

Pengaruh Pemberian Beberapa Minuman Tradisional Herbal Terhadap Daya Sedatif Hipnotik Phenobarbital Pada Mencit Jantan

Dahlia Andayani¹ dan Aulia Ul Hafizah¹

¹Jurusan Ilmu Farmasi, Universitas Nahdlatul Wathan, Mataram, Indonesia

Abstrak: Minuman tradisional herbal seperti teh bunga rosela, air tape dan air nira yang diberikan bersama dengan beberapa obat dapat mempengaruhi lama kerja dari obat karena interaksi dalam proses farmakokinetik. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh beberapa minuman tradisional yang diberikan bersama dengan phenobarbital dengan melihat parameter lama waktu tidur mencit.

Rancangan penelitian menggunakan *post test control group design* dengan lima kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif (I), kontrol positif (II), praperlakuan teh rosela (III), praperlakuan air nira (IV), praperlakuan air tape ketan (V). Pemberian dilakukan secara peroral selama 7 hari dan hari ke 8 diberikan bersama dengan phenobarbital. Waktu mulai munculnya efek sedatif dan lama mencit tertidur digunakan sebagai data untuk melihat adanya interaksi dengan membandingkannya dengan phenobarbital tunggal

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada pengaruh pemberian 7 hari air teh rosela, air nira dan air tape ketan terhadap efek sedatif hipnotik phenobarbital ($P>0,05$). Durasi terlama pada kelompok III yang mendapat perlakuan teh rosela dengan durasi 176,8 menit sedangkan phenobarbital tunggal durasinya sebesar 61 menit

Kata kunci: Interaksi obat, Phenobarbital, Sedatif Hipnotik, Minuman Herbal

1. Pendahuluan

Induksi atau inhibisi enzim memegang peranan penting dan mempunyai implikasi yang besar baik dalam farmakologi maupun toksikologi suatu obat. Metabolisme sebagian besar obat terjadi di dalam hati karena hati bertindak sebagai organ utama yang bertanggung jawab terhadap metabolisme obat. Di dalam hati, sebagian atau seluruh obat mengalami perubahan dan pada umumnya hasil perubahannya (metabolit) menjadi tidak atau kurang aktif lagi. Akibat adanya induksi atau inhibisi enzim maka laju metabolisme akan berubah. Peningkatan laju metabolisme mengakibatkan jumlah metabolit inaktif yang dihasilkan meningkat sehingga terjadi penurunan dalam kerja farmakologi obat. Begitu juga sebaliknya jika enzim pemetabolisme obat dihambat akan terjadi peningkatan efek farmakologi obat. Keadaan tersebut dapat disebabkan oleh senyawa yang mempunyai sifat menginduksi atau menghambat enzim pemetabolisme yang diberikan bersama-sama dengan obat (Katzung, 2001).

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 (Johnson *et al.*, 2013).

Induksi enzim berarti peningkatan sintesis enzim pada tingkat transkripsi sehingga terjadi kecepatan peningkatan metabolisme obat yang menjadi subtract enzim yang bersangkutan karena melibatkan sintesis enzim maka diperlukan waktu pejanan beberapa hari antara 3-7 hari sebelum dicapai efek yang maksimal (Setiawati, 2007).

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. Nira aren yang merupakan bahan dasar pembuatan tuak mengandung alkohol dengan kadar 4%. Minuman tradisional lain yang populer dan banyak digunakan sebagai obat adalah teh yang terbuat dari bunga rosella (*Hibiscus sabdarifa*). 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. Di masyarakat teh rosella digunakan sebagai obat pencahar dan diuretik. Hasil penelitian telah menunjukkan bahwa teh rosella dapat digunakan sebagai obat hipertensi sebanding dengan captopril jika diberikan pada manusia (Olaleye & Akindahunsi, 2005). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa kandungan antosianin pada ekstrak etanol kelopak bunga rosella secara invitro mampu menghambat berbagai isoform sitokrom P450 pada konsentrasi tinggi dan penghambatannya masih lemah karena nilai IC₅₀ diatas 100µg/ml.

Obat sedatif dan hipnotik phenobarbital dimetabolisme oleh enzim sitokrom bentuk isoform CYP2C19 (Liau & Muliawati, 2014) menjadi bentuk yang tidak aktif selain itu juga dapat menginduksi enzim pemetabolisme obat sehingga berpotensi juga menyebabkan interaksi dengan obat-obat atau makanan lain yang diberikan bersamaan. Oleh karena itu untuk mengetahui pengaruh minuman yang dikonsumsi terhadap efek farmakologi obat perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah minuman tradisional yang mengandung alkohol dan antosionin dapat mempengaruhi durasi obat sedatif hipnotik phenobarbital yang diberikan bersama.

2. Metode Penelitian

Alat dan bahan. Air nira, teh bunga rosella, tape ketan, phenobarbital generik kimia farma, carboxylmetilselulosa (CMC). Alat yang digunakan adalah Rotarod, alat gelas, spuit dan jarum peroral, stopwatch.

Penyiapan sampel uji. Teh bunga rosella diperoleh dari lombok timur dibuat sebagai simplisia kering dan diseduh dengan air panas kemudian disaring. Air nira diperoleh dari desa kekait kabupaten lombok utara yang difermentasi selama satu hari. Tape ketan dibuat dengan menggunakan ketan putih dibuat dengan penambahan ragi dan difermentasi selama 5 hari. Air tape yang

terbentuk diperas dan disaring. Ketiga minuman tradisional tersebut diberikan selama satu minggu kepada hewan uji sebagai praperlakuan secara peroral.

Penyiapan hewan uji. Lima belas ekor mencit jantan galur swiss dengan berat Badan ± 25 gram dibagi menjadi lima kelompok perlakuan. kelompok kontrol negatif yang diberikan cmc 1%, kelompok kontrol positif diberikan phenobarbital dosis 30 mg yang dikonversi ke mencit, kelompok praperlakuan teh rosella, kelompok praperlakuan air nira dan kelompok praperlakuan air tape ketan. Semua kelompok diadaptasikan selama satu minggu di laboratorium dengan kondisi standar dan pakan minum *ad libitum*

Uji Efek Sedatif Hipnotik. Parameter yang digunakan untuk melihat adanya interaksi antara minuman tradisional dengan phenobarbital adalah Durasi efek sedatif hipnotik dari phenobarbital yaitu lama waktu tidur mencit yang dibandingkan dengan phenobarbital tunggal tanpa kombinasi. Untuk menginduksi enzim pemetabolisme obat pada mencit diberikan praperlakuan minuman tradisional selama satu minggu kemudian diberikan secara bersama dengan phenobarbital.

Analisis hasil. Data waktu tidur mencit yang diperoleh pada semua kelompok perlakuan dianalisis dengan statistik parametrik *One Way Anava* dengan taraf kepercayaan 95%

3. Hasil Dan Pembahasan

Hasil

Data hasil pengukuran onset dan durasi phenobarbital dapat dilihat pada tabel berikut ini

Tabel 1. Rata rata Onset (Mulai) tidur mencit pada kelima kelompok perlakuan

No	kelompok	Perlakuan	Onset (menit) $\pm$ SD
I	Kontrol negatif	Cmc 1 %	$0 \pm 0,00^*$
II	Kontrol positif	Phenobarbital tunggal	$26,2 \pm 2,001^*$
III	Praperlakuan teh rosella	Praperlakuan teh rosella selama 7 hari dan kombinasi dengan phenobarbital pada hari ke 8	$28,02 \pm 1,103^*$
IV	Praperlakuan air nira	Praperlakuan air nira selama 7 hari dan kombinasi dengan phenobarbital pada hari ke 8	$25,00 \pm 1,933^*$
V	Pra perlakuan air tape ketan	Praperlakuan air tape selama 7 hari dan kombinasi dengan phenobarbital pada hari ke 8	$27,05 \pm 1,901^*$

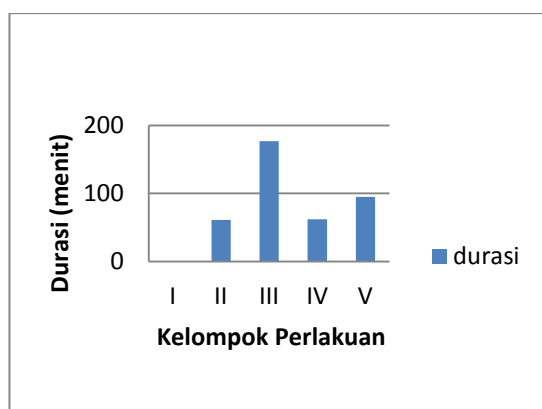
Data hasil perhitungan rata rata waktu tidur mencit setelah diberi perlakuan dengan phenobarbital dapat dilihat pada tabel berikut ini

Tabel 2. Rata rata waktu tidur mencit pada kelima kelompok perlakuan

No	kelompok	Perlakuan	Durasi (menit) $\pm$ SD
I	Kontrol negatif	Cmc 1 %	$0 \pm 0,00^*$
II	Kontrol positif	Phenobarbital tunggal	$61 \pm 3,082^*$
III	Praperlakuan teh rosela	Praperlakuan teh rosela selama 7 hari dan kombinasi dengan phenobarbital pada hari ke 8	$176,8 \pm 1,303^*$
IV	Praperlakuan air nira	Praperlakuan air nira selama 7 hari dan kombinasi dengan phenobarbital pada hari ke 8	$62,00 \pm 1,033^*$
V	Pra perlakuan air tape ketan	Praperlakuan air tape selama 7 hari dan kombinasi dengan phenobarbital pada hari ke 8	$95,05 \pm 2,971^*$

*data berbeda signifikan dengan $P < 0,05$

Dari data pada tabel 1 menunjukkan bahwa onset dari phenobarbital tidak berbeda bermakna ($P > 0,05$) artinya pemberian selama satu minggu teh bunga rosela, air nira dan air tape ketan tidak mempengaruhi onset phenobarbital. Dari tabel 2 dapat terlihat bahwa ada pengaruh pemberian minuman tradisional terhadap lama waktu tidur mencit dan durasi efek sedatif dan hipnotik paling tinggi adalah kelompok III yang mendapat praperlakuan teh rosela selama 7 hari sesuai dengan gambar berikut ini



Gambar 1. Durasi efek sedatif hipnotik phenobarbital tunggal (II), teh bunga rosela dan phenobarbital (III), air nira dan phenobarbital (IV), air tape ketan dan phenobarbital (V)

Pembahasan

Fenobarbital merupakan obat sedatif-hipnotik dari golongan barbiturat. Golongan barbiturat digunakan secara luas sebagai obat sedatif-hipnotik. Phenobarbital diabsorpsi dengan baik pada saluran pencernaan. Pemberian secara oral dosis 200 mg yang dikonversi ke dosis mencit memiliki onset yang sama ($P < 0,05$) yaitu sekitar ± 25 menit – 27 menit. Onset merupakan awal mulai kerja obat yang ditandai dengan lemahnya koordinasi motorik, kantung mata mengecil, aktivitas menurun dan gangguan keseimbangan badan pada mencit sampai dengan efek maksimal yang bisa terlihat dari mulai tertidurnya mencit.

Pemberian bersama antara minuman rosela, air nira dan air tape ketan dari data tidak menunjukkan interaksi dalam proses absorpsi karena jumlah dan

kecepatan absorpsi dari kelompok perlakuan II-V sama. Absorpsi merupakan tahap dalam farmakokinetik obat di dalam tubuh yang dipengaruhi oleh faktor internal seperti kondisi saluran pencernaan hewan uji, makanan dan minuman yang diberikan bersama.

Durasi terlama efek sedatif hipnotik terlihat pada kelompok III yang mendapat praperlakuan air teh rosela selama 7 hari. Hal ini kemungkinan disebabkan karena antosianin yang terdapat dalam teh rosela menghambat enzim sitokrom P450 yang menghambat metabolisme phenobarbital sehingga efeknya menjadi lebih lama dibandingkan dengan kelompok lain bahkan dengan phenobarbital tunggal.

Kelompok IV yang diberikan praperlakuan air nira menunjukkan lama durasi efek sedatif hipnotik tidak berbeda dengan phenobarbital tunggal disebabkan karena air nira hanya difermentasi selama 1 hari. Kadar alkohol yang terbentuk kurang dari 1% sehingga tidak mempengaruhi absorpsi dan metabolisme phenobarbital sedangkan kelompok V yang diberikan air tape ketan yang difermentasi selama 4 hari menunjukkan durasi yang lebih lama dibandingkan dengan kontrol positif. Kandungan dalam air tape ketan yang mempengaruhi efek edatof hipnotik adalah alkoholnya diatas 4%. Alkohol dapat menekan sistem saraf pusat sehingga bisa memperlama kerja obat.

4. Kesimpulan

Ada pengaruh pemberian 7 hari air teh rosela, air nira dan air tape ketan terhadap durasi efek sedatif hipnotik phenobarbital yang diberikan secara bersama pada mencit putih jantan.

Daftar Pustaka

- Susilowati, A.E. 2009. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa L*) Terhadap Kerusakan Sel-Sel Hepar Mencit (*Mus musculus*) Akibat Paparan Parasetamol. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Surakarta.
- Setiawati A, F.D. Suyatna dan Gan Sulistya. 2011, Dalam Farmakologi dan Terapi, hal 1, edisi 5.
- Moeksin, R. Dan HP, S. R. 2009. Pengaruh Kondisi Perlakuan Dan Berat Sample Terhadap Ekstraksi Antosianin Dari Kelopak Bunga Rosella Dengan

- Pelarut Aquadest Dan Etanol. Jurnal Teknik Kimia, Vol. 16, No. IV. Jurusan Teknik Kimia, Fakultas Teknik Universitas Sriwijaya
- Gitawati, R. 2008. Interaksi Obat Dan Beberapa Implikasinya. Artikel. Media Litbang Kesehatan Volume XVIII Nomor 4.
- Johnson *et al.*, 2013, *IN VITRO INHIBITORY ACTIVITIES OF THE EXTRACT OF HIBISCUS SABDARIFFA L. (FAMILY MALVACEAE) ON SELECTED CYTOCHROME P450 ISOFORMS*. Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Administration, Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, Ibadan. Nigeria
- Katzung BG, 2001, farmakologi Dasar dan klinik. Buku 2. Edisi 8. Jakarta: Salemba