

8-30-2006

## Pengaruh Waktu Praperlakuan Sari Buah Mengkudu Terhadap Wujud Efek Toksik Teofilin Pada Tikus Putih Jantan

Sant Purna Sari

*Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Depok, [santisari@farmasi.ui.ac.id](mailto:santisari@farmasi.ui.ac.id)*

Imono A. Donatus

*Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik>

---

### Recommended Citation

Sari, Sant Purna and Donatus, Imono A. (2006) "Pengaruh Waktu Praperlakuan Sari Buah Mengkudu Terhadap Wujud Efek Toksik Teofilin Pada Tikus Putih Jantan," *Majalah Ilmu Kefarmasian*: Vol. 3 : No. 2 , Article 4.

DOI: 10.7454/psr.v3i2.3815

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/mik/vol3/iss2/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Pharmacy at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in *Majalah Ilmu Kefarmasian* by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# PENGARUH WAKTU PRAPERLAKUAN SARI BUAH MENGGUDU® TERHADAP WUJUD EFEK TOKSIK TEOFILIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Santi Purna Sari\*, Imono A. Donatus\*\*

\* Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia, Jakarta

\*\* Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

## ABSTRACT

*The use of traditional medicine in Indonesia as the substitution and complementary of modern medicine for the treatment of disease may cause interactions to other therapeutic drugs in the body. This research was aimed to observe the effect of Morinda juice on theophyllin toxicity in white rats.*

*This research was initiated by checking sample of Morinda juice including organoleptic, density and thin layer chromatography analysis. The effect of pre-treatment time of Morinda juice to theophyllin toxicity was done by taking randomized completely design using 60 male Sprague Dawley rats that were divided randomly into 5 groups. First group (control) was given 225 mg/kg BW theophyllin suspension, second to fourth groups were given 5.5 g/kg BW Morinda juice on 2, 6, 12, and 24 hours before treatment of theophyllin, then all were observed the toxic effect that appeared.*

*The results of interaction effect have shown that the pre-treatment of Morinda juice which was given 2, 6, 12 and 24 hour before 225 mg/kg BW theophyllin increased number of rats' death for 40, 60, 60, and 100%.*

Key Words : morinda juice, theophyllin, interaction

## PENDAHULUAN

Pemakaian obat tradisional Indonesia sebagai obat pengganti dan sebagai pendamping obat modern dalam pengobatan suatu penyakit perlu diwaspadai terhadap terjadinya interaksi yang dapat merugikan, terutama terhadap obat-obatan dengan pemakaian lama dan indeks terapi sempit. Interaksi obat karena

pemakaian dua obat atau lebih, selain memperhatikan efek sinergis dan antagonis juga memperhatikan interaksi secara farmakokinetika dan perubahan toksisitasnya (Donatus, 2005).

Teofilin [(3,7-dihidro-1,3-dimetilpurin-2,6-(1H)-dion] atau 1,3-dimetil-xantin termasuk salah satu obat yang memiliki indeks terapi sempit yaitu 8-15 mg/ml darah.

Corresponding author : E-mail : santisari@farmasi.ui.ac.id.

Potensi toksisitas akutnya telah diketahui berhubungan dengan kadar teofilin utuh dalam darah yaitu >20 mg/ml (Dollery, 1991). Rasio ekstraksi hepatic teofilin termasuk rendah yakni 0,09 (Shargel dan Yu, 2005), oleh karena itu potensi toksisitas akut teofilin ditentukan oleh keefektifan sistem oksidasi sitokrom P-450 di dalam hati (Dollery, 1991). Teofilin telah digunakan dalam pengobatan asma selama lebih dari 50 tahun dan diklasifikasikan sebagai bronkodilator (Ohnishi, 2000; Rall, 1992).

Buah mengkudu digunakan untuk mengobati penyakit radang usus, tekanan darah tinggi, amandel, obat batuk, infeksi mulut, radang tenggorokan, sakit perut, sakit jantung, gangguan pencernaan, gangguan pernapasan termasuk asma dan gangguan ginjal. Selain itu, buah mengkudu dapat digunakan sebagai insektisida terutama pada *Drosophila sp.* (R'Kha dkk., 1991). Penggunaan sari buah mengkudu selama 3 bulan berturut-turut dilaporkan dapat membantu 70% dari 5.689 orang penderita asma dan kandungan yang diduga berperan adalah xeronin (Solomon, 1999). Buah mengkudu mengandung antrakuinon, terpenen, damnakanthal, xeronin, skopoletin, asam askorbat, asam kaproat dan asam kaprat (Waha, 2000). Sari buah mengkudu mengandung senyawa-senyawa yang mampu menghambat aktifitas enzim *tirosin kinase* dan *aktivator protein-1* (AP-1) sehingga kemungkinan berpeluang mengham-

bat keaktifan sitokrom P-450 mikrosom. (Liu dkk., 2001; Sang dkk., 2001; Sang dkk., 2003). Penggunaan sari buah mengkudu sebelum atau bersamaan dengan pemberian teofilin akan mampu mempengaruhi keefektifan sistem metabolisme teofilin, hal ini dapat dilihat dari peningkatan angka kematian tikus.

## TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui dampak interaksi toksikologi sari buah mengkudu dengan teofilin, khususnya terhadap wujud efek toksik teofilin.

## HIPOTESIS

Hipotesis untuk diuji kebenarannya adalah praperlakuan sari buah mengkudu akan meningkatkan angka kematian tikus.

## METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian eksperimental ini dikerjakan mengikuti rancangan acak lengkap pola searah (*Randomized completely design*). Variabel bebas pada penelitian ini adalah waktu praperlakuan sari buah mengkudu. Sebagai variabel tergantung adalah wujud efek toksik teofilin dan % angka kematian tikus.

### a. Bahan dan Alat Penelitian

#### 1. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini : teofilin mutu far-

masetis, sari MCI), natrium suspensi CMC

2. Subyek Uji  
Subyek adalah 110 ekor galur Sprague menjadi 5 kelompok dengan berat g dan berumur

3. Alat  
Alat-alat penelitian ini dilengkapi standar analitik, lemper Merck), sari Alat-alat gelas beker gelas, d

b. Cara Kerja  
1. Pemeriks mengkudu

1.1. Pemer dan berat Dilak organolept dan rasa. berat jenis meter.

1.2. Pemer tografi Lap Sari b kan samp dilarutkan ditotolkan lempeng dikembar

masetis, sari buah mengkudu (PT. MCI), natrium klorida, bahan pen-suspensi CMC-Na, aquabidestilata.

## 2. Subyek Uji

Subyek uji yang digunakan adalah 110 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok sama banyak dengan berat badan antara 150-200 g dan berumur 3-4 bulan.

## 3. Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini : *hot plate* yang dilengkapi stirer mekanik, timbangan analitik, lempeng silika gel GF<sub>254</sub> (E. Merck), sonde lambung, mortir. Alat-alat gelas seperti erlenmeyer, beker gelas, dan gelas ukur.

## b. Cara Kerja

### 1. Pemeriksaan sampel sari buah mengkudu

#### 1.1. Pemeriksaan organoleptis dan berat jenis

Dilakukan pemeriksaan organoleptis meliputi warna, bau dan rasa, serta pemeriksaan berat jenis menggunakan piknometer.

#### 1.2. Pemeriksaan secara Kromatografi Lapis Tipis

Sari buah mengkudu diuapkan sampai kental, kemudian dilarutkan dalam metanol dan ditotolkan sebanyak 20 ml pada lempeng silika gel, kemudian dikembangkan dengan fase

gerak metanol-etanol-air (25 : 35: 40). Spot kromatogram di deteksi pada sinar UV 365 nm, sebagai pembanding digunakan perasan buah mengkudu segar.

### 2. Uji dampak interaksi teofilin dengan sari buah mengkudu

#### 2.1. Penentuan dosis toksik teofilin

Sebanyak 50 ekor tikus putih jantan galur SD dengan bobot lebih kurang 150 gram dibagi menjadi 5 kelompok sama banyak. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yang diberi perlakuan 2 ml/200 gram bb larutan CMC-Na 0,5% peroral. Kelompok II-V berturut-turut diberi suspensi teofilin dalam CMC-Na 0,5% peroral dengan dosis 200, 225, 250, dan 300 mg/kg bb. Dosis toksik ditentukan dari dosis yang telah menunjukkan wujud efek toksik tetapi tidak menimbulkan kematian. Wujud efek toksik yang diamati berupa palpitasi, salivasi, mulut berbusa, tremor, berkeringat dan napas tersengal-sengal.

#### 2.2. Pengaruh waktu praperlakuan sari buah mengkudu terhadap ketoksikan teofilin

Sebanyak 60 ekor tikus putih jantan galur SD dengan bobot lebih kurang 150 g dibagi menjadi 6 kelompok sama banyak. Kelompok I adalah kontrol teofilin yang diberi suspensi teofilin

dalam CMC-Na 0,5 % dosis 225 mg/kg bb secara peroral. Kelompok II-VI adalah kelompok perlakuan yang diberi perlakuan sari buah mengkudu dosis 5,5 gram/kg bb secara peroral berturut-turut dengan waktu pemberian bersamaan, 2 jam, 6 jam, 12 jam dan 24 jam sebelum pemberian teofilin dosis toksik, kemudian masing-masing kelompok diamati wujud efek toksiknya.

c. Analisis data

Data parametrik dianalisis secara statistik dengan ANAVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% yang akan dilanjutkan dengan uji LSD bila ada perbedaan yang bermakna. Data nonparametrik dianalisis secara statistik dengan Kruskal Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann Whitney bila ada perbedaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel sari buah mengkudu yang digunakan berupa larutan warna hitam pekat, bau khas, rasa sedikit pahit dengan berat jenis 1,018 ± 0,012 g/ml. Pemeriksaan secara kromatografi lapis tipis terhadap sampel sari buah mengkudu dan perasan buah mengkudu segar diperoleh bercak/spot dengan harga Rf yang lebih kurang sama yaitu 0,84. Berdasarkan hasil tersebut maka dapat disimpulkan bahwa sampel sari buah mengkudu yang digunakan pada penelitian ini secara umum

memang mengandung buah mengkudu.

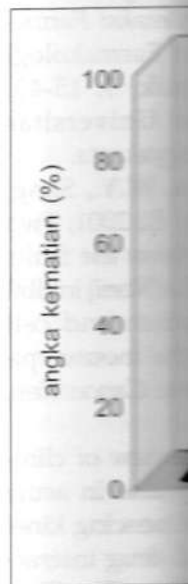
Uji dampak interaksi teofilin dengan sari buah mengkudu diawali dengan penentuan dosis toksik teofilin dengan peringkat dosis 200-300 mg/kg bb. Dosis toksik ditentukan dari dosis yang telah menunjukkan wujud efek toksik tetapi tidak menimbulkan kematian pada tikus. Pengaruh waktu praperlakuan sari buah mengkudu dosis 5,5 gram/kg bb terhadap ketoksikan teofilin dosis 225 mg/kg bb dilakukan dengan interval waktu 0, 2, 6, 12, dan 24 jam, kemudian dilakukan pengamatan terhadap wujud efek toksik yang timbul berupa palpitasi, salivasi, mulut berbusa, tremor, berkeringat dan napas tersengal-sengal serta adanya kematian tikus. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1.

Dengan mempertimbangkan pemberian variasi waktu sari buah mengkudu yang kemungkinan dapat meningkatkan atau menurunkan ketoksikan teofilin, maka dipilih dosis teofilin 225 mg/kg bb yang telah menunjukkan wujud efek toksik yang nyata tetapi tidak menimbulkan kematian.

Pengaruh waktu praperlakuan sari buah mengkudu terhadap ketoksikan teofilin dapat dilihat dari peningkatan angka kematian tikus. Diagram angka kematian tikus akibat praperlakuan sari mengkudu dapat dilihat pada gambar 1.

Jika kelompok praperlakuan sari buah mengkudu bersamaan dengan pemberian teofilin (M+T) dianggap

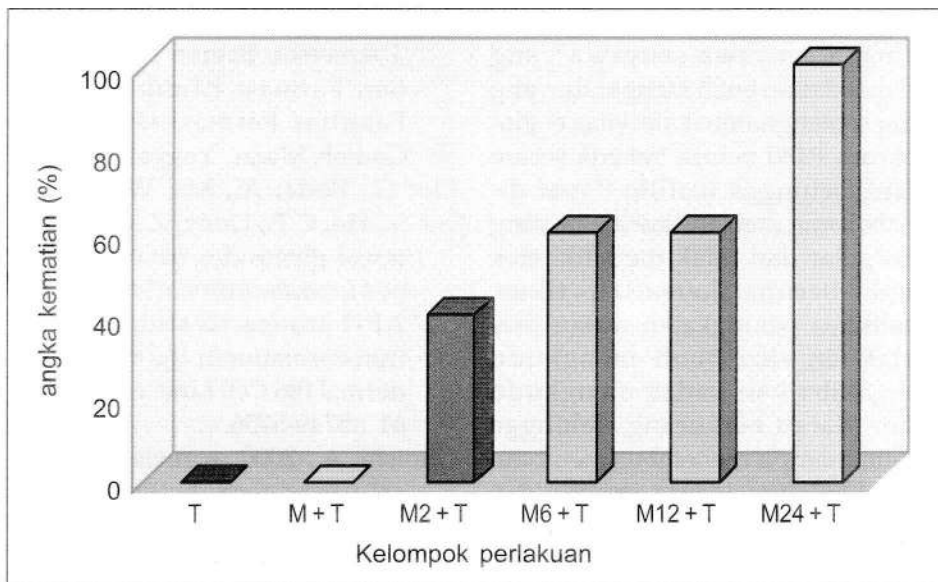
Kelompok
I
II
III
IV
V



Gambar 1. Diagram angka kematian tikus akibat praperlakuan sari buah mengkudu bersamaan dengan pemberian teofilin (M+T) dengan waktu praperlakuan 2 jam (M+T-2 jam).

**Tabel 1.** Wujud efek toksik teofilin pada tikus berkaitan dengan peringkat dosis pemberian

Kelompok	Dosis (mg/kg bb)	Wujud efek toksik	Jumlah kematian	% kematian
I	Kontrol	Tidak terlihat wujud efek toksik	0	0 %
II	Teo-200	Sikap lebih pasif	0	0 %
III	Teo-225	Palpitasi, salivasi, mulut berbusa, tremor, berkeringat, napas tersengal-sengal	0	0 %
IV	Teo-250	Palpitasi, salivasi, mulut berbusa, tremor, berkeringat, napas tersengal-sengal	2	20 ± 0,422
V	Teo-300	Palpitasi, salivasi, mulut berbusa, tremor, berkeringat, napas tersengal-sengal	4	40 ± 0,516



**Gambar 1.** Diagram angka kematian tikus akibat praperlakuan sari buah mengkudu 5,5 gram/kg bb dengan waktu praperlakuan bersamaan (M+T), 2 jam (M2+T), 6 jam (M6+T), 12 jam (M12+T) dan 24 jam (M24+T) sebelum pemberian teofilin dosis 225 mg/kg bb, kelompok T = kontrol teofilin.

sebagai kontrol waktu praperlakuan sari buah mengkudu ( $t = 0$  jam), maka dari kelompok praperlakuan sari buah mengkudu 2 jam (M2+T) sampai kelompok praperlakuan sari buah mengkudu 24 jam (M24+T), angka kematian tikus bertambah seiring dengan bertambahnya waktu praperlakuan sari buah mengkudu, hal ini jelas terlihat pada kelompok M24+T terjadi peningkatan angka kematian yang bermakna ( $P < 0,05$ ). Hasil tersebut sesuai dengan hipotesis penelitian yang menyatakan praperlakuan sari buah mengkudu akan meningkatkan angka kematian tikus.

Pada kelompok M+T angka kematian tikus 0%, hal ini disebabkan karena pada  $t = 0$  jam, kadar buah mengkudu dalam darah masih kecil, sehingga senyawa-senyawa yang terdapat dalam buah mengkudu yang mampu menghambat aktivitas enzim sitokrom P450 belum bekerja secara efektif, sehingga teofilin dapat dimetabolisme menjadi metabolit yang lebih polar dan tidak memiliki efek toksik berupa kematian tikus. Sebaliknya peningkatan waktu praperlakuan sari buah mengkudu mengakibatkan kadar mengkudu dalam darah berkurang, sehingga teofilin mampu menembus membran untuk berikatan dengan reseptor dan efek toksik teofilin menimbulkan kematian.

#### KESIMPULAN DAN SARAN

Peningkatan waktu praperlakuan sari buah mengkudu ternyata

berdampak meningkatkan angka kematian tikus, hal ini disebabkan kadar mengkudu dalam darah berkurang, sehingga teofilin mampu menembus membran untuk berikatan dengan reseptor dan menimbulkan kematian.

Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi interaksi teofilin dengan sari buah mengkudu pada peringkat dosis sari buah mengkudu yang berbeda dan uji *in vitro* untuk mengetahui mekanisme pada tingkat molekuler.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Dollery, S.C., 1991, *Therapeutics Drugs*, vol. 2, T32-T40, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Donatus, I.A., 2005, *Interaksi Farmakokinetika*, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, 3, 15-43, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Liu, G., Bode, A., Ma, W.Y., Sang, S., Ho, C.T., Dong, Z., 2001, Two novel glycosides from the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) inhibit AP-1 transactivation and cell transformation in the mouse epidermal JB6 Cell Line. *Cancer Res.*, 61 : 5749-5756.
- Ohnishi, A., 2000, A review of clinical use of theophylline in acute asthma: factors influencing kinetic disposition and drug interaction, *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 22 (4) : 253-258.
- Rall, T.W., 1992, Drugs used in the treatment of asthma, In Good-

man and C  
cological  
ed, 618-63  
Co Intern  
pore.  
R'Kha, S., P  
1991, Hoss  
the Dross  
species ca  
cal, beha  
analysis.  
USA, 88  
Sang, S., Chen  
R.E., Bode  
2001, Fla  
novel iridi  
leaves of  
Agric. Fd  
Sang, S., Guan  
Nanqun, 2

- man and Gilman's, *The pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed., 618-630, Mc Graw-Hill Book Co International edition, Singapore.
- R'Kha, S., Pierre, C., and Jean R.D., 1991, Host-Plant specialization in the *Drosophila melanogaster* species complex : A physiological, behavioral, and genetical analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88** : 1835-1839.
- Sang, S., Cheng, X., Zhu, N., Stark, R.E., Badmaev, V., and Ghai, G., 2001, Flavonolglycosides and novel iridoid glycosides from the leaves of *Morinda citrifolia*, *J. Agric. Fd. Chem.*, **49** : 4478-4481.
- Sang, S., Guangming, L., Kan, He., Nanqun, Z., Zigang, D., Qunyi, Z., Robert T.R., and Chi-Tang Ho., 2003, New unusual iridoids from the leaves of noni (*Morinda citrifolia* L.) show inhibitory effect on ultraviolet B-induced transcriptional activator protein-1 (AP-1) activity, *Bioorganic and Med. Chem.*, **11**(12) 2499-2502.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4<sup>th</sup> ed., 54-56, 131-148, Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- Solomon, N., 1999, *The tropical fruit with 101 medicinal uses, NONI juice*, 2<sup>nd</sup> ed. Woodland Publishing, New York.
- Waha, M.G., 2000, *Sehat dengan Mengkudu (Morinda citrifolia L.)*, 17-18, 29, MSF Group, Jakarta.