

PENGARUH PRAPERLAKUAN PEMBERIAN JUS PISANG AMBON TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIK TETRASIKLIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Titik Aisyah, Wiranti Sri Rahayu, Anjar Mahardian Kusuma

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuwaluh, PO BOX 202, Purwokerto 53182
Email: anjarmahardian@ump.ac.id (Anjar Mahardian Kusuma)

ABSTRAK

Obat dapat berinteraksi dengan makanan atau dengan obat lain. Pemakaian tetrasiklin bersama-sama dengan susu atau makanan yang mengandung ion kalsium, magnesium atau ion besi dapat mengurangi absorpsinya karena pembentukan khelat yang tak larut. Pisang termasuk makanan yang mengandung ion seperti kalsium (10 mg), besi (0,9 mg), disamping kandungan lain seperti air (72 g), protein (1,3 g), lemak (0,2 g), dan karbohidrat (26 g) dalam 100 g bagian yang dapat dimakan. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan profil farmakokinetik tetrasiklin dengan praperlakuan 1 jam dan bersamaan serta tanpa perlakuan pemberian jus pisang ambon pada tikus putih jantan. Jenis penelitian ini adalah eksperimental, dengan rancangan *posstest only control group design* dan metode analisis data yang digunakan adalah *one way anova*. Terjadi perubahan parameter farmakokinetika pada kelompok 1 dengan pemberian tetrasiklin 63 mg/kg BB, kelompok 2 dengan pemberian 2 mL jus pisang ambon 1 jam sebelum tetrasiklin 63 mg/kg BB dan kelompok 3 dengan pemberian 2 mL jus pisang ambon secara bersamaan dengan tetrasiklin 63 mg/kg BB. Parameter farmakokinetika tetrasiklin yang berubah yaitu nilai K_a , Cl , $t_{1/2\text{ el}}$, K_{el} , t_{maks} , $C_{p_{maks}}$, dan AUC. Namun, berdasarkan hasil analisis varian satu jalan terhadap nilai parameter farmakokinetika tetrasiklin antar kelompok menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$).

Kata kunci: farmakokinetik, jus pisang ambon, tetrasiklin.

ABSTRACT

Drugs could interact with food or other drugs. The use of tetracycline with milk or food containing calcium, magnesium or iron ions could reduce the absorption due to the formation of insoluble chelate. Banana contains ions such as calcium (10 mg), iron (0.9 mg), as well as water (72 g), protein (1.3 g), fat (0.2 g) and carbohydrates (26 g) in 100 g of edible parts. The aim of this research was to compare the pharmacokinetic profiles of tetracycline with pre-treatment of 1 hour, simultaneously and without administering ambon banana juice on white male rats. The method of this research was experimental, with "Posstest only control group design" and "one way anova" as the method of data analysis. The pharmacokinetic parameters of tetracycline were changed in group 1 by administering tetracycline 63 mg/kg BB, group 2 by administering of 2 mL of ambon banana juice 1 hour before tetracycline 63 mg/kg BB, and group 3 by administering of 2 mL of banana juice simultaneously with tetracycline 63 mg/kg BB. Pharmacokinetic parameter of tetracycline that changed were value of K_a , Cl , $t_{1/2\text{ el}}$, K_{el} , t_{maks} , $C_{p_{maks}}$ and

AUC. However, based on the results of one way analysis of variance on the value of tetracycline pharmacokinetic parameters between groups showed no significant difference ($p>0.05$).

Key words: *pharmakokinetics, ambon banana juice, tetracycline.*

Pendahuluan

Obat dapat berinteraksi dengan makanan atau dengan obat lain. Hasil penelitian di R.S. Sardjito menunjukkan bahwa pada pasien rawat inap ditemukan 125 kejadian interaksi (48 interaksi obat-obat dan 77 interaksi obat-makanan) dengan pola interaksi obat farmakokinetik 36%, farmakodinamik 16%. Sedangkan pada rawat jalan ditemukan 128 interaksi obat terdiri dari 47 kasus interaksi obat-obat dan 81 kasus interaksi obat-makanan dengan pola interaksi obat farmakokinetik 72%, farmakodinamik 19% (Rahmawati dkk., 2006). Interaksi obat dengan makanan terjadi karena pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang, sehingga pada banyak bahan obat masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan pada saat yang sama terhadap kinetika obat (Mustchler, 1999).

Tetrasiklin merupakan obat pilihan terhadap infeksi yang diakibatkan oleh organisme intraseluler. Selain pada infeksi saluran napas dan acne, tetrasiklin juga digunakan pada infeksi saluran kemih dan pada eradikasi *Helicobacter pylori*. Adakalanya tetrasiklin digunakan pada malaria, juga

digunakan pada disentri basiler (Tjay dan Rahardja, 2007).

Pemakaian tetrasiklin bersama-sama dengan susu atau makanan yang mengandung ion kalsium, magnesium atau ion besi dapat mengurangi absorpsi karena pembentukan khelat yang tak larut (Katzung, 2004). Susu menurunkan absorpsi tetrasiklin sebesar 65%, dan makanan sebesar 46% (Leyden, 1985). Penelitian mengenai efek kampo yang mengandung kalsium, magnesium dan alumunium terhadap tetrasiklin ternyata dapat menurunkan nilai AUC (30%) dan C_{maks} (28%) (Ohnishi dkk., 2009).

Pada umumnya buah pisang digunakan untuk membantu menelan obat bagi orang yang mengalami kesulitan menelan obat dalam bentuk sediaan tablet, kapsul, kaplet. Salah satu jenis pisang yang digunakan untuk membantu menelan obat adalah pisang ambon. Kandungan gizi yang terdapat setiap 100 g bagian pisang yang dapat dimakan adalah sebagai berikut: air 72%, kalori 99 kal.; protein 1,3 g; lemak 0,2 g; karbohidrat 26 g; mineral (kalsium 10 mg; besi 0,9 mg); riboflavin 0,07 mg; thiamin 0,05 mg; vitamin C 4 mg (Harper dkk., 2006). Buah pisang juga kaya akan kalium (400 mg/ 100 g) (Verheij dan Coronel, 1997).

Berdasarkan pertimbangan tersebut perlu dilakukan penelitian yang mengkaji bagaimana interaksi antara tetrasiklin dengan jus pisang ambon ditinjau dari profil farmakokinetiknya pada tikus putih jantan.

Metode Penelitian

Alat

Seperangkat alat KCKT (Shimadzu LC-10 At VP), detektor UV-Vis SPD 10A, shimadzu *system controller* SCL-10A, dan *Rheodyne loop injector*. Kolom KCKT: Shim-pack CLC-ODS; panjang 25 cm, diameter 4,6 mm dan ukuran partikel 5 μ m. *Filtration unit* for HPLC (whatman). Alat-alat gelas, neraca analitis, sonikator (Branson 1510), jarum suntik ujung tumpul, holder tikus, pisau bedah, *vortex*, sentrifugator, *stopwatch*, blender.

Bahan

Tetrasiklin HCl baku (PT Indo Farma), etiliendiamintetraasetat atau EDTA (Merck), asam oksalat dihidrat (Merck), asetonitril pro analisis (p.a) (Merck), metanol pro analisis (p.a) (Merck), trikloroasetat atau TCA (Merck), akuabidestilata pro injeksi (Otsuka), dan pisang ambon.

Jalannya Penelitian

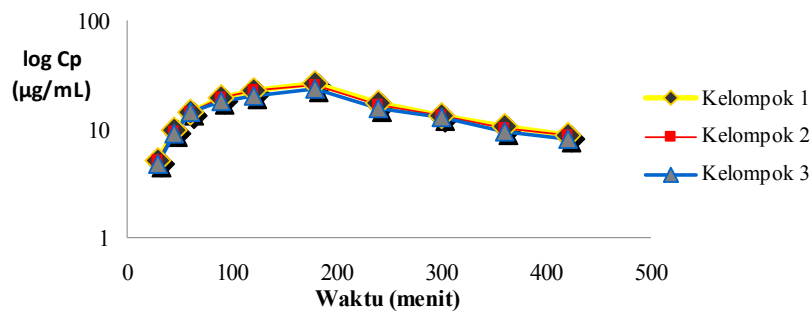
Penelitian menggunakan 15 ekor tikus jantan galur wistar yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan. Kelompok 1 (kontrol) diberi tetrasiklin dosis 63 mg/kg BB secara oral. Kelompok 2 diberi 2 mL jus pisang ambon 1 jam sebelum pemberian tetrasiklin dosis 63 mg/kg BB. Kelompok 3 diberi 2 mL jus pisang ambon bersamaan dengan pemberian tetrasiklin dosis 63 mg/kg BB (dosis dihitung berdasarkan konversi dari dosis lazim manusia). Pengambilan cuplikan darah sebanyak 0,5 mL diambil dari vena ekor tikus pada menit ke 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, dan 420 setelah pemberian tetrasiklin. Analisis tetrasiklin dalam darah dilakukan dengan KCKT. Harga-harga parameter farmakokinetika dihitung menggunakan model kompartemen satu. Harga parameter farmakokinetika antar perlakuan dibandingkan secara statistika menggunakan ANAVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%. Analisis statistika dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 16.0

Hasil dan Pembahasan

Gambar 1 memuat profil kurva kadar tetrasiklin terhadap waktu yang menunjukkan tidak ada pengaruh

terhadap profil kadar tetrasiklin dalam darah setelah adanya perlakuan pemberian tetrasiklin oral dosis 63 mg/kg BB (kelompok 1), pemberian jus

pisang ambon 1 jam sebelum (Kelompok 2) dan bersamaan (kelompok 3) dengan pemberian tetrasiklin.



Gambar 1. Kurva hubungan kadar tetrasiklin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian tetrasiklin oral 63 mg/kg BB (kelompok 1), pemberian 2 mL jus pisang ambon 1 jam sebelum pemberian tetrasiklin 63 mg/kg BB (kelompok 2), dan pemberian 2 mL jus pisang ambon secara bersamaan dengan pemberian tetrasiklin 63 mg/kg BB (kelompok 3) pada tikus (N=5).

Pada Tabel 1 disajikan hasil perhitungan harga-harga parameter farmakokinetika tetrasiklin setelah pemberian tetrasiklin oral dosis 63 mg/kg BB, dan dengan adanya pemberian 2 mL jus pisang ambon 1 jam

sebelum dan bersamaan dengan pemberian tetrasiklin.

Tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian jus pisang ambon 1 jam sebelum dan bersamaan dengan pemberian tetrasiklin mampu merubah parameter farmakokinetika tetrasiklin.

Tabel 1. Nilai parameter farmakokinetika tetrasiklin (rerata \pm SD) setelah pemberian tetrasiklin oral 63 mg/kg BB (kelompok 1), pemberian 2 mL jus pisang ambon 1 jam sebelum pemberian tetrasiklin 63 mg/kg BB (kelompok 2), dan pemberian 2 mL jus pisang ambon secara bersamaan dengan pemberian tetrasiklin 63 mg/kg BB (kelompok 3) pada tikus (N=5).

Parameter Farmakokinetika	Perlakuan		
	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3
$t_{1/2}$ eliminasi (menit)	192,708 \pm 23,84	186,91 \pm 16,99	177,959 \pm 7,52
Ka (menit ⁻¹)	0,0198 \pm 0,003	0,0197 \pm 0,002	0,0182 \pm 0,001
Kel (menit ⁻¹)	0,0036 \pm 0,0004	0,0037 \pm 0,0003	0,0039 \pm 0,0002
Tmax (menit)	105,557 \pm 6,95	106,474 \pm 5,82	107,801 \pm 2,68
Cpmax (μ g/mL)	32,346 \pm 3,83	31,812 \pm 2,24	28,753 \pm 1,39
AUC (μ g.menit/mL)	8964,065 \pm 414,37	8653,027 \pm 275,76	8408,999 \pm 503,25
Cl (mL/menit)	1,084 \pm 0,049	1,19 \pm 0,034	1,166 \pm 0,083

Perubahan pada nilai tetapan laju absorpsi (Ka) menyebabkan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum (t_{maks}) berubah menjadi 106,474 menit dan 107,801 menit pada kelompok 2 dan kelompok 3. Berubahnya nilai t_{maks} tersebut disebabkan oleh perubahan pada nilai Ka. Apabila nilai Ka turun berarti obat yang diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik menurun, sehingga waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum lebih lama (Shargel dan Yu, 2005).

Parameter primer yang juga mengalami perubahan yaitu *clearans* (Cl). Perubahan nilai *clearans* dapat mempengaruhi parameter turunannya yaitu *Area under Curve* (AUC). Nilai AUC berbanding terbalik dengan nilai *clearans*, dengan meningkatnya jumlah obat yang tereliminasi maka jumlah obat

yang ada dalam sirkulasi sistemik menurun, sehingga kadar obat dalam plasma juga menurun. Nilai *clearans* yang meningkat menyebabkan jumlah tetrasiklin yang terakumulasi dalam darah menjadi turun. Hal ini ditunjukkan dengan menurunnya nilai AUC. Penurunan nilai AUC juga dapat disebabkan oleh menurunnya jumlah tetrasiklin yang diabsorpsi (Mutschler, 1999).

Berdasarkan hasil uji analisis varian (anava) satu jalan, perbandingan nilai parameter-parameter farmakokinetika pada pemberian jus pisang ambon 1 jam sebelum dan secara bersamaan dengan pemberian tetrasiklin menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p>0,05$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian jus pisang ambon dengan perbedaan selang waktu

1 jam sebelum dan bersamaan dengan tetrasiklin tidak mempengaruhi parameter farmakokinetika tetrasiklin.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ohnishi dkk. (2009), kampo yang mengandung 26,6 mg kalsium, 2,07 mg magnesium dan besi 0,04 mg per 3 gram ternyata dapat membentuk khelat yang tidak larut sehingga menurunkan absorpsi tetrasiklin. Hal ini dapat dilihat dari menurunnya nilai $C_{p_{maks}}$ (28%) dan nilai AUC (30%) tetrasiklin secara signifikan. Dalam penelitian ini, pemberian jus pisang ambon jika diberikan secara bersamaan ataupun 1 jam sebelum tetrasiklin tidak menghambat absorpsinya.

Perbedaan parameter farmakokinetika yang tidak signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dalam penelitian ini diduga karena kandungan kalsium yang sangat kecil dalam pisang ambon, maka pembentukan khelat yang tak larut antara tetrasiklin dengan kalsium mungkin terjadi, namun dalam penelitian ini tidak terlihat. Kandungan mineral yang terdapat dalam 100 g bagian pisang yang dapat dimakan yaitu 10 mg kalsium; 0,9 mg besi dalam 100 g bagian yang dapat dimakan (Harper dkk.,

2006). Selain itu, penetapan waktu sampling dalam penelitian ini belum maksimal. Hal ini dapat dilihat dari kurva hubungan waktu lawan log konsentrasi obat dalam plasma (Gambar 1), dimana fase eliminasi yang terbentuk belum sampai akhir. Hal tersebut dapat mempengaruhi perhitungan parameter farmakokinetika yang diperoleh.

Pustaka

- Harper, L.J., Deaton, dan Driskel, 2006. *Pangan, gizi dan pertanian*. Penerjemah Suhardjo. Jakarta: UI Press.
- Katzung, B.G., 2004. *Farmakologi dasar dan klinik*. Edisi ke-8. Jakarta: Salemba.
- Leyden, J.J., 1985. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride effect of food, milk, and iron. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 12:308-312.
- Mutschler, E., 1999. *Dinamika obat*. Edisi ke-5. Penerjemah Widiyanto, M.B., Ranti, A.S. Bandung: Penerbit ITB.
- Ohnishi, M., Hitoshi, K., Katoh, M., Nadai, M., Abe, F., Kurono, S., Saito, H., Haniuda, M., Hasegawa, T., 2009. Effect of a kampo preparation byakkokaninjinto on pharmacokinetics of ciprofloxacin and tetracycline. *Biol. Pharm. Bull.*, 32:1080-1084.

Shargel, L., Yu, A., 2005, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*. Edisi ke-2. Penerjemah Fasich, Sjamsiah, S. Surabaya: Airlangga University Press.

Rahmawati, F., Rini, H., dan Vivi, G., 2006. Kajian retrospektif interaksi obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17:177-183.

Tjay, T.H., Rahardja, K., 2007. *Obat-obat penting*. Edisi ke-6. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.

Verheij, E.W.M., dan Coronel, 1997. *Sumber daya nabati Asia 2: buah-buahan yang dapat dimakan*. Penerjemah Danimihardja. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.