

EFEK HEPATOPROTEKTIF KOMBUCHA DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) PADA HEPAR TIKUS WISTAR JANTAN (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARASETAMOL DOSIS TOKSIK

Hellido Ariya Waliudini, Dini Sri Damayanti¹, Rosaria Dian Lestati²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Parasetamol merupakan obat yang dimetabolisme di hepar yang diubah menjadi metabolit reaktif oleh enzim sitokrom P450 sehingga menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan nekrosis hepar. Kombucha daun sirsak kaya flavonoid dan polifenol yang berpotensi menurunkan persentase nekrosis dan *Hepatosomatic Index* (HSI) hepatosit. Namun, hingga kini penelitian penggunaan kombucha daun sirsak pada nekrosis hepatosit tikus wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik belum pernah diteliti sehingga perlu dilakukan.

Metode: Penelitian *control group post-test only* menggunakan tikus wistar jantan 25 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok. KN (aquades), KP (parasetamol), P1, P2, P3 (parasetamol + kombucha 0,5; 1; 1,5 mL). Kombucha daun sirsak diberikan 14 hari, parasetamol dosis toksik 2,5 g/kgBB/hari diberikan hari ke-8 hingga ke-14. Parameter yang diukur adalah Hepatosomatic Index (HSI) dan nekrosis hepatosit. Data dianalisis dengan *One-Way ANOVA* menggunakan uji *Least Significant Difference* (LSD) dan Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Hasil: Induksi parasetamol dosis toksik meningkatkan nekrosis pada KP dibandingkan dengan KN yaitu sebesar 26,40 menjadi 78,60 ($p < 0,05$). Pemberian dosis 0,5cc pada P1 dapat menurunkan nekrosis hepatosit dibandingkan dengan KP (50,60), tetapi tidak dapat menurunkan HSI (3,78), Dosis 1 cc pada P2 dapat menurunkan nekrosis hepatosit dibandingkan dengan KP (30,20), tetapi tidak dapat menurunkan HSI (3,81), Dosis 1,5cc pada P3 dapat menurunkan nekrosis hepatosit dibandingkan dengan KP (39,00), tetapi tidak dapat menurunkan HSI (3,77), dengan $p < 0,05$. Pemberian kombucha daun sirsak dosis 1cc paling berperan dalam menurunkan nekrosis hepatosit dibandingkan dengan KP.

Kesimpulan: Pemberian kombucha dosis 1 dan 1,5 mL mengurangi jumlah sel hepatosit yang mengalami nekrosis pada tikus dengan induksi parasetamol dosis toksik, tetapi efek ini tidak signifikan pada dosis 0,5 cc ($p > 0,05$).

Kata Kunci: kombucha daun sirsak; hepatoprotektif; parasetamol; nekrosis hepatosit; Hepatosomatic Index.

*Korespondensi: Dr.dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes (dinisridamayanti@unisma.ac.id)

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144 (+62-341-578920)

fak.kedokteran@unisma.ac.id

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF SOURSOP LEAF KOMBUCHA (*Annona muricata* L.) ON MALE WISTAR RATS' LIVER (*Rattus norvegicus*) INDUCED WITH TOXIC DOSES OF PARACETAMOL

Hellido Ariya Waliudini, Dini Sri Damayanti¹, Rosaria Dian Lestati²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Paracetamol is a drug that is metabolized in the liver that is converted into reactive metabolites by the cytochrome P450 enzyme so that it produces free radicals that cause liver necrosis. Soursop leaf kombucha is rich in flavonoids and polyphenols that have the potential to reduce the percentage of necrosis and *Hepatosomatic Index* (HSI) of hepatocytes. However, until now, research on the use of soursop leaf kombucha in male wistar rat hepatocyte necrosis induced by toxic doses of paracetamol has not been researched, so it needs to be done.

Methods: A *post-test only control group* study used 25 male wistar rats divided into 5 groups. KN (aquades), KP (paracetamol), P1, P2, P3 (paracetamol + kombucha 0.5; 1; 1.5 mL). Soursop leaf kombucha is given 14 days, toxic paracetamol dosage of 2.5 g/kgBB/day is given on the 8th to 14th day. The parameters measured were Hepatosomatic Index (HSI) and hepatocyte necrosis. Data were analyzed with *One-Way ANOVA* using the *Least Significant Difference* (LSD) and Kruskal-Wallis ($p < 0.05$) tests.

Results: Induction of toxic doses of paracetamol increased necrosis in KP compared to KN by 26.40 to 78.60 ($p < 0.05$). A dose of 0.5cc at P1 may decrease hepatocyte necrosis compared to KP (50.60), but cannot lower HSI (3.78), a dose of 1cc at P2 may decrease hepatocyte necrosis compared to KP (30.20), but cannot lower HSI (3.81), a dose of 1.5cc at P3 may decrease hepatocyte necrosis compared to KP (39.00), but cannot lower HSI (3.77), with $p < 0.05$. The administration of soursop leaf kombucha at a dose of 1cc played the most role in reducing hepatocyte necrosis compared to KP.

Conclusions: Administration of kombucha at a dose of 1 and 1,5 cc reduced the number of hepatocyte cells that underwent necrosis in mice with toxic dose of paracetamol, but this effect was not significant at doses of 0.5 cc ($p > 0.05$).

Keywords: soursop leaf kombucha; hepatoprotective; paracetamol; hepatocyte necrosis; Hepatosomatic Index.

*Correspondence: Dr.dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes (dinisridamayanti@unisma.ac.id)

Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, East Java Indonesia 65144 (+62-341-578920)

fak.kedokteran@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Hepar merupakan organ penting yang menjadi berbagai pusat metabolisme, sehingga gangguan pada sel hepar dapat mengganggu keseimbangan metabolisme dalam tubuh. Salah satu pemicu kerusakan sel hepar adalah konsumsi zat asing atau xenobiotic seperti obat-obatan. Salah satu obat-obatan yang tersedia bebas yaitu parasetamol. Parasetamol adalah obat yang sering digunakan untuk meredakan nyeri dan demam. Penggunaan parasetamol dalam dosis tinggi atau jangka panjang dapat memicu hepatotoksitas dengan menghasilkan metabolit reaktif N-Asetil-P-Benzoquinoneimine (NAPQI), yang menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis hepatosit, terutama jika melampaui 30 g/hari.^{(1) (2)}

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa induksi parasetamol dosis toksik 2,5 g/kgBB selama 4 hari mengakibatkan perubahan histologi hepar berupa degenerasi hidropik, degenerasi lemak, dan nekrosis hepatosit.⁽³⁾ Untuk mengurangi efek hepatotoksik tersebut maka diperlukan hepatoprotektor alami yang bebas dari zat kimia tambahan.

Bahan alami yang bisa menjadi salah satu pilihan dan bermanfaat sebagai hepatoprotektor adalah daun sirsak (*Annona muricata* Linn.). Kandungan senyawa fenolik seperti flavonoid, saponin, dan alkaloid dengan aktivitas antioksidan pada daun sirsak memiliki efek sebagai hepatoprotektor.⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Salah satu cara menarik senyawa fenol lebih banyak dari daun sirsak menggunakan proses fermentasi. Kombucha merupakan minuman fermentasi teh dengan bantuan *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast* (SCOBY). Proses fermentasi akan meningkatkan kandungan polifenol dan asam glukuronat.⁽⁶⁾ Daun sirsak berpotensi sebagai bahan dasar kombucha pengganti teh karena adanya kandungan senyawa fenol, namun efek hepatoprotektif kombucha daun sirsak belum diteliti.

Penelitian ini bertujuan menguji efek kombucha daun sirsak pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik (2,5 g/kgBB/hari) terhadap perubahan histologi dan berat makroskopis hati atau HSI (*Hepatosomatic Index*).

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat dan Waktu Penelitian

Desain Penelitian ini adalah *control group post test only design* secara *in vivo* menggunakan hewan coba tikus wistar jantan. Kombucha daun sirsak diberikan selama 14 hari

disertai pemberian parasetamol pada hari ke 8 sampai hari ke 14 dengan dosis 2,5 g/kgBB/hari.^{(3) (7)} Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Central Riset & Diagnostik Klinik Hewan Satwa Sehat Indonesia, Jl. Doko No. 52 Tidar, Malang. Dilakukan pada Februari – Maret 2025. Penelitian ini secara etik telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Islam Malang dengan nomor surat **No.05/KEPK/RSI-U/I/2025**.

Sampel dan Perlakuan Hewan Coba

Tikus dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus., sebagai berikut: Kelompok Kontrol Negatif (KN), Kelompok Kontrol Positif (KP), Kelompok Perlakuan 1 (P1), Kelompok Perlakuan 2 (P2), dan Kelompok Perlakuan 3 (P3). Pemberian perlakuan per kelompok dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Pembagian Kelompok Hewan Coba

Kelompok	Perlakuan	Jumlah (n)
KN	▪ Aquades	5 ekor
KP	▪ Aquades ▪ Parasetamol 2,5g/kgBB/hari	5 ekor
P1	▪ Parasetamol 2,5g/kgBB/hari ▪ Kombucha daun sirsak 0.5 mL/hari	5 ekor
P2	▪ Parasetamol 2,5g/kgBB/hari ▪ Kombucha daun sirsak 1 mL/hari	5 ekor
P3	▪ Parasetamol 2,5g/kgBB/hari ▪ Kombucha daun sirsak 1.5 mL	5 ekor

Pembuatan dan Induksi Kombucha Daun Sirsak

Pembuatan kombucha daun sirsak dimulai dengan 1000 ml air direbus hingga suhu 100°C, kemudian 12 gr serbuk daun sirsak yang diperoleh dari Laboratorium Herbal Materia Medica Batu nomor **000.9.3/98/102.20/2025** dimasukkan kedalam kantong teh dan direbus

selama 15 menit. Selanjutnya, gula 100 gr ditambahkan dan dilarutkan. Larutan dituang ke toples kaca steril kemudian didinginkan hingga 25°C dan ditambahkan SCOBY 2,5% (b/v). Toples ditutup dengan serbet kertas, diikat, dan disimpan di ruangan gelap pada suhu 25°C selama 7 hari.⁽⁸⁾ Kombucha daun sirsak diinduksikan dalam waktu 14 hari pada kelompok P1 sebanyak 0,5 mL/hari, P2 sebanyak 1 mL/hari, dan P3 1,5 mL/hari secara per sonde oral.⁽⁹⁾

Penghitungan pH Kombucha Daun Sirsak

Untuk memastikan penurunan pH sebagai indikator kematangan kombucha, kadar keasaman diukur menggunakan pH meter elektrik. Alat dikalibrasi sebelum dan sesudah pengukuran. Sebanyak 25 ml larutan kombucha diambil dan dimasukkan ke dalam gelas beaker. Elektroda dicelupkan ke dalam sampel hingga nilai pH stabil, kemudian hasilnya dicatat. Pengukuran diulang sebanyak tiga kali untuk setiap sampel.⁽¹⁰⁾ Kombucha bisa digunakan secara optimal saat kadar pHnya mencapai angka 2,5-4.

Pembuatan dan Induksi Parasetamol

Larutan parasetamol dibuat dengan melarutkan parasetamol dosis 2,5 g/kgBB/hari dalam larutan Na CMC 1%. Induksi parasetamol diberikan secara oral dengan volume 2 cc per hari melalui sonde selama 7 hari pada kelompok KP, P1, P2, dan P3, dimulai dari hari ke-8 hingga ke-14 penelitian.

Pengambilan Organ Hepar

Perlakuan diawali dengan penyuntikan ketamin 5 mg/kgBB secara intramuskular untuk anestesi. Setelah tikus teranestesi dengan baik, tikus difiksasi pada tempat pembedahan. Bagian abdomen disemprot dengan alkohol 70%, kemudian insisi berbentuk V dari area genital hingga diafragma dilakukan menggunakan pisau diseksi dan forceps untuk membuka abdomen secara menyeluruh. Rongga toraks dibuka, dan setelah abdomen terbuka, jaringan hepar dipisahkan dari jaringan lainnya.⁽¹¹⁾

Penimbangan Hepar

Penimbangan dilakukan untuk menentukan nilai *Hepatosomatic Index* (HSI), yaitu rasio bobot hepar terhadap berat badan tikus. Berat badan tikus ditimbang dengan menggunakan timbangan digital sebelum pembedahan dilakukan. Hepar yang telah dicuci serta dikeringkan dengan tisu kemudian ditimbang menggunakan timbangan digital dan dicatat keduanya untuk dihitung rasio

perbandingan berat badan dan berat hepar. Perhitungan HSI dilakukan dengan menggunakan rumus: $HSI = (\text{Berat Hepar (g)} / \text{Berat Badan Tikus}) \times 100\%$.¹²

Pembuatan Preparat Histologi Hepar

Organ hepar direndam dalam larutan Neutral Buffered Formalin 10% (NBF 10%) selama 24 jam untuk difiksasi. Dehidrasi dan clearing dilakukan dengan merendam organ dalam larutan alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, absolut) dan toluene dalam satu sesi. Sampel organ diblok dengan embedding sel, kemudian dituangkan parafin cair dan didinginkan hingga mengeras. Setelah blok parafin mengeras, jaringan dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 mikron. Jaringan yang telah dipotong diwarnai menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE).⁽¹³⁾

Pemeriksaan Histologi Hepar

Preparat diamati menggunakan mikroskop trinokuler perbesaran 100 kali untuk melihat seluruh lapangan pandang, kemudian dilanjutkan dengan perbesaran 400 kali untuk menentukan lima lapang pandang pada setiap preparat. Pengamatan dilakukan oleh tiga orang pengamat. Gambaran inti sel hepatosit yang mengalami nekrosis ditandai dengan piknosis, karioreksis, kariolisis, dan membranolisis. Jumlah sel yang mengalami nekrosis dihitung menggunakan rumus: $(\text{Jumlah sel nekrosis} / \text{Jumlah sel normal}) \times 100\%$.¹⁴

Analisis Data

Data disajikan dalam bentuk rata-rata $\pm$ simpangan baku (SD). Data persentase histologi hati diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versi 25 untuk Windows.⁽¹⁰⁾ Analisis data dilakukan dengan uji One-way ANOVA pada tingkat signifikansi $p < 0,05$, dengan syarat data berdistribusi normal berdasarkan uji Shapiro-Wilk ($p > 0,05$) dan homogen berdasarkan uji Levene ($p > 0,05$). Jika uji One-way ANOVA menunjukkan nilai signifikansi ($p < 0,05$), analisis dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference* (LSD) untuk mengidentifikasi kelompok yang menyebabkan perbedaan signifikan. Jika data tidak berdistribusi normal, tidak homogen, atau keduanya, maka analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis ($p < 0,05$), diikuti dengan uji Mann-Whitney untuk analisis lebih lanjut.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus jenis wistar jantan dengan usia 2-3 bulan, berat badan berkisar 150-200 gram serta dalam kondisi sehat yang bisa dilihat dari ciri berikut: memiliki mata jernih bersinar, bulu bersih mengkilat, dan nafsu makan baik.¹⁷ Hasil pengukuran berat badan tikus selama penelitian ditampilkan dalam **Tabel 2**.

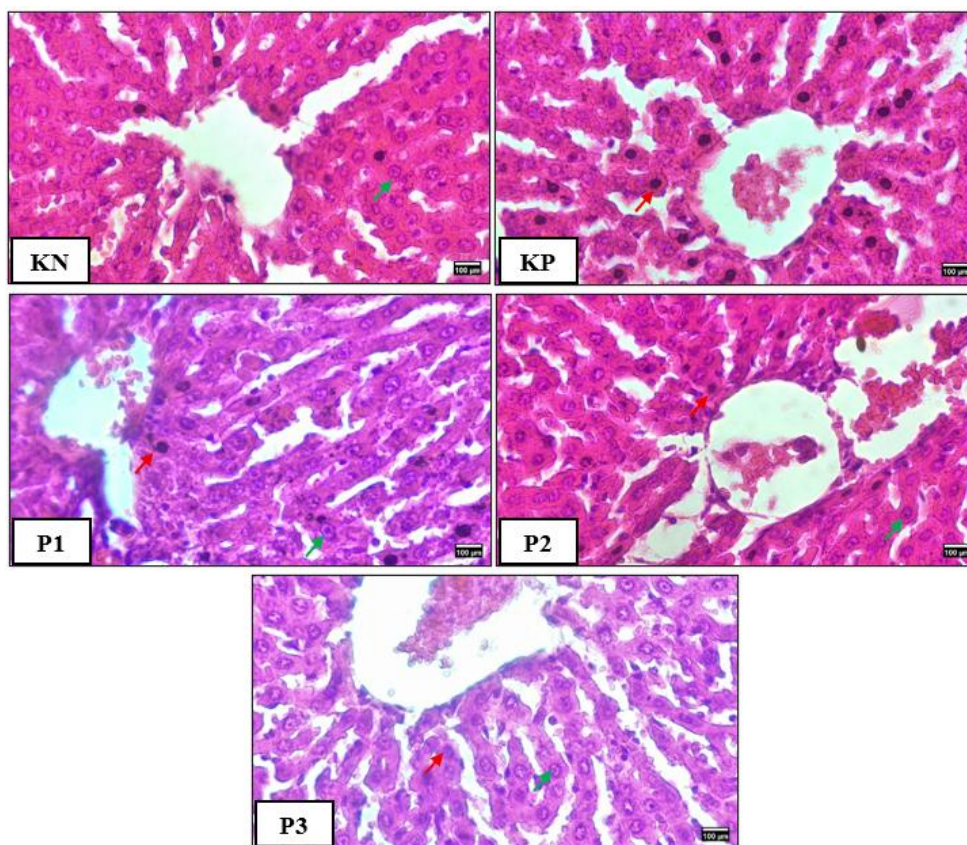
Tabel 2. Karakteristik Sampel

	KN	KP	Kelompok Perlakuan		
			P1	P2	P3
Jenis kelamin	Jantan	Jantan	Jantan	Jantan	Jantan
Usia	2-3 bulan	2-3 bulan	2-3 bulan	2-3 bulan	2-3 bulan
Rerat a BB	156.58g	160.92g	159.25g	168.06g	164.92g

Keterangan: Sampel hewan penelitian adalah tikus wistar jantan yang terbagi menjadi KN, KP, P1, P2, dan P3. Variabel yang diukur merupakan rata-rata berat hewan coba tikus *Wistar* selama penelitian.

Hasil Paparan Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn) Terhadap Histologi Jaringan Hepar yang Mengalami Nekrosis dan HSI pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik

Efek pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) terhadap nekrosis struktur histologi sel hepatosit Tikus dan berat basa hepar/ HSI dapat dilihat pada **Gambar 1, 2, 3, 4**, dan **Tabel 3** berikut ini



Gambar 1 Struktur Histologis Nekrosis Hepatosit pada Tikus Wistar Jantan (HE, 400 kali)

Keterangan:

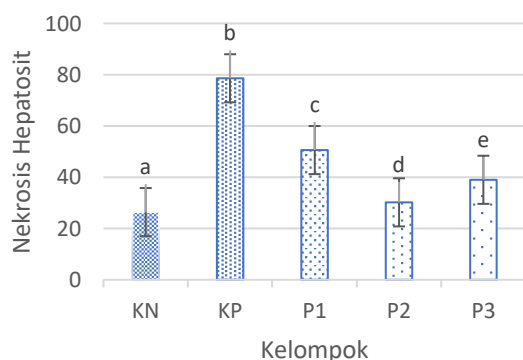
Menunjukkan gambaran mikroskopis struktur histologi inti hepatosit Tikus Wistar Jantan pada kelompok KN, KP, P1, P2, dan P3 dengan perbesaran 400 kali. Sel hepatosit normal ditunjukkan dengan anak panah hijau (↑) sel hepatosit nekrosis ditunjukkan anak panah berwarna merah (↑). Pada KN sel nekrosis lebih sedikit dibandingkan dengan KP. Pada KP sel nekrosis lebih banyak dibandingkan P1, P2, P3.



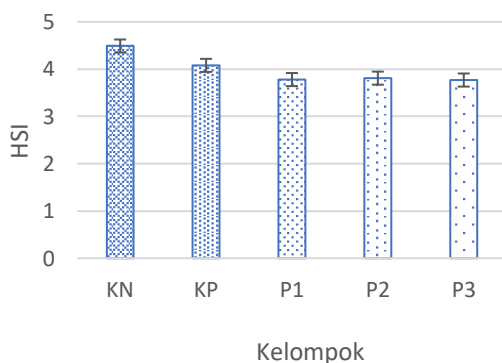
Gambar 2 Makroskopis Berat Basah Hepar Tikus Wistar Jantan

Tabel 3. Rerata Persentase Jumlah Nekrosis Hepatosit dan berat basah hepar/HSI tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn)

Kel.	n	Hepatosit Nekrosis (Rerata $\pm$ SD)	HSI (Rata-rata $\pm$ SD)
KN	5	26,40 $\pm$ 2,19 ^a	4,49 $\pm$ 0,87
KP	5	78,60 $\pm$ 8,76 ^b	4,08 $\pm$ 0,85
P1	5	50,60 $\pm$ 10,26 ^c	3,78 $\pm$ 0,16
P2	5	30,20 $\pm$ 1,09 ^d	3,81 $\pm$ 0,68
P3	5	39,00 $\pm$ 7,03 ^e	3,77 $\pm$ 0,91



Gambar 3. Histogram Persentase Nekrosis Hepatosit



Gambar 4. Histogram Persentase HSI

Keterangan:

KN: Kelompok Normal, KP: Kelompok yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kgBB/hari, P1: Kelompok yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kgBB/hari + kombucha daun sirsak 0,5 cc, P2: Kelompok yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kgBB/hari + kombucha daun sirsak 1 cc, P3 : Kelompok yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kgBB/hari + kombucha daun sirsak 1,5 cc , a : signifikan terhadap KP, P1, P3, b : signifikan terhadap KN, P2, P3, c : signifikan terhadap KN, P2, d : signifikan terhadap KP, P1, e : signifikan terhadap

KN,KP.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi parasetamol 2,5 g/kgBB/hari menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel hepatosit yang mengalami nekrosis dibandingkan kelompok normal $p < 0,05$. Pemberian kombucha dosis 1 cc/ hari menyebabkan penurunan jumlah sel hepatosit yang mengalami nekrosis pada tikus yang diinduksi parasetamol 2,5 g/kgBB/hari, namun hal ini tidak berlaku pada dosis kombucha daun sirsak 0,5 cc dan 1 cc /hari ($p > 0,05$).

Secara statistik hasil penelitian untuk berat basah hepar/*Hepatosomatic Index* (HSI) didapatkan bahwa kelompok normal, kelompok control positif dan kelompok perlakuan tidak mempunyai perbedaan yang signifikan.

PEMBAHASAN

Pengaruh Induksi Parasetamol Dosis Toksik Terhadap Nekrosis Hepatosit dan Berat Hepar/ HSI Tikus Wistar

Pemberian parasetamol dosis toksik dapat menyebabkan peningkatan signifikan jumlah nekrosis hepatosit pada kelompok KP sebesar tiga kali lipat dibandingkan KN. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Manatar (2013) bahwa pemberian parasetamol dosis toksik 2,5 g/kgBB selama 4 hari menyebabkan kerusakan sel hepar pada gambaran histologi berupa nekrosis hepatosit, degenerasi hidropik, dan degenerasi lipid.

Mekanisme kerusakan hepatosit akibat pemberian parasetamol dosis toksik diawali parasetamol diubah menjadi NAPQI oleh enzim sitokrom P450. Tingginya kadar NAPQI yang merupakan metabolit reaktif akan menyebabkan kondisi stres pada sel melalui ikatan kovalen antar makromolekul seperti protein, DNA, enzim, lipid, penipisan antioksidan sel, dan kerusakan mitokondria. Kondisi ini dapat menurunkan fungsi makromolekul serta peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan kerusakan sel akibat stres oksidatif. Pada kondisi normal antioksidan endogen dan *glutathione* (GSH) berfungsi untuk menetralkan ROS melalui mekanisme reduksi. Namun, pada kondisi overdosis dan penggunaan jangka panjang parasetamol menyebabkan kadar

GSH mengalami penurunan yang berakibat tidak dapat menetralkan radikal bebas sehingga terjadi kerusakan komponen seluler. Rendahnya kadar GSH menyebabkan stres oksidatif pada mitokondria yang berakibat penurunan produksi *Adenosine Triphosphate* (ATP). Kadar ATP yang rendah menginduksi pembukaan pori transisi permeabilitas mitokondria yang menyebabkan translokasi protein mitokondria seperti *Apoptosis Inducing Factors* (AIF) dan endo G ke dalam nukleus yang mengakibatkan fragmentasi DNA serta pecahnya membran mitokondria sehingga menyebabkan kerusakan atau kematian hepatosit. Kelompok kontrol negatif (KN) menunjukkan HSI yang mencerminkan kondisi hati normal tanpa paparan parasetamol.

Kontrol positif (KP) yang diinduksi parasetamol memiliki HSI 8% lebih rendah dibandingkan KN. Penurunan ini konsisten dengan kerusakan hati akibat metabolit toksik *N*-asetil-p-benzoquinone imine (NAPQI) dari parasetamol, yang menyebabkan nekrosis dan pengurangan massa hepar fungsional.¹⁵ Literatur menunjukkan bahwa overdosis parasetamol dapat menyebabkan atrofi hati atau penurunan sintesis protein, tercermin dalam HSI yang lebih rendah.¹⁶

Pengaruh Kombucha Daun Sirsak Terhadap Nekrosis Hepatosit dan Berat Hepar/HSI yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik

Kelompok perlakuan P2 dan P3, yang menerima kombucha daun sirsak dosis 1cc dan 1,5 cc bersama parasetamol, menunjukkan penurunan tingkat nekrosis hingga tiga kali lipat dibandingkan kelompok kontrol positif (KP). Penurunan ini mengindikasikan adanya efek hepatoprotektif dari kombucha daun sirsak. Hal ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh kandungan antioksidan seperti flavonoid dan polifenol dalam daun sirsak yang efektif menangkap radikal bebas.⁽⁵⁾ Proses fermentasi kombucha dengan SCOBY meningkatkan sifat antioksidan, sehingga mendukung perlindungan hati.⁽⁹⁾ sekaligus menambah asam glukuronat yang mempercepat detoksifikasi xenobiotik melalui glukuronidasi.⁽¹⁷⁾ Penurunan nekrosis paling signifikan terlihat pada P2, mendekati tingkat kelompok kontrol negatif (KN), kemudian disusul oleh P3.

Penurunan nekrosis pada P2 dibandingkan P1 sejalan dengan efek dosis-dipengaruhi antioksidan hingga batas tertentu, di mana dosis optimal 1 mL memberikan perlindungan maksimal. Meskipun peningkatan nekrosis pada P3 dibandingkan P2 tidak

signifikan secara statistik, kecenderungan ini bisa terjadi karena kandungan flavonoid yang merupakan polifenol juga dapat bersifat prooksidan. Polifenol dalam dosis tinggi dapat menyebabkan peningkatan apoptosis sel melalui auto-oksidasi dan menghasilkan radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif. Hal tersebut dapat merusak DNA, protein, dan membran sel.⁸

Adapun kelompok perlakuan (P1, P2, P3) yang diberi kombucha daun sirsak tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam *Hepatosomatic Index* (HSI) dibandingkan KN dan KP. Hal ini mengindikasikan bahwa berat hati tidak terpengaruh oleh induksi parasetamol dosis toksik maupun kombucha pada dosis yang diuji. Dugaan awal, nekrosis akibat parasetamol belum cukup parah untuk menurunkan massa hati, mengingat sel hepatosit memiliki daya regenerasi yang baik. Deviasi standar yang relatif kecil mencerminkan konsistensi respons tikus, sementara efek antioksidan flavonoid dan polifenol, yang diperkuat melalui fermentasi kombucha, mungkin membatasi kerusakan lebih lanjut, meskipun tidak cukup mengembalikan massa hati.⁵

Pengaruh Karakteristik Sampel Penelitian Pada Hasil Penelitian

Tikus *Wistar* (*Rattus norvegicus*) jantan digunakan pada penelitian ini karena pada kelompok jenis kelamin jantan tidak dipengaruhi siklus hormonal estrogen dan kehamilan yang berpotensi bias dalam hasil penelitian. Pemilihan hewan coba yang digunakan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram karena dianggap lebih ideal dari segi ukuran organ yang cukup besar agar mempermudah dalam proses pengambilan hepar. Sedangkan untuk berat badan tikus yang digunakan menjadi gambaran kesehatan hewan coba.¹⁹ Lebih lanjut juga karena tikus *Wistar* memiliki DNA yang mirip dengan manusia sehingga kerap digunakan dalam penelitian.

KESIMPULAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) dosis 1 cc dan 1,5cc selama 14 hari efektif menurunkan jumlah nekrosis pada tikus *Wistar* jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik 2,5 g/kgBB/hari, meskipun efek tersebut tidak signifikan pada dosis 0,5 cc.
2. Pemberian kombucha daun sirsak (*Annona muricata* Linn) pada dosis 0,5

cc, 1 cc, dan 1,5 cc selama 14 hari tidak dapat menurunkan Hepatosomatic Index (HSI) pada tikus Wistar jantan yang diinduksi parasetamol dosis toksik 2,5 g/kgBB/hari.

Saran

Untuk penelitian mendatang terkait kombucha daun sirsak, disarankan:

1. Memberikan parasetamol dosis toksik dalam durasi yang lebih lama.
2. Menempatkan satu tikus per kendang untuk mencegah perkeltahan yang dapat menyebabkan stres dan memengaruhi hasil penelitian.
3. Melakukan pengukuran asupan makan untuk memantau perubahan berat badan tikus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang terkait bantuan pendanaan penelitian serta kepada teman-teman penelitian saya, dosen pembimbing, dan penguji sebagai *peer reviewer*.

DAFTAR PUSTAKA

1. McGill MR, Jaeschke H. Animal models of drug-induced liver injury. Vol. 1865, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. Elsevier B.V.; 2019. p. 1031–9.
2. Bateman DN, Dear JW. Should we treat very large paracetamol overdose differently? Vol. 83, British Journal of Clinical Pharmacology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1163–5.
3. Manatar AF, Wangko S, Kaseke MM, Manado SR, Anatomi-Histologi B, Kedokteran F, et al. Gambaran Histologik Hati Tikus Wistar Yang Diberi Virgin Coconut Oil Dengan Induksi Parasetamol. jurnal Biomedik (JBM). 2013;
4. Vega FSP, Meilany FD, Poppy ML. Efek Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Gambaran Histopatologik Hati Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Rifampisin. Manado; 2018 Dec.
5. Wicaksono SW, Zubaidah E. Karakteristik Jelly Drink Daun Sirsak- Wicaksono, dkk. Vol. 3, Jurnal Pangan dan Agroindustri. 2015.
6. Alves RO, Oliviera RL de, Anjos DCP dos, Porto CS, Porto TS. Trends in kombucha research: a bibliometric and technological prospection analysis. Food Science and Technology. 2024 Jun 13;44.
7. Manengkey SF, Karauwan FA, Ginting AR, Tumbel SL. Uji Efektivitas Ekstrak Bunga Pepaya Jantan *Carica papaya* L. Sebagai Analgesik Terhadap Tikus Putih *Rattus norvegicus*. Biofarmasetikal Tropis [Internet]. 2020 Apr 30;3(1):1–5. Available from: <https://journal.fmipaukit.ac.id/index.php/jbt/article/view/248>
8. Habib Barkah M, Sri Damayanti D, Hakim R. Pengaruh Lama Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. 2021.
9. Aloulou A, Hamden K, Elloumi D, Ali MB, Hargafi K, Jaouadi B, et al. Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan-induced diabetic rats. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2012 Dec 16;12(1):63. Available from: <https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-12-63>
10. Barkah MH, Sri Damayanti D, Hakim R. Pengaruh Lama Fermentasi Kombucha Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Escherichia coli*. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2021;
11. Tazkia RR, Amalia Y, Sri Damayanti D. Efek Ekstrak Airdaun Sirsak (*Annona muricata*) Terhadap Kadar Soddan Mda Hepar Tikus Wistar Induksi Diet Tinggi Lemak Dan Tinggi Fruktosa. Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang. 2018;
12. Oktaviona EEP, Qomariyah N, Khaleyla Program Studi Biologi F, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam F, Negeri Surabaya U. Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Daun *Phyllanthus acidus* L. pada Mencit Diabetes Mellitus Tipe 2 Hepatoprotective Activity of *Phyllanthus acidus* L. Leaf Extract in Type 2 Diabetes Mellitus Mice. 2023;12:381–8. Available from: <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lent>

13. [erabio/index](#)
Mudiana W, Gusti I, Sudisma N, Luh N, Setiasih E, Sudira W. ACTA Veterinaria Indonesiana Gambaran Histologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diberikan Ekstrak Bunga Kecubung (*Datura metel* L.) Sebagai Anestesi (Histological Description Of The Liver Of White Rats (*Rattus norvegicus*) Given Amethyst Flower Extract (*Datura metel* L.) As An Anesthetic). 2023; Available from: <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
14. Tack AY, Ndaong NA, Gaina CA. Agnes Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). jurnal veteriner nusantara. 2019 Dec 22;3(2).
15. Sharma C V., Mehta V. Paracetamol: Mechanisms and updates. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain. 2014;14(4):153–8.
16. Rotundo L, Pyrsopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. World J Hepatol. 2020 Apr 27;12(4):125–36.
17. Nisak YK. Studi Aktivitas Antioksidan Minuman Fermentasi Kombucha: Kajian Pustaka Study Of Antioxidant Activity Of Kombucha Beverage: Literature Review. Vol. 10. 2023.
18. Dzah CS, Zhang H, Gobe V, Asante-Donyinah D, Duan Y. Anti- and pro-oxidant properties of polyphenols and their role in modulating glutathione synthesis, activity and cellular redox potential: Potential synergies for disease management. Vol. 11, Advances in Redox Research. Elsevier Inc.; 2024.
19. Frianto F, Fajriaty I, Riza H. Evaluasi Faktor Yang Mempengaruhi Jumlah Perkawinan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Secara Kualitatif. 2015.