

**THE EFFECT OF LEAF EXTRACT OREGANO (*ORIGANUM VULGARE*)
BIOAVAILABILITY OF DIAZEPAM TABLETS IN MICE****PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN OREGANO (*Origanum vulgare*)
TERHADAP BIOAVAILABILITAS TABLET DIAZEPAM PADA MENCIT****FARDIN* dan SARINA****Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia Timur, Makassar*** Korespondensi; Email: fardin.mila02@gmail.com, Hp 081343888330**ABSTRACT**

The Effect of Leaf Extract Oregano (*Origanum vulgare*) Bioavailability Of Diazepam Tablets in Mice. This study was to determine the effect dimaaksudkan leaf extract Oregano (*Origanum vulgare*) together with diazepam tablets against the bioavailability of diazepam tablets based on the time of onset and duration of the test animals mice. Oregano leaf samples were extracted using 96% ethanol by maceration method. Digunakan test animals is as much as 15 tails of male mice are divided into five groups, and each group consisted of 3 mice. Mice were given suspensions diazepam tablets and Oregano leaf extract with a concentration of respectively 0.5%, 1%, 2%, and 3% w / v respectively 1 ml orally. Then the observed onset of drug (onset) and duration of drug action (duration). The results showed that the leaf extract of Oregano (*Origanum vulgare*) given concurrently with diazepam tablet Diazepam tablets affect the bioavailability of orally in Mice. Oregano leaf extract can induce enzymes pemetabolisme diazepam, so the effect of diazepam in the mark quicker onset of action (onset) and longer duration.

Keywords: *Leaf Extract Oregano, Bioavailability, Diazepam tablets, Mice.*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun oregano (*Origanum vulgare*) terhadap bioavailabilitas tablet diazepam pada mencit. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun oregano (*Origanum vulgare*) bersamaan dengan tablet diazepam terhadap bioavailabilitas tablet diazepam berdasarkan waktu onset dan durasi pada hewan uji mencit. Sampel daun oregano diekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% dengan metode maserasi. Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan sebanyak 15 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok, dan tiap kelompok terdiri dari 3 ekor mencit. Mencit diberi suspensi tablet diazepam dan ekstrak daun oregano dengan konsentrasi masing-masing 0,5%, 1%, 2%, dan 3% b/v masing-masing sebanyak 1 ml secara oral. Kemudian diamati mula kerja obat (onset) dan lama kerja obat (durasi). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun oregano (*Origanum vulgare*) yang diberikan bersamaan dengan tablet diazepam berpengaruh terhadap bioavailabilitas tablet diazepam pada mencit secara oral. Ekstrak daun oregano dapat menginduksi enzim pemetabolisme diazepam, sehingga efek diazepam lebih cepat yang di tandai mula kerja (onset) dan durasi lebih lama.

Kata Kunci : *Ekstrak daun oregano, Bioavailabilitas, Tablet Diazepam, Mencit.*

PENDAHULUAN

Sampai saat ini, mitos bahwa bahan alam aman selalu dipromosikan oleh berbagai pihak. Sebagian dari masyarakat baik praktisi maupun pengguna obat herbal memiliki anggapan bahwa obat herbal aman. Hal ini bisa benar adanya, karena penggunaan obat herbal sudah lama, bahkan ada beberapa tanaman yang sudah lama, bahkan ada beberapa tanaman yang sudah ratusan tahun digunakan sebagai obat tradisional (Wijayakusuma, . H., 2011).

Banyak masyarakat yang menyatakan bahwa penggunaan obat herbal dan obat kimia tidak menimbulkan efek samping, dan pernyataan ini sering digabungkan dengan opini yang mengklaim bahwa obat herbal tidak menimbulkan bahaya. Tentu hal ini tidak benar, yang didukung adanya bukti bahwa tidak ada obat yang efektif dan secara langsung bebas dari efek samping, apalagi penggunaannya bersamaan dengan obat kimia sehingga bisa menimbulkan interaksi dan

mempengaruhi bioavailabilitas dari obat kimia tersebut (Hanani. E, & Mun'im. A.,2011).

Untuk produk-produk obat tertentu bioavailabilitas dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan seperti *in vivo*. Obat-obat bioavailabilitasnya terutama bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut. Laju pelarutan obat dari produk obat tersebut diukur *in vitro*. Uji pelarutan yang resmi diuraikan dalam United States Pharmacopeia (USP). Data laju pelarutan *in vitro* harus berhubungan dengan data bioavailabilitas *in vivo* untuk obat tersebut.

Salah satu interaksi yang terjadi dari obat herbal adalah interaksi farmakokinetika yang mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat. Beberapa obat herbal mempengaruhi absorpsi obat, seperti obat berefek laksatif yang bisa digunakan untuk penurunan berat badan, akan mempengaruhi waktu transit dan akan menurunkan absorpsi obat. Sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi pada obat yang bekerja mirip/atau sama dengan obat herbal, misalnya pemberian bersamaan antara obat herbal yang memiliki aktifitas antiplatelet dengan antikoagulan, penggunaan bersamaan efedrin dengan obat herbal yang kaya kafein (Hanani. E, & Mun'im. A.,2011).

Salah satu obat herbal yang sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat penyakit demam, diare, mual, penyakit kuning, dan gatal pada kulit adalah Daun Oregano (*Origanum vulgare* L). Daun Oregano memiliki manfaat diantaranya untuk mencegah infeksi, mengobati sakit perut, serta gangguan pernapasan ringan, untuk mengusir demam, mual, penyakit kuning, gatal-gatal pada kulit disebabkan oleh bakteri.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dimana menurut Utami (2013) bahwa ekstrak etanol daun oregano (*Origanum vulgare* L) dengan konsentrasi 0,5%, 1%,

2%, dan 4% b/v dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus epidermidis*.

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan yang timbul adalah apakah pemberian ekstrak daun oregano (*Origanum vulgare*) bersamaan dengan tablet diazepam berpengaruh terhadap bioavailabilitas tablet diazepam berdasarkan waktu onset dan durasi pada hewan uji mencit.

Maksud penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun oregano (*Origanum vulgare*) bersamaan dengan tablet diazepam terhadap bioavailabilitas tablet diazepam berdasarkan waktu onset dan durasi pada hewan uji mencit.

Dengan Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian obat herbal ekstrak daun oregano terhadap efek farmakologis tablet diazepam pada mencit .

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Batang pengaduk, Corong, seperangkat alat gelas, Kandang mencit, Spoit dan jarum oral, Stop watch, Timbangan analitik (startorius), Timbangan hewan (berkel), Seperangkat alat maserasi, Rotavapor

Bahan

Bahan yang digunakan yaitu Air suling, Alkohol 70 %, Na. CMC 1%, Etanol, Daun oregano (*Origanum vulgare* L), Diazepam tablet 4 mg, Hewan Mencit (*Mus musculus*).

Hewan Percobaan

Hewan uji yang digunakan adalah mencit jantan yang berumur 2-3 bulan dengan bobot badan 20-30 g, yang telah karantina untuk menyesuaikan diri dengan lingkungannya selama kurun waktu satu minggu.

Prosedur Penelitian

Pengambilan Sampel

Sampel berupa daun oregano yang diperoleh dari Malino Kabupaten Gowa,

selanjutnya dilakukan pencucian, kemudian daun dipotong-potong dan diangin anginkan yang tidak terkena sinar matahari langsung.

Ekstraksi

Daun oregano yang telah kering ditimbang sebanyak 500 gram, kemudian dimaserasi dengan etanol, dimasukkan dalam wadah ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya, sambil berulang-ulang diaduk. Setelah 5 hari sari diserakai, ampas diperas. Setelah mendapatkan ekstrak kental cair kemudian diuapkan dengan menggunakan rotavapor untuk mendapatkan ekstrak kental.

Penyiapan Suspensi NaCMC 1%

Suspensi Natrium Karboksimetilselulosa 1 % b/v dibuat dengan menimbang sebanyak 1 gram dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam 50 ml air yang telah dipanaskan hingga suhu sekitar 70°C sambil diaduk hingga homogen, kemudian dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 100 ml.

Penyiapan Suspensi Ekstrak

Setelah didapatkan ekstrak kental daun Oregano, dibuat dalam 4 konsentrasi 0,5% b/v, 1% b/v, 2% b/v, dan 3% b/v, untuk konsentrasi 0,5% b/v ditimbang 0,5 gram dan disuspensikan dalam air steril, sebanyak 100 ml, kemudian dilakukan perlakuan yang sama untuk konsentrasi 1% b/v, 2% b/v, dan 3% b/v, masing-masing diekstrak ditimbang sebanyak 1 gram, 2 gram, 3 gram.

Pembuatan suspensi diazepam

Suspensi Diazepam dibuat dengan menggerus tablet diazepam yang ditimbang setara 21,45 mg diazepam kemudian disuspensikan dengan bahan pensuspensi sedikit demi sedikit sambil diaduk dan dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

Pengujian

Disiapkan 15 ekor mencit jantan yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Kelompok kontrol 1 dan kelompok perlakuan dibagi menjadi 3 kelompok. Tiap-tiap kelompok terdiri dari 3 ekor mencit.

1. Kelompok Kontrol

Mencit jantan diberi air suling dan suspensi diazepam masing-masing 1 ml secara oral. Kemudian diamati mula kerja obat (onset) dan lama kerja obat (durasi) hingga timbulnya kembali refleks balik badan.

2. Kelompok Perlakuan

a) Kelompok II

Mencit jantan diberi tablet diazepam dan ekstrak daun oregano 0,5% b/v masing-masing sebanyak 1 ml secara oral. Kemudian diamati mula kerja obat (durasi) hingga timbulnya kembali refleks balik badan.

b) Kelompok III

Mencit jantan diberi tablet diazepam dan ekstrak daun oregano 1% b/v masing-masing sebanyak 1 ml secara oral. Kemudian diamati mula kerja obat (onset) dan lama kerja obat (durasi) hingga timbulnya kembali refleks balik badan.

c) Kelompok IV

Mencit jantan diberi tablet diazepam dan ekstrak daun oregano 2% b/v masing-masing sebanyak 1 ml secara oral.. Kemudian diamati mula kerja obat (onset) dan lama kerja obat (durasi) hingga timbulnya kembali refleks balik badan.

d) Kelompok V

Mencit jantan diberi tablet diazepam dan ekstrak daun oregano 3% b/v masing-masing sebanyak 1 ml secara oral. Kemudian diamati mula kerja obat (onset) dan lama kerja obat (durasi) hingga timbulnya kembali refleks balik badan.

Teknik Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengaruh ekstrak daun Oregano terhadap bioavailabilitas tablet diazepam dengan parameter lama tidur mencit dikumpulkan dari masing-masing kelompok kontrol dan

kelompok perlakuan. Data yang telah dikumpulkan dari hasil pengamatan kemudian dianalisis secara statistik, Rancangan Acak Lengkap (RAL). Dan dilanjutkan dengan Uji Beda Nyata Terkecil (BNT).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun oregano (*Origanum vulgare*) bersamaan dengan tablet diazepam terhadap bioavailabilitas tablet diazepam, dengan mengambil data onset dan durasi saat masing-masing mencit setelah diberi perlakuan:

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Hasil pengamatan onset (mulai tidur) mencit setelah diberikan suspensi diazepam bersamaan dengan ekstrak daun oregano.

N	Waktu onset (menit) setelah perlakuan					Jumlah Total
	suspensi diazepam + air suling	suspensi diazepam + ekstrak 0,5% b/v	suspensi diazepam + ekstrak 1% b/v	suspensi diazepam + ekstrak 2% b/v	suspensi diazepam + ekstrak 3% b/v	
1	12	11	10	8	4	45
2	14	12	9	8	6	49
3	12	12	11	9	3	47
Σ	38	35	30	25	13	141
$\bar{X}$	12,66	11,66	10	8,33	4,33	

Tabel 2. Hasil Pengamatan Durasi (lama tidur) mencit setelah diberikan suspensi diazepam bersamaan dengan ekstrak daun oregano.

N	Waktu durasi (menit) setelah perlakuan					Jumlah Total
	suspensi diazepam + air suling	suspensi diazepam + ekstrak 0,5% b/v	suspensi diazepam + ekstrak 1% b/v	suspensi diazepam + ekstrak 2% b/v	suspensi diazepam + ekstrak 3% b/v	
1	39	20	15	7	8	89
2	28	19	18	10	3	78
3	35	17	11	7	5	75
Σ	102	56	44	24	16	242
$\bar{X}$	34	18,6	14,66	8	5,33	

Keterangan :

N : Hewan Uji

Σ : Jumlah onset dan durasi (menit)

X: Rata-rata onset dan durasi (menit)

DISKUSI

Penelitian ini menggunakan mencit jantan sebagai hewan uji sebanyak 15 ekor, yang diberi perlakuan sesuai dengan konsentrasi tertentu dan volume pemberian secara oral.

Pada kelompok kontrol digunakan air suling 1 ml dan suspensi diazepam sebagai kelompok pembanding, ini dimaksudkan untuk melihat pengaruh Ekstrak Daun Oregano (*Origanum vulgare*) Terhadap Bioavailabilitas Tablet Diazepam setelah diberikan bersamaan

pada hewan uji mencit secara oral. Pada kelompok pemberian Ekstrak Daun Oregano (*Origanum vulgare*) terdiri atas

4 kelompok perlakuan masing-masing konsentrasi 0,1% b/v, 1% b/v, 2% b/v dan 3% b/v dengan tujuan untuk melengkapi data ilmiah tentang ekstrak Daun Oregano dalam bidang farmakologi, agar pemanfaatannya dapat dikembangkan lebih lanjut, dan untuk mengetahui potensi efek keefektifan Daun Oregano yang memberikan pengaruh terhadap bioavailabilitas tablet Diazepam. Setelah perlakuan, dicatat onset dan durasi (menit).

Untuk menghitung onset dan durasi pada mencit, pada penelitian ini onset dihitung dalam menit dari waktu setelah pemberian perlakuan hingga saat mencit mulai tertidur, sedangkan durasi dihitung dalam menit sejak tidur sampai mencit terbangun. Pengamatan dilakukan dengan membandingkan onset dan durasi tidur pada kelompok pembanding dan perlakuan.

Sebelum perlakuan, masing-masing mencit jantan dipuaskan kira-kira 4-6 jam tetapi air minum tetap diberikan. Hal ini dimaksudkan untuk menghindari kemungkinan adanya pengaruh makanan terhadap kandungan bahan berkhasiat dari daun Oregano yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas diazepam. Selain itu, untuk memudahkan selama pemberian ekstrak daun Oregano secara oral pada mencit jantan.

Penelitian ini menggunakan diazepam sebagai pembanding dan air suling sebagai kontrol dengan maksud untuk membandingkan apakah ekstrak daun oregano berpengaruh terhadap bioavailabilitas diazepam dari beberapa konsentrasi ekstrak daun Oregano.

diazepam digunakan sebagai pembanding karena jenis obat ini banyak digunakan dan mula aksi dari obat tersebut cepat yaitu 20 - 40 menit dan memiliki durasi yang panjang yaitu 6 jam atau lebih.

Hasil analisa menggunakan metode Analisis Varian (ANOVA) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun Oregano konsentrasi 0,1% b/v, 1% b/v, 2% b/v dan 3% b/v, bersamaan suspensi

diazepam dapat mempengaruhi bioavailabilitas diazepam, dimana pada onset menunjukkan bahwa F_{hitung} sebesar 232,4 lebih besar dari F_{tabel} baik pada taraf kepercayaan 1% sebesar 4,43 maupun pada taraf kepercayaan 5% sebesar 2,87.

Hal ini menunjukkan adanya perbedaan onset dan durasi masa tidur yang sangat nyata antara kelompok kontrol/pembanding dan antar kelompok pemberian ekstrak daun Oregano sehingga perlu dilakukan uji lanjutan dengan uji rentang Newman-Keuls.

Berdasarkan hasil uji lanjutan dengan Uji Rentang Newman-Keuls, pada onset menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efek (signifikan) antara kelompok kontrol, kelompok perlakuan. ini disebabkan salah satu kandungan zat aktif yang terdapat pada ekstrak daun Oregano

yang dapat menginduksi enzim pemetabolisme diazepam, sehingga efek diazepam lebih cepat yang di tandai mula kerja (onset) dan durasinya lebih cepat.

Hasil penelitian lain bahwa penggunaan tanaman obat St. Johns wort bersamaan dari obat-obat yang merupakan zat CYP3A4 dengan tanaman ini akan menyebabkan penurunan kadar obat-obat ini dalam plasma karena tanaman St. Johns wort merupakan penginduksi sitokrom P450 yang sangat kuat. Penurunan kadar dalam plasma dari obat - obat tersebut menyebabkan perlunya dilakukan penyesuaian dosis bila digunakan bersamaan dengan St. Johns wort. Selain dari itu, tanaman ini dapat menginduksi sindrom serotonin, yang mengakibatkan peningkatan penghambatan reuptake serotonin (5-HT), jika diberikan bersama-sama dengan obat-obat inhibitor 5-HT reuptake. Terdapat 45 laporan reaksi obat yang tidak diinginkan yang diduga

akibat penggunaan dari St. Johns wort. Reaksi-reaksi yang umum terjadi adalah reaksi yang gangguan sistem saraf pusat dan perifer dan gangguan kejiwaan. Dua kasus merupakan sindroma serotonin akibat penggunaan yang bersamaan dengan sertralin (inhibitor 5-HT reuptake) dan interaksi dengan venlafaksin. Terdapat dua kasus lainnya yang merupakan kasus mania, akibat interaksi St. Johns wort dengan lithium pada satu kasus dan interaksi dengan bupropion pada kasus lainnya..

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Ekstrak Daun Oregano (*Origanum vulgare*) yang diberikan bersamaan dengan tablet diazepam berpengaruh terhadap Bioavailabilitas tablet Diazepam Pada Mencit secara oral.
2. Ekstrak daun Oregano dapat menginduksi enzim pemetabolisme diazepam, sehingga efek diazepam lebih cepat yang di tandai mula kerja (onset) dan durasi lebih cepat.

DAFTAR PUSTAKA

Agoes. G, 2009, Seri Farmasi Industri-2; Teknologi Bahan Alam, Edisi revisi dan Penelusuran, Penerbit ITB, Bandung

Ditjen POM RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV Depkes RI. Jakarta.

Djamhuri, A., 1990, "Sinopsis Farmakologi Dengan Terapan Khusus di Klinik dan Perawatan", Hipokrates, Jakarta, 123 – 129.

Hanani. E, & Mun'im. A., 2001, *Fitoterapi Dasar*, Penerbit Dian Rakyat, Cetakan Pertama. Jakarta

Ganiswarna, S. G., 2010, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, Bagian Farmakologi FK UI, Jakarta

Goodman & Gilman, 2007, *Dasar Farmakologi Terapi*. Volume 1, Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta

Harvey, R. A., Champe, P.C., 2001, *Farmakologi Ulasan Bergambar* Edisi Al Alih Bahasa Azwar Agoes, Penerbit Widiamedika, Jakarta

Hakim. L., 2012, *Farmakokinetika Klinik*, Penerbit Bursa Ilmu, Jakarta

Juguir, L.C., Carreirer, J., 1980, *Histologi Dasar*, Edisi III, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

Malole, M.MB., Promono, S.S.U., 1989, *Penggunaan Hewan-hewan Laboratorium*, Penelaah Maduki Pertadiredja, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Dirjen Pendidikan Tinggi Pusat antara Universitas Bioteknologi, IPB, Bogor.

Noer, S., 1996, *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I, Edisi III, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Shargel, L, 2005, *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi II, Penerbit Buku airangga University Press, Surabaya

Sherlock, S., 1990, *Penyakit dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi II, Universitas Airlangga, Surabaya.

Siswanto, W.J., 2012, *Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat Komersial*, Trubus Agriwidya, Jakarta. Hal 3

Wijayakusuma, H., 2011, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*, Jilid IV, Pustaka Kartini, Jakarta, Hal 3

Tjay, T.H dan Rahardja, K. 2010. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. PT Elex Media Komputindo

Asti, 2013, Obat-Bahan Alam dan Interaksinya dengan Obat Kimiawi, <http://www.pom.go.id/new/index.php/>, diakses tanggal 4 April 2016

