

PENGARUH EKSTRAK KULIT MANGGIS TERHADAP KATALASE ORGAN HEPAR TIKUS TERPAPAR FLUFENAZIN DEKANOAT

Miranti Anggun Sari¹, Astika Widy Utomo², Innawati Jusup³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH, Tembalang-Semarang 50275, Telp.02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Flufenazin dekanooat merupakan antipsikotik dengan penggunaan jangka panjang. Pengobatan antipsikotik jangka panjang mengakibatkan menurunnya kadar pertahanan antioksidan. Ekstrak kulit manggis memiliki khasiat sebagai antioksidan. Dengan adanya antioksidan pada ekstrak kulit manggis, terjadi penekanan dalam proses pembentukan ROS sehingga tidak menimbulkan stres oksidatif. Enzim katalase digunakan untuk mengetahui stres oksidatif hepar tikus terpapar flufenazin dekanooat diberi ekstrak kulit manggis.

Tujuan : Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap kadar katalase organ hepar tikus wistar terpapar flufenazin dekanooat.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post test only controlled group design*. Sampel adalah 24 ekor tikus wistar dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (K0) diberi injeksi sesame oil, kontrol positif (K1) diberi ekstrak kulit manggis *ad libitum* 600 mg/kgBB, kelompok P1 diberi injeksi fluphenazine decanoate *intra muscular*, dan kelompok P2 diberi injeksi flufenazin dekanooat *intra muscular* dan ekstrak kulit manggis *ad libitum* 600 mg/kgBB. Perlakuan dilakukan selama 28 hari dan dilanjutkan dengan pengukuran kadar katalase hepar. Uji statistik menggunakan uji *one way ANOVA* dengan *post hoc Bonferroni*.

Hasil : Dengan menggunakan uji *one way ANOVA* didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok K0 dan K1, K0 dan P2, serta K1 dan P1. Sedangkan antara kelompok K0 dan P1, K1 dan P2, serta P1 dan P2, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.

Kesimpulan : Ekstrak kulit manggis menyebabkan peningkatan kadar katalase tikus terpapar flufenazin dekanooat.

Kata kunci : Flufenazin dekanooat, ekstrak kulit manggis, enzim katalase

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF MANGOSTEEN RIND EXTRACT AGAINST CATALASE HEPATIC ORGAN OF RATS EXPOSED WITH FLUPHENAZINE DECANOATE

Background : Fluphenazine decanoate is antipsychotics usually used in long period. Long term antipsychotics treatment resulted in a decrease of the antioxidant defense levels. The mangosteen rind extract has potency as an antioxidant. In the presence of mangosteen rind extract, it will decline in the process of the ROS formation resulted in decreased of oxidative stress. Catalase enzyme was used to know the level of oxidative stress on rats which exposure by fluphenazine decanoate and given mangosteen rind extract.

Aim : To analyze the effect of *Garcinia mangostana* rind extract on rat liver catalase enzyme which exposed by fluphenazine decanoate.

Methods : This was an experimental research which used post test only controlled group design. Sample of this research was 24 rats divided randomly into 4 groups. Negative control group (K0) injected with sesame oil intramuscular, positive control group (K1) given mangosteen rind extract 600 mg/kgBW, P1 injected with fluphenazine decanoate intramuscular, at last P2 injected with fluphenazine decanoate and given mangosteen rind extract. The treatment was done for 28 days and proceed with catalase levels measurement. Statistical test used one way ANOVA with post hoc Bonferroni

Result : By using one way ANOVA, there was significant differences among groups K0 and K1, K0 and P2, as well as the K1 and P1. Whereas among K0 and K1; P1 and P2; and P1 and P2, there was no statistically significant differences.

Conclusion : mangosteen rind extract increased hepatic catalase level of rats which exposed with fluphenazine decanoate.

Key word: Fluphenazine decanoate, *Garcinia mangostana* rind extract, catalase enzyme.

PENDAHULUAN

Flufenazin dekanoat salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan gangguan jiwa jangka panjang. Flufenazin dekanoat termasuk long-acting injectable antipsychotic drug (LAIs) tipikal, yang memiliki keuntungan untuk menangani kekambuhan pada orang dengan masalah kejiwaan (ODMK) yang dipasung dengan tempat berobat yang jauh.¹ LAIs sangat cocok pada pasien yang memiliki permasalahan dengan kepatuhan minum obat, pemberian LAIs dilakukan secara berkala (1-6 minggu).² Beberapa penelitian membuktikan bahwa penggunaan obat jangka panjang dapat menimbulkan efek terhadap hepar. Metabolisme obat di hepar berpeluang untuk menimbulkan kerusakan pada hepar.³ Selain itu, pengobatan jangka panjang skizofrenia menimbulkan stres oksidatif yang diakibatkan oleh metabolisme dopamine membentuk radikal-radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS).^{4,5} Pengobatan antipsikotik jangka panjang mengakibatkan menurunnya kadar pertahanan antioksidan.⁶

Manggis (*Garcinia mangostana*) salah satu khasiatnya sebagai antioksidan. Melalui penelitian lebih lanjut, diketahui senyawa yang terkandung di dalam ekstrak kulit manggis adalah xanton.⁷ Dengan adanya antioksidan pada ekstrak kulit manggis, terjadi penekanan dalam proses pembentukan ROS sehingga tidak menimbulkan stress oksidatif.^{8,9}

Enzim katalase digunakan untuk menilai stres oksidatif.⁴ Katalase termasuk ke dalam golongan hidroperoksidase, golongan ini berfungsi melindungi tubuh terhadap hidrogen peroksida (H₂O₂) yang merugikan tubuh. Katalase ditemukan dalam hepar, darah, sumsum tulang, membrane mukosa, dan ginjal. Organel yang menghasilkan katalase adalah peroksisom yang banyak ditemukan di hepar.⁸

METODE

Jenis penelitian ini adalah *quasi experimental* dengan rancangan *post test only controlled group design* yang menggunakan tikus wistar sebagai sampel penelitian. Penelitian ini telah dilaksanakan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada bulan Februari-April 2016.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan yang memenuhi kriteria yaitu, tikus wistar jantan dengan berat badan kurang lebih 200 gram berusia 3 bulan. Kriteria eksklusi meliputi tikus sakit dan cacat fisik. Berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) untuk penelitian dan evaluasi obat tradisional, minimal dibutuhkan 5 ekor tikus untuk masing-masing perlakuan.¹⁰ Dalam penelitian ini diberi tambahan 1 ekor tikus untuk masing-masing perlakuan. Penelitian ini terdiri dari 4 kelompok perlakuan, maka sampel yang digunakan adalah sebanyak 24 ekor tikus. Sampel dibagi menjadi kelompok kontrol (K0), kelompok yang diberi ekstrak kulit manggis (K1), kelompok yang diberi flufenazin dekanoat (P1), dan kelompok yang diberi flufenazin dekanoat serta ekstrak kulit manggis (P2)

Variable bebas penelitian adalah flufenazin dekanoat dan ekstrak kulit manggis, dimana flufenazin dekanoat diberikan injeksi intramuskular dengan dosis 2 mg/kgBB dan ekstrak kulit manggis diberikan *ad libitum* dengan dosis 600 mg/kgBB.^{9,11} Variabel terikat penelitian adalah kadar enzim katalase hepar yang dilakukan dengan menambahkan H₂O₂ pada jus yang terbentuk pada ekstrak organ.

Analisis data menggunakan program *software* statistik. Data diuji normalitas terlebih dahulu dengan menggunakan uji *Shapiro-wilk* dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Berikutnya, dilanjutkan uji hipotesis menggunakan *one-way ANOVA* dengan uji *post hoc Bonferroni*. Nilai p dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan pada tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pemilihan sampel adalah *simple random sampling*. Penelitian ini dilakukan pada 24 sampel penelitian. Penelitian dilakukan selama 28 hari dan diakhiri dengan terminasi tikus menggunakan ether dan dilanjutkan dengan dislokasi leher kemudian dilakukan ekstraksi hepar dan diakhiri dengan pengukuran kadar enzim katalase.

Tabel 1. Penyajian deskriptif data kadar katalase hepar.

Kelompok	K0	K1	P1	P2
Rerata kadar katalase	2,55	10,17	5,82	8,30

Tabel 2. Analisis bivariante menggunakan uji *one-way* ANOVA

	<i>Sum of Squares</i>	<i>Df</i>	<i>Mean Square</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
Between Groups	162,987	3	54,329	11,184	0,000
Within Groups	77,726	16	4,858		
Total	240,713	19			

Tabel 2 menunjukkan nilai p sebesar 0,000. Hal ini dapat diartikan bahwa terdapat paling tidak dua kelompok yang memiliki perbedaan yang bermakna. Kemudian uji *one-way* ANOVA dilanjutkan dengan uji *post hoc Bonferroni*.

Tabel 3. Uji *post hoc Bonferroni*

Kelompok	K0	K1	P1	P2
K0	-	0,000	0,193	0,005
K1		-	0,040	1,000
P1			-	0,565
P2				-

Berdasarkan hasil analisis *post hoc Bonferroni*, didapatkan terdapat perbedaan bermakna antara K0 dan K1, K1 dan P1, serta K0 dan P2.

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan rerata kadar katalase hepar kelompok kontrol (K0) lebih rendah daripada rerata kadar katalase hepar kelompok yang diberi flufenazin dekanat (P1) dengan nilai p sebesar 0,193. Berdasarkan hasil statistik yang didapat, perbedaan katalase antara kelompok K0 dan P1 adalah tidak signifikan. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jean Lud Cadet,¹² dijelaskan bahwa peningkatan kadar katalase pada pemberian flufenazin dekanat mengkompensasi peningkatan H₂O₂. Kompensasi tersebut mengakibatkan peningkatan kadar katalase hepar tikus diberi flufenazin dekanat. Selain itu juga dijelaskan bahwa, adanya stressor dapat meningkatkan aktivitas gen

Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) yang dapat meningkatkan pertahanan antioksidan tingkat selular.¹³

Pemberian ekstrak kulit manggis mengakibatkan peningkatan kadar katalase hepar tikus hal tersebut terlihat pada perbandingan kelompok kontrol (K0) dan kelompok yang diberi ekstrak kulit manggis (K1). Perbedaan rerata kadar katalase antara K0 dan K1 signifikan dengan nilai p sebesar 0,000. Peningkatan kadar katalase pada pemberian ekstrak kulit manggis sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Vishnu.¹⁴ Peningkatan kadar katalase diakibatkan karena peningkatan aktivitas pembentukan *glutathione disulfide* (GSSG)-*glutathione* (GSH) oleh *glutathione reductase* (GR). Peningkatan GSH berperan dalam peningkatan aktivitas antioksidan sel.

Ekstrak kulit manggis menyebabkan peningkatan kadar katalase tikus terpapar flufenazin dekanoat. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan sebesar 40% antara kelompok P1 dan P2. Peningkatan aktivitas antioksidan pada pemberian ekstrak kulit manggis dengan stressor juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Vishnu dan Pabitra.^{14,15} Flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak kulit manggis berkontribusi melawan radikal bebas melalui beberapa cara.⁹ Beberapa flavonoid bekerja dengan cara mencegah enzim yang berperan dalam produksi anion superoksida seperti xantin oksidase. Selain itu, flavonoid di dalam ekstrak kulit manggis juga dapat menangkal radikal bebas dengan memberikan elektron untuk radikal superoksida atau radikal lipid sehingga menjadi lebih stabil.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit manggis menyebabkan peningkatan kadar katalase hepar tikus terpapar flufenazin dekanoat. Hal ini dikarenakan kandungan xanton yang terdapat di dalam ekstrak kulit manggis mampu melawan stress oksidatif yang diakibatkan oleh penggunaan flufenazin dekanoat. Hanya saja pada penelitian ini pemberian ekstrak kulit manggis diberikan secara *ad libitum* dan pemberian flufenazin dekanoat masih dalam taraf sub akut. Untuk penelitian berikutnya perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh flufenazin dekanoat dengan menggunakan indikator stres oksidatif lainnya, pengukuran katalase dengan menggunakan metode spektrofotometri, dan perlu dilakukan penelitian menggunakan flufenazin dekanoat pada penggunaan kronis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kepala Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Astika Widy Utomo, M.Sc, dr. Innawati Jusup, M.Kes, Sp.KJ, dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D, Diah Rahayu Wulandari, S.KM, M.Kes, seluruh staf Farmakologi dan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian dan penulisan artikel ilmiah ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Johnson D a W. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *British Journal of Psychiatry*. 2009;195(SUPPL. 52):7–13.
2. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *British Journal of Psychiatry*. 2009;195(SUPPL. 52):63–8.
3. Marwick KFM, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clinical neuropharmacology* [Internet]. 2012;35(5):244–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986798>
4. Bošković M, Grabnar I, Terzič T, Kores Plesničar B, Vovk T. Oxidative stress in schizophrenia patients treated with long-acting haloperidol decanoate. *Psychiatry Research*. 2013;210(3):761–8.
5. Sunarno. The Gluttathion Role As Antioxidant in Inhibition of Neurode generative Disease and Brain Aging. Semarang; 2009;1(2):185–210.
6. Bo M, Vovk T, Kores B, Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia. 2011;301–12.
7. Yu L, Zhao M, Yang B, Zhao Q, Jiang Y. Phenolics from hull of *Garcinia mangostana* fruit and their antioxidant activities. *Food Chemistry*. 2007;104(1):176–81.
8. Murray RK, Granner DK. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27 th. Jakarta: EGC; 2009.
9. Mansour NAA, Aulani'am, Kusnadi J. *Garciniamangostana* Linn . Pericarp Extract Reduced Malondialdehyde (MDA) Level in Cigarette Smoke Exposed Rats. 2013;2(9):1–5.

10. N.a. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine World Health Organization. World Health Organization (WHO) [Internet]. 2000;1:1–71. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:General+Guidelines+for+Methodologies+on+Research+and+Evaluation+of+Traditional+Medicine+World+Health+Organization#0>
11. Kuribara H, Tadokoro S. Study of Accumulation of Fluphenazine Enanthate and Fluphenazine Decanoate, Long Acting Neuroleptic Drugs, After Repeated Administrations By Means of Their Inhibitory Effects on the Discriminated Avoidance Response in Rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. 1978;4:87–9.
12. Cadet JL, Perumal AS. Chronic treatment with prolixin causes oxidative stress in rat brain. *Biological Psychiatry*. 1990;28:738–40.
13. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8082–91.
14. Veeraraghavan VP, Mohan SK, Jainu M, Gopan CS. Ameliorating effects of *Garcinia mangostana* Linn pericarp extract on hepatic antioxidants in Diethyl nitrosamine (DEN) induced Hepatocellular Carcinoma (HCC). 2015;49(4).
15. Pal PB, Sinha K, Sil PC. Mangiferin, a Natural Xanthone, Protects Murine Liver in Pb(II) Induced Hepatic Damage and Cell Death via MAP Kinase, NF- κ B and Mitochondria Dependent Pathways. *PLoS ONE*. 2013;8(2):1–17.