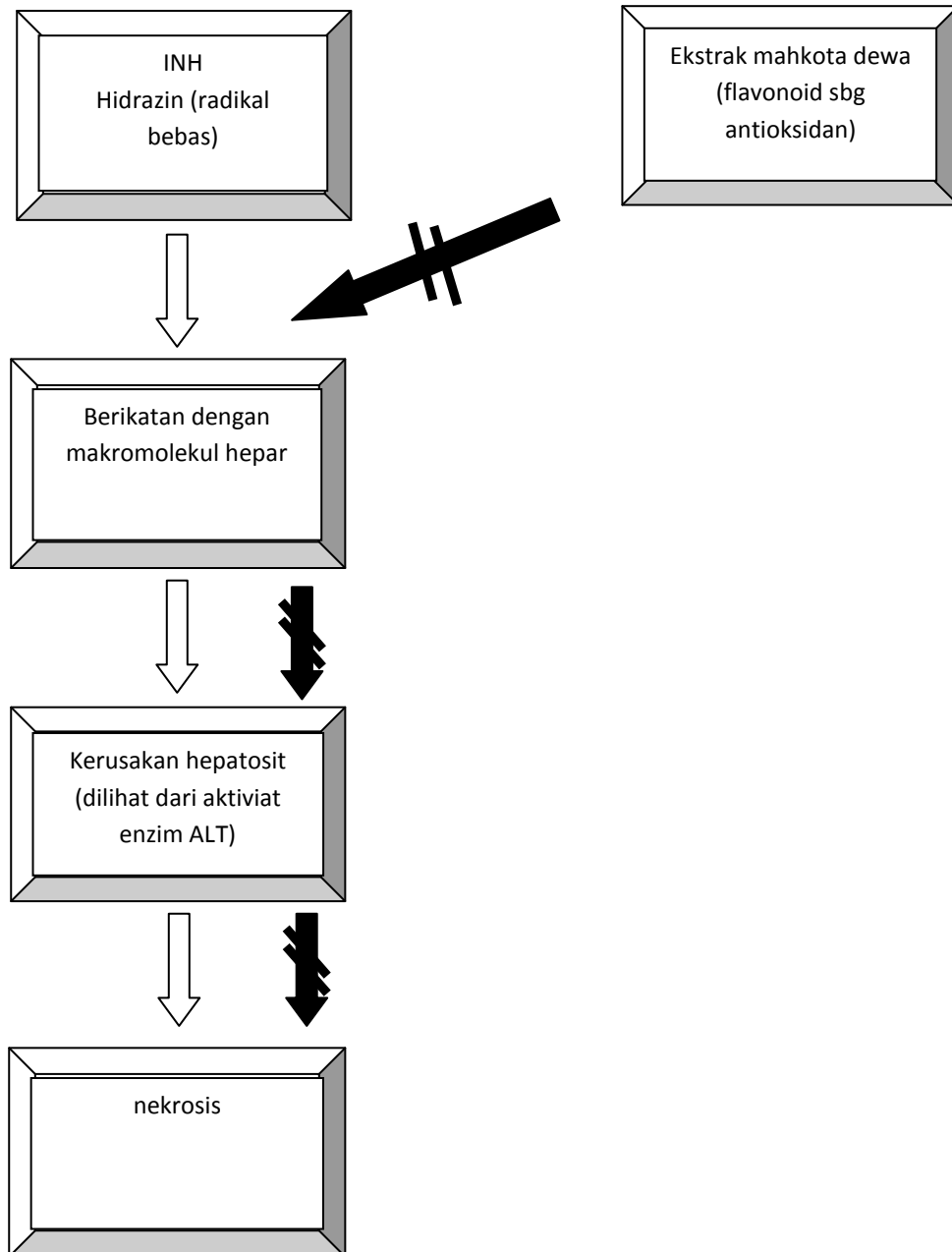


Gambar 1. Metabolisme Isoniazid (Tostmann, 2007)

Hidrazin merupakan penyebab hepatotoksisitas pada penggunaan INH.

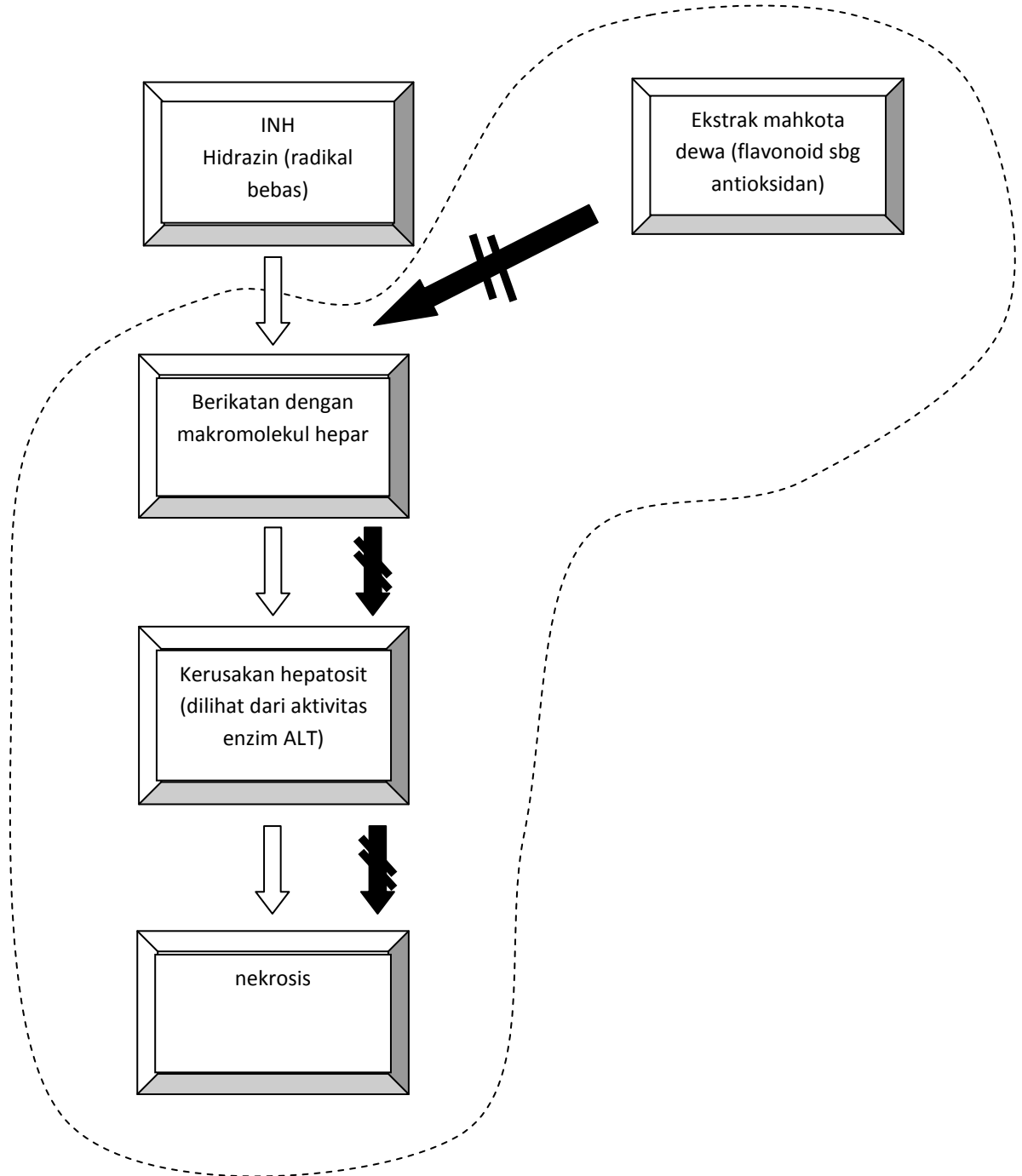
Penelitian pada mikrosom liver tikus menunjukkan bahwa terbentuk radikal NO<sub>2</sub> selama proses metabolisme hidrazin secara oksidasi, yang kemungkinan merupakan penyebab utama hepatotoksisitas. Penelitian menunjukkan bahwa ATDH lebih mudah terjadi dan dapat menjadi parah pada kelompok asetilator lambat. Pada asetilator lambat lebih banyak INH yang tertinggal untuk

dihidrolisis langsung menjadi hidrazin serta terakumulasi sebagai asetil hidrazin yang berubah menjadi hidrazin (Tostmann, A., et.al., 2007).



**Gambar 2. Kerangka Teori**

## 2. Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep



#### **D. Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini adalah :

1. Ada pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*phaleria macrocarfa*) terhadap aktivitas enzim ALT Tikus Putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid
2. Ada pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarfa*) dengan peningkatan dosis terhadap aktivitas enzim ALT Tikus Putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi isoniazid