

Peranan Ekstrak Kulit Manggis dalam Memperbaiki Kerusakan Hati Akibat Isoniazid

Muhartono, Fakhmiyogi, Dewi Nurfiyana, Novita Carolina
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pemberian Isoniazid dalam jangka lama dapat menyebabkan kerusakan hati. Salah satu upaya untuk mencegah kerusakan hati tersebut dengan cara pemberian ekstrak kulit manggis. Ekstrak kulit manggis diduga mempunyai aktifitas antioksidan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi kulit manggis dalam memperbaiki kerusakan hati akibat isoniazid. Pada penelitian ini, 25 tikus jantan dibagi dalam 5 kelompok secara acak dan diberi perlakuan selama 14 hari. K1 diberi aquadest, K2 diberi isoniazid 30 mg/100gBB, K3 diberi ekstrak kulit manggis 20 mg/100grBB dan isoniazid 30 mg/100gBB, K4 diberi ekstrak kulit manggis 40 mg/100gBB dan isoniazid 30 mg/100gBB, dan K5 diberi ekstrak kulit manggis 80 mg/100gBB dan isoniazid 30 mg/100gBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata jumlah pembengkakan sel hepatosit pada K1 $3\pm 4,472$; K2 $96\pm 4,183$; K3 $61\pm 4,183$; K4 $42\pm 7,582$; dan K5 $16\pm 5,477$. Simpulan, ekstrak kulit manggis dapat memperbaiki kerusakan hati akibat isoniazid. [J Agromed Unila 2015; 2(2):63-66]

Kata kunci: ekstrak kulit manggis, hepar, isoniazid

The Role of Mangosteen Rind Extract to Repair Liver Damage due to Isoniazid

Abstract

Giving isoniazid for long term could cause liver damage. One of way to prevent liver damage was giving mangosteen rind extract. Mangosteen rind extract was suspected had antioksidan activity. The aim of this study was to determine potency of mangosteen rind extract to repair liver damage due to Isoniazid. In this study, 25 male rats were divided randomly into 5 groups and treated for 14 days. The group of K1 only gave distilled water, K2 were given isoniazid 30 mg/100gBB, K3 were given mangosteen rind extract 20 mg/100grBB and isoniazid 30 mg/100gBB, K4 were given mangosteen rind extract 40 mg/100grBB and isoniazid 30 mg/100gBB and K5 were given mangosteen rind extract 80 mg/100grBB and isoniazid 30 mg/100gBB. Result showed that average number of hepatocyte swelling on K1 3 ± 4.472 ; K2 96 ± 4.183 ; K3 61 ± 4.183 ; K4 42 ± 7.582 ; and K5 16 ± 5.477 . Conclusion, mangosteen rind extract may repair liver damage caused by isoniazid. [J Agromed Unila 2015; 2(2):63-66]

Keywords: liver, mangosteen rind extract, isoniazid

Korespondensi: dr. Muhartono, M.Kes., Sp. PA | alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1 | HP 081272358340
e-mail: dmuhartono@yahoo.com

Pendahuluan

Isoniazid adalah obat yang sangat efektif untuk pengobatan tuberkulosis. Isoniazid biasanya diberikan dengan kombinasi obat lainnya seperti rifampicin, pirazinamid, dan ethambutol.^{1,2} Pemberiaan isoniazid dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping. Efek samping yang ditimbulkan dari isoniazid adalah neurotoksik dan hepatotoksik.^{3,4} Hepatotoksik dalam jangka lama diduga dapat menyebabkan sirosis hepatis, sehingga perlu upaya pencegahan. Upaya pencegahan dapat dilakukan dengan memanfaatkan khasiat tanaman obat.

Salah satu obat tradisional yang berkasiat adalah ekstrak kulit manggis. Kandungan kimia kulit buah manggis antara lain derivat *xanthon*

yaitu *mangostin*, *gartanin*, α -*mangostin*, γ -*mangostin*, *garsimangoson B*, *garcinon D*, *garcinon E*, *mangostinon*, *kudraxanthon G*, *garsimangoson A*, *garsimangoson C*.⁵ Menurut Jung *et al.*⁶, ekstrak kulit manggis mempunyai aktivitas antioksidan. Selain *xanthone*, *antosianin* pada kulit manggis juga merupakan senyawa yang potensial memiliki aktivitas antioksidan.⁷

Antioksidan dari kulit manggis diharapkan dapat mengurangi efek samping dari pengobatan isoniazid dalam jangka panjang. Ekstrak kulit manggis dapat menurunkan kerusakan hati. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi ekstrak kulit manggis dalam memperbaiki kerusakan hati yang ditimbulkan oleh pemberian isoniazid.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik yang menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test-only control group design*. Sebanyak 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* berumur 10–16 minggu yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok, dengan pengulangan sebanyak 5 kali digunakan sebagai subjek penelitian. Penelitian dilakukan di Balai Penyidikan dan Pengujian Veteiner, Bandar Lampung. Sedangkan pembuatan preparat dan pengamatannya dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. Penelitian dilaksanakan selama 2 bulan, pada bulan Oktober–November 2013.

Proses pembuatan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam penelitian ini menggunakan etanol sebagai pelarut. Penelitian ini menggunakan pelarut etanol 40%, dikarenakan memiliki efek yang paling poten. Menurut Sulistianto dkk.⁸, ekstraksi dimulai dari penimbangan buah manggis, selanjutnya dikeringkan dalam almari pengering, dibuat serbuk dengan menggunakan blender atau mesin penyerbuk. Etanol dengan kadar 40% ditambahkan untuk melakukan ekstraksi dari serbuk ini selama kurang lebih 2 (dua) jam kemudian dilanjutkan maserasi selama 24 jam. Setelah masuk ke tahap filtrasi, akan diperoleh filtrat dan residu. Filtrat yang didapatkan diteruskan ke tahap evaporasi dengan *rotary evaporator* pada suhu 400°C hingga diperoleh ekstrak kering.

Tikus sebanyak 25 ekor, dikelompokkan dalam 5 kelompok. Kelompok I (K1) sebagai kontrol negatif, hanya yang diberi aquades. Kelompok II (K2) sebagai kontrol positif, diberikan isoniazid dengan dosis 30 mg/gBB. Kelompok III (K3) adalah kelompok perlakuan coba dengan pemberian dosis kulit manggis dengan dosis 20 mg/100gBB dan isoniazid sebesar 30 mg/gBB, kelompok IV (K4) dengan dosis kulit manggis sebanyak 40 mg/100gBB dan isoniazid sebesar 30 mg/kgBB, serta kelompok V (K5) dengan dosis kulit manggis sebanyak 80 mg/gBB dan isoniazid sebesar 30 mg/gBB. Masing-masing diberikan secara peroral satu kali sehari selama 14 hari, Selanjutnya tikus dianestesia kemudian dilakukan euthanasia. Organ hepar dibuat

preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoksilin–Eosin.

Gambaran kerusakan hepatosit tikus dilihat dengan melakukan pengamatan sediaan histopatologi menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x pada 5 lapangan pandang yang setiap lapangan pandang diamati berupa degenerasi bengkak keruh yang terjadi pada hepatosit. Skala degenerasi bengkak keruh kemudian dihitung secara semikuantitatif dalam 5 lapang pandang berbeda. Berikut ini adalah skala penilaian Kawasaki *et al.*⁹ dengan modifikasi seperti yang disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Skor Penilaian Derajat Degenerasi Bengkak Keruh

Tingkat Perubahan	Skor
Tidak ada hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh	0
1–10% hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh	1
10–33% hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh	2
34–66% hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh	3
67–100% hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh	4

Hasil

Dari hasil analisis mikroskopis gambaran kerusakan hepatosit tikus, didapatkan hasil rerata hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh dari 5 lapangan pandang kelompok uji dengan ekstrak kulit manggis berdasarkan *mean* dan standar deviasi ($X \pm SD$) pada K1 $3 \pm 4,472$; K2 $96 \pm 4,183$; K3 $61 \pm 4,183$; K4 $42 \pm 7,582$; K5 $16 \pm 5,477$ seperti yang terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Rerata Gambaran Mikroskopis Hepatosit Bengkak Keruh pada Kelompok Uji Ekstrak Kulit Manggis

Kelompok Uji	Rerata Bengkak Keruh ($X \pm SD$)
KI	$3 \pm 4,472$
KII	$96 \pm 4,183$
KIII	$61 \pm 4,183$
KIV	$42 \pm 7,582$
KV	$16 \pm 5,477$

Dari tabel 2 tampak peningkatan yang signifikan jumlah sel hepatosit yang mengalami pembengkakan pada K2 jika dibandingkan dengan K1. Rerata jumlah sel hepatosit yang mengalami pembengkakan untuk K3, K4, dan

K5 sangat menurun jika dibandingkan dengan K2. Jika dibandingkan antara K5 dengan K1, sel hepatosit yang mengalami pembengkakan tidak berbeda jauh dan hampir mendekati gambaran histopatologi hepar normal.

Berdasarkan uraian pada hasil penelitian, kelompok K3, K4, dan K5 mempunyai derajat kerusakan yang semakin ringan dibandingkan dengan K2, menunjukkan perbedaan yang signifikan $p=0,008$ ($p<0,05$) melalui analisis *Post Hoc Mann Whitney*. Nilai ini berarti menunjukkan bahwa tikus yang diberikan ekstrak kulit manggis mampu memberikan efek protektif terhadap hepar yang diinduksi oleh isoniazid. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis memiliki efek hepatoprotektif pada hepar tikus yang diinduksi isoniazid.

Pembahasan

Ekstrak kulit manggis memiliki efek hepatoprotektif pada hepar tikus yang diinduksi isoniazid. Potensi hepatoprotektor disebabkan ekstrak kulit manggis mempunyai antioksidan *xanthon*. *Xanthon* merupakan senyawa ketin siklik polifenol dengan rumus molekul $C_{15}H_8O_2$ yang memiliki aktifitas sebagai antioksidan.¹⁰ Menurut Yatman¹¹, radikal bebas itu akan mengoksidasi zat-zat yang bermanfaat bagi tubuh, sehingga menyebabkan sejumlah jaringan tubuh rusak. Radikal bebas, dalam hal ini radikal peroksil (ROO) akan mengoksidasi *xanthon* dengan cepat, sehingga radikal peroksil itu akan berubah menjadi R-H. Perubahan itu terjadi karena molekul oksigen direduksi oleh *garcinon B* sebagai derivat *xanthon*. Reaksinya dapat menghambat radikal bebas dari berbagai jenis. Oksigen reaktif dari beberapa contoh radikal bebas, seperti H_3C , R_2NO , RO, H_3COO , atau ROO, dapat dihilangkan oleh *xanthon* jenis *garcinon B* atau *parvixanthon* dalam proses oksidasi, sehingga senyawa bermanfaat dapat berfungsi.

Menurut Nakatani *et al.*¹², γ -*mangostin* secara langsung menghambat aktivitas enzim I κ B kinase, untuk kemudian mencegah proses transkripsi gen COX-2 (gen target NF- κ B), menurunkan produksi PGE2 dalam proses inflamasi. Senyawa γ -*mangostin* menghambat secara poten pelepasan PGE2 yang merupakan mediator terpenting dalam terjadinya reaksi inflamasi. Senyawa γ -*mangostin* menghambat perubahan asam arakidonat menjadi PGE2 dalam mikrosomal,

ini ada kemungkinan penghambatan pada jalur siklooksigenase, mekanisme penghambatan COX ini akan mengurangi kerusakan sel hati.

Mekanisme kerja antioksidan secara molekuler, maka didapat hubungan bahwa mekanisme penghambatan radikal bebas pada proses peroksidasi lipid yang terjadi di luar membran sel telah berhasil mempertahankan keutuhan membran hepatosit sehingga tidak terjadi kerusakan, mencegah pembentukan vakuola intrasel, mencegah pembentukan hepatosit yang mengalami degenerasi bengkak keruh. Sebaliknya, pada kelompok kontrol patologis yang tidak diberikan ekstrak kulit manggis memperlihatkan gambaran kerusakan hepatosit berupa degenerasi bengkak keruh kemudian pembentukan vakuola intrasel. Kerusakan membran sel disebabkan oleh aldehida lemak yang relatif mantap, yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid pada membran. Peroksidasi lipid sering dimulai pada kandungan lemak yang terdapat pada membran sel. Hal itu dikarenakan kandungan lemak pada membran sel bersifat tidak jenuh sehingga menjadikan lipid membran lebih sering terikat oleh radikal bebas dan membentuk peroksidasi lipid.¹³

Berdasarkan penjelasan di atas, pemberian ekstrak kulit manggis baik dosis 20 mg/100grBB, dosis 40 mg/100grBB, dan dosis 80 mg/100grBB mampu memberikan efek hepatoprotektif dibuktikan dengan perbaikan hepatosit. Pengaruh ini disebabkan oleh antioksidan dan anti-inflamasi alami yang terkandung pada kulit manggis dapat menghambat pembentukan radikal bebas dan mediator inflamasi sehingga mencegah kerusakan sel. Ekstrak kulit manggis memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi isoniazid.

Simpulan

Ekstrak etanol kulit manggis dapat menurunkan kerusakan hepatosit akibat pemberian isoniazid.

Daftar Pustaka

1. Bagiada IM, Primasari NLP. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat ketidakpatuhan penderita tuberculosis dalam berobat di poliklinik dots RSUP Sanglah Denpasar. *JIM (Unud)*. 2010; 11(3):158-9.

2. Kishore PV, Palaian S, Paudel R, Mishra P, Prabhu M, Shankar PR. Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy: challenges and difficulties in treatment. *Kathmandu University Medical Journal*. 2007; 5(2):256-60.
3. Katzung BG. *Farmakologi dasar dan klinik*, Edisi ke-10. Jakarta: EGC; 2011.
4. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-Induced hepatotoxicity. *Current Medicinal Chemistry*. 2009; 16:3041-53.
5. Trifena. Analisis uji in vitro dan in vivo ekstrak kombinasi kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan pegagan (*Centella asiatica* L.) sebagai krim antioksidan [thesis]. Jakarta: Program Studi Magister Herbal FMIPA UI; 2012.
6. Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric Food Chem*. 2006; 6:2077-82.
7. Supiyanti W, Wulansari ED, Kusmita L. Uji aktivitas antioksidan dan penentuan kandungan antosianin total kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L). *Majalah Obat Tradisional*. 2010; 15(2):64-70.
8. Sulistianto DE, Harini M, Handajani NS. Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl] terhadap struktur histopatologis hepar tikus (*Rattus norvegicus* L.) setelah perlakuan dengan karbon tetraklorida (CCl₄) secara oral [skripsi]. Surakarta: Universitas Sebelas Maret; 2004.
9. Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, et al. Rats fed fructosed enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *The Journal of Nutrition*. 2009; 11(139):2067-71.
10. Nurchasanah. *Khasiat sakti manggis tumpas berbagai penyakit*. Jakarta: Dunia Sehat; 2013.
11. Yatman E. *Kulit buah manggis mengandung xanthon yang berkhasiat tinggi*. Jakarta: Universitas Borobudur; 2012.
12. Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, et al. Isoniazid inhibition of histamine release and prostaglandin e₂ synthesis by mangostin, a Thai medicinal plant. *Biol Pharm Bull*. 2002; 25(9):1137-41.
13. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Robbins buku ajar patologi*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC; 2007.