

## **Efek Jangka Panjang Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*) terhadap Perubahan Kadar Urea dan Kreatinin Darah Tikus**

**Anindita Indriani<sup>1</sup>, Maya Tejasari<sup>2</sup>, Miranti Kania Dewi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Prodi Pendidikan Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

<sup>2</sup>Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

<sup>3</sup>Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung

### **Abstrak**

*World Health Association*, mengungkapkan bahwa penggunaan obat tradisional terus meningkat diberbagai negara. Daun sirsak merupakan obat herbal yang sering digunakan karena mengandung banyak senyawa kimia yang bermanfaat seperti flavonoid, alkaloid, tannin, *acetogenin*. Meski penggunaannya relatif aman, namun tetap berpotensi toksik dalam penggunaan jangka panjang. Potensi toksik dapat timbul terutama pada jaringan ginjal sebagai organ ekskresi yang sensitif terhadap *drug-related toxic*. Efek toksik dapat dideteksi dengan melihat kadar urea dan kreatinin darah. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap perubahan fungsi ginjal dengan indikator kadar urea dan kreatinin pada tikus. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni *in vivo* dengan desain penelitian Rancangan Acak Lengkap menggunakan tikus wistar yang terbagi dalam empat kelompok, yaitu kelompok kontrol 20 dan tiga kelompok perlakuan yang diberi intervensi secara berurutan, yaitu 20mg/kgBB, 40mg/kgBB dan 80mg/kgBB dan dilakukan pengambilan darah pada hari ke 30 dan ke 60. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun sirsak selama 60 hari berpengaruh terhadap perubahan kadar urea dan kreatinin meskipun tidak signifikan. Hal tersebut disebabkan ekstrak daun sirsak dapat menyebabkan toksisitas *reversible* pada jaringan ginjal.

**Kata kunci:** Ekstrak Etanol Daun Sirsak, Ginjal, Kreatinin, Urea.

### ***Long-Term Effects of Soursop Leaf Extract (*Annona Muricata*) Against Urea and Creatine Blood Risk Changes***

#### **Abstract**

*World Health Association*, revealed that the use of traditional medicine is increasing in various countries. Sour Sop leaf is a herbal medicine that is often used because it contains many useful chemical compounds such as flavonoids, alkaloids, tannins, *acetogenin*. Although the use is relatively safe, but still it is potentially toxic for long-term use. Potential toxic may arise primarily in renal tissue as a sensitive drug-related toxic excretory organ. Toxic effects can be detected by urea and creatinine blood levels. The purpose of this study is to determine the effect of ethanol extract from soursop leaf on kidney function with indicator of urea and creatinine levels in rats. This research is an experimental research of pure *in vivo* laboratory with Randomized Complete Design using wistar rats which are divided into four groups, control group 20 and three sequentially intervened treatment groups with, ie 20mg/kgBB, 40mg/ kgBB and 80mg/kgBB and blood sampling is taken after 30 and 60

**Korespondensi:** Anindita Indriani, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl. Hariang Banga No. 2, Bandung, Jawa Barat, E-mail: anindita.indriani@yahoo.com

*days. The results showed that giving ethanol extract of soursop leaf for 60 days have an effect on the changes of urea and creatinine level although not significant. This is due to the extract of soursop leaf can cause the reversible toxicity in kidney tissue.*

**Keywords:** *ethanol extract of soursop leaf, kidney, creatinine, urea.*

## Pendahuluan

Obat tradisional telah diterima secara luas di hampir seluruh negara di dunia. Penggunaan obat tradisional dalam beberapa tahun terakhir di negara maju meningkat secara drastis dan semakin dipertahankan di negara berkembang<sup>1</sup>. *World Health Organization* (WHO) telah merekomendasikan penggunaan obat tradisional, termasuk herbal, dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan, dan pengobatan penyakit terutama penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. *World Health Organization* juga mendukung upaya-upaya dalam peningkatan keamanan dan khasiat dari obat tradisional.<sup>2</sup>

Penggunaan obat herbal secara umum dikatakan relatif aman. Hal ini disebabkan karena obat herbal memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan obat sintetik.<sup>3</sup> Penggunaan obat herbal dalam pencegahan maupun pengobatan penyakit kronis tetap harus memperhatikan keamanan dan efektifitasnya.<sup>6</sup> Penelitian dan observasi mengenai efek samping yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan obat herbal jangka panjang, masih belum banyak dilakukan, sehingga data efek samping obat herbal saat ini masih sedikit.

Ginjal merupakan organ ekskresi obat yang sangat sensitif terhadap *drug-related toxic* respon, baik toksin yang berasal dari endogen maupun eksogen<sup>7</sup>. Obat merupakan salah satu toksin eksogen yang dapat merusak jaringan ginjal. Kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh obat dapat menimbulkan efek toksik pada struktur ginjal seperti, tubulus, glomerulus, interstitium dan pembuluh ginjal.<sup>8</sup> Efek toksik paling umum terjadi pada glomerulus maupun tubulus proksimal, sebagai tempat utama filtrasi dan reabsorpsi metabolit obat yang akan mempengaruhi fungsi normal ginjal.<sup>8</sup> Gangguan ginjal akut yang diakibatkan oleh toksin terjadi melalui dua mekanisme yaitu, menyebabkan cedera tubulus dan gangguan aliran darah ginjal sehingga dapat mempengaruhi fungsi ginjal.<sup>8 7</sup>

Perubahan fungsi ginjal umumnya dapat dideteksi melalui adanya perubahan kadar urea dan kreatinin dalam serum atau plasma.<sup>7</sup> Urea merupakan hasil akhir metabolit nitrogen yang berasal dari makanan dan pergantian protein jaringan.<sup>10</sup> Perubahan kadar urea dipengaruhi oleh proses patologi seperti gagal jantung kongesti, *angina pectoris*, peningkatan kadar protein pada saluran pencernaan, perdarahan pada saluran pencernaan, hipovolemia, syok, dan dehidrasi.<sup>11</sup> Kreatinin merupakan produk pemecahan fosfat kreatinin di otot, dan biasanya diproduksi secara konstan tergantung pada massa otot. Hasil kreatinin tidak hanya dipengaruhi oleh fungsi otot, tetapi dipengaruhi juga oleh usia, jenis kelamin, massa otot, perdarahan saluran pencernaan, komposisi otot, aktivitas, diet, dan status kesehatan.<sup>10 9</sup> Urea dan kreatinin akan mengalami proses filtrasi bersama dengan cairan dan elektrolit tubuh<sup>10</sup>. Kerusakan pada jaringan ginjal menyebabkan penurunan fungsi filtrasi ginjal sehingga, produk sisa seperti urea dan kreatinin tidak dapat terfiltrasi dan terakumulasi di dalam darah. Peningkatan kadar urea dan kreatinin dalam plasma merupakan salah satu indikator terjadinya kerusakan ginjal.<sup>7</sup>

Salah satu tanaman yang sering digunakan masyarakat sebagai obat herbal adalah daun sirsak. Daun sirsak memiliki kandungan senyawa kimia berupa flavonoid, alkaloida, tannin, saponin, glikosida antrakuinon, steroid, dan *acetogenin*.<sup>12</sup> Senyawa tersebut diantaranya berperan sebagai antikanker, antioksidan, dan antihipertensi yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat secara empiris untuk pengobatan maupun pencegahan penyakit kanker dan degeneratif seperti diabetes mellitus dan hipertensi.<sup>13</sup>

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh M. Dayeef AY, dkk pada tahun 2013 didapatkan efek toksik subakut penggunaan ekstrak etanol daun sirsak menyebabkan peningkatan kadar kreatinin, kerusakan struktur sel tubular yang mempengaruhi fungsi ginjal dan ekspresi caspase-9 pada sel glomerulus dan tubular yang dapat menyebabkan gagal ginjal.<sup>14</sup>

Penelitian efek toksik subkronis ekstrak air daun sirsak oleh Arthur, F.K.N, dkk pada tahun 2011, menunjukkan hasil bahwa tidak terjadi perubahan pada kadar urea, albumin, ALT, AST, ALP serta sedikit peningkatan kadar kreatinin pada pemberian 2500mg/kgBB mencit ekstrak air daun sirsak.<sup>15</sup> Penelitian subkronik menggunakan ekstrak etanol daun sirsak pada tahun 2012 oleh Mutia H. menunjukkan pengaruh signifikan terhadap SGPT, klirens kreatinin, fungsi ginjal, rasio berat organ. hati dan ginjal dan bobot badan mencit.<sup>16</sup> Perbedaan hasil dari berbagai penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap fungsi ginjal masih dibutuhkan data tambahan, sehingga masih diperlukan penelitian lain untuk memberikan data ilmiah tambahan.

Penelitian tentang efek jangka panjang selama 60 hari ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*) terhadap perubahan fungsi ginjal dengan indikator kadar urea dan kreatinin di dalam plasma tikus belum pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan, peneliti tertarik untuk meneliti tentang hal tersebut. Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Efek Jangka Panjang Ekstrak Daun Sirsak terhadap Perubahan Kadar Urea dan Kreatinin.”

## Metode

Pada penelitian ini dilakukan intervensi berupa uji pemberian sediaan ekstrak etanol daun sirsak terhadap hewan coba yaitu tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang memenuhi kriteria hewan coba. Jumlah subjek penelitian dihitung dengan perhitungan rumus Frederer sehingga digunakan tujuh ekor tikus untuk setiap kelompok dengan jumlah tikus yang digunakan adalah 28 ekor.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah ekstrak etanol daun sirsak, pakan standar, air, reagen urea dan reagen kreatinin. Sedangkan alat yang dipakai adalah spuit 3 ml, tabung eppendorf, mikro pipet, *sentrifuge spektrofotometer*, rak, kuvet, sarung tangan, alat timbangan, label nama, spidol, alat pengiris, alat grinding, maserator dan rotasi evaporator.

Tikus yang telah di adaptasi selama 7 hari akan dibagi menjadi empat kelompok perlakuan. Kelompok 1 hanya diberi pakan standar dan air minum, kelompok 2 - 4 berturut-turut diberikan sediaan ekstrak etanol daun sirsak 20mg/kgBB, 40mg/kgBB, 80mg/kgBB secara peroral selama 60 hari, selain diberikan pakan standard dan air minum. Setelah diberikan perlakuan, subjek penelitian diambil darahnya pada hari ke 30 dari vena lateralis ekor tikus dengan menginsisi pangkal ekor sekitar 0,2 – 2 cm dan ke 60 dengan menggunakan spuit secara langsung dari jantung setelah diberikan anestesi dan dilakukan pembedahan. Darah disimpan didalam tabung eppendorf kemudian disentrifuse dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit kemudian serum dipisahkan dan dilakukan pengukuran terhadap kadar urea dengan

metode enzimatik dan kreatinin dengan metode kinetik berdasarkan prosedur *fluitest analyticon*. Selanjutnya dilakukan analisis terhadap konsentrasi berapa ekstrak daun sirsak yang dapat mempengaruhi kadar urea dan kreatinin paling maksimal.

## Hasil

Data dianalisis dengan menggunakan piranti lunak *SPSS (Statistical Package for Service Solutio)* dan dilakukan uji normalitas dengan menggunakan *Saphiro Wilk Test* untuk melihat distribusi data numerik yang berjumlah kurang dari 50 sampel. Hasil uji noemalitas menunjukkan sebagian besar variabel numerik yaitu kadar urea dan kreatinin pada hari ke 30 dan ke 60 sebagian besar berdistribusi normal ( $p > 0,5$ ). Data kemudian dianalisis lebih lanjut dengan uji *beda ANOVA test (Analysis of Variance)* untuk menilai perbedaan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

**Tabel 1. Perbedaan Hasil Kadar Urea Tikus yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Sirsak dengan Kelompok Kontrol**

Kelompok	Kadar Urea Hari ke 30		Kadar Urea Hari ke 60	
	Rerata(SD)	Nilai p*	Rerata (SD)	Nilai p*
Kelompok 1	74,857 (11,553)		88,143 (26,137)	
Kelompok 2	125,000 (25,801)	0,000	80,000 (13,329)	0,047
Kelompok 3	87,143 (7,381)		107,143 (14,427)	
Kelompok 4	56,000 (7,874)		112,571 (33,135)	

\*ANOVA (Analisis of varians)

Berdasarkan Tabel 1 diperoleh hasil uji statistik menggunakan *ANOVA test* pada derajat kepercayaan 95% yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai  $p=0,000$  ( $p < 0,05$ ). Uji statistik menggunakan *ANOVA test* pada derajat kepercayaan 95% pada kadar urea 60 menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kadar urea 60 kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai  $p=0,047$  ( $p < 0,05$ ).

**Tabel 2. Perbedaan Hasil Kadar Kreatinin Tikus yang Diberi Ekstrak Etanol Daun Sirsak dengan Kelompok Kontrol**

Kelompok	Kadar Kreatinin Hari ke 30		Kadar Kreatinin Hari ke 60	
	Rerata(SD)	Nilai p*	Rerata (SD)	Nilai p*
Kelompok 1	0,843 (0,113)		0,829 (0,095)	
Kelompok 2	1,014 (0,112)	0,010	0,757 (0,053)	0,517
Kelompok 3	0,857 (0,976)		0,829 (0,150)	
Kelompok 4	0,971 (0,076)		0,800 (0,082)	

\*ANOVA (Analisis of varians)

Berdasarkan tabel 2 diperoleh hasil uji statistik menggunakan *ANOVA test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar kreatinin 30 kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan nilai  $p=0,010$  ( $p<0,05$ ) dan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar kreatinin 60 kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang signifikan dengan nilai  $p=0,517$  ( $p<0,05$ ).

Selanjutnya dilakukan uji statistik lanjutan untuk mengetahui hubungan kadar urea dan kreatinin dengan konsentrasi ekstrak daun sirsak yang diberikan dengan prinsip uji regresi linear menggunakan *Pearson Correlation Test* dapat dijelaskan pada tabel 3 berikut ini.

**Tabel 3. Korelasi Antara Kadar Urea Seluruh Kelompok Perlakuan terhadap Kelompok Kontrol**

	Kadar Urea Hari 30			Kadar Urea Hari 60		
	r*	p*	KD	r*	p*	KD
Kelompok 2	0,630	0,129	39,7%	0,314	0,493	9,9%
Kelompok 3	0,322	0,481	10,4%	0,555	0,196	30,8%
Kelompok 4	0,042	0,929	8,2%	0,587	0,166	34,5%

\*Pearson Correlation Test

KD = Koefisien Determinasi

Berdasarkan tabel 3 diperoleh nilai korelasi perlakuan 1 terhadap kontrol adalah 0,630 dengan arah positif artinya, jika kelompok 2 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu juga sebaliknya dengan korelasi yang kuat antara kadar urea pada hari ke 30 kelompok kontrol dengan kelompok 2. Karena  $p(0,129) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 2 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasinya adalah 39,7% menunjukkan kelompok 2 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 39,7%.

Nilai korelasi *Pearson* kelompok 3 terhadap kontrol adalah 0,322 dengan arah positif artinya jika kelompok 3 meningkat maka kelompok 1 akan meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang rendah antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p(0,481) > 0,05$  maka tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasi 10,4% menunjukkan kelompok 3 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 10,4%.

Nilai korelasi *Pearson* kelompok 4 terhadap kelompok 1 sebesar 0,042 dengan arah positif artinya jika kelompok 4 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang sangat rendah antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p(0,929) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Nilai Koefisien determinasinya adalah 0,2% menunjukkan besar pengaruhnya adalah 0,2%.

Sementara hasil uji statistik *Pearson Correlation Test* untuk kadar urea pada hari ke 60 menunjukkan nilai korelasi *Pearson* kelompok 2 terhadap kelompok kontrol adalah 0,314 dengan arah positif artinya jika kelompok 2 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu sebaliknya dan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 2 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p(0,493) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 2 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasinya adalah 9,9% menunjukkan besar pengaruhnya adalah 9,9%.

Nilai korelasi kelompok 3 terhadap kelompok kontrol adalah 0,555 dengan arah positif artinya jika kelompok 3 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang cukup kuat antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p (0,196) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasinya adalah 30,8% menunjukkan kelompok 3 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 30,8%.

Nilai korelasi kelompok 4 terhadap kelompok kontrol adalah 0,587 dengan arah positif artinya, jika kelompok 4 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang cukup kuat antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p (0,166) > 0,05$  maka tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 4 dengan kontrol. Nilai koefisien determinasinya adalah 34,5% menunjukkan besar pengaruhnya adalah 34,5%.

**Tabel 4. Korelasi Antara Kadar Kreatinin Seluruh Kelompok Perlakuan terhadap Kelompok Kontrol**

	Kadar Kreatinin Hari 30			Kadar Kreatinin Hari 60		
	r*	p*	KD	r*	p*	KD
Kelompok 2	0,657	0,109	43,2%	0,609	0,147	37,1%
Kelompok 3	0,409	0,362	16,7%	0,167	0,720	2,8%
Kelompok 4	0,028	0,953	0,1%	0,429	0,337	18,4%

\*Pearson Correlation Test

KD = Koefisien Determinasi

Berdasarkan tabel 4 diperoleh nilai korelasi kelompok 2 terhadap kontrol adalah 0,657 dengan arah positif artinya jika kelompok 2 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu juga sebaliknya dengan korelasi yang kuat antara kadar kreatinin pada hari ke 30 kelompok kontrol dengan kelompok 2. Karena  $p (0,109) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 2 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasinya adalah 43,2% menunjukkan kelompok 2 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 43,2%.

Nilai korelasi *Pearson* kelompok 3 terhadap kontrol adalah 0,409 dengan arah positif artinya jika kelompok 3 meningkat maka kelompok 1 akan meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang cukup kuat antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p (0,362) > 0,05$  maka tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasi 16,7% menunjukkan kelompok 3 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 16,7%

Nilai korelasi *Pearson* kelompok 4 terhadap kelompok 1 sebesar 0,028 dengan arah positif artinya, jika kelompok 4 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang sangat rendah antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p (0,953) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Nilai Koefisien determinasinya adalah 0,1% menunjukkan besar pengaruhnya adalah 0,1%.

Sementara hasil uji statistik *Pearson Correlation Test* untuk kadar kreatinin pada hari ke 60 menunjukkan nilai korelasi perlakuan 1 terhadap kontrol adalah 0,609 dengan arah positif artinya jika kelompok 2 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu juga sebaliknya dengan korelasi yang kuat antara kelompok kontrol dengan kelompok 2. Karena  $p (0,147) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan

antara kelompok 2 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasinya adalah 37,1% menunjukkan kelompok 2 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 37,1%.

Nilai korelasi *Pearson* kelompok 3 terhadap kontrol adalah 0,167 dengan arah positif artinya jika kelompok 3 meningkat maka kelompok 1 akan meningkat, begitu sebaliknya dengan korelasi yang sangat rendah antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p (0,720) > 0,05$  maka tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 3 dengan kelompok 1. Nilai koefisien determinasi 2,8% menunjukkan kelompok 3 dipengaruhi kelompok 1 sebesar 2,8%

Nilai korelasi *Pearson* kelompok 4 terhadap kelompok 1 sebesar 0,429 jika kelompok 4 meningkat maka kelompok 1 meningkat, begitu sebaliknya dengan arah positif artinya terdapat korelasi yang cukup kuat antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Karena nilai  $p (0,337) > 0,05$  artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok 4 dengan kelompok 1. Nilai Koefisien determinasinya adalah 18,4% menunjukkan besar pengaruhnya adalah 18,4%.

Hubungan kadar kreatinin antara kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan dengan prinsip uji regresi linear menggunakan *Pearson Correlation Test* dapat dijelaskan pada tabel 10 berikut ini.

## Pembahasan

Penelitian ini dilakukan uji untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun sirsak jangka panjang terhadap kadar urea dan kreatinin tikus Wistar yang dibagi kedalam 4 kelompok terdiri atas satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*) selama 60 hari dengan dosis 20 mg/grBB, dosis 40 mg/grBB dan dosis 80 mg/grBB kemudian diambil darahnya pada hari ke 30 dan ke 60.

Daun sirsak mengandung beberapa zat aktif seperti flavonoid, alkaloid, tannin, saponin dan zat lain termasuk *annonaceous acetogenin* yang bersifat toksik. Zat tersebut berpotensi untuk menimbulkan kerusakan jaringan ginjal seperti glomerulus dan tubulus yang rentan terhadap cedera toksik melalui mekanisme cedera sel dan iskemia jaringan. Kerusakan jaringan ginjal tersebut akan menyebabkan fungsi ginjal terganggu salah satunya pada proses filtrasi produk sisa seperti urea dan kreatinin. Perubahan kadar urea dan kreatinin didalam darah dapat digunakan sebagai indikator perubahan fungsi ginjal akibat kerusakan jaringan

Berdasarkan hasil penelitian peningkatan kadar urea dan kreatinin hari 30 paling besar ditunjukkan pada kelompok 2, kadar urea hari 60 ditunjukkan oleh kelompok 4 serta kadar kreatinin 60 menunjukkan sedikit peningkatan pada kelompok 1 dan 3. Uji statistik menggunakan *ANOVA test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam perubahan kadar urea pada hari ke 30 maupun hari ke 60 serta kadar kreatinin pada hari ke 30. Sedangkan kadar kreatinin pada hari ke 60 menunjukkan sedikit peningkatan meskipun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Hasil uji *Post Hoc Test* didapatkan kadar urea dan kreatinin tikus setelah pemberian ekstrak etanol daun sirsak (*Annona Muricata*) pada hari ke 30 dan 60 menunjukkan peningkatan meskipun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Arthur, F.K.N, dkk pada tahun 2011 mengenai efek toksik subkronis ekstrak air daun sirsak terhadap mencit selama 14 hari. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan yang signifikan pada kadar urea, albumin, ALT, AST, ALP serta peningkatan kadar kreatinin secara signifikan pada pemberian ekstrak air daun

sirsak sebesar 2500mg/kgBB.

Penelitian yang dilakukan M. Dayeef AY, dkk pada mencit dengan pemberian subakut ekstrak etanol daun sirsak selama 40 hari menggunakan dosis 10mg/kgBB; 20mg/kgBB dan 40mg/kgBB menyebabkan perubahan berupa peningkatan kadar kreatinin yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal yang mengarah kepada gagal ginjal.

Secara keseluruhan pemberian ekstrak daun sirsak dalam penelitian ini menurut statistik tidak signifikan memberikan efek toksik terhadap jaringan ginjal, kemungkinan kerusakan yang terjadi hanya sebatas cedera *reversible* dengan indikator peningkatan kadar urea dan kreatinin pada hari ke 30 dan 60 setelah pemberian ekstrak daun sirsak pada seluruh kelompok perlakuan. Indikator yang paling baik menunjukkan perubahan fungsi ginjal pada penelitian ini dibandingkan dengan kreatinin adalah urea dengan tingginya peningkatan kadar pada kelompok 2 dengan konsentrasi pemberian ekstrak sebesar 20mg/kgBB pada hari ke 30. Hasil peningkatan kadar urea selain disebabkan oleh zat kimia toksik dapat pula dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya adalah peningkatan katabolisme protein jaringan, peningkatan pemecahan protein dalam darah dan usia.

Korelasi perubahan kadar urea dan kreatinin antara kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan pada hari ke 30 maupun hari ke 60 menunjukkan tidak adanya hubungan linear diantara kedua variabel dengan koefisien determinasi yang beragam, artinya perubahan kadar urea dan kreatinin tidak sepenuhnya dipengaruhi oleh pemberian ekstrak daun sirsak. Hal ini dikarenakan senyawa yang terkandung didalam ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata*) kemungkinan tidak menimbulkan cedera toksik secara *irreversible* pada jaringan glomerulus ginjal sehingga fungsi ginjal masih dapat dipertahankan dengan baik.

### **Simpulan**

Simpulan dari hasil penelitian ini menjelaskan bahwa kelompok yang diberi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*) jangka panjang dapat mempengaruhi kadar urea dan kreatinin tikus.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pemimpin dan dosen Fakultas Kedokteran Islam Bandung, Laboratorium Eyckman Universitas Padjadjaran, Laboratorium Klinik Rumah Sakit Islam Bandung, Laboratorium Ilmu Hayati Institut Teknologi Bandung dan teman-teman Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung angkatan 2013.

### **Pertimbangan Masalah Etik**

Penelitian ini telah disetujui komite etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan telah mendapatkan Surat Keterangan Kelayakan Etik (*Ethical Clearance*) nomor 043/Komite Etik.FK/III/2017.

### **Daftar Pustaka**

1. Assembly FWH. Traditional medicine Report by the Secretariat. 2003;(March):14-7.
2. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine World Health Organization. 2000;
3. Kruger H, Mcleod H. Traditional and Complementary Medicine. :175-88.



4. Pathak K, Das RJ. Herbal Medicine- A Rational Approach in Health Care System. 2013;1(3):86–9.
5. Firenzuoli F, Gori L. Herbal Medicine Today : Clinical and Research Issues. 2007;4:37–40.
6. Moreira DDL, Teixeira SS, Monteiro MHD, De-oliveira ACAX, Paumgartten FJR. Traditional use and safety of herbal medicines. 2014;24:248–57.
7. Anthony S. Fauci, 2008. Harrison's Internal Medicine, 17th Edition, USA, McGraw – Hill.
8. Abbas, A. K., Aster, J. C., Kumar, V., & Robbins, S. L. 1. 2013. Robbins basic pathology (Ninth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
9. Fuchs TC, Hewitt P. Biomarkers for Drug-Induced Renal Damage and Nephrotoxicity – An Overview for Applied Toxicology. 2011;13(4).
10. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Penerjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2006
11. Hosten AO. BUN and Creatinine. 1886;
12. Moghadamtousi SZ, Fadaeinasab M, Nikzad S, Mohan G. *Annona muricata* ( Annonaceae ): A Review of Its Traditional Uses , Isolated Acetogenins and Biological Activities. 2015;15625–58.
13. Gajalakshmi S, Vijayalakshmi S, V DR. *A c a d e m i c S c i e n c e s*. 2012;4(2):13–6.
14. Dayeef AYM, Karyono S, Sujuti H. The Influence Of *Annona Muricata* Leaves Extract In Damaging Kidney Cell And Inducing Caspase-9 Activity. 2013;8(5):48–52.
15. O E. Evaluation of acute and subchronic toxicity of *Annona Muricata* ( Linn .) aqueous extract in animals. 2011;1(4):115–24.
16. Hati T, Ginjal DAN, Mencit P. UJI TOKSISITAS SUB KRONIS DARI EKSTRAK. 2012;
17. Biokimia D, Matematika F, Ilmu DAN, Alam P. AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK AIR DAN ETANOL DAUN SIRSAK SECARA IN VITRO MELALUI INHIBISI ENZIM  $\alpha$ -GLUKOSIDASE. 2012;
18. Patel MS, Patel JK. A review on a miracle fruits of *Annona muricata*. 2016;5(1):137–48.
19. Pengantar K. RISET KESEHATAN DASAR ( RISKESDAS ) TAHUN 2010. 2010;
20. Peraturan Kepala Badan POM RI No. HK.00.05.4.2411 tahun 2004 tentang Ketentuan Pokok Pengelompokan & Penandaan Obat Bahan Alam Indonesia.
21. Tortora, G.J., Derrickson, B., 2012. Principles of Anatomy and Physiology. 13th ed. USA: John Wiley & Sons.
22. Manuscript A. NIH Public Access. 2014;2(2):1303–53.