

EFEK EKSTRAK AIRDAUN SIRSAK (*Annona muricata*. L) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT SERUM SERTA JUMLAH NEKROSIS SEL HEPAR TIKUS MODEL HIPERLIPIDEMIA

Erla Devita Sari, Silvy Amalia Falyani, Dini Sri Damayanti*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Hiperlipidemia dapat menyebabkan gangguan fungsi pada hepar akibat perlemakan / *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Daun sirsak (*Annona muricata*. L) telah banyak diketahui memiliki potensi sebagai antihiperlipidemia dan antioksidan. Efek ekstrak air daun sirsak dalam mencegah NAFLD masih belum banyak diteliti sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hepatoprotektor dari ekstrak air daun sirsak (EADS) melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT serum serta jumlah nekrosis sel hepar pada tikus Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF).

Metode: Eksperimental laboratorium dengan desain *in vivo post test control group only*, menggunakan tikus Wistar jantan berjumlah 25 ekor, berusia 8-10 minggu dengan berat awal 175-200 gram. Tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan 1 (EADS 100mg/kgBB), perlakuan 2 (EADS 200mg/kgBB), dan perlakuan 3 (EADS 400mg/kgBB). DTLF dan EADS diberikan pada semua kelompok selama 10 minggu kecuali pada kelompok negatif yang diberi diet normal. Kadar SGOT dan SGPT serum diukur menggunakan metode *colorimetric* dengan panjang gelombang 340nm pada spektrofotometer. Penghitungan jumlah nekrosis sel hepar menggunakan mikroskop trinokuler pada 15 lapang pandang yang dibagi menjadi 3 zona. Analisa data menggunakan *one way ANOVA* dan *Tukey* dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Kadar SGPT dan jumlah nekrosis sel hepar tidak berbeda signifikan pada semua kelompok. Pemberian ekstrak air daun sirsak dosis 200mg/kgBB mampu menurunkan kadar SGOT serum sebesar 45 U/L ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Ekstrak air daun sirsak berpotensi sebagai hepatoprotektor dengan mencegah peningkatan jumlah nekrosis sel hepar dan kadar SGPT serum serta menurunkan kadar SGOT serum pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.

Kata Kunci: hiperlipidemia, ekstrak air daun sirsak, SGOT serum, SGPT serum, dan jumlah nekrosis sel hepar.

EFFECTS OF SOURSOP (*Annona muricata*. L) LEAVES WATER EXTRACT ON SGOT AND SGPT SERUM LEVELS AND THE AMOUNT OF LIVER NECROSIS CELL ON HYPERLIPIDEMIA INDUCED RATS

Erla Devita Sari, Silvy Amalia Falyani, Dini Sri Damayanti*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRAK

Introduction: Hyperlipidemia can cause hepatic disorders due to fatty liver disease. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) are known for having the potential as the antihyperlipidemic and antioxidant. The purpose of this study is to determine the effects of soursop leaves water extract (SLWE) to SGOT and SGPT serum levels and the amount of liver necrosis cell on male Wistar rats which are induced by high fat and fructose diet (HFFD).

Method: The design of this study is an experimental laboratory with *in vivo post test control group only*. The experiment uses 25 male Wistar rats, ranging from 8-10 weeks old and the initial weight of 175-200g. The rats are divided into 5 groups, namely; negative control (KN), positive control (KP), treatment 1 (doses 100mg/kg B.W), treatment 2 (doses 200mg/kg B.W), and treatment 3 (doses 300mg/kg B.W). The HFFD and SLWE are given for 10 weeks to induce hiperlipidemia. The negative control is given a normal diet. SGOT and SGPT serum levels will be measured by using colorimetric method with 340nm wavelengths on spectrophotometer. The evaluation of liver necrosis cell will use the trinocular microscope on 15 areas that are divided into 3 zones. Data analysis will use *one way ANOVA* and *Tukey* with $p < 0,05$ significance level.

Result: SGPT serum level and the amount of liver necrosis cell of all treatment groups shows no relation to the HFFD. The addition of 200mg/ kg B.W. of soursop leaves water extract significantly reduce the SGOT serum level by 45 U/L ($p < 0,05$).

Conclusion: Soursop leaves water extract has the potential as a hepatoprotector by preventing the increase in liver cell necrosis and elevated serum SGPT level and reduces serum SGOT level in hyperlipidemic rats.

Keywords: hyperlipidemia, soursop leaves water extract, SGOT serum, SGPT serum, and liver necrosis cell.

*Correspondence:

Dini Sri Damayanti

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address : Jl. MT Haryono 193, Malang City, East Java, Indonesian, 65145

e-mail:

dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia merupakan suatu kondisi yang ditandai adanya peningkatan kadar kolesterol plasma dengan atau tanpa peningkatan kadar trigliserida dalam darah. Kadar kolesterol plasma menunjukkan kolesterol total serta kadar trigliserida menunjukkan kadar kilomikron dan VLDL¹. Berdasarkan data Riskesdas (2010) prevalensi hiperlipidemia di beberapa provinsi di Indonesia mencapai $\geq 50\%$ dari jumlah penduduknya². Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko penyebab perlemakan hati/*non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Prevalensi kejadian NAFLD pada pasien hiperlipidemia sebesar 60-85 %³.

NAFLD terjadi akibat akumulasi lemak terutama trigliserida di dalam hepatosit. Menurut Postic dan Girard (2008) NAFLD disebabkan karena $>5\%$ sel hepar mengalami akumulasi trigliserida⁴. Kejadian NAFLD dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya karena asupan makanan yang tidak sehat⁵. Diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) dapat menyebabkan terjadinya hiperlipidemia yang akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (FFA) masuk ke hepar. FFA di hepar akan diesterifikasi bersama gliserol menjadi trigliserida. Akumulasi trigliserida di hepar akan mengakibatkan terjadinya perlemakan dan menginduksi kerusakan/nekrosis pada hepatosit. Selain itu akumulasi FFA juga akan meningkatkan oksidasi di hepar yang dapat menginduksi terjadinya inflamasi pada hepatosit. Proses ini terjadi di mitokondria yang akan menyebabkan kerusakan pada mitokondria dan dapat berlanjut menjadi kematian sel/nekrosis. Kerusakan pada hepar dapat dideteksi dengan melihat kadar enzim-enzim transaminase (SGOT dan SGPT) yang ada dalam hepatosit. Dengan adanya kerusakan hepatosit maka kadar SGOT dan SGPT serum akan meningkat di darah. Hal ini disebabkan karena apabila hepatosit rusak atau mati, maka akan terjadi perubahan permeabilitas membran sel, sehingga enzim tersebut akan terbebas dan menyebar dalam aliran darah sehingga kadarnya akan meningkat dalam darah⁶.

Pengobatan untuk mencegah komplikasi hiperlipidemia terdiri dari pengobatan secara farmakologis dan non farmakologis. Target penatalaksanaan hiperlipidemia didasarkan pada penelitian klinis dengan menggunakan kadar LDL sebagai target terapi primer. Ada lima jenis golongan obat penurun lipid yaitu *bile acid sequestrants*, inhibitor HMG-CoA reduktase, derivat asam lemak, asam nikotinat, dan inhibitor absorpsi kolesterol. Menurut *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (2001), statin merupakan obat golongan penurun lipid yang memiliki efek paling besar terhadap penurunan kadar LDL⁷. Namun penggunaan obat-obatan tersebut dalam jangka

panjang dapat memberikan beberapa efek samping seperti hepatotoksik, *malaise*, rabdomiolisis, miopati, dan lain-lain⁸. Tanaman herbal dapat digunakan sebagai alternatif dalam mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit.

Saat ini masyarakat banyak yang telah beralih menggunakan tanaman herbal untuk mengatasi berbagai macam penyakit karena adanya keyakinan bahwa herbal lebih aman dan lebih murah dibandingkan obat. Data dari Riskesdas tahun 2010 menunjukkan bahwa penduduk Indonesia yang pernah menggunakan tanaman herbal sebanyak 59,12%⁹. Salah satu tanaman herbal yang sering digunakan oleh masyarakat adalah daun sirsak (*Annona muricata* Linn.). Berkaitan dengan efeknya mampu menurunkan kadar kolesterol darah, masyarakat sering memanfaatkan buah sirsak sebagai jus dan daunnya direbus untuk diminum. Diduga flavonoid, tannin dan saponin yang terkandung di dalam buah dan daunnya mampu berperan dalam penurunan kadar kolesterol darah⁸.

Namun, efek ekstrak air daun sirsak dalam mencegah NAFLD masih belum banyak diteliti. Oleh karena itu, maka peneliti tertarik untuk mengetahui efek hepatoprotektor dari ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT serum serta jumlah nekrosis sel hepar pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorium dengan desain *in vivo post test group control only*. Penelitian dilakukan selama 10 minggu dimulai pada tanggal 1 Agustus 2018 sampai 10 Oktober 2018. Sebelum perlakuan, dilakukan proses aklimatisasi dan randomisasi pada hewan coba selama 2 minggu.

Penelitian dilakukan di *Animal House* Laboratorium Parasitologi, Laboratorium Patologi Klinik, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB), serta Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA).

Daun sirsak (*Annona muricata*) telah dilakukan determinasi di Materai Medika, Batu dengan nomor 074/389/102.7/2017.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya dengan No. 202/EC/KEPK-S1/08/2018 pada tanggal 5 September 2018.

Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan usia 8-10 minggu dengan berat badan awal sekitar 175-200 g. Hewan coba

berjumlah 25 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan 1 (KP1), perlakuan 2 (KP2), dan perlakuan 3 (KP3).

Perlakuan dan Perawatan Hewan Coba

Sebelum perlakuan, dilakukan proses aklimatisasi pada tikus di *Animal House* selama 14 hari. Selama proses ini, tikus diberi pakan sebanyak 50g perharidan minum secara *ad libitum*.

Pada hari ke 15, dilakukan randomisasi pada hewan coba yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu KN (Diet normal+air), KP (DTLF+air), KP1 (DTLF+EADS 100mg/kgBB), KP2 (DTLF+EADS 200mg/kgBB), dan KP3 (DTLF+EADS 400mg/kgBB). Pemberian EADS dilakukan bersama dengan diet selama 70 hari yang bertujuan sebagai preventif.

Pembuatan diet normal dan diet tinggi lemak tinggi fruktosa pada hewan coba dibuat berdasarkan referensi dari Murwani et al (2006) yang telah dimodifikasi^{10,11,12}.

Ekstrak daun sirsak diperoleh melalui proses infusa pada suhu 90° C selama 15 menit hingga menghasilkan ekstrak dalam bentuk serbuk kering¹³.

Pengambilan sampel dilakukan setelah pembedahan pada hewan coba. Sampel darah diambil dari intracardiac tikus dan dilanjutkan dengan pengambilan jaringan hepar. Sampel darah kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan serum. Sedangkan sampel hepar dilakukan pewarnaan menggunakan *hematoxyline eosin* (HE)¹⁴.

Pemeriksaan Sampel

Pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT serum menggunakan *automated biochemistry analyzer* Horiba-Medical ABX Pentra C200 yang dibaca dengan spektrofotometer dengan panjang gelombang 340 nm¹⁵.

Pemeriksaan nekrosis sel hepar dengan pewarnaan HE dilakukan di bawah mikroskop trinokuler "Olympus" dengan pengambilan gambar menggunakan *Dot Slide microscope* dan diamati serta dihitung menggunakan *Master Oliviasoftware* pada perbesaran 400x di 15 LP pada 3 zona (zona I, II dan III)¹⁶.

Teknik Analisa Data

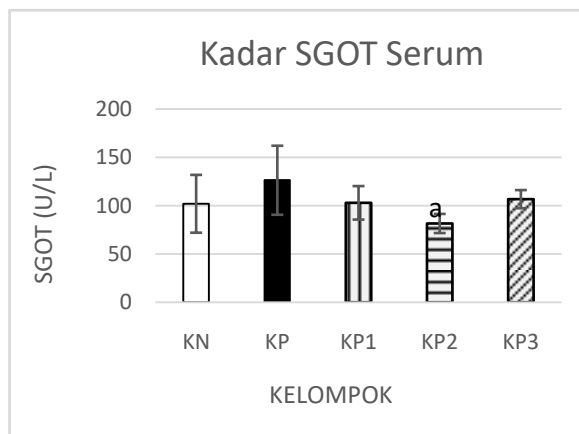
Data hasil penelitian diuji dengan *one way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Tukey* dengan nilai signifikansi $p < 0,05$. Hasil analisa data digunakan untuk pembahasan dan penarikan kesimpulan.

HASIL PENELITIAN

Hasil dan Analisa Data Rerata Kadar SGOT Serum

Rerata kadar SGOT/AST serum pada tikus kelompok kontrol (KP dan KN) dan perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) yang diberi ekstrak air daun sirsak (EADS) dan

diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) dapat dilihat pada **Gambar 1**

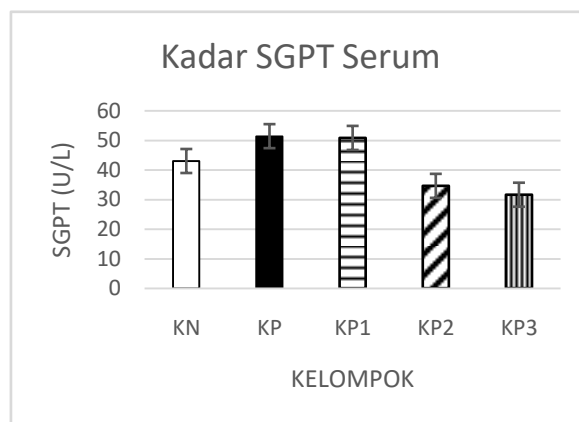


Gambar 1. Histogram Kadar SGOT Serum

Keterangan : Gambar diatas menunjukkan data dalam rata-rata ± standar deviasi (SD) kadar SGOT serum dalam satuan (U/L) KN(102±29,96); KP(126,4 ± 35,74^b), KP1(103 ± 17,36), KP2(81,6 ± 9,91^a), KP3(106,8 ± 9,41). Ekstrak air daun sirsak dosis 200mg mampu menurunkan kadar SGOT serum secara signifikan ($p < 0,05$). a; $p < 0,05$ dengan KP.

Hasil dan Analisa Data Rerata Kadar SGPT Serum

Rerata kadar SGPT/ALT serum pada tikus kelompok kontrol (KN dan KP) dan perlakuan (KP1, KP2, KP3) yang diberi ekstrak air daun sirsak (EADS) dan diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) dapat dilihat pada **Gambar 2**.

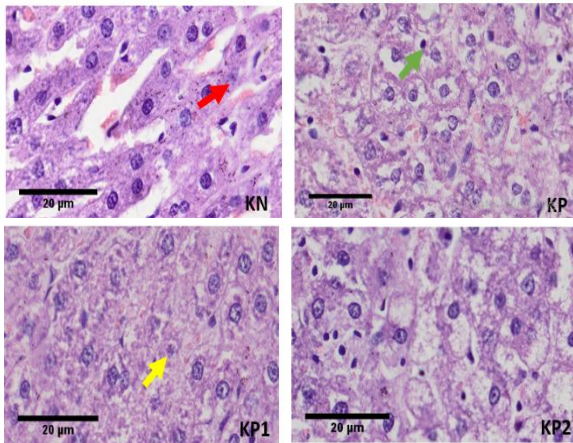


Gambar 2. Histogram Kadar SGPT Serum

Keterangan: Gambar diatas menunjukkan data dalam rata-rata ± standar deviasi (SD) kadar SGPT serum dalam satuan (U/L) KN(43±13,71); KP(51,4 ± 17,86); KP1(50,8 ± 15,28); KP2(34,6 ± 12,15); KP3(31,6 ± 9,96). Pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada semua kelompok.

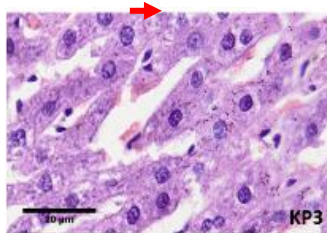
Hasil dan Analisa Jumlah Nekrosis Sel Hepar

Perubahan struktur sel hepar pada pemberian ekstrak air daun sirsak (EADS) terhadap jumlah nekrosis sel hepar tikus yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) dapat dihitung dari jumlah nekrosis sel hepar yang ditandai dengan adanya hepatosit yang menyusut (piknotik), inti sel terpecah menjadi fragmen-fragmen (karioreksis), dan inti sel menghilang/lisis (kariolisis). Pengamatan terhadap jumlah nekrosis sel hepar ditunjukkan pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Histologi Sel Hepar

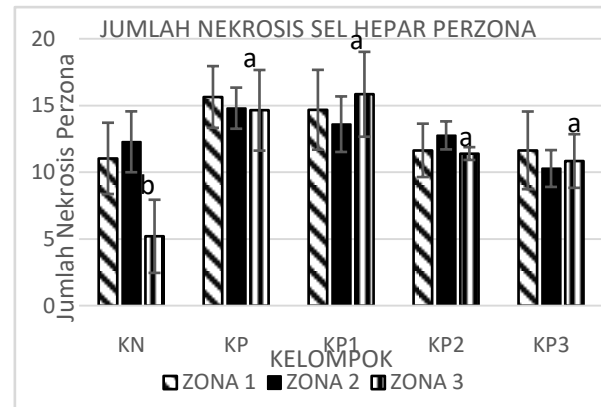
Keterangan : Gambar di atas menunjukkan gambaran sel hepar pada tikus wistar jantan pada kelompok kontrol (KN dan KP) dan perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) menggunakan mikroskop trinokuler untuk menghitung jumlah sel nekrosis yang terdiri dari inti sel menyusut dan tercatat hiperkromatik (piknotik) (), inti sel terpecah menjadi fragmen-fragmen (karioreksis) (), dan inti sel



menghilang/lisis (kariolisis) (). (Pewarnaan HE; perbesaran 400x).

Hasil dan Analisa Data Rerata Jumlah Nekrosis Sel Hepar Perzona

Rerata jumlah nekrosis sel hepar masing-masing zona pada tikus kelompok kontrol (KN dan KP) dan perlakuan (KP1, KP2, KP3) yang diberi ekstrak air daun sirsak (EADS) dan diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) dapat dilihat pada **Gambar 4**.



Gambar 4. Histogram Jumlah Nekrosis Sel Hepar Perzona

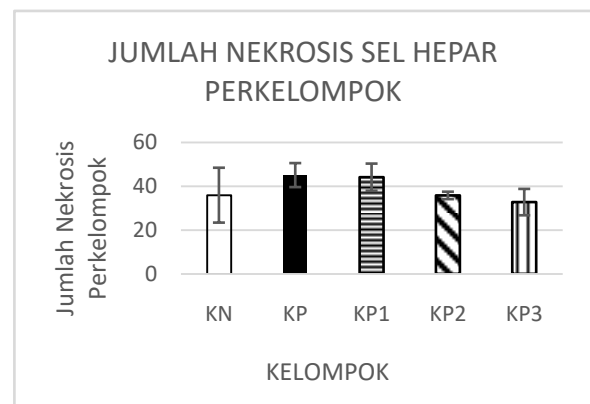
Keterangan : Gambar diatas menunjukkan data dalam rata-rata $\pm$ SD jumlah nekrosis sel hepar pada setiap zona. a; $p < 0,05$ dengan KN. b; $p < 0,05$ dengan KP

Berdasarkan gambar diatas dapat dilihat bahwa tidak didapatkan adanya perbedaan signifikan pada zona I dan II semua kelompok.

Pada zona III, KN berbeda signifikan terhadap KP, KP1, KP2 dan KP3 dengan peningkatan jumlah nekrosis sel hepar masing-masing sebesar 64,4%, 67,17%, 39,14%, dan 35,6%.

Hasil dan Analisa Data Rerata Jumlah Nekrosis Sel Hepar Perkelompok

Rerata jumlah nekrosis sel hepar masing-masing kelompok pada tikus kelompok kontrol (KN dan KP) dan perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) yang diberi ekstrak air daun sirsak (EADS) dan diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) dapat dilihat pada **Gambar 5**.



Gambar 5. Histogram Jumlah Nekrosis Sel Hepar Perkelompok

Keterangan: Gambar diatas menunjukkan data dalam rata-rata $\pm$ standar deviasi (SD) jumlah nekrosis sel hepar perkelompok KN ($35,92 \pm 12,52$); KP ($45,08 \pm 5,48$); KP1 ($44,12 \pm 6,20$); KP2 ($35,8 \pm 1,70$); KP3 ($32,76 \pm 6,02$). Pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada semua kelompok.

PEMBAHASAN

Efek Pemberian Diet Tinggi Lemak Tinggi Fruktosa terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum serta Jumlah Nekrosis Sel Hepar

Pengaruh pemberian DTLF terhadap kadar SGOT dan SGPT serum serta jumlah nekrosis sel hepar pada tikus Wistar jantan dievaluasi dari hasil analisa perbandingan antara kelompok kontrol negatif (KN) dengan kelompok kontrol positif (KP). Pada penelitian ini kadar SGOT dan SGPT serum serta jumlah nekrosis sel hepar tidak didapatkan hasil yang signifikan antara KP dan KN. Hal ini menunjukkan bahwa DTLF yang diberikan selama 10 minggu belum mampu menginduksi terjadinya nekrosis pada sel hepar sehingga kadar SGOT dan SGPT serum juga belum meningkat secara signifikan. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan terjadinya peningkatan kadar SGOT dan SGPT serum secara tidak signifikan pada kelompok KP dibanding KN pada tikus yang diberi diet tinggi lemak selama 12 minggu¹⁷.

SGOT dan SGPT merupakan enzim-enzim transaminase yang digunakan untuk mendeteksi adanya kerusakan di hepar. Nilai normal SGOT dan SGPT pada tikus berturut-turut adalah SGOT 45,7-80,8 U/L dan SGPT 17-30,2 U/L¹⁸. Peningkatan ringan sampai sedang kedua enzim ini terutama SGPT menandakan adanya kerusakan pada sel hepar¹⁹. Kegagalan induksi DTLF dalam meningkatkan kadar SGOT dan SGPT diduga dipengaruhi oleh kegagalan DTLF dalam menginduksi kerusakan hepatosit. Selain ditinjau dari hasil penghitungan jumlah sel nekrosis, tingkat kerusakan hepatosit juga dapat dilihat dari jenis kerusakan yang terjadi. Dari pengamatan histopatologi pada penelitian ini, dapat dilihat bahwa belum banyak sel hepar yang mengalami nekrosis namun banyak yang mengalami pembengkakan sel dengan sitoplasma yang jernih. Hal ini menunjukkan bahwa sel hepar masih mengalami jejas *reversible* yang dapat kembali normal. Jejas *reversible* dapat berupa pembengkakan sel dimana belum terjadi perubahan membran sel, sehingga kadar SGOT dan SGPT serum masih rendah karena belum dibebaskan keluar ke aliran darah²⁰.

Sedangkan analisa data penghitungan jumlah nekrosis sel hepar yang diamati secara perzona, didapatkan hasil berbeda signifikan pada zona III KN terhadap

KP, KP1, KP2 dan KP3. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah nekrosis yang paling tinggi terjadi di zona III pada setiap lobulus hepar.

Nekrosis sel hepar pada tikus yang diinduksi DTLF dapat terjadi akibat adanya perlemakan hati /*non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya NAFLD yang menyebabkan nekrosis pada sel hepar berupa piknotik, karioreksis dan kariolisis^{21,22}. Hiperlipidemia ditandai dengan peningkatan profil lipid dalam tubuh yang salah satunya adalah kadar trigliserida. Pemberian diet tinggi lemak akan meningkatkan absorpsi lemak dalam saluran cerna sehingga akan meningkatkan kilomikron dalam plasma⁴. Kilomikron nantinya akan dipecah oleh enzim lipoprotein lipase menjadi *free fatty acid* (FFA) yang diangkut memasuki hepar dan akan diesterifikasi bersama gliserol menjadi trigliserida. Diet tinggi fruktosa juga akan meningkatkan produksi trigliserida di hepar. Fruktosa akan ditranspor masuk ke hepar dengan bantuan GLUT 2. Di hepar fruktosa akan dimetabolisme lebih lanjut dan menghasilkan produk trigliserida. NAFLD dapat terjadi karena lebih dari 5% hepatosit mengalami akumulasi trigliserida⁴. Selain itu nekrosis pada hepatosit juga disebabkan oleh paparan radikal bebas yang diproduksi secara berlebihan oleh FFA yang jumlahnya meningkat di hepar pada kondisi hiperlipidemia⁶. Kerusakan sel oleh radikal bebas didahului dengan kerusakan pada membran sel dengan mengubah fluiditas, *cross linking*, struktur dan fungsi membran. Dan apabila dalam keadaan yang lebih ekstrim kondisi tersebut akan menyebabkan kematian sel (nekrosis)²³.

Tingginya jumlah nekrosis sel hepar pada zona III dibandingkan dengan zona I dan II dapat dipengaruhi oleh perbedaan posisi dan juga kadar komponen yang terkandung pada setiap zona seperti kadar oksigen dan kadar glutathione (GSH). Zona III merupakan daerah sentrolobuler yang paling jauh dengan traktus porta. Menurut Luthfiyah (2007) bagian lobulus hepar yang paling banyak mendapatkan suplai makanan dan oksigen adalah daerah perifer yang berdekatan dengan cabang vena porta dan arteri hepatis (traktus porta) sehingga daerah periportal (zona I) selalu mendapatkan suplai makanan dan oksigen lebih baik dari pada daerah sentrolobular (zona III), sehingga kerusakan hepatosit pada zona ini bisa dipengaruhi oleh kurangnya suplai darah kaya oksigen^{24,25}.

Selain itu, tingginya jumlah nekrosis sel hepar pada zona III juga dapat dipengaruhi oleh rendahnya kadar glutathione (GSH). Hepar memiliki berbagai mekanisme proteksi terhadap oksidan yang terbentuk dari akumulasi lemak di hepatosit, salah satunya dengan memproduksi suatu antioksidan endogen. Glutathione (GSH) merupakan salah satu antioksidan endogen yang berperan dalam mempertahankan

fungsi dan struktur sel hepar yang kadarnya lebih banyak didapatkan pada zona I dibandingkan zona III. GSH bekerja dengan mengikat dan mencegah pembentukan ROS dengan cara mengubah ROS menjadi radikal bebas yang kurang reaktif/merubahnya menjadi senyawa non-radikal²⁶. Berdasarkan teori tersebut, dapat disimpulkan bahwa tingginya jumlah nekrosis sel hepar pada zona III diduga dipengaruhi rendahnya kadar oksigen dan glutathion pada zona ini sehingga menurunkan perlawanan antioksidan terhadap oksidan yang meningkat akibat pemberian DTLF.

Kegagalan dalam menginduksi peningkatan jumlah nekrosis sel hepar dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Salah satunya karena jangka waktu pemberian diet yang kurang lama. Hal ini didukung dengan penelitian kelompok dimana terjadi kegagalan dalam menginduksi peningkatan kadar trigliserida²⁷. Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh Heriansyah (2013) yang menyatakan bahwa pemberian diet tinggi lemak selama 8 minggu belum mampu meningkatkan kadar trigliserida diatas nilai normal dan pemberian diet tinggi lemak selama 16 minggu hanya mampu sedikit meningkatkan kadar trigliserida diatas nilai normal. Peningkatan kadar trigliserida tertinggi didapatkan pada kelompok dengan pemberian diet tinggi lemak selama 22 minggu²⁸.

Pada kelompok KN yang diberi diet normal juga ditemukan adanya sel nekrosis, hal ini bisa dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kondisi psikologis tikus selama pemberian perlakuan, kekebalan masing-masing tikus serta kondisi awal hepar tikus pada penelitian ini²⁰.

Efek Ekstrak Air Daun Sirsak terhadap Kadar SGOT dan SGPT Serum serta Jumlah Nekrosis Sel Hepar

Pemberian ekstrak air daun sirsak (EADS) pada tikus Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) mampu menurunkan kadar SGOT serum secara signifikan pada dosis 200 mg/kgBB dibandingkan KP. Hal ini sejalan dengan penelitian Ariyanti (2013) yang menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak dosis 200 mg/kgBB selama 8 minggu mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT serum pada mencit yang diinduksi 7,12-dimetilbenz(α) antrasen (DMBA)²⁹. Namun penelitian tersebut berbanding terbalik dengan kadar SGPT serum. Pemberian EADS terhadap kadar SGPT serum dan jumlah nekrosis sel hepar tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada KP1, KP2, dan KP3. Efek EADS terhadap hasil penghitungan jumlah nekrosis sel hepar pada penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian *Annona muricata* pada dosis 200 dan 400 mg/kgBB belum efektif memberikan perbaikan pada kerusakan sel hepar yang diinduksi

dengan paracetamol³⁰. Namun pada penghitungan jumlah nekrosis per zona, EADS mampu menurunkan jumlah nekrosis sel hepar pada zona III.

Annona muricata mengandung beberapa zat aktif yang bermanfaat untuk kesehatan, yang telah teruji dari kandungan senyawa bioaktif dan fiokimianya berkaitan dengan potensi antioksidan, anti-inflamasi dan anti-kankernya. Fitokimia yang terkandung pada daun *Annona muricata* antara lain alkaloid, flavonoid, karbohidrat, kaempferol, etanol, kloroform, cardiac glycosides, saponin, tannin, phytosterol, terpenoid, fenol dan protein^{31, 32, 33}.

Penelitian yang dilakukan oleh Firmansyah et al (2016), menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol dan kloroform daun sirsak mampu menurunkan kadarkolesterol total dan trigliserida serum pada tikus yang diinduksi aloksan³². Sedangkan kaempferol yang terkandung dalam daun sirsak mampu menurunkan berat badan, akumulasi jaringan lemak, hiperglikemia dan hiperlipidemia pada mencit yang diberikan diet tinggi lemak³³. Selain itu flavonoid juga mampu menurunkan profil lipid dalam tubuh yang bekerja dengan menurunkan penyerapan lemak dalam usus yang berkaitan dengan *micelle*. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian kelompok yang menunjukkan adanya penurunan kadar LDL, kolesterol total dan trigliserida pada kelompok tikus yang diberikan EADS dibandingkan dengan KP^{27,34}. LDL, kolesterol total dan trigliserida merupakan profil lipid yang apabila kadarnya tinggi dalam darah akan meningkatkan risiko terjadinya hiperlipidemia. Hiperlipidemia menyebabkan terjadinya akumulasi lemak dalam hepar yang dapat menginduksi menjadi perlemakan hati/NAFLD. Berdasarkan teori dan hasil penelitian tersebut, EADS berpotensi menurunkan profil lipid pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa.

Selain berperan dalam menurunkan profil lipid, kandungan etanol dan flavonoid daun *Annona muricata* juga berperan sebagai hepatoprotektor yang bekerja sebagai antioksidan untuk melindungi sel-sel hepar dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas³⁵. Kondisi hiperlipidemia akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (FFA) dalam darah sehingga memperbanyak transport FFA ke hepar. Peningkatan FFA akan meningkatkan terjadinya oksidasi di hepar. Oksidasi FFA dapat menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang sangat reaktif dalam merusak molekul biologi termasuk DNA, protein, karbohidrat dan lipid sehingga menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif akan menginduksi kerusakan pada sel-sel hepar dan apabila ini terjadi secara terus-menerus dapat menyebabkan kematian pada sel / nekrosis.

Berdasarkan hasil yang sudah disebutkan diatas, pemberian ekstrak air daun sirsak (EADS) pada tikus Wistar jantan yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa (DTLF) hanya mampu menurunkan kadar

SGOT serum ($p < 0,05$). Perbedaan efek EADS terhadap kadar SGOT dan SGPT serum dapat dipengaruhi oleh perbedaan aktivitas keduanya di hepar. Kedua enzim ini digunakan untuk mendeteksi adanya kerusakan di hepar. Namun dalam keadaan fungsi hepar yang terganggu biasanya peningkatan pada SGPT lebih banyak daripada SGOT. Hal ini karena SGPT hanya terdapat pada sitosol hepar saja, sedangkan SGOT selain terdapat pada hepar juga ada pada otot jantung, otot rangka, ginjal dan pankreas dalam konsentrasi sedang³⁶. Sehingga kadar SGOT serum dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor di luar hepar. Oleh karena itu yang lebih mencerminkan fungsi hepar adalah kadar SGPT. Teori ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa, semakin menurun jumlah nekrosis sel hepar maka kadar SGPT serum juga semakin menurun.

Efek pemberian EADS yang belum mampu menurunkan secara signifikan kadar SGPT serum, diduga dipengaruhi oleh efek EADS terhadap jumlah nekrosis sel hepar. Pemberian EADS pada penelitian ini masih belum mampu menurunkan jumlah nekrosis sel hepar secara signifikan, sehingga kadar SGPT pun juga masih diatas nilai normal. Hal ini diduga dipengaruhi oleh pemberian EADS dengan dosis yang kurang optimal. Dugaan ini didasarkan pada hasil penghitungan jumlah nekrosis sel hepar yang menunjukkan semakin tinggi dosis EADS yang diberikan, maka semakin menurunkan jumlah nekrosis sel hepar. Pada KP3 jumlah pengurangan tingkat kerusakan hepatosit cenderung meningkat lebih baik dibandingkan dengan KP2 dan KP1. Dugaan ini juga diperkuat dengan penelitian yang dilakukan Zakiah *et al* (2017) yang menyatakan bahwa efek pemberian ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB pada kerusakan hepatosit yang diinduksi paracetamol paling efektif dalam perbaikan hepatosit ditunjukkan pada dosis 600 mg/kgBB³¹. Hal ini mungkin karena pengaruh efek antioksidan dalam *Annona muricata*, semakin tinggi dosis diberikan maka semakin mampu menurunkan kerusakan pada sel hepar³⁷.

SIMPULAN

Simpulan

Berdasarkan dari hasil analisa data dan pembahasan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian ekstrak air daun sirsak berpotensi sebagai hepatoprotektor dengan mencegah peningkatan jumlah nekrosis sel hepar dan kadar SGPT serum serta menurunkan kadar SGOT serum pada tikus yang diinduksi hiperlipidemia.
2. Diet tinggi lemak tinggi fruktosa hanya meningkatkan jumlah nekrosis sel hepar pada zona III jika ditinjau perzona namun tidak meningkatkan jumlah nekrosis sel hepar jika ditinjau perkelompok.

Saran

Saran yang dapat diberikan pada pengembangan penelitian ini, yaitu :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pemberian diet tinggi lemak tinggi fruktosa pada waktu yang lebih lama untuk membuat kerusakan hepar lebih kronis.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap efek daun sirsak dengan dosis yang berbeda untuk mengetahui dosis yang paling efektif.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan dana penelitian, serta dosen pembimbing dan tim penelitian yang telah membantu pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Katzung, B.G. *Farmakologi dasar dan klinis*. Edisi 8. Penerbit Salemba Medika. Jakarta. 2004. 2: 466-470.
2. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). *Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010*. KEMENKES: Jakarta. 2010.
3. Sherif, Z. A., Saeed, A., Ghavimi, S., Nouraie, S. M., Laiyemo, A. O., Brim, H., and Ashktorab, H. *Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Population*. HHS Public Access. 2017.61(5): 1214-1215.
4. Postic, C., Girard, J. *Contribution of De novo Fatty Acid Synthesis to Hepatic Steatosis and Insulin Resistance: Lessons from Genetically Engineered Mice*. The Journal of Clinical Investigation. 2008.118(3): 829-838.
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *High Cholesterol Statistic and Maps*. 2013. Available at: <https://www.cdc.gov/cholesterol/facts.htm>. Diakses pada tanggal 28 April 2019.
6. Hasan, I. In : Sudoyo, A.W., Setyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiasti, S. editors. *Buku Ilmu Penyakit Dalam* Jilid 2.6th ed. Jakarta: Departement Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia 2014. pp 2002.
7. NCEP. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. NIH Publication. 2001.

8. Yuniarti, L. *Potensi Dekok Daun Sirsak sebagai Penurun Kolesterol dan Pengendali Bobot Badan*. 2016.4(2), pp. 82–87.
9. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). *Indonesia Cinta Sehat Saatnya Jamu Berkontribusi*. KEMENKES: Jakarta. 2010.
10. Murwani, S., Alli, M., & Muliarta, K. *Diet Aterogenik pada Tikus Putih (Rattus novvergicus strain wistar) sebagai Model Hewan Aterosklerosis*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2006. 22. 7.
11. Oyedegia O, Festus Osho Taiwob, Olukayode Solomon Ajayic , Femi Ayinded , Matthew Oziegbie , and Charlotte Olusanu Oseghare. *Biocidal and Phytochemical Analysis of Leaf Extracts of Annona muricata (Linn.)*, International Journal of Sciences: Basic and Applied Research. 2016.24. 76-87.
12. Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, et al. *High-Fructose and High Fat Diet Induced Disorders in Rats: Impact on Diabetes Risk, Hepatic and Vascular*. 2016. 13.15.
13. Félix-silva, J., Giordani, R. B., Silva-jr, A. A., Zucolotto, S. M., & Fernandes-pedrosa, M. D. F. *A Review of Traditional Uses , Phytochemistry , Pharmacology , and Toxicology of This Medicinal Plant*. Hindawi Publishing Corporation. 2014. 1–32.
14. Patologi Anatomi FKUB. *Pembuatan Preparat NIH dan Pewarnaan Hematoksin Eosin*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. 2018.
15. Horiba-Medical. *ABX Pentra C200; Automatic Biochemistry Analyzer/Compact*. Montpellier. France. 2011.
16. Sulistyowati, E., Purnomo, Y., Nuri, S., dan Audra P., F. *Pengaruh Diet Sambal Tomat pada Struktur dan Fungsi Hepar Tikus yang Diinduksi Tawas*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2013.27(3): 156-162.
17. Kusuma, A. D. A., Herbani, M., dan Wahyuningsih D. *Efek Dekok Kombinasi Daun Jati Belanda, Kemuning, Murbei, dan Rimpang Bangle terhadap Kadar AST dan ALT Serum Tikus dengan Diet Tinggi Lemak*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran UNISMA, Malang. 2019.
18. Girindra. *Biokimia patologi-Petunjuk Praktikum Bogor*. PAU Ilmu Hayat. Institut Pertanian Bogor. 1989.
19. Weng, S. F., Kai, J., Guha, I.N., and Qureshi, N. *The Value of Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotransferase in Cardiovascular Disease Risk Assessment*. Open Hearth. 2015.2(1): e000272.
20. Abbas, A.K., Aster, J.C., dan Kumar, V. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 7. Singapura : Elsevier Saunders. 2007.
21. Mansour- Ghanaei, R., Mansour-Ghanaei, F., Naghipour, M., Joukar, F., Atrkar-Roushan, Z., Tabatabali, M., and Ghorani, N.. *The Role of Anthropometric indices in the prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in The PERSIAN Gulian Cohort Study (PGCS)*. J. Med Life. 2018. 11(3): 194-202.
22. Meilinda, P., Sudiastuti, Nugroho, R. A., *Profil Lipid dan Gambaran Histologi Hepar Mencit (Mus musculus L.) yang Diinduksi Kuning Telur sebagai Sumber Kolesterol*. [Skripsi]. FMIPA Universitas Mulawarman, Samarinda. 2015.
23. Halweell, B., Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology AND Medicine*. London : Oxford Univ. 1999.
24. Fajariyah, S., Utami, E.T., Arisandi, Y. *Efek Pemberian Estrogen Sintetis (Diethylstilbestrol) terhadap Struktur Hepar dan Kadar SGOT dan SGPT pada Mencit (Mus musculus) Betina Strain Balb 'C*. Jurnal ILMU DASAR. 2010. 11 (1): 76 – 82.
25. Luthfiyah S. *Pengaruh Pemberian Plum BUM (Pb) Asetat Peroral terhadap Gambaran Histologik Hepar Mencit (Mus Musculus) Penelitian Eksperimental Laboratorik*. 2007.
26. Harmita. *Buku Ajar Analisis Fisikokimia*. Depok: Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. 2006.
27. Indriyani, Dewi F. *Efek Dekok Daun Sirsak terhadap Kadar Kolesterol dan Trigliserida Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Malang. 2019. Unpublished.
28. Heriansyah, Teuku. *Pengaruh Berbagai Durasi Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Profil Lipid Tikus Putih (Rattus Novergicus) Jantan*. Jurnal Kedokteran Syiah Kuala. 2013.13(3): 144-155.
29. Ariyanti, Nur. *Pengaruh ekstrak etanol daun sirsak (Annona muricata L.) terhadap kadar enzim transaminase (SGPT dan SGOT) pada mencit (Mus musculus) yang diinduksi dengan 7,12- dimetilbenz(a) antrasen (DMBA) secara in vivo*. [Thesis], Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. 2013.
30. Zakiah, N., Yanuarman, Frengki dan Munazar. *Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata L.) terhadap Kerusakan Hati Tikus yang Diinduksi dengan Parasetamol*. Aceh Nutrition Jurnal. 2017.2(1): 25-31.
31. Edeoga H. O., Okwu D. E., & Mbaebie B. O. *Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plant*. African Journal of

- Biotechnology*. 2005. 4, 685–688.
32. Firmansyah, D., Bachri, M. S., dan Nurkhasanah. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol dan Kloroform Daun Sirsak terhadap Kolesterol Total dan Trigliserida pada Tikus yang Diinduksi Aloksan*. *Pharmaciana*. 2016.6(1): 47-54.
 33. Zeng L., Ye Q., Oberlies N. H., Shi G., Gu Z.-M., He K., et al. *Recent advances in annonaceous acetogenins*. *Nat. Prod. 1996. Rep. 13*, 275–306. 10.1039/np9961300275
 34. Maulana, Adnanda. *Efek Dekok Daun Sirsak terhadap Kadar LD dan HDL Serum Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa*. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Malang. 2019.
 35. Kedari, TS and Khan AA. Gunyabano (*Annona muricata*): A Review of its Traditional uses Phytochemistry and Pharmacology. *American Journal of Research Communication*. 2014; 2(10): 247-268.
 36. Dorland. *Kamus Kedokteran Dorland*. Edisi 29. ECG: Jakarta. 2002.
 37. Diana, Sasmita. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Hati pada Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Diabetes*. [Skripsi]. FMIPA Universitas Sumatera Utara. 2017.