

Efek Kombinasi Natrium Diklofenak Dengan Minuman Tradisional Terfermentasi Yang Diberikan Pada Mencit Jantan

Dahlia Andayani

Jurusan Ilmu Farmasi, Universitas Nahdlatul Wathan, Mataram, Indonesia

Abstrak: Minuman tradisional fermentasi seperti air nira, air tape ketan mengandung alkohol yang akan berpengaruh terhadap efek obat yang diberikan bersama. Kombinasi tersebut bisa menyebabkan interaksi pada tahap farmakokinetik maupun farmakodinamik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian natrium diklofenak bersama dengan minuman fermentasi dari air nira dan tape ketan pada mencit yang diinduksi asam asetat. Rancangan penelitian menggunakan *post test only control group design* dengan enam kelompok perlakuan masing masing terdiri dari empat ekor tikus. Kelompok I kontrol negatif diberikan cmc 1%, kelompok II kontrol positif diberikan natrium diklofenak dosis 25 mg, kelompok III praperlakuan air nira dan natrium diklofenak, kelompok IV kombinasi air nira dan natrium diklofenak. Kelompok V diberikan pra perlakuan air tape ketan dan natrium diklofenak, kelompok VI diberikan kombinasi tape ketan dan natrium diklofenak. Semua kelompok perlakuan diinduksi nyeri dengan asam asetat 1 %. Data berupa jumlah geliat dihitung pada menit ke 20,40,60,80,100 dan 120 setelah diinduksi asam asetat. Hasil penelitian menunjukkan total AUC kelompok 1 yaitu 6720, kelompok II yaitu 5400, kelompok III yaitu 4520, kelompok IV yaitu 3630. Daya analgetik antrium diklofenak tunggal 19,64% meningkat menjadi 32,74 % pada kelompok V dan 45,98 % pada kelompok VI. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa alkohol yang terdapat pada fermentasi air nira dan tape ketan memberikan pengaruh terhadap daya analgetik natrium diklofenak.

Kata kunci: Kombinasi obat, Natrium Diklofenak, minuman fermentasi, daya analgetik, air nira, tape ketan

1. Pendahuluan

Pada prakteknya pemberian obat secara peroral sering kita jumpai menggunakan bahan lain sebagai pengganti air putih misalnya penggunaan jus, teh, soda dan minuman herbal. Beberapa hasil penelitian melaporkan teh rosella yang diberikan bersama obat menyebabkan pengurangan aktivitas acetaminophen dan Na diklofenak dan juga pengurangan bioavailabilitas klorokuin (Showande, et al 2013).

Mengonsumsi makanan atau minuman yang dapat menghambat atau meningkatkan enzim pemetabolisme obat berpotensi menyebabkan terjadinya interaksi pada tahap metabolisme salah satunya adalah kandungan alkohol dalam minuman tradisional. Minuman herbal seperti teh rosella, jus tape dan air aren (tuak manis) yang sering dikonsumsi masyarakat di waktu luang atau bersantai bisa mempengaruhi aktivitas farmakologi beberapa obat. Air nira dan tape ketan memiliki kadar alkohol jika difermentasi, Hasil penelitian Yulianti, 2014 menunjukkan bahwa jenis bahan fermentasi dan lama fermentasi pada beras putih, ketan hitam dan singkong memberikan pengaruh yang berbeda sangat nyata terhadap kadar alkohol. Kadar alkohol (setelah fermentasi hari ke-6) pada tape beras paling tinggi (11,00%), dibanding tape ketan hitam (8,94%) dan singkong (6,92%). Sedangkan hasil penelitian kadar alkohol pada nira aren yang dilakukan suryanto dkk (2013) menunjukkan bahwa nira aren mengandung kadar alkohol diatas 1 % dan dengan metode destilasi yang dimodifikasi bisa meningkatkan kadar alkohol sampai 19%.

Kombinasi obat dapat menyebabkan interaksi ketika profil farmakokinetik salah satu obat berubah akibat pemberian secara bersamaan. Interaksi bisa terjadi selama proses metabolisme fase 1 yang dimediasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP). Banyak bentuk isoform CYP seperti CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, dan CYP3A4 telah terlibat dalam interaksi farmakokinetik di manusia dan berpengaruh terhadap 70% obat yang diresepkan (Karyekar *et al.*, 2002). Berbagai bentuk isoform CYP bisa diinduksi atau diinhibisi oleh produk herbal, obat maupun makanan yang dapat menyebabkan peningkatan efek samping, toksisitas atau kegagalan terapi. Beberapa tumbuhan telah terbukti menghambat atau menginduksi beberapa bentuk isoform CYP misalnya ekstrak Echinaceae mengubah aksi CYP 3A4 dan ekstrak ginkgo biloba menginduksi CYP2C19 Showande, et al 2013). Obat NSAID natrium diclofenak juga mengalami metabolisme fase 1 melibatkan enzim sitokrom P450. Kajian interaksi obat dan makanan tradisional yang biasa dikonsumsi masyarakat perlu dibuktikan secara ilmiah karena keberhasilan terapi juga tergantung dari makanan atau minuman yang dikonsumsi sebelum atau bersamaan dengan obat. Dari uraian diatas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh praperlakuan tape ketan dan air nira terhadap daya analgetik Na diclofenak pada mencit.

2. Metode Penelitian

Bahan Dan Alat

Air nira yang difermentasi 24 jam, air tape ketan yang difermentasi 3 hari, stop watch, timbangan, spuit oral, natrium diklofenak, asam asetat, CMC 1 %, mencit jantan 24 ekor, kandang mencit.

Penyiapan hewan uji. Sebanyak 24 ekor mencit jantan diadaptasikan pada kondisi standar laboratorium selama satu minggu diberikan makan dan minum ad libitum. Mencit dipilih secara acak dan dibagi menjadi enam kelompok perlakuan masing masing terdiri dari 4 ekor mencit.

Tabel 1. Kelompok perlakuan

No.	Kelompok	Perlakuan
I	Kelompok kontrol negatif	Nyeri + aquadest
II	Kelompok kontrol positif	Nyeri + Natrium diklofenak
III	Kelompok Praperlakuan air nira	Air nira 3 hari + Nyeri + kombinasi air nira dengan natrium diklofenak
IV	Kelompok Kombinasi air nira	Nyeri + kombinasi air nira dan natrium diklofenak
V	Kelompok Pra perlakuan air tape ketan	Air tape ketan 3 hari + nyeri + kombinasi natrium diklofenak dengan tape ketan
VI	Kelompok kombinasi air tape ketan	Nyeri + kombinasi air tape ketan dan natrium diklofenak

Peyiapan sampel uji. Air nira diperoleh dari pedagang tradisional dari daerah Pusuk lombok utara. Air nira dibiarkan (difermentasi) selama 24 jam dalam suasana ruangan. Kemudian diukur kadar alkohol dengan alkohol meter. Air nira yang diberikan sebanyak 1 ml sesuai kapasitas lambung mencit. Tape ketan dibuat dengan menggunakan ketan hitam yang dtambahkan ragi kemudian difermentasi selama 3 hari hingga menjadi tape yang siap dimakan. Tape ketan diblender kemudian

disaring dan airnya diberikan ke hewan uji sebanyak 1 ml.

Prosedur pengujian analgetik. Semua kelompok diberi perlakuan sesuai dengan tabel 1. Setelah 15 menit kemudian diinduksi nyeri dengan asam asetat 1 %. Volume asam asetat yang diinjeksikan secara intraperitoneal sebanyak 0,5 ml. Rasa nyeri ditunjukkan dengan merengangnya abdomen mencit (menggeliat) kaki ditarik kedepan dan belakang. Data berupa jumlah geliat pada menit ke 20,40,60,80,100 dan 120 dihitung dan kemudian bandingkan total AUC masing masing kelompok dengan rumus:

$AUC = \frac{1}{2} (\text{jumlah geliat}) (\text{selisih waktu pengamatan})$

Sedangkan persen daya analgetik dihitung dengan rumus:

Persen daya analgetik = $\left(\frac{AUC \text{ total kontrol negatif} - AUC \text{ total kontrol positif}}{AUC \text{ total kontrol negatif}} \right) \times 100\%$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil pengukuran kadar alkohol. Hasil penentuan kadar alkohol air nira yang telah difermentasi dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2. Kadar alkohol pada air nira yang difermentasi selama 24 jam

Replikasi	Lama Fermentasi	% Kadar Alkohol
Air nira 1	24 jam	< 5 %
Air nira 2	24 jam	< 5 %
Air nira 3	24 jam	< 5 %

Tabel 3. Kadar alkohol pada air tape ketan yang difermentasi selama 24 jam

Replikasi	Lama Fermentasi	% Kadar Alkohol
Air nira 1	24 jam	< 5 %
Air nira 2	24 jam	< 5 %
Air nira 3	24 jam	< 5 %

Tabel 4. Hasil pengukuran rata rata jumlah geliat mencit pada semua kelompok perlakuan

Sampel	Kelompok	Hewan uji	Jumlah geliat					
			waktu (menit)					
			20	40	60	80	100	120
ketan	Negatif	1	21	22	20	18	20	16
		2	18	15	12	12	10	12
		3	17	14	14	12	10	10
		4	20	18	15	12	12	10
		Rata2	19	17,25	15,25	13,5	13	12
	Positif	1	2	18	15	15	8	8
		2	4	22	14	11	5	4
		3	3	21	17	15	16	8
		4	3	23	18	16	12	4
		Rata2	3	21	16	14,25	10,25	6
	pra perlakuan ketan	1	23	18	19	17	10	6
		2	20	18	17	12	15	7
		3	15	17	16	13	10	8
		4	19	16	14	17	12	5
		Rata2	19,25	17,25	16,5	14,75	11,75	6,5
	kombinasi	1	14	22	20	23	18	6
		2	10	18	21	18	16	8
		3	18	12	15	6	10	9
		4	11	19	17	13	17	10
		Rata2	13,25	17,75	18,25	15	15,25	8,25
air nira	pra perlakuan	1	10	15	18	12	9	7
		2	6	17	10	7	5	5
		3	12	15	9	11	7	5
		4	10	10	13	9	9	7
		Rata2	9,5	14,25	12,5	9,75	7,5	6
	kombinasi	1	7	11	13	9	10	10
		2	4	9	11	7	5	9
		3	3	11	9	12	7	9
		4	4	7	10	10	5	7
		Rata2	4,5	9,5	10,75	9,5	6,75	8,75

Tabel 5. Hasil perhitungan Area Under Curve (AUC) semua kelompok perlakuan

Sampel	Klpk	Hewan uji	AUC						total
			0-20	20-40	40-60	60-80	80-100	100-120	
ketan	Negatif	1	210	430	420	380	380	360	2180
		2	180	330	270	240	220	220	1460
		3	170	310	280	260	220	200	1440
		4	200	380	330	270	240	220	1640
		Jumlah AUC kontrol negatif							6720
	Positif	1	20	200	330	300	230	160	1240
		2	40	260	360	250	160	90	1160
		3	30	240	380	320	310	240	1520
		4	30	260	410	340	280	160	1480
		jumlah AUC kontrol positif							5400
	pra perlakuan	1	230	410	370	360	270	160	1800
		2	200	380	350	290	270	220	1710
		3	150	320	330	290	230	180	1500
		4	190	350	300	310	290	170	1610
		jumlah AUC pra perlakuan							6620
	kombinasi	1	140	360	420	430	410	240	2000
		2	100	280	390	390	340	240	1740
		3	180	300	270	210	160	190	1310
		4	110	300	360	300	300	270	1640
		Jumlah AUC kombinasi Na diclofenak dgn ketan							6690
air nira	pra perlakuan	1	100	250	330	300	210	160	1350
		2	60	230	270	170	120	100	950
		3	120	270	240	200	180	120	1130
		4	100	200	230	220	180	160	1090
		Jumlah AUC pr perlakuan air nira dgn Na diclofenak							4520
	kombinasi	1	70	180	240	220	190	200	1100
		2	40	130	200	180	120	140	810
		3	30	140	200	210	190	160	930
		4	40	110	170	200	150	120	790
		Jumlah AUC kombinasi air nira dgn Na diclofenak							3630

Tabel 6. Hasil perhitungan persen daya analgetik

Sampel	Kelompok	Auc total	Persen daya analgetik (%)
	Kontrol Negatif	6720	0,00
	Kontrol positif	5400	19,64
Nira	pra perlakuan nira + kombinasi natrium diklofenak	6620	1,49
	Kombinasi natrium diklofenak dengan air nira	6690	0,45
ketan	pra perlakuan ketan + kombinasi natrium diklofenak	4520	32,74
	Kombinasi natrium diklofenak dengan air tape ketan	3630	45,98

Pembahasan

Kadar alkohol yang terdapat dalam air hasil fermentasi dari tape ketan dan air nira diperoleh nilai kurang dari 5%. Kadar alkohol dipengaruhi oleh lamanya fermentasi. Seperti hasil penelitian yang dilakukan oleh kristia 2015 bahwa pembentukan alkohol dari fermentasi mikroorganisme tergantung dari substrat dan lama proses fermentasi karena karbohidrat membutuhkan waktu sekitar 3- 5 hari untuk berubah menjadi alkohol dengan menggunakan ketan putih. Untuk pembuatan tape normal umumnya fermentasi dilakukan selama tiga hari dan akan menghasilkan tekstur tape yang masih keras, sedikit kecut dan tidak terlalu banyak air. Efek pemberian tape ketan dan air nira beberapa hari sebelum diinduksi dengan asam asetat menunjukkan hasil yang berbeda yaitu. Pemberian air nira selama tiga hari berturut turut menurunkan daya analgetik natrium diklofenak tunggal. Kombinasi air dan natrium diklofenak juga menurunkan daya analgetik natrium diklofenak.

Berbeda dengan hasil uji analgetik dengan kombinasi tape ketan, baik praperlakuan maupun kombinasi air tape dan natrium diklofenak meningkatkan daya analgetik dari natrium diklofenak tunggal. Natrium diklofenak tunggal memiliki persen daya analgetik sebesar 19,64% sedangkan praperlakuan air tape ketan dan kombinasi meningkat menjadi 32,74% dan 45,98 %. Peningkatan persen daya analgetik karena pemberian air tape ketan dapat dilihat dari gambar dibawah ini:



Hasil penelitian yulianti 2011 menunjukkan kadar alkohol paling tinggi diperoleh dari hasil fermentasi tape ketan beras selama 6 hari. Kadar alkohol sebesar 11%. Pada penelitian ini tape ketan hanya difermentasi selama 3 hari sehingga alkohol baru terbentuk dan hasilnya kurang dari 5%. Kadar alkohol pada tape ketan ini sudah dapat mempengaruhi daya analgetik natrium diklofenak.

Perbedaan daya analgetik natrium diklofenak tunggal dengan kombinasi air tape ketan bisa terjadi karena perubahan pada proses absorpsi. Tape ketan memiliki PH asam yang menyebabkan cairan lambung menjadi asam. PH asam dari lambung akan memperlambat proses ionisasi natrium diklofenak, bentuk molekul dari natrium diklofenak di dalam lambung menjadi lebih tinggi sehingga absorpsi lebih banyak di lambung. Hal ini sesuai dengan data hasil pengamatan berupa jumlah geliat pada menit ke 20 setelah injeksi asam asetat pada kelompok VI rata rata sebesar 4,5 kali. Jumlah geliat pada mencit menandakan rasa nyeri yang dialami oleh hewan uji karena kerusakan

mukosa lambung oleh asam asetat. Interaksi natrium diklofenak juga terjadi ketika dikombinasi dengan obat golongan PPI (pompa pumt inhibitor) yaitu Pantoprazol yang menghambat sekresi asam lambung. Hasil penelitian Ertekin 2015 yaitu terjadinya efek samping Rhabdomyolisis pada pasien klinik yang mendapat terapi natrium diklofenak dengan pantoprazol terjadi karena interaksi pada tahap Farmakokinetik yaitu Absorpsi dan distribusi

Beberapa tumbuhan telah terbukti menghambat atau menginduksi beberapa bentuk isoform CYP misalnya ekstrak Echinaceae mengubah aksi CYP 3A4 dan ekstrak ginkgo biloba menginduksi CYP2C19 Showande, et al 2013).). Seperti pada penelitian ini kombinasi air tape ketan dengan natrium diklofenak merubah daya analgetik natrium diklofenak. Karena dalam tape ketan terdapat alkohol yang bisa menginduksi enzim pemetabolisme obat seperti siktokrom p450.

Rasa nyeri dapat dihambat atau dikurangi oleh natrium diklofenak melalui penghambatan pembentukan mediator nyeri berupa prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Pada menit ke 20 natrium diklofenak sudah menunjukkan penghambatan rasa nyeri yang meningkat ketika pemberiannya dikombinasi dengan air tape ketan. Kecepatan dan jumlah natrium yang diabsorpsi berbanding terbalik dengan jumlah kumulatif geliat. Semakin lama waktu pengamatan kelompok VI yaitu kombinasi natrium diklofenak dengan tape ketan menunjukkan penurunan geliat yang signifikan dibandingkan dengan kelompok II $p < 0,05$.

4. Kesimpulan

Daya analgetik natrium diklofenak yang dikombinasi dengan minuman tradisioanal fermentasi berubah. Pada kombinasi dengan air nira daya analgetik natrium diklofenak tunggal turun dari 19,64% menjadi 1,49%. Sedangkan kombinasi dengan air tape ketan meningkatkan daya analgetik natrium diklofenak dari 19,64% menjadi 46,05%.

Daftar Pustaka

- Ertekin,YH., Burkay Yakar, B., • Hu "Ertekin, HI., Tekin, 2015, Diclofenac- and Pantoprazole- Induced Rhabdomyolysis: A Potential Drug Interaction, Drug Saf - Case Rep 2:10 DOI 10.1007/s40800-015-0012
- Kristia, YY., Tina D., Rosahdi, TD., Fadhlillah, M., Budiman, H., Ishmayana, S., 2015 Ethanol Determination of Some Indonesian Medicines, Beverages and Various Tape Products by Enzymatic Assay, e-Journal of Science & Technology (e-JST).
- Joel G. H. & Lee E. L., 2007, Dasar Farmakologi Terapi, Penerbit Buku Kedokteran: EGC, Jakarta, Vol. 1.
- Showande Js., Oyelola, Ft., Ari, T., Juho, H., 2013, In Vitro Inhibitory Activities Of The Extract Of Hibiscus Sabdariffa L. (Family Malvaceae) On Selected Cytochrome P450 Isoforms, Afr Icant Journal Traditional Complement Altern Med. 10(3):533-540

- Yulianti, Cicik Herlina, 2014, Uji Beda Kadar Alkohol Pada Tape Beras, Ketan Hitam Dan Singkong, Jurnal Teknik Vol 6 No 1
- Suryanto, Edi, 2013, destilasi fraksinasi alkohol dari nira aren sebagai model teknologi tepat guna pedesaan , <https://arenindonesia.wordpress.com/makalah-aren/edi-suryanto-et-al/>