

CATATAN REDAKSI

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji bagi Allah Tuhan Pemilik Semua Ilmu. Pharmacon Volume 9 Nomer 2 masih mengangkat eksplorasi bahan alam untuk menjadi obat sebagai topik utama. Satu artikel mengangkat aspek farmakokinetik buah apel dan interaksinya dengan parasetamol. Selanjutnya ditampilkan tiga hasil penelitian tentang skrining aktivitas tanaman asli Indonesia yang potensial untuk dikembangkan menjadi obat. Satu artikel berikutnya tentang kepuasan pasien pada pelayanan di apotek.

Semoga Pharmacon Volume 9 Nomer 2 ini dapat bermanfaat. Kami selalu menantikan kritik dan saran dari pembaca.
Selamat membaca

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Redaksi

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

DAFTAR ISI

| | |
|---|---------|
| Catatan Redaksi | i |
| Daftar Isi | ii |
| Pengaruh Perasan Buah Apel (<i>Malus domestica</i> Borkh) Fuji Rrc Terhadap Farmakokinetika Parasetamol Yang Biberikan Bersama Secara Oral Pada Kelinci Pada Kelinci Jantan <i>Noviana Wulansari, Arief Rahman Hakim, Arifah Sri Wahyuni</i> | 41 - 45 |
| Uji Penurunan Kadar Glukosa Darah Oleh Ekstrak Air Herba Jaka Tuwa (<i>Scoparia dulcis</i> L.) Pada Kelinci Jantan Yang Dibebeani Glukosa <i>Chusnul Chotimah, EM. Sutrisna, Arifah Sri Wahyuni</i> | 46 - 51 |
| Uji Aktivitas Antiradikal Buah <i>Psidium guajava</i> L. Dengan Metode DPPH (1,1-Difenil-2-Pikril Hidrazil) Serta Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid <i>Iqbal Pribadi, Muhammad Da'i, Wahyu Utami</i> | 52 - 56 |
| Tingkat Kepuasan Pasien Rawat Jalan Terhadap Kualitas Pelayanan Di Apotek Instalasi Farmasi Rumah Sakit Umum Daerah Sragen <i>EM Sutrisna, Meilina Dyah Ekawati, Tri Yulianti</i> | 57 - 67 |
| Uji Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Fraksi Non Polar Ekstrak Etanol Daun Dewandaru (<i>Eugenia uniflora</i> L.) Dengan Metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhidrazil) Beserta Penetapan Kadar Fenol Dan Flavonoidnya <i>Wahyu Utami, Muhammad Da'i dan Dian Werdhi Kusuma Negara</i> | 68 - 72 |

PENGARUH PERASAN BUAH APEL (*Malus domestica* Borkh) FUJI RRC TERHADAP FARMAKOKINETIKA PARASETAMOL YANG BIBERIKAN BERSAMA SECARA ORAL PADA KELINCI PADA KELINCI JANTAN

PHARMACOKINETICS PROFILE OF PARACETAMOL ON MALE RABBIT INFLUENCE BY ORAL ADMINISTRATION OF JUICE APPLE FUJI RRC

Noviana Wulansari¹, Arief Rahman Hakim², Arifah Sri Wahyuni^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

arifah_sriwahyuni@yahoo.com

ABSTRAK

Metabolisme parasetamol melibatkan enzim sitokrom P-450 3A. Apel Fuji merupakan buah yang banyak dikonsumsi dan mengandung kuersetin, merupakan flavonoid yang mampu menghambat aktivitas enzim sitokrom P-450 3A. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian perasan buah apel Fuji RRC terhadap farmakokinetik parasetamol. Penelitian ini dilakukan dengan rancangan cross over design menggunakan 6 ekor kelinci New Zealand jantan sehat dengan berat badan 1,5-2,5 kg. Kelompok kontrol diberi parasetamol tunggal dan kelompok perlakuan diberi parasetamol bersama perasan buah apel secara oral. Pengambilan cuplikan darah dilakukan dari vena marginalis telinga kelinci pada menit ke 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180 dan 240. Penetapan kadar parasetamol utuh dalam darah dilakukan dengan metode spektrofotometri pada λ 435 nm. Hasil perhitungan harga parameter parasetamol menggunakan uji t berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perasan buah apel dapat mempengaruhi harga parameter farmakokinetika parasetamol yaitu meningkatnya K_a sebesar 105,13%, meningkatnya V_d sebesar 5,02% dan CIT menurun sebesar 113,73%.

Kata Kunci : parasetamol, perasan buah apel Fuji RRC, parameter farmakokinetika

ABSTRACT

Paracetamol is metabolized by P-450 type 3A cytochrome enzyme. Quercetin is a flavonoid that can inhibit cytochrome P-450 type 3A. Apple Fuji RRC contain quercetin. The purpose of this research is to know pharmacokinetics profile of paracetamol influence by apple Fuji oral administration. This research was conducted by cross over design using 6 healthy male New Zealand rabbit with body weighting 1.5-2.5 kg. Control group was treated by single paracetamol and treatment group by paracetamol with apple juice by oral administration. Blood was taken from marginal vena at rabbit ear at 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180 and 240 minute. The paracetamol content in blood was measured by spectrophotometer method at λ 435 nm. Result showed that pharmacokinetics of paracetamol was changed. Apple juice could influence of paracetamol pharmacokinetics parameters such as increasing value of K_a about 105.13%, V_d about 5.02% and decreasing value of CIT about 113.73%.

Key words : paracetamol, juice of Fuji RRC apple, pharmacokinetics parameter

PENDAHULUAN

Andayani (2003) telah mengkaji interaksi antara parasetamol yang diberikan bersama dengan jus buah pisang ambon secara peroral, hasil menunjukkan bahwa jus buah pisang ambon tidak mempengaruhi parameter farmakokinetika parasetamol. Selain penelitian itu, Syafah (2007) telah menguji sediaan jus buah anggur mempengaruhi proses absorpsi yang ditunjukkan dengan berubahnya harga AUC, juga berpengaruh terhadap proses distribusi parasetamol dapat diamati dari

meningkatnya volume distribusi. Selain itu, juga mempengaruhi proses eliminasi yang ditandai dengan menurunnya konstanta kecepatan eliminasi dan klirens sehingga, waktu paroh lebih lama.

Parasetamol atau yang disebut juga Asetaminofen, sering digunakan sebagai obat penghilang rasa nyeri (analgetik) atau penurun demam (antipiretik). Parasetamol dimetabolisme terutama di hati sebagai konjugat tak aktif dengan asam glukuronat, sulfat dan sistein dan metabolit hepatotoksik

intermediate (orde 1) oleh CYP1A2 dan CYP2E1. Parasetamol bersifat polar karena dapat larut dalam air. Parasetamol dimetabolisme oleh enzim sitokrom P-450 3A4 sedangkan buah apel mengandung suatu flavonoid yaitu berupa quercetin yang dapat menghambat aktivitas enzim sitokrom P-450 3A4 (Sinclair *et al*, 1998).

Pemakaian bersama obat dengan makanan atau minuman dapat berpotensi menimbulkan interaksi. Di alam ini banyak terdapat beragam buah dengan berbagai warna, bentuk, rasa dan tentunya kandungan dalam buah yang memiliki khasiat yang baik untuk kesehatan. Salah satu buah yang bermanfaat bagi kesehatan adalah buah apel. Kebanyakan orang menelan obat dengan bantuan minum air putih, oleh karena itu dilakukan penelitian interaksi obat dengan minuman perasan buah apel. Penelitian ini digunakan perasan bukan sediaan jadi karena didalam sediaan jadi ditakutkan yang berpengaruh terhadap parameter farmakokinetika parasetamol bukan kandungan buah apel tetapi zat-zat lain yang terdapat dalam sediaan jadi, misal bahan pengawet, bahan pemanis, bahan pewarna. Perasan yang digunakan dibuat baru dan tidak dikupas kulitnya agar semua kandungan dalam buah tidak hilang.

METODE PENELITIAN

Alat : alat-alat gelas dan spektrofotometer UV-Vis.

Bahan :Subjek uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci jantan New Zealand sehat dengan berat badan 1-2 kg. Bahan berkualitas farmasetis yang digunakan adalah parasetamol. Bahan- bahan berkualitas pro analisis yang digunakan adalah asam trikloroasetat 10%, NaOH 10%, HCl 6 N, $\text{NH}_4\text{NH}_2\text{SO}_3$ 15%, NaNO_2 10%, natrium hoidroksida (Merck), natrium-etilen diamin tetra asetat (Merck). Bahan-bahan lain yang digunakan adalah aquadest dan perasan buah apel Fuji RRC.

Cara Penelitian

1. Percobaan Pendahuluan

Langkah ini dilakukan agar nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh dari perhitungan data hasil pengukuran kadar obat dalam darah dapat dipercaya. Percobaan pendahuluan dilakukan dalam dua tahap yaitu : penentuan perolehan kembali dan optimasi metode penetapan kadar parasetamol utuh dalam darah

a. Parameter Perolehan Kembali Parasetamol

1. Menentukan harga perolehan kembali dan kesalahan acak
Larutan parasetamol dalam darah dengan kadar 50, 100, dan 200 $\mu\text{g/mL}$ yang masing-masing tiga kali replikasi (*intraday*). Dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum dan *operating time* yang telah diperoleh pada percobaan sebelumnya.
2. Uji sensitivitas metode penetapan kadar parasetamol dalam darah
Pada uji ini dicari kadar parasetamol terkecil dalam darah yang masih dapat terbaca oleh spektrofotometer yang dilakukan pada kadar 5-50 $\mu\text{g/mL}$.
3. Uji selektifitas metode
Untuk menguji selektivitas metode penetapan kadar dilakukan percobaan secara *in vitro*. Percobaan *in vitro* dilakukan dengan cara membuat larutan parasetamol dalam darah dengan kadar 200 $\mu\text{g/mL}$, ke dalam larutan tersebut ditambahkan 1,0 mL perasan buah apel Fuji RRC. Hasil yang diperoleh tercermin sebagai harga perolehan kembali parasetamol secara *in vitro* dalam darah.

b. Optimasi Penelitian Farmakokinetik

1. Jadwal Sampling
Kelinci jantan diberi larutan parasetamol tunggal secara oral dosis 50 mg/kgbb. Sampling cuplikan darah diambil pada menit ke 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120,150, 180, 240 dari vena marginalis. Kadar parasetamol dalam darah pada tiap cuplikan digunakan untuk penghitungan parameter farmakokinetik sehingga dapat ditetapkan jadwal sampling sebenarnya.
2. Penetapan Dosis
Dalam penetapan kadar parasetamol dalam darah dilakukan orientasi beberapa dosis yaitu 25, 50 dan 100mg/kgbb. Perlu dipertimbangkan beberapa besar kadar obat yang masih dapat terdeteksi dengan spetrofotometri.
3. Penetapan Parameter Farmakokinetika Parasetamol (Anonim, 2005)
Perlakuan terhadap 6 ekor kelinci New Zealand jantan sehat, yang sebelumnya telah dipuaskan selama 2 jam. Periode 1, kelinci 1 sampai 3 diberi parasetamol tunggal dosis 50 mg/kg berat badan secara oral dan kelinci 4 sampai 6 diberi paracetamol dosis 50 mg/kgbb bersama perasan buah apel dosis 4 ml/kgbb kelinci. Diistirahatkan 7 hari.

Periode 2, kelinci 1 sampai 3 diberi parasetamol dosis 50 mg/kgbb bersama perasan buah apel dosis 4 ml/kgbb kelinci dan kelinci 4 sampai 6 diberi parasetamol tunggal dosis 50 mg/kgbb secara oral. Cuplikan darah diambil dari vena telinga kelinci dan ditampung dalam mikrotube yang berisi EDTA pada waktu menit ke 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, dan 240.

Metode Analisis

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa kadar parasetamol dalam plasma terhadap waktu. Data harga parameter farmakokinetika dianalisis dengan menggunakan metode residual. Hasil perhitungan harga parameter parasetamol dari tiap kelompok diuji dengan menggunakan uji t berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perolehan kembali kadar parasetamol dalam darah

Hasil penetapan kadar parasetamol dalam darah dengan harga perolehan kembali antara rata-rata $97,15 \pm 5,73$ dengan RSD rata-rata 2,42 % (tabel 1).

Tabel 1- Harga Perolehan Kembali dan Kesalahan Acak Pada Penetapan Kadar Parasetamol Dalam Darah Secara *Intraday* (n=3)

| Kadar yang ditambahkan ($\mu\text{g/mL}$) | Kadar terukur ($\mu\text{g/mL} \pm \text{SD}$) | Perolehan Kembali ($\% \pm \text{SD}$) | RSD (%) |
|---|--|--|---------|
| 50 | $52,03 \pm 2,09$ | $104,05 \pm 4,17$ | 4,02 |
| 100 | $94,41 \pm 1,76$ | $94,41 \pm 1,76$ | 1,86 |
| 200 | $185,94 \pm 2,61$ | $92,97 \pm 2,61$ | 1,40 |

Sensitivitas metode penetapan kadar parasetamol dalam darah

Sensitivitas metode penelitian kadar parasetamol dalam darah terhadap spektrofotometer dilakukan pada rentang kadar 5-50 $\mu\text{g/mL}$, dengan absorbansi antara -0,190-0,101 nm. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar 5-15 $\mu\text{g/mL}$ didapatkan kadar yang negatif sedangkan pada kadar 20-50 $\mu\text{g/mL}$ didapatkan kadar yang positif, sehingga dapat diartikan bahwa sensitivitas parasetamol pada rentang kadar

20-50 $\mu\text{g/mL}$. Dari hasil absorbansi yang didapat dapat ditentukan harga LOD pada kadar 20 $\mu\text{g/mL}$.

Selektivitas penetapan kadar parasetamol dalam darah terhadap gangguan senyawa dari perasan buah apel Fuji RRC secara invitro

Hasil uji selektivitas (tabel 2) menunjukkan bahwa adanya senyawa yang terkandung dalam perasan buah apel Fuji RRC tidak mengganggu penetapan kadar parasetamol dalam darah. Harga perolehan kembali pada pengukuran kadar parasetamol dalam darah sebesar $92,29 \pm 1,77$ dengan RSD 1,9%.

Tabel 2- Perolehan Kembali Kadar Parasetamol Dalam Darah Setelah Pemberian Perasan Buah Apel Fuji RRC (n=3)

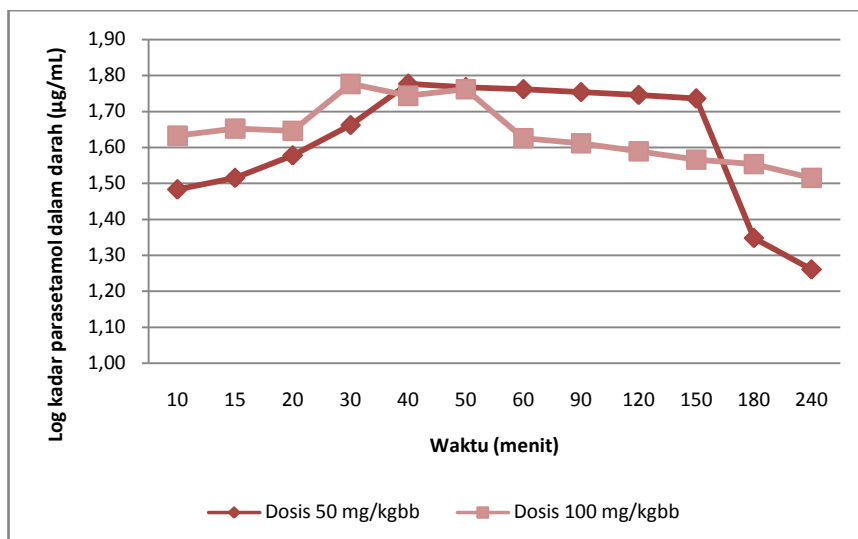
| Kadar yang ditambahkan ($\mu\text{g/mL}$) | Kadar terukur ($\mu\text{g/mL} \pm \text{SD}$) | Perolehan Kembali ($\% \pm \text{SD}$) | RSD (%) |
|---|--|--|---------|
| 200 | $184,59 \pm 3,53$ | $92,29 \pm 1,77$ | 1,90 |

Penetapan Jadwal Pengambilan Cuplikan

Kadar obat maksimal dalam darah dicapai pada menit ke 40 dengan waktu paruh eliminasi 78,75 menit. Dari parameter ini, maka dapat dipilih waktu pengambilan cuplikan adalah menit ke 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, dan 240 menit. Percobaan yang dilakukan dengan waktu sampling tersebut ternyata sudah dapat membentuk profil farmakokinetika yang baik dengan semua fase terwakili yaitu absorbansi, distribusi dan eliminasi.

Pemilihan Besaran Dosis Parasetamol Dan Perasan Buah Apel Fuji RRC

Hasil dari penelitian dosis 25 mg/kg berat badan diperoleh kadar parasetamol yang tidak terdeteksi, yang mana hal ini menunjukkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian tidak sensitif terhadap dosis 25 mg/kgbb. Dosis 50 mg/kgbb diperoleh kadar parasetamol yang positif dan telah menunjukkan profil farmakokinetika dengan baik dan dapat memenuhi 3-5 kali waktu paruh eliminasi. Sedang pada dosis 100 mg/kgbb diperoleh kadar parasetamol yang positif dan hasilnya melebihi 3-5 kali waktu paruh eliminasi. (Gambar 1).

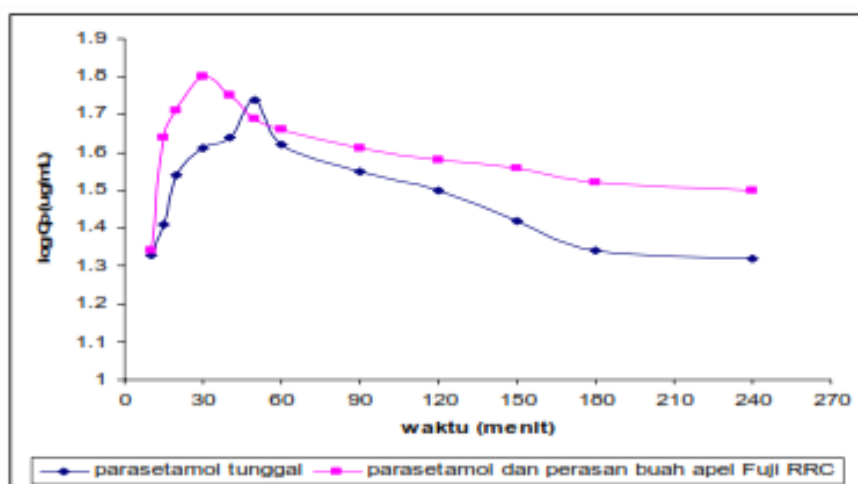


Gambar 1- Kurva Log kadar setelah Pemberian Parasetamol Dosis 50 dan 100 mg/kgbb

Farmakokinetika Parasetamol Pada Kelinci Jantan Dengan Dan Tanpa Pemberian Perasan Buah Apel

Penetapan kadar parasetamol dalam darah pada kelompok parasetamol tunggal (kontrol) dilakukan dengan pemberian parasetamol dosis tunggal 50 mg/kgbb (Gambar 2), sedangkan pada kelompok parasetamol bersama dengan perasan buah apel Fuji RRC (perlakuan) dilakukan dengan parasetamol

dosis 50 mg/kgbb bersama dengan perasan buah apel dosis 4 ml/kgbb (Gambar 2). Harga parameter farmakokinetiknya ditetapkan berdasarkan kadar parasetamol dalam darah. Selanjutnya masing-masing parameter dari kelompok parasetamol tunggal dan parasetamol bersama dengan perasan buah apel Fuji RRC dibandingkan dan diuji secara statistik dengan menggunakan uji t berpasangan (Tabel 3).



Gambar 2- Kurva semilogaritma purata kadar parasetamol dalam darah (µg/mL) terhadap waktu (menit) kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Tabel 3- Uji t berpasangan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol

| Parameter Farmakokinetika | Parasetamol Tunggal (Kontrol) | Parasetamol Bersama Perasan Buah Apel Fuji RRC (Perlakuan) | Beda Perlakuan (%) |
|------------------------------------|-------------------------------|--|--------------------|
| ka (menit ⁻¹) | 0,078 ± 0,0068 | 0,16 ± 0,020 | +105,13* |
| t _{maks} (menit) | 39,07 ± 2,55 | 28,31 ± 2,88 | -27,54 |
| Cp maks (µg/mL) | 43,23 ± 1,76 | 56,79 ± 4,41 | 31,37 |
| AUC ₀₋₂₄₀ (mg.menit/mL) | 6260,44 ± 408,13 | 9431,82 ± 293,51 | + 50,66* |
| AUC _{0-∞} (mg.menit/mL) | 10267,19 ± 718,37 | 24397,57 ± 2226,8 | +137,63* |
| Vd (mL/kgbb) | 966,71 ± 22,63 | 1015,26 ± 39,97 | 5,02 |
| t _{1/2} (menit) | 149,51 ± 11,89 | 315,11 ± 33,04 | +110,76* |
| Cl _T | 4,98 ± 0,31 | 2,33 ± 0,20 | -113,73* |
| k (menit ⁻¹) | 0,0050 ± 0,0053 | 0,0023 ± 0,0002 | -54 |

PEMBAHASAN

Parameter farmakokinetika ditetapkan dengan metode residual. Fase absorpsi parasetamol dapat dikaji dari harga parameter K_a , t_{maks} , $C_{p_{maks}}$ dan AUC. t_{maks} dan $C_{p_{maks}}$, AUC. Fase distribusi parasetamol dapat dikaji dari harga parameter volume distribusinya (V_d). Volume distribusi menunjukkan besarnya distribusi obat di dalam tubuh, yang berarti volume di mana obat tersebut terdistribusi. Volume distribusi mengkaitkan hubungan antara jumlah obat di dalam plasma. Apabila volume distribusi meningkat, maka konsentrasi obat dalam plasma menjadi kecil dan sebaliknya. Sedangkan fase eliminasi parasetamol dikaji dari harga parameter k , $t_{1/2}$ dan Cl_T .

Hasil percobaan, diperoleh persen harga perbedaan antara parasetamol dengan perasan apel terhadap parasetamol tunggal yaitu harga dari parameter primer, harga K_a mengalami peningkatan secara bermakna sebesar 105,13 %. V_d mengalami peningkatan secara tidak bermakna sebesar 5,02 % dan Cl_T mengalami penurunan secara bermakna sebesar 113,73%. Harga $t_{1/2}$ mengalami peningkatan secara bermakna, yaitu 110,76 % dan k mengalami penurunan secara tidak bermakna sebesar 54,00 %. Sedangkan parameter turunan meliputi AUC peningkatan secara bermakna sebesar 50,66 %, $AUC_{0-\infty}$ juga mengalami peningkatan secara bermakna sebesar 137,63%. Harga t_{maks} mengalami penurunan secara tidak bermakna sebesar 27,54% dan $C_{p_{maks}}$ mengalami peningkatan secara tidak bermakna sebesar 31,37% (Tabel 6). Peningkatan harga AUC_{0-240} dan $AUC_{0-\infty}$, $C_{p_{maks}}$ dan menurunnya t_{maks} dikarenakan meningkatnya harga K_a . Harga V_d parasetamol bersama perasan buah apel Fuji RRC terhadap parasetamol tunggal mengalami peningkatan sebesar 5,02%.

DAFTAR PUSTAKA

Andayani, D., 2003, Pengaruh Jus Buah Pisang Ambon Terhadap Parameter Farmakokinetik Yang Diberikan Bersama Secara Per Oral Pada Kelinci Jantan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Anonim, 2005, *Petunjuk Praktikum Toksikologi*, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

Sinclair, J., Jeffrey, E., Wrighton, S., Kostrubsky, V., Szakacs, J., Wood, S and Sinclair, P, 1998. Alcohol mediated increase in acetaminophen hepatotoxicity : role of CYP2E and CYP 3A. *Biochem.pharmacol.55*, 1557-1565.

Syafah, L., 2007, Pengaruh Jus Buah Anggur Terhadap Farmakokinetik Parasetamol Yang Diberikan Bersama Secara Oral Pada Kelinci Jantan, *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

Harga $t_{1/2}$ yang meningkat menyebabkan harga K dan Cl_T menurun. Harga K yang turun menyebabkan naiknya harga $t_{1/2}$ nya, sehingga parasetamol lebih lama bekerja di dalam tubuh. Hal ini dapat disebabkan adanya senyawa-senyawa yang terkandung dalam perasan buah apel Fuji RRC terutama kuercetin yang dapat menghambat enzim sitokrom P-450 3A4 (Anonim^e, 2009). Enzim tersebut berperan dalam memetabolisme parasetamol. Penghambatan enzim sitokrom P-450 3A4 menyebabkan proses biotransformasi berjalan lambat. Secara garis besar pemberian perasan buah apel Fuji RRC bersama parasetamol secara oral mempengaruhi proses absorpsi yang mana dapat ditunjukkan berubahnya harga K_a secara bermakna. Pengaruh terhadap proses distribusi dapat ditunjukkan dengan meningkatnya harga V_d secara tidak bermakna dan proses eliminasi dapat terpengaruh dengan adanya pemberian

Secara umum dapat disimpulkan bahwa pemberian perasan buah apel fuji RRC bersama parasetamol secara oral dapat mempengaruhi profil farmakokinetika parasetamol.

KESIMPULAN

Perasan buah apel Fuji RRC yang diberikan bersama dengan parasetamol dapat mempengaruhi profil farmakokinetika parasetamol yaitu pada meningkatkan fase absorpsi sebesar 105,13%, distribusi sebesar 55,02% dan fase eliminasi sebesar 113,73%.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian perasan buah apel Fuji RRC terhadap parameter farmakokinetika dengan menggunakan data urin dan menggunakan alat HPLC.