

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1.Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).<sup>1</sup> Menurut World Health Organization (WHO), TB merupakan salah satu dari 10 penyebab utama kematian secara global.<sup>2</sup> Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden tuberkulosis yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2017 sampai 2019, jumlah kasus TB di seluruh dunia relatif stabil, sekitar 10 juta orang, dengan jumlah kematian mencapai 1,5 juta orang.<sup>3</sup>

India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan merupakan negara dengan kasus TB tertinggi di dunia. Di Indonesia pada tahun 2017 ditemukan jumlah kasus tuberkulosis sebanyak 425.089 kasus, meningkat bila dibandingkan dengan jumlah kasus yang ditemukan pada tahun 2016 sebesar 360.565 kasus. Menurut jenis kelamin, jumlah kasus di seluruh provinsi di Indonesia lebih banyak dijumpai pada laki-laki yaitu 1,4 kali lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Pada masing-masing provinsi di seluruh Indonesia kasus lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>4</sup>

Menurut data Riskesdas tahun 2018, prevalensi TB paru di Indonesia adalah 0,42%. Provinsi Papua merupakan provinsi dengan prevalensi TB paru tertinggi di Indonesia (0,77%) dan yang terendah adalah provinsi Bali (0,31%). Prevalensi TB paru di provinsi Sumatera Utara adalah sebesar 0,30%. Di provinsi di Sumatera Utara pada tahun 2020 terdapat 17.303 kasus TB yang mengalami penurunan yang sangat besar bila dibandingkan pada tahun 2019 dengan jumlah kasus 33.779 dan terdapat 2.430 kasus di Kota Medan.<sup>5</sup>

Pengobatan tuberkulosis ada dua lini yaitu lini pertama dan lini kedua. Pada lini pertama terdapat obat anti tuberkulosis (OAT) yang paling sering digunakan yaitu Isoniazid dan Rifampisin yang bersifat bakterisidal. Obat lini pertama lainnya yang sering digunakan antara lain Pirazinamid, Etambutol, dan Streptomisin. Pirazinamid

dan Isoniazid adalah obat yang paling aktif digunakan sepanjang pengobatan. Pirazinamid memiliki aktivitas sterilisasi pada awal terapi yang mampu membunuh bakteri persisten dan mempersingkat masa terapi dari 9 bulan menjadi 6 bulan. Pengobatan tuberkulosis lini kedua digunakan pada kasus kambuh atau gagal pengobatan, mencakup Rifabutin, Ethionamid, Cycloserine, *Para-Amino Salicylic Acid*, Clofazimine, Aminoglikosida diluar Streptomisin dan golongan Kuinolon.<sup>6</sup>

Pengobatan TB membutuhkan kombinasi obat dalam jangka waktu lama. Pengobatan tuberkulosis dalam jangka panjang menyebabkan timbulnya efek samping. Rifampisin memiliki efek samping *Flu Syndrome* (gejala influenza berat), gangguan gastrointestinal, urin berwarna merah, gangguan fungsi hati, trombositopenia, demam, *skin rash*, sesak nafas dan anemia hemolitik. Isoniazid memiliki efek samping gangguan saraf tepi, psikosis toksik, gangguan fungsi hati dan kejang.<sup>6,7</sup>

Pengobatan TB dengan menggunakan kombinasi OAT Pirazinamid dan isoniazid sudah terbukti berhasil mengobati 85% kasus TB. Beberapa efek samping seperti hepatotoksisitas, reaksi kulit, neurologis, dan gangguan gastrointestinal menyebabkan berkurangnya efektivitas terapi. Hepatotoksisitas adalah efek samping yang paling umum dari semua efek buruk yang menyebabkan penghentian obat pada 11% pasien yang diobati dengan kombinasi isoniazid, rifampisin dan Pirazinamid. Pirazinamid menunjukkan efek samping yang lebih parah dibandingkan isoniazid dan rifampisin. Penggunaan kombinasi Pirazinamid dan isoniazid berpotensi meningkatkan risiko kerusakan hepar. Kerusakan hepar yang disebabkan Isoniazid berupa degenerasi vakuoler dan nekrosis fokal. Maka sangat dianjurkan untuk memantau fungsi hepar secara periodik pada pasien yang mengkonsumsi OAT.<sup>6,7</sup>

Salah satu organ terpenting pada tubuh dan mempunyai banyak fungsi-fungsi yang kompleks yaitu hepar. Banyak proses metabolisme dalam tubuh berlangsung di dalam hepar. Hepar juga berperan dalam detoksifikasi obat-obatan dan menyebabkan lebih mudahnya terjadi kerusakan sel hepar, meskipun hepar mempunyai kemampuan regenerasi sel yang lebih hebat dari organ yang lain.<sup>8</sup>

Pemeriksaan fungsi hati berguna dalam menilai apakah seseorang mengalami gangguan hepar. Tes ini dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan penyakit hepar, mengukur sejauh mana kerusakan hepar, dan mengikuti respon perawatan. Indikator yang sensitif pada kerusakan sel hepar dan paling membantu menemukan penyakit hepatoselular akut seperti hepatitis, yaitu Aspartat Aminotransferase (AST)/SGOT dan Alanin Aminotransferase (ALT)/SGPT. Dalam keadaan normal konsentrasinya dalam serum rendah, tetapi dilepaskan dalam jumlah besar saat ada kerusakan membran sel hepar yang menyebabkan peningkatan permeabilitas.<sup>9</sup>

Di masyarakat mulai banyak dikembangkan pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional. Salah satu tumbuhan yang banyak digunakan sebagai obat tradisional adalah daun sirsak. Tumbuhan sirsak atau dalam bahasa ilmiahnya *Annona muricata* telah lama digunakan sebagai obat tradisional. Daun sirsak biasa digunakan untuk mencegah dan mengobati abses, hipertensi, penyakit hati, sakit kepala, dan diabetes. Manfaat lain dari daun sirsak adalah sebagai antioksidan dan hepatoprotektif. Daun sirsak memiliki kandungan antioksidan golongan polifenol, salah satunya ialah flavonoid yang memiliki kemampuan mengubah atau mereduksi radikal bebas sehingga tidak terjadi kerusakan oksidatif di dalam sel hati. Jenis senyawa kimia yang terkandung dalam daun sirsak antara lain: alkaloid, minyak atsiri, flavonol triglikosida, fenolik, flavonoid, asetogenin dan siklopeptida.<sup>10,11</sup>

Di Indonesia, ada beberapa penelitian tentang pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi dengan Rifampisin dan Isoniazid. Penelitian yang dilakukan oleh Daniel Pranata pada tahun 2019 mendapatkan hasil bahwa pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi rifampisin dan isoniazid menunjukkan efek paling efektif adalah pada pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 108mg/kgBB.<sup>9</sup>

Berdasarkan berbagai uraian di atas, peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah berdasarkan latar belakang di atas adalah “Apakah pemberian ekstrak daun sirsak berpengaruh terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

a. Mengetahui efek protektif dari ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi Isoniazid dan Pirazinamid.

b. Mengetahui apakah—peningkatan dosis ekstrak daun sirsak akan memberikan efek protektif yang semakin baik terhadap sel hepar tikus yang diinduksi Isoniazid dan Pirazinamid.

## **1.4. Manfaat penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Memberi pengetahuan dan pengalaman dalam melaksanakan penelitian khususnya mengenai pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid.

### **1.4.2 Bagi Peneliti Selanjutnya**

Dapat digunakan sebagai bahan perbandingan bagi peneliti yang ingin melanjutkan penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid .

### **1.4.3 Bagi Institusi Pendidikan**

Menambah referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan dan juga dapat digunakan sebagai rujukan bagi penelitian selanjutnya.

#### **1.4.4 Bagi Masyarakat**

Memberi informasi kepada masyarakat tentang pengaruh ekstrak daun sirsak sebagai salah satu bahan yang melindungi hepar.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Penularan TB ini dengan cara dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara. Di dalam udara bebas dapat menetap selama 1-2 jam tergantung ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap, kuman *M. tuberculosis* dapat bertahan sehari-hari sampai berbulan-bulan, sehingga apabila orang sehat terhisap partikel infeksi, maka partikel akan menempel pada saluran nafas atau jaringan paru.<sup>6</sup>

Keluhan yang dirasakan dapat bermacam-macam atau bahkan dapat ditemukan tanpa keluhan sama sekali dalam pemeriksaan. Keluhan secara umumnya biasanya demam, malaise, berat badan turun, batuk atau batuk berdarah, sesak nafas, nyeri dada, sering terserang flu, kongjungtiva mata atau kulit yang pucat karena anemia.<sup>6</sup>

Beberapa pemeriksaan yang dapat menegakkan diagnosis tuberkulosis, yaitu pemeriksaan bakteriologik, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan khusus (*BACTEC*, *Polymerase chain reaction*, pemeriksaan serologi). Pemeriksaan penunjang lainnya adalah analisis cairan pleura, pemeriksaan histopatologi jaringan, Uji Tuberkulin, dan pemeriksaan darah.<sup>6</sup>

#### **2.2. Obat Anti Tuberkulosis**

Pada seseorang yang menderita tuberkulosis Paru akan menjalani beberapa fase pengobatan yang membutuhkan waktu selama 6-8 bulan yaitu fase intensif yang akan membutuhkan waktu selama dua bulan pertama dan fase lanjutan selama empat bulan berikutnya. Terapi yang diberikan pada dua bulan pertama adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. Setelah dua bulan

pertama kemudian diteruskan dengan fase lanjutan selama empat bulan, yaitu isoniazid dan rifampisin. Pada kasus kambuh atau gagal pengobatan terdapat pengobatan pada lini kedua, yaitu rifabutin, ethionamid, cycloserine, *para-Amino Salicylic Acid*, Clofazimine, Aminoglikosida diluar Streptomisin dan golongan Kuinolon.<sup>6</sup>

Isoniazid mempunyai kemampuan bakterisidal yang terkuat dengan menghambat jalur biosintesis dinding sel (*cell-wall biosynthesis pathway*). Rifampisin merupakan obat TB yang ampuh menghambat *polymerase DNA-dependent RNA M. tuberculosis*. Pirazinamid merupakan obat bakterisidal yang ampuh sesudah obat isoniazid dan rifampisin. Etambutol adalah salah satu obat lini pertama yang memiliki efek bakteriostatik dan bila dikombinasikan dengan isoniazid dan rifampisin maka dapat mencegah terjadinya resistensi obat. Streptomisin merupakan obat anti tuberkulosis yang pertama ditemukan dan termasuk antibiotik golongan amino-glikosida yang diberikan secara suntikan intra muskular. Kerja obat tersebut adalah mencegah pertumbuhan mikroorganisme ekstra-selular.<sup>6</sup>

### **2.3. Sirsak (*Annona muricata Linn*)**

Sirsak (*Annona muricata Linn*) merupakan jenis tanaman yang paling mudah tumbuh diantara jenis-jenis tanaman lainnya dan memerlukan iklim tropik yang hangat dan lembap. Tanaman sirsak tumbuh sangat baik pada keadaan iklim bersuhu 22-28°C, dengan kelembapan 60-80 % dan curah hujan berkisar antara 1500-2500 mm pertahun.<sup>12</sup>

Tanaman sirsak berbentuk perdu atau pohon kecil dengan tinggi mencapai 3-10 meter dan berdiameter 10-30 cm. Batang coklat berkayu, bulat, bercabang. Bunga pada tanaman sirsak terletak pada batang atau ranting, daun kelopak kecil, kuning keputi-putihan, benang sari banyak berambut. Buahnya bukanlah buah sejati. Buah sebenarnya adalah berbentuk bulat seperti telur dan sering juga tidak beraturan, bagian kulit buahnya berwarna hijau ditutupi oleh tonjolan-tonjolan seperti duri yang agak lunak dan daging buah memiliki rasa yang manis serta aroma yang khas. Akar berwarna coklat muda, bulat dengan perakaran tunggang.<sup>12</sup> Ada beberapa macam

sirsak yang ada di masyarakat, yaitu: sirsak ratu, sirsak irian, sirsak asam, sirsak bali, sirsak mandalika.<sup>13</sup>

### 2.3.1. Morfologi D

Daun sirsak permukaan atas daun, serta berwarna 16 cm, lebar 3-7 cm, yang berkualitas ada terdapat pada daun y batang daun dan dipe



neruncing, bagian bawah panjang 8- am.<sup>12</sup> Daun ang tinggi, ari pangkal

**Gambar 2.1**  
**Daun Sirsak<sup>14</sup>**

### 2.3.2. Klasifikasi Tumbuhan Sirsak

Klasifikasi dari tumbuhan sirsak adalah sebagai berikut:<sup>15</sup>

Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Spermatophyta*  
Kelas : *Dicotyledona*



Ordo : *Polycarpiceae*  
Famili : *Annonadeae*  
Genus : *Annona*  
Spesies : *Annona muricata* Linn<sup>16</sup>

### 2.3.3. Kandungan Daun Sirsak

Bagian daun dan batang sirsak mengandung unsur senyawa tanin, fitosterol, co-oksalat dan alkaloid murisin. Daun sirsak mengandung saponin, triterponoid, tannin, alkaloid, dan flavonoid. Flavonoid, alkaloid dan saponin merupakan antioksidan. Beberapa kandungan kimia lainnya termasuk *annonaceous acetogenins*.<sup>17</sup> *Acetogenins* merupakan senyawa yang memiliki potensi sitotoksik. Senyawa sitotoksik adalah senyawa yang bersifat toksik yang dapat menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker.<sup>16</sup>

### 2.3.4. Manfaat Daun Sirsak

Tanaman daun sirsak banyak dimanfaatkan sebagai pengobatan. Beberapa manfaat daun sirsak adalah sebagai antikanker, antihiperqlikemik, antiinflamasi, antimikroba dan antioksidan.

Ekstrak daun sirsak berpotensi mempunyai efek kemoterapi pada tumor payudara karena dapat memperlambat pertumbuhan dan proliferasi sel tumornya dengan menghambat protein Ki-67. Ki-67 adalah suatu ekspresi protein yang terdapat pada sel kanker. Ekstrak daun sirsak mampu menurunkan kadar glukosa darah sehingga efektif digunakan sebagai terapi pada hiperqlikemia yang dipengaruhi oleh adanya senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin. Dosis efektif etanol daun sirsak terendah adalah 0,182 g/kgBB, yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Ekstrak daun sirsak memiliki efek aditif bila dikombinasikan dengan natrium diklofenak yang digunakan sebagai anti inflamasi. Hal ini memungkinkan pengurangan dosis natrium diklofenak dengan menggunakan ekstrak daun sirsak.

Ekstrak metanol daun sirsak *Annona muricata* Lin. berpotensi menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* dan *Bacillus subtilis*. Senyawa tanin terbukti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E.*

coli dalam suatu fraksi aktif daun sirsak yang diolah dengan obat sintetis Ciprofloxacin. Bakteri *Streptococcus mutans* dapat dieliminasi dengan ekstrak metanol daun sirsak pada semua konsentrasi percobaan. Efektivitas ekstrak daun sirsak juga memiliki kesamaan dengan natrium hipoklorit dalam mencegah pertumbuhan bakteri *Enterococcus faecalis*.

Ekstrak etanol daun sirsak memiliki aktifitas terhadap *Candida albicans* dengan potensi variabel berdasarkan sensitivitas. Penelitian yang dilakukan oleh Wahyuningsih dan Wiryosoendjoyo (2019) mendapatkan bahwa infusa ekstrak daun sirsak dapat memperlambat dan menghilangkan pertumbuhan *Candida albicans*. Ekstrak daun sirsak juga dapat mendeteksi daya hambat pertumbuhan jamur aktivitas terhadap jamur *Pityrosporum ovale* pada konsentrasi 70%, 80%, 90%, dan 100%. Ekstrak daun sirsak juga mengidentifikasi daya hambat, meskipun hal itu lebih menonjol di *Malassezia furfur* jamur.

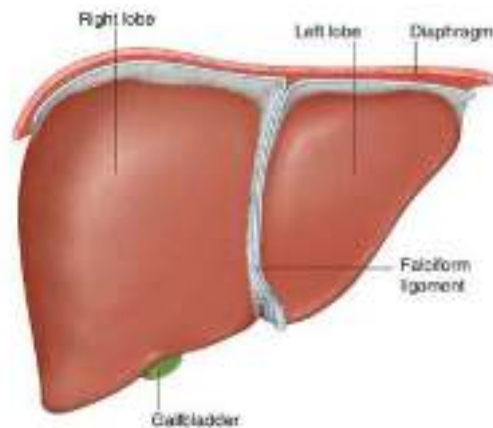
Aktivitas antioksidan tinggi pada ekstrak daun sirsak. Hasil ekstraksi anti oksidan etanol 96 persen dengan metode DPPH cukup baik. Selain itu, ekstrak etanol daun sirsak menunjukkan tingkat aktivitas radial DPPH yang lebih tinggi dari pada ekstrak kenikir dan mutiara, dengan  $IC_{50}$  sekitar 37,91 g/mL. Etanol daun sirsak memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai  $IC_{50}$  sekitar 141.127 g/mL jika diuji dengan metode yang sama yaitu DPPH. Aktivitas antioksidan juga meningkat secara signifikan dalam uji metanol daun sirsak sebagai respons terhadap kerusakan DNA yang diinduksi  $H_2O_2$ .<sup>18</sup>

## **2.4. Hepar**

### **2.4.1. Anatomi Hepar**

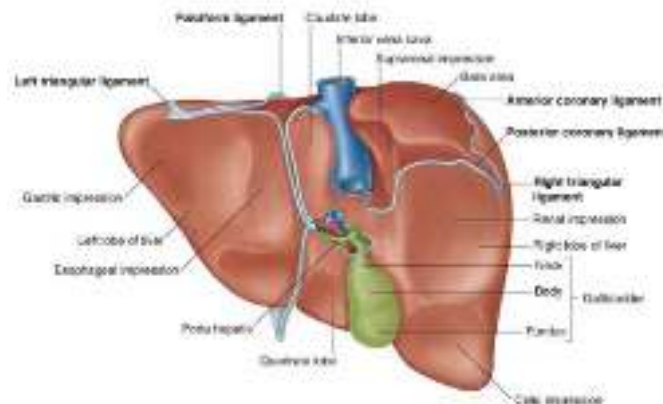
Hepar merupakan organ terbesar tubuh yang kedua setelah kulit. Berat hepar rata-rata pada orang dewasa yaitu sekitar 1,4 kg. Hepar berada di daerah epigastrium rongga abdomen pelvis dan lebih rendah dari diafragma. Sebagian besar hepar menempati hipokondrium kanan. Peritonium viseral menutupi hamper seluruh bagian hepar.<sup>19</sup>

Hepar terbagi menjadi dua lobus utama yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan merupakan lobus terbesar sedangkan lobus kiri memiliki ukuran yang lebih kecil.<sup>20</sup>



**Gambar. 2. 2 Lobus kanan dan kiri (anterior) hepar.<sup>20</sup>**

Lobus kanan tersebut terdiri atas lobus kuadratus dan kaudatus. Lobus kuadratus terletak di bagian permukaan anterior yang dibatasi oleh fisura dari ligamentum teres di sebelah kiri dan fossa dari kantong empedu di sebelah kanan. Lobus kaudatus terletak di bagian permukaan posterior dibatasi oleh fissura dari ligamentum venosum dan vena cava inferior di sebelah kanan.<sup>20</sup>



**Gambar. 2. 3 Bagian hepar dan ligamen (posterior).<sup>20</sup>**

Peredaran darah pada hepar berasal dari dua sumber. Arteri hepatic menerima darah teroksigenasi. Vena portal hepatic menerima darah terdeoksidasi yang

mengandung nutrisi, obat-obatan dan kemungkinan mikroorganisme serta toksin yang baru saja diserap dari saluran pencernaan. Cabang-cabang arteri hepatica dan vena porta darah sinusoidal hepatic merupakan tempat pengambilan oksigen, sebagian besar nutrisi dan zat toksik tertentu oleh hepatosit. Produk yang dihasilkan oleh hepatosit dan nutrisi yang dibutuhkan oleh sel lain disekresikan ke dalam darah kemudian ke vena sentral, dan akhirnya ke vena hepatica. Hepar sering menjadi lokasi kanker metastatic karena darah dari saluran pencernaan mengalir melalui hepar sebagai bagian dari sirkulasi portal hepatic.<sup>19</sup>

#### **2.4.2. Fisiologi Hepar**

Hepar merupakan organ vital dengan laju metabolisme yang tinggi, saling memberikan substrat dan energi dari satu sistem metabolisme ke metabolisme yang lain, mengolah serta menyintesis berbagai zat untuk diangkut ke daerah tubuh lain, serta menyelenggarakan fungsi metabolisme terbesar pada tubuh.<sup>21</sup>

Vena porta hepatica mengalirkan darah keluar dari sistem venous usus dengan membawa nutrien yang diserap di dalam saluran cerna ke hati. Hati melaksanakan berbagai fungsi metabolik.<sup>22</sup> Terdapat 3 fungsi dasar hepar yaitu pertama adalah memproduksi serta mensekresikan empedu ke dalam saluran pencernaan, kedua yaitu memiliki peran dalam hal metabolisme yang berkaitan dengan karbohidrat, lipid, dan protein, dan ketiga berperan untuk menyaring darah, menyingkirkan bakteri serta benda asing yang masuk ke dalam peredaran darah.<sup>23</sup>

Hepatosit menghasilkan 800-1000 mililiter (kurang lebih 1 qt) empedu, cairan berwarna kuning, agak coklat, ataupun hijau zaitun setiap harinya. Memiliki pH 7,6–8,6 dan kebanyakan terdiri atas air, garam empedu, kolesterol, lipid yg disebut dengan lesitin, pigmen empedu, serta beberapa ion lainnya. Bilirubin merupakan pigmen utama dari empedu. Bilirubin berasal dari heme pada sel darah merah. Bilirubin ini akan disekresikan ke dalam empedu dan akan berlanjut ke usus dimana pada akhirnya akan dipecah. Bilirubin ini pula yang memberikan warna pada feses.<sup>24</sup>

Beberapa fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa,

melakukan proses glukoneogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat. Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein serta membentuk lemak dari protein dan karbohidrat. Deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino merupakan fungsi hati dalam metabolisme protein. Hati juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan vitamin dan besi dalam bentuk ferritin, membentuk zat-zat yang digunakan untuk koagulasi darah dalam jumlah banyak dan mengeluarkan atau mengekskresikan obat-obatan, hormon dan zat lain.<sup>25</sup>

## **2.5. SGPT dan SGOT**

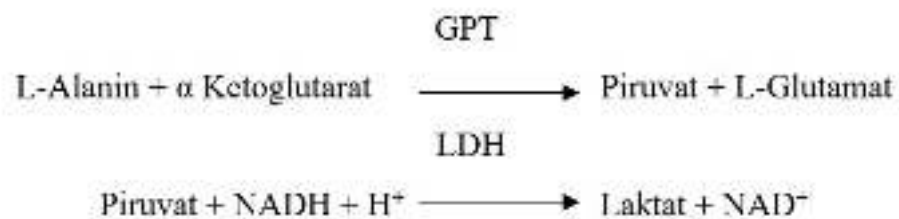
### **2.5.1. SGPT**

SGPT (serum glutamat piruvat transaminase) adalah enzim yang mengkatalisis pemindahan satu gugus amino antara alanin dan asam alfa-keto glutamat yang berfungsi dalam pembentukan asam-asam amino yang berfungsi dalam menyusun protein di hati. Pemeriksaan SGPT adalah indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hati dibanding SGOT, dikarenakan sumber utama enzim SGPT adalah di hati walaupun dapat juga dijumpai dalam jumlah sedikit di otot jantung, ginjal, serta otot rangka, berlawanan dengan enzim SGOT yang banyak terdapat pada jaringan, terutama di jantung, otot rangka, ginjal dan otak. Enzim GPT sebagian besar terikat dalam sitoplasma.<sup>21</sup>

SGPT merupakan enzim yang utama ditemukan pada sel hati serta efektif dalam mendiagnosis destruksi hepatoselular. Jika terjadi kerusakan hati, enzim GPT akan keluar dari sel hati menuju sirkulasi darah. Kadar normal SGPT darah 5-35 U/L. Kadar GPT serum dapat lebih tinggi dari sekelompok transferase (transaminase) lainnya, pada kasus hepatitis akut serta kerusakan hati akibat penggunaan obat dan zat kimia. SGPT digunakan untuk membedakan antara penyakit hati yang disebabkan kerusakan hati atau karena ikterik hemolitik.<sup>21</sup>

SGPT dikenal juga dengan sebutan ALT (*Alanin Aminotransferase*). Alanin mengkatalisis reaksi pemindahan gugus NH<sub>2</sub> dari asam amino alanin ke asam alfa-ketoglutarat. Hasilnya terbentuklah asam keto yang lain, yang berasal dari alanin yaitu asam piruvat dan asam amino yang berasal dari asam alfa-ketoglutarat yaitu asam glutamat.<sup>26</sup>

Prinsip kerja enzim SGPT adalah sebagai berikut:



GPT mengkatalisis pemindahan gugus amino dari alanin kepada ketoglutarat untuk membentuk piruvat dan glutamat. Kemudian dengan adanya NADH dan laktat dehidrogenase maka piruvat akan direduksi menjadi laktat dan NAD. Reaksi diamati dengan mengikuti penurunan absorbansi atau penurunan konsentrasi NADH pada panjang gelombang 340 nm. Penurunan absorbansi ini proporsional dengan aktivitas katalitik GPT. Kenaikan nilai SGPT dalam darah berhubungan dengan kerusakan sel hati. Nilai normal SGPT pada pria yaitu < 42 U/L, sedangkan pada wanita adalah < 32 U/L.<sup>21</sup>

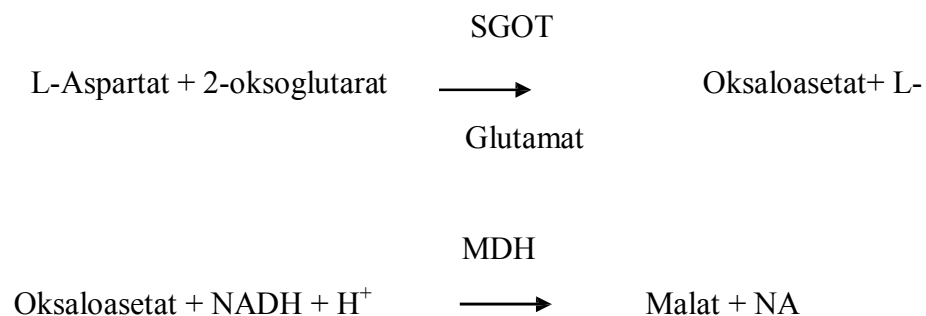
Pada penyakit hepatitis viral akut, nekrosis hati (toksisitas obat atau kimia), enzim SGOT/SGPT meningkat sampai lebih dari 20 kali nilai normal. Pada keadaan infeksi mononuklear, hepatitis kronis aktif, sumbatan empedu ekstra hepatic, sindrom Reye, dan infark miokard, nilai SGOT dan SGPT meningkat 3 sampai 10 kali normal, dengan nilai SGOT lebih besar daripada SGPT. Peningkatan nilai SGPT yang tidak begitu tinggi, maksimal sampai 3 kali nilai normal, dijumpai pada penyakit pankreatitis, perlemakan hati, sirosis Laennec, sirosis biliaris.<sup>21</sup>

### 2.5.2. SGOT

SGOT merupakan enzim katalitik yang terutama ditemukan pada jantung, hati, pankreas dan jaringan otot. Presentasi terbesar aktivitas SGOT ditemukan pada jantung dan hati. SGOT dapat dikenal juga dengan sebutan AST (Aspartat Aminotransferase). Enzim ini ditemukan dalam dua bentuk isoenzim yaitu c-AST yang terdapat di sitoplasma dan m-AST yang terdapat pada mitokondria. SGOT sebagian besar terikat dalam organel, dan sisanya yang hanya sebagian kecil dalam sitoplasma.<sup>21,26</sup>

Kadar normal dalam darah 10-40 IU/L. SGOT meningkat bila terjadi kerusakan pada sel dan jaringan sehingga enzim akan keluar ke aliran darah. Kadar peningkatan aktivitas SGOT bergantung pada tingkat kerusakan yang terjadi. Aktivitas SGOT meningkat 8 jam setelah terjadi kerusakan dan mencapai puncak 24-36 jam, kemudian akan kembali normal antara 3-7 hari. Jika kerusakan bersifat kronis aktivitasnya akan meningkat secara persisten.<sup>21,26</sup>

Prinsip kerja enzim SGOT adalah sebagai berikut:



SGOT mengkatalisis perpindahan gugus amino dari aspartat kepada 2-oksoglutarat untuk membentuk oksaloasetat dan glutamat. Dengan adanya NADH dan malat dehidrogenase maka oksaloasetat direduksi menjadi malat dan NAD. Reaksi diamati dengan mengikuti penurunan absorbansi atau penurunan konsentrasi NADH pada panjang gelombang 340 nm. Penurunan absorbansi ini proporsional

dengan aktivitas katalitik SGOT. Nilai normal SGOT pada pria yaitu  $< 37 \mu/L$ , sedangkan pada wanita sebesar  $< 31 \mu/L$ .<sup>21</sup>

Sama halnya dengan SGPT, SGOT mengkatalisis reaksi pemindahan gugus  $NH_2$  ke asam oksoglutarat sehingga terbentuk asam glutamat. Sumber gugus amino bagi reaksi transaminase yang dikatalisis SGOT ialah suatu asam amino lain yaitu asam aspartat. Akibatnya, sesudah reaksi transaminase asam amino ini berubah menjadi suatu asam alfa-keto yang lain yaitu asam oksaloasetat. Pada kerusakan hati yang disebabkan oleh keracunan atau infeksi, kenaikan aktivitas SGOT dapat mencapai 20-100 kali harga batas normal tertinggi.<sup>21</sup>

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati. SGPT adalah enzim mikrosomal, sedangkan SGOT adalah enzim sitosolik. Kenaikan enzim-enzim tersebut meliputi kerusakan sel-sel hati oleh karena virus, obat-obatan atau toksin yang menyebabkan hepatitis, karsinoma metastatik, kegagalan jantung dan penyakit hati granulomatus dan yang disebabkan oleh alkohol. Kenaikan kembali atau bertahannya nilai transaminase yang tinggi biasanya menunjukkan berkembangnya kelainan dan nekrosis hati. Maka perlu pemeriksaan secara serial untuk mengevaluasi perjalanan penyakit hati. Kadar transaminase dalam serum diukur dengan metode kolorimetrik atau lebih teliti dengan metode spektrofotometrik.<sup>21</sup>

Kadar SGPT dan SGOT meningkat pada beberapa keadaan pada hampir semua penyakit hati. Kadar yang tertinggi ditemukan dalam hubungannya dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas, seperti hepatitis virus yang berat, cedera hati akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan. Peningkatan yang lebih rendah ditemukan pada hepatitis virus akut ringan demikian pula pada penyakit hati kronik difus maupun lokal.<sup>21</sup>

### **2.5.3. Penyebab SGOT Meningkat**

Peningkatan kadar SGOT disebabkan oleh peningkatan metabolisme akibat konsumsi obat-obatan yang bersifat hepatotoksik dan meningkatkan beban kerja hepar, mengalami infeksi hepatitis, konsumsi alkohol, adanya batu di saluran



empedu, dan lainnya. Hal ini perlu dikonfirmasi melalui pemeriksaan secara langsung, karena kondisi ini bisa saja disebabkan oleh metabolisme tubuh yang tinggi akibat dari beban fisik yang berat. Peningkatan kadar SGOT sampai 8-10 kali lipat nilai normal merupakan keadaan yang perlu diwaspadai dan perlu segera dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Gagal hati, infeksi virus, perlemakan hati dan konsumsi alkohol yang berlebihan merupakan beberapa kondisi yang dapat menyebabkan terjadinya peninggian SGOT sampai 8-10 kali lipat.<sup>27</sup>

#### 2.5.4 Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan mamalia yang sering digunakan dalam berbagai penelitian ilmiah karena memiliki daya adaptasi yang sangat baik. Tikus ini sering digunakan karena memiliki keunggulan yakni tubuhnya yang kecil, lebih mudah ditangani, lebih murah, mampu beradaptasi dengan perilaku manusia. Hidup tikus dapat mencapai usia 3,5 tahun dengan tingkat pertumbuhan harian 5 g dan berat badan tikus dewasa dapat mencapai 450 g.<sup>28</sup>

Tikus merupakan salah satu hewan percobaan yang paling sering digunakan dalam penelitian ilmiah karena kemiripan proses biologisnya dengan manusia. Beberapa kesamaan tikus dengan manusia adalah sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), dan kecemasannya. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen di mana 98% gen manusia memiliki gen sebanding dengan gen tikus.<sup>28</sup>

Taksonomi *Rattus norvegicus* adalah sebagai berikut :<sup>28</sup>

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| Kingdom | : <i>animalia</i>          |
| Filum   | : <i>chordate</i>          |
| Kelas   | : <i>mamalia</i>           |
| Ordo    | : <i>rodentia</i>          |
| Famili  | : <i>murinane</i>          |
| Genus   | : <i>rattus</i>            |
| Spesies | : <i>Rattus norvegicus</i> |



**Gambar. 2. 4 Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*).<sup>28</sup>**

Tikus memiliki nilai-nilai fisiologi normal yang dapat dijadikan patokan dalam menentukan kriteria inklusi penelitian dan pemberian intervensi perlakuan penelitian.<sup>28</sup>

1. Suhu tubuh 99,9°F (37,3°C)
2. Denyut jantung 300–500 bpm
3. Respirasi 70–150 kali per menit
4. Berat lahir 5–6 gram
5. Berat dewasa 267–500 gram (jantan) dan 225–325 gram (betina)
6. Masa hidup 2–3 tahun (tikus betina dapat hidup lebih lama)
7. Maturitas seksual 37–75 hari
8. Target suhu lingkungan 50–68°F (18–26°C)
9. Target kelembapan lingkungan 40–70%
10. Gestasi 20–22 hari
11. Penyapihan 21 hari
12. Minum 22–33 ml/hari

## **2.6. Isoniazid Dan Pirazinamid**

### **2.6.1. Isoniazid**

Isoniazid adalah obat antibiotik untuk mengatasi tuberkulosis (TB). Dalam pengobatan TB, isoniazid bisa dikombinasikan dengan antibiotik lain, ethambutol, pyrazinamide, atau rifampicin. Isoniazid atau Isonikotinil hidrazid atau biasa disingkat INH secara in vitro bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid dengan kadar

hambat minimum sekitar 0,025-0,05 µg/mL. Efek bakterisidalnya hanya tampak pada kuman yang sedang tumbuh secara aktif.<sup>29,30</sup>

Mekanisme kerja isoniazid yaitu dengan menghambat sintesis daripada asam mikolat yang merupakan suatu komponen yang penting dari dinding sel Mikobakterium.<sup>31</sup> Isoniazid ini merupakan prodrug yang diaktivasi oleh enzim katalase-peroksidase:L (KatG).<sup>32</sup> Isoniazid menghambat hampir semua basil tuberkel, dan bersifat bakterisidal terutama untuk basil tuberkel yang tumbuh aktif. Isoniazid dapat bekerja baik intra maupun ekstraseluler.<sup>29</sup>

Aktivitas *isonicotinic acyl-NADH adduct* yang merupakan spesies aktif isoniazid, akan terikat pada InhA sehingga menghambat sintesis asam mikolat. InhA merupakan *enoyl-acyl carrier* protein reduktase yang penting dalam sintesis asam mikolat pada *M.tuberculosis*. Sintesis ini penting agar dinding sel tetap utuh, namun karena adanya kekurangan biosintesis asam mikolat akan mengakibatkan hilangnya keutuhan dari dinding sel sehingga sel bakteri menjadi mati.<sup>33</sup>

Isoniazid mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncaknya 1-2 jam setelah pemberian oral. Di hati, isoniazid mengalami asetilasi dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik. Sekitar 75-95% INH diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam, terutama dalam bentuk asetil isoniazid yang merupakan metabolit proses asetilasi dan asam isonikotinat yang merupakan metabolit proses hidrolisis.<sup>30</sup>

Waktu paruh INH mungkin bisa diperpanjang pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau gangguan ginjal parah pada asetilator cepat 30-100 menit sedangkan pada asetilator lambat 2-5 jam. Efek samping INH dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas, neuritis perifer, dan mencetuskan kejang. Selain itu INH dapat menimbulkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobular. Mekanisme toksisitas INH tidak diketahui, walaupun diketahui bahwa asetilhidrazin suatu metabolit INH yang dapat menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan/kelainan yang paling banyak ditemui adalah meningkatnya aktivitas enzim transaminase. Peningkatan aktivitas enzim transaminase di hati sampai 4 kali

normal yang dapat terjadi pada 10-20% pasien, tetapi umumnya asimtomatik. Dalam keadaan tersebut tidak perlu penghentian obat, tetapi bila aktivitas enzim transaminase melebihi 5 kali normal, maka pemberian INH dihentikan. Hepatitis karena pemberian isoniazid terjadi sekitar minggu ke 4-8 setelah pengobatan dimulai. INH terdapat dalam bentuk tablet 50, 100, 300, dan 400 mg serta sirup 10 mg/mL. INH biasanya diberikan dalam dosis tunggal per hari. Dosis biasa 5 mg/kgBB, maksimum 300 mg/hari. Untuk TB berat dapat diberikan 10 mg/kgBB, maksimum 600 mg/hari. Anak < 4 tahun dosisnya 10 mg/kgBB/hari. INH juga dapat diberikan secara intermitten 2 kali seminggu dengan dosis 15 mg/kgBB/hari.<sup>30</sup>

### 2.6.2. Pirazinamid

Pirazinamid merupakan analog nikotinamid yang telah dibuat sintetikanya, bersifat tidak larut dalam air dan di dalam tubuh akan dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi *pyrazinoic acid* yang aktif sebagai tuberkulostatik. Pirazinamid merupakan obat yang termasuk bakterisidal, tersedia dalam sediaan tablet 250mg dan 500mg, dosis sehari ialah 20-35 mg/kgBB (maksimum 3g) diberikan sekali atau beberapa kali. Konsumsi Pirazinamid 3g per hari akan menimbulkan gejala penyakit hati 15%, dengan ikterus pada 2-3% pasien dan kematian akibat nekrosis hati pada beberapa kasus.<sup>30,29</sup>

Pemberian pirazinamid juga memiliki efek hipersensitifitas dan gangguan gastrointestinal. Pirazinamid adalah obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan TB-MDR, Obat ini hanya aktif untuk *M. tuberculosis* pada keadaan yang asam (pH 5.5).<sup>30</sup>

Mekanisme kerja pirazinamid belum sepenuhnya dipahami. Diperkirakan bahwa Pirazinamid masuk ke dalam bakteri secara pasif, kemudian dari bentuk pasifnya dirubah menjadi bentuk aktifnya oleh pirazinamidase menjadi *pyrazinoic acid*, yang kemudian mencapai konsentrasi yang tinggi di sitoplasma bakteri akibat dari sistem efluks yang tidak efisien. Terjadilah penumpukan jumlah *pyrazinoic acid* yang menyebabkan turunnya pH intrasel sehingga enzim Fatty acid synthase I

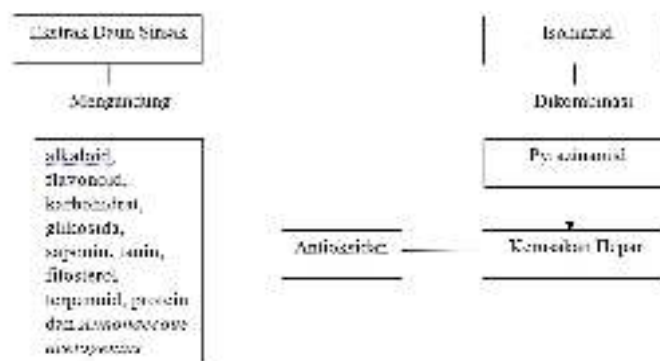
menjadi nonaktif (enzim ini berfungsi dalam mekanisme utama dalam mensintesis asam lemak) dan berangsur-angsur mengganggu biosintesis mycolic acid.<sup>30</sup>

Resistensi terhadap pirazinamid adalah hasil dari adanya mutasi gen *pncA*, yang mengkode enzim nikotinamidase atau pirazinamidase dan mencegah perubahannya menuju bentuk aktifnya. Pirazinamid dimetabolisme di hati, dan 70% obat diekskresikan dalam urin 3% dalam bentuk tidak dimetabolisme, terutama melalui filtrasi glomerulus.<sup>30,29</sup> Waktu paruh pirazinamida adalah 9-10 jam tapi bisa selama 26 jam pada pasien dengan gagal ginjal jika dosisnya tidak disesuaikan. Pirazinamid melintasi sawar darah otak, konsentrasi obat dalam CSF mirip dengan plasma, dan merupakan obat yang termasuk hepatotoksik.<sup>30</sup>

Efek samping lain pirazinamid pada manusia dapat berupa, arthralgia, dysuria, anorexia, mual, muntah, anemia sideroblastic, malaise, demam, dan liver injury. Penggunaan pirazinamid harus dihentikan jika didapatkan gejala yang mendukung adanya kerusakan hati dan atau hiperurcemia yang disertai dengan gout arthritis (*Global Alliance for TB Drug Development*).<sup>30</sup>

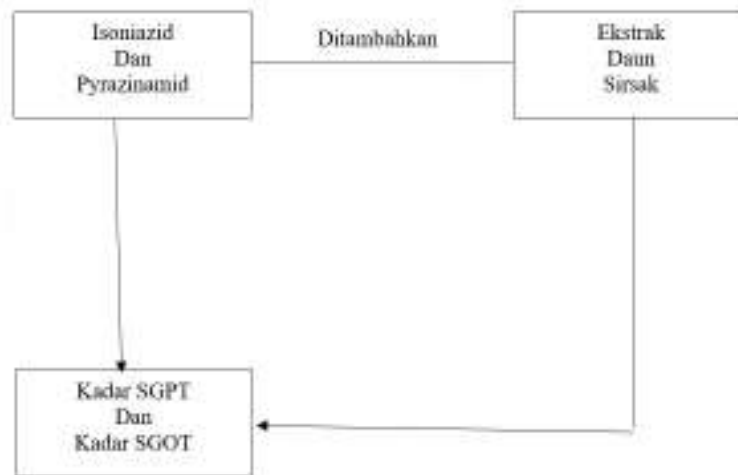
## 2.7. Kerangka Teori

Dalam penelitian ini terdapat satu variabel terikat (variabel dependen) yaitu ekstrak daun sirsak dan dua variabel bebas (variabel independen yaitu kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang telah di induksi isoniazid dan pirazinamid. Berdasarkan kerangka berpikir, skema/model dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



## 2.8. Kerangka Konsep

Ada pun yang menjadi kerang konsep dalam penelitian saya yaitu:



## 2.9 Hipotesa

Pemberian ekstrak daun sirsak (*Annona muricata Linn*) berpengaruh terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus putih (*Rattus Norvegicus*) jantan galur wistar yang diinduksi obat anti tuberkulosis Isoniazid dan Pirazin.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan *post-test only control grup design*, yaitu jenis penelitian yang hanya melakukan pengamatan terhadap kelompok setelah diberi suatu tindakan.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1. Tempat Penelitian**

Pembuatan ekstrak daun sirsak dan pemeliharaan tikus akan dilakukan di FMIPA USU (Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara). Pemeriksaan SGOT dan SGPT akan dilakukan Laboratorium Kesehatan Daerah.

##### **3.2.2. Waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Oktober dan November 2022.

#### **3.3. Populasi Penelitian**

##### **3.3.1. Populasi Target**

Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* strain Wistar)

#### **3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel**

##### **3.4.1. Sampel**

Seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dijadikan sampel dalam penelitian ini. Subjek yang menjadi sampel pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus* strain Wistar) jantan yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel dibagi dalam 4 kelompok dengan proporsi jumlah yang sama.

### 3.4.2. Estimasi Sampel

Penentuan besar sampel dilakukan dengan menggunakan rumus Frederer:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan:

t = kelompok perlakuan

n = jumlah sampel untuk 1 kelompok perlakuan

$$(4 - 1) (t - 1) \geq 15$$

$$3 (t - 1) \geq 15$$

$$3t - 3 \geq 15$$

$$3t \geq 18$$

$$t \geq 6$$

$$\begin{aligned} \text{Besar sampel} &= n \times t \\ &= 4 \times 6 \\ &= 24 \text{ ekor tikus} \end{aligned}$$

Maka untuk 4 kelompok setiap kelompok menggunakan 6 ekor tikus.

### 3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Sebelum dilakukan sampling, peneliti melakukan beberapa batasan atau kriteria inklusi dan eksklusi bagi subyek penelitian, sebagai berikut:

#### 3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus* strain wistar)
2. Berat badan tikus 150-200 gram
3. Usia tikus 2-3 bulan

#### 3.5.2. Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang sudah pernah dipakai dalam penelitian



2. Tikus sakit selama proses penelitian
3. Tikus mati selama proses penelitian

### **3.6. Instrumen Penelitian**

#### **3.6.1. Alat**

1. Alat untuk membuat ekstrak daun sirsak
  - a. Corong gelas/bucher
  - b. Tabung Erlenmeyer
  - c. Oven
  - d. Timbangan
  - e. Kertas saring
  - f. Batang pengaduk
  - g. Wadah
  - h. Kandang hewan percobaan sebanyak 4 buah
  - i. Seperangkat Alat Bedah untuk hewan percobaan
  - j. Spuit 1 cc dan 5 cc dan sonde oral
  - k. Sarung tangan
  - l. Tube organ
  - m. Tabung reaksi 25 ml
2. Alat untuk melihat kadar SGPT dan SGOT
  - a. Spuit
  - b. *Spektrofotometer*

#### **3.6.2. Bahan**

- a. Ekstrak Daun Sirsak
- b. Isoniazid dan pyrazinamid
- c. Etanol 96%
- d. Aquadest sebagai pelarut dan sebagai minum standar tikus
- e. Pakan hewan uji standar dan air PAM
- f. Tikus putih jantan (*Rattus norvegicus strain wistar*)

### 3.7. Prosedur Kerja

1. Peneliti meminta izin dengan mengurus *ethical clearance*. Peneliti meminta izin permohonan pelaksanaan penelitian yang akan diajukan pada institusi pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
2. Mengajukan surat izin penelitian pada laboratorium tempat penelitian.
3. Adaptasi hewan dilakukan selama 1 minggu di *animal house*, dimana hewan uji dikelompokkan dalam 4 kelompok dan masing-masing 1 kelompok yang berisi 6 ekor tikus dalam satu kandang.
4. Pembuatan hewan model kerusakan hepar tikus dilakukan dengan induksi isoniazid dan pirazinamid secara oral dengan dosis isoniazid 189 mg/hari dan dosis pirazinamid 252 mg/hari pemberian dilakukan selama 14 hari. Terminasi dilakukan pada hari ke-15, selanjutnya dilakukan pembedahan untuk melihat kondisi kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi isoniazid dan pirazinamid.
5. Pembuatan ekstrak daun sirsak dimulai dengan pemilihan daun sirsak yang tidak terlalu tua dan tidak pula terlalu muda. Helaian daun sirsak dibersihkan dari kotoran. Bagian tulang daunnya dibuang, dicuci dengan air bersih, dan ditiriskan untuk mengurangi kandungannya lalu ditimbang. Setelah itu dikeringkan di lemari pengering pada suhu  $\pm 40^{\circ}\text{C}$  hingga daun sirsak tersebut menjadi rapuh. Sampel yang telah kering dijadikan serbuk dengan dihancurkan menggunakan blender lalu disimpan dalam wadah kering dan ditutup rapat. Serbuk yang telah kering dimaserasi kemudian dimasukkan ke dalam wadah, lalu ditambahkan pelarut etanol 70% sampai serbuknya terendam. Diamkan dan sambil sekali-kali diaduk selama 5 hari. Selanjutnya rendaman serbuk tersebut dipisahkan maseratnya, lalu dengan cara yang sama ampas dimaserasi kembali dengan pelarut etanol 70% selama 2 hari, dan setelah itu maserat dipisahkan kembali. Hasil dari maserat yang diperoleh digabungkan, kemudian diuapkan

dengan alat *rotary evaporator* dengan suhu  $\pm 40^{\circ}\text{C}$ , maka diperoleh ekstrak kental.

6. Perhitungan dosis ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini yaitu berdasarkan penelitian sebelumnya dimana pemberian ekstrak daun sirsak dengan dosis 1200mg/kgBB untuk memperlihatkan efek hepatoprotektif.

Konversi dosis manusia (70kg) pada tikus (200gram)= 0,018

Kelompok perlakuan dengan ekstrak I =  $800\text{mg} \times 0,018 = 14,4\text{mg}/200\text{gram}$   
= 72mg/hari

Kelompok perlakuan dengan ekstrak II =  $1600\text{mg} \times 0,018 = 28,8\text{mg}/200\text{gram} = 144\text{mg}/\text{hari}$

7. Perhitungan dosis OAT isoniazid dan pirazinamid dilakukan dengan dikonversikan terlebih dahulu dari dosis manusia ke tikus. Maka dosis manusia dikalikan dengan 0,018 (berdasarkan konversi tabel Laurence and Bacharach).

Konversi dosis manusia ke tikus :

$$\text{Konversi dosis} = \text{Dosis manusia (mg/kg)} \times \text{Faktor konversi}$$

Dosis standar isoniazid pada manusia 300mg sehari dosis standar 5-15mg/kgBB. Dosis toksis 30mg/kgBB perhari= 2100mg/hari

Konversi dosis manusia (70kg) pada tikus (200g) = 0,018

$2100\text{mg} \times 0,018 = 37,8\text{mg}/200\text{gram}$  per hari = 189mg/hari

Dosis toksik pirazinamid untuk manusia adalah 40-50 mg/ kgBB/hari, maka dosis pirazinamid :

$40\text{mg}/\text{kgBB} \times 70\text{ kg} = 2.800\text{ mg}/\text{kgBB}$

Konversi dosis =  $2.800\text{ mg} \times 0,018 = 50\text{mg}/200\text{gram}$  per hari = 252mg/hari

8. Cara pemberian.

Sebanyak 24 ekor tikus dibagi dan diadaptasi menjadi 4 kelompok, yaitu : Kelompok 1 adalah hanya diberikan makan dan minum. Kelompok 2 diberikan perlakuan dengan isoniazid 189mg/hari dan pirazinamid 252mg/hari tetapi tidak diberikan ekstrak daun sirsak selama 14 hari secara oral. Kelompok 3

adalah yang diberikan isoniazid 189mg/hari dan pirazinamid 252mg/hari, dan 1 jam kemudian diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 72mg/hari per tikus selama 14 hari secara oral. Kelompok 4 adalah yang diberikan isoniazid 189mg/hari dan pirazinamid 252mg/hari, setelah itu 1 jam kemudian diberikan ekstrak daun sirsak dengan dosis 144 mg/hari per tikus selama 14 hari secara oral.

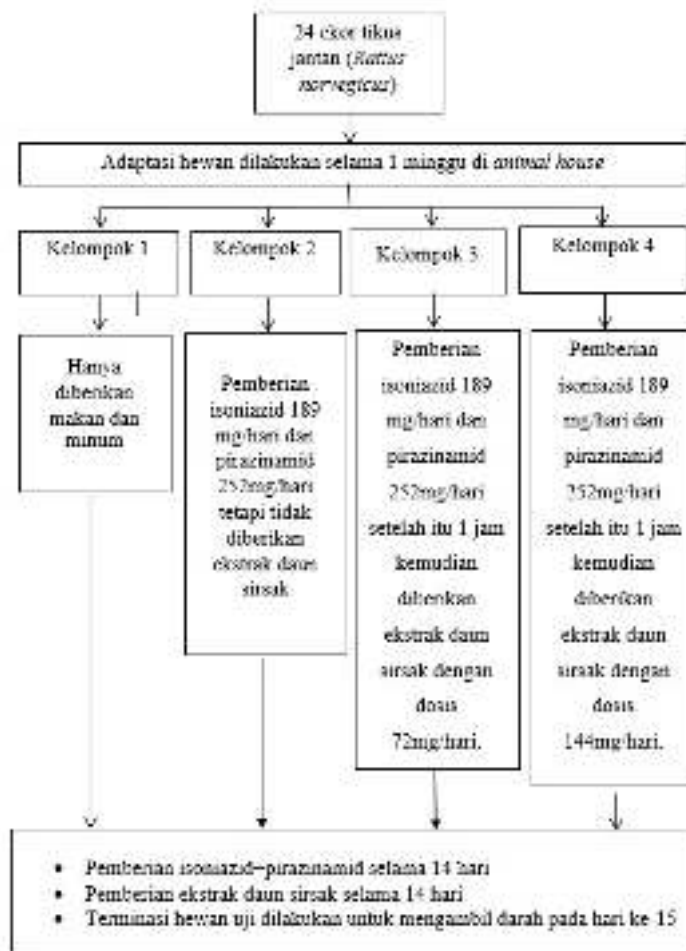
#### 9. Pengambilan sampel darah tikus.

Pengambilan sampel darah tikus putih jantan untuk mengukur kadar SGPT dan SGOT tikus dilakukan pada hari ke-15. Tikus terlebih dahulu dieuthanasia, lalu dilakukan pengambilan darah tikus. Darah kemudian diperiksa untuk mengukur kadar SGPT dan SGOT tikus.

### 3.8. Definisi Operasional

| No. | Variabel  | Definisi Oprasional Variabel  | Hasil Ukur (Indikator Variabel)                       | Cara Ukur Variabel   | Alat Ukur                    | Skala Ukur Variabel |
|-----|---|---|---|--|------------------------------|---------------------|
| 1.  | Ekstrak daun sirsak ( <i>Annona murica Linn</i> ) | Ekstrak daun sirsak ( <i>Annona murica Linn</i> ) diekstrak dengan menggunakan etanol 70% | Dosis I: 72mg/hari<br>Dosis II: 144mg/hari            | Diberikan secara oral dengan sonde setiap hari selama 7 hari, 1 jam setelah pemberian induksi obat isoniazid dan pirazinamid | Timbangan (Miligram Balance) | Rasio               |
| 2.  | Obat anti-tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid  | Obat anti-tuberkulosis Isoniazid dan Pirazinamid yang menginduksi kerusakan hepar         | Dosis isoniazid 189mg/hari dan pirazinamid 252mg/hari | Diberikan secara per oral dengan sonde setiap hari selama 14 hari  | Timbangan (Miligram Balance) | Ordinal             |
| 3.  | SGPT dan SGOT hepar tikus                         | SGPT dan SGOT hepar tikus yang diinduksi isoniazid dan pirazinamid                        | Derajat kerusakan hepatosit,                          | Observasi kerusakan hepar  | <i>Spektrofotometer</i>      | Skala               |

### 3.9. Alur penelitian



### 3.10. Analisis Data

Analisis data penelitian dilakukan menggunakan perangkat lunak komputer. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dikarenakan jumlah sampel pada penelitian ini kurang dari 50 sampel. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun sirsak terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi obat anti tuberkulosis isoniazid dan pirazinamid menggunakan uji *one way*

*ANOVA (Analysis of Varians)*. Uji lanjutan menggunakan uji *Post Hoc LSD (Least Significant Difference)*.

#### **4.1 Hasil Penelitian**

