

EFEK PEMBERIAN MIKROENKAPSULASI EKSTRAK KULIT MELINJO (*Gnetum gnemon* L.) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DI INDUKSI ISONIAZID

Dhimas Adhityasmara*, Yustisia Dian Advistasari

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang
Jl. Letnan Jendral Sarwo Edie Wibowo Km. 1, Plamongan Sari, Kec. Pedurungan
Kota Semarang, Jawa Tengah 50192

*Email : dhimas.ep@gmail.com

Abstrak

Isoniazid merupakan salah satu obat yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis. Obat ini digunakan untuk pengobatan baik fase awal maupun fase lanjutan. Isoniazid jika dikonsumsi dalam jangka waktu yang panjang maka akan menyebabkan terjadinya kerusakan hati. Kulit melinjo diketahui mengandung pigmen antosianin berwarna merah. Disamping sebagai pewarna, antosianin juga bersifat antioksidan karena termasuk golongan flavonoid yang efektif untuk inaktivasi radikal bebas dan peroksid. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui efek mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang diinduksi INH dosis 350 mg/Kg BB. Perlakuan diberikan selama 14 hari dengan pembagian kelompok yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dosis 100mg/kgBB, 200mg/kgBB, dan 300mg/kgBB. Pengambilan data dilakukan pada hari ke-1, hari ke-15, dan hari ke-29. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dapat menurunkan kadar SGOT pada tikus yang diinduksi isoniazid dengan dosis efektif sebesar 100 mg/kgBB tikus.

Kata kunci: Mikroenkapsulasi, Melinjo, SGOT, SGPT

PENDAHULUAN

Salah satu obat yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis adalah isoniazid. Obat ini digunakan untuk pengobatan baik fase awal maupun fase lanjutan (Irianti dkk., 2016). Efek dari isoniazid dapat menjadikan kerusakan hati yang ditandai dengan naiknya SGOT & SGPT (Metushi dkk., 2016). Isoniazid jika dikonsumsi dalam jangka waktu panjang maka akan menyebabkan terjadinya kerusakan hati.

Hepatoprotektor adalah suatu senyawa obat yang dapat memberikan perlindungan pada hati dari kerusakan yang ditimbulkan oleh obat, senyawa kimia, dan virus. Beberapa tanaman alami telah diketahui memiliki fungsi sebagai hepatoprotektor. Kemampuan suatu agen hepatoprotektor ditandai dengan penurunan kadar SGOT dan SGPT setelah pemberian. Salah satu tanaman yang dapat digunakan sebagai hepatoprotektor adalah ekstrak daun melinjo.

Kulit melinjo diketahui mengandung pigmen antosianin berwarna merah. Disamping sebagai pewarna, antosianin juga bersifat antioksidan karena termasuk golongan flavonoid yang efektif untuk inaktivasi radikal bebas dan peroksid. Devina (2011) menyebutkan bahwa kulit buah melinjo berpotensi sebagai sumber antioksidan. Antioksidan mempunyai peran penting dalam menangkal radikal bebas yang menyebabkan kerusakan pada sel hati. Antosianin memiliki masalah dalam penggunaannya, yaitu ketidakstabilannya dan mudah terdegradasi selama penyimpanan (Mahdavi dkk., 2014). Dilakukan mikroenkapsulasi pada ekstrak kulit melinjo untuk mencegah degradasinya.

Dari uraian di atas dilakukan penelitian untuk mengetahui efek mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dan besaran dosis efektif yang mencapai penurunan SGOT dan SGPT pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi isoniazid.

METODE

Bahan dan Alat

Bahan tumbuhan yang digunakan adalah kulit melinjo yang diperoleh dari Kecamatan Grabag, Kabupaten Magelang. Bahan yang digunakan adalah etanol 70%, INH, Sylimarin & CMC Na. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar umur 2-3 bulan dengan bobot 150-250 gram diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Stifar Yayasan Pharmasi Semarang. Alat yang digunakan adalah Sduit (1 mL, 2,5 mL & 5 mL), Sonde oral tikus, timbangan, pengukuran SGOT dan SGPT dengan menggunakan Microlab®.

Metode Penelitian

Uji etik

Penelitian ini dinyatakan lolos Etik oleh KEPK STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang dengan No Protokol : 167/AHW-SW/KEPK/STIFAR/EC/IX/2020

Determinasi tumbuhan

Determinasi tumbuhan dilakukan di bagian laboratorium Biologi STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang diperoleh hasil determinasi (*Gnetum gnemon* L.).

Pembuatan ekstrak

Kulit kering buah melinjo dilakukan perajangan dan dilakukan ekstraksi dengan etanol 70% (3 x 24 jam) secara maserasi pada suhu kamar. Untuk menguapkan pelarut diuapkan dengan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh ekstrak kental.

Skrining Fitokimia

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa sekunder dalam ekstrak kental. Uji skrining fitokimia meliputi uji alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid dan terpenoid.

Uji bebas etanol

Ekstrak kental dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan dengan asam asetat dan H₂SO₄ pekat, kemudian dipanaskan dengan api spiritus selama beberapa menit. Jika ekstrak sudah tidak tercium bau ester maka ekstrak tersebut sudah tidak mengandung pelarut etanol (Schoorl, 1998).

Pembuatan mikroenkapsulasi

Pembuatan sediaan mikroenkapsulasi dengan metode *freeze drying*. Maltodekstrin 30 gram Ditambahkan CMC Na 1 gram dilarutkan ke dalam aquadest. Ekstrak kulit melinjo 0.93 gram juga dilarutkan ke dalam aquadest. Kemudian kedua larutan tersebut dicampur menjadi satu bagian, diaduk hingga homogen dan dicukupkan sampai 100 mL. Larutan yang telah siap selanjutnya dibekukan pada suhu -40°C kemudian dikeringkan dengan *freeze dryer*. Mikroenkapsulasi yang terbentuk disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terhindar dari cahaya.

Uji mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo terhadap kadar SGOT dan SGPT

Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok, masing masing kelompok berisi 3 hewan uji. Kelompok normal, kelompok negatif diberikan CMC Na 0,5%, kelompok positif diberikan sylimarin dosis 25 mg/KgBB sedangkan kelompok uji mikroenkapsulasi kulit melinjo diberikan dosis 100mg/kgBB, dosis 200mg/kgBB dan dosis 300mg/kgBB. Sebelumnya hewan uji dipuasakan selama kurang lebih 18 jam sebelum pengujian, tetapi tetap diberi minum. Sebelum diberi perlakuan, semua hewan uji diukur kadar SGOT dan SGPT darah sebagai kadar awal (normal). Kemudian hewan uji dibuat naik SGOT dan SGPT dengan memberikan INH 350mg/kgBB. Setelah 14 hari diukur kembali kadar SGOT dan SGPT. Selanjutnya hewan uji diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan secara oral. Kadar SGOT dan SGPT diukur kembali setelah 14 hari. Pengambilan darah melalui vena mata. Darah yang diperoleh dibuat serum dan diukur dengan menggunakan alat Microlab®.

Dari data kadar SGOT dan SGPT darah tikus kemudian dihitung persentase penurunan:

%Penurunan SGOT =

$$\frac{SGOT \text{ setelah induksi} - SGOT \text{ setelah perlakuan}}{SGOT \text{ setelah induksi}} \times 100\%$$

%Penurunan SGPT =

$$\frac{SGPT \text{ setelah induksi} - SGPT \text{ setelah perlakuan}}{SGPT \text{ setelah Induksi}} \times 100\%$$

Dari nilai persen penurunan dilakukan uji statsistik dengan menggunakan software SPSS. Hasil uji normalitas dengan *Saphiro Wilk* menunjukkan data berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji parametrik antar kelompok dengan *One Way Anova*.

HASIL DAN PEMBAHASAN**Skrining Fitokimia**

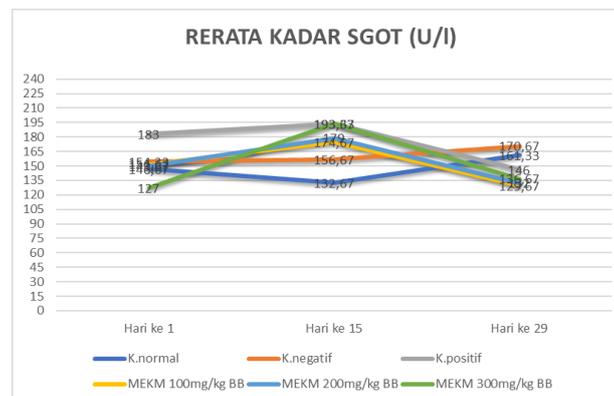
Sebagai uji pendahuluan dilakukan skrining fitokimia pada mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo. Hasil uji skrining fitokimia secara kualitatif dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan data menunjukkan bahwa mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo mengandung senyawa metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, tanin, steroid dan terpenoid.

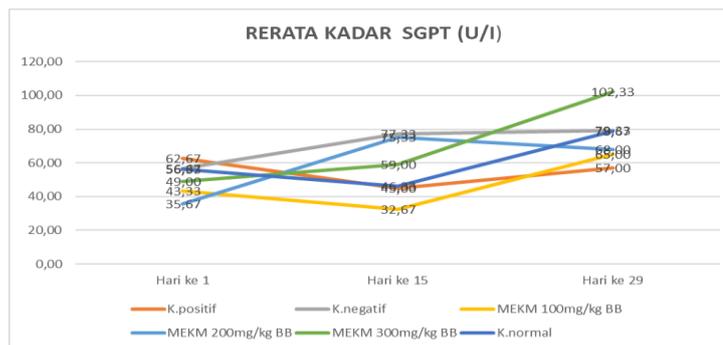
Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Kulit Melinjo

Jenis Uji	Hasil
Flavonoid	+
Alkaloid	+
Tanin	+
Saponin	-
Steroid dan Terpenoid	+

Analisis Kadar SGOT dan SGPT

Pengujian aktivitas mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dilakukan dengan mengamati prosentase penurunan kadar SGOT dan SGPT darah tikus setelah pemberian senyawa uji. Besarnya penurunan kadar SGOT dan SGPT pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar 1 dan 2 sebagai berikut:

**Gambar 1. Rerata kadar SGOT setiap kelompok perlakuan**



Gambar 2. Rerata kadar SGPT setiap kelompok perlakuan

Keterangan :

Hari ke 1 = Rerata kadar SGOT dan SGPT sebelum induksi.

Hari ke 15 = Rerata kadar SGOT dan SGPT setelah induksi INH dosis 350mg/KgBB.

Hari ke 29 = Rerata kadar SGOT dan SGPT setelah diberikan perlakuan selama 14 hari.

Setelah dilakukan induksi dengan Isoniazid (INH) dosis 350 mg/kgBB tikus mengalami kenaikan kadar SGOT pada hari ke 15. Namun untuk peningkatan kadar SGPT terukur secara fluktuatif antar kelompok perlakuan. Kenaikan kadar SGOT dalam tubuh tikus dikarenakan adanya kerusakan sel-sel hati yang merupakan efek dari pemberian INH. INH di dalam tubuh akan membentuk metabolit reaktif mono asetil hidrazin (MAH) yang akan memacu asetilasi makromolekul. Berdasarkan jalur metabolisme INH, MAH terbentuk dari asetilhidrazin dengan bantuan enzim CYP2E1. Asetilhidrazin terbentuk dari hasil hidrolisis bentuk asetilisoniazid, sedangkan asetilisoniazid merupakan metabolit tidak aktif yang terbentuk dari jalur metabolisme utama INH dengan bantuan enzim NAT-2. Terjadinya kerusakan sel-sel hati akibat pemberian INH dalam frekuensi tinggi mampu memicu naiknya kadar *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase* (SGPT) dan juga kadar *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase* (SGOT). SGPT dan SGOT akan keluar dari sel hati apabila sel hati mengalami kerusakan sehingga akan menyebabkan kenaikan kadar SGPT dan SGOT pada tikus (Teixeira dkk., 2011; Chatuphonprasert & Jarukamjorn., 2012).

Berdasarkan hasil pengamatan pada tabel 2. menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif silymarin dapat menurunkan kadar SGOT pada tikus yang diinduksi INH sebesar 24,61%. Sedangkan pada ketiga kelompok uji mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo mampu menurunkan kadar SGOT tikus berturut-turut sebesar 25,38%, 31,82% dan 29,11%. Kemampuan mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dalam menurunkan kadar SGOT dikarenakan kandungan metabolit sekunder berupa flavonoid, alkaloid, tanin, steroid dan terpenoid. Menurut Yuhernita (2011) dan Comalada (2006) menyatakan bahwa senyawa golongan alkaloid dan flavonoid dapat berkhasiat sebagai antioksidan melalui aktivitasnya sebagai *scavenger*. Alkaloid ditemukan berlimpah di hampir semua bagian tanaman dan memiliki aktivitas dalam menangkap ROS (*Reactive Oxygen species*) yang dapat merusak sel hepatosit dalam hati (Nerdy & Ritarwan., 2019).

Penelitian yang dilakukan Mamatha dkk., (2014) pada tikus yang telah diinduksi hepatotoksitas dengan CCl₄ menunjukkan bahwa tanaman yang mengandung flavonoid, triterpenoid dan steroid memiliki efek perlindungan pada hati karena sifat antioksidannya. Senyawa lain yang terdapat pada mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo adalah antosianin yang memiliki aktivitas antioksidan dengan mengkelat ion logam (Miguel., 2011). Sehingga dapat disimpulkan bahwa mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo mempunyai kemampuan dalam menurunkan kadar SGOT pada tikus. Data prosentase penurunan kadar SGOT dan SGPT adalah sebagai berikut:

Tabel 2. Prosentase Penurunan Kadar SGOT dan SGPT

Kelompok	% Penurunan kadar SGOT dan SGPT Hari ke 29	
	SGOT	SGPT
Normal	-21,81	-41,10
Positif (Sylimarin) 25mg/kgBB	24,61 ^b	-21,05
Negatif (Negatif CMC Na 0.5 %)	-6,77	-2,52
Dosis 100 mg/kgBB	25,38 ^{a,b}	-49,74
Dosis 200mg/kgBB	31,82 ^{a,b}	10,78
Dosis 300mg/KgBB	29,11 ^{a,b}	-42,35

Keterangan:

a= Tidak ada perbedaan signifikan ($p>0,05$) *One Way Anova Test (Post hoc Tes, LSD)* dengan kelompok Positif.

b= Berbeda signifikan ($p<0,05$) *One Way Anova Test (Post hoc Tes, LSD)* dengan kelompok Negatif.

KESIMPULAN

1. Mikroenkapsulasi ekstrak kulit melinjo dapat menurunkan kadar SGOT namun belum bisa menurunkan kadar SGPT pada tikus yang diinduksi INH.
2. Dosis efektif yang bisa menurunkan kadar SGOT adalah 100mg/kgBB.

Ucapan Terima Kasih

1. Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang
2. Ketua LPPM Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang atas pemberian dana hibah Penelitian Stifar Yayasan Pharmasi Semarang tahun 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Chatuphonprasert, W., & Jarukamjorn, K. (2012). Impact of six fruits—banana, guava, mangosteen, pineapple, ripe mango and ripe papaya—on murine hepatic cytochrome P450 activities. *Journal of Applied Toxicology*, 32(12), 994-1001.
- Comalada M. (2006). Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure–activity relationship. *Biochemical pharmacology*: (72)1010–1021
- Devina, Natalia, (2011). *Optimasi Proses Ekstraksi Kulit Melinjo Merah (Gnetum gnemon L.) dan Pengaruh PH dan Cahaya Terhadap Aktivitas Antioksidan*, Universitas Pelita Harapan.
- Irianti, T., Kuswandi., Yasin, N. M., Kusumaningtyas, R. A., (2016). *Mengenal Anti-Tuberkulosis*. Yogyakarta: Grafika Indah.
- Mahdavi, S. A., Jafari, S. M., Ghorbani, M., & Assadpoor, E. (2014). Spray-drying microencapsulation of anthocyanins by natural biopolymers: a review. *Drying*
- Mamatha M, Manasa V, Vijusha M, Suthakaran R. (2014). Hepatoprotective activity of methanolic leaves extract of *Rostellularia procumbens* by using carbon tetrachloride intoxicated rats. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 3: 964-9.
- Metushi, I., Uetrecht, J., & Phillips, E. (2016). Mechanism of isoniazid- induced hepatotoxicity: then and now. *British journal of clinical pharmacology*, 81(6), 1030-1036.
- Miguel, M.G. (2011). Anthocyanins: Antioxidant and/or Anti-Inflammatory Activities. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(6): 7–15.
- Nerdy, N., & Ritarwan, K. (2019). Hepatoprotective activity and nephroprotective activity of peel extract from three varieties of the passion fruit (*Passiflora* sp.) in the albino rat. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(4), 536.
- Teixeira, R. L. D. F., Morato, R. G., Cabello, P. H., Muniz, L. M. K., Moreira, A. D. S. R., Kritski, A. L., ... & Santos, A. R. (2011). Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(6), 716-724.

-
- Schoorl. (1988). *Materi Pelengkap Kemurnian Cara Pemisahan Obat*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Yuhernita, (2011). Senyawa Metabolis Sekunder Dari Ekstrak Metanol Daun Surian yang Berpotensi sebagai Antioksidan. *Makara Sains*: 15 (1) Indonesia.