

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA TERHADAP

KADAR SGPT DAN SGOT SERUM

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi

Isoniazid

Skripsi

Sebagai salah satu syarat
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Ahmad Arif Yafie

30101800005

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA TERHADAP KADAR SGPT DAN SGOT SERUM (Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Ahmad Arif Yafie

30101800005

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal, 1 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si Med

dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed.

Pembimbing II

Dra. Eni Widayati, M.Kes

Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp.PK

Semarang, 16 Februari 2023
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Arif Yafie

NIM : 30101800005

Dengan ini saya nyatkan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA TERHADAP KADAR SGPT DAN SGOT SERUM

Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 16 Februari 2023



Ahmad Arif Yafie
Ahmad Arif Yafie

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua rahmat dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA TERHADAP KADAR SGPT DAN SGOT SERUM Studi Eksperimental pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid”** ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.. Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. DR. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF. SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si.Med dan Dra. Eni Widayanti, M.Si., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas segala ketulusan yang diberikan
3. dr. Conita Yuniarifa M.Biomed, M.Si. dan Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med.,Sp.PK selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing

penulis hingga terselesaikannya skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas segala ketulusan yang diberikan

4. Kepala dan Staf pengurus Laboratorium Patologi Klinik dan Laboratorium Biomedik Terintegrasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam penelitian ini.
5. Bapak Shofi, Ibu Suharyani, Adik Shonia Kamila, Adik Muhammad Ibrahim yang telah memberikan doa, kasih sayang, fasilitas, dan dukungan yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis sangat berterima kasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 16 Februari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	i
SURAT PERNYATAAN.....	ii
PRAKATA.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
INTISARI.....	xiii
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Metabolisme SGPT	5
2.1.3. Nilai Rujukan	7
2.1.4. Faktor yang Dapat Meningkatkan Kadar SGPT	7
2.1.5. Kondisi yang Dapat Meningkatkan Kadar SGPT	8
2.2. <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>	8
2.2.1. Definisi.....	8
2.2.2. Metabolisme SGOT	9

2.2.3.	Nilai Rujukan	9
2.2.4.	Faktor yang Dapat Mempengaruhi Kadar SGOT	9
2.2.5.	Kondisi yang Mempengaruhi Kadar SGOT.....	10
2.3.	Kurma Ajwa (<i>Phoenix dactylifera L.</i>)	11
2.3.1.	Taksonomi.....	11
2.3.2.	Morfologi	11
2.3.3	Kandungan Kimia.....	13
2.3.4	Manfaat	15
2.4.	Vitamin B6.....	17
2.4.1	Struktur.....	17
2.4.2	Metabolisme.....	18
2.4.3	Manfaat	19
2.5	Isoniazid.....	21
2.5.1.	Gambaran Umum.....	21
2.5.2.	Mekanisme Kerja	22
2.5.3.	Toksisitas Isoniazid (INH)	24
2.6	Mekanisme Isoniazid Dalam Memicu Peningkatan SGOT dan SGPT ..	25
2.7	Mekanisme Kurma Ajwa (<i>Phoenix dactylifera L.</i>) Menurunkan Kadar SGPT dan SGOT.....	27
2.8	Tikus Putih Jantan Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	28
2.9	Kerangka Teori.....	30
3.0	Kerangka Konsep.....	31
3.1	Hipotesis	31
BAB III.....		32
METODE PENELITIAN.....		32
3.1.	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	32
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	32
3.2.1.	Variabel.....	32
3.2.2.1.	Ekstrak Kurma Ajwa (<i>Phoenix dactylifera L.</i>).....	32
3.2.2.2.	SGPT	33
3.2.2.3.	SGOT.....	33

3.3.	Populasi dan Sampel.....	33
3.3.1	Populasi.....	33
3.3.2	Sampel.....	34
3.4.	Alat dan Bahan Penelitian	35
3.4.1.	Alat Penelitian.....	35
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	35
3.5.	Cara Penelitian.....	35
3.5.1.	Pembuatan Ekstrak Kurma Ajwa	35
3.5.2.	Penentuan Dosis Ekstrak Kurma Ajwa	36
3.5.3.	Penentuan Dosis Vitamin B6	37
3.5.4.	Penentuan Dosis Isoniazid	37
3.5.5.	Pengambilan Serum	37
3.5.6.	Pengukuran SGPT	38
3.5.6.	Pengukuran SGOT	38
3.5.7.	Prosedur Penelitian.....	38
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian	40
3.7.	Alur Penelitian.....	41
3.8.	Analisis Hasil.....	42
BAB IV	43
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43
4.1.	Hasil Penelitian.....	43
4.2.	Pembahasan	49
BAB V	58
KESIMPULAN DAN SARAN	58
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR SINGKATAN

ACP	: <i>Acyl Carrier Protein</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Transaminase</i>
BHA	: <i>Butil Hidroksi Anisol</i>
BHT	: <i>Butil hidroksi Toluen</i>
CNR	: <i>Case Notification Rate</i>
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CYP2E1	: <i>Sitokrom P450 2E1</i>
DCA	: <i>Dichloroacetic acid</i>
DSE	: <i>Date seed extract</i>
GSH	: <i>Glutathione Sulph Hydril</i>
GST	: <i>Glutathione S-transferase</i>
GSTM1	: <i>Glutathione S-transferase 1</i>
HSCs	: <i>Hepatic stellate cells</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
INH	: <i>Isonikotinil hidrazin</i>
KatG	: <i>Katalase Peroksidase</i>
LDH	: <i>Dehidrogenase Laktat</i>
MDA	: <i>malondialdehyde</i>
NAD	: <i>Nikotinamida Adenina Dinukleotida</i>

NADH: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen

NAT2 : *N-asetil transferase 2*

NF : *Nuclear factor*

PQ : *Propil Galat*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SGOT : *Serum glutamate oxaloacetic transaminase*

SGPT : *Serum glutamic pyruvic transaminase*

SOD : *Superoksida dismutase*

TBC : Tuberkulosis

TBGHQ: *Tert-Butil Hidroksi Quinon*

TNF : *Tumor necrosis factor*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Peran SGPT dan SGOT pada Glikolisis dan Glukoneogenesis (Kobayashi <i>et al.</i> , 2020).....	6
Gambar 2.2 Metabolisme SGPT dan SGOT di Sitosol (Kobayashi <i>et al.</i> , 2020).....	7
Gambar 2.3 Lapisan dari kurma dan perkembangannya (Ghinimi, 2017)	13
Gambar 2.4 Turunan piridin (Ueland <i>et al.</i> , 2016).	18
Gambar 2.5 Metabolisme B6 (Ueland <i>et al.</i> , 2016).....	19
Gambar 2.6 Peran PLP dalam metabolisme S1P (Zhang <i>et al.</i> , 2016).....	20
Gambar 2.7 Aktivasi ke bentuk aktif isoniazid (Irianti <i>et al.</i> , 2016).....	24
Gambar 2.8 Berbagai jalur metabolisme INH (Wahyudi, 2015)	26
Gambar 2.9 Kerangka Teori.....	30
Gambar 2.10 Kerangka Konsep	31
Gambar 4.1 Grafik rerata kadar SGPT	43
Gambar 4.2 Grafik rerata kadar SGOT	44



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Nutrisi Kurma Ajwa (Baliga <i>et al.</i> , 2011)	14
Tabel 2.2 Kadar Fenolik pada varietas kurma (Matloob <i>et al.</i> , 2016)	15
Tabel 4.1 Hasil rerata (mean \pm SD), uji normalitas, homogenitas dan <i>One Way anova</i> kadar SGPT	45
Tabel 4. 2 Hasil rerata (mean \pm SD), uji normalitas, homogenitas dan <i>One Way anova</i> kadar SGOT	45
Tabel 4.3 Hasil Uji <i>Post Hoc equal variances not assumed</i> Kadar SGPT	46
Tabel 4.4 Hasil Uji <i>Post Hoc equal variances not assumed</i> Kadar SGOT	48



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Penelitian.....	66
Lampiran 2. Hasil analisis statistik deskriptif	69
Lampiran 3. Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar SGPT dan SGOT	73
Lampiran 4. Hasil analisis dan signifikasi perbedaan rerata kadar SGPT dan SGOT antar kelompok dengan uji <i>one way anova</i> dan <i>Post Hoc equal variances not assumed</i>	75
Lampiran 5. Surat Izin dan Persetujuan Penelitian	78
Lampiran 6. Ethical Clearance	80
Lampiran 7. Data Tikus.....	81
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian	82
Lampiran 9. Surat Undangan Ujian Seminar Hasil.....	83



INTISARI

Pemakaian isoniazid dalam terapi TBC menjadi penyebab terjadinya *drug induced liver injury* (DILI). Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) mengandung fenolik yang berfungsi sebagai antioksidan, yang dapat melindungi sel hepar dari radikal bebas. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh ekstrak kurma ajwa (EKA) (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid.

Penelitian eksperimental dengan *design post test only control group* ini menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi 6 kelompok secara acak, yaitu KN, KK(-), KK(+), KP1, KP2 dan KP3. Semua kelompok kecuali KN diinduksi isoniazid, yaitu KK(+) diberikan vitamin B6 0,45 mg. KP1, KP2 dan KP3 diberi EKA dengan dosis 160 mg, 320 mg dan 480 mg. Penelitian dilakukan selama 23 hari. Data dianalisa menggunakan uji *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post Hoc equal variances not assumed*.

Hasil rerata kadar SGPT U/L dan SGOT U/L berturut-turut yaitu KN 27,07 \pm 7,63, 35,79 \pm 16,35, KK(-) 125,02 \pm 31,51, 116 \pm 30,24, KK(+) 30,08 \pm 3,36, 29,37 \pm 12,30, KP1 36,33 \pm 2,48, 40,82 \pm 6,52, KP2 31,27 \pm 5,79, 28,93 \pm 1,49, KP3 17,51 \pm 6,35, 17,91 \pm 5,89. Hasil uji *One Way Anova* terdapat perbedaan kadar SGPT dan SGOT antar kelompok secara bermakna ($p < 0,005$). Hasil uji *Post Hoc* terdapat perbedaan kadar SGPT dan SGOT secara signifikan antara KP3 dengan KK(-) dan KP1.

Kesimpulan adalah pemberian ekstrak kurma ajwa berpengaruh terhadap kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid.

Kata Kunci : Ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*), Kadar SGPT, Kadar SGOT.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pemakaian isoniazid dalam terapi TBC menjadi salah satu penyebab terjadinya *drug induced liver injury* (DILI), sehingga kadar enzim *Serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT) dan *Serum glutamate oxaloacetic transaminase* (SGOT) akan meningkat (Chalasani N *et al.*, 2015). Penderita TBC di Indonesia menempati 3 besar di dunia (KEMENKES, 2018). Metabolisme toksik dari isoniazid menyebabkan penurunan aktivitas *Glutathione S-transferase* (GST), *Glutathione Sulph Hydril* (GSH) serta peningkatan radikal bebas (Wahyudi, 2015). Pada fase ini tubuh membutuhkan antioksidan dari luar untuk membantu menetralkan radikal bebas, kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L*) merupakan buah yang mudah didapatkan dengan kandungan antioksidan jenis fenolik yang tinggi (Nausad *et al.*, 2019). Sejauh ini penelitian tentang pengaruh ekstrak kurma ajwa terhadap kadar SGPT dan SGOT serum yang diinduksi isoniazid masih terbatas.

Drug Induced Liver Injury (DILI) merupakan penyakit radang pada hepar disebabkan oleh obat-obatan yang memiliki efek hepatotoksik. Berdasarkan data RISKESDAS 41,09% dari 1.017.290 pasien yang mengkonsumsi obat antituberkulosis berisiko terkena DILI, dimana salah satu rejimen obat yang bersifat toksik adalah isoniazid dan rifampisin (KEMENKES, 2018; Wahyudi, 2015). WHO juga melaporkan bahwa 10-

20% orang mengalami DILI pada awal terapi isoniazid (WHO, 2020). Pasien TBC yang mengalami DILI akan terganggu dalam proses terapinya, sehingga pengobatan OAT akan dihentikan sampai enzim SGPT dan SGOT kembali normal (KEMENKES, 2020). Isoniazid sendiri merupakan rejimen dalam pengobatan penyakit tuberkulosis, dimana pada 2 minggu awal akan menyebabkan DILI yang ditandai dengan peningkatan enzim SGPT dan SGOT di darah (Metushi IG *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2015).

DILI yang diinduksi oleh isoniazid disebabkan adanya metabolit toksik yaitu Hidrazin. Hidrazin akan menurunkan aktivitas GST dan GSH, sehingga menyebabkan kerusakan sel hepar (hepatosit) berupa inflamasi, nekrosis, dan fibrosis periportal. Kerusakan sel hepar akan menyebabkan peningkatan pelepasan enzim SGPT dan SGOT (Wahyudi, 2015; Kumar *et al.*, 2015). Pada tahap ini tubuh memerlukan adanya antioksidan dari luar tubuh, supaya dapat membantu menetralkan radikal bebas yang berlebih (Zhang, 2013). Buah kurma ajwa adalah salah satu buah yang mengandung antioksidan yang tinggi dibandingkan dengan varietas kurma lain. Jenis antioksidan yang terkandung dalam buah kurma ajwa adalah fenolik (Yasin *et al.*, 2015). Antioksidan fenolik ini terbukti dapat meningkatkan aktivitas GST dan GSH (Mahardikasari, 2013; Al Rasheed *et al.*, 2015; Bouhlali *et al.*, 2017). Penelitian lain menyebutkan bahwa kandungan fenolik dapat menurunkan kadar SGPT dan SGOT darah dengan menurunkan kadar kolagen dan TNF (Kumar *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, fenolik yang terkandung dalam ekstrak kurma ajwa dapat digunakan untuk memperbaiki dan menurunkan kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid. Sejauh ini belum ada penelitian mengenai ekstrak kurma ajwa sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi isoniazid, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa pada tikus wistar jantan yang diinduksi isoniazid.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L*) terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus jantan Galur Wistar yang diinduksi isoniazid?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma (*Phoenix dactylifera L*) terhadap kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang tidak diinduksi isoniazid dan tanpa pemberian ekstrak kurma.

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid 5,4 mg dan tanpa pemberian ekstrak kurma.

1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid 5,4 mg dan pemberian vitamin B6 0,45 mg.

1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid 5,4 mg dan pemberian ekstrak kurma 160 mg.

1.3.2.5. Mengetahui rerata kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid 5,4 mg dan pemberian ekstrak kurma 320 mg.

1.3.2.6. Mengetahui rerata kadar SGPT dan SGOT serum tikus jantan galur wistar yang diinduksi isoniazid 5,4 mg dan pemberian ekstrak kurma 480 mg

1.3.2.7. Menganalisis perbedaan kadar SGPT dan SGOT serum antar kelompok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini memberikan informasi bahwa ekstrak kurma memiliki efek hepatoprotektor pada tikus jantan Galur wistar yang diinduksi isoniazid.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai kajian ilmiah pemanfaatan ekstrak kurma untuk melindungi kerusakan hepar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

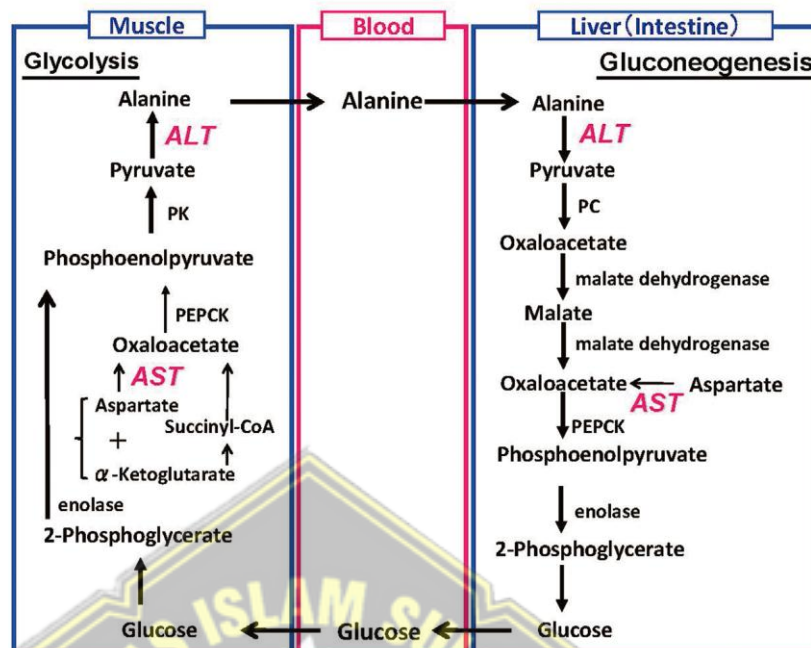
Serum Glutamic Pyruvic Transaminase

2.1.1. Definisi

Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) atau *alanin aminotransferase* (ALT) merupakan salah satu dari dua enzim yang dikaitkan dengan adanya kerusakan di hati. Enzim ini akan berperan mengkatalisis gugus amino secara reversible antara asam amino dan asam alfa-ketoglutamat. Enzim ini ditemukan di sel hati dalam kadar tinggi, akan tetapi rendah jika di otot rangka, jantung, otak, dan ginjal. Peningkatan kadar SGPT lebih spesifik dibandingkan SGOT pada kasus nekrosis dan peradangan akut hepar (Sacher RA, 2017).

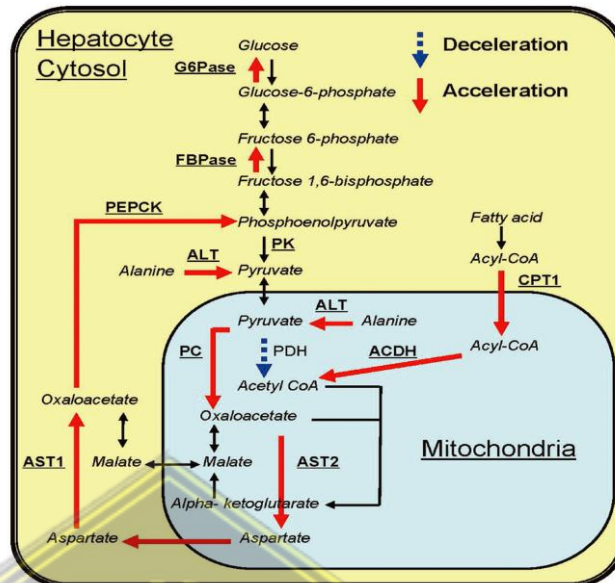
2.1.2. Metabolisme SGPT

SGPT merupakan kelompok enzim transaminase yang mempunyai peran penting dalam homeostasis glukosa. SGPT juga berperan penting dalam; glikolisis di otot, glukoneogenesis di hati dan pengangkutan glukosa alanin antara hati dan otot (Gambar 2.1) Pada metabolisme glukosa dan asam amino SGPT akan mendegradasi asam amino, kemudian dikumpulkan dari glutamat melalui transaminasi. Selanjutnya SGPT akan mentransfer gugus alfa amino dari glutamat ke piruvat untuk membentuk alanin, alanin diambil oleh hati untuk menghasilkan glukosa dari piruvat dalam siklus alanin glukosa (Kobayashi *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Peran SGPT dan SGOT pada Glikolisis dan Glukoneogenesis (Kobayashi *et al.*, 2020)

SGPT berperan untuk mengkatalisis transfer gugus amino dari L-alanin ke α -ketoglutarat dalam reaksi transaminasi *reversible* menjadi piruvat dan L-glutamat (Gambar 2.2). Mekanisme peningkatan transaminase terjadi karena kerusakan membran plasma dan kebocoran protein, tetapi ada bukti bahwa mekanisme lain dapat terlibat. Mekanismenya meliputi nekrosis onkotik, membran *blebbing*, peningkatan ekspresi dan makro enzim. Mekanisme tambahan yang mungkin adalah penurunan pembersihan transaminase dan kebocoran transaminase dari sel-sel yang membrannya mungkin telah diubah oleh perubahan kandungan lipidnya (Kobayashi *et al.*, 2020).



Gambar 2.2 Metabolisme SGPT dan SGOT di Sitosol (Kobayashi *et al.*, 2020)

2.1.3. Nilai Rujukan

Kadar normal SGPT pada orang dewasa yaitu 7-41 U/L dan untuk anak atau bayi bisa dua kali kadar dewasa. Pada usia lanjut kadarnya sedikit tinggi dibandingkan kadar orang dewasa (Tanto *et al.*, 2014).

2.1.4. Faktor yang Dapat Meningkatkan Kadar SGPT

Menurut Soedarsono (2020) ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar SGPT yaitu;

a. Faktor Hormonal

Beberapa hormon yang mempengaruhi kadar SGPT adalah hormon yang berhubungan pada proses glukoneogenesis yaitu insulin, glukagon dan glukokortikoid.

b. Faktor Nutrisi

Berkurangnya berat badan secara akut karena kelaparan atau puasa dapat mengakibatkan adanya fluktuasi kadar SGPT, akan tetapi mereda ketika telah diberi asupan makanan.

2.1.5. Kondisi yang Dapat Meningkatkan Kadar SGPT

Menurut Sacher (2017) ada beberapa kondisi yang dapat meningkatkan kadar SGPT yaitu:

- Nilai meningkat sangat tinggi (20 kali normal atau lebih) pada kondisi: hepatitis kronik, hepatitis toksik.
- Nilai meningkat menengah (3-10 kali normal) pada kondisi: hepatitis kronis aktif, kolestasis intrahepatik.
- Nilai meningkat ringan (1-3 kali normal) pada kondisi: pankreatitis, infiltrasi granulomatosa, perlemakan hati.

Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase

2.2.1. Definisi

Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) atau *Aspartat transaminase* (AST) adalah suatu enzim yang banyak ditemukan di otot jantung dan hati. SGOT ditemukan dalam kadar cukup di otot rangka, pankreas dan ginjal, serta sedikit ditemukan di darah, kecuali jika terdapat cedera seluler dewasa (Tanto *et al*, 2014).

2.2.2. Metabolisme SGOT

SGOT merupakan kelompok enzim transaminase yang mempunyai peran penting dalam homeostasis glukosa. SGOT juga berperan penting dalam; glikolisis di otot, glukoneogenesis di hati dan pengangkutan glukosa alanin antara hati dan otot. SGOT berperan mengkatalisis interkonversi aspartat dan α -ketoglutarat menjadi oksaloasetat dan glutamate, serta berperan penting dalam sintesis asam fosfoenolpiruvat (PEP) (zat antara produksi glukosa dan alanin) (Kobayashi *et al.*, 2020)

2.2.3. Nilai Rujukan

Nilai kadar rujukan untuk dewasa dan anak yaitu 12-38 U/L. Kadar pada wanita agak lebih rendah, pada lansia dan bayi baru lahir memiliki kadar lebih tinggi dibandingkan dewasa (Tanto *et al.*, 2014).

2.2.4. Faktor yang Dapat Mempengaruhi Kadar SGOT

Menurut Soedarsono (2020) terdapat faktor yang dapat mempengaruhi kadar SGOT yaitu hormon estrogen. Hormon estrogen dapat meningkatkan kadar enzim transaminase tanpa adanya hepatotoksisitas. Peningkatan SGOT akibat estrogen dikarenakan estrogen memperlambat pembentukan SGOT di hati yaitu pada proses glukoneogenesis.

2.2.5. Kondisi yang Mempengaruhi Kadar SGOT

Menurut Sacher (2017) ada beberapa kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan SGOT yaitu:

- Kerusakan hepatoseluler, infark miokard, kolaps sirkulasi, pankreatitis akut, *mononucleosis infection*. Kondisi-kondisi tersebut dapat meningkatkan kadar SGOT dengan tegas (≥ 5 kali kadar normal).
- Obstruksi saluran empedu, aritmia jantung, gagal jantung kongestif, tumor hati (metastasis atau primer), *dystrophia muscularis*. Kondisi-kondisi tersebut dapat meningkatkan kadar SGOT dengan sedang (3-5 kali kadar normal).
- Perikarditis, sirosis, infark paru, delirium tremens, *cerebrovascular accident*. Kondisi-kondisi tersebut dapat meningkatkan kadar SGOT dengan ringan (sampai 3 kali normal).

Peningkatan kadar SGOT juga dapat karena pengaruh obat-obatan, antara lain:

- Antibiotik (ampisilin, karbenisilin, klindamisin, kloksasilin, eritromisin, gentamisin, linkomisin, nafsilin, oksasilin, polisilin dan tetrasiklin)
- Vitamin (asam folat dan vitamin A)
- Narkotik (kodein, morfin, meperidin, demeral)
- Antihipertensi (metildopa, guanetidin)

- mithramisin, isoniazid, rifampisin, kortison dan teofilin.

Beberapa kasus yang dapat menyebabkan kadar SGOT menurun adalah kehamilan, ketoasidosis diabetik dan pengaruh obat salisilat (Sacher, 2017).

Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.)

Berikut uraian tentang tanaman kurma ajwa yang mencakup taksonomi, morfologi, kandungan serta manfaat dari kurma ajwa.

2.3.1. Taksonomi

Kurma ajwa memiliki tingkatan ilmiah sebagai berikut ini (Ghnimi *et al.*, 2017):



Kingdom : *Plantae*
Subkingdom : *Viridiplantae*
Superdivision : *Embryophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Ordo : *Arecales*
Family : *Arecaceae*
Genus : *Phoenix* L.
Spesies : *Phoenix dactylifera* L

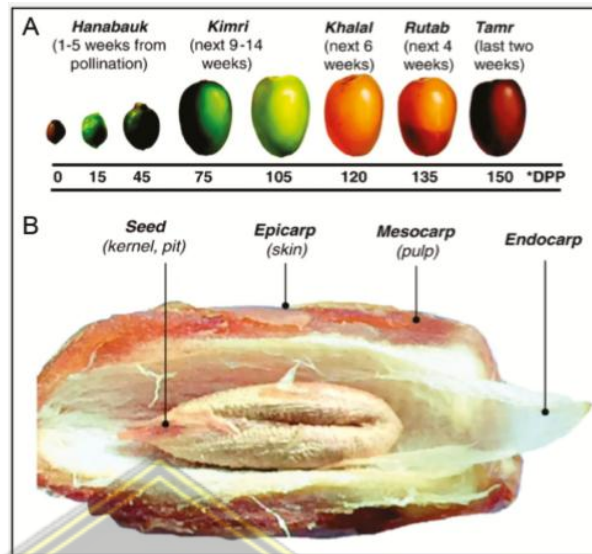
2.3.2. Morfologi

Phoenix dactylifera L atau yang lebih kita kenal dengan kurma ajwa, merupakan tanaman yang banyak tumbuh dan dibudidayakan di daerah timur tengah dan afrika utara. Hal ini dikarenakan kurma menjadi salah satu makanan yang dianjurkan

untuk dikonsumsi khususnya bagi orang muslim. Seiring dengan berkembangannya zaman, kurma tidak hanya didapati di Timur tengah dan Afrika utara saja. Dimana diperkirakan jumlah tanaman kurma mencapai 100 juta pohon di seluruh penjuru dunia dan sebagian besar berada di timur tengah (Tengberg M, 2012).

Kurma merupakan tanaman berbiji tunggal (monokotil) dengan pohon jantan dan betina dalam satu pohon yang sama (*dioce*) (Nausad *et al.*, 2019). Tanaman kurma dapat tumbuh hingga 21-23 meter dengan panjang daun mencapai 4-6 m, serta memiliki 150 cabang daun yang berbentuk menyirip (Ghnimi *et al.*, 2017). Buah kurma memiliki beberapa bagian yaitu terdiri dari pericarp, mesocarp, endocarp dan biji (Gambar 2.3). Mesocarp adalah bagian terbesar yang mencakup dari sel parenkim yang dipisahkan menjadi mesocarp luar dan mesocarp bagian dalam, dengan lapisan perantara sel tanniferous. Menurut Nausad (2019) bahwa perkembangan nya buah kurma mempunyai beberapa tahapan yaitu; hanabauk, kimri, Khalal (hampir matang dengan kelembaban 50%), Rutab (matang dengan kelembaban 30%-35%), dan tamar (matang dengan kelembaban 10%-30%).

Kurma ajwa memiliki nama latin yaitu *Phoenix dactylifera* L. Arti nama *phoenix* yaitu buah yang merah atau ungu, sementara *dactylifera* berarti jari. Buah kurma dapat tumbuh dengan rentan panjang mencapai 2 – 7.5 cm (Adzani, 2015)



Gambar 2.3 Lapisan dari kurma dan perkembangannya (Ghinimi, 2017)

2.3.3 Kandungan Kimia

Buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L*) memiliki kandungan; karbohidrat 77%, 2.61-5.6% protein, 0.2-0.4% lemak dan 6.4-11.5% berupa serat (Nausad M *et al.*, 2019). Kurma juga memiliki kandungan asam lemak tersaturasi (*capric, lauric, myristic, palmitic, stearic, margaric, arachidic, heneicosanoic* dan *asam tricosanoic*) dan yang tidak tersaturasi (*oleic palmitoleic, asam linoleic, linoleic*). Vitamin A, B kompleks, B1, B2, B3, B6, B9 dan mineral (kalsium, mangan, magnesium, selenium, kalium) juga terkandung di buah kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) (Tabel 2.1) (Jain *et al.*, 2013).

Tabel 2.1 Kandungan Nutrisi Kurma Ajwa (Baliga *et al.*, 2011)

Komposisi	Laporan Terendah	Laporan Tertinggi
Mineral (mg/100g)		
Mg	31	150
Na	1	261
Ca	5	206
P	35	74
K	345	1287
Vitamin (µg/100g)		
A (Retinol)	3	44,7
B ₁ (Thiamin)	50	120
B ₂ (Riboflavin)	60	160
B ₃ (Niacin)	1274	1610
B ₆ (Piridoksal)	169	249
B ₉ (Folat)	39	65
C (Asam Askorbat)	400	16
α-Carotenoid	3	3
β-Carotenoid	2.5	146
Zeaxantin	33	33
β-Zeaxantin	9	9

Selain itu kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) memiliki kandungan fenolik yang tinggi dibandingkan dengan varietas lainnya (Tabel 2.2) (Al faris *et al.*, 2021; Matloob *et al.*, 2016). Fenolik mempunyai manfaat sebagai antiinflamasi dan antioksidan, maka kurma ajwa dapat digunakan sebagai senyawa hepatoprotektor (Al Rasheed *et al.*, 2015).

Tabel 2.2 Kadar Fenolik pada varietas kurma (Matloob *et al.*, 2016)

Jenis Kurma	Kadar Fenolik
mg GAE/100 g FW	
Ajwa	423,7
Sukari	283,4
Hamrowi	275,6
Ashuri	315,6

2.3.4 Manfaat

2.3.4.1. Antioksidan

Kurma memiliki aktivitas antioksidan yang berhubungan erat dengan fenolik dan flavanolik. Fenolik dan flavonoid akan berfungsi dalam pertahanan pertama terhadap spesies oksigen reaktif (ROS), dengan membuat perlindungan terhadap sel (menghambat dan menetralkan radikal bebas (Nausad *et al.*, 2019). ROS akan dihambat saat inisiasi atau propagasi pada reaksi oksidasi lemak dengan cara menyerap dan menetralsir radikal bebas, flavonoid akan menetralsir ROS dengan memberikan molekul hidrogen yang berasal dari gugus OH^- (Zhang, 2013).

Proses pemberian molekul hidrogen ini bertujuan untuk menstabilkan radikal bebas yang dilaksanakan oleh antioksidan primer. Beberapa senyawa yang tergolongkan sebagai antioksidan primer yaitu: transferin, feritin,

tokofenol, kelompok senyawa asam galat, kelompok asam askorbat (vitamin C), BHA, BHT, TBG HQ, dan PQ. Reaksi memperlambat kecepatan autooksidasi dilaksanakan antioksidan sekunder dengan menonaktifkan singlet oksigen sehingga radikal bebas gagal terbentuk. Beberapa senyawa antioksidan sekunder yaitu polifenol, asam tiopropionat dan diesteril ester (Sayuti, 2015).

2.3.4.2. Efek Hepatoprotektor

Pemberian ekstrak kurma dalam penelitian pada tikus yang diinduksi *diclorid acid* (DCA), didapatkan hasil bahwa kurma memberikan efek hepatoprotektif. Pemberian ekstrak tersebut dapat menurunkan kadar; *aspartat transaminase* (SGOT), *alanin transaminase* (SGPT), *laktat dehydrogenase* (LDH), *gamma glutamyl transferase* (GGT), zat reaktif asam thiobarbituric hati (TBARS) serta peningkatan aktivitas antioksidan *Superoksida dismutase*, *katalase* (El Arem *et al.*, 2014). Kandungan flavonoid dalam kurma dapat menurunkan dekomposisi kolagen dan TNF yang berperan penting dalam fibrotik sel hati serta dapat meningkatkan aktivitas GSH (Al Rasheed *et al.*, 2015).

2.3.4.3. Aktivitas Antiinflamasi

Kandungan fenolik dan flavonoid dapat berperan sebagai anti inflamasi dengan menekan agen inflamasi NF – κ B, sehingga aktivitas inflamasi menurun. Aktivitas tersebut diperantarai oleh adanya polifenol (Taleb *et al.*, 2016). Ekstrak kurma ajwa terbukti memiliki kandungan antioksidan dan antiinflamasi yang tinggi dalam senyawa bioaktifnya, yang berperan memblok kerja enzim *cyclooxygenase* (Cox 1, Cox 2) (Zhang *et al.*, 2013). Kandungan flavonoid juga berperan mempertahankan kadar enzim *superoksida dismutase* (SOD). Hal ini dikarenakan flavonoid mempunyai nilai potensial reduksi yang rendah yang dapat mengurangi radikal superoksida, peroskil, alkosil dan hidroksil. Keseimbangan jumlah antara oksidan dan antioksidan akan menurunkan kadar stress oksidatif (Sayuti, 2015).

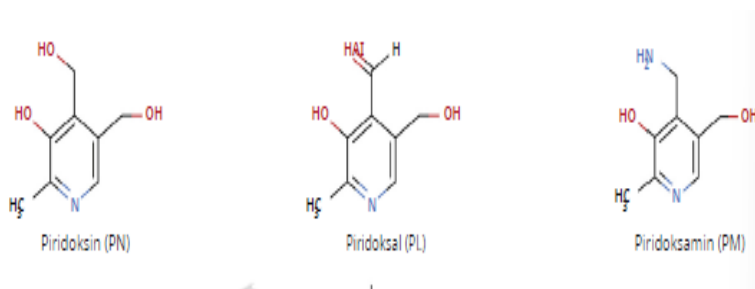
Vitamin B6

Berikut uraian tentang struktur, metabolisme, dan manfaat dari vitamin B6.

2.4.1 Struktur

Vitamin B6 adalah kelompok vitamin yang larut dalam air, berasal dari 3 turunan piridin yaitu piridoksin, piridoksal, dan piridoksamin (Gambar 2.4). Ketiga bentuk tersebut juga dapat

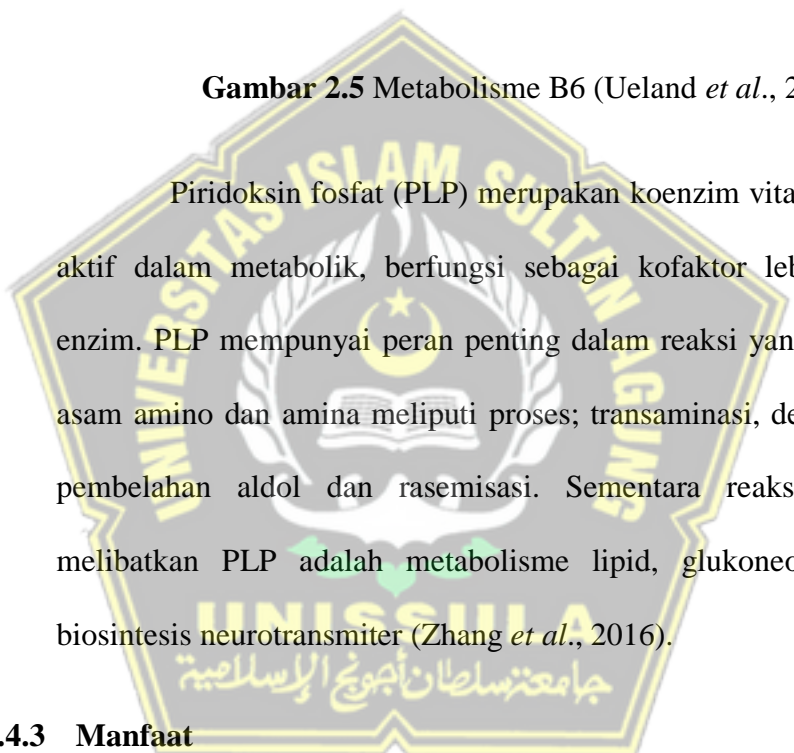
berasal dari turunan piridoksal fosfat terfosforilasi (PLP), piridoksin fosfat (PNP) dan piridoksamin fosfat (PMP) (Ueland *et al.*, 2016).



Gambar 2.4 Turunan piridin (Ueland *et al.*, 2016).

2.4.2 Metabolisme

Senyawa PLP, PMP atau PNP yang masuk akan difosforilasi oleh fosfatase alkali di mukosa usus. Ketiga vitamer akan diserap enterosit secara difusi pasif (Dalto, 2016). Sirkulasi portal mengantarkan piridoksal, piridoksamin dan piridoksin yang diserap ke hati, kemudian difosforilasi kembali oleh *pyridoxsal kinase* (PDXK) menjadi PLP, PMP dan PNP. PLP dan PMP akan dikatalisis oleh *pyridoksin (Pyridoksamine) oxidase* (PMNO) menjadi PLP (Gambar 2.5). Kadar PLP dalam hati diatur agar selalu konstan walaupun setelah mendapat asupan vitamin B6 yang sangat tinggi, PLP kemudian diekspor dari hati ke plasma dengan cara berikatan albumin (Ueland *et al.*, 2016).

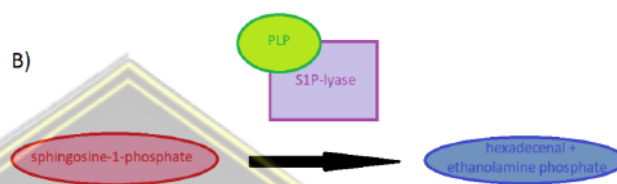


2.4.3 Manfaat

2.4.3.1. Antiinflamasi

19

inflamasi. Hal ini menyebabkan imunosupresi serta eksaserbasi lokal pada proses inflamasi dan peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi. Peran lain dari PLP adalah mengurangi produksi IL-1 β yang merupakan sitokin proinflamasi (Zhang *et al.*, 2016).



Gambar 2.6 Peran PLP dalam metabolisme S1P (Zhang *et al.*, 2016).

2.4.3.2. Antioksidan

Pada vitamin B6 terdapat gugus hidoksil fenolik pada 3 cincin piridin yang memberikan reaktivitas redoks yang kuat, contoh pada reaksi piridin dengan beberapa radikal oksidan seperti hidoksil (-OH) dan superoksida (O⁻ 2). Piridoksin merupakan antioksidan yang efektif terhadap perlindungan seluler dan mengurangi pembentukan radikal superoksida. Vitamin B6 memiliki peran penting dalam membantu mengkatalis reaksi enzim – enzim pada jalur transulfurasi, proses transulfurasi memiliki peran penting dalam produksi GSH (Delta, 2016). Pada penelitian lain menyebutkan piridoksin memiliki efek perlindungan

terhadap hepatotoksisitas yang diinduksi asetaminofen melalui peningkatan sintesis GSH (Roh *et al.*, 2018)

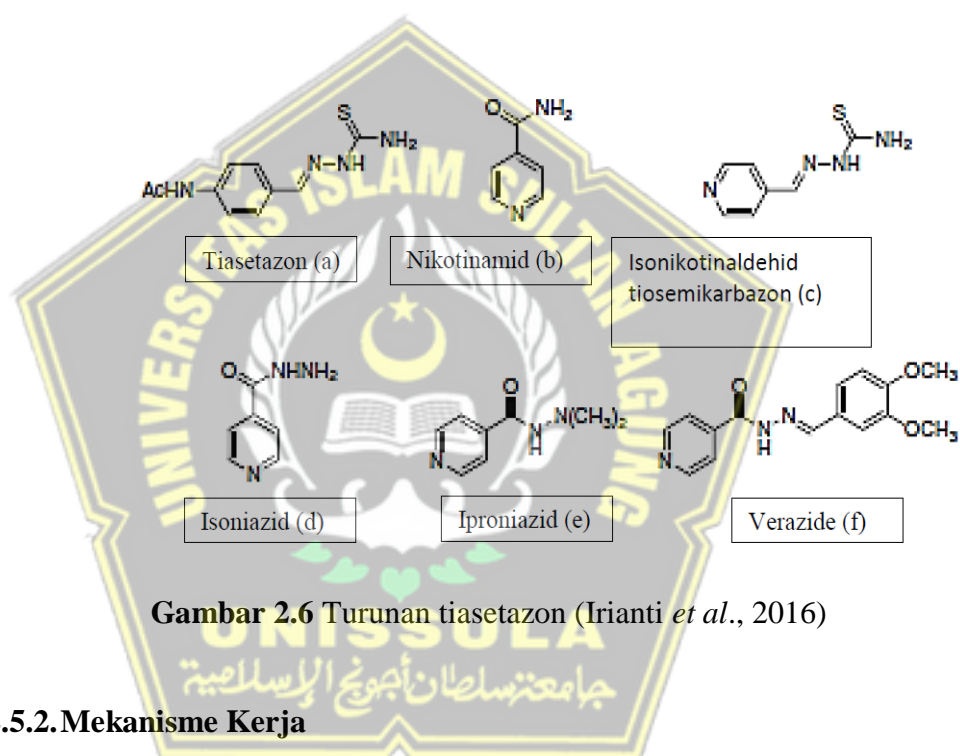
2.5 Isoniazid

2.5.1. Gambaran Umum

Isoniazid atau *isonikotinil hidrazin* (INH) pertama kali ditemukan pada tahun 1912. Isoniazid bekerja bersama rifampisin (RIF/R) dan pirazinamid (PZA/Z) sebagai bakteriosidal, dan untuk etambutol (EMB) akan berperan sebagai bakteriostatik. Kombinasi obat ini menjadi lini pertama pengobatan Tuberkulosis dari tahun 1977 hingga saat ini (Zumla *et al.*, 2013). Salah satu tujuan terapi penggabungan tersebut adalah mengurangi angka terjadinya resistensi terhadap streptomisin ketika di awal kali ditemukan (Hoagland *et al.*, 2016).

Isoniazid sendiri merupakan analog tiasetazon (Gambar 2.5 a) yang digunakan sejak awal tahun 1940, penggunaannya belum efektif membunuh kuman *M. tuberculosis* tetapi bersifat toksik (Iriantil *et al.*, 2016). Beberapa usaha dilakukan untuk meningkatkan efektifitas tiasetazon, yaitu dengan menukar cincin fenil dengan cincin piridin. Berdasarkan penelitian Nikotinamid (Gambar 2.5 b) ini mampu menghambat *M.tuberculosis*. Proses penukaran tersebut menghasilkan isonikotinaldehid tiosemikarbamazon (Gambar 2.5 c) yang bekerja lebih efektif dibandingkan tiasetazon. Pada penelitian selanjutnya dilakukan evaluasi pada intermediet lain, dan

ditemukanlah asam hidrazin isonikotina (INH) (Gambar 2.5 d). Isoniazid bekerja dengan menghambat proses sintesis dan metabolisme asam mikolat. Penurunan sintesis asam mikolat menyebabkan hilangnya keutuhan seluler yang berakibat matinya bakteri. Isoniazid juga memiliki satu derivat yaitu iproniazid (Gambar 2.5 e), tetapi obat ini terlalu toksik untuk manusia (Irianti *et al.*, 2016)

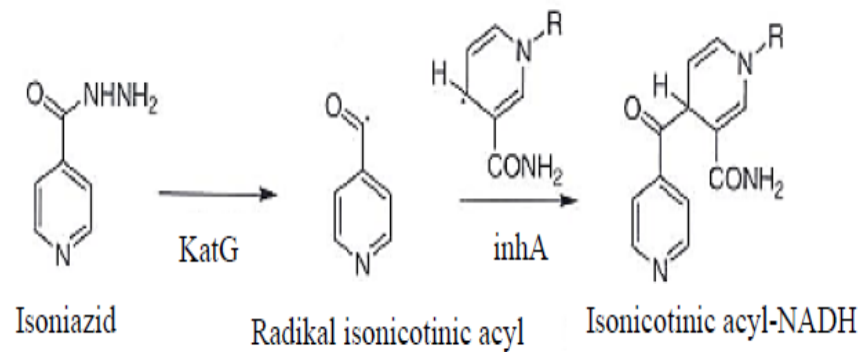


Gambar 2.6 Turunan tiasetazon (Irianti *et al.*, 2016)

2.5.2. Mekanisme Kerja

Hipotesis mengenai mekanisme kerja isoniazid yaitu dengan mempengaruhi lemak bakteri, biosintesis asam nukleat, glikolisis dan biosintesis asam mikolat. Hipotesa isoniazid dalam mempengaruhi asam mikolat menjadi yang terkuat. Asam mikolat sendiri merupakan suatu unsur penting dalam dinding sel mikobakterium (Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI, 2012).

Isoniazid akan masuk ke sel *M. tuberculosis* dalam bentuk *prodrug*, nantinya isoniazid akan diaktivasi oleh enzim katalase peroksidase (KatG) yang dikode oleh gen *KATG*. Isoniazid yang telah teraktivasi akan membentuk suatu radikal *isonicotinic acyl* yang merupakan spesies aktif dari isoniazid (Gambar 2.6). *Isonicotinic acyl* ini akan membentuk *adduct* (hasil ditambahkan dua atau lebih molekul berbeda) sehingga akan terbentuk produk reaksi tunggal dengan kandungan semua atom dari semua komponen (Irianti *et al.*, 2016). Radikal NAD adalah *adduct* dari *isonicotinic acyl* NADH, yaitu suatu bentuk aktif dari isoniazid yang bersifat toksik di dalam sel *M. tuberculosis* (Irianti *et al.*, 2016). Bentuk aktif ini memiliki target aksi di intrasel pada biosintesis asam mikolat, terutama target kerjanya di InhA. InhA merupakan sebuah NADH-dependent enoyl-acyl carrier protein (ACP), merupakan reduktase dari hasil kode dari gen *inhA*. Protein tersebut merupakan inti dalam proses sintesis asam mikolat, sehingga keutuhan dari dinding sel mikobakterium akan hilang dan berakhir dengan kematian bakteri (Departemen Farmakologi dan Terapetik FKUI, 2012).



Gambar 2.7 Aktivasi ke bentuk aktif isoniazid (Irianti *et al.*, 2016)

2.5.3. Toksisitas Isoniazid (INH)

Toksisitas tersering akibat isoniazid adalah hepatitis, dengan gejala yang muncul seperti; ikterus, nyeri kuadran kanan, mual, muntah, hilang nafsu makan dan gambaran histopatologi berupa kerusakan dan nekrosis pada hepatoseluler (Kumar *et al.*, 2015). Toksisitas ini dipengaruhi beberapa faktor seperti umur dan *body mass index* (BMI) pasien. Pada usia lebih dari 50 tahun berisiko >2,3% terkena hepatitis dan BMI yang rendah akan meningkatkan adanya toksisitas pada pasien (Sudarsono, 2020).

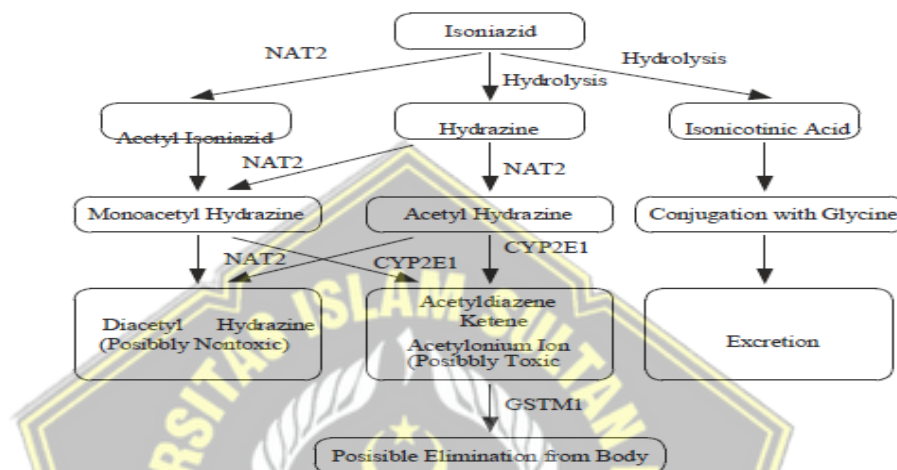
Neuropati perifer juga terjadi pada toksisitas isoniazid, neuropati perifer mempunyai risiko lebih besar jika terdapat faktor predisposisi seperti; diabetes, malnutrisi, alkoholisme, AIDS dan uremia (Katzung, 2014). Neuropati banyak terjadi pada pemberian dosis isoniazid 6 mg/KgBB/hari (Departemen Farmakologi dan Terapetik FKUI, 2012).

2.6 Mekanisme Isoniazid Dalam Memicu Peningkatan SGOT dan SGPT

Metabolik reaktif diduga bertanggung jawab atas kerusakan hati akibat isoniazid. Tiga metabolit telah dicurigai sebagai penyebab kerusakan hati akibat isoniazid yaitu; *asetil hidrazil* (AcHz), hidrazin (Hz), dan metabolit yang dihasilkan dari bioaktivasi dari isoniazid (Metushi IG *et al.*, 2011). Isoniazid akan dihidrolisis sehingga didapatkan 2 produk yaitu asam isonikotinic dan hidrazin (terbukti toksin). Asam nikotinic akan berikatan dengan glisin kemudian diekskresikan melalui ginjal, dan untuk hidrazin akan diubah oleh NAT2 menjadi asetil hidrazin dan monoasetil hidrazin (berpotensi toksik). Pada proses diasetilisasi monoasetil hidrazin akan diasetilisasi lagi dengan cepat menjadi diasetil hidrazin (tidak potensi toksik), kemudian akan diekskresikan melalui ginjal. Jika terdapat kelambatan dalam proses asetilisasi, maka oleh CYP2E1 akan dioksidasi ke dalam bentuk *asetyldiazine* ion *acetylonium*. Asetil radikal atau ketena ini mempunyai sifat hepatotoksik, tetapi dengan adanya peran GSTs hal itu dapat didetoksifikasi (Gambar 2.7) (Irianti *et al.*, 2016). Berkurangnya intensitas kerja dari GST dan GSH menjadi indikator yang erat pada toksisitas hati karena isoniazid. GST memegang peranan penting dalam mendetoksifikasi; senyawa beracun, zat kimia, obat-obatan serta karsinogen sedangkan GSH akan bertugas dalam melindungi intraseluler (Wahyudi, 2015).

Kerusakan hepatoseluler secara akut akan mengeluarkan enzim SGPT dan SGOT. Peningkatan enzim SGPT sendiri lebih spesifik pada kerusakan

hepatoseluler akut, karena letak SGPT hanya berada di sitoplasma. Pada kerusakan hepatoseluler yang bersifat kronik SGOT lebih spesifik, karena jumlah SGOT lebih banyak dibandingkan SGPT di sel hepatosit (mitokondria dan sitoplasma) (Sacher RA, 2017).



Gambar 2.8 Berbagai jalur metabolisme INH (Wahyudi, 2015)

Reaksi idiosinkratik karena mediasi sistem kekebalan juga diduga sebagai penyebab adanya kerusakan hepar. Proses diawali dari beberapa metabolit akan mengikat protein seluler secara kovalen yang dimediasi oleh imun, terutama reaksi inflamasi yang dimediasi oleh TNF, NO, IFN- γ . TNF akan memicu kaskade di jalur kaspase, termasuk Bim dan Bmf yang nantinya akan mengakibatkan apoptosis atau nekrosis. Kerusakan hepar akibat sistem kekebalan dapat berkembang menjadi sekunder akibat intoleransi kekebalan, ditandai dengan respon autoimun (Sudarsono, 2020). Respon imun bawaan dan adaptif dapat ditekan dan dihambat oleh IL-1 yang memproduksi sitokin SOCS3. SOCS3 akan berperan menghambat

respon Th1 dan Th2 serta mengurangi peningkatan IL- 4 dan IFN - γ (Imir *et al*, 2015).

2.7 Mekanisme Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*) Menurunkan Kadar SGPT dan SGOT

Kurma adalah tanaman yang telah ada sejak ribuan tahun yang lalu, dengan Negara Timur Tengah sebagai produsen terbanyak. Hal ini dikarenakan kurma menjadi makanan pokok sebagian besar negara Arab, kandungan nutrisi yang baik bagi kesehatan juga menjadi alasan kurma dibudidayakan (Tengberg M, 2012). Salah satu manfaat kurma ajwa yang ditemukan pada beberapa tahun terakhir adalah mampu melindungi hati dari zat beracun, hal ini sesuai dengan sabda Nabi Muhammad SAW. Bahwa barang siapa mengkonsumsi tujuh buah kurma ajwa di pagi harinya maka racun dan sihir tidak akan menghampirinya (As Suyuti., 2015)

Pada penelitian Al Rasheed (2015) kandungan fenolik dan flavonoid dalam ekstrak kurma bersifat hepatoprotektor. Kandungan senyawa ekstrak kurma dapat melindungi dari fibrosis hati dengan mengurangi kadar kolagen di sel, menurunkan kadar MDA, yang mengindikasikan terhadap adanya stress oksidatif pada hati, dan menurunkan SGPT dan SGOT.

Pemberian ekstrak kurma juga dapat menekan sitokin proinflamasi seperti TNF - α dan IL - 6 dimana keduanya berperan mengaktifkan HSCs, menginduksi infiltrasi neutrofil dan merangsang produksi oksidan mitokondria dalam hepatosit. HSCs yang teraktivasi akan mensekresikan sitokin inflamasi dan fibrogenik, serta akibat adanya oksidan dalam

mitokondria menyebabkan hepatosit apoptosis. Pemberian ekstrak kurma juga dapat meningkatkan aktivitas GST dan GSH (Al Rasheed *et al.*, 2015).

GSH memiliki peran dalam melindungi intraseluler scavenger radikal bebas dari berbagai metabolik toksik khususnya toksik yang terbentuk dari metabolisme INH, sehingga pelepasan enzim SGPT dan SGOT akan menurun (Wahyudi, 2015).

2.8 Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

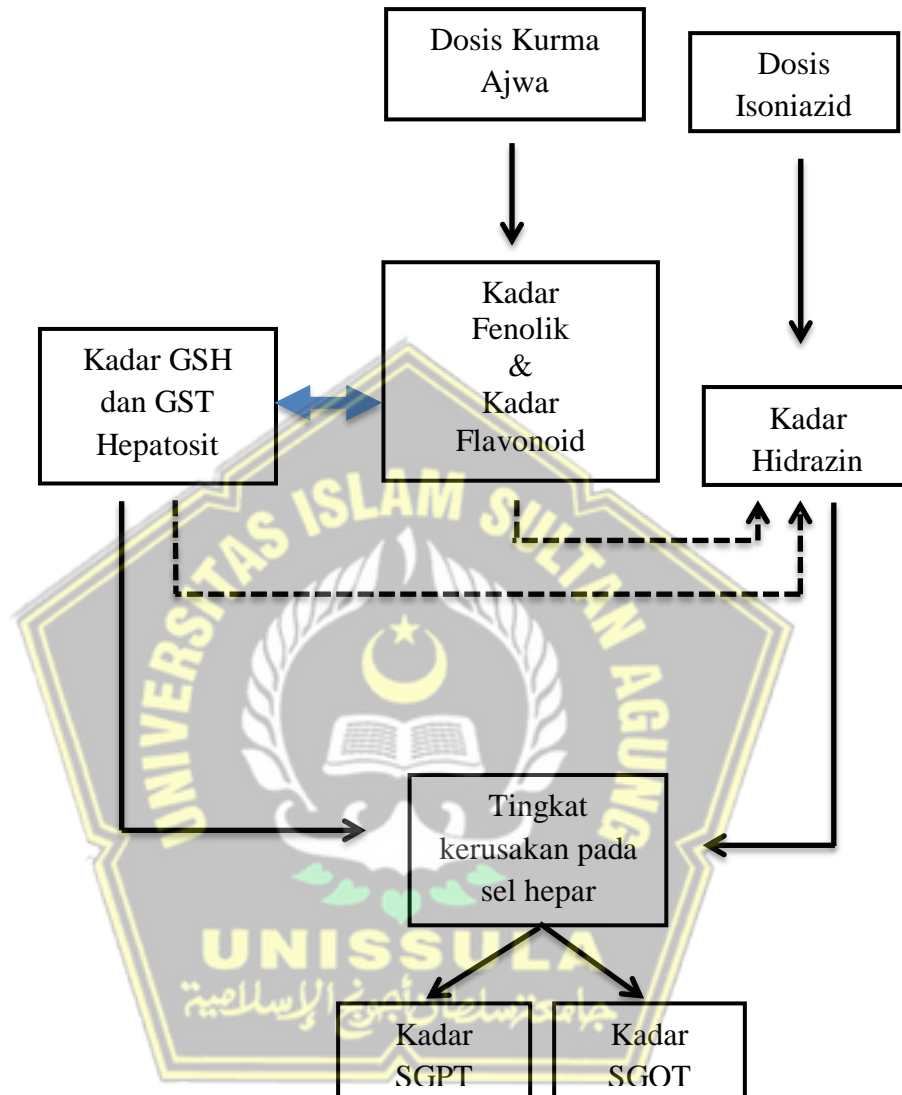
Hewan coba merupakan hewan yang dirawat dan dikembangkan dengan tujuan untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai cabang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan. Terutama bidang; onkologi, imunologi, toksikologi, farmakologi, fisiologi dan neurosains (Johnson, 2012; Iheidioha *et al.*, 2012). Melakukan percobaan terhadap manusia langsung adalah hal yang tidak etis karena berisiko mengganggu bahkan mengancam kesehatan baik berupa; gangguan fisik, psikis hingga kematian (Iheidioha, 2012). Maka dari itu sebelum diterapkan pada manusia, perlu dilakukan pengujian menggunakan hewan coba (penelitian preklinik). Hewan coba yang dipilih harus mampu mempresentasikan fisiologi manusia dengan baik, contohnya yaitu anggota rendentia seperti tikus (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*) (Johnson, 2012).

Tikus yang sering dijadikan hewan coba adalah jenis *Rattus norvegicus* Galur wistar (Johnson, 2012). Tikus galur wistar ini memiliki keunggulan yaitu; mudah perawatannya, lebih resisten terhadap penyakit

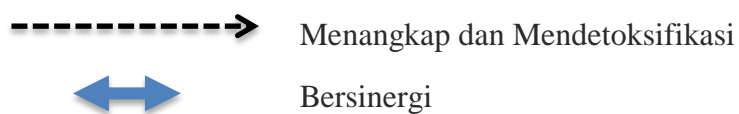
dan metabolik yang cepat (Sihombing and Raflizar, 2010). Menurut Meyres (2004) tikus Galur wistar memiliki taksonomi sebagai berikut:

- a) Kingdom : *Animal*
- b) Filum : *Chordata*
- c) Subfilum : *Vertebrata (Craniata)*
- d) Kelas : *Mamalia*
- e) Subkelas : *Theria*
- f) Infrakelas : *Eutharia*
- g) Ordo : *Rodentia*
- h) Subordo : *Myomorpha*
- i) Superfamili : *Muroidea*
- j) Famili : *Muridae*
- k) Subfamili : *Murinae*
- l) Genus : *Rattus*
- m) Spesies : *Rattus sp*

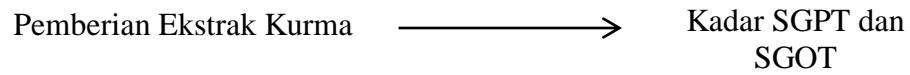
2.9 Kerangka Teori



Gambar 2.9 Kerangka Teori



3.0 Kerangka Konsep



Gambar 2.10 Kerangka Konsep

3.1 Hipotesis

Ada efek hepatoprotektor ekstrak kurma terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus jantan Galur wistar yang diinduksi isoniazid.



BAB III

METODE PENELITIAN

Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental, dengan menggunakan rancangan “*post-test only randomized controlled group design*”.

Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel bebas

Dosis ekstrak kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*).

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar SGPT dan kadar SGOT

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L*)

Ekstrak kurma adalah ekstrak yang dibuat dari bahan dasar buah kurma ajwa sebanyak 3000 gram dengan cara pengovenan suhu 40°C selama 24 jam lalu diekstraksi dengan metode maserasi selama 2x24 jam dengan suhu ruang menggunakan pelarut ethanol. Ekstrak kurma ajwa diberikan dengan dosis yang dibandingkan pada penelitian sebelumnya yaitu 160 mg/200gBB, 320 mg/200gBB dan 480 mg/200gBB (Kumar *et al.*, 2014).

Skala: Ordinal

3.2.2.2. SGPT

Hasil pengukuran kadar SGPT yang diambil dari v. Ophthalmica tikus jantan *Galur Wistar*, diambil pada hari ke 15 setelah perlakuan. Penilaian kadar SGPT serum dilakukan dengan alat spektrofotometer URIT – 810 yang sudah dikalibrasi di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung dengan satuan U/L.

Skala: Rasio

3.2.2.3. SGOT

Hasil pengukuran kadar SGOT yang diambil dari v. Ophthalmica tikus jantan *Galur Wistar*, diambil pada hari ke 15 setelah perlakuan. Penilaian kadar SGPT serum dilakukan dengan alat spektrofotometer URIT – 810 yang sudah dikalibrasi di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung dengan satuan U/L.

Skala: Rasio

Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus jantan putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dipelihara di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung.

3.3.2 Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam tiap kelompok pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus Frederer. Menurut Prihanti (2016) rumus frederer untuk menentukan sampel uji eksperimental adalah sebagai berikut;

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

Dimana t merupakan jumlah kelompok percobaan dan n merupakan jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan sehingga perhitungan sampel menjadi:

$$(6-1) (n-1) \geq 15$$

$$5(n-1) \geq 15$$

$$5n-5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan perhitungan di atas sampel yang akan digunakan tiap kelompok percobaan adalah 4 ekor ($n \geq 4$), dan ditambah 1 ekor tikus tiap kelompok untuk menghindari kemungkinan *lost to follow*. Tikus yang akan digunakan pada penelitian ini adalah 30 ekor yang terbagi menjadi 6 kelompok.

A. Kriteria Inklusi

- Jenis galur wistar
- Berumur 3 bulan

- Berat badan 180-200g
- Kondisi sehat fisik yaitu tanpa cacat ditandai dengan bulu berkilau, kulit kaki tidak luka, mata jernih, gerakan lincah dan feses tidak lembek

B. Kriteria *Drop out*

- Kondisi mati

Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1. Alat Penelitian

Alat-alat yang perlu disiapkan dalam penelitian ini yaitu: kandang tikus, timbangan tikus, handscoon, masker, mikropipet, tabung reaksi, *blue tip*, *yellow tip*, kuvet, spuit, mikrohematokrit, spektrofotometer dan sentrigue.

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut: buah kurma ajwa 3000 gram, ethanol 96%, isoniazid, reagen SGPT, reagen SGOT, antikoagulan, aquades, pakan tikus, air, serum.

Cara Penelitian

3.5.1. Pembuatan Ekstrak Kurma Ajwa

Proses pembuatan ekstrak kurma ajwa adalah;

- Persiapkan kurma ajwa yang tidak busuk sebanyak 3000 g
- Oven kurma ajwa dengan suhu 40 °C selama 24 jam hingga kering

- c. Kurma ajwa kering kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk
- d. Serbuk kurma ajwa kemudian dimaserasi dan dilarutkan menggunakan ethanol selama 2x24 jam dalam suhu ruang
- e. Saat ekstraksi lakukan pengadukan secara berkala
- f. Tutup dengan aluminium foil agar pelarut tidak menguap
- g. Hasil maserasi disaring menggunakan kertas perkamen
- h. Hasil penyaringan kemudian dievaporasi dengan *Rotatory Evaporator* pada suhu 75°C selama 1 jam, tunggu pelarut hingga menguap dan didapatkan ekstrak kental
- i. Ekstrak kental kemudian ditimbang beratnya

Rendemen diperoleh dari berat ekstrak kental yang dibagi dengan berat simplisia mula-mula kemudian dikalikan 100% (Nafiah, 2018). Proses ekstraksi ini dilaksanakan di *Integrated Biomedical Laboratory (IBL)* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.2. Penentuan Dosis Ekstrak Kurma Ajwa

Pada penelitian terdahulu menggunakan dosis 80 mg dengan kadar fenolik 5 mg PGE/g dengan dosis isoniazid 150 mg dan untuk penelitian ini dengan kadar fenolik 10 mg PGE/g dengan dosis 300 mg, maka dosis ekstrak kurma yang akan dipakai yaitu 160 mg (Kumar *et al.*, 2014). Maka dosis ekstrak kurma ajwa

yang digunakan adalah 160 mg/ekor (P1), 320 mg/ekor (P2), 480 mg/ekor (P3).

3.5.3. Penentuan Dosis Vitamin B6

Menurut PERMENKES (2019) tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana tuberkulosis, pemberian vitamin B6 yang digunakan untuk mencegah efek samping isoniazid adalah 25 mg.

$$\begin{aligned}\text{Dosis tikus (200g)} &= 25 \text{ mg} \times 0,018 \\ &= 0,45 \text{ mg}\end{aligned}$$

Berdasarkan KEMENKES (2016) rumus konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018, maka vitamin B6 yang akan diberikan ke tikus adalah 0,45 mg.

3.5.4. Penentuan Dosis Isoniazid

Berdasarkan PERMENKES (2016) tentang penanggulangan tuberkulosis bahwa dosis maksimal isoniazid adalah 300 mg.

$$\begin{aligned}\text{Dosis tikus (200 g)} &= 300 \text{ mg} \times 0,018. \\ &= 5,4 \text{ mg}\end{aligned}$$

Berdasarkan KEMENKES (2016) rumus konversi dari manusia ke tikus adalah 0,018, maka isoniazid yang akan diberikan ke tikus adalah 5,4 mg.

3.5.5. Pengambilan Serum

Tikus diposisikan untuk pengambilan darah, ambil darah dengan mikrohematokrit non heparin melalui v. Ophthalmica. Darah

ditampung dalam vacutainer bertutup merah sampai volume 1 cc, kemudian cabut dan swab sisa darah di sudut bola mata. Darah disentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan serum. Serum diambil dengan mikropipet lalu dimasukkan ke tabung ependorf yang sudah diberi label.

3.5.6. Pengukuran SGPT

Ambil working reagen menggunakan mikropipet 1000 nm kedalam tabung, tambahkan 200 µL serum dan homogenkan. inkubasi 1 menit dalam suhu ruang, kemudian ukur absorbansi pada menit 1, 2 dan 3.

$$GPT = \frac{\Delta A}{\text{Menit}} \times \text{Faktor (952)}.$$

3.5.6. Pengukuran SGOT

Ambil working reagen menggunakan mikropipet 1000 nm kedalam tabung, tambahkan 200 µL serum lalu homogenkan. Inkubasi 1 menit dalam suhu ruang, kemudian ukur absorbansi pada menit 1, 2 dan 3.

$$GPT = \frac{\Delta A}{\text{Menit}} \times \text{Faktor (952)}$$

3.5.7. Prosedur Penelitian

Tikus diadaptasikan selama 7 hari di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Universitas Islam Sultan Agung kemudian dibagikan secara acak ke dalam 6 kelompok dengan masing- masing terdiri dari 5 ekor tikus.

a. Kelompok Normal

Tikus diberi perlakuan standar (pakan dan aquades) selama 14 hari.

b. Kelompok Kontrol Negatif

Tikus diberi perlakuan standar (pakan dan aquades), kemudian diberi isoniazid 5,4 mg pada hari ke 1-14 (Kumar *et al.*, 2015).

c. Kelompok Kontrol Positif

Tikus diberi perlakuan standar (pakan dan aquades), kemudian diberi isoniazid 5,4 mg dan diberi vit B6 0,45 mg selama 14 hari yaitu pada hari 1-14 (PERMENKES, 2019).

d. Kelompok Perlakuan 1

Tikus diberi perlakuan standar (pakan dan aquades), kemudian diberi isoniazid 5,4 mg dan ekstrak kurma 160 mg pada hari 1-14 (Kumar *et al.*, 2014).

e. Kelompok Perlakuan 2

Tikus diberi perlakuan standar (pakan dan aquades), kemudian diberi isoniazid 5,4 mg dan ekstrak kurma 320 mg pada hari 1-14 (Kumar *et al.*, 2014).

f. Kelompok Perlakuan 3

Tikus diberi perlakuan standar (pakan dan aquades), kemudian diberi isoniazid 5,4 mg dan ekstrak kurma 480 mg pada hari 1-14 (Kumar *et al.*, 2014).

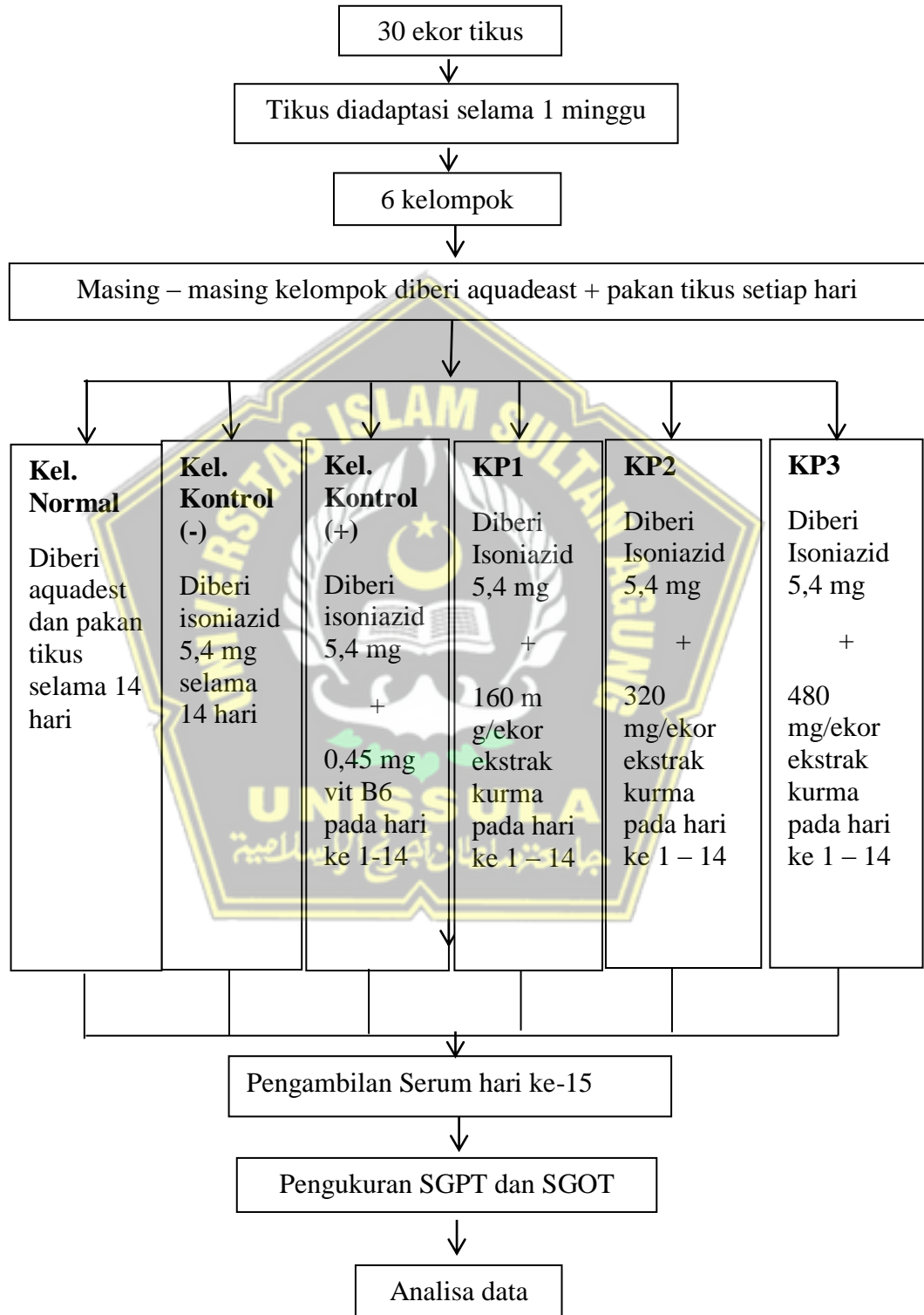
Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat Penelitian : Penelitian pada hewan uji coba dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Waktu Penelitian : Agustus - September 2022



Alur Penelitian



Analisis Hasil

Data pengamatan berupa kadar SGPT dan SGOT hepar merupakan data dengan skala rasio. Data hasil dari penelitian diolah dengan menggunakan program *SPSS versi 25.0 for windows*. Pertama dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene Test*. Selanjutnya data dianalisa menggunakan uji *one way anova* dengan pilihan *post hoc* yaitu *equal variances not assumed* dikarenakan data berdistribusi normal tetapi tidak homogen.

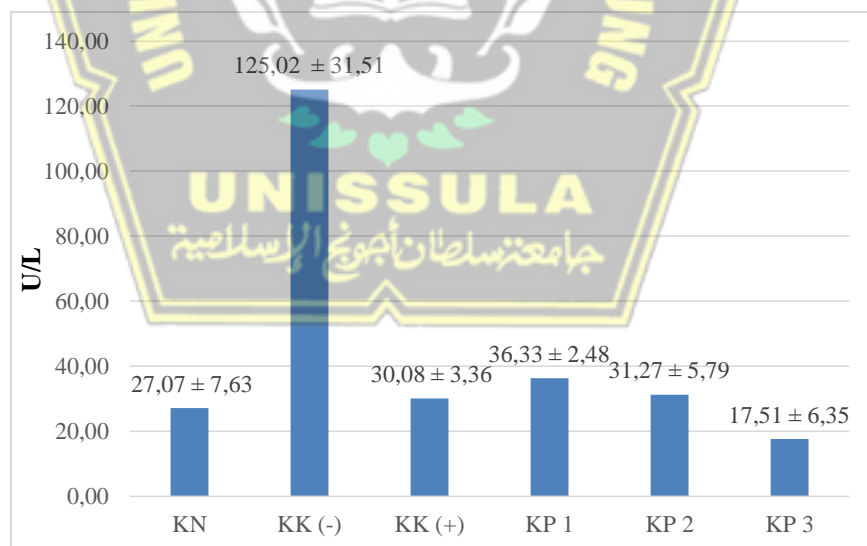


BAB IV

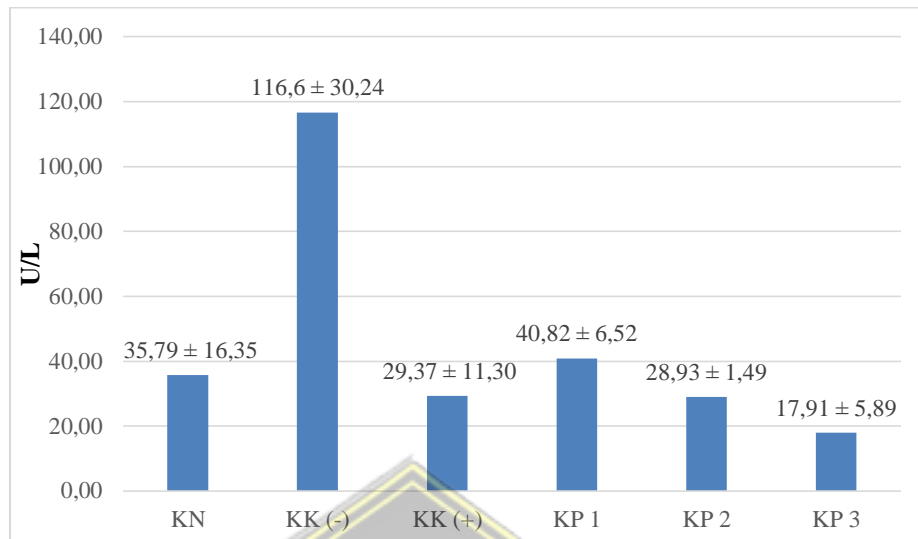
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus yang diinduksi isoniazid telah dilaksanakan pada tanggal 8 Agustus 2022 – 31 Agustus 2022 di *Integrated Biomedical Laboratory (IBL)* Universitas Islam Sultan Agung. Pada awal penelitian jumlah hewan uji sebanyak 30 ekor tikus dengan berat 180–200g, kemudian dilakukan randomisasi menjadi 6 kelompok. Pada pelaksanaan penelitian tidak ditemukan adanya tikus yang sakit dan mati pada semua kelompok.



Gambar 4.1 Grafik rerata kadar SGPT



Gambar 4.2 Grafik rerata kadar SGOT

Keterangan :

- KN Kelompok Kontrol Normal (pakan standar dan aquadest selama 14 hari)
- KK (-) Kelompok Kontrol Negatif (diberi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari)
- KK (+) Kelompok Kontrol Positif (diberi isoniazid 5,4 mg dan vitamin B6 0,45 mg)
- KP1 Kelompok Perlakuan 1 (diberi isoniazid 5,4 mg dan ekstrak kurma ajwa 160 mg)
- KP2 Kelompok Perlakuan 2 (diberi isoniazid 5,4 mg dan ekstrak kurma ajwa 320 mg)
- KP3 Kelompok Perlakuan 3 (diberi isoniazid 5,4 mg dan ekstrak kurma ajwa 480 mg)

Berdasarkan Gambar 4.1 dan Gambar 4.2 menunjukkan rerata kadar SGPT pada KK (-) menjadi yang tertinggi yaitu $125,02 \pm 31,51$ U/L dan kadar SGPT terendah pada KP 3 yaitu $17,51 \pm 6,35$ U/L. Pada kadar SGOT

menunjukkan rerata tertinggi pada kelompok KK (-) yaitu $116,6 \pm 30,24$ U/L dan terendah berada pada KP 3 yaitu $17,91 \pm 5,89$ U/L.

Tabel 4.1 Hasil rerata (mean \pm SD), uji normalitas, homogenitas dan *One Way anova* kadar SGPT

	Kelompok					
	Kelompok Normal	Kelompok KK (-)	Kelompok KK (+)	KP1	KP2	KP3
Rerata	27,07 \pm 7,63	125,02 \pm 31,51	30,08 \pm 3,36	36,33 \pm 2,48	31,27 \pm 5,79	17,51 \pm 6,35
<i>Shapiro Wilk</i>	0,915*	0,097*	0,141*	0,939*	0,997*	0,106*
<i>Levene Test</i>	0,002*					
<i>One Way Anova</i>	0,000**					

* $p > 0,05$ dinyatakan berbeda signifikan

** $p < 0,05$ dinyatakan berbeda signifikan

Tabel 4.2 Hasil rerata (mean \pm SD), uji normalitas, homogenitas dan *One Way anova* kadar SGOT

	Kelompok					
	Kelompok Normal	Kelompok KK (-)	Kelompok KK (+)	KP1	KP2	KP3
Rerata	35,79 \pm 16,35	116,6 \pm 30,24	29,33 \pm 11,30	40,82 \pm 6,52	28,93 \pm 1,49	17,91 \pm 5,89
<i>Shapiro Wilk</i>	0,484*	0,882*	0,915*	0,533*	0,439*	0,227*
<i>Levene Test</i>	0,002*					
<i>One Way Anova</i>	0,000**					

* $p > 0,05$ dinyatakan berbeda signifikan

** $p < 0,05$ dinyatakan berbeda signifikan

Berdasarkan Tabel 4.1 dan 4.2 hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* didapatkan data kadar SGPT dan SGOT pada KN, KK (-), KK (+), KP 1, KP2, KP3 berdistribusi normal ($p > 0,05$). Pada uji homogenitas menggunakan uji *Levene's test* didapatkan data kadar SGPT dan SGOT

tidak homogen dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas, maka data tetap bisa dilanjutkan dengan uji *One Way Anova* dengan pilihan *post hoc* yaitu *equal variances not assumed*. Pada uji *One Way Anova* pada kadar SGPT dan SGOT dengan nilai signifikansinya (Sig.) adalah 0.000 ($p < 0,05$), maka dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna pada 2 kelompok atau lebih. Dengan demikian, akan dilanjutkan uji *Post Hoc equal variances not assumed* untuk mengetahui antar kelompok mana yang berbeda bermakna.

Tabel 4.3 Hasil Uji *Post Hoc equal variances not assumed* Kadar SGPT

Kelompok Penelitian	Rerata kadar SGPT U/L	Nilai p					
		KN	KK (-)	KK (+)	KP1	KP2	KP3
KN	27,07	-	0,011	0,956	0,256	0,912	0,352
KK (-)	125,02	-	-	0,014	0,018	0,014	0,008
KK (+)	30,08	-	-	-	0,084	0,998	0,053
KP1	36,33	-	-	-	-	0,534	0,010
KP2	31,27	-	-	-	-	-	0,056
KP3	17,51	-	-	-	-	-	-

Berdasarkan Tabel 4.2 hasil uji *post hoc equal variances not assumed* menunjukkan bahwa KK (-) memiliki nilai signifikansi yang bermakna dengan KN yaitu 0.011 ($p < 0,05$), hal ini dapat diartikan bahwa pemberian induksi isoniazid sebesar 5,4 mg/hari selama 14 hari pada KK (-) dapat mempengaruhi kadar SGPT dibandingkan KN yang hanya diberikan pakan standar saja.

KK (+) memiliki nilai signifikansi yang bermakna dengan KK (-) yaitu 0.014 ($< 0,05$), hal ini dapat diartikan bahwa pemberian vitamin B6 0,45 mg selama 14 hari pada KK (+) dapat mencegah kenaikan kadar SGPT tikus yang diinduksi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari.

Pada semua kelompok perlakuan KP1, KP2 dan KP3 memiliki nilai signifikansi yang bermakna ($\text{Sig} < 0,05$) dengan KK (-) berturut-turut yaitu 0,018, 0,014 dan 0,008, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 160 mg, 320 mg dan 480 mg selama 14 hari dapat mencegah kenaikan kadar SGPT tikus yang diinduksi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari.

KK (+) memiliki nilai signifikansi yang tidak berbeda bermakna ($\text{Sig} > 0,05$) dengan KP1, KP2 dan KP3 yaitu berturut-turut 0,084, 0,998 dan 0,053, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 160 mg, 320 mg, dan 480 mg selama 14 hari memiliki pengaruh yang hampir sama dengan vitamin B6 dalam mencegah kenaikan kadar SGPT tikus.

KP3 memiliki nilai signifikansi yang berbeda bermakna ($\text{Sig} < 0,05$) dengan KP1 yaitu 0,010, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 480 mg lebih berpengaruh dalam mencegah kenaikan kadar SGPT dibandingkan KP1 yang hanya diberi ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 160 mg.

KP3 memiliki nilai signifikansi yang tidak berbeda bermakna ($\text{Sig} > 0,05$) dengan KP2 yaitu 0,056, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian

ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 480 mg dan 320 mg memiliki pengaruh dalam mencegah kenaikan kadar SGPT yang hampir sama.

Tabel 4.4 Hasil Uji *Post Hoc equal variances not assumed* Kadar SGOT

Kelompok Penelitian	Rerata kadar SGOT U/L	Nilai <i>p</i>					
		KN	KK (-)	KK (+)	KP1	KP2	KP3
KN	27,07	-	0,013	0,973	0,982	0,934	0,335
KK (-)	125,02	-	-	0,011	0,025	0,015	0,009
KK (+)	30,08	-	-	-	0,447	1,000	0,430
KP1	36,33	-	-	-	-	0,092	0,004
KP2	31,27	-	-	-	-	-	0,086
KP3	17,51	-	-	-	-	-	-

Berdasarkan Tabel 4.3 hasil uji *post hoc equal variances not assumed* menunjukkan bahwa KK (-) memiliki nilai signifikansi yang bermakna dengan KN yaitu 0.013 ($p < 0,05$), hal ini dapat diartikan bahwa pemberian induksi isoniazid sebesar 5,4 mg/hari selama 14 hari pada KK (-) dapat mempengaruhi kadar SGOT dibandingkan KN yang hanya diberikan pakan standar saja.

KK (+) memiliki nilai signifikansi yang bermakna dengan KK (-) yaitu 0.011 ($p < 0,05$), hal ini dapat diartikan bahwa pemberian vitamin B6 0,45 mg selama 14 hari pada KK (+) dapat mencegah kenaikan kadar SGOT tikus yang diinduksi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari.

Pada semua kelompok perlakuan KP1, KP2 dan KP3 memiliki nilai signifikansi yang bermakna ($\text{Sig} < 0,05$) dengan KK (-) berturut-turut yaitu

0,025, 0,015 dan 0,009, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 160 mg, 320 mg dan 480 mg selama 14 hari dapat mencegah kenaikan kadar SGOT tikus yang diinduksi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari.

KK (+) memiliki nilai signifikansi yang tidak berbeda bermakna ($\text{Sig} > 0,05$) dengan KP1, KP2 dan KP3 yaitu berturut-turut 0,447, 1,000 dan 0,430, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma ajwa (*phoenix dactylifera L*) 160 mg, 320 mg, dan 480 mg selama 14 hari memiliki pengaruh yang hampir sama dengan vitamin B6 dalam mencegah kenaikan kadar SGOT tikus.

KP3 memiliki nilai signifikansi yang berbeda bermakna ($\text{Sig} < 0,05$) dengan KP1 yaitu 0,004, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 480 mg lebih berpengaruh dalam mencegah kenaikan kadar SGOT dibandingkan KP1 yang hanya diberi ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 160 mg.

KP3 memiliki nilai signifikansi yang tidak berbeda bermakna ($\text{Sig} > 0,05$) dengan KP2 yaitu 0,086, hal ini dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) 480 mg dan 320 mg memiliki pengaruh dalam mencegah kenaikan kadar SGOT yang hampir sama.

4.2. Pembahasan

4.2.1 SGPT

KK (-) pada penelitian ini mempunyai kadar SGPT tertinggi yaitu $(125,07 \pm 7,63)$. Pada uji *post hoc* rerata kadar SGPT pada KK (-)

menunjukkan perbedaan bermakna pada seluruh kelompok ($\text{Sig} < 0,05$), hasil tersebut dapat diartikan bahwa induksi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari dapat meningkatkan kadar SGPT secara bermakna. Hal ini sesuai dengan penjelasan Kumar (2015) bahwa pemakaian isoniazid selama 2 minggu dapat menyebabkan adanya peningkatan kadar SGPT dan SGOT. Pemberian isoniazid menyebabkan adanya peningkatan radikal bebas dan penurunan fungsi GSH dan GST, hal ini menyebabkan fungsi detoksifikasi dan perlindungan hepatosit menjadi berkurang (Wahyudi, 2015). Kandungan metabolit reaktif dari isoniazid menyebabkan kerusakan hepatosit berupa kebocoran membrane sel, kerusakan mitokondria, fibrosis periportal atau nekrosis. Dengan demikian, adanya penurunan perlindungan terhadap hepatosit dan adanya kandungan metabolit reaktif dari isoniazid mengakibatkan kerusakan pada hepatosit tersebut sehingga terjadi peningkatan pelepasan SGPT ke sirkulasi darah (Kobayashi *et al.*, 2020).

Pada semua kelompok perlakuan pemberian ekstrak kurma (*phoenix dactylifera L*) menunjukkan hasil rerata kadar SGPT lebih rendah dari KK (-) ($\text{KP1} = 36,33 \pm 2,48$, $\text{KP} = 31,27 \pm 5,79$, $\text{KP3} = 17,51 \pm 6,35$). Pada hasil uji *post hoc* didapatkan perbedaan yang signifikan antara KK (-) dengan KP1 ($p = 0,018$), KP2 ($p = 0,014$), KP3 ($p = 0,008$). Berdasarkan hasil uji *post hoc* dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma dapat mencegah kenaikan kadar SGPT pada tikus yang diinduksi isoniazid. Ekstrak kurma memiliki kandungan

flavonoid dan fenolik yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor. Kandungan flavonoid dan fenolik dalam kurma dapat membantu menghambat reaksi inisiasi atau propagasi pada reaksi oksidasi lemak dengan menyerap dan menetralkan radikal bebas dengan memberikan molekul hidrogen agar stabil (Zhang, 2013). Pemberian ekstrak kurma dapat meningkatkan aktivitas GSH dan GST, dimana salah satu fungsi GSH dan GST adalah memberikan perlindungan intraseluler dan memegang peranan penting dalam detoksifikasi; zat kimia, senyawa beracun, obat-obatan dan karsinogen (Wahyudi, 2015). Dengan demikian, pemberian ekstrak kurma akan memberikan tambahan perlindungan intraseluler dan membantu dalam menetralkan pajanan radikal bebas dari isoniazid sehingga dapat mencegah peningkatan kadar SGPT. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa kandungan flavonoid dan fenolik dapat menurunkan kadar SGPT yang diinduksi isoniazid (Kumar *et al.*, 2014).

Rerata kadar SGPT pada kelompok perlakuan 3 atau KP 3 ($17,51 \pm 6,35$) yang diberikan ekstrak kurma 480 mg/200gBB lebih rendah dibandingkan KP 1 yang diberikan 160 mg ekstrak kurma ($36,33 \pm 2,48$) dan KP 2 yang diberikan 320 mg ekstrak kurma ($31,27 \pm 5,79$). Pada uji *post hoc* KP 3 dibandingkan dengan KP 1 didapatkan $p = 0,010$ yang berarti kedua kelompok berbeda bermakna, dan perbandingan antara KP 3 dengan KP 2 didapatkan hasil $p = 0,056$ yang berarti kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan

bahwa pemberian ekstrak kurma 480 mg/200gBB lebih berpengaruh mencegah peningkatan kadar SGPT dibandingkan yang hanya diberi ekstrak kurma 160 mg/200gBB dan pemberian ekstrak kurma 480 mg/200gBB memiliki pengaruh tidak berbeda bermakna dengan yang diberi ekstrak kurma 320 mg/200gBB dalam mencegah peningkatan kadar SGPT. Hal ini berarti bahwa pemberian dosis terlalu rendah belum bisa mencapai efek yang diharapkan dan penambahan dosis belum tentu berbanding lurus dengan hasil yang diharapkan bahkan dapat memberikan efek yang tidak berbeda bermakna (Wahjuni & Santi, 2015).

Rerata kadar SGPT pada KK (+) yaitu $(30,08 \pm 3,36)$ lebih rendah dibandingkan KK (-) $(125,02 \pm 7,63)$, KP 1 $(36,33 \pm 2,48)$ dan KP 2 $(31,27 \pm 5,79)$, namun lebih tinggi dibandingkan KP 3 $(17,51 \pm 6,35)$. Pada uji *Post Hoc* didapatkan hasil yang berbeda bermakna antara KK (+) dengan KK (-) (0,014), namun tidak berbeda bermakna dengan KP 1 (0,084), KP 2 (0,998) dan KP 3 (0,053). Hal ini sesuai dengan penelitian Roh (2018) bahwa vitamin B6 dapat memberikan perlindungan hepar dari pajanan radikal bebas. Vitamin B6 berperan penting dalam membantu produksi γ -glutamylcysteine synthetase (GSC), γ -glutamylcysteine yang terbentuk akan berikatan dengan glisin pada terminal C melalui enzim GSH sintase sehingga terbentuklah GSH. Peningkatan kadar GSH akan melindungi hepatosit dari pajanan radikal bebas yaitu dengan cara menangkap radikal bebas dan

menghentikan pembentukan radikal bebas dari isoniazid, sehingga pelepasan SGPT tidak meningkat (Dalto, 2016).

Rerata kadar SGPT pada KK(+) yang diberikan vitamin B6 0,45 mg/200 gramBB ($30,08 \pm 3,36$) lebih tinggi dibandingkan KP3 ($17,51 \pm 6,35$) yang diberikan ekstrak kurma dosis 480 mg/200gramBB, namun pada uji *Post hoc* keduanya tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p = 0,053$). Dengan demikian, pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kurma 480 mg/200gramBB memiliki pengaruh yang serupa dengan vitamin B6 0,45 mg dalam mencegah kenaikan SGPT. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kandungan flavonoid dan fenolik dapat mencegah kenaikan kadar SGPT (Al Rasheed *et al.*, 2015; Wahyudi, 2015).

4.2.2 SGOT

KK (-) pada penelitian ini mempunyai rerata kadar SGOT tertinggi yaitu ($116,6 \pm 30,24$). Kadar SGOT pada KK (-) menunjukkan perbedaan bermakna pada seluruh kelompok perlakuan ($\text{Sig} < 0,05$), hasil tersebut dapat diartikan bahwa induksi isoniazid 5,4 mg selama 14 hari dapat meningkatkan kadar SGOT secara bermakna. Pemberian isoniazid menyebabkan adanya peningkatan radikal bebas dan penurunan fungsi GSH dan GST, hal ini menyebabkan fungsi detoksifikasi dan perlindungan hepatosit menjadi berkurang (Wahyudi, 2015). Kandungan metabolit reaktif dari isoniazid menyebabkan kerusakan hepatosit berupa; kebocoran membrane sel, kerusakan

mitokondria, fibrosis periportal atau nekrosis. Dengan demikian, adanya penurunan perlindungan terhadap hepatosit dan adanya kandungan metabolit reaktif dari isoniazid mengakibatkan kerusakan pada hepatosit tersebut sehingga terjadi peningkatan pelepasan SGOT ke sirkulasi darah (Kobayashi *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa rerata peningkatan SGPT pada KK (-) lebih tinggi dibandingkan rerata KK (-) pada SGOT, hal ini dikarenakan pelepasan SGOT akan lebih tinggi hanya pada gangguan kronis dan berdasarkan letak SGOT berada di mitokondria dan sitoplasma (Sacher RA, 2017).

Pada semua kelompok perlakuan pemberian ekstrak kurma ajwa (*phoenix dactylifera L*) menunjukkan hasil rerata kadar SGOT lebih rendah dari KK (-) (KP1 = $40,82 \pm 30,24$, KP2 = $28,93 \pm 5,79$, KP3 = $17,91 \pm 5,89$). Pada hasil uji *post hoc* didapatkan perbedaan yang signifikan antara KK (-) dengan semua KP SGOT (KP1 $p = 0,025$, KP2 $p = 0,015$, KP3 $p = 0,009$). Berdasarkan hasil uji *post hoc* dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak kurma dapat mencegah kenaikan kadar SGOT pada tikus yang diinduksi isoniazid. Ekstrak kurma memiliki kandungan flavonoid dan fenolik yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor. Kandungan flavonoid dan fenolik dalam kurma dapat membantu menghambat inisiasi atau propagasi pada reaksi oksidasi lemak dengan menangkap dan menetralkan radikal bebas dengan memberikan atom hidrogen agar stabil (Zhang, 2013). Pemberian ekstrak kurma dapat meningkatkan aktivitas GSH dan GST, dimana

salah satu fungsi GSH dan GST adalah memberikan perlindungan intraseluler dan memegang peranan penting dalam detoksifikasi; zat kimia, senyawa beracun, obat-obatan dan karsinogen (Wahyudi, 2015). Dengan demikian, pemberian ekstrak kurma akan memberikan tambahan perlindungan intraseluler dan membantu dalam menangkap mencegah dan menetralsir pajanan radikal bebas dari isoniazid sehingga dapat mencegah peningkatan kadar SGOT. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa kandungan flavonoid dan fenolik dapat mencegah kenaikan kadar SGOT yang diinduksi isoniazid (Kumar *et al.*, 2014).

Rerata kadar SGOT pada kelompok perlakuan 3 atau KP3 ($17,91 \pm 5,89$) yang diberikan ekstrak kurma 480 mg/200gBB lebih rendah dibandingkan KP1 yang diberikan 160 mg ekstrak kurma ($40,82 \pm 6,52$) dan KP2 yang diberikan 320 mg ekstrak kurma ($28,93 \pm 1,49$). Pada uji *post hoc* KP3 dibandingkan dengan KP1 didapatkan $p = 0,004$ yang berarti kedua kelompok berbeda bermakna, dan perbandingan antara KP 3 dengan KP 2 didapatkan hasil $p = 0,086$ yang berarti kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kurma 480 mg/200gBB lebih berpengaruh mencegah peningkatan kadar SGOT dibandingkan yang hanya diberi ekstrak kurma 160 mg/200gBB dan pemberian ekstrak kurma 480 mg/200gBB memiliki pengaruh tidak berbeda bermakna dengan yang diberi ekstrak kurma 320 mg/200gBB dalam mencegah peningkatan kadar SGOT. Hal

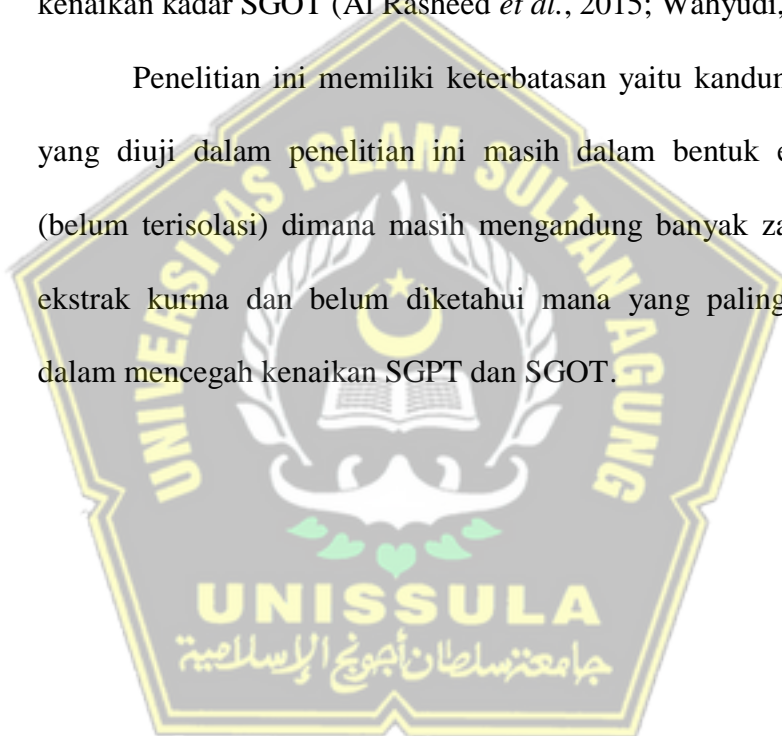
ini dikarenakan suatu ekstrak memiliki tingkat konsentrasi tertentu untuk menghasilkan suatu efek yang diinginkan, hal ini berarti bahwa pemberian dosis terlalu rendah belum bisa mencapai efek yang diharapkan dan penambahan dosis belum tentu berbanding lurus dengan hasil yang diharapkan bahkan dapat memberikan efek yang tidak berbeda bermakna (Wahjuni & Santi, 2015).

Pada rerata kadar SGOT pada KK (+) ($29,37 \pm 11,30$) lebih rendah dibandingkan KK (-) ($116,6 \pm 30,24$) dan KP 1 ($40,37 \pm 6,52$), namun lebih tinggi dibandingkan KP 2 ($28,93 \pm 1,49$) dan KP 3 ($17,91 \pm 5,89$). Pada uji *Post Hoc* didapatkan hasil yang berbeda bermakna dengan KK (-) (0.011), namun tidak berbeda bermakna dengan KP 1 (0.447), KP 2 (1.000), KP 3 (0.430). Hal ini sesuai dengan penelitian Roh (2018) bahwa vitamin B6 dapat memberikan perlindungan hepar dari pajanan radikal bebas. Vitamin B6 berperan penting dalam membantu produksi γ -glutamylcysteine synthetase (GSC), GCS yang terbentuk akan berikatan dengan glisin pada terminal C melalui enzim GSH sintase sehingga terbentuklah GSH. Peningkatan kadar GSH akan melindungi hepatosit dari pajanan radikal bebas yaitu dengan cara menangkap radikal bebas dan menghentikan pembentukan radikal bebas dari isoniazid, sehingga SGOT tidak meningkat (Dalto, 2016).

Rerata kadar SGOT pada KK (+) yang diberikan vitamin B6 0,45 mg/200gramBB ($29,37 \pm 11,30$) lebih tinggi dibandingkan KP2 ($28,93 \pm 1,49$) dan KP3 ($17,91 \pm 5,89$), namun pada uji *Post hoc* tidak

memiliki perbedaan yang bermakna antara KK (+) dengan KP2 ($p = 1,000$) dan KP3 ($p = 0,430$). Dengan demikian, pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kurma kurma 320 mg dan 480 mg memiliki pengaruh yang serupa dengan vitamin B6 0,45 mg dalam mencegah kenaikan SGOT. Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kandungan flavonoid dan fenolik dapat mencegah kenaikan kadar SGOT (Al Rasheed *et al.*, 2015; Wahyudi, 2015).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu kandungan fitokimia yang diuji dalam penelitian ini masih dalam bentuk ekstrak murni (belum terisolasi) dimana masih mengandung banyak zat aktif dalam ekstrak kurma dan belum diketahui mana yang paling berpengaruh dalam mencegah kenaikan SGPT dan SGOT.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian diperoleh kesimpulan yaitu;

- 5.1.1 Pemberian ekstrak kurma ajwa (*phoenix dactylifera L*) memiliki pengaruh terhadap kadar SGPT dan SGOT pada tikus jantan *Galur wistar* yang diinduksi isoniazid 5,4 mg.
- 5.1.2 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang tidak diberi isoniazid dan tanpa pemberian ekstrak kurma atau kelompok normal (KN) yaitu ($27,07 \pm 7,63$ U/L dan $35,79 \pm 16,35$ U/L).
- 5.1.3 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang diberi isoniazid 5,4 mg dan tanpa pemberian ekstrak kurma atau kelompok kontrol negatif (KK (-)) yaitu ($125,02 \pm 31,51$ U/L dan $116,6 \pm 30,24$ U/L).
- 5.1.4 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang diberi isoniazid 5,4 mg dan pemberian vitamin B6 0,45 mg atau kelompok kontrol positif (KK (+)) yaitu ($30,08 \pm 3,36$ U/L dan $29,37 \pm 11,30$ U/L).
- 5.1.5 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang diberi isoniazid 5,4 mg dan pemberian ekstrak kurma 160 mg atau kelompok perlakuan 1 (KP1) yaitu ($36,33 \pm 2,48$ U/L dan $40,82 \pm 6,52$ U/L).
- 5.1.6 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang diberi isoniazid 5,4 mg dan pemberian ekstrak kurma 320 mg atau kelompok perlakuan 2 (KP2) yaitu ($31,27 \pm 5,79$ U/L dan $28,93 \pm 1,49$ U/L).

- 5.1.7 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada kelompok yang diberi isoniazid 5,4 mg dan pemberian ekstrak kurma 480 mg atau kelompok perlakuan 3 (KP3) yaitu ($17,51 \pm 6,35$ U/L dan $17,91 \pm 5,89$ U/L).
- 5.1.8 Rerata kadar SGPT dan SGOT pada KK (-) dibandingkan dengan KN didapatkan perbedaan bermakna $p < 0,05$. Pada kelompok perlakuan didapatkan perbedaan bermakna dengan KK (-), dan didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan 1 (KP1) dan kelompok perlakuan 3 (KP3) $p < 0,05$. Pada kelompok perlakuan tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan KK (+) dan KN $p > 0,05$.

5.2. Saran

- 5.2.1 Perlu dilakukan penelitian mengenai kandungan aktif mana dalam ekstrak kurma yang lebih dominan dalam mencegah kenaikan SGPT dan SGOT.

DAFTAR PUSTAKA

- AAI-Sayyed HF, Takruri HR, Shomaf MS., 2014, The effect of date palm fruit (*Phoenix dactylifera* L.) on the hormone 17- β -estradiol in 7,12-dimethylbenz (α) anthracene induced mammary cancer in rats. *Med J Nutrition Metab* 7(1):5–10.
- Adzani, Siti Binayu., 2015, Hubungan Pemberian Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera* L) Varietas Ajwa Terhadap Kadar LDL Darah. Universitas Islam Negri Syarif Hidayatullah Jakarta.
- Akrom dan Meilan. 2015. “Hepatoprotector Activity of Simvastatin in Rats Sprague Dawley Induced by Alloxan.” *Media Farmasi* 12(March):104–19.
- Alfaris A.N., Jozaa Z.A., Fatima A.A., Najla A.A., Riyadh A., Dalal H.A., Amani H.A., Lujain A.A, 2021, Total phenolic content in ripe date fruits (*Phoenix dactylifera* L.): A systematic review and meta-analysis, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28, 3566–3577.
- AlRasheed, Nouf M., Hala A.Attia.,Raeesa A.Mohamad.,Nawal.M. Al Rasheed.,Maha A. Al Amin.,Asma Al Onazi., 2015, Aqueous Date Flesh or Pits Extract Attenuates Liver Fibrosis via Suppression of Hepatic Stellate Cell Activation and Reduction of Inflammatory Cytokines, Transforming Growth Factor- β 1 and Angiogenic Markers in Carbon Tetrachloride-Intoxicated Rats .19.
- Assirey, Eman Abdul Rahman., 2015, Nutritional Composition of Fruit of 10 Date Palm (*Phoenix Dactylifera* L.) Cultivars Grown in Saudi Arabia.” *Journal of Taibah University for Science* 9(1):75–79.
- As Suyuti, Jalaludin Abdul Rahman, 2015, Medicine of the Prophet Muhammad SAW, West Norwood, IMAK.
- Baliga, Manjeshwar Shrinath, Bantwal Raghavendra Vittaldas Baliga, Shaun Mathew Kandathil, Harshith P. Bhat, and Praveen Kumar Vayalil., 2011, A Review of the Chemistry and Pharmacology of the Date Fruits (*Phoenix Dactylifera* L.). *Food Research International* 44(7):1812–22.
- Björnsson, E. S., 2016, Hepatotoxicity by drugs: The most common implicated agents’, *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2).
- Bouhlali ET, Bammou M, Sellam K, Benlyas M, Alem C, Filali-Zegzouti Y., 2016, Evaluation of antioxidant, antihemolytic and antibacterial potential of six Moroccan date fruit (*Phoenix dactylifera* L.) varieties”. *J King Saud Univ Sci* 28(2):136–142.
- Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J., 2015, United

- States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. Jun;148(7).
- Clause BT. 1998. The Wistar Institute Archives: Rats (Not Mice) and History.
- Dalto, Danye, B & Matte, Jean, J., 2016. Pyridoxine (Vitamin B6) and the Glutathione Peroxidase System; a Link between One-Carbon Metabolism and Antioxidation, *Journal nutrients*.
- Dehghanian F, Kalantaripour TP, Esmaeilpour K, Elyasi L, Oloumi H, Pour FM, Asadi-Shekaari M., 2017, Date seed extract ameliorates β -amyloid-induced impairments in hippocampus of male rats. *Biomed Pharmacother* 89:221–226.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI., 2012, Farmakologi dan Terapi Edisi 5 Cetakan ulang dan Tambahan. Jakarta: Bagian Farmakologi FK UI.
- Dong Y, Huang J, Lin X, Zhang S, Jiao Y, Liang T., 2014, Hepatoprotective effects of *Yulangsans polysaccharide* against isoniazid and rifampicin-induced liver injury in mice. *J Ethnopharmacol*. Jan 8; 152: 201-206.
- El Arem A, Ghrairi F, Lahouar L, Thouri A, Behija Saafi E, Ayed A, Zekri M, Ferjani H, Haouas Z, Zakhama A, Achour L., 2014, Hepatoprotective activity of date fruit extracts against dichloroacetic acid-induced liver damage in rats. *J Funct Foods* 9:119–130.
- Endang, Rahmat., Jun, Lee., Youngmin, kang., Javane Tumeric., 2017., (Curcuma xanthorrhiza Roxb) Ethnobotany, Phytochemistry, Biotechnology, and Pharmacological Activities.
- G, Corona G, Costabile A, Gibson G, Rowland I, Spencer JP., 2014, Pengaruh buah kurma dan komponen polifenolnya terhadap ekologi mikroba usus, metabolit bakteri dan perkembangbiakan sel kanker usus besar. *J Nutr Sci.*; 3: e46.
- Ghnimi S, Umer S, Karim A, Kamal-Eldin A., 2017, Date fruit (*Phoenix dactylifera* L.): an underutilized food seeking industrial valorization. *NFS J* 6:1–10.
- Hoagland, D.T., Liu, J., Lee, R.B. & Lee., R.E., 2016, New Agents for the Treatment of Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 102, 55–72.
- Ihedioha JI, Ugwuja JI, Noel-Uneke OA, Udeani IJ, Daniel-Igwe G., 2012, Reference Values for the Haematology Profile of Conventional Grade Outbred.

- Irianti, Tanti Tatang and Kuswandi, Kuswandi., 2016, *Anti-Tuberkulosis.*, Grafika Indah. Yogyakarta.
- Jain, Pushpendra Kumar, Murlidhar Kharya, and Asmita Gajbhiye., 2013, "Pharmacological Evaluation of Mangiferin Herbosomes for Antioxidant and Hepatoprotection Potential against Ethanol Induced Hepatic Damage." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39(11):1840–1850.
- Johnson M, 2012, Laboratory Mice and Rats. *Mater Methods* 2:113.
- Kalantaripour T, Asadi-Shekaari M, Basiri M, Najari AG., 2012, Cerebroprotective effect of date seed extract (*Phoenix dactylifera*) on focal cerebral ischemia in male rats. *J Biol Sci* 12:180–185.
- Katzung, Bertram G., 2012, *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10.*: EGC. Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. Sekretariat Jendral., 2018, Laporan Hasil RISKESDAS , Jakarta Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. Sekretariat Jendral., 2018, Infodatin, .Jakarta Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. Sekretariat Jendral., 2019, Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI. Sekretariat Jendral., 2020, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Tuberkulosis, Jakarta Kementerian Kesehatan RI.
- Khan F, Khan TJ, Kalamegam G, Pushparaj PN, Chaudhary A, Abuzenadah A, Kumosani T, Barbour E, Al-Qahtani M., 2017, Anti-cancer effects of Ajwa dates (*Phoenix dactylifera* L.) in diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats. *BMC Complement Altern Med* 17:418.
- Kumar, Shashank, Ramesh Kumar, Astha Dwivedi, and Abhay K. Pandey., 2014, *In Vitro* Antioxidant, Antibacterial, and Cytotoxic Activity and *In Vivo* Effect of *Syngonium podophyllum* and *Eichhornia crassipes* Leaf Extracts on Isoniazid Induced Oxidative Stress and Hepatic Markers. *BioMed Research International*, 11.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins., 2015, *Basic Pathology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Kobasyhi A., Yasuke S., Shoichiro S., 2020, Specificity of transaminase activities in the prediction of drug induced hepatotoxicity, *The Journal of Toxicological Sciences* Vol.45, No 9, 515-535.

- Mahardikasari LW.SR, 2013, Uji toksisitas akut ekstrak batang pisang ambon (*Musa Paradisiaca* var. *Sapientum*) terhadap mencit (*Musmusculus*) dengan parameter LD50. Skripsi. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Marriner, G.A., Nayyar, A., Eugene, U., Sharon, Y., Wong, Mukherjee, T., Laura, E., Via, M.C., Rachel, L. E., Todd, D., Gruber, Choi, I., Lee, J., Arora, K., Kathleen, D. E., Helena I.M., Clifton, E. & Barry, 2011, The Medicinal Chemistry of Tuberculosis Chemotherapy, *Top Med Chem*, **7**, 47–124.
- Matloob, H.M., Balakit, A.A.A, 2016, Phenolic Content Of Various Date Palms Fruits And Vinegars From Iraq, *Int.J.Chem Sci*; 14(4), 1893-1906 Mendel Newsletter 7. Hannover: American Philosophical Society Library.
- Menkes RI, 2016, Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 6 tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia.
- Menkes RI, 2019, Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis
- Metushi, Imir, Jack Uetrecht., Elizabeth Philiiphs., 2015, Mechanism of isoniazid induced hepatotoxicity then and now. *British journal of clinical pharmacology*, 81, 1030-1036.
- Myers P and Armitage D, 2004, *Rattus norvegicus* (on-line), animal diversity web. [Http://animaldiversity.ummz.edu/site/accounts/information/rattus_norvegicus.html](http://animaldiversity.ummz.edu/site/accounts/information/rattus_norvegicus.html) [April 2021].
- Miller, Cj, Ev Dunn, and IB Hashim., 2003, The Glycaemic Index of Dates and Date/Yoghurt Mixed Meals. Are Dates ‘ The Candy That Grows On Trees ’?” *European Journal of Clinical Nutrition* **57**:427–30.
- Nausad M, 2019, Sustainable Agriculture Review 34 Date Palm for Food, Medicine and Environment. *Gewerbestrass*. Springer.
- Nafiah, Farihatun, 2018, Pengaruh Pemberian Ekstrak Daging Buah Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylifera*) Dengan Beberapa Dosis Terhadap Hitung Jenis Leukosit Mencit (*Mus Musculus*) Bunting.” Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya.
- Nuryadi., Tutut D.A., Endang S.U., Budiantara M., 2017, Dasar Dasar Statistika Penelitian, Yogyakarta, Gramasurya
- Prihanti G.S., 2016, Pengantar Biostatistika, Malang. UMM Press
- Pujari RR, Vyawahare NS, Kagathara VG., 2011, Evaluation of antioxidant and neuroprotective effect of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) against

- bilateral common carotid artery occlusion in rats. *Indian J Exp Biol* 49:627–633.
- Rahmani, Arshad H. et al., 2014, Therapeutic Effects of Date Fruits (*Phoenix Dactylifera*) in the Prevention of Diseases via Modulation of Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant and Anti-Tumour Activity. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7(3):483–91.
- Saafi EB, Louedi M, Elfeki A, Zakhama A, Najjar MF, Hammami M, Achour L., 2011, Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Exp Toxicol Pathol* 63(5):433–441.
- Sayuti, Kesuma. dan R. Yenrina. (2015). *Antioksidan Alami dan Sintetik*. Padang: Andalas University Press
- Sacher, R. A., and McPherson, R. A., 2017, *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium*, 519, Jakarta. EGC.
- Shanmugapriya M, Patwardhan K., 2012, Uses of date palm in Ayurveda. In: Manickavasagan A, Essa MM, Sukumar E (eds) *Dates: production, processing, food, and medicinal values*. CRC Press, Boca Raton, pp 377–385.
- Sheikh BY, Zihad SMNK, Sifat N, Uddin SJ, Shilpi JA, Hamdi OA, Hossain H, Rouf R, Jahan IA., 2016, Comparative study of neuropharmacological, analgesic properties and phenolic profile of Ajwah, Safawy and Sukkari cultivars of date palm (*Phoenix dactylifera*). *Orient Pharm Exp Med* 16(3):175–183.
- Subash S, Essa MM, Braidy N, Awlad-Thani K, Vaishnav R, Al-Adawi S, Al-Asmi A, Guillemin GJ., 2015, Diet rich in date palm fruits improves memory, learning and reduces beta amyloid in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Ayurveda Integr Med* 6(2):111–120.
- Soedarsono, Mandayani S, Prayuni K, Yuliwulandari R., 2018, Faktor Risiko Drug-Induced Hepatitis pada Tuberkulosis Paru di RSUD dr. Soetomo. *IJTID.*; 7 (3): 73–79.
- Sudarsono., Agustine Rizki Wirawan Riandi., 2020, Tuberculosis Drug Induced Liver Injury. *Jurnal Respirasi*.06.49-54.
- Sutha, D., Sabarlah, I., Surash, R., Mun , F.Y., 2014, Investigation of Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Standardized *Curcuma xanthorrhiza* Rhizome in Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damaged Rats.
- Taleb H, Maddocks SE, Morris RK, Kanekanian AD., 2016, Chemical characterisation and the antiinflammatory, antiangiogenic and antibacterial

- properties of date fruit (*Phoenix dactylifera* L.). *J Ethnopharmacol* 194:457–468.
- Tanto C, Liwang F, Hanifati S, Pradipta EA. Kusta. Dalam: Oentari W, Menaldi SL, editors. 2014. *Kapita selekta kedokteran essentials of medicine*. Edisi IV. Jilid: 1. Jakarta: Media Aesculapius.
- Tengberg M, 2012, Beginnings and early history of date palm garden cultivation in the Middle East. *J Arid Enviro* 2012; 86: 139-47.
- Ueland, Per, M., Andrian M., Oivind M., Arve Ulvik., 2016, Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Molecular Aspects of Medicine*.
- Wahyudi, Andri Dwi., Sudarsono, 2015, Farmakogenomik Hepatotoksisitas Obat Anti Tuberculosis. *Jurnal Respirasi*, 1, 103-108.
- WHO., 2020, Operational handbook on tuberculosis; Modul 1 Tuberculosis preventive treatment.
- Wistar Institute, 2014, Our History. Philadelphia.
- Yasin, Bibi R., Hassan A. N. El-Fawal., Shaker A. Mousa, 2015, Date (*Phoenix dactylifera*) Polyphenolics and Other Bioactive Compounds: A Traditional Islamic Remedy's Potential in Prevention of Cell Damage, Cancer Therapeutics and Beyond", 16, 30075-30090.
- Zhang CR, Aldosari SA, Vidyasagar PS, Nair KM, Nair MG., 2013, Antioxidant and antiinflammatory assays confirm bioactive compounds in Ajwa Date fruit. *J Agric Food Chem* 61:5834–5840.
- Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, Kushiya H, Suidasari S, Hatakeyama M, Imura H, Kato N, Suda T, 2016, Vitamin B6 Prevents IL-1 Protein Production by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *J. Biol. Chem.* 2016, 291, 24517–24527.
- Zumla, A., Nahid, P. & Cole, S.T., 2013, Advances in the Development of New Tuberculosis Drugs and Treatment Regimens, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **12**, 388–404.