



## POTENSI EKSTRAK BUAH LADA HITAM (*Piper nigrum* L.) dan PIPERIN DALAM MENINGKATKAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI OBAT-OBAT ANTITUBERKULOSIS

Zulfahmi Hamka

Akademi Farmasi Yamasi, Makassar  
Email: [fahmihamka13@gmail.com](mailto:fahmihamka13@gmail.com)

### Artikel info

#### Artikel history:

Received: 31-01

Revised: 02-02

Accepted: 04-02

**Abstract.** Tuberculosis (TB) is the world health problem caused by *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Resistance is the most problem occurred in the treatment of TB, led by poor iof the patients's adherence. This study was aimed to determine the effect of black pepper extract and piperine to increasing the antibacterial activity of Antituberculosis agent against isoniazid-resistant M.tb. Black pepper extraction process was conducted by soxhlet extraction method using 70% etanol as solvent while, antituberculosis assay was carried out by Bactec MGIT 960 method in which INH- resistant M.tb was utilized as tested microbs. The results indicated that ethanol extract of black pepper at the max concentration 120 ppm does not have ability both to inhibit microbial to increase the potency of INH as antituberculosis agent on the other hand piperine (7 ppm) showed potency as antituberculosis agent by inhibition of INH-resistant M.tb growth.

**Abstrak.** Tuberkulosis (TB) adalah masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Karena tingkat kepatuhan pasien yang kurang baik muncul masalah dalam pengobatan TB yaitu resistasi terhadap beberapa jenis obat TB. Saat ini isolate klinis M.tb sudah banyak yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis (OAT). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh pemberian ekstrak buah lada hitam (EELH) dalam meningkatkan aktivitas antibakteri dari OAT terhadap bakteri M.tb resisten isoniazid (INH) . Proses ekstraksi buah lada hitam menggunakan metode sokhlet dengan pelarut etanol 70% dan pengujian antituberkulosis Metode Bactec MGIT 960 dan bakteri yang digunakan adalah M.tb resisten INH. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol lada hitam pada konsentrasi maksimum 120 ppm tidak memiliki kemampuan ataupun menambah aktivitas INH dalam menghambat pertumbuhan bakteri M.tb resisten INH namum piperin

---

dalam konsentrasi 15 ppm dapat menghambat pertumbuhan *M.tb* resisten INH.

---

**Keywords:**  
Piperin; Lada Hitam; *M.tb*; resisten; INH

**Corresponden author:**  
Email: [fahmihanka13@gmail.com](mailto:fahmihanka13@gmail.com)

---

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) sebagai salah satu penyakit yang menjadi ancaman global, diperkirakan hampir sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi dan telah menjadi penyebab kematian utama di dunia. Sebanyak 95% kasus tuberkulosis dan 98% kematian akibat tuberkulosis di dunia, terjadi pada Negara-negara berkembang. Salah satu Negara yang menjadi sumber penderita tuberkulosis terbanyak adalah Indonesia dengan rata-rata 395 penderita dalam 100.000 penduduk.

Tuberkulosis merupakan penyebab kematian nomor satu diantara penyakit menular dan merupakan peringkat ke tiga dari 10 penyakit pembunuh tertinggi di Indonesia yang menyebabkan 100.000 kematian tiap tahunnya, penderita HIV menyumbang 11% penderita TB baru dan diperkirakan telah terjadi resistensi terhadap obat-obat antituberkulosis yang telah digunakan dalam pengobatan tuberkulosis yaitu INH, Rifampicin, Etambutol, Pirazinamid, dan lain-lain. Untuk memformulasi obat dengan spesifikasi dan jenis yang baru perlu waktu yang cukup lama dan menghabiskan biaya yang sangat banyak. Salah satu solusi dari dampak resistensi obat-obat antituberkulosis ini yaitu dengan pemanfaatan bahan alam yang telah terstandarisasi dan teruji keamanannya melalui pembuktian secara turun-temurun dan hasil penelitian. Saat ini telah banyak berkembang metode dalam penanganan obat-obat yang mengalami resistensi, salah satunya dengan menggunakan bahan alam yang memiliki aktivitas yang sinergis atau memodulasi dari obat-obat antituberkulosis yang kemudian diujikan pada *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)* MDR atau *M.tb* XDR sehingga menjadikan OAT (Obat Anti Tuberkulosis) yang sensitif.

Aktivitas antibakteri piperin terhadap *M.tb* galur H37Rv lemah tetapi memberikan aktivitas yang signifikan *M.tb* MDR, pada konsentrasi 100µg/ml ekstrak acetone, telah dilakukan oleh sivaraj (2015). Didukung oleh penelitian Bhattar *et all* (2016) mendapatkan bahwa Piper nigrum memiliki aktivitas terhadap *M.tb* pada kondisi aerobik, mikroaerofilik dan anaerobik yang menunjukkan adanya berbagai komponen yang bekerja pada tingkat yang berbeda pada *M.tb*. Untuk penelitian selanjutnya ekstrak buah lada hitam yang mengandung piperin sangat baik untuk direkomendasikan sebagai terapi tambahan atau suportif dalam pengobatan Tuberkulosis (Hegeto et al., 2018) .

Piperin berbentuk Kristal berwarna putih kekuningan dan merupakan alkaloid dari golongan piperidin yang memiliki sifat hampir tidak larut dalam air (40 mg/L pada suhu 18°C), namun mudah larut dalam alcohol (1 g/15 mL) dan eter (1g/1,7mL) (Vasavirama dan Upender, 2014). Piperin memiliki khasiat sebagai antiinflamasi, antimalarial, menurunkan berat badan, menurunkan demam, menetralkan racun bisa ular, antiepilepsi, membantu meningkatkan penyerapan vitamin. Piperin memiliki aktivitas sebagai analgesik dan antipiretik pada tikus dan menunjukkan hasil yang sebanding dengan indometasin sebagai obat standard (Sabina et al., 2013).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, Kandungan air yang lebih banyak memungkinkan kapang khamir untuk melakukan aktivitas yang menghasilkan reaksi enzimatik dan mempengaruhi reaksi hidrolisis. Semakin rendah enzim yang dihasilkan, maka kadar piperin semakin tinggi. Lada bersifat higroskopis sehingga menarik air dari udara dan memperbesar kemungkinan untuk piperin terhidrolisis. Semakin tinggi kadar air dalam lada, maka kadar piperin akan semakin kecil karena piperin mudah terhidrolisis

Penelitian (Hegeto et al., 2018) piperin yang dikombinasi dengan rifampicin dan streptomycin memberikan efek yang sinergis dalam terapi *M.tb* H37RV. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka perlu dilakukan pengujian terhadap aktivitas ekstrak etanol lada hitam (EELH) terhadap bakteri *M.tb* resisten INH dengan menggunakan metode media cair BACTEC MGIT 960.

#### **METODE (lihatki lagi contoh yang saya kasihki, sesuaikan dengan template)**

##### *Ekstraksi*

Masukkan Serbuk buah lada hitam (*Piper nigrum* L.) sebanyak 500 g di ke dalam wadah Sokhletasi kemudian dibasahi dengan etanol 70% sebanyak 50 mL lalu dicukupkan sampai 500 mL dan dilakukan ekstraksi sampai terjadi 20-25 siklus. Filtrat disaring dan ampas direndam lagi dengan pelarut yang sama. Hal ini dilakukan sebanyak 3 kali. Filtrat dikumpulkan dan diuapkan pada rotavapor hingga diperoleh ekstrak etanol kental.

##### *Penentuan Kadar Piperin*

Konsentrasi sampel dan baku piperin ditotokan diatas lempeng KLT sebanyak tiga kali dengan volume 1 mikroliter. Kemudian dielusi didalam chamber hingga batas atas lempeng KLT, Plat KLT yang telah dielusi kemudian dikeringkan dan dibaca serapan menggunakan densitometer dengan panjang gelombang maksimal.

##### *Pembuatan Suspensi bakteri*

*M. tuberculosis* Strain H37Rv dan MDR diperoleh koleksi Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Semua kultur akan ditumbuhkan pada media cair *Middlebrook 7H9*

(Difco Laboratories, Detroit, KHMh) dengan kompleks asam oleat-bovine serum albumin dextrose catalase (OADC) (Difco) pada suhu 37 °C, dan diagitasi kuat sekali sehari selama 2 minggu. Untuk inoculum dibuat suspensi *M. tuberculosis* dalam larutan PBS (*Phosphate Buffer Solution*) pada turbiditas standar No. 0.5 McFarland. Suspensi 0.5 McFarland dibuat dengan perbandingan PBS: Inokulum = 4:1 (1 mL Inokulum: 4 mL PBS)

#### *Uji aktivitas antituberculosis*

500 µl larutan botol H2 dipindahkan ke dalam tabung MGIT berlabel obat yang telah dipersiapkan dan 500 µl suspensi bakteri dari botol L dipindahkan ke dalam tabung MGIT berlabel kontrol yang telah dipersiapkan. Tabung MGIT kontrol dan tabung yang berisi obat ditempatkan dalam rak khusus dan dimasukkan ke dalam mesin MGIT. Hasil pemeriksaan didapatkan dari mesin setelah inkubasi 5-19 hari. Mesin MGIT akan mengeluarkan sinyal merah (positif) bila Growth Unit (GU) dalam tabung 400. Hasil uji kepekaan dengan media BACTEC MGIT 960 dibandingkan dengan uji kepekaan menggunakan media Lowenstein Jensen (gold standard).

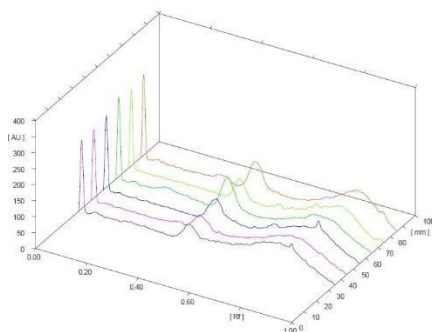
#### *Proses Pengujian Docking*

Validasi software Molegro Virtual Docker dilakukan dengan memasukkan kode PDB reseptor dan dilakukan docking dengan memasukkan kode ligannya. Setelah selesai running dilihat nilai RMSD. Langkah tersebut dilakukan hingga diperoleh nilai RMSD kurang dari 2.0. Setelah selesai validasi MVD maka dilanjutkan docking kelompok-kelompok senyawa lain yang meliputi kelompok senyawa uji terhadap reseptornya. Pada proses docking senyawa-senyawa tersebut, dicatat nilai rerank score yang paling kecil.

## **HASIL DAN PEMBAHSAN**

### **Hasil**

Berikut ini hasil pengukuran kadar piperin dari ekstrak etanol buah lada hitam (*Piper nigrum* L.) dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Pengukuran kadar Piperin Ekstrak Lada Hitam

**Tabel 1. Hasil pengukuran kadar piperin dari ekstrak etanol lada hitam**

Sampel	Rf	Height	Area	Rata-rata	Kadar piperin EELH
Ekstrak	0,43	53.57	1184.69		
Etanol	0,42	58.22	1475.17		
Lada Hitam	0,44	66.20	1619.70	1547.43	
100 ppm					0,61%
Piperin	0,43	108.06	2628.13		
100 ppm	0,43	71.37	1461.87	2539.75	
ppm	0,44	93.75	2451.38		

Hasil pengukuran kadar piperin ekstrak etanol lada hitam dapat dilihat pada tabel 1, pada ekstrak etanol lada hitam diperoleh kadar sebesar 0,61%. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar piperin didalam ekstrak etanol lada hitam sangat kecil, kemungkinan disebabkan oleh beberapa factor yang mempengaruhi Kadar piperin antarlain metode ekstraksi yang digunakan serta jenis pelarut yang digunakan pada saat proses ekstraksi (Hamka, 2022). Ekstraksi piperin menggunakan pelarut etanol 70%, dengan adanya Kandungan air yang lebih banyak mungkin kapang khamir untuk melakukan aktivitas yang menghasilkan reaksi enzimatik lebih tinggi sehingga mempengaruhi reaksi hidrolisis yang mempengaruhi kadar piperin dalam ekstrak etanol lada hitam. Semakin rendah enzim yang dihasilkan, maka kadar piperin semakin tinggi.

Hasil Pengujian antibakteri INH dengan Bakteri *M.tb* Pengujian OAT lini pertama yaitu INH dengan konsentrasi 0,1 ppm terhadap bakteri uji yang digunakan *M.tb*. Hasil pengujian antibakteri INH dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Hasil pengujian sesitivitas INH terhadap *M.tb***

Sampel	Jumlah Koloni bakteri	Interpretasi
INH	400	Resisten
0,1 ppm	400	Resisten
	400	Resisten

Ket: Resisten = > 100 , Sensitif = ≤ 100

Hasil pengujian INH dengan Bakteri *M.tb* menunjukkan INH resisten dilihat dari pertumbuhan *M.tb* dengan jumlah 400 koloni bakteri. Isoniazid (INH) adalah obat antituberkulosis lini pertama yang paling penting dan bila terjadi resistensi maka akan terjadi kegagalan dalam terapi dan penyakit menjadi bertambah parah (Hillemann et al., 2007). Resistensi terhadap OAT khususnya INH terutama terjadi karena mutasi pada gen *M.tb* (Marahatta, 2010). Mutasi gen KatG menyebabkan hilangnya aktivitas enzim katalase peroksidase mutasi tersebut yang mempengaruhi efek terapi dari INH sehingga INH mengalami penurunan efek yang menyebabkan INH tidak dapat berikatan dengan protein reseptornya (Siregar, 2015). Mutan *M.tb* yang resisten isoniazid terjadi secara spontan dengan kecepatan 1 dalam  $10^5$ - $10^6$  organisme. Mekanisme resistensi isoniazid diperkirakan oleh adanya asam amino yang mengubah gen katalase peroksidase (katG) atau promotor pada lokus 2 gen yang dikenal sebagai inhA. Mutasi missense atau delesi katG berkaitan dengan berkurangnya aktivitas katalase dan peroksidase (RJ & DE., 2004). Berkurangnya aktivitas dari enzim katalase peroksidase menyebabkan INH tidak mengalami aktivasi sehingga INH tidak dapat memberikan efek terapi.

#### *Hasil Pengujian antibakteri Ekstrak Buah Lada Hitam dan Kombinasi dengan INH*

Telah dilakukan pengujian antibakteri ekstrak lada hitam dengan beberapa konsentrasi diantaranya 120 ppm, 60 ppm, 30 ppm dan 15 ppm dengan metode BACTEC MGIT 960. Pada pengujian antibakteri ekstrak menggunakan medium cair MGIT dengan Bakteri *M.tb* resisten INH.

**Tabel 3. Hasil pengujian antibakteri ekstrak etanol lada hitam terhadap *M.tb* Resisten INH**

<b>Sampel</b>	<b>Jumlah Koloni bakteri</b>	<b>Interpretasi</b>
EELH 120 ppm	$\geq 400$	Positif
EELH 60 ppm	$\geq 400$	Positif
EELH 30 ppm	$\geq 400$	Positif
EELH 15 ppm	$\geq 400$	Positif

Ket : Rata-rata Hasil replikasi, Positif =  $> 100$  , Negatif =  $\leq 100$

Positif : Terdapat Pertumbuhan *M.tb*

Negatif: Tidak terdapat pertumbuhan *M.tb*

**Tabel 4. Hasil Pengujian antibakteri Ekstrak etanol Lada Hitam yang dikombinasi INH terhadap *M.tb* Resisten INH**

<b>Sampel</b>	<b>Jumlah Koloni bakteri</b>	<b>Interpretasi</b>
EELH 120 ppm + INH 0,1 ppm	≥ 400	Positif
EELH 60 ppm + INH 0,1 ppm	≥ 400	Positif
EELH 30 ppm + INH 0,1 ppm	≥ 400	Positif
EELH 15 ppm + INH 0,1 ppm	≥ 400	Positif

Ket : Rata-rata Hasil replikasi, Positif = > 100 , Negatif = ≤ 100

Positif : Terdapat Pertumbuhan *M.tb*

Negatif: Tidak terdapat pertumbuhan *M.tb*

Hasil pengujian ekstrak etanol lada hitam dari konsentrasi 120 ppm, 60 ppm, 30 ppm dan 15 ppm menunjukkan pertumbuhan bakteri lebih dari 400 koloni begitupun dengan hasil kombinasi dengan INH. Pada penelitian ini menunjukkan ekstrak etanol lada hitam pada konsentrasi tersebut tidak mampu menghambat pertumbuhan bakteri *M.tb* resisten INH. Adapun beberapa faktor yang diduga mempengaruhi tidak adanya aktivitas antibakteri *M.tb* resisten INH. Kadar piperin yang rendah dalam ekstrak buah lada hitam sangat berpengaruh terhadap aktivitas antibakteri dari ekstrak buah lada hitam, sehingga hasil pengujian aktivitas antibakteri pada *M.tb* resisten INH tidak dapat menghambat pertumbuhannya, adapun factor lain yang berpengaruh yaitu Kandungan lain dari ekstrak lada hitam diprediksi mampu meningkatkan pertumbuhan mycobacteria seperti asam lemak, karena asam lemak juga berfungsi sebagai suplemen pertumbuhan Mycobacteria. Lemak pada bakteri sangat dibutuhkan dalam menyusun dinding sel, umumnya pada bakteri gram positif dan secara khusus pada golongan mycobacteria yang memiliki kandungan lipid yang sangat tinggi dalam selnya (Zheng et al., 2005).

*Hasil Pengujian antibakteri Piperin dan Piperin yang dikombinasi INH terhadap *M.tb* Resisten INH*

Pengujian antibakteri piperin dengan beberapa variasi konsentrasi 60 ppm, 30 ppm, 15 ppm dan 7 ppm dengan metode BACTEC MGIT 960. Pada pengujian piperin menggunakan medium cair MGIT dengan Bakteri *M.tb* resisten INH. Hasil pengujian antibakteri piperin dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Hasil Pengujian antibakteri Piperin terhadap *M.tb* Resisten INH**

<b>Sampel</b>	<b>Jumlah Koloni bakteri</b>	<b>Interpretasi</b>
Piperin 60 ppm	0	Negatif
Piperin 30 ppm	0	Negatif
Piperin 15 ppm	0	Negatif
Piperin 7 ppm	27	Positif

Ket : Rata-rata Hasil replikasi, Positif =  $> 100$  , Negatif =  $\leq 100$

Positif : Terdapat Pertumbuhan *M.tb*

Negatif: Tidak terdapat pertumbuhan *M.tb*

Hasil pengujian piperin terhadap *M.tb* resisten INH menunjukkan aktivitas antituberkulosis pada senyawa piperin dengan konsentrasi 60 ppm, 30 ppm, dan 15 ppm dengan tidak terdapat pertumbuhan koloni *M.tb* Resisten INH. Sedangkan pada konsentrasi 7 ppm terdapat pertumbuhan koloni *M.tb* Resisten INH dengan rata-rata 27 koloni. Dari hasil ini, piperin dengan konsentrasi minimal 15 ppm memiliki kemampuan untuk digunakan sebagai antituberkulosis. Dengan hasil yang didapatkan, bahwa piperin memiliki efek antituberkulosis. Piperin diprediksi berperan dalam menghambat ekspresi berlebihan dari efluen protein pultatif (efflux pump inhibitor) pada mycobacterium (Sharma et al., 2010). Sehingga sangat penting dalam terapi kombinasi dengan INH pada *M.tb* Resisten INH karena mutasi gen yang terjadi pada *M.tb* Resisten INH juga menyebabkan mutasi pada pompa efflux (Liu et al., 2019).

Pada penelitian lain yang menggunakan piperin yang dilakukan oleh (Sharma et al., 2014) piperin yang diberikan pada tikus yang diinfeksi dengan bakteri *M.tb* memberikan efek pada sistem imun tikus dengan menginduksi proliferasi dari sel T dan B, meningkatkan sitokin Th-1 (IFN- $\gamma$  dan IL-2), dan meningkatkan aktivasi makrofag.



**Tabel 6. Hasil Pengujian antibakteri Piperin yang dikombinasi INH terhadap *M.tb* Resisten INH**

Sampel	Jumlah Koloni bakteri	Interpretasi
Piperin 60 ppm + INH 0,1 ppm	0	Negatif
Piperin 30 ppm + INH 0,1 ppm	0	Negatif
Piperin 15 ppm + INH 0,1 ppm	134	Positif
Piperin 7 ppm + INH 0,1 ppm	129	Positif

Ket : Rata-rata Hasil replikasi, Positif = > 100 , Negatif = ≤ 100

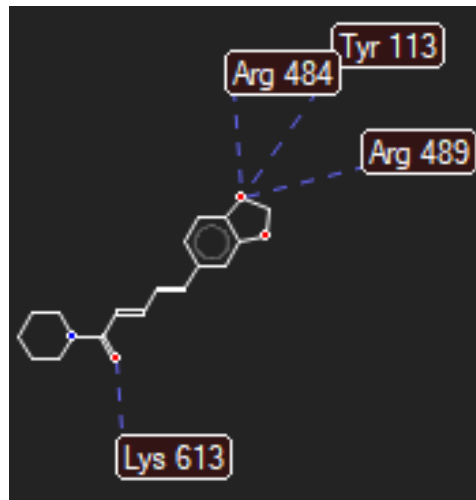
Positif : Terdapat Pertumbuhan *M.tb*

Negatif: Tidak terdapat pertumbuhan *M.tb*

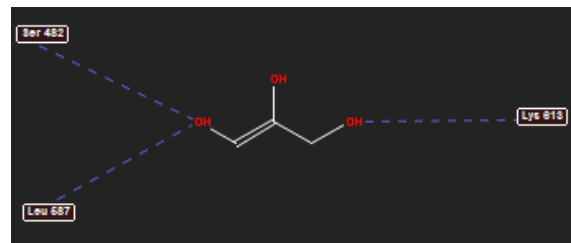
Hasil pengujian Piperin yang dikombinasi INH dengan beberapa konsentrasi yaitu 60 ppm, 30 ppm, 15 ppm dan 7 ppm menunjukkan hasil seperti pada Tabel. 4. Piperin memberikan efek antibakteri pada konsentrasi 60 ppm dan 30 ppm dengan menghambat pertumbuhan bakteri *M.tb* resisten INH, tetapi belum dapat dilihat efek sinergisme dari piperin dengan INH. Mutasi gen pada *M.tb* resisten INH juga menyebabkan mutasi pada pompa efluks sehingga piperin dapat berperan dalam menghambat terjadinya ekspresi yang berlebihan dimungkinkan INH dapat memberikan efek terapi dengan penghambatan *efflux pump* (Sharma et al., 2010).

Pada konsentrasi 15 ppm dan 7 ppm memberikan efek sebaliknya yaitu terjadi pertumbuhan koloni *M.tb* resisten INH pada konsentrasi 15 ppm dengan rata-rata 134 koloni bakteri. Dan pada konsentrasi 7 ppm dengan rata-rata 129 koloni bakteri. Dari hasil ini piperin pada konsentrasi 15 ppm dan 7 ppm tidak memberikan efek antibakteri yg dikombinasikan dengan INH. Hasil kombinasi ini kemungkinan dipengaruhi karena adanya interaksi yang terjadi antara INH dan piperin, namun belum ada penjelasan khusus interaksi yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan koloni *M.tb* resisten INH. Hal ini dimungkinkan karena kandungan piperin yang lebih sedikit pada konsentrasi yang dikombinasikan dengan INH, memungkinkan terjadinya penurunan efek dari piperin sehingga pada konsentrasi minimal piperin yang didapatkan sebelumnya mengakibatkan pertumbuhan koloni *M.tb* resisten INH.

Visualisasi hasil docking dilakukan untuk mengetahui interaksi dengan residu asam amino dari reseptor KatG. Adapun interaksi dapat dilihat pada gambar 5 dan 6.



Gambar 5. Interaksi antara piperin dan reseptor KatG (1SJ2)



Gambar 6. Native ligan dan reseptor KatG

**Tabel 7. Nilai Rerank Score Nativ Ligan dan Piperin**

Ligan	Rerank Score
Nativ Ligan	-46.6078
Piperin	-95.3158

Piperin diprediksi memiliki aktivitas antituberkulosis pada *M.tb* Resisten INH pada protein enzim Kristal *M.tb* catalase peroksidase (1SJ2). Kristal *M.tb* catalase peroksidase merupakan enzim yang mengaktivasi inti dari obat antituberkulosis yaitu INH. Pada bakteri yang digunakan yaitu *M.tb* resiten INH terjadi mutasi yang mempengaruhi penurunan aktivitas catalase peroksidase (Bertrand et al., 2004). Penurunan aktivitas enzim catalase peroksidase dapat dipengaruhi oleh residu protein yang radikal. Mutasi pada Kristal *M.tb* catalase peroksidase berhubungan dengan terjadinya resistensi INH sehingga mempengaruhi efektivitas terapi INH, mutasi ini muncul pada reseptor KatG yang mengkodekan Kristal *M.tb* catalase peroksidase (Bertrand et al., 2004). Hasil pengujian aktivitas anti tuberkulosis menunjukkan bahwa senyawa piperin yang dikombinasi dengan INH diprediksi dapat

mengaktifkan kembali enzim calase peroksidase dilihat dengan adanya persamaan ikatan hydrogen dengan native ligan pada titik Lysin 613 dan piperin juga memiliki efek IEP (Inhibitor Eflux Pump) sehingga meningkatkan efek terapi terhadap INH dengan meningkatkan jumlah pengikatannya pada reseptor dan mengaktifkan kembali inti obat INH. Pada piperin yang diberikan secara tunggal pada *M.tb* yang resisten INH diprediksi senyawa piperin memberikan aktivitas antibakteri dengan efek yang lebih baik dari native ligannya dilihat dari kemampuan afinitas piperin yang lebih baik dari native ligan dilihat dari hasil rerank scorenya pada tabel 7. Nilai rerank score piperin menunjukkan afinitas piperin untuk berikatan dengan protein lebih baik dari nativ ligan. Semakin tinggi nilai *Rerank Score* (makin rendah energi interaksi ligan-protein) (CLC Bio Company, 2012). sehingga semakin tinggi aktivitas biologisnya atau kemampuan piperin untuk berikatan dengan protein semakin mudah.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa :Pemberian ekstrak buah lada hitam pada kombinasi OAT tidak dapat meningkatkan efek terhadap bakteri *M.tb* resisten INH, namun senyawa Piperin mampu menghambat pertumbuhan *M.tb* resisten INH dalam konsentrasi 15 ppm. Senyawa Piperin memiliki potensi sebagai obat antituberculosis, dilihat dari aktivitasnya terhadap bakteri *M.tb* resisten INH.

## **DAFTAR RUJUKAN**

- Bertrand, T., Eady, N. A. J., Jones, J. N., Nagy, J. M., Jamart-Gregoire, B., Raven, E. L., & Brown, K. A. (2004). Crystal structure of Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 279(37), 38991–38999.
- CLC Bio Company. (2012). Molegro Virtual Docker User Manual. In *CLC bio* (Vol. 0). A CLC bio company.
- Hamka, Z. (2022). AKTIVITAS ANTITUBERKULOSIS PIPER NIGRUM SECARA IN-VITRO TERHADAP Mycobacterium tuberculosis MULTI DRUG RESISTEN. *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, 6(2), 120–124.
- Hegeto, L. A., Caleffi-Ferracioli, K. R., Nakamura-Vasconcelos, S. S., de Almeida, A. L., Baldin, V. P., Nakamura, C. V., Siqueira, V. L. D., Scodro, R. B. L., & Cardoso, R. F. (2018). In vitro combinatory activity of piperine and anti-tuberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*, 111, 35–40.
- Hillemann, D., Rüsçh-Gerdes, S., & Richter, E. (2007). Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(8), 2635–2640.
- Liu, J., Shi, W., Zhang, S., Hao, X., Maslov, D. A., Shur, K. v, Bekker, O. B., Danilenko, V. N., & Zhang, Y. (2019). Mutations in efflux pump Rv1258c (Tap) cause resistance to pyrazinamide, isoniazid, and streptomycin in M. tuberculosis. *Frontiers in Microbiology*, 10, 216.

- Marahatta, S. B. (2010). Multi-drug resistant tuberculosis burden and risk factors: an update. *Kathmandu University Medical Journal*, 8(1), 116–125.
- RJ, W., & DE., G. (2004). *Antimicrobial Agents in Kasper DL, Braunwald E (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed). McGraw-Hill Companies.
- Sabina, E. P., Nasreen, A., VEDI, M., & Rasool, M. (2013). Analgesic , Antipyretic and Ulcerogenic Effects of Piperine : An Active Ingredient of Pepper. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(10), 203–206.
- Sharma, S., Kalia, N. P., Suden, P., Chauhan, P. S., Kumar, M., Ram, A. B., Khajuria, A., Bani, S., & Khan, I. A. (2014). Protective efficacy of piperine against Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 94(4), 389–396. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.04.007>
- Sharma, S., Kumar, M., Sharma, S., Nargotra, A., Koul, S., & Khan, I. A. (2010). Piperine as an inhibitor of Rv1258c, a putative multidrug efflux pump of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(June), 1694–1701. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq186>
- Siregar, M. I. T. (2015). Mekanisme Resistensi Isoniazid & Mutasi Gen KatG Ser315Thr ( G944C ) Mycobacterium tuberculosis Sebagai Penyebab Tersering Resistensi Isoniazid. *JMJ*, 3(3), 119–131.
- Zheng, C. J., Yoo, J.-S., Lee, T.-G., Cho, H.-Y., Kim, Y.-H., & Kim, W.-G. (2005). Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Letters*, 579(23), 5157–5162. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.028>