



Research Article



## PENGARUH KOMBINASI SENYAWA $\alpha$ -MANGOSTIN DAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) TERHADAP DERAJAT KERUSAKAN SEL HATI MENCIT (*Mus musculus*)

## THE EFFECT OF COMBINATION $\alpha$ -MANGOSTIN AND ANTI TUBERCULOSIS DRUGS AGAINST DEGREE OF DAMAGE ON LIVER'S CELL IN MICE (*Mus musculus*)

Taufik Gunawan<sup>1\*</sup>, Novie Elvinawaty Mauliku<sup>2</sup>, Dyan Kunthi Nugrahaeni<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis (D4), Fakultas Ilmu dan Teknologi Kesehatan, Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi

<sup>2,3</sup>Program Studi Kesehatan Masyarakat (S2), Fakultas Ilmu dan Teknologi Kesehatan, Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi

\*[taufik.gunawan@lecture.unjani.ac.id](mailto:taufik.gunawan@lecture.unjani.ac.id)

INFORMASI ARTIKEL	ABSTRAK
<p><b>Article history</b> Submitted: 20 – 05– 2025 Accepted: 12– 06– 2025 Published: 30– 06– 2025 DOI : <a href="https://doi.org/10.47522/jmk.v7i2.391">https://doi.org/10.47522/jmk.v7i2.391</a></p> <p><b>Kata Kunci:</b> Antioksidan; <math>\alpha</math>-Mangostin; Derajat Kerusakan Sel Hati; ROS; OAT</p> <p><b>Keywords :</b> <i>Antioxidant; ATDs; <math>\alpha</math>-Mangostin; Degree of Liver Cell Damage; ROS</i></p>	<p><b>Pendahuluan :</b> Pengobatan tuberkulosis paru (TB) memerlukan waktu yang lebih lama sehingga menyebabkan kerusakan hati (hepatotoksik). Kulit buah manggis terdapat senyawa <math>\alpha</math>-mangostin yang berpotensi sebagai antibakteri, antioksidan, antitumor, antijamur, antiinflamasi dan antialergi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi senyawa <math>\alpha</math>- mangostin dan obat anti tuberkulosis (OAT) terhadap derajat kerusakan sel hati mencit. <b>Metode:</b> Penelitian ini menggunakan jenis studi eksperimen dengan desain penelitian yang digunakan yaitu <i>Post-test Only Control Group Design</i>. Terdapat tiga kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok 5 mencit Balb/c jantan. Kelompok (K1) diberi <math>\alpha</math>-mangostin + OAT, kelompok (K2) hanya diberi OAT, dan kelompok (K0) kontrol mencit hanya diobservasi selama 14 hari. <b>Hasil:</b> Hasil penelitian menunjukkan derajat kerusakan sel hati mencit yang paling besar terjadi pada kelompok OAT dengan rata-rata skor derajat kerusakan yaitu <math>1.6 \pm 0.114</math> disusul dengan kelompok kombinasi <math>\alpha</math>-mangostin dan OAT yaitu <math>1.4 \pm 0.054</math> dan yang paling kecil terdapat pada kelompok kontrol yaitu <math>1.2 \pm 0.044</math>. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa <math>\alpha</math>- mangostin bisa mengurangi kerusakan sel hati akibat OAT. <b>Kesimpulan:</b> Kesimpulan penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna derajat kerusakan sel hati antara kelompok perlakuan kombinasi <math>\alpha</math>-mangostin dan OAT, kelompok OAT dan kelompok kontrol (<math>p</math>-value=0.004).</p>

#### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis (TB) treatment is prolonged, which can cause liver damage (hepatotoxic). Mangosteen peel contains the compound  $\alpha$ -mangostin, which has antibacterial, antioxidant, anti-tumor, antifungal, anti-inflammatory, and anti-allergic properties. This study aims to investigate the effect of combining  $\alpha$ -mangostin with anti-tuberculosis drugs (ATDs) on the degree of liver cell damage in mice. **Method:** This study used an experimental design, with a post-test only control group design. The treatment group was divided into three groups, each consisting of five male Balb/c mice. Group K1 received  $\alpha$ -mangostin + ATDs, group K2 received only ATDs, and the control group (K0) was observed for 14 days without any treatment. **Result:** The results showed that the greatest degree of liver cell damage occurred in the ATDs group, with an average damage score of  $1.6 \pm 0.114$ , followed by the combination group of  $\alpha$ -mangostin and ATDs  $1.4 \pm 0.054$ , and the lowest was in the control group  $1.2 \pm 0.044$ . This indicates that  $\alpha$ -mangostin compound can reduce liver cell damage caused by ATDs. **Conclusion:** The conclusion of this study is that there is a significant difference in the degree of liver cell damage between the combination treatment groups of  $\alpha$ -mangostin and ATDs, the ATDs group, and the control group (p-value 0.004).

#### PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis paru (TB) saat ini menjadi masalah kesehatan global, karena hampir sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2023 TB menyebabkan kematian sebanyak 1,25 juta orang termasuk 161.000 orang yang juga terinfeksi HIV. Penyakit ini berpotensi kembali menjadi penyebab utama kematian di dunia akibat infeksi tunggal setelah tergeser oleh COVID-19 selama tiga tahun terakhir. Selain itu, TB merupakan penyebab utama kematian pada orang dengan HIV. Diperkirakan 10,8 juta orang di seluruh dunia terinfeksi TB dengan distribusi 6,0 juta pria, 3,6 juta wanita, dan 1,3 juta anak-anak. TB tersebar luas di semua negara dan mempengaruhi berbagai kelompok usia. Indonesia berada di posisi kedua sebagai negara dengan jumlah penderita TB terbanyak di dunia setelah India. Kasus TB di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2023 penderita TB diperkirakan berjumlah 1.060.000 kasus dan kematian sebanyak 134.000. Terdapat sekitar 15 orang yang meninggal akibat TB setiap jamnya di Indonesia, hal ini menunjukkan bahwa TB masih menjadi masalah kesehatan yang serius di Indonesia. (WHO, 2024)

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) utama meliputi isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid merupakan obat yang paling banyak digunakan dalam strategi pengobatan TB dan obat-obat tersebut memiliki beberapa efek samping salah satunya menyebabkan kerusakan hati (hepatotoksik) (Ambreen et al., 2014). Hepatotoksisitas terjadi ketika obat tertentu atau metabolitnya memicu reaksi beracun di hati. Pada kasus obat TB seperti isoniazid, peningkatan aktivitas enzim NAT2 dan CYP2E1 menghasilkan metabolit asetildiazin yang dapat berubah menjadi radikal bebas berbahaya. Radikal bebas ini dapat merusak sel hati dengan berikatan dengan molekul penting di dalamnya. Selain itu, rifampisin memperburuk keadaan dengan meningkatkan aktivitas enzim sitokrom P450 yang mempercepat metabolisme isoniazid dan menghasilkan lebih banyak zat beracun seperti hidrazin (Ambreen et al., 2014).

Metabolisme OAT dapat memicu stres oksidatif melalui peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan kerusakan lipid dan kematian sel sehingga memicu hepatotoksisitas (Tostmann et al., 2008). Penelitian di RSUP Sanglah tahun 2014 menunjukkan bahwa 22,5% pasien TB paru rawat inap yang menerima pengobatan OAT lini pertama mengalami hepatotoksisitas (Gede Juliarta et al., 2018). Pada pasien TB di RSUD Abdul Wahab Sjahranie tahun 2021 didapatkan hasil yang mengalami hepatotoksisitas sebanyak 43,2%. Gejala hepatotoksisitas yang dialami pasien meliputi mual (16%), muntah (13,6%), demam (11,1%), kelelahan (9,9%), nyeri perut (3,7%) dan sebagian pasien tidak menunjukkan gejala (12,3%) (Ardiani & Azmi, 2021).

Berdasarkan hal tersebut, dibutuhkan alternatif pengobatan herbal untuk mengatasi efek kerusakan hati (hepatotoksik) yang dapat terjadi selama pengobatan tuberkulosis (TB). Salah satu bahan obat alami yang berpotensi dimanfaatkan adalah kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*). Kulit buah manggis mengandung senyawa  $\alpha$ -mangostin yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antioksidan, antitumor, antijamur, antiinflamasi, dan antialergi (Ibrahim et al., 2016).

Penelitian pada tikus model infark miokardia yang diinduksi dengan isoproterenol 150 mg/kgBB menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti *gluthation S transferase* (GST), *gluthation peroxidase* (GPx), dan *Superoxide dismutase* (SOD) serta mengurangi peningkatan serum enzim seperti *lactate dehydrogenase* (LDH), *creatinine phosphokinase* (CPK), dan *glutamat oxaloacetate transaminase* (GOT). Selain itu,  $\alpha$ -mangostin juga dapat mengurangi lipid peroksidase dan nekrosis jaringan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin memiliki efek protektif terhadap lipid peroksidasi dan antioksidan (Sampath & Vijayaraghavan, 2007). Selain itu, pemberian ekstrak etanol 40% kulit manggis mempunyai kandungan

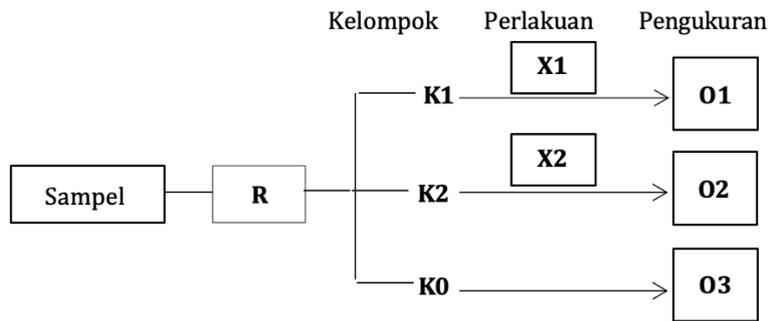
antioksidan dan antiinflamasi alami yang dapat melindungi sel hepatosit dan tubulus ginjal dari kerusakan akibat peradangan dan stres oksidatif. Aktivitas antituberkulosis dari senyawa  $\alpha$ -mangostin telah ditunjukkan melalui penelitian yang menguji efektivitasnya terhadap pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa  $\alpha$ -mangostin memiliki konsentrasi hambat minimal (KHM) sebesar 6,25  $\mu\text{g/mL}$ , yang mengindikasikan kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* secara in vitro secara efektif (Suksamrarn Sunit et al., 2003).

Penelitian sebelumnya mengenai peranan ekstrak kulit manggis, senyawa  $\alpha$ -mangostin dari *Garcinia mangostana* yang mempunyai manfaat sebagai antimikroba dan antioksidan telah banyak dilakukan. Tetapi hubungan langsung antara kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin dan obat anti tuberkulosis (OAT) terhadap derajat kerusakan hati mencit belum pernah dilakukan. Kebaruan pada penelitian ini adalah melihat bagaimana pengaruh kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin dan obat anti tuberkulosis (OAT) terhadap derajat kerusakan sel hati mencit (*Mus musculus*) dengan desain penelitian *posttest only control group design*. Pengukuran derajat kerusakan hati dilihat berdasarkan skoring *Manja Roenigk*. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi masyarakat khususnya penderita TB yang menjalani terapi pengobatan.

Berdasarkan hal tersebut, penulis ingin mengetahui bagaimana pengaruh kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin dan obat anti tuberkulosis (OAT) terhadap derajat kerusakan hati mencit (*Mus musculus*) Balb/c. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (UNDIP) RSUP dr. Kariadi Semarang Jawa Tengah dengan nomor 573/EC/FK-RSDK/2015.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan jenis studi eksperimen *Randomized Controlled Trial* (RCT) yaitu eksperimen yang menerapkan prosedur randomisasi dalam mengalokasikan subjek penelitian ke dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Post-test Only Control Group Design* yang menggunakan mencit Balb/c jantan sebagai objek penelitian.



**Gambar 1. Skema Studi *Post-test Only Control Group Design***

Keterangan:

R = Randomisasi

K1-K2 = Kelompok perlakuan 1-2

X1 = Perlakuan 1: Mencit diberi kombinasi senyawa  $\alpha$ -Mangostin dan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

X2 = Perlakuan 2: Mencit diberi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif

K0 = Kelompok Kontrol

O1-O3 = Observasi posttest, Pengukuran derajat kerusakan sel hati

Populasi dari penelitian ini adalah Mencit (*Mus musculus*) jenis Balb/c yang berumur (6-8 minggu), sehat (aktif bergerak), berjenis kelamin jantan dengan berat badan 20 - 30 gram. Mencit diperoleh dari Laboratorium hewan uji Biofarma Pasteur Bandung. Jumlah sampel yang diambil dalam penelitian ini berdasarkan ketentuan WHO yaitu setiap kelompok minimal menggunakan 5 ekor hewan uji, maka didapatkan jumlah sampel sebanyak 5 ekor x 3 perlakuan = 15 ekor mencit. Teknik pengumpulan data dilakukan dengan mengukur derajat kerusakan pada sediaan hati yang sudah diwarnai dengan pewarnaan Hematoxylin-eosin (HE). Pengukuran tersebut dilakukan menggunakan skoring sel hati *Manja Roenigk* sebanyak 5 lapang pandang dengan perbesaran 400x untuk masing-masing sampel penelitian.

### **Persiapan Hewan Percobaan**

Sebelum dilakukan penelitian, mencit diadaptasi selama satu minggu pada suhu ruangan di dalam kandang plastik yang diberi alas serbuk kayu, makan dan minum. Setelah dilakukan adaptasi, selanjutnya dilakukan pembagian secara random (acak) menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Setelah diadaptasi maka tiap kelompok diberi perlakuan atau *treatment* sebagai berikut:

Pada kelompok (K1), Mencit diberi perlakuan pemberian kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin + OAT fase intensif secara oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari, kemudian dihari ke 15 mencit diterminasi untuk pengambilan organ hati.

Pada kelompok (K2), Mencit diberi perlakuan pemberian OAT fase intensif secara oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari, kemudian dihari ke 15 mencit diterminasi untuk pengambilan organ hati.

Pada kelompok (K0) kontrol, mencit diberi perlakuan aquades secara oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari, kemudian dihari ke 15 mencit diterminasi untuk pengambilan organ hati.

### **Proses Pemberian senyawa $\alpha$ -mangostin dan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)**

Untuk penelitian ini, peneliti tidak melakukan pengambilan langsung dari kulit manggis melainkan membeli senyawa  $\alpha$ -mangostin yang sudah jadi dari produsen ekstrak herbal standar internasional yaitu Aktin Chemical, Inc. Hi-Tech Zone, Yongfeng Plaza, No 52 Yongfeng Road Chengdu China. Untuk konsentrasi senyawa  $\alpha$ -mangostin diambil dari hasil penelitian sebelumnya *Minimum Inhibition Concentration* (MIC) senyawa  $\alpha$ -mangostin sebagai anti TB sebesar 6,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Satuan mL dikonversikan kedalam gram dengan nilai konversi 0,9 (1 mL = 0,9 gram). Sehingga 1 gram berat badan (BB) dibutuhkan senyawa  $\alpha$ -mangostin sebesar 6,95  $\mu\text{g}$  (dosis:6,95  $\mu\text{g}/\text{g}$ ). Berat badan mencit yang digunakan pada penelitian ini rata-rata 25 gram, sehingga dosis untuk tiap mencit sebanyak  $25 \times 6,95 \mu\text{g} = 173,75 \mu\text{g}$  dikonversi dalam satuan (mg) menjadi 0.17 mg/ekor. Perhitungan pembuatan stock untuk perlakuan kelompok kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin (K1) yaitu =  $0.17 \times 5 \text{ mencit} \times 14 \text{ hari} = 11.9 \text{ mg}$ . ditimbang senyawa  $\alpha$ -mangostin 11.9 mg lalu dilarutkan menggunakan akuades sebanyak  $0.5 \text{ mL} \times 5 \text{ mencit} \times 14 \text{ hari} = 35 \text{ mL}$ .

Obat anti-tuberkulosis (OAT) yang digunakan dalam penelitian ini merupakan OAT fase intensif. Dosis OAT terlebih dahulu dikonversi dari dosis manusia ke dosis mencit menggunakan faktor konversi sebesar 0,0026. Setelah proses konversi, OAT dilarutkan dalam aquades. Selanjutnya, mencit diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan masing-masing, dengan pemberian dosis yang telah disesuaikan berdasarkan berat badan mencit. Pemberian dilakukan secara oral menggunakan sonde lambung sebanyak 0,5 mL per hari selama 14 hari berturut-turut.

### **Pembuatan Preparat Hati**

Mencit yang telah diberi perlakuan, sebelum dibedah dilakukan terminasi dengan cara terminasi dislokasi leher, setelah mencit tidak sadarkan diri maka selanjutnya dibedah untuk mendapatkan organ hati. Setelah itu dilakukan proses pematangan jaringan dari mulai tahap fiksasi jaringan, dehidrasi, *clearing*, infiltrasi parafin, *embedding*, pemotongan mikrotomi, pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE) dan *mounting*.

### Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh yaitu jumlah sel hepatosit normal, sel hepatosit yang mengalami degenerasi parenkim, sel hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik dan sel hepatosit yang mengalami nekrosis dari setiap sampel ditiap kelompok sebanyak 5 lapang pandang. Hasil data tersebut selanjutnya dihitung menggunakan skoring sel hati *Manja Roenigk* seperti dibawah ini (Ramachandran & Kakar, 2009):

**Tabel 1 Skoring Sel Hati Manja Roenigk**

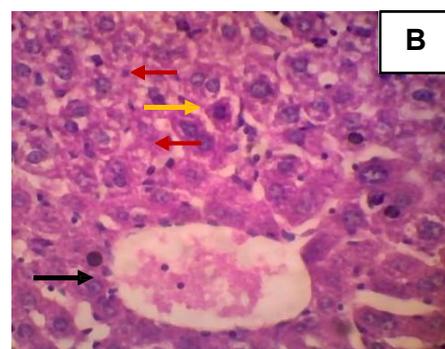
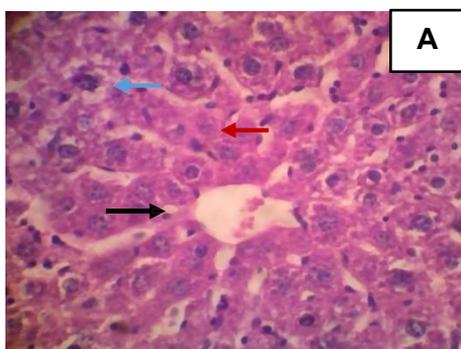
Skoring	Gambaran Sel hati
1	Normal tidak ada perubahan patologis
2	Degenarasi Parenkim (DP)
3	Degenarasi Hidropik (DH)
4	Nekrosis

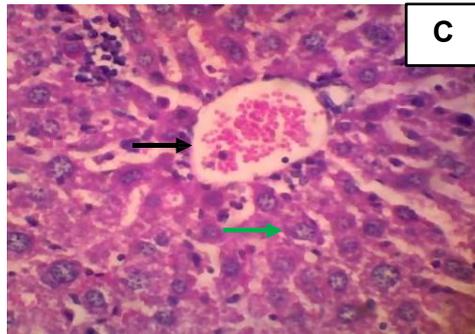
$$\text{Derajat Kerusakan} = \frac{1 (\Sigma \text{ Sel Normal}) + 2 (\Sigma \text{ Sel DP}) + 3 (\Sigma \text{ Sel DH}) + 4 (\Sigma \text{ Sel Nekrosis})}{(\Sigma \text{ Sel Normal} + \Sigma \text{ Sel DP} + \Sigma \text{ Sel DH} + \Sigma \text{ Sel Nekrosis})}$$

Pada setiap lapang pandang, dihitung jumlah sel hepatosit normal, sel hepatosit yang mengalami degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Jumlah masing-masing jenis sel dikalikan dengan skor yang telah ditentukan, kemudian dibagi dengan total jumlah sel pada lapang pandang yang belum dikalikan. Data yang diperoleh dalam penelitian ini tidak berdistribusi normal ( $p\text{-value} < 0,05$ ), sehingga analisis dilakukan menggunakan uji statistik nonparametrik Kruskal-Wallis. Hasil uji menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran tingkat kerusakan sel hati mencit Balb/c yang diberi kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin dan OAT, kelompok pemberian OAT dan kelompok kontrol.





**Gambar 2.** Hasil mikroskopik sediaan hati perbesaran 400x. (A) Kelompok perlakuan kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin + OAT. (B) Kelompok perlakuan OAT (C) Kelompok Kontrol. (Panah Hitam: Pembuluh Darah, Panah Hijau: Normal, Panah Kuning: Degenerasi Parenkim, Panah Biru: Degenerasi Hidropik, dan Panah Merah: Nekrosis).

Pada kelompok perlakuan kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin dan OAT (Gambar A) terlihat gambaran histopatologi hati yang mengalami kerusakan dengan beberapa sel mengalami degenerasi hidropik dan kematian sel (nekrosis). Pada kelompok perlakuan OAT (Gambar B) terlihat gambaran histopatologi hati mengalami kerusakan yang cukup tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan kombinasi senyawa  $\alpha$ -mangostin dan OAT. Pada kelompok kontrol terlihat gambaran histopatologi hati dalam keadaan normal. Hal ini dapat dilihat dengan sel-sel hepatosit yang masih mempunyai inti sel yang masih baik.

**Tabel 2. Rata- Rata Derajat Kerusakan Sel Hati**

Kelompok	Sampel	LP1	LP2	LP3	LP4	LP5	Min	Max	Rata-Rata $\pm$ SD	(K-W) (P-Value)	Mean Rank
K1	1	1,3	1,5	1,7	1,4	1,7					
	2	1,4	1,4	1,3	1,7	1,4					
	3	1,5	1,6	1,5	1,4	1,5	1,3	1,7	1,4 $\pm$ 0.054		8.90
	4	1,4	1,4	1,5	1,4	1,4					
	5	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5					
K2	1	1,7	1,5	1,6	1,8	1,6					
	2	1,3	1,5	1,4	1,4	1,4					
	3	1,7	1,7	1,6	1,6	1,7	1,3	1,8	1,6 $\pm$ 0.114	0.004*	12.10
	4	1,5	1,4	1,4	1,5	1,5					
	5	1,7	1,6	1,6	1,6	1,5					
K0	1	1,2	1,3	1,2	1,2	1,2					
	2	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2					
	3	1,1	1,2	1,2	1,1	1,3	1,1	1,3	1,2 $\pm$ 0.044		3.00
	4	1,2	1,3	1,1	1,2	1,3					
	5	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2					

Keterangan:

\*Menunjukkan terdapat perbedaan derajat kerusakan sel hati yang bermakna ( $p$ -value<0.05)

K1= Kelompok perlakuan kombinasi  $\alpha$ -mangostin + OAT  
K2= Kelompok perlakuan OAT fase Intensif  
K0= Kelompok Kontrol  
LP= Lapang Pandang  
K-W= *Kruskall Wallis*

Tabel 1 menunjukkan nilai rata-rata skor derajat kerusakan sel hati pada setiap kelompok perlakuan. Pada masing-masing kelompok, satu ekor mencit digunakan untuk pembuatan satu sediaan preparat. Setiap preparat diamati pada lima lapang pandang secara acak, kemudian dihitung nilai rata-ratanya. Kelompok perlakuan kombinasi  $\alpha$ -mangostin dan OAT menunjukkan rata-rata skor kerusakan sebesar  $1,4 \pm 0,054$ , dengan skor minimum 1,3 dan skor maksimum 1,7. Nilai rata-rata skor 1,4 ini mengindikasikan bahwa dari 100 sel hepatosit yang diamati, terdapat sekitar 15 hingga 20 sel yang mengalami nekrosis pada setiap lapang pandang. Kelompok perlakuan OAT memiliki nilai rata-rata skor derajat kerusakan yang paling tinggi yaitu  $1,6 \pm 0,114$  dengan nilai skor minimum yaitu 1,3 dan nilai skor maksimal 1,8. Angka rata-rata skor 1,6 menunjukkan bahwa dari 100 sel hepatosit yang teramati dapat ditemukan sel nekrosis 20-30 sel didalam setiap lapang pandang. Pada kelompok kontrol memiliki nilai rata-rata derajat kerusakan yang paling kecil yaitu  $1,2 \pm 0,044$  dengan nilai skor minimal yaitu 1,1 dan nilai skor maksimum 1,3. Angka rata-rata skor 1,2 menunjukkan bahwa dari 100 sel hepatosit yang teramati dapat ditemukan sel nekrosis 5-10 sel didalam setiap lapang pandang. Pada hasil uji beda *Kruskall wallis* didapatkan *p-value* sebesar 0.004 ( $P < 0.05$ ) yang artinya setidaknya ada dua kelompok yang menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan gambaran tingkat kerusakan sel hati mencit Balb/c kelompok perlakuan OAT mempunyai skor rata-rata derajat kerusakan yang paling besar dibandingkan dengan skor kelompok perlakuan kombinasi  $\alpha$ -mangostin dan OAT dan kelompok kontrol yaitu 1,6. Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa pemberian OAT pada mencit merubah morfologi sel menuju kearah adaptasi sel hingga kematian sel. OAT yang diberikan pada mencit menghasilkan radikal bebas sehingga membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada organ. ROS dapat menyebabkan kerusakan pada komponen seluler seperti lipid, protein, dan DNA serta memicu stres seluler dan kerusakan struktural pada sel (Ibrahim et al., 2016). Peningkatan ROS juga dapat meningkatkan radikal hidroksil yang dapat memperburuk kerusakan sel dan jaringan (Videla, 2009). Hal ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa obat anti tuberkulosis (OAT) ternyata dapat menyebabkan kerusakan hati (hepatotoksik) melalui proses stres oksidatif akibat peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Ambreen et al., 2014). Stres oksidatif yang ditandai oleh terjadinya peroksidasi lipid dan penurunan kadar antioksidan endogen dapat menyebabkan kerusakan sel. Kerusakan ini memicu

perubahan morfologi sel yang bisa bersifat degeneratif (subletal) atau nekrotik (letal). Degenerasi merupakan perubahan sel yang masih bersifat reversibel, sedangkan nekrosis merupakan bentuk kematian sel yang bersifat ireversibel. Kedua kondisi tersebut mencerminkan respon sel terhadap stres atau cedera yang dapat memengaruhi fungsi dan struktur seluler (Kumar et al., 2020).

Stres oksidatif terjadi ketika keseimbangan antara zat prooksidan dan antioksidan di dalam tubuh terganggu, sehingga proses oksidasi yang berlebihan dan tidak mampu dikendalikan oleh sistem pertahanan antioksidan. Kondisi ini menyebabkan kerusakan sel dan jaringan akibat akumulasi radikal bebas yang tidak dapat dinetralisasi oleh antioksidan (Kumar et al., 2020). Pada hasil penelitian ini untuk membedakan kelompok kombinasi  $\alpha$ -mangostin dan OAT dengan kelompok lainnya menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=0.004$  ( $P<0.05$ ) untuk skor derajat kerusakan sel hati. Pada uji beda didapatkan nilai *mean rank* yang paling besar yaitu kelompok perlakuan OAT dengan nilai 12.10 disusul dengan kelompok perlakuan kombinasi  $\alpha$ -mangostin dan OAT dengan nilai 8.90 dan nilai yang paling kecil terdapat pada kelompok kontrol yaitu 3.00. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian  $\alpha$ -mangostin dengan dosis 6,25  $\mu\text{g/mL}$  mampu meregenerasi kerusakan sel hati yang disebabkan oleh pemberian OAT. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa senyawa  $\alpha$ -mangostin yang berasal dari kulit manggis memiliki berbagai aktivitas farmakologis, termasuk sebagai antibakteri, antioksidan, antitumor, antijamur, antiinflamasi, dan antialergi (Ibrahim et al., 2016).

Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa produksi ROS yang diinduksi oleh pemberian OAT dapat dihambat atau dikurangi melalui pemberian  $\alpha$ -mangostin. Penelitian ini mendukung hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa mekanisme kerja senyawa  $\alpha$ -mangostin dari turunan xanthone ini adalah dengan cara menghambat produksi ROS intraseluler. Selain itu, penelitian terdahulu juga menunjukkan bahwa ekstrak metanol kulit buah *Garcinia mangostana* memiliki aktivitas antiproliferatif, antioksidan, serta kemampuan dalam menginduksi apoptosis secara signifikan. (Moongkarndi et al., 2004).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, tingkat kerusakan sel hati tertinggi terjadi pada kelompok OAT dengan skor rata-rata  $1,6 \pm 0,114$ , diikuti oleh kelompok kombinasi  $\alpha$ -mangostin dan OAT sebesar  $1,4 \pm 0,054$ , serta kelompok kontrol dengan skor terendah yaitu  $1,2 \pm 0,044$ . Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian  $\alpha$ -mangostin mampu mengurangi kerusakan sel hati yang diinduksi oleh OAT. Uji statistik menghasilkan nilai *p-value* sebesar 0,004 (*p*-

*value* < 0,05), yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok OAT, kombinasi  $\alpha$ -mangostin dan OAT, serta kelompok kontrol. Untuk penelitian selanjutnya, disarankan dilakukan pemeriksaan hematologi dan parameter kimia darah, seperti enzim fungsi hati alanin transaminase (ALT), aspartat transaminase (AST), alkaline fosfatase (ALP), dan gamma-glutamil transferase (GGT).

### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dan mendukung penelitian ini terutama kepada seluruh petugas Laboratorium Sitohistoteknologi FITKes Unjani dan Laboratorium *Drug Screening* Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

### DAFTAR PUSTAKA

- Ambreen, K., Sharma, R., Singh, K., & Kumar, S. (2014). Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review. <https://www.researchgate.net/publication/277476380>
- Ardiani, T., & Azmi, R. N. (2021). Identifikasi Kejadian Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis dengan Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie. In *Borneo Student Research* (Vol. 3, Issue 1).
- Gede Juliarta, I., Kadek Mulyantari, N., Putu, W., & Yasa, S. (2018). Gambaran Hepatotoksisitas (ALT/AST) Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Inap Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014 (Vol. 7, Issue 10). <http://ojs.unud.ac.id/index.php/eum>
- Ibrahim, M. Y., Hashim, N. M., Mariod, A. A., Mohan, S., Abdulla, M. A., Abdelwahab, S. I., & Arbab, I. A. (2016).  $\alpha$ -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. In *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 9, Issue 3, pp. 317–329). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.02.011>
- Moongkarndi, P., Kosem, N., Kaslungka, S., Luanratana, O., Pongpan, N., & Neungton, N. (2004). Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of Ethnopharmacology*, 90(1), 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.048>
- Ramachandran, R., & Kakar, S. (2009). Histological patterns in drug-induced liver disease. In *Journal of Clinical Pathology* (Vol. 62, Issue 6, pp. 481–492). <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>
- Sampath, P. D., & Vijayaraghavan, K. (2007). Cardioprotective Effect of  $\alpha$ -Mangostin, a Xanthone Derivative from Mangosteen on Tissue Defense System Against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats. In *J Biochem Molecular Toxicology* (Vol. 21, Issue 6). Wiley Periodicals, Inc. [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)

- Suksamrarn Sunit, Suwannapoch Narisara, Phakhodee Wong, Thanuhiranlert Janthana, Ratananukul Piniti, Chimnoi Nitirat, & Suksamrarn Apichart. (2003). Antimycobacterial Activity of Prenylated Xanthenes from the Fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.*, 857–859.
- Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., De Lange, W. C. M., Van Der Ven, A. J. A. M., & Dekhuijzen, R. (2008). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* (Vol. 23, Issue 2, pp. 192–202). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x>
- Videla, L. A. (2009). Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms. *World Journal of Hepatology*, 1(1), 72. <https://doi.org/10.4254/wjh.v1.i1.72>
- World Health Organization (WHO). (2024). Global Tuberculosis Report 2024.