

PENGARUH PRAPERLAKUAN JUS PISANG AMBON (*Musa paradisiaca* L.) TERHADAP BIOAVAILABILITAS SULFAMEZATHIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Farida Hayati¹⁾, Arief Rahman Hakim²⁾, Rhatna Dewi Riptasari

¹⁾ Jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia, ²⁾ Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

ABSTRACT

The influence of ambon banana's fruit (*Musa paradisiaca* L.) juice on the bioavailability of sulfamezathin on the rat that aim to know there are interaction result from their consumption together has been studied. The study was using experiment's animal is white rats Wistar's spesies that have age around 3-4 months and their weight 200-300 g. This experimental was used completely randomized design with three group's test, each group's test is contain seven rats. The first group is pretreatment single dose sulfamezathin (60 mg/kg ww; peroral), second is sulfamezathin and banana (12,6 g/kg ww; peroral) together and third group is sulfamezathin after one hour dose banana like second group. Respectively blood samples take up from tail vein of rat at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 and 600 minutes. Concentrations of Sulfamezatin were measured use Bratton Marshall methode with spektrofotometer instrument at 545 mn wavelength. Concentrations of sulfamezathin versus times by software of Stripe used to calculate pharmacokinetics parameters in each group's test and the value parameters of pharmacokinetics have statistic analysis by ANOVA and if there are difference's significant ($p < 0,05$) from calculated value, statistic analysis continued by Tukey test. The results from experimental banana at second and third groups in compare with control at the first group can increased significant ($p < 0,05$) parameters C maks, t maks, AUC0-

Key words : Bioavailability, Sulfamezathin, Ambon banana, Musa paradisiaca L.

PENDAHULUAN

Sebagian besar pasien yang tidak dapat mengkonsumsi obat bentuk sediaan padat seperti tablet menggunakan buah pisang ambon sebagai alat bantu. Penggunaan buah pisang ambon yang bersamaan dengan penggunaan obat ini sering dijumpai tidak hanya di rumah-rumah penduduk melainkan juga banyak terlihat di rumah sakit. Pasien yang mengkonsumsi obat dengan bantuan pisang ini biasanya umum pada mereka yang berusia lanjut, anak-anak dan pasien-pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan obat dengan menggunakan air putih.

Kebiasaan mengkonsumsi obat bersama dengan buah pisang ini sudah menjadi pemandangan yang umum di mata masyarakat karena telah berlangsung turun menurun namun ada tidaknya interaksi antara obat yang dikonsumsi dengan bersamaan dengan buah pisang ini belum pernah diteliti karena selama ini belum pernah tampak adanya kelainan atau perubahan yang mencolok dari efek obat yang ditimbulkan jika diberikan bersamaan dengan pisang. Obat yang dikonsumsi bersama pisang tersebut biasanya diberikan secara ekstrasvaskular dimana obat akan mengalami peristiwa absorpsi, distribusi dan eliminasi (metabolisme sebagian besar di organ hati dan ekskresi di organ ginjal) di dalam tubuh (Mutschler, 1991).

Interaksi obat yang terjadi dapat menaikkan atau menurunkan kadar obat dalam darah. Interaksi dapat terjadi pada fase absorpsi, distribusi, biotransformasi (metabolisme) dan ekskresi (Shargel, 1988). Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan pH, perpanjangan atau

pengurangan waktu tinggal dalam saluran cerna atau akibat pembentukan kompleks. Interaksi pada proses distribusi terjadi jika kedua senyawa yang diberikan mengalami persaingan dalam ikatan dengan protein plasma. Pengaruh pada proses biotransformasi terjadi karena induksi atau inhibisi enzim. Sementara interaksi pada proses ekskresi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH urin atau karena persaingan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Hussar, 1990).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah buah pisang yang diberikan bersamaan dengan pemberian obat dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut. Obat model yang digunakan yaitu sulfamezatin yang merupakan salah satu obat antibakteri dalam terapi kausalnya, misalnya untuk pengobatan infeksi saluran kemih, penggunaan obat ini sering dikombinasikan dengan trisulfa (sulfadiazin, sulfamezatin dan sulfamerazin). Sulfamezatin ini lebih banyak diekskresikan melalui urin dan kelarutan obat ini dan senyawa-senyawa asetil-nya dalam urin lebih baik (Tjay dan Rahardja, 2002).

Penelitian ini mempunyai arti penting untuk mengungkap ada tidaknya interaksi yang dapat ditimbulkan dari penggunaan obat dan makanan dan bagaimana pengaruh interaksi tersebut bagi efektivitas dan efisiensi pengobatan.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

Alat utama yang digunakan adalah spektrofotometer (Genesys Milton Roy) untuk pengukuran kadar sulfamezatin dalam darah

Bahan

- a. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus jantan putih galur Wistar umur 3-4 bulan berat 200-300 gram
- b. Obat yang digunakan adalah sulfamezatin (kualitas farmasetis dari laboratorium Farmasetika jurusan farmasi MIPA Universitas Islam Indonesia).
- c. Pisang ambon hijau (dari pasar Gentan) yang pertama kali dibeli pada tanggal 30 April 2003, selanjutnya dibeli pada hari yang sama dengan hari dilakukannya penelitian.

Jalannya Penelitian

Penelitian terdiri dari tahapan penelitian pendahuluan yang meliputi tahap optimasi dan validasi metode penelitian, serta penetapan parameter bioavailabilitas dari sulfamezatin.

1. Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan ini meliputi tahap optimasi & validasi metode penetapan kadar sulfamezatin dalam darah. Pada tahap validasi metode penetapan kadar sulfamezatin (Metode Bratton-Marshall yang telah dimodifikasi) dilakukan pengukuran panjang gelombang maksimum, *operating time*, kesalahan acak dan *recovery*, stabilitas obat, dan selektivitas obat. Optimasi metode penetapan kadar sulfamezatin dilakukan melalui penetapan jadwal sampling, penetapan besaran dosis sulfamezatin dan dosis buah pisang ambon.

2. Farmakokinetika sulfamezatin pada tikus jantan putih galur Wistar

Penentuan parameter bioavailabilitas sulfamezatin dalam darah ini dilakukan dengan rancangan acak lengkap pola searah (*completely randomized design*) agar adanya berbagai variabilitas yang melekat pada suyek uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu tikus jantan putih galur Wistar dapat diperkecil pengaruhnya terhadap penetapan farmakokinetika sulfamezatin. Rancangan uji ini digunakan bila pengaruh variabel luar yang tidak diketahui terhadap variabel subyek adalah sangat kecil dan keadaan subyek seragam.

Perlakuan pada subjek uji menggunakan 1 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Tiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok kontrol diberi larutan sulfamezatin secara oral dengan

dosis 60 mg/kgBB, kelompok perlakuan I diberi larutan jus pisang dengan dosis 12,6 g/kg BB bersamaan dengan pemberian sulfamezatin secara oral dengan dosis yang sama seperti kelompok kontrol, kelompok perlakuan II diberi sulfamezatin secara oral dengan dosis yang sama seperti kelompok I, 1 jam setelah pemberian larutan jus pisang dengan dosis yang sama dengan kelompok perlakuan I. Setelah pemberian sulfamezatin, darah dicuplik dari vena ekor menggunakan pinset dan darah ditampung di *microtube* yang berisi heparin pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480 dan 600 kemudian kadar sulfamezatin dalam darah ditetapkan dengan metode Bratton-Marshall yang dimodifikasi (Hakim, 1993) yang absorbansinya dibaca dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 545 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Harga parameter bioavailabilitas sulfamezatin tanpa dan dengan perlakuan diperoleh dari hasil perhitungan kadar sulfamezatin dalam darah setelah pemberian sulfamezatin dosis tunggal (60 mg/kg BB; p.o) terhadap waktu sampling dengan menggunakan persamaan garis kurva baku sesuai dengan hari penelitian. Kadar sulfamezatin dalam darah itu sendiri diperoleh dari penetapan kadar sulfamezatin menggunakan metode Bratton-Marshall yang telah diuji ketepatan, ketelitian dan selektivitas seperti penentuan validasi metode penetapan sulfamezatin. Pada penetapan kadar secara kolorimetri senyawa kompleks berwarna hasil reaksi dengan pereaksi Bratton - Marshall yang pembacaan absorbansinya dilakukan antara menit ke-15 sampai menit ke-60 karena absorbansi yang dihasilkan relatif tetap stabil, warna larutan yang terbentuk akan memberikan absorbansi maksimum pada panjang gelombang 545 nm pada spektrofotometer sehingga dari absorbansi yang diperoleh dapat dihitung kadar sulfamezatin.

Data (*mean ± SE*) kadar sulfamezatin dalam darah (60 mg/kg BB; p.o) terhadap waktu setelah pemberian larutan sulfamezatin (60 mg/kg BB; p.o; N = 6) sebanyak 5 ml tanpa perlakuan dan dengan perlakuan yaitu 1 ml sulfamezatin dan 5 ml jus pisang dosis 12,6 g/kg BB tercantum dalam tabel I. Data kadar sulfamezatin masing-masing kelompok digunakan untuk menghitung parameter-parameter farmakokinetika sulfamezatin. Gambar profil farmakokinetika sulfamezatin setelah pemberian sulfamezatin (60 mg/kg BB; p.o; N = 6) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yaitu kelompok perlakuan I dan kelompok perlakuan II dapat dilihat pada gambar 1.

Tabel I. Kadar sulfamezatin dalam darah terhadap waktu (*mean ± SE*) setelah pemberian sulfamezatin (60 mg/kg BB; p.o; N=6) tanpa dan dengan pemberian jus pisang pada tikus

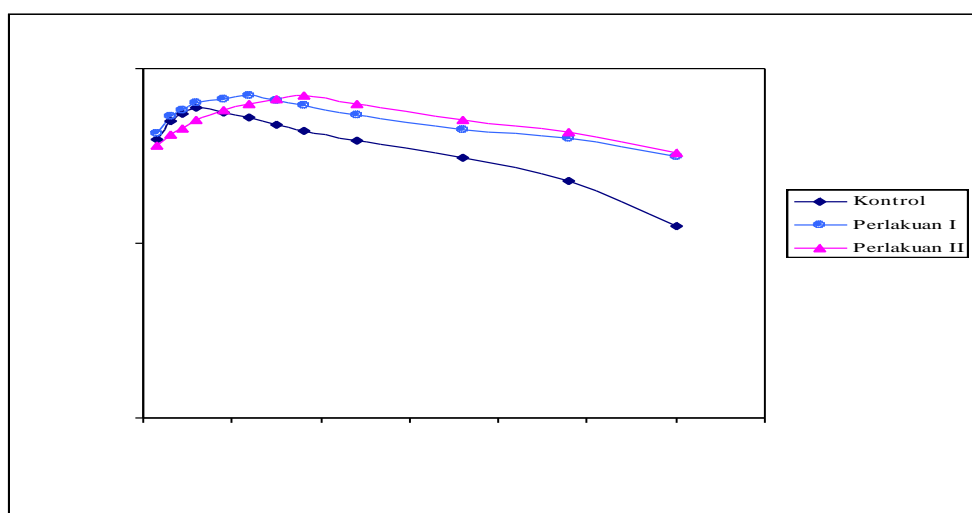
Waktu (menit)	Kadar sulfamezatin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$)		
	Kelompok kontrol	Kelompok perlakuan I	Kelompok perlakuan II
15	39,28 ± 1,92	42,40 ± 0,86	36,24 ± 1,73
30	50,19 ± 1,31	53,20 ± 0,52	41,63 ± 1,49
45	55,00 ± 1,23	57,81 ± 0,71	45,40 ± 1,38
60	59,77 ± 1,80	64,19 ± 0,29	50,78 ± 1,86
90	56,46 ± 1,62	66,85 ± 0,38	57,65 ± 1,05
120	52,64 ± 1,97	69,95 ± 0,37	63,07 ± 0,93
150	47,92 ± 1,89	65,47 ± 0,57	66,72 ± 1,25
180	44,04 ± 1,79	61,20 ± 0,56	70,23 ± 1,14
240	38,65 ± 1,61	54,59 ± 0,50	62,44 ± 1,51

360	30,81 ± 1,51	45,01 ± 0,66	50,78 ± 1,67
480	22,83 ± 1,76	39,66 ± 0,77	43,09 ± 1,24
600	12,49 ± 1,71	31,27 ± 1,11	33,16 ± 1,50

Harga parameter bioavailabilitas sulfamezatin berdasarkan profil kurva mengikuti model kompartemen satu terbuka sesuai dengan hasil percobaan pendahuluan. Hasil perhitungan parameter bioavailabilitas dalam $mean \pm SE$ untuk kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (I dan II) tercantum pada tabel II.

Tabel II. Harga parameter farmakokinetika sulfamezatin (mean ± SE) setelah pemberian sulfamezatin (60 mg/kg BB; peroral) tanpa dan dengan pemberian jus pisang pada tikus (N=6)

Parameter	Harga parameter farmakokinetika sulfamezatin		
	Kelompok kontrol	Kelompok perlakuan I	Kelompok perlakuan II
C maks ($\mu\text{g},\text{ml}^{-1}$)	57,09 ± 1,27	66,79 ± 0,37	65,31 ± 1,15
t maks (menit)	73 ± 2,86	102 ± 0,00	155 ± 2,41
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g},\text{menit},\text{ml}^{-1}$)	25364,62 ± 1700,43	48879,07 ± 1778,89	49815,34 ± 2336,23



Gambar 1. Kurva kadar sulfamezatin dalam darah terhadap waktu pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan I, II

Parameter-parameter yang dikaji dalam penentuan bioavailabilitas sulfamezatin terhadap pemberian perlakuan pisang adalah parameter AUC_{0-∞}, t_{maks}, dan C_{maks}. Menurut hasil penelitian, parameter bioavailabilitas yang diperoleh dari penetapan farmakokinetika sulfamezatin pada tikus putih jantan dengan atau tanpa perlakuan pisang seperti yang tercantum dalam tabel II, menunjukkan adanya

perubahan harga parameter sulfamezatin dalam masing-masing kelompok perlakuan pemberian pisang (perlakuan I dan perlakuan II) dibandingkan harga parameter sulfamezatin pada kelompok kontrol.

Hasil uji ANOVA masing-masing parameter menunjukkan bahwa kelompok uji (kontrol, perlakuan I dan perlakuan II) berbeda signifikan (ketiga kelompok uji mempunyai *mean* yang berbeda nyata) diketahui berdasarkan harga F yaitu $F_{hitung} > F_{Tabel}$ dan dari nilai $p < 0,05$ maka harga F_{Tabel} yaitu $F_{0,05} (2, 15) = 3, 682$ dimana harga F tabel ini diperoleh dengan program Microsoft Excel. Hasil uji Tukey berdasarkan *output* Post Hoc menunjukan bahwa semua parameter berbeda signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan I dan II tetapi tidak berbeda signifikan di antara kelompok perlakuan pemberian pisang (perlakuan I terhadap perlakuan II), hal ini berlaku untuk parameter uji C_{maks} , $AUC_{0-\infty}$. Sedangkan untuk parameter t_{maks} terjadi perbedaan signifikan baik antara kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan (perlakuan I dan perlakuan II) maupun di antara kelompok perlakuan pisang itu sendiri, data selengkapnya tentang perubahan harga persentase parameter farmakokinetika sulfamezatin masing-masing kelompok perlakuan terhadap kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Perubahan harga persentase parameter farmakokinetika sulfamezatin kelompok perlakuan (perlakuan I dan II) terhadap kelompok kontrol

Parameter bioavailabilitas	Perubahan harga parameter (%) terhadap kontrol		Makna perubahan terhadap kontrol (signifikan = $p < 0,05$)	
	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan I	Perlakuan II
C_{maks} (μgml^{-1})	+17,00	+14,41	(+) kenaikan signifikan	(+) kenaikan signifikan
t_{maks} (menit)	+40	+112	(+) kenaikan signifikan	(+) kenaikan signifikan
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{menit}\cdot\text{ml}^{-1}$)	+92,71	+96,40	(+) kenaikan signifikan	(+) kenaikan signifikan

Tabel IV. Harga parameter farmakokinetika sulfamezatin (mean \pm SE) setelah pemberian sulfamezatin (60 mg/kg BB; peroral) tanpa dan dengan pemberian jus pisang pada tikus (N=6)

Parameter	Harga parameter farmakokinetika sulfamezatin		
	Kelompok kontrol	Kelompok perlakuan I	Kelompok perlakuan II
C_{maks} ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	57,09 \pm 1,27	66,79 \pm 0,37	65,31 \pm 1,15
t_{maks} (menit)	73 \pm 2,86	102 \pm 0,00	155 \pm 2,41
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{menit}\cdot\text{ml}^{-1}$)	25364,62 \pm 1700,43	48879,07 \pm 1778,89	49815,34 \pm 2336,23

Harga C_{maks} (konsentrasi maksimum sulfamezatin di dalam darah) pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya peningkatan terhadap harga C_{maks} kelompok kontrol yang signifikan perbedaannya sehingga adanya pemberian pisang baik secara bersamaan (perlakuan I) maupun 1 jam sebelum (perlakuan II) pemberian sulfamezatin terbukti akan mempengaruhi kadar maksimum sulfamezatin dalam darah. Sebaliknya jika harga ini dibandingkan dengan sesama kelompok perlakuan (antara perlakuan I dengan perlakuan II) ternyata walaupun harganya

berbeda namun perbedaannya tidak signifikan ($p > 0,05$) sehingga perbedaan tersebut dianggap tidak berarti maksudnya dengan adanya variasi pemberian pisang bersamaan (perlakuan I) terhadap pemberian pisang 1 jam sebelum (perlakuan II) pemberian sulfamezatin tidak akan berpengaruh pada kadar sulfamezatin dalam darah.

Harga t maks (waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimum sulfamezatin di dalam darah) pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya peningkatan terhadap harga C maks kelompok kontrol yang signifikan perbedaannya sehingga adanya pemberian pisang baik secara bersamaan (perlakuan I) maupun 1 jam sebelum (perlakuan II) pemberian sulfamezatin terbukti akan mempengaruhi waktu pencapaian kadar maksimum sulfamezatin dalam darah. Sebaliknya jika harga ini dibandingkan dengan sesama kelompok perlakuan (antara perlakuan I dengan perlakuan II) juga menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya variasi pemberian pisang bersamaan (perlakuan I) terhadap pemberian pisang 1 jam sebelum (perlakuan II) pemberian sulfamezatin berpengaruh pada waktu yang dibutuhkan untuk pencapaian kadar sulfamezatin maksimum dalam darah.

Parameter turunan $AUC_{0-\infty}$ mengalami peningkatan secara signifikan dibanding $AUC_{0-\infty}$ kontrol artinya adanya perlakuan pemberian pisang (perlakuan I dan II) terbukti dapat meningkatkan harga $AUC_{0-\infty}$ sulfamezatin sedangkan perbandingan harga $AUC_{0-\infty}$ pada kelompok sesama perlakuan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) artinya adanya variasi pemberian pisang tidak mempengaruhi harga $AUC_{0-\infty}$ sulfamezatin pada masing-masing kelompok perlakuan.

Bioavailabilitas adalah parameter yang menunjukkan kecepatan dan jumlah obat yang sampai ke sistemik dan menimbulkan efek. Perubahan bioavailabilitas akan mengakibatkan perubahan jumlah obat yang sampai ke sistemik, yang akan mempengaruhi intensitas efek (Donatus, 1994). Peningkatan nilai C_{maks} , t_{maks} , dan $AUC_{0-\infty}$ menunjukkan adanya pengaruh pemberian jus pisang terhadap bioavailabilitas sulfamezatin.

Antaraksi obat dengan senyawa lain bisa menguntungkan maupun merugikan tergantung pada nilai konsentrasi obat yang ada dalam tubuh. Peningkatan konsentrasi obat dalam tubuh yang pada akhirnya akan meningkatkan bioavailabilitas obat bersifat menguntungkan sebatas tidak melebihi nilai ambang toksik minimal.

KESIMPULAN

1. Pemberian pisang ambon (bersamaan dan 1 jam sebelum pemberian sulfamezatin) mempengaruhi bioavailabilitas sulfamezatin.
2. Parameter C_{maks} , t_{maks} , $AUC_{0-\infty}$ sulfamezatin akibat pemberian pisang ambon bersamaan dan 1 jam sebelum pemberian sulfamezatin dibandingkan dengan kontrol mengalami peningkatan secara signifikan ($p < 0,05$)

DAFTAR PUSTAKA

- Donatus, I.A.. 1994. Antaraksi Kurkumin dengan Parasetamol Kajian Terhadap Aspek Farmakologi dan Toksikologi Perubahan Hayati Parasetamol. *Disertasi*. UGM : Jogjakarta.
- Hakim, L.. 1993. *Farmakokinetika Obat Model (Sulfanilamida dan Sulfametizol) pada Tikus Gagal Ginjal*. Laporan Penelitian DPP-UGM. Fakultas Farmasi UGM : Jogjakarta.

Hussar, D.A.. 1990. *Drug Interaction*. In Gennaro, A.R..(Ed) Remington's Pharmaceutical Science. 18th. 1842-1851. Mark Publishing Company Easton.

Mutschler, E..1991. *Dinamika Obat*. Edisi 5. 5-51, 93, 387-388, 393-394, 627.

Diterjemahkan oleh Widiyanto, M. B. & Ranti, A.. Penerbit ITB : Bandung.

Shargel, L dan Yu, A.B.C..1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi II. 32-34, 137-139, 255-259, 269. Diterjemahkan oleh Fasich. Airlangga University Press : Surabaya.

Tjay, T. H dan Rahardja, K.. 2002. *Obat-Obat Penting (Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya)*. Edisi keempat. 136. Elex Media Komputindo : Jakarta.