

**Uji Aktivitas Praklinis Kapsul Ekstrak Campuran Bahan Alami
Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Daun Pepaya
(*Carica papaya* L.) sebagai Hepatoprotektor pada
Terapi Tuberculosis (TBC)**

**Preclinic Activity Test of Capsule of Natural Ingredients Extract
Combination of Noni Fruit (*Morinda citrifolia* L.) and Papaya
Leaf (*Carica papaya* L.) as Hepatoprotector Agent for
Tuberculosis (TB) Treatment**

ILHAM KUNCAHYO*, SUPRIYADI

Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi
Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518
* Korespondensi: ilhamninda@gmail.com

(Diterima 23 September 2014, disetujui 22 Oktober 2014)

ABSTRAK

Penelitian dilakukan pada tahun pertama membuat kapsul campuran bahan alami ekstrak buah mengkudu dan daun pepaya untuk mengatasi kerusakan hati (hepatoprotektor) pada terapi tuberculosis (TBC). Tahun kedua dilakukan uji praklinik menggunakan hewan coba tikus yang diberi INH dan rifampisin yang sering digunakan pada terapi TBC selama 28 hari. Sebanyak 30 tikus dikelompokkan menjadi enam: kelompok I (kontrol normal) tanpa diberi perlakuan, hanya diberi makan dan minum; kelompok II (kontrol negatif) diberi suspensi INH-rifampisin dengan dosis INH 10 mg/200 g BB dan rifampisin 10 mg/200 g BB; kelompok III (kontrol positif) diberi suspensi INH-rifampisin dan obat antihepatotoksik methicol[®]; kelompok IV diberi kapsul formula 1; kelompok V diberi formula 2; kelompok VI diberi formula 3. Parameter kerusakan hati adalah kadar bilirubin serum, ALT dan AST yang diukur pada hari ke-0 (sebelum perlakuan), ke-14, ke-21, ke-28. Histologi hati diamati secara *microscopic photograph* dengan pengecatan hematoxilin-eosin. Analisis statistik dilakukan dengan ANOVA satu jalan untuk persentase nekrosis hati dan ANOVA dua jalan untuk kadar ALT, AST, dan bilirubin serum, dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kapsul kombinasi ekstrak buah mengkudu dan daun pepaya formula 1 dengan bahan pengikat PVP 1% mampu menurunkan kerusakan hati yang lebih baik daripada kapsul formula 2 dan 3.

Kata kunci : buah mengkudu, daun pepaya, kapsul, INH-rifampisin, hepatoprotektor.

ABSTRACT

Research has been conducted in year 1st with the manufacture capsule of noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) and papaya leaf (*Carica papaya* L.) as the active material to cope with damage to the liver (hepatoprotective) for the treatment of tuberculosis (TB). Year 2nd pre-clinical tests have been conducted using rats as test animals given INH and rifampicin that are often used in the treatment of tuberculosis for 28 days. Test animals consisted of 30 rats were grouped into six groups. Group I (normal control) were without any treatment, rat were given only the usual food and drink. Group II (negative control) were given INH-rifampicin suspension (INH dose of 10 mg/200 g BW and rifampicin dose of 10 mg/200 g BW). Group III (positive control) were given INH-rifampicin suspension and drug antihepatotoxic methicol[®]. Group IV were given formula capsule 1, group V were given formula capsule 2, and group VI were given formula capsule 3. Parameters of liver damage was observed by measuring the levels of serum bilirubin, ALT and AST values. The parameters were measured on day 0 (before treatment), day 14, day 21, and day 28. There were observed liver histologically by histological methods-microscopic photograph using hematoxylin-

eosin staining. The data obtained were statistically evaluated using ANOVA one way for percentage of liver necrosis and two-way ANOVA for ALT, AST and serum bilirubin, with a 95% confidence level. The results showed that the formula capsule 1 of extract combination of papaya leaf and noni fruit with PVP binder 1 % was able to provide reduced liver damage on rats induced isoniazid-rifampicin which was better than formula capsule 2 and 3.

Keywords : noni fruit, papaya leaf, INH-rifampicin, hepatoprotector.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini biasanya mengenai paru-paru, tetapi mungkin menyerang semua organ atau jaringan di tubuh. WHO memperkirakan TBC menyebabkan 6% dari semua kematian di seluruh dunia, yang menyebabkan menjadi penyebab tersering kematian akibat infeksi tunggal (Robbins 2007).

Terapi penyembuhan tuberkulosis biasanya dapat menggunakan obat-obat seperti isoniazid, pirazinamid, rifampisin, etambutol, dan streptomisin (Katzung 2004). Salah satu efek samping yang dapat ditimbulkan akibat pemberian OAT (obat antituberkulosis) ini adalah gangguan fungsi hati, dari yang ringan sampai yang berat, berupa nekrosis jaringan hati (Arsyad 1996). Efek hepatotoksisitas akan muncul bila kedua obat yaitu isoniazid dan rifampisin tersebut dikombinasi. Berbagai penelitian mengenai efek samping penggunaan obat tuberkulosis terhadap kerusakan hati telah dilakukan, di antaranya penelitian yang dilakukan Adhvaryu *et al.*(2007) yang menunjukkan bahwa isoniazid dan rifampisin yang diinduksikan pada babi dengan dosis 50 mg/kg dan rifampisin 100mg/kg selama

21 hari dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati.

Tanaman yang dapat digunakan sebagai obat antihepatotoksik adalah pepaya (*Carica papaya* L.) dan mengkudu. Buah pepaya dapat digunakan sebagai obat kerusakan hati (Heming 2008). Buah mengkudu untuk menyembuhkan berbagai penyakit, di antaranya difteri dan lever (Hariana 2008). Perasan buah mengkudu dapat menurunkan kadar enzim GOT (Glutamate Oxaloacetat Transaminase) dan GPT (Glutamate Pyruvate Transaminase) pada tikus putih yang diberi diet tinggi lemak (Maslachah *et al.* 2008). Ekstrak buah mengkudu mampu menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada mencit dengan induksi karbon tetraklorida (Hermawan 2009)

Kapsul adalah sediaan padat yang mengandung satu macam bahan obat atau lebih dan atau bahan inert lainnya yang dimasukkan ke dalam cangkang atau wadah kecil yang umumnya dibuat dari gelatin yang sesuai (Ansel 1989). Pada penelitian ini dipilih bahan pengisi laktosa dan bahan pengikat polivinilpirolidon (PVP). Laktosa merupakan serbuk atau massa halus, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil di udara tetapi mudah menyerap bau (Anonim 1995). Laktosa merupakan

bahan pengisi yang paling banyak digunakan karena tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat, granulnya cepat kering tapi daya hancurnya rendah, dan mempunyai sifat alir yang bagus. PVP cocok untuk meningkatkan kelarutan dalam air dari bahan obat. Dalam ketergantungannya dari tingkat polimerisasi sediaan PVP berair pada konsentrasi 10-15% (Voigt 1995). Sifat fisik kapsul yang dihasilkan tergantung pada granul hasil proses granulasinya. Sifat fisik granul salah satunya dipengaruhi oleh proporsi eksipien yang digunakan, dalam hal campuran laktosa dan PVP.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun pepaya, buah mengkudu, talk, Mg stearat, PVP, laktosa, aerosil, explotab, etanol, INH, rifampisin, CMC 1%, metichol®, reagen bilirubin, ALT dan AST, histopatologi sel, tikus putih.

Alat

Alat yang digunakan adalah timbangan listrik (tipe metter teledo), kandang tikus, timbangan tikus, dan

jarum oral, pipa kapiler, mikrosentrifuge, tabung reaksi, dan spektrofotometer.

Pembuatan Ekstrak

Serbuk kering daun pepaya dan buah mengkudu masing-masing dimaserasi dengan etanol 70% selama 5 hari. Ekstrak kental hasil maserasi dievaporator dan dilakukan standarisasi dengan evaluasi organoleptis, kadar air, kandungan kimia ekstrak.

Pembuatan Kapsul

Kapsul ekstrak campuran daun pepaya dan buah mengkudu dibuat dengan bobot 700 mg dengan formula pada Tabel 1.

Pembuatan kapsul dimulai dengan mencampur ekstrak kental dengan laktosa, aerosil dan explotab kemudian diaduk hingga homogen. PVP dikembangkan dengan aquadest, tambahkan sampai terbentuk massa granul diayak dengan ayakan no. 16, dioven (50°C). Setelah kering, granul diayak kembali dengan ayakan no. 18, ditambahkan talk dan magnesium stearat kemudian dikemas dalam kapsul.

Tabel 1. Formula kapsul ekstrak campuran buah mengkudu dan daun pepaya

Komposisi	Berat bahan (mg)		
	Formula I	Formula II	Formula III
Ekstrak daun pepaya (g)	560	560	560
Ekstrak buah mengkudu (g)	93,3	93,3	93,3
Aerosil (g)	88	88	88
Polivinilpirolidon (%)	1%	3%	5%
Mg stearat:talk (1:9) (g)	10	10	10
Explotab (g)	30	30	30
Laktosa hingga (g)	1000	1000	1000

Uji Hepatoprotektor pada Tikus

Sebelum dilakukan uji pada tikus, dilakukan adaptasi terhadap lingkungan minimal satu minggu. Suhu dan kelembaban relatif dari kandang harus diperhatikan karena hal tersebut dapat mempengaruhi uji penelitian. Sebelum perlakuan, semua tikus ditimbang untuk pengaturan dosis. Hewan uji dikelompokkan menjadi enam kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus jantan. Satu hari sebelumnya tikus dipuasakan.

Kelompok I (kontrol normal) yaitu tanpa ada perlakuan pada tikus, hanya diberi makan dan minum biasa. Kelompok II (kontrol negatif) yang diberi suspensi INH-rifampisin, dengan dosis INH 10 mg/200 g BB tikus dan rifampisin 10 mg/200 g BB tikus. Kelompok III (kontrol positif) yaitu kelompok yang diberi suspensi INH-rifampisin serta obat antihepatotoksik methicol®. Kelompok IV kelompok diberi formula kapsul 1, Kelompok V diberi formula kapsul 2. Kelompok VI diberi formula kapsul 3. Sebelum perlakuan setiap tikus diambil darahnya untuk diukur kadar bilirubin serum, nilai ALT dan AST ini dilakukan pada hari ke 0 (sebelum perlakuan).

Parameter kerusakan hati diamati dengan cara mengukur kadar serum bilirubin, nilai ALT dan AST. Pengamatan juga dilakukan secara histologi dengan metode *histological-microscopic photograph* menggunakan pengecatan hematoxylin-eosin. Setiap kelompok diberi perlakuan yang sama

sesuai dengan pembagian kelompoknya setiap hari selama 28 hari, kemudian pada hari ke-14, hari ke-21, dan hari ke-28 diambil darahnya untuk diukur kadar bilirubin serum, kadar ALT dan AST

Metode Analisa

Data yang diperoleh dievaluasi secara statistik menggunakan anova satu jalan untuk persentase nekrosis hati dan anova dua jalan untuk ALT, AST dan bilirubin serum, dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian Kapsul terhadap Hepar Tikus

Tabel 2 menunjukkan bahwa persentase nekrosis tertinggi dimiliki oleh kelompok K2 (kontrol negatif) yang hanya diberi isoniazid dan rifampisin, sedangkan kelompok yang memiliki persentase nekrosis yang paling rendah adalah kelompok K1 (kontrol normal). Kelompok perlakuan yang diberi kapsul ekstrak kombinasi buah mengkudu dan daun pepaya memiliki persentase nekrosis sel hati yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok K2 (kontrol negatif). Kelompok P1 (kapsul PVP 1%) memberikan hasil prosentase nekrosis lebih kecil dibandingkan dengan kelompok P2 (kapsul PVP 3%) dan kelompok P3 (kapsul PVP 5%). Kelompok K3 (kontrol positif) ternyata memiliki persentase nekrosis yang lebih tinggi dari kelompok P1.

Penelitian ini menunjukkan bahwa ternyata kapsul kombinasi ekstrak buah mengkudu dan daun pepaya dengan formula bahan pengikat PVP 1% lebih baik dibandingkan dengan kapsul buah mengkudu dan daun pepaya dengan konsentrasi PVP 3% dan 5%. Kapsul dengan konsentrasi PVP 1% menunjukkan prosentase hasil yang lebih baik dari Methicol® dalam melindungi organ hati dan mencegah terjadinya nekrosis sel. Peningkatan jumlah konsentrasi bahan pengikat

dalam kapsul ini diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap kemampuan pelepasan zat aktif yang terdapat di dalam kapsul, sehingga konsentrasi zat terdapat di dalam serum berkurang dan ini juga berpengaruh pada aktivitasnya sebagai hepatoprotektor. Semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat, penurunan kemampuan hepatoprotektor dengan parameter nekrosis hati juga semakin menurun.

Tabel 2. Persentase nekrosis sel hati

Kode	Perlakuan	Total Inti	Total Inti piknotik	Rata-rata Persentase (% ± SD)
K1	Tanpa perlakuan INH-rifampisin (kontrol normal)	1012	184	18,69 ± 5,97
K2	INH-rifampisin (kontrol negatif)	966	413	40,95 ± 8,76
K3	INH-rifampisin dan Methicol® (kontrol positif)	1015	200	19,89 ± 5,25
P1	INH-rifampisin dan kapsul* PVP 1%	1014	190	18,75 ± 4,84
P2	INH-rifampisin dan kapsul* PVP 3%	992	203	20,60 ± 2,34
P3	INH-rifampisin dan kapsul* PVP 5%	1009	269	26,66 ± 2,07

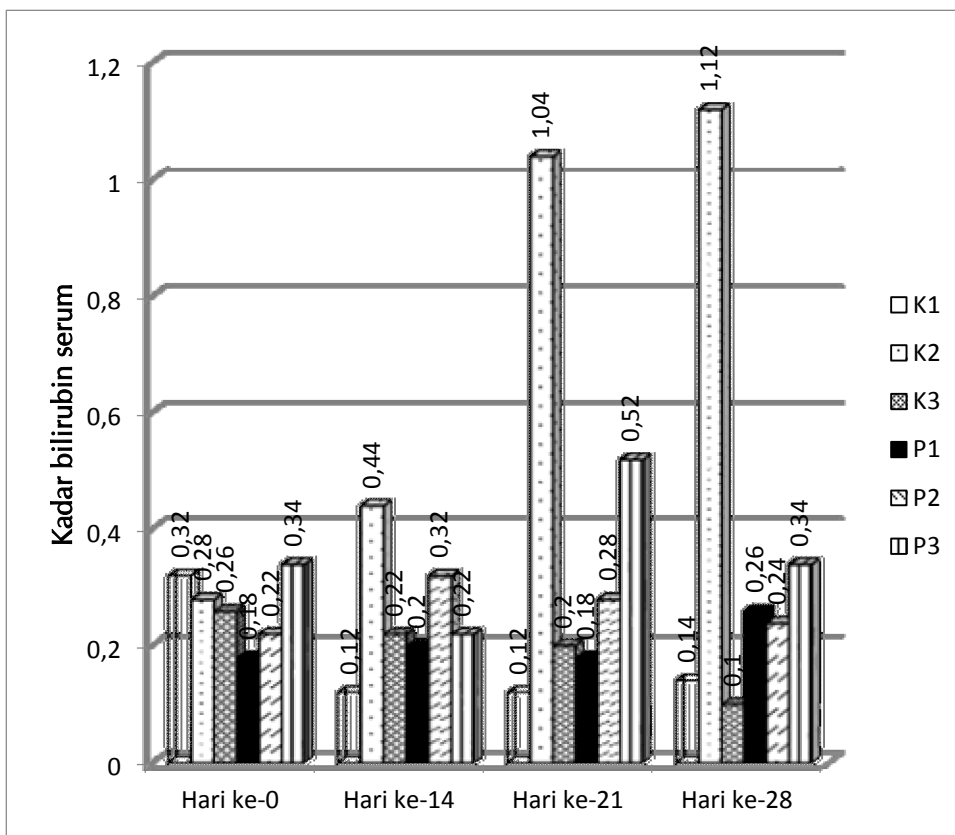
Keterangan :

* kapsul mengandung bahan aktif kombinasi buah mengkudu dan daun pepaya

Kadar Rata-rata Bilirubin Serum

Berdasarkan hasil statistik dengan uji ANOVA Tukey dan Bonferroni, diperoleh hasil bahwa kadar bilirubin serum pada hari ke-0 dan hari ke-14 tidak mempunyai perbedaan yang nyata. Kadar bilirubin serum antara hari ke-21 dan hari ke-28 juga tidak mempunyai perbedaan yang nyata.

Berdasarkan Gambar 1, formula kapsul kombinasi buah mengkudu dan daun pepaya yang paling efektif dalam menurunkan kadar bilirubin serum adalah formula kapsul dengan bahan pengikat PVP 1%, hal ini disebabkan oleh zat aktif yang lebih mudah lepas atau melarut dalam tubuh sehingga lebih cepat menghasilkan efek.



Keterangan :

K1 : tanpa perlakuan (kontrol normal)

K2 : perlakuan INH-rifampisin (kontrol negatif)

K3 : perlakuan INH-rifampisin dan Methicol® (kontrol positif)

P1 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 1%

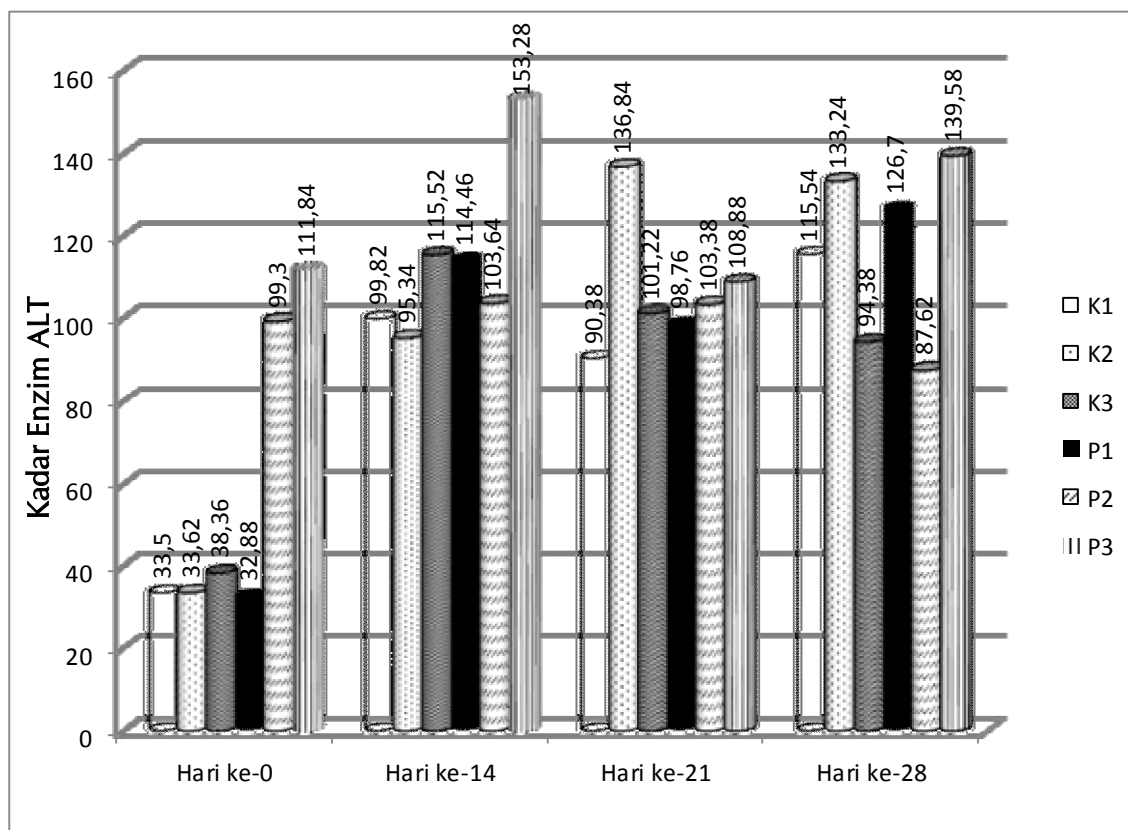
P2 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 3%

P3 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 5%

Gambar 1. Kadar bilirubin serum perlakuan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan variasi bahan pengikat PVP

Kadar Enzim ALT dan AST

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa formula FI kapsul kombinasi buah mengkudu dan daun pepaya dengan bahan pengikat PVP 1% mampu menurunkan kadar enzim ALT dan AST yang paling baik dibandingkan formula dengan bahan pengikat PVP 3% dan 5%.



Keterangan :

K1 : tanpa perlakuan (kontrol normal)

K2 : perlakuan INH-rifampisin (kontrol negatif)

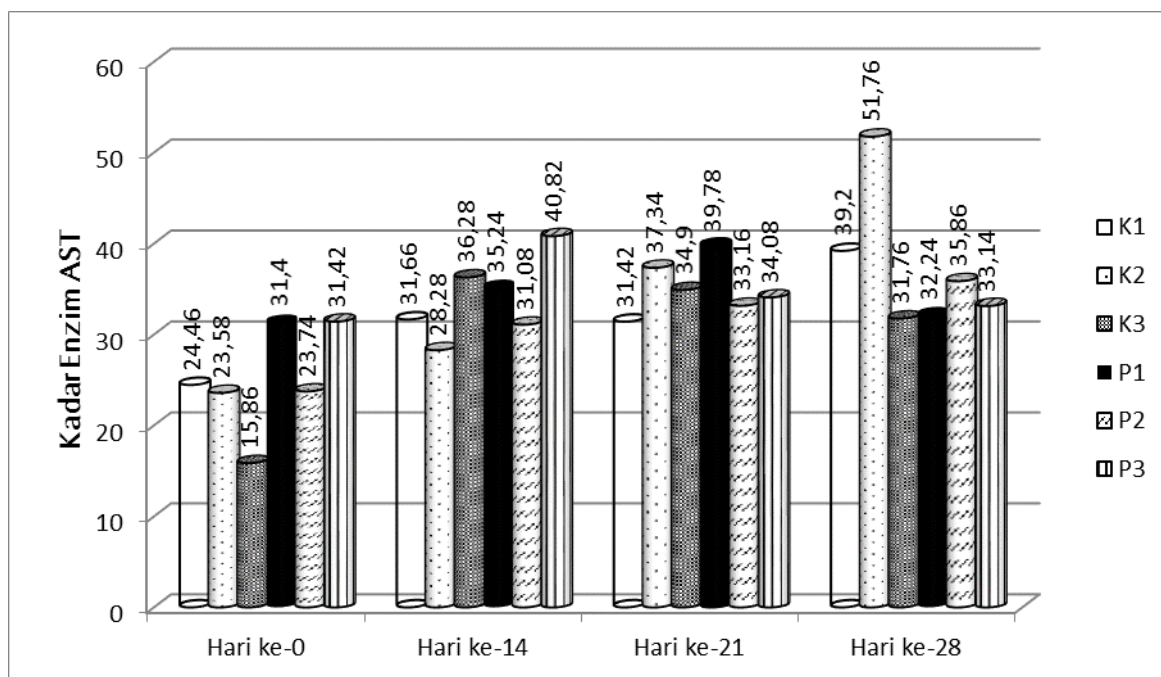
K3 : perlakuan INH-rifampisin dan Methicol® (kontrol positif)

P1 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 1%

P2 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 3%

P3 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 5%

Gambar 2. Kadar bilirubin serum perlakuan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan variasi bahan pengikat PVP



Keterangan :

K1 : tanpa perlakuan (kontrol normal)

K2 : perlakuan INH-rifampisin (kontrol negatif)

K3 : perlakuan INH-rifampisin dan Methicol® (kontrol positif)

P1 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 1%

P2 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 3%

P3 : perlakuan INH-rifampisin dan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan pengikat PVP 5%

Gambar 3. Kadar bilirubin serum perlakuan kapsul buah mengkudu-daun pepaya dengan variasi bahan pengikat PVP

KESIMPULAN

Kesimpulan yang diperoleh dari penelitian ini bahwa kombinasi ekstrak buah mengkudu dan daun pepaya formula 1 dengan bahan pengikat PVP 1% memberikan penurunan kadar ALT, AST, bilirubin, dan persen nekrosis dari hati tikus putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin yang lebih baik dibandingkan formula 2 (PVP 3%) dan formula 3 (PVP 5%).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami sampaikan kepada Koordinasi Perguruan Tinggi Swasta Wilayah VI, Kementerian Pendidikan Nasional, atas pendanaan yang diberikan kepada penelitian kami sesuai dengan surat perjanjian Pelaksanaan Hibah Penelitian No : 204534/A.A3/KU/2013, tanggal 11 Desember 2013.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhvaryu MR, Reddy N, Parabia MH. 2007. Effects of four Indian medicinal herbs on Isoniazid-, Rifampicin- and Pyrazinamide-induced hepatic injury and immunosuppression in guinea pigs. *World J Gastroenterol*. 13(23): 3199-3205.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Farida Ibrahim, Penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. 217-218. Terjemahan dari: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*.
- Arsyad Z. 1996. Evaluasi faal hati pada penderita tuberkulosis paru yang mendapat terapi obat anti tuberkulosis. *Cermin Dunia Kedokteran* 110: 15-18.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Hariana HA. 2008. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya*. Seri 2. Jakarta: Penerbit Penebar Swadaya.
- Hembing W. 2008. *Ramuan Lengkap Herbal Taklukkan Penyakit*. Jakarta: Pustaka Bunda.
- Hermawan SD. 2009. Efek ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L) terhadap kadar enzim SGOT dan SGPT pada mencit dengan induksi karbon tetraklorida [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
- Katzung BG. 2004. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Buku 3 Edisi 8. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Penerjemah; Jakarta: Salemba Medika. Terjemahan dari: *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Maslachah L, Wibowo WA, Bijanti R. 2008. The effect SGOT and SGPT level of white rat (*Rattus norvegicus*) that was given juice of noni (*Morinda citrifolia*) and high fatty diet. *Media Veterinaria Medika*. 1 (1) Pub 2008-2 : 59-62.
- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Soendani Noerono, penerjemah. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. Terjemahan dari: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. 155-566.