

Kombinasi Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) sebagai Hepatoprotektif selama Pengobatan Tuberkulosis

(Combination of *Morinda citrifolia* L. Fruits and *Carica papaya* L. Leaves Ethanolic Extract as Hepatoprotective during Tuberculosis Treatment)

TITIK SUNARNI^{1*}, RINI PRASTIWI¹, MARDIYONO¹, YUDI RINANTO²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Jl. Letjend. Sutoyo, Mojosongo, Solo.

²Program Biologi, Jurusan MIPA FKIP, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. M. Sutami, Solo.

Diterima 15 Desember 2012, Disetujui 1 Mei 2013

Abstrak: Telah dilakukan pengujian aktivitas hepatoprotektif dari ekstrak etanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan daun pepaya (*Carica papaya* L.) pada tikus yang diinduksi antituberkulosis. Empat puluh ekor tikus dibagi dalam delapan kelompok: kelompok kontrol normal diberi makan dan minum biasa, kelompok kontrol negatif diberi isoniazid dan rifampicin, kelompok kontrol positif diberi isoniazid, rifampicin dan Methicol[®] sedangkan lima kelompok perlakuan diberi isoniazid, rifampicin dan kombinasi ekstrak buah mengkudu dan daun pepaya dengan variasi dosis. Semua kelompok diberi perlakuan setiap hari selama 27 hari. Kadar bilirubin, alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) serum ditetapkan pada hari ke-0, 14, 21 dan 28 untuk memonitor fungsi hati. Semua tikus dimatikan pada hari ke-28 untuk pengamatan histologi hati. Kombinasi ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb dan daun pepaya 120 mg/200 g bb secara signifikan dapat menurunkan aktivitas ALT, AST dan kadar bilirubin serum. Studi histologi hati menunjukkan dosis kombinasi tersebut dapat mencegah kerusakan hati dengan persentase nekrosis yang lebih rendah (27,83%) daripada kontrol negatif (47,47%).

Kata kunci: *Carica papaya* L., *Morindra citrifolia* L., antituberkulosis, hepatoprotektif.

Abstract: Hepatoprotective activity of *Morinda citrifolia* L. fruits and *Carica papaya* L. leaves ethanolic extract have been investigated in antituberculosis-induced rats. Forty rats were divided into following eight groups: normal control group was treated with normal feed and water; negative control group was treated with isoniazid and rifampicin, positive control group was treated with isoniazid, rifampicin and Methicol[®], and the last five groups were treated with isoniazid, rifampicin and combination of *M. citrifolia* L. fruits and *C. papaya* L. leaves extract on various doses. All groups were treated daily for 27 days. Serum levels of bilirubin, alanine aminotransferase (ALT) as well as aspartate aminotransferase (AST) were determined on day -0, 14, 21 and 28 to monitor the liver function. All rats were sacrificed on day-28 for liver histology observation. Combination of *M. citrifolia* extract 20 mg/200 g bw and *C. papaya* extract 120 mg/200 g bw significantly decreased the serum level of ALT, AST as well as bilirubin. The histology study showed that this combination could prevent the liver damaged based on the lower percentage of necrosis (27.83%), as compared to that of negative control (47.47%).

Key words: *Carica papaya* L., *Morindra citrifolia* L., antituberculosis, hepatoprotective.

* Penulis korespondensi, Hp. 08121520941
e-mail: titiksunarni@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

TUBERKULOSIS adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini umumnya menyerang paru-paru, tetapi juga dapat menyerang semua organ atau jaringan tubuh. Terapi penyembuhan tuberkulosis biasanya menggunakan obat-obat seperti isoniazid, pirazinamid, rifampisin, ethambutol dan streptomisin. Pemberian antituberkulosis secara gabungan 3 atau 4 macam obat berguna sebagai pengobatan sekaligus mencegah terjadinya resistensi.

Berdasarkan hasil uji klinik diketahui bahwa isoniazid dan rifampisin paling aktif dalam memberantas tuberkulosis pada paru. Salah satu efek samping yang dapat ditimbulkan akibat pemberian antituberkulosis adalah gangguan fungsi hati, dari yang ringan sampai yang berat berupa nekrosis jaringan hati⁽¹⁾. Pasien yang mendapatkan isoniazid beresiko mengalami hepatotoksik. Resiko efek hepatotoksik makin besar jika isoniazid dikombinasi dengan rifampisin dibandingkan dengan penggunaan isoniazid saja⁽²⁾. Hal ini disebabkan karena rifampisin mempunyai efek perangsang enzim mikrosom oksidase, sehingga bila digabung dengan isoniazid akan menyebabkan sifat hepatotoksik isoniazid bertambah berat. Studi efek samping penggunaan antituberkulosis menunjukkan jika isoniazid dan rifampisin yang diinduksikan pada babi dengan dosis 50 mg/kg berat badan (BB) dan rifampisin 100 mg/kg BB selama 21 hari telah menyebabkan terjadinya efek hepatotoksik⁽³⁾. Terapi pengobatan dengan antituberkulosis dalam jangka waktu lama akan memperbesar resiko efek hepatotoksik.

Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektif adalah daun pepaya (*Carica papaya* L.)⁽⁴⁾. Pemberian ekstrak etanolik daun pepaya pada tikus putih galur wistar yang diinduksi isoniazid dan rifampisin dapat menurunkan kadar bilirubin serum⁽⁵⁾.

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) digunakan untuk menyembuhkan berbagai penyakit diantaranya penyakit hati⁽⁶⁾. Studi pemberian perasan buah mengkudu pada tikus putih yang diberi diet lemak tinggi dilaporkan dapat menurunkan kadar enzim glutamat oksaloasetat transaminase (GOT) dan glutamat piruvat transaminase (GPT)⁽⁷⁾ serta dapat mengurangi nekrosis sel ginjal tikus putih⁽⁸⁾.

Studi lain melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanolik buah mengkudu dapat mengurangi kerusakan sel hati yang diinduksi oleh CCl₄⁽⁹⁾. Pemberian ekstrak etanolik buah mengkudu pada tikus putih galur wistar yang diinduksi isoniazid dan rifampisin dapat menurunkan aktivitas enzim alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST)⁽¹⁰⁾, kadar

bilirubin serum⁽¹¹⁾ dan dapat mengurangi nekrosis sel hati tikus⁽¹²⁾.

Kandungan kimia daun pepaya antara lain adalah alkaloid (karpain, pseudokarpain), karpoksida, saponin, flavonoid dan juga mengandung enzim papain⁽¹³⁾. Flavonoid dilaporkan dapat mempunyai aktivitas hepatoprotektif⁽¹⁴⁾. Kandungan kimia buah mengkudu antara lain alkaloid, saponin, flavonoid, antrakinon dan senyawa polifenol⁽¹⁵⁾ serta damnachantal (zat anti kanker)⁽⁶⁾.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas kombinasi ekstrak buah mengkudu dan ekstrak daun pepaya dalam melindungi hati terhadap efek samping hepatotoksik karena penggunaan antituberkulosis isoniazid dan rifampisin. Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengatasi masalah kerusakan hati yang disebabkan penggunaan antituberkulosis jangka panjang.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Daun pepaya (*Carica papaya* L.) dan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) diperoleh dari pekarangan rumah penduduk di Solo pada bulan Juni 2010. Sebelum pengumpulan bahan, dilakukan determinasi tanaman untuk menetapkan kebenaran identitasnya. Daun pepaya diambil dari varietas yang sama. Bahan-bahan yang digunakan adalah tablet isoniazid dan rifampisin (Kimia Farma). Bahan kimia etanol dan karboksimetil selulosa (Bratachem), Metichol[®] (Otto pharma), bahan pereaksi siap pakai alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) dan bilirubin kit (Diasys), silika gel GF₂₅₄ (E Merck). Hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar usia 2,5-3,5 bulan berat badan 180-200 g diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan LPPT UGM.

Alat. Mikrosentrifuga hematokrit Clement, fotometer Stardust FC Diasys, tissue processor Leica TP 1020, mikrotom Leica RM2125RTS, mikroskop binokuler Olympus CX21 FS.

METODE. Penyiapan bahan tanaman. Tahap pertama dilakukan pengumpulan bahan, selanjutnya bahan dicuci dengan air mengalir, dilakukan perajangan dan dikeringkan dibawah sinar matahari. Bahan kering selanjutnya diserbuk dan diayak dengan ayakan mesh 40. Daun pepaya dan buah mengkudu diekstraksi dengan pelarut etanol 70% menggunakan alat sokhlet hingga jernih dengan kecepatan 4 sirkulasi tiap jam, kemudian dipekatkan dan selanjutnya disebut ekstrak etanolik. Identifikasi kandungan kimia dilakukan terhadap serbuk dan ekstrak etanolik dengan reaksi warna dan kromatografi lapis tipis (KLT). Identifikasi

kandungan kimia meliputi flavonoid, alkaloid, saponin dan antrakinon, dilakukan menurut cara yang lazim^(14,16).

Penetapan dosis dan penyiapan bahan uji.

Dosis ekstrak tanaman didasarkan pada penelitian sebelumnya, yaitu dosis ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb⁽¹⁰⁾ dan ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb⁽⁵⁾, untuk variasi dosis kombinasi diturunkan setengahnya. Dosis isoniazid dan rifampisin masing-masing 10 mg/200 g bb tikus⁽¹⁷⁾. Dosis lazim methicol sekali minum 250 mg dikonversi untuk tikus 200 g menjadi 4,5 mg/200 g bb. Semua bahan uji disiapkan pada konsentrasi tertentu dengan cara disuspensikan dalam CMC 1%.

Uji aktivitas hepatoprotektif. Tikus dibagi menjadi 8 kelompok, tiap kelompok 5 ekor. Sehari sebelum pengambilan darah pada hari ke-0, tikus dipuaskan. Kelompok I kontrol normal (K1), tikus hanya diberi makan dan minum biasa, kelompok II kontrol negatif (K2) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb dan rifampisin 10 mg/200 g bb, kelompok III kontrol positif (K3) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampisin 10 mg/200 g bb dan antihepatotoksik Methicol® 4,5 mg/200 g bb, kelompok IV (P1) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampisin 10 mg/200 g bb dan ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb, kelompok V (P2) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampisin 10 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb, kelompok VI (P3) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampisin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb, kelompok VII (P4) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampisin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 10 mg/200 g bb, kelompok VIII (P5) diberi isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampisin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 60 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb.

Setiap tikus diambil darahnya melalui vena mata untuk penetapan kadar bilirubin serum, ALT dan AST pada hari ke-0 (sebelum perlakuan). Semua kelompok diberi perlakuan setiap hari selama 27 hari, selanjutnya pada hari ke-14, 21 dan 28 diambil darahnya untuk diukur kadar bilirubin serum, ALT dan AST. Hari ke-28 tikus dimatikan untuk pengamatan histologi hati.

Penetapan kadar bilirubin, ALT dan AST.

Penetapan kadar bilirubin dan aktivitas enzim ALT, AST menggunakan reagen siap pakai dari Diasys (Germany). Darah tikus diambil melalui vena mata, disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Pengujian aktivitas enzim ALT dan AST dilakukan dengan mencampur 100 µL serum darah dengan 1000 µL reagen kerja, kemudian ditetapkan aktivitasnya dengan fotometer Stardust. Pengujian kadar bilirubin dilakukan dengan mencampur 25

µL serum darah dengan 1000 µL reagen kerja dan diinkubasi 5 menit kemudian diukur serapannya dengan fotometer Stardust pada panjang gelombang 546 nm.

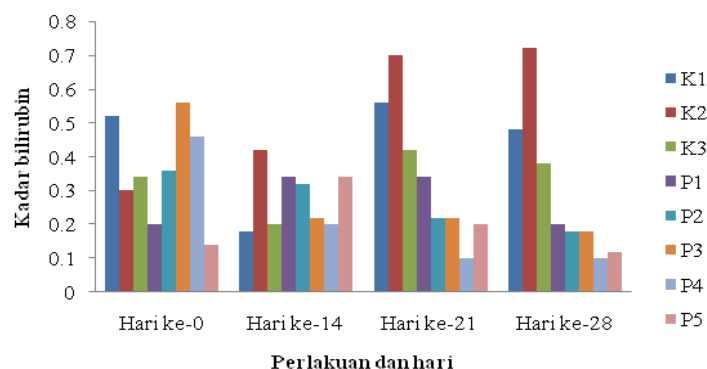
Pengamatan histologi sel hati. Hewan percobaan dikorbankan dengan cara anestesi menggunakan kloroform pada hari ke-28. Organ hati bagian dextra (kanan) diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dengan metode *block paraffin* dengan pengecatan hematoksin eosin. Pengamatan preparat jaringan hati dengan perbesaran 100 kali untuk mengamati seluruh lapangan pandang, kemudian ditentukan daerah yang akan diamati, yaitu daerah disekitar vena sentralis dan perifer lobulus hati. Pemilihan lobulus hati dilakukan secara acak dan tiap preparat diambil 2 lobulus. Perbesaran mikroskop ditingkatkan menjadi 1.000 kali sehingga inti sel hati yang akan diamati tampak dengan jelas. Tiap preparat dihitung persentase kerusakan sel hati (nekrosis) berdasarkan perbandingan antara jumlah inti piknotik dan jumlah total inti sel hati.

Analisis hasil. Data ditampilkan dalam bentuk grafik hubungan kadar bilirubin, aktivitas ALT dan AST sebagai fungsi dosis terhadap waktu (hari) pemeriksaan. Data pengamatan histologi hati disajikan dalam grafik hubungan respon nekrosis (%) dengan perlakuan. Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov, selanjutnya jika hasil non parametrik dianalisis secara statistik Kruskal-Wallis yang dilanjutkan Mann Whitney dengan taraf kepercayaan 95%, jika hasil parametrik dianalisis dengan ANOVA satu jalan dilanjutkan Tukey HSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyiapan bahan tanaman. Pengeringan dari daun pepaya 5 kg didapatkan serbuk kering sebanyak 464,294 g, sedangkan untuk buah mengkudu dari 1680 g didapat 320 g serbuk kering. Kadar air serbuk daun pepaya 11,53% sedangkan buah mengkudu 8,99%. Hasil ekstraksi didapatkan rendemen ekstrak daun pepaya 55%, sedangkan ekstrak buah mengkudu 37,70%. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak dari reaksi warna dan KLT menunjukkan buah mengkudu mengandung alkaloid, flavonoid, antrakuinon dan saponin sedangkan daun pepaya mengandung alkaloid, flavonoid dan saponin.

Pengujian aktifitas hepatoprotektif. Dari hasil pemeriksaan bilirubin serum didapatkan kadar rata-rata bilirubin tiap kelompok perlakuan dengan histogram seperti pada Gambar 1. Kelompok kontrol negatif dengan pemberian kombinasi isoniazid dan rifampisin dimaksudkan untuk melihat apakah



Gambar 1. Diagram kadar bilirubin serum tiap kelompok.

Keterangan: K1: kontrol normal (diet normal); K2: kontrol negatif (isoniazid 10 mg/200 g bb dan rifampicin 10 mg/200 g bb); K3: kontrol positif (isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan Methicol® 4,5 mg/200 g bb); P1: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb; P2: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P3: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P4: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 10 mg/200 g bb; P5: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 60 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb.

dengan pemberian kombinasi antituberkulosis tersebut dapat menyebabkan terjadinya kerusakan hati yang salah satu parameternya adalah terjadinya kenaikan kadar bilirubin serum. Gambar 1 menunjukkan kenaikan kadar bilirubin pada kontrol negatif terjadi hingga hari ke-28. Data kadar bilirubin selanjutnya dihitung penurunan kadar bilirubin pada tiap waktu pengamatan dan dilakukan analisis statistik. Di antara kelompok perlakuan dengan ekstrak, yang mempunyai kemampuan dalam menurunkan kadar bilirubin serum paling besar sampai pada hari ke-28 adalah kelompok P3 (kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb tikus) dengan nilai rata-rata perubahan kadar bilirubin paling besar dengan nilai 0,353 mg/dL. Kelompok kontrol positif yang mendapat sediaan antihepatotoksik Methicol® 4,5 mg/200 g bb menunjukkan nilai rata-rata penurunan kadar bilirubin 0,047 mg/dL, yang lebih besar dari semua kelompok perlakuan.

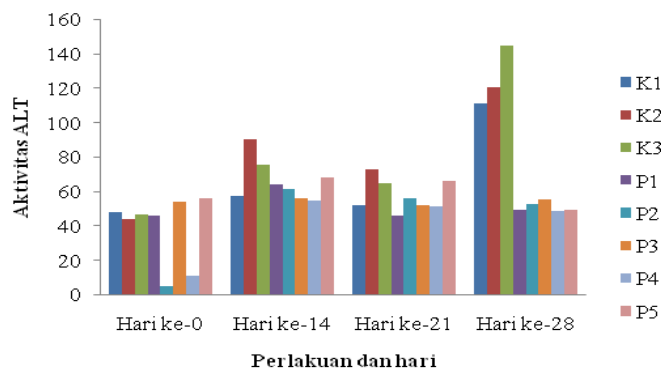
Berdasarkan analisis statistik non parametrik dengan metode Kruskal-Wallis terhadap kadar bilirubin menunjukkan bahwa terdapat beda nyata antara kelompok perlakuan sedangkan terhadap waktu pengukuran didapatkan hasil tidak ada beda secara nyata. Analisis Mann Whitney menunjukkan bahwa kelompok P3 tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan aktivitas kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb tikus setara dengan kontrol positif Methicol®.

Hasil pemeriksaan aktivitas ALT dan AST masing-masing kelompok ditunjukkan pada histogram seperti terlihat pada Gambar 2 dan Gambar 3. Hasil perhitungan rata-rata aktivitas enzim ALT pada

kelompok kontrol positif dari tiap waktu pengamatan menunjukkan bahwa pada hari ke-21 mengalami penurunan, tetapi pada hari ke-28 mengalami peningkatan aktivitas enzim ALT. Kelompok perlakuan P3 menunjukkan perubahan aktivitas ALT paling rendah hingga hari ke-28. Hal ini menunjukkan perlakuan dengan kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb tikus mampu menurunkan aktivitas ALT.

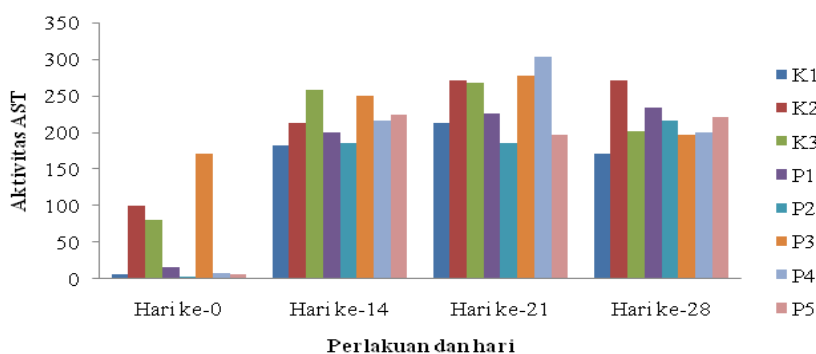
Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa ada beda nyata dari setiap kelompok perlakuan dan untuk variabel hari perlakuan menunjukkan tidak ada beda nyata pada tiap hari pengamatan. Kelompok yang memberikan penurunan kadar ALT paling besar adalah kelompok P3. Hasil uji Mann-Whitney antar kelompok perlakuan terlihat bahwa nilai ALT kelompok P3 menunjukkan ada beda nyata dengan kelompok P1, kelompok P2 dan kelompok P5. Namun kelompok P3 tidak berbeda secara nyata dengan kelompok K1, kelompok K3 dan kelompok P4. Interpretasi yang lain menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb (kelompok P3) menunjukkan penurunan aktivitas enzim ALT yang lebih baik dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan yang lain.

Berdasarkan hasil perhitungan rata-rata aktivitas enzim AST dari tiap waktu pengamatan kelompok kontrol positif, menunjukkan bahwa pada hari ke-14 dan ke-21 mengalami peningkatan aktivitas enzim AST, tetapi pada hari ke-28 mengalami penurunan aktivitas enzim AST. Hal ini menunjukkan bahwa methicol memberikan efek perlindungan yang optimal dalam menghambat efek hepatotoksik isoniazid dan rifampisin pada hari ke-28. Sedangkan kelompok



Gambar 2. Diagram aktivitas ALT tiap kelompok uji.

Keterangan: K1: kontrol normal (diet normal); K2: kontrol negatif (isoniazid 10 mg/200g bb dan rifampicin 10 mg/200 g bb); K3: kontrol positif (isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan Methicol® 4,5 mg/200 g bb); P1: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb; P2: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P3: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P4: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 10 mg/200 g bb; P5: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 60 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb.



Gambar 3. Diagram aktivitas AST tiap kelompok uji.

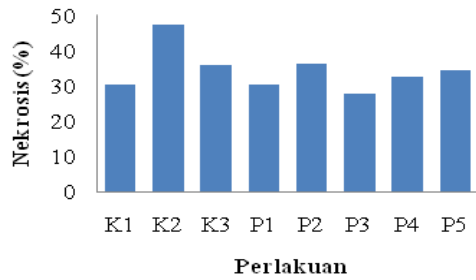
Keterangan: K1: kontrol normal (diet normal); K2: kontrol negatif (isoniazid 10 mg/200g bb dan rifampicin 10 mg/200 g bb); K3: kontrol positif (isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan Methicol® 4,5 mg/200 g bb); P1: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb; P2: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P3: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P4: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 10 mg/200 g bb; P5: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 60 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb.

perlakuan yang mampu menurunkan aktivitas enzim AST paling besar adalah kelompok P3 yang merupakan kelompok dengan pemberian kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb.

Hasil analisis Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa ada beda nyata dari setiap kelompok perlakuan dan untuk variabel hari perlakuan menunjukkan tidak ada beda nyata dari tiap hari pengamatan. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan antar kelompok perlakuan terlihat bahwa nilai AST kelompok P3 menunjukkan tidak berbeda secara nyata dengan kelompok K3 dan kelompok P4. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120mg/200g bb dan buah mengkudu 20mg/200g bb (P3) menunjukkan

penurunan aktivitas enzim AST yang lebih baik dibandingkan dengan semua kelompok perlakuan yang lain.

Pemeriksaan nekrosis hati didasarkan pada perhitungan inti piknotik. Sel hati masing-masing tikus diamati dan dihitung jumlah inti piknotiknya, dengan pengamatan dua lapang pandang. Hasil penghitungan inti piknotik pada hari ke-28 seperti terlihat pada Gambar 4, menunjukkan persentase nekrosis terbesar terjadi pada kelompok K2 (kontrol negatif) sebagai kelompok perlakuan yang diberikan suspensi isoniazid-rifampisin sebesar 47,47%, sedangkan persentase terkecil didapatkan pada kelompok P3 yaitu 27,83%. Persentase nekrosis kelompok K2 yang merupakan kontrol negatif lebih besar jika dibandingkan



Gambar 4. Diagram presentase nekrosis sel hati.

Keterangan: K1: kontrol normal (diet normal); K2: kontrol negatif (isoniazid 10 mg/200 g bb dan rifampicin 10 mg/200 g bb); K3: kontrol positif (isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan Methico¹® 4,5 mg/200 g bb); P1: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb; P2: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P3: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb; P4: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan buah mengkudu 10 mg/200 g bb; P5: isoniazid 10 mg/200 g bb, rifampicin 10 mg/200 g bb, ekstrak daun pepaya 60 mg/200 g bb dan buah mengkudu 20 mg/200 g bb.

dengan persentase nekrosis semua kelompok, hal ini membuktikan bahwa pemberian isoniazid dan rifampisin dapat menimbulkan nekrosis pada sel hati. Kelompok P3 adalah kelompok yang mendapatkan kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya 120 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb. Hasil uji ANOVA satu jalan menunjukkan persentase rata-rata nekrosis sel hati tikus untuk kelompok masing-masing perlakuan berbeda secara signifikan. Hasil Tukey HSD menunjukkan kelompok P3 tidak berbeda bermakna dengan kelompok K3 (kontrol positif), sedangkan dengan K2 (kontrol negatif) menunjukkan berbeda bermakna.

Berdasarkan hasil analisis keempat parameter pada penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok P3 yaitu dengan dosis kombinasi ekstrak daun pepaya 120 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu 20 mg/200 g bb menunjukkan efek perlindungan yang paling baik dibandingkan kelompok perlakuan yang lain.

Senyawa yang diduga mempunyai aktivitas hepatoprotektif dalam buah mengkudu dan daun pepaya adalah flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa pereduksi yang baik karena dapat menghambat banyak reaksi oksidasi. Flavonoid bertindak sebagai penampung yang baik radikal hidroksi dengan melindungi membran lipid terhadap reaksi yang merusak. Aktivitas antioksidan dari flavonoid yang terdapat pada buah mengkudu dapat menghambat dengan baik reaksi oksidasi yang masuk dalam

tubuh yang disebabkan karena adanya reaksi dari isoniazid dan rifampisin. Gugus hidrazid dari isoniazid mengalami hidrolisis membentuk asam isokotinat yang akan membentuk *n*-asetil transferase. Selanjutnya mengalami asetilasi membentuk asetilhidrazin. Produk asetilhidrazin akan menyebabkan perubahan menjadi bahan pengkilasi yang toksik pada mikrosom oksidase dan terikat secara kovalen pada sel hati. Adanya sifat antioksidan dari flavonoid dalam ekstrak etanolik buah mengkudu dan daun pepaya diharapkan dapat mencegah adanya reaksi tersebut di atas yang berakibat pada gangguan fungsi hati.

Buah mengkudu mengandung proxeronin merupakan prekursor yang diperlukan dalam biosintesis xeronin. Xeronin merupakan alkaloid yang bekerja pada tahap molekuler, berjalan menuju tempat yang spesifik dalam sel-sel tubuh, misalnya mitokondria, mikrosom, badan golgi. Xeronin juga berfungsi memperlebar pori-pori membran sel sehingga membantu sel dalam menyuplai molekul-molekul antara lain protein. Sel menggunakan protein untuk menjaga keseimbangan dan meningkatkan efisiensi kerja sel tersebut. Selain itu, dalam buah mengkudu juga mengandung Damnachantal yang merupakan senyawa antrakuinon yang juga terkandung dalam buah mengkudu, senyawa ini berfungsi untuk memperbaiki struktur sel yang rusak menjadi sel normal. Damnachantal memiliki mekanisme merangsang pertumbuhan struktur normal dari sel-sel yang abnormal⁽¹⁸⁾, sehingga dapat memperbaiki sel-sel yang rusak.

Berdasarkan hasil uji aktivitas hepatoprotektif didapatkan hasil kombinasi ekstrak daun pepaya dosis 120 mg/200 g bb tikus dan ekstrak buah mengkudu dosis 20 mg/200 g bb tikus dapat menurunkan aktivitas ALT, AST dan kadar bilirubin serta menurunkan persentase nekrosis dari sel hati tikus putih (*Rattus norvegicus*), hal ini dimungkinkan karena efek sinergisme maupun komplementer dari zat aktif di dalamnya yang dapat meningkatkan aktifitas hepatoprotektif.

SIMPULAN

Kombinasi ekstrak etanolik daun pepaya dosis 120 mg/200 g bb dan ekstrak buah mengkudu dosis 20 mg/200 g bb dapat menurunkan aktivitas ALT, AST dan kadar bilirubin serta mampu memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan sel hati dengan respon nekrosis 27,83%, dibandingkan kelompok kontrol negatif dengan respon nekrosis 47% pada pengamatan sampai hari ke-28 terhadap hati tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mendapat antituberkulosis isoniazid dan rifampisin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada DP2M DIKTI atas pendanaan Penelitian HB tahap I Tahun 2010, serta kepada Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt, Nurul Jannah Hamdan, Wening Wahyu Wardani dan Yun Luhur atas bantuan dan kerjasamanya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arsyad Z. Evaluasi faal hati pada penderita tuberkulosis paru yang mendapat terapi obat anti tuberkulosis. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1996. 110:15-8.
2. Adhvaryu MR, Reddy NM, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: A novel integrative approach. *World J Gastroenterol*. 2008.14(30):4753-62.
3. Adhvaryu MR, Reddy NM, Parabia MH. Effects of four Indian medicinal herbs on isoniazid, rifampicin and pyrazinamide induced hepatic injury and immunosuppression in guinea pigs. *India World J Gastroenterol*. 2007.13(23):3199-205.
4. Hembing W. Tumpas hepatitis dengan ramuan herbal. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Gramedia; 2008. 34-42.
5. Ruwit Y. Pengaruh ekstrak etanol 70% daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar bilirubin serum tikus putih yang diinduksi isoniazid dan rifampisin [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi; 2009.
6. Hariana A. Tumbuhan obat dan khasiatnya. Jakarta: Penerbit Swadaya; 2008. 118-24.
7. Marsono H. Pengaruh praperlakuan ekstrak etanolik buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap aktivitas enzim GPT dan GOT akibat pemberian paracetamol pada tikus putih jantan galur Wistar [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi; 2007.
8. Zain A. Pengaruh pemberian perasan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) diet lemak tinggi [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi; 2006.
9. Irfianti TR. Pengaruh pemberian mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap hepatotoksisitas karbon tetraklorida pada mencit [skripsi]. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret; 2007.
10. Rendi I. Pengaruh ekstrak etanol 70% buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap aktivitas enzim ALT dan AST pada tikus putih galur wistar yang diinduksi isoniazid dan rifampisin [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi; 2009.
11. Ridwan DK. Pengaruh ekstrak etanol 70% buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap kadar bilirubin serum pada tikus yang diinduksi isoniazid dan rifampisin [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi; 2009.
12. Ronny AW. Efek ekstrak etanol 70% buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap histologi hati tikus putih yang diinduksi dengan isoniazid dan rifampisin [skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi; 2009.
13. Depkes RI. *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Jakarta; 1989. 119.
14. Robinson T. Kandungan organik tumbuhan tinggi diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. Bandung: Penerbit ITB; 1995. 191-3.
15. Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial RI. *Inventaris tanaman obat Indonesia*. Jilid 1. Jakarta: Depkes-Sos RI; 2000. 51-52.
16. Harborne JB. *Metode fitokimia: penuntun cara modern menganalisis tumbuhan diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro*. Bandung: Penerbit ITB; 1987. 234-245.
17. Pal R, Vaiphei K, Sikander A, Singh K, Rana SV. Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats. *India World J Gastroenterology*. 12(4):636-9.
18. Asiamaya. Buah mengkudu. 2004. diambil dari: http://www.Asiamaya.com/jamu/isi/mengkudu_Morinda_citrifolia.html, diakses 29 Juni 2009.