

Analisis SGPT dan SGOT pada Tikus yang Diinduksi Isoniazid untuk Penentuan Dosis dan Karakteristik Hepatoprotektif Air Buah Nanas (*Ananas comosus* L. Merr) Mentah

(Analysis of SGPT and SGOT in Isoniazid-induced Rats for Dose Determination and Hepatoprotective Characteristics of Unripe Pineapple Fruit Water (*Ananas Comosus* L. Merr))

LESTARI RAHAYU*, NOVI YANTIH, YOANA SUPOMO

Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta Selatan, 12640.

Diterima 4 Februari 2018, Disetujui 28 Februari 2018

Abstract: Longterm use of isoniazid (INH) damages the liver cells which are correlated with an increase in the Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase (SGPT) and Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase (SGOT) blood level. Unripe pineapple (*Ananas comosus* L. Merr) fruits contained higher level of phenolic acid and flavonoids compounds than the ripe pineapple fruits, and as a result the unripe pineapple fruits juice has higher hepatoprotective potency than ripe pineapple fruits juice. This research was to determine dose and hepatoprotective characteristic of unripe pineapple fruit juice. The hepatoprotective activity of juice was determined by measuring the SGPT and SGOT level on rat blood. There were prepared 28 rats, divided into 7 groups, i.e. normal control, positive control, negative control, and 4 test groups that were induced by INH and each was given the juice at 1 hour before and 1 hour after INH induction, with the dose of 2 mL and 4 mL. Treatment was conducted in 14 days, consecutively. Rat blood was collected at hour-0 and hour-3 and also day-4, day-7, and day-14 after the start of treatment. Levels of ALT and AST were determined using the photometric method. Based on the data analysis using the one-way analysis of variance test with a 95% confidence interval, unripe pineapple fruit juice exhibited hepatoprotective activity, as it decreased the SGPT and SGOT levels in the rats after 14 days of treatment. Feeding of unripe pineapple fruit juice 1 hour after INH administration with the dose of 2 mL during 14 days has the best hepatoprotective activity.

Keyword: Isoniazid, unripe pineapple fruit, SGPT, SGOT, hepatoprotective.

Abstrak: Penggunaan jangka panjang dari isoniazid (INH) merusak sel-sel hati yang berkorelasi dengan peningkatan kadar serum *Glutamic-PyruvicTransaminase* (SGPT) dan *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase* (SGOT). Buah nenas yang belum masak (*Ananas comosus* L. Merr) mengandung senyawa asam fenolik dan flavonoid yang lebih tinggi daripada buah nenas yang matang, dan sebagai hasilnya sari buah nenas yang belum matang memiliki potensi hepatoprotektif yang lebih tinggi daripada sari buah nenas matang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik dosis dan hepatoprotektor sari buah nenas yang belum matang. Aktivitas jus hepatoprotektif ditentukan dengan mengukur kadar SGPT dan SGOT pada darah tikus. Ada 28 tikus disiapkan, dibagi menjadi 7 kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol positif, kontrol negatif, dan 4 kelompok uji yang diinduksi oleh INH dan masing-masing diberi jus pada 1 jam sebelum dan 1 jam setelah induksi INH, dengan dosis 2 mL dan 4 mL. Perawatan dilakukan dalam 14 hari, berturut-turut. Darah tikus dikumpulkan pada jam-0 dan jam-3 dan juga hari ke-4, hari ke-7, dan hari ke-14 setelah dimulainya pengobatan. Tingkat ALT dan AST ditentukan dengan menggunakan metode fotometri. Berdasarkan analisis data menggunakan analisis satu arah tes varians dengan interval kepercayaan 95%, jus buah nenas yang belum matang menunjukkan aktivitas

*Penulis korespondensi: Hp: 081386583899
Email: tari2006@yahoo.com

hepatoprotektif, karena menurunkan kadar SGPT dan SGOT pada tikus setelah 14 hari pengobatan. Pemberian jus buah nanas yang belum matang 1 jam setelah pemberian INH dengan dosis 2 mL selama 14 hari memiliki aktivitas hepatoprotektif terbaik.

Kata kunci: Isoniazid, buah nanas yang belum matang, SGPT, SGOT, hepatoprotektif.

PENDAHULUAN

TUBERKULSOSIS (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini menyebar melalui droplet orang yang telah terinfeksi. Pada tahun 1992 *World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan tuberkulosis sebagai *Global Emergency*. Di Indonesia, TB merupakan pembunuh nomor satu di antara penyakit menular dan merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan penyakit pernapasan akut pada seluruh kalangan usia dengan insiden semua tipe TB tahun 2013 sebesar 183 per 100.000 penduduk. Dengan demikian, pengobatan penyakit TB di Indonesia menjadi salah satu fokus pemerintah⁽¹⁾. Pengobatan TB dapat dilakukan dengan memberikan terapi obat-obatan, salah satunya yaitu isoniazid (INH)⁽²⁾.

INH adalah salah satu obat primer untuk pengobatan TB selain etambutol, rifampisin, pirazinamid, dan streptomisin⁽²⁾. INH adalah obat antituberkulosis (OAT) yang paling umum digunakan dalam pengobatan TB, namun penggunaan INH dalam jangka waktu yang panjang dan frekuensi tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel hati⁽³⁾.

Kerusakan sel-sel hati yang merupakan efek dari penggunaan INH disebabkan oleh terbentuknya metabolit reaktif mono asetil hidrazin (MAH) yang akan memacu asetilasi makromolekul sehingga menyebabkan kerusakan sel-sel hati. Berdasarkan jalur metabolisme INH, MAH terbentuk dari asetilhidrazin dengan bantuan enzim CYP2E1. Asetilhidrazin terbentuk dari hasil hidrolisis bentuk asetilisoniazid, sedangkan asetilisoniazid merupakan metabolit tidak aktif yang terbentuk dari jalur metabolisme utama INH dengan bantuan enzim NAT-2. Terjadinya kerusakan sel-sel hati akibat pemberian INH dalam frekuensi tinggi mampu memicu naiknya kadar Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase (SGPT) dan juga kadar Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase (SGOT). SGPT dan SGOT akan keluar dari sel hati apabila sel hati mengalami kerusakan, sehingga akan menyebabkan peningkatan kadar SGPT dan SGOT di dalam serum darah^(4,5). Dengan demikian, kerusakan sel-sel hati yang diakibatkan oleh penggunaan INH dapat ditetapkan dengan analisis peningkatan kadar SGOT dan SGPT di dalam serum darah.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan

oleh Chatuphonprasert dikatakan bahwa kandungan flavonoid buah nanas (*Ananas comosus* L. Merr) dapat menghambat aktivitas enzim CYP2E1 dan kandungan asam fenolat di dalamnya dapat menghambat aktivitas enzim NAT-2 (6), sehingga dapat dikatakan jika buah nanas mempunyai aktivitas hepatoprotektor dan sangat potensial sebagai *adjuvant* bagi penderita yang mengkonsumsi obat-obatan bersifat hepatotoksik, seperti INH. Pemberian cuka nanas secara oral sebanyak 0,08 dan 2mL/kgBB pada tikus jantan yang berusia 4-5 minggu mampu mengurangi kerusakan hati tikus yang telah diinduksi dengan parasetamol⁽⁷⁾. Ekstrak air nanas 400mg/kgBB yang diberikan secara oral pada tikus lebih potensial aktivitas hepatoprotektifnya dibandingkan dengan ekstrak etanol pada dosis yang sama⁽⁸⁾.

Berdasarkan tingkat kematangannya, buah nanas terbagi menjadi dua yaitu buah nanas mentah dan buah nanas matang. Pada buah nanas mentah kandungan asam fenolat dan flavonoid lebih tinggi daripada buah nanas matang, maka buah nanas mentah akan lebih potensial dalam mencegah kerusakan sel-sel hati^(8,9). Untuk mengetahui potensi inhibisi air buah nanas mentah terhadap kerusakan sel-sel hati manusia dilakukan uji pendahuluan pada hewan coba, adapun hewan coba yang digunakan adalah tikus karena secara fungsi dan respon dari enzim yang dimiliki tikus mirip dengan manusia⁽¹⁰⁾, sedangkan SGPT dan SGOT yang terdapat dalam darah tikus diukur kadarnya menggunakan metode fotometri⁽¹¹⁾.

METODE PENELITIAN

BAHAN. Isoniazid (Zhejiang Jiangbei Pharmaceutical), buah nanas (*Ananas comosus* L. Merr) mentah umur 3,5 bulan yang diperoleh dari Subang, air suling (Brataco), metanol (Merck), kit reagen 1 dan 2 SGOT serta SGPT (EliTech Clinical Systems), standar SGPT dan SGOT (EliTech Clinical Systems), serta silimaritin (Legalon, Soho Global Health). Hewan coba adalah tikus putih galur Sprague dawley berumur 2-3bulan dengan bobot 200-250g yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor.

Alat. Freezer (DW-FL270), fotometer (Mikrolab 300 LX), oven (Mettmert UM 400), juicer (Medeenalux), timbangan tikus, kandang tikus, timbangan neraca analitik (Mettler Toledo AB 204 S), refraktometer (Atago), pH meter (Denver Instrument),

sentrifuga (PLC-03), *vortex mixer* (Biomex), mikropipet, alat-alat volumetrik, Eppendorf, *syringe*, sonde, jarum suntik, perkamen, dan pipa kapiler.

Penyiapan Air Buah Nanas Matang. Buah nanas dari Subang jenis *Smooth Cayene* umur 3,5 bulan dihilangkan mahkotanya, kemudian dikupas kulitnya dan dipotong-potong. Potongan nanas dimasukkan ke dalam *juicer*. *Juicer* dinyalakan dengan kecepatan 1000 rpm, ditampung air buah nanas mentah sampai seluruh air yang terkandung pada daging buah nanas mentah telah diperoleh, kemudian dilakukan dua kali penyaringan terhadap air buah nanas mentah menggunakan kapas.

Karakterisasi Air Buah Nanas Mentah. Penentuan Nilai Brix. Penetapan nilai *brix* ditetapkan menggunakan alat refraktometer ABBE (ATAGO 1T) dengan meneteskan 2-3 tetes air buah nanas mentah ke dalam prisma kemudian dilihat nilai indeks bias yang dihasilkan dari air buah nanas mentah⁽¹²⁾.

Penetapan pH Air Buah Nanas Mentah. Sejumlah air buah nanas mentah dicek pHnya dengan cara mencelupkan elektroda pH meter yang telah dikalibrasi ke dalam air buah nanas mentah, kemudian dibaca angka pH pada layar pH meter yang menunjukkan kadar pH pada cairan tersebut.

Perlakuan Hewan Coba. Penelitian ini dilakukan dengan memberikan air buah nanas mentah secara oral pada tikus putih galur Sprague dawley. Sebanyak 28 ekor tikus dibagi ke dalam 7 kelompok. Sebelum dilakukan penelitian, tikus diaklimatisasi selama 7 hari pada kondisi Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Pancasila. Kelompok hewan coba meliputi kelompok kontrol normal yang hanya diberi makan dan minum, kelompok kontrol negatif yang hanya diinduksi INH, kelompok kontrol positif diberi silimarin beserta INH dan 4 kelompok uji yang diberi INH beserta air buah nanas mentah per satuan dosis dan waktu. Kelompok uji diberi air buah nanas mentah 1 jam sebelum dan 1 jam setelah diinduksi

INH dengan dosis 2 dan 4 mL pada masing-masing waktu pemberian. Semua kelompok diberi perlakuan selama 14 hari untuk mengetahui efek air buah nanas mentah terhadap penurunan kadar SGOT dan SGPT tikus. Pembagian kelompok dan perlakuannya lebih rinci dapat dilihat pada Tabel 1.

Sampling Darah Hewan Coba. Sampling darah hewan coba (tikus) dilakukan pada jam ke-0 dan 3, serta pada hari ke-4, 7 dan 14. Darah tikus diambil melalui sinus orbitalis mata menggunakan pipa kapiler dan ditempatkan didalam tabung Eppendorf yang bersih dan kering, setelah didiamkan kurang lebih 20 menit kemudian sampel darah disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Serum darah dipindahkan ke dalam tabung Eppendorf yang bersih dan kering menggunakan spuit dan disimpan di freezer -20 °C.

Kalibrasi Alat Fotometer. Kalibrasi untuk Pengukuran SGPT. Mono-reagen SGPT dibuat dari campuran reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 1:4. Sebanyak 250 µL mono reagen SGPT ditambahkan dengan 25µL standar SGPT, diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian larutan diukur menggunakan alat fotometer *portable* Microlab 300 LX dan baca absorbansinya tiap menit (ΔA /menit) selama 150 detik dalam panjang gelombang 340 nm dan temperature 37°C, setelah itu hitung selisih serapan tiap menit(ΔA /menit). Kemudian dimasukan ke dalam rentang SGPT yang telah ditetapkan, jika memenuhi syarat sesuai data pada petunjuk penggunaan alat maka alat microlab dapat digunakan untuk pengukuran SGPT^(11, 13).

Kalibrasi untuk Pengukuran SGOT. Mono reagen SGOT dibuat dari campuran reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 1:4. Sebanyak 250 µL mono reagen SGOT ditambahkan dengan 25 µL standar SGOT, diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian larutan diukur menggunakan alat fotometer *portable* Microlab 300

Tabel 1. Pembagian kelompok dan perlakuan hewan coba.

Kelompok	Keterangan	Perlakuan
I	Kontrol normal	Diberikan air suling
II	Kontrol positif	Diinduksi silimarin dosis 5 mg/200 gBB 1 jam setelah diinduksi INH dosis 37,8 mg/200 gBB
III	Kontrol negatif	Diinduksi INH dosis 37,8mg/200gBB
IV	Uji	diberikan air buah nanas mentah dosis 2 mL 1 jam sebelum tikus diinduksi INH dosis 37,8 mg/200 gBB
V	Uji	diberikan air buah nanas mentah dosis 4 mL 1 jam sebelum tikus diinduksi INH dosis 37,8 mg/200 gBB
VI	Uji	diberikan air buah nanas mentah dosis 2 mL 1 jam setelah tikus diinduksi INH dosis 37,8 mg/200 gBB
VII	Uji	diberikan air buah nanas mentah dosis 4 mL 1 jam setelah tikus diinduksi INH dosis 37,8 mg/200 gBB

LX dan baca absorbansinya tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$) selama 150 detik dalam panjang gelombang 340 nm dan temperature 37 °C, setelah itu, hitung selisih serapan tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$). Kemudian dimasukkan ke dalam rentang SGOT yang telah ditetapkan, jika memenuhi syarat sesuai data pada petunjuk penggunaan alat maka alat microlab dapat digunakan untuk pengukuran SGOT^(11,14).

Pengukuran Kadar SGPT dan SGOT. Serum darah tikus beku dicairkan terlebih dahulu untuk dipreparasi dalam rangka penentuan kadar SGPT dan SGOT menggunakan metode fotometri. Selanjutnya, sebanyak 250 μL mono reagen SGPT/SGOT ditambahkan dengan 25 μL serum sampel, diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 50 detik, kemudian larutan diukur menggunakan alat fotometer portable Microlab 300 LX dan dibaca serapannya tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$) selama 150 detik dalam panjang gelombang 340 nm dan temperature 37 °C, setelah itu dihitung selisih serapan tiap menit ($\Delta A/\text{menit}$)⁽¹¹⁾.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Air Buah Nanas Matang. Karakterisasi air buah nanas bertujuan untuk mengetahui karakteristik dari air buah nanas mentah berdasarkan nilai Brix dan pH. Penetapan nilai Brix pada air buah nanas mentah dilakukan untuk mengetahui jumlah zat padat semu yang larut (dalam gram) setiap 100 g larutan air buah nanas mentah yang penetapannya dilakukan berdasarkan pengukuran nilai indeks bias menggunakan metode refraktometri⁽¹²⁾. Metode ini memanfaatkan refraksi cahaya (pembiasan cahaya), dimana semakin tinggi jumlah zat semu yang larut (nilai Brix) maka semakin tinggi pula jumlah molekul dan atom yang berinteraksi dengan gelombang cahaya, sehingga ketertinggalan fase yang dialami oleh gelombang datang semakin besar, yang artinya laju cahaya semakin kecil seiring bertambahnya jumlah zat semu yang terlarut. Pada penelitian ini diperoleh nilai Brix yang sangat kecil. Hal tersebut menunjukkan bahwa jumlah zat semu yang larut juga sangat sedikit. Hal ini penting dikarakterisasi karena terkait dengan standar kualitas air buah nanas dalam percobaan. Untuk itu, nilai Brix dari air buah nanas harus memenuhi kriteria sesuai syarat Standar Nasional Indonesia (SNI).

Air buah nanas matang yang digunakan pada penelitian ini memiliki nilai Brix yang memenuhi persyaratan berdasarkan SNI yang berlaku di Indonesia, yaitu kurang dari 20⁽¹²⁾. Berdasarkan hasil percobaan, nilai Brix air buah nanas yang diperoleh adalah 0,6860. Hasil ini menunjukkan bahwa dalam 100 g air buah nanas hanya mengandung 0,6860

g zat padat. pH air buah nanas yang diketahui dari percobaan adalah 3,34 pada suhu 25,5 °C. Hal ini menunjukkan bahwa air buah nanas rasanya cukup asam bila dikonsumsi. Informasi ini dapat bermanfaat dalam rangka pengembangan sediaan air buah nanas sebagai hepatoprotektor dengan rasa yang lebih disukai untuk dikonsumsi.

Persiapan dan Perlakuan Hewan Coba. Pada penelitian ini digunakan hewan coba tikus karena tikus memiliki enzim NAT-2 yang fungsinya sama seperti pada tubuh manusia⁽¹⁰⁾. Enzim NAT-2 diketahui berperan dalam metabolisme utama INH⁽⁵⁾. Selain itu, tikus juga mudah berkembang biak dan mudah didapatkan. Ukuran tubuh tikus yang lebih besar daripada mencit sehingga lebih mudah dalam penanganan ketika sampling. Berbeda dengan hewan penelitian lain, tikus tidak pernah muntah karena struktur lambung yang terbagi kedalam 2 bagian, sisi glandular dan sisi lambung depan non-glandular yang ber dinding tipis, kedua bagian tersebut dibatasi oleh sebuah jembatan yang sekaligus melapisi pintu masuknya esophagus⁽¹⁵⁾. Hal ini mempermudah dalam perlakuan tikus secara oral. Tikus yang digunakan adalah tikus jantan agar tidak adanya pengaruh hormon yang dimiliki tikus betina, galur *Sprague Dawley* dipilih karena tikus galur ini lebih tenang dan mudah dalam penanganan. Sebelum digunakan pada penelitian, tikus diaklimatisasi terlebih dahulu agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan percobaan. Dosis INH yang digunakan pada percobaan adalah 37,8 mg/200 gBB tikus. Dosis tersebut adalah dosis yang dikonversi dari dosis toksik INH pada manusia, yaitu sebesar 30mg/kgBB⁽¹⁶⁾. Pada kelompok kontrol positif digunakan silimarina karena silimarina dilaporkan memiliki aktivitas hepatoprotektif⁽⁸⁾. Sampel darah tikus diambil melalui sinus orbitalis mata karena rute ini mudah diperoleh juga meminimalisir terjadinya lisis yang biasanya terjadi apabila sampel darah diambil melalui vena lateral ekor. Pada pengambilan sampel, sampel darah harus dicegah terjadinya hemolisis karena terjadinya hemolisis berat akan mengakibatkan terjadi efek pengenceran terhadap zat-zat yang banyak terdapat dalam plasma, seperti SGOT. Serum digunakan sebagai sampel untuk pengukuran nilai SGOT dan SGPT menggunakan Fotometer karena reagen yang digunakan kompatibel dengan serum⁽¹¹⁾.

Pada optimasi pemilihan dosis air buah nanas mentah, tikus diberikan air buah nanas mentah dosis 2 dan 4 mL. Volume maksimum lambung tikus sebesar 3-5 mL⁽¹⁷⁾, namun treatment air buah nanas mentah dalam dosis kecil dikhawatirkan tidak cukup untuk memberikan efek hepatoprotektif, sedangkan pemberian air buah nanas mentah dalam jumlah

besar (lebih dari sama dengan 5 mL) dikhawatirkan akan menyebabkan robeknya saluran cerna⁽¹⁷⁾ dan menyebabkan volume lambung telah terisi penuh sebelum dosis air buah nanas mentah diberikan seluruhnya, sehingga dipilih dosis menengah yaitu dosis 2 dan 4 mL. Dosis 4 mL dipilih, karena dosis 4 mL merupakan dosis terbesar yang masih dapat diterima jika mempertimbangkan volume maksimum lambung tikus. Pemberian dosis semakin besar diasumsikan aktivitas hepatoprotektifnya akan semakin baik. Selain itu dipilih juga dosis 2 mL air buah nanas mentah, hal ini didasarkan pada pustaka yang mengatakan jika dosis 2 mL air buah nanas mentah dapat memberikan efek hepatoprotektif⁽⁵⁾.

Kalibrasi Alat Fotometer. Untuk menjamin hasil pengukuran SGOT dan SGPT yang valid, alat fotometer dikalibrasi terlebih dahulu sebelum digunakan. Larutan standar SGPT dan SGOT digunakan sebagai pengganti sampel. Hasil pengukuran kadar standar SGOT dan SGPT berturut-turut adalah sebesar 48,3 dan 40,5U/L. Hasil tersebut menunjukkan nilai yang masuk dalam rentang nilai standar sesuai yang tercantum dalam buku petunjuk penggunaan alat⁽¹¹⁾, yaitu 37,3 – 59,7 untuk SGOT dan 32,6 – 52,2 untuk SGPT^(13, 14).

Penetapan Nilai SGPT. Dosis dan waktu pemberian jus buah nanas ditentukan berdasarkan kadar SGPT dan SGOT di dalam serum darah yang diinduksi INH. Nilai normal SGPT dan SGOT pada tikus berturut-turut adalah 45,7-80,8 dan 17,5-30,2⁽¹⁸⁾. Parameter SGPT digunakan karena enzim ini merupakan salah satu enzim yang diproduksi di hati dan dikeluarkan ke dalam darah di mana kadarnya berbanding lurus dengan keadaan hati itu sendiri, semakin tinggi kadarnya dalam darah menandakan semakin rusak hatinya. SGOT merupakan salah satu enzim yang diproduksi di hati dan dikeluarkan ke dalam darah bersama enzim SGPT, apabila enzim SGPT merupakan enzim spesifik sebagai penanda kerusakan hati, sebaliknya enzim SGOT merupakan enzim yang tidak spesifik sebagai penanda kerusakan sel hati karena selain diproduksi di hati, enzim ini

juga diproduksi dan dikeluarkan oleh otot dan otot jantung. Berdasarkan hal tersebut, kenaikan nilai enzim SGOT dalam darah tidak dapat mencerminkan adanya kerusakan hanya pada sel hati, melainkan dapat pula menunjukkan adanya kerusakan pada otot atau otot jantung. Dengan demikian, penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari SGOT yang disekresikan secara paralel dengan SGPT yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar⁽¹⁹⁾.

Bioavailabilitas INH akan lebih kecil bila INH diberikan bersama makanan⁽⁵⁾, sehingga jus buah nanas mentah maupun matang sebanyak 2 dan 4mL diberikan 1jam sebelum dan setelah pemberian INH. Hal ini mengingat waktu pengosongan lambung sekitar 1 jam. Berdasarkan hasil penelitian pada Tabel 2 dan 3, pemberian air buah nanas mentah dosis 4 mL pada waktu 1 jam sebelum dan 1 jam setelah diinduksi INH diketahui memberikan hasil penurunan kadar SGPT dan SGOT yang lebih sedikit daripada pemberian air buah nanas mentah dosis 2 mL pada waktu 1 jam sebelum dan setelah diinduksi INH. Hal ini disebabkan karena pada pemberian air buah nanas mentah dosis 4 mL banyak air buah nanas mentah yang terbuang ketika dilakukan pemberian secara oral, sehingga efektivitas dari treatment hepatoprotektif air buah nanas mentah menurun. Selain itu, tikus pada Kelompok VII mati yang disebabkan karena lambung tikus telah terisi oleh INH yang telah diberikan sebelumnya, sehingga ketika diberikan air buah nanas dosis besar menyebabkan saluran cerna tikus robek dan menyebabkan kematian⁽¹⁷⁾.

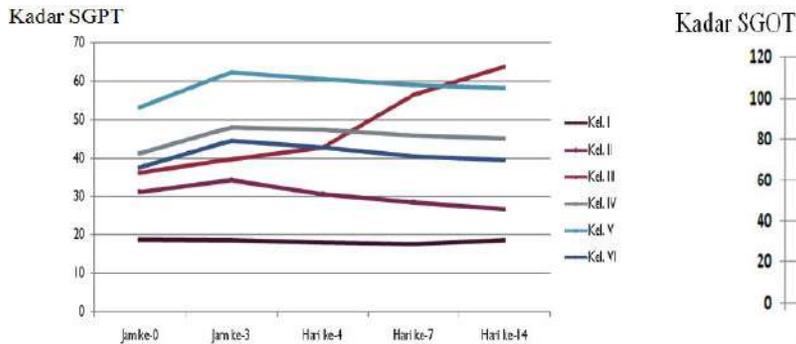
Pada kelompok II yang merupakan kelompok kontrol positif yang diberikan silimarín, diperoleh hasil selisih kadar rata-rata SGPT dan SGOT tikus dalam bentuk negatif, hal ini menunjukkan bahwa kadar SGPT dan SGOT tikus setelah diberikan silimarín pada hari ke-14 lebih rendah daripada kadar SGPT dan SGOT tikus pada jam ke-0 (sebelum diberi perlakuan), yang artinya silimarín dengan dosis 5 mg/200 gBB terbukti dapat menurunkan kadar SGPT

Tabel 2. Kadar rata-rata selisih SGPT darah tikus.

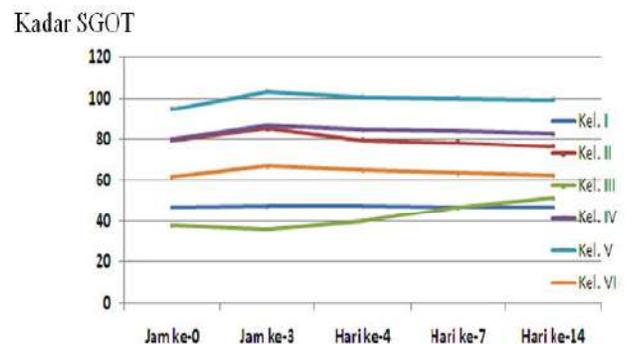
Kelompok	Kadar rata-rata selisih SGPT darah tikus (UI/L) ± SD
I	0,1050 ± 0,0686
II	-4,4892 ± 0,3373
III	27,7095 ± 0,9007
IV	3,882 ± 0,4262
V	4,975 ± 0,8034
VI	1,8705 ± 0,0593

Tabel 3. Kadar rata-rata selisih SGOT darah tikus.

Kelompok	Kadar rata-rata selisih SGOT darah tikus (UI/L) ± SD
I	0,0300 ± 0,0082
II	-3,3250 ± 0,0957
III	13,7038 ± 1,3295
IV	2,8745 ± 0,6126
V	4,4300 ± 0,3822
VI	0,9113 ± 0,0266



Gambar 1. Profil kadar SGPT terhadap waktu dari 6 kelompok perlakuan.



Gambar 1. Profil kadar SGOT terhadap waktu dari 6 kelompok perlakuan.

dan SGOT secara signifikan. Selisih kadar SGPT dan SGOT tikus dalam bentuk negatif tidak menimbulkan permasalahan selama kadar SGPT dan SGOT-nya masih dalam rentang kadar SGPT dan SGOT yang dipersyaratkan.

Setelah diperoleh kadar SGPT dan SGOT, selanjutnya kadar SGPT dan SGOT tersebut diplot ke dalam grafik yang dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2. Dari grafik tersebut dapat dilihat jika pemberian air buah nenas mentah dapat mempengaruhi penurunan kadar SGPT dan SGOT tikus, karena pola kenaikan dan penurunan kadar SGPT dan SGOT yang dimiliki oleh kelompok IV, V dan VI yang merupakan kelompok uji yang diberi air buah nenas mentah per satuan dosis dan waktu sama dengan pola kenaikan dan penurunan kadar SGPT dan SGOT yang dimiliki oleh kelompok II yang merupakan kelompok kontrol positif yang diberikan silimarín, dimana pola tersebut menunjukkan terjadinya peningkatan selisih kadar rata-rata SGPT dan SGOT pada jam ke-3 yang merupakan tmaksINH, selanjutnya terjadi penurunan kadar SGPT dan SGOT secara terus menerus mulai dari hari ke 4, 7 hingga hari ke-14.

Dari hasil uji statistik menggunakan *One-way ANOVA* diperoleh probabilitas keduanya kurang dari 0,01 ($p < 0,01$), yang artinya bahwa air buah nenas mentah berpengaruh terhadap penurunan kadar SGPT dan SGOT. Untuk mengetahui adanya pengaruh secara bermakna antara dosis dan waktu pemberian air buah nenas mentah terhadap penurunan kadar SGPT dan SGOT, maka dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Least Significant Difference (LSD)*. Dari hasil uji LSD diperoleh hasil bahwa air buah nenas mentah dosis 2 dan 4 mL yang diberikan 1 jam sebelum atau 1 jam setelah diinduksi INH memberikan pengaruh secara bermakna terhadap penurunan kadar SGPT dan SGOT karena probabilitas hasil uji LSD ini kurang dari 0,01 ($p < 1$).

Selanjutnya untuk mengetahui dosis dan waktu pemberian air buah nenas mentah terbaik diantara dosis 2 dan 4 mL yang diberikan 1 jam sebelum dan

1 jam setelah diinduksi INH, maka dilakukan uji deskriptif dengan melihat selisih kadar rata-rata SGPT dan SGOT terendah dan persen (%) penurunan kadar SGPT dan SGOT tertinggi antar tiap kelompok uji. Kelompok VI yang merupakan kelompok uji yang diberikan air buah nenas mentah dosis 2 mL pada waktu 1 jam setelah diinduksi INH mempunyai kadar rata-rata selisih SGPT dan SGOT yang terendah. Selain itu kelompok VI juga mempunyai % penurunan kadar rata-rata SGPT dan SGOT yang tertinggi di antara 3 kelompok uji, sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian air buah nenas mentah dosis 2 mL pada waktu 1 jam setelah diinduksi merupakan dosis dan waktu pemberian terbaik diantara dosis 2 dan 4 mL serta waktu pemberian 1 jam sebelum dan 1 jam setelah diinduksi INH.

Berdasarkan hasil penelitian, bila dibandingkan dengan menggunakan cuka⁽⁷⁾ dan ekstrak buah nenas⁽⁵⁾, air buah nenas memberikan aktivitas hepatoprotektor lebih baik dengan menurunkan nilai SGOT dan SGPT pada tikus yang diinduksi senyawa yang bersifat hepatotoksik, dalam hal ini adalah isoniazid. Selain penggunaan air buah nenas lebih efektif dibandingkan dengan sediaan buah nenas yang lain, air buah nenas lebih mudah diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari sehingga manfaat dari penggunaan air buah nenas sebagai adjuvant bagi pasien yang sedang dalam penggunaan obat yang bersifat hepatotoksik dapat terpenuhi.

KESIMPULAN

Air buah nenas mentah dosis 2 mL dengan waktu pemberian 1 jam setelah diinduksi INH terbukti dapat memberikan pengaruh secara bermakna terhadap penurunan kadar SGPT dan SGOT tikus yang diinduksi INH dan merupakan dosis terbaik dibandingkan dosis 2 mL dengan waktu pemberian 1 jam sebelum diinduksi INH dan dosis 4 mL dengan waktu pemberian 1 jam sebelum dan 1 jam setelah diinduksi INH.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas dana hibah untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia tahun 2014. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.328/Menkes/IX/2013 tentang Formularium Nasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
3. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi 13. Jakarta: EGC;2016.
4. Teixeira RLF, Morato RG, Cabello PH, Muniz LM, Moreira AS, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian tuberculosis patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2011;106(6): 74-276.
5. Chatuphonprasert W, K Jarukamjorn. Impact of six fruits-banana, guajava, mangosteen, pineapple, ripe mango, and ripe papaya-on murine hepatic cytochrome P450 activities. J o Appl Toxicol 2012;32:994-1001.
6. Jacques DT, Mark KT, Marius A. Biochemical effectiveness in liver detoxication of fresh pineapple (*Ananas comosus*) with wistar rats
7. Winarno FG. Kimia pangan dan gizi. Bogor: M-Brio Press; 1982.
8. Walraven JM. Computational and functional analysis of human and rat N-acetyltransferase genetic variants (dissertation). Louisville: Departement of Pharmacology and Toxicology University of Louisville School of Medicine; 2007.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pharmaceutical care untuk penyakit tuberculosis. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Direktorat Jendral Bina Farmasi dan Alat Kesehatan. Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2005.
10. Lisdiana, Widyarningsih S. Budidaya nanas, pengolahan, dan pemasaran. Solo: CV Aneka; 1997.
11. Syahrumsyah H . Pengaruh penambahan CMS dan tingkat kematangan buah nanas. Jurnal Teknologi Pertanian Universitas Mulawarman. 2010;6(1):1858-2419.
12. Malik D, C Bhattacharjee, TS Gouda. Pharmacological intervention of the fruit of plant *Ananas comosus* acting as hepatoprotective activity in animal models. Indian J o Researc n Pharm and Biotech 2014;2(3):1167-1172.
13. Syamsudin, Darmono. Farmakologi eksperimen. Jakarta: UI Press; 2011.
14. Woodley M, Alison W. Pedoman pengobatan. Yogyakarta: Yayasan Essentia Medica dan Andi Offset; 1995.p. 473-475.
15. Dalimartha S. Ramuan tradisional untuk pengobatan hepatitis. Jakarta: Penebar Swadaya; 2006.p. 11-73, 114.
16. Suyono S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid III. Edisi III. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2001.p.224-27.
17. Huang KC. The pharmacology of chinese herbs. Second edition. CRPress. Washington DC; 1999.p. 118, 127, 243, 256, 315, 480.
18. Poggi M, Barroso R, Pavan F, et al. New isoniazid complexes, promising agents against mycobacterium tuberculosis. J Mex Chem Soc. 2013;57(3):4.
19. Ngatidjan PS. Farmakologi dasar. Yogyakarta:FKUGM;2006.
20. Himawan R. Pengaruh pemberian ekstrak daun the hijau (*Camellia sinensis*) terhadap kadar SGPT tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi isoniazid (skripsi). Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret; 2008.