

EFFECT OF *DURIAN* FRUIT JUICE (*Durio zibethinus* Murr.) TO PHARMACOKINETIC PROFILE OF PARACETAMOL ON WISTAR MALE RATS (*Rattus norvegicus* L.)

PENGARUH JUS BUAH DURIAN (*Durio zibethinus* Murr.) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIK PARASETAMOL PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.) JANTAN GALUR WISTAR

Pinondang Simaremare, Mohamad Andrie*, Bambang Wijianto

Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Universitas Tanjungpura, Pontianak Indonesia

ABSTRACT

*Paracetamol is widely used as analgesic and antipyretic agent in treatment of pain and fever. Paracetamol has interaction with carbohydrates and alcohol. Durian is the fruit native of Indonesia, that contain carbohydrates and alcohol. The aims of this research were to study the influence of durian fruit juice to the absorption and elimination kinetics of paracetamol and to know the dose of durian fruit juice that influence the absorption and elimination kinetics of paracetamol. The study was conducted using 16 rats, divided into 4 groups (n=4 per group). Each group was treated the following treatment : control paracetamol (paracetamol 9 mg/200 gBW), dose 1 group (paracetamol 9 mg/200 gBW and 0.675 g/200 gBW of durian fruit juice), dose 2 group (paracetamol 9 mg/200 gBW and 1.350 g/200 gBW of durian fruit juice) and dose 3 group (paracetamol 9 mg/200 gBW and 2.700 g/200 gBW of durian fruit juice). Blood sampling is done from the vein of rat's tail at minutes 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 and 360. The quantitation of paracetamol in plasma was determined by UV spectrophotometer at 243 nm. Result showed that durian fruit juice changed the absorption kinetics of paracetamol, durian fruit juice decreased K_a , $C_{p_{maks}}$ and increased T_{maks} parameter of paracetamol. Durian fruit juice also changed the elimination kinetics of paracetamol, its decreased V_d , K_e , Cl and increased the value of AUC and $T_{1/2}$ paracetamol. All doses of durian fruit juice can influence the absorption and elimination kinetics of paracetamol includes K_a , $C_{p_{maks}}$, T_{maks} , V_d , Cl , K_e , $T_{1/2}$ and AUC parameters on wistar male rats (*Rattus norvegicus* L.).*

Keywords: durian fruit juice, paracetamol, pharmacokinetic parameters

ABSTRAK

*Parasetamol merupakan obat analgetik-antipiretik yang dikonsumsi secara luas oleh masyarakat. Parasetamol dapat berinteraksi dengan karbohidrat dan alkohol. Buah durian merupakan buah asli Indonesia yang mengandung karbohidrat dan alkohol. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana pengaruh jus buah durian terhadap kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol serta mengetahui dosis jus buah durian yang dapat mempengaruhi kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol. Uji dilakukan dengan membagi 16 ekor tikus dalam 4 kelompok (tiap kelompok 4 ekor). Tiap kelompok diberi perlakuan sebagai berikut: kontrol parasetamol (Parasetamol 9 mg/200 gBB), kelompok dosis 1 (Parasetamol 9 mg/200 gBB dan jus buah durian 0,675 g/200 gBB), dosis 2 (Parasetamol 9 mg/200 gBB dan jus buah durian 1,350 g/200 gBB) dan dosis 3 (Parasetamol 9 mg/200 gBB dan jus buah durian 2,700 g/200 gBB). Pengambilan cuplikan darah dilakukan dari vena ekor tikus pada menit ke- 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360. Kadar parasetamol dalam plasma diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 243 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jus buah durian dapat mempengaruhi kinetika absorpsi parasetamol dengan menurunkan nilai K_a dan $C_{p_{maks}}$ serta meningkatkan T_{maks} parasetamol. Sedangkan kinetika eliminasi parasetamol yang dipengaruhi yaitu menurunkan nilai V_d , Cl , K_e , sehingga meningkatkan nilai AUC dan $T_{1/2}$ parasetamol. Dosis 1, 2 dan 3 jus buah durian dapat mempengaruhi kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol yang meliputi parameter K_a , $C_{p_{maks}}$, T_{maks} , V_d , Cl , K_e , $T_{1/2}$ dan AUC pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar.*

Kata kunci : jus buah durian, parasetamol, parameter farmakokinetik

Corresponding author : Mohamad Andrie
E-mail: mohamadandrie@yahoo.com

PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan obat analgetik-antipiretik yang banyak beredar di pasaran dan dijual dengan harga yang terjangkau sehingga sering digunakan masyarakat untuk mengobati penyakit ringan seperti demam dan sakit kepala (Pakarti, 2009, Tripathi, *et al.*, 2009). Parasetamol diketahui dapat berinteraksi dengan makanan maupun minuman yang mengandung karbohidrat dan alkohol (Harkness, 1989). Interaksi obat dapat terjadi antara obat dengan obat lain ataupun dengan senyawa lain (Kee dan Hayes, 1996). Pengaruh dari kehadiran obat atau senyawa lain tersebut akan tampak pada profil kadar obat terhadap waktu atau pada efek farmakologi obat (Hakim, 2010).

Durian merupakan tanaman asli Indonesia, dengan pusat keragaman tanaman durian terletak di pulau Kalimantan. Daging buah durian memiliki kandungan gizi yang tinggi dimana pada tiap 100 gram daging buahnya mengandung 65 gram air; 134 energi; 2,5 gram protein; 3 gram lemak; 28 gram karbohidrat; 7,4 mg kalsium; 44 mg fosfor; 1,3 mg besi; 175 SI vitamin A dan 53 mg vitamin C (Setiadi, 2008; Amid, *et al.*, 2012). Salah satu senyawa dominan yang berpengaruh dalam rasa maupun aroma daging buah durian adalah alkohol (Baldry, *et al.*, 1972). Ditengah masyarakat, khususnya masyarakat Indonesia berkembang opini bahwa tidak boleh mengonsumsi buah durian sebelum ataupun sesudah mengonsumsi obat. Namun, pengaruh mengonsumsi buah durian sebelum ataupun setelah mengonsumsi obat terhadap nasib obat tersebut di dalam tubuh belum diketahui secara pasti, sehingga perlu dikaji secara ilmiah.

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang bagaimana pengaruh jus buah durian terhadap kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol serta mengetahui dosis jus buah durian yang dapat mempengaruhi kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol.

METODOLOGI

Bahan dan alat

Jus durian yang dibuat dari buah durian yang berasal dari Desa Pal 5, Kecamatan Kakap, Kalimantan Barat. Aluminium foil, Kertas saring, Plastik wrapping, Etil Asetat p.a (Merck®), Metanol p.a (Merck®), Baku Pembanding Parasetamol (PT. Brataco®), Parasetamol generik (Kimia Farma®), Akuades dan *Trichloroasetat acid* (TCA) 5%.

Alat gelas laboratorium (Pyrex®), Timbangan analitik (Precisa®), Kandang hewan

uji, S spuit oral 10 mL, Effendrof, Spektrofotometer UV (Shimadzu UV-2450 PC®), Sentrifuge (Hettich®), Mikropipet (Rainin®), *Hot Plate* (SJ Analytics GmbH-55122 Mainz®), Silet, Pisau cukur (Gillette®), Holder, Tabung darah beserta anti koagulan EDTA 3 mL (*Vakuntainer*®), *Vortex mixer*, dan Oven (Memmert®).

Subjek Percobaan

Tikus putih berjenis kelamin jantan galur wistar yang berasal dari Lembaga Penelitian dan Pengembangan Terpadu UGM bagian Unit Pengembangan Hewan Penelitian dengan berat badan 180-250 g dan umur berkisar 3-4 bulan. Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus.

Cara Kerja

Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah buah durian yang diambil di Desa Pal, Kelurahan Pal 5, Kecamatan Kakap, Kabupaten Kubu Raya, Kalimantan Barat. Buah durian ini berasal dari pohon durian Desa Pal yang sudah berumur sekitar 13 tahun.

Determinasi Sampel

Tanaman diidentifikasi di Laboratorium Biologi Fakultas Mate-matika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak.

Pengolahan Sampel

Sampel dibagi kedalam 3 ke-lompok dengan variasi dosis bertingkat seperti yang tertera pada Tabel I. Buah durian yang digunakan sebagai sampel berukuran diameter \pm 23 cm. Daging buah durian dipisahkan dari bagian biji buah, ditimbang sesuai dengan dosis yang telah ditentukan kemudian diblender dengan kecepatan putaran 6000 RPM selama 2 menit dan ditambahkan akuades dengan per-bandungan 1:1 dengan dosis daging buah durian yang digunakan.

Tabel I. Dosis jus buah durian

Dosis	Daging buah durian
Dosis I	0,675 g/200 gBB
Dosis II	1,35 g/200 gBB
Dosis III	2,7 g/200 gBB

Validasi Metode

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol

Digunakan larutan baku para-setamol dengan kadar 6 ppm dan diukur resapannya pada panjang gelombang 200 nm sampai 300 nm.

Pembuatan Kurva Baku Parasetamol

Ditimbang baku pembanding parasetamol sebanyak 10 mg dan di larutkan dengan metanol 15 mL dalam gelas beaker, larutan dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL kemudian ditambahkan akuades hingga 100 mL dan diperoleh larutan induk baku para-setamol dengan kadar 10 mg/100 mL atau setara dengan 100 ppm. Dari larutan induk tersebut dibuat variasi konsentrasi sebesar 4, 6, 8, 10, 12 dan 13 ppm.

Linearitas dan Rentang

Dihitung Persamaan regresi linear parasetamol menggunakan model (9): $y = bx + a$.

Uji Akurasi

Dilakukan sebanyak dua kali yaitu uji akurasi pada sampel tanpa preparasi dan pada sampel yang melalui proses preparasi. Uji akurasi sampel tanpa preparasi dilakukan dengan cara membuat seri konsentrasi larutan baku parasetamol 4 ppm, 12 ppm dan 13 ppm kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometri UV, masing-masing seri konsentrasi di replikasi sebanyak 3 kali.

Uji akurasi pada sampel yang melalui proses preparasi dilakukan dengan cara membuat larutan baku parasetamol 4 ppm ; 6 ppm ; 13 ppm, yang kemudian dipreparasi sesuai dengan prosedur penetapan kadar para-setamol dalam darah yang digunakan pada penelitian ini. masing-masing seri konsentrasi direplikasi sebanyak 3 kali.

Uji Presisi

Dihitung nilai koefisien variasi dari kadar parasetamol yang diperoleh dari hasil uji akurasi.

Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Diukur respon baku pembanding sebanyak 3 kali replikasi kemudian dihitung simpangan baku respon baku pembanding dan nilai LOD dan LOQ metode yang digunakan.

Orientasi Penelitian Penetapan Jadwal Pengambilan Cuplikan

Dua ekor tikus jantan dipuasakan selama 18 jam kemudian diberi larutan parasetamol dosis tunggal 9 mg/200 gBB secara oral. Cuplikan darah diambil pada menit ke- 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360 melalui vena ekor tikus. Cuplikan sampel darah tiap waktu diproses sesuai dengan prosedur penetapan kadar parasetamol dalam darah yang digunakan pada penelitian ini. Setelah itu, ditetapkan harga $T_{1/2}$ untuk penetapan jadwal sampling sebenarnya.

Uji Perlakuan dan Penetapan Kadar Parasetamol Dalam Darah

Hewan uji dipuasakan selama 18 jam, kemudian diberikan parasetamol tunggal secara oral sebanyak 9 mg/200 gBB. Hewan uji pada kelompok 1 (kontrol PCT) hanya diberikan obat parasetamol, sedangkan hewan uji pada kelompok 2; 3; 4, lima menit setelah pemberian parasetamol, hewan uji diberikan jus buah durian secara oral dengan dosis 0,675 g/200 gBB; 1,35 g/200 gBB; 2,7 g/200 gBB.

Pengambilan sampel darah dilakukan dari vena ekor tikus pada menit ke- 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360. Sebanyak 0,5 mL darah hewan uji ditampung di dalam tabung berisi EDTA. Ditambahkan 1 mL TCA 5%, disentrifugasi selama 5 menit kecepatan 2500 RPM, diambil beningan atau plasmanya. Plasma ditambahkan dengan 2 mL etil asetat kemudian divortex, bagian beningannya diambil, diuapkan etil asetatnya sampai diperoleh residu parasetamol. Residu dilarutkan kembali dengan 2 mL metanol, diukur absorbansi larutan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang 243 nm (Rusdiana, *et al.*, 2009) Dari data absorbansi, dihitung kadar parasetamol pada tiap cuplikan waktu menggunakan persamaan regresi linear kurva baku parasetamol.

Pembuatan Profil Kadar Parasetamol dalam Darah

Berdasarkan data darah yang didapat dari setiap waktu, dapat dibuat suatu kurva Ln konsentrasi plasma (C_p) terhadap waktu (t). Konsentrasi plasma sebagai sumbu y dan waktu sebagai sumbu x. Dari kurva tersebut dapat ditentukan profil kadar (Pakarti, 2009; Rusdiana, *et al.*, 2009)

Analisis Hasil

Dihitung nilai parameter farmakokinetik parasetamol pada tiap kelompok uji menggunakan rumus yang berlaku pada model kompartemen 1 terbuka orde kesatu untuk selanjutnya dianalisis statistik menggunakan program SPSS 17.0

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel buah tanaman durian spesies *Durio zibethinus* Murr. dilakukan di Desa Pal, Kelurahan Pal 5, Kecamatan Kakap, Kabupaten Kubu Raya, Kalimantan Barat. Menurut data Balai Pengkajian Teknologi Pertanian (BPTP) Kalimantan Barat pada tahun 2013, Kecamatan Kakap merupakan salah satu daerah yang memiliki kebun durian yang cukup luas dan

durian yang ditanam di daerah tersebut merupakan jenis durian lokal. Buah durian yang diambil berasal dari pohon durian Desa Pal yang sudah berumur sekitar 13 tahun, yang dipanen pada akhir bulan Mei. Total buah durian yang digunakan pada penelitian ini adalah sebanyak 3 buah durian.

Hasil Determinasi Sampel

Hasil determinasi menyatakan bahwa tanaman yang buahnya di-gunakan pada penelitian ini adalah tanaman durian (*Durio zibethinus* Murr.).

Hasil Pengolahan Sampel

Sampel buah durian yang diambil berukuran diameter \pm 23 cm dengan berat daging buah keseluruhan sebesar 150 gram, digunakan dosis terbesar daging buah durian sebesar 150 gram karena mengikuti anjuran makan durian yang baik yaitu sebesar 100-200 gram daging buah durian pada setiap kali makan (Balai Penelitian Tanaman Buah Tropika, 2012). Daging buah durian kemudian dihaluskan menggunakan alat blender, lalu ditambahkan akuades untuk mempermudah proses penghalusan daging buah durian.

Tabel II. Volume pemberian jus buah durian pada hewan uji

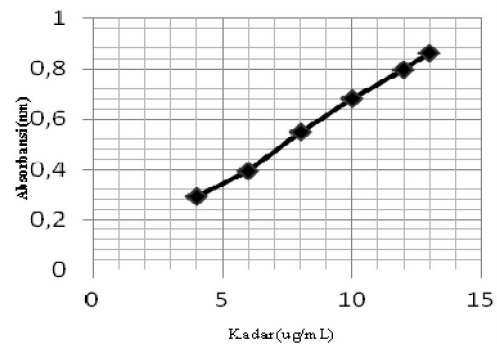
Dosis daging buah durian pada hewan	Volume pemberian (mL)
0,675 g/200gBB	0,9 mL/200gBB
1,35 g/200gBB	1,62 mL/200gBB
2,7 g/200gBB	3,06 mL/200gBB

Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh pada penelitian yaitu pada 243 nm. Panjang gelombang yang didapat tidak berbeda jauh dengan panjang gelombang maksimum yang ada diliteratur yaitu pada 244 nm (Depkes RI. 1995), sehingga panjang gelombang ini ditetapkan sebagai panjang gelombang maksimum yang akan digunakan dalam setiap pembacaan absorbansi pada penetapan kadar parasetamol selanjutnya.

Kurva Baku Parasetamol

Nilai absorbansi yang diperoleh dari tiap seri konsentrasi berada dalam rentang 0,2-0,8. Ini berarti, nilai absorbansi kurva baku penelitian telah memenuhi hukum Lambert-Beer dimana pada kisaran absorbansi tersebut kesalahan pengukuran yang terjadi adalah yang paling minimal. Grafik Kurva baku parasetamol dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva baku parasetamol

Linearitas dan Rentang

Persamaan regresi linier dari kurva baku parasetamol penelitian ini adalah $y=0,06468x + 0,02461$ dengan nilai koefisien korelasi atau R sebesar 0,99866. Menurut literatur nilai $R>0,9-1$ diketahui memiliki arti bahwa hubungan antarvariabel sangat tinggi, kuat sekali dan dapat diandalkan (Sarwono, 2010). Oleh sebab itu, persamaan garis kurva baku ini layak digunakan untuk menentukan kadar parasetamol dalam sampel darah.

Hasil Uji Akurasi

Menurut literatur, nilai *recovery* yang baik adalah diatas 90% dan untuk suatu metode yang harus melalui proses preparasi sampel yang cukup panjang misalnya dengan ekstraksi, maka *recovery* yang dicapai hendaknya tidak kurang dari 75% sedangkan nilai kesalahan sistematik suatu metode hendaknya tidak lebih dari 20% (Hakim, 2010; U.S Department of Health and Human Services. 2001) Jadi nilai *recovery* dan kesalahan sistematik sampel tanpa preparasi dan sampel dengan preparasi pada penelitian ini telah memenuhi syarat uji akurasi.

Tabel III. Hasil uji akurasi

Parameter uji akurasi	Sampel tanpa preparasi	Sampel dengan preparasi
Recovery rata-rata	97,03%	88,63%
Kesalahan sistematik rata-rata	2,96%	11,36%

Hasil Uji Presisi

Menurut literatur, nilai presisi yang baik harus kurang dari 20% (U.S Department of Health and Human Services. 2001), dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa kesalahan acak penelitian ini telah memenuhi syarat uji presisi (Tabel IV).

Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Nilai LOD pada penelitian adalah sebesar 1,01576 µg/mL dan nilai LOQ sebesar 3,38589 µg/mL.

Tabel IV. Hasil uji presisi

Parameter uji presisi	Sampel tanpa preparasi	Sampel dengan preparasi
Kesalahan acak rata-rata	0,83%	0,85%

Hasil Penetapan Jadwal Pengambilan Cuplikan

Orientasi pengambilan cuplikan dilakukan dengan menggunakan dua ekor tikus jantan yang diberi larutan parasetamol dosis tunggal 9mg/200 gBB secara oral, pada menit ke- 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360.

Hasil orientasi waktu pencuplikan pada Gambar 2, menunjukkan bahwa $T_{1/2}$ rata-rata parasetamol pada tikus uji adalah sebesar 118,31952 menit. Dari hasil perhitungan 3 kali $T_{1/2}$ rata-rata parasetamol diperoleh waktu minimal pengambilan cuplikan darah selama 354,95856 menit atau selama 360 menit. Dari hasil ini dapat diketahui bahwa waktu pengambilan cuplikan parasetamol pada penelitian ini sudah memenuhi syarat pengambilan cuplikan darah yaitu 3-5 kali $T_{1/2}$ obat (Donatus 1985).

Hasil Uji Perlakuan dan Penetapan Kadar Parasetamol Dalam Darah

Darah hewan uji yang diambil ditampung di dalam tabung berisi EDTA. EDTA merupakan salah satu antikoagulan yang banyak digunakan dalam bentuk garam natrium atau garam kaliumnya. EDTA akan mengubah ion kalsium dalam darah menjadi bentuk bukan ion, yaitu kompleks Ca-EDTA.

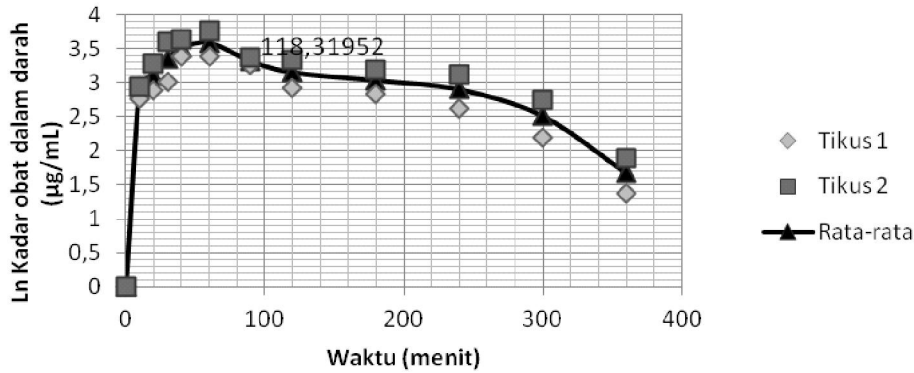
Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke- 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360. Nilai $T_{1/2}$ tikus 1 sebesar 111,77 menit dan nilai $T_{1/2}$ tikus 2 sebesar 124,86 menit, nilai $T_{1/2}$ rata-rata parasetamol yang diperoleh sebesar 118,31 menit.

Kalsium sendiri merupakan salah satu faktor pembekuan darah sehingga tanpa kalsium pembekuan darah tidak akan terjadi. Penambahan reagen-reagen yang dilakukan pada penelitian ini meliputi penambahan TCA, etil asetat dan metanol. Penambahan TCA atau *Trichloroacetat acid* pada sampel darah bertujuan untuk mengendapkan makro-molekul di dalam darah, salah satunya adalah protein. TCA akan menyebabkan produk yang mengandung peptida dan asam amino akan larut dalam TCA, sedangkan

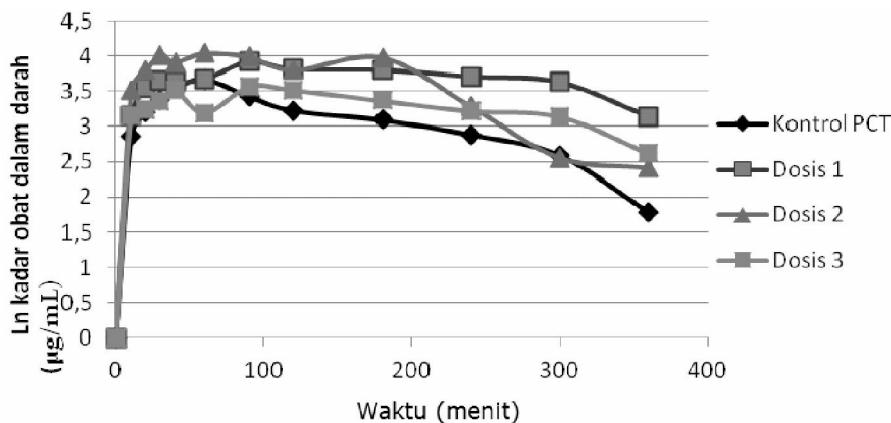
protein yang tidak terhidrolisis akan mengendap (16) Bagian beningan atau plasma darah yang diperoleh dari hasil pemisahan komponen darah di-tambahkan dengan 2 mL etil asetat.

Penambahan etil asetat berfungsi untuk melarutkan senyawa parasetamol yang terdapat dalam plasma darah, dimana menurut literatur parasetamol larut di dalam pelarut etil asetat (Romero, *et al.*,1996; Roger and Rasmuson 1999). Setelah penambahan etil asetat dilakukan, campuran plasma darah dan etil asetat membentuk dua lapisan yang saling memisah. Lapisan atas merupakan etil asetat dan lapisan bawah merupakan plasma darah hal ini dikarenakan etil asetat memiliki massa jenis yang lebih kecil dibandingkan plasma darah. Etil asetat memiliki bobot jenis sebesar 0,900-0,903 g/L (Departemen Perindustrian, 1992). sedangkan bobot jenis plasma darah adalah sebesar 1,025 g/L (Steyn, *et al.*, 2011). Lapisan etil asetat diambil dan diuapkan sampai kering hingga diperoleh residu parasetamol, proses penguapan dilakukan di dalam oven dengan suhu sebesar 60°C. Pemilihan suhu ini dikarenakan etil asetat memiliki titik didih sebesar 77°C sehingga digunakan suhu yang mendekati titik didihnya (US Department of Health and Human Services. 1978) pada suhu ini senyawa parasetamol tidak akan rusak ataupun melebur karena parasetamol memiliki titik lebur pada suhu 168-172°C (Depkes RI, 1995). Residu parasetamol yang tertinggal di dasar tabung reaksi dilarutkan kembali dengan penambahan 2 mL metanol. Metanol dapat melarutkan residu parasetamol yang tertinggal di dasar tabung karena parasetamol memiliki kelarutan yang sangat baik dalam metanol (Depkes RI, 1995; Romero, *et al.*, 1996; Roger, and Rasmuson, 1999). Setelah seluruh proses preparasi selesai, sampel diukur nilai serapan atau absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 243 nm, dari nilai absorbansi yang diperoleh dapat dihitung nilai kadar parasetamol pada setiap sampel kemudian dibuat kurva Ln kadar parasetamol dalam darah lawan waktu. Gambar 3. Kurva Ln kadar purata parasetamol dalam darah vs T tiap kelompok uji. Tiap kelompok uji memiliki bentuk kurva yang saling berlainan satu sama lain dimana kurva kelompok dosis 2 memiliki titik puncak yang paling tinggi dibandingkan dengan kurva kelompok kontrol, dosis 1 serta 3.

Gambar 3 menunjukkan kurva kadar parasetamol dalam darah terhadap waktu tiap kelompok uji. Pada Gambar 3 terlihat bahwa adanya jus buah durian mempengaruhi profil kurva kadar parasetamol dalam darah. Harga



Gambar 2. Kurva Ln kadar purata parasetamol dalam darah vs T. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke- 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360. Nilai $T_{1/2}$ tikus 1 sebesar 111,77 menit dan nilai $T_{1/2}$ tikus 2 sebesar 124,86 menit, nilai $T_{1/2}$ rata-rata parasetamol yang diperoleh sebesar 118,31 menit.



Gambar 3. Kurva Ln kadar purata parasetamol dalam darah vs T tiap kelompok uji. Tiap kelompok uji memiliki bentuk kurva yang saling berlainan satu sama lain dimana kurva kelompok dosis 2 memiliki titik puncak yang paling tinggi dibandingkan dengan kurva kelompok kontrol, dosis 1 serta 3.

parameter farmakokinetik parasetamol tiap kelompok uji yang dihitung dapat dilihat pada Tabel V.

Hal ini mungkin dikarenakan salah satu kandungan nutrisi terbesar dalam daging buah durian adalah karbohidrat (Amid, *et al.*, 2012; Norjana and Noor, 2011)

Sebagaimana diketahui kar-bohidrat dapat berinteraksi dengan parasetamol dengan menunda absorpsi parasetamol (Harkness, 1989). Interaksi karbohidrat dan parasetamol terjadi ketika para-setamol dikonsumsi bersama makanan

Terdapat 3 macam parameter yang dapat digunakan untuk menjelaskan profil farmakokinetika obat didalam tubuh yaitu parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter primer pada penelitian ini meliputi parameter K_a , V_d dan klirens. Parameter K_a dapat menjelaskan kinetika absorpsi dari parasetamol. Dari Tabel V diketahui bahwa terjadi penurunan

nilai K_a pada kelompok hewan uji yang diberikan parasetamol dan jus buah durian jika dibandingkan dengan kelompok kontrol parasetamol.

Adanya karbohidrat akan memperlama waktu pengosongan lambung. Ketika lambung terisi makanan, isi lambung akan diangkat secara perlahan ke usus, sebagaimana diketahui parasetamol di absorpsi dengan baik di dalam usus, perlambatan perpindahan parasetamol dari lambung ke usus ini menyebabkan terjadinya penundaan absorpsi parasetamol.

Penundaan ataupun penurunan absorpsi parasetamol menyebabkan laju absorpsi parasetamol menjadi menurun, oleh karena itulah nilai konstanta laju absorpsi parasetamol atau K_a pada dosis 1,2 dan 3 mengalami penurunan.

Parameter volume distribusi atau V_d merupakan parameter primer yang dapat digunakan untuk menjelaskan kinetika distribusi

dan eliminasi parasetamol pada penelitian ini. Volume distribusi dapat dianggap sebagai volume dimana obat terlarut (Hakim, 2010). Parameter volume distribusi obat memiliki hubungan berbanding terbalik dengan kadar obat dalam plasma (C_p) dimana ketika suatu obat terikat oleh protein plasma dalam jumlah besar atau berada didalam pembuluh darah, maka nilai kadar obat dalam plasma akan semakin tinggi, yang mengakibatkan nilai V_d menjadi lebih kecil demikian sebaliknya (Hakim, 2010; Shargel, and Yu, 2005).

Parameter klirens atau Cl merupakan parameter primer yang dapat menjelaskan kinetika eliminasi dari parasetamol. Parameter klirens sangat mempengaruhi kinetika eliminasi suatu obat dimana semakin tinggi harga klirens, maka semakin cepat obat tersebut tereliminasi dari tubuh, demikian sebaliknya (Hakim, 2010). Proses eliminasi obat dari tubuh dipengaruhi oleh proses metabolisme dari obat tersebut dimana semakin cepat proses metabolisme suatu obat berlangsung maka semakin cepat pula obat tersebut dikeluarkan dari tubuh.

Kelompok dosis 1 dan 3 yang memiliki nilai klirens terendah menunjukkan bahwa proses metabolisme parasetamol berlangsung lambat sehingga menyebabkan parasetamol berada lebih lama dalam tubuh dan menyebabkan peningkatan nilai $T_{1/2}$ parasetamol (Tabel V). Metabolisme parasetamol yang berlangsung lambat ini dapat disebabkan oleh adanya proses siklus enterohepatik yang dilalui oleh parasetamol dimana menurut literatur parasetamol mengalami metabolisme melalui jalur sitokrom p450, konjugasi glukoronidasi dan sulfatasi (Forte, 2002). Parasetamol dapat melalui siklus enterohepatik dikarenakan salah satu jalur metabolisme parasetamol adalah melalui konjugasi glukoronidasi dimana parasetamol dalam bentuk konjugatlah yang dapat melalui siklus enterohepatik (Watari, *et al.*, 1984).

Kelompok dosis 2 diketahui memiliki nilai klirens lebih tinggi dibanding dosis 1 dan 3, hal ini menunjukkan bahwa proses metabolisme parasetamol berlangsung cepat sehingga menyebabkan parasetamol lebih cepat dikeluarkan dari tubuh dimana dari hasil penelitian diketahui bahwa nilai $T_{1/2}$ parasetamol terbesar dimiliki oleh dosis 2 (Tabel V). Peningkatan laju metabolisme parasetamol pada kelompok dosis 2 kemungkinan dapat disebabkan oleh pengaruh senyawa lain yang terkandung di dalam buah durian yaitu senyawa alkohol

(Harmita, 2004). Alkohol diketahui dapat menginduksi enzim sitokrom p450 yang merupakan enzim pemetabolisme parasetamol sehingga menyebabkan metabolisme parasetamol berlangsung lebihcepat (Prescott, 2000).

Kinetika absorpsi parasetamol pada penelitian ini juga dapat dikaji dari parameter sekunder T_{maks} dan $C_{p_{maks}}$. Menurut literatur Parameter K_a suatu obat sangat mempengaruhi nilai T_{maks} dari obat tersebut, semakin kecil nilai K_a maka semakin besar nilai T_{maks} nya demikian sebaliknya (Hakim, 2010). Penurunan nilai K_a menunjukkan bahwa obat diabsorpsi secara lambat oleh tubuh, hal inilah yang menyebabkan penurunan nilai T_{maks} dan $C_{p_{maks}}$ parasetamol pada dosis 3, namun $C_{p_{maks}}$ dosis 1 dan 2 mengalami peningkatan, hal ini disebabkan oleh terjadinya penurunan nilai volume distribusi pada dosis 1 dan 2. Selain itu, peningkatan nilai $C_{p_{maks}}$ ini kemungkinan juga dapat disebabkan oleh adanya siklus enterohepatik parasetamol dalam tubuh, adanya parasetamol yang memasuki siklus enterohepatik menyebabkan parasetamol terabsorpsi secara signifikan sehingga meningkatkan kadar parasetamol dalam plasma.

Kinetika eliminasi parasetamol pada penelitian ini selain dapat dikaji dari nilai parameter V_d dan klirens juga dapat dikaji dari parameter sekunder K_e , $T_{1/2}$, dan parameter turunan AUC. Parameter klirens sangat mempengaruhi nilai parameter K_e dan $T_{1/2}$, dimana semakin tinggi klirens maka semakin tinggi pula harga K_e sehingga obat cepat tereliminasi dari tubuh ($T_{1/2}$ rendah). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dimana kelompok dosis 2 yang memiliki nilai klirens yang tinggi memiliki nilai K_e yang tinggi pula sehingga memiliki nilai $T_{1/2}$ terendah. Demikian sebaliknya, kelompok 1 dan 3 yang memiliki nilai klirens terendah memiliki nilai K_e yang rendah sehingga memiliki nilai $T_{1/2}$ tertinggi.

Parameter AUC merupakan parameter yang mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai siklus sistemik. Nilai parameter AUC sangat berkaitan erat dengan parameter volume distribusi (V_d), semakin besar harga V_d suatu obat maka semakin kecil harga AUC obat tersebut (Hakim, 2010). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa nilai V_d masing-masing kelompok uji berbanding terbalik dengan nilai AUC nya, dimana dari Tabel I, dapat dilihat bahwa kelompok kontrol PCT yang memiliki nilai AUC terkecil, memiliki nilai V_d yang terbesar demikian sebaliknya.

KESIMPULAN

Jus buah durian mempengaruhi kinetika absorpsi parasetamol dengan menurunkan nilai parameter K_a , meningkatkan T_{maks} dan menurunkan Cp_{maks} parasetamol. Namun pada dosis 2 dan 3 terjadi peningkatan nilai Cp_{maks} . Jus buah durian mempengaruhi kinetika eliminasi parasetamol dengan menurunkan nilai parameter V_d , Cl dan Ke sehingga meningkatkan nilai AUC dan $T_{1/2}$ parasetamol. Namun pada dosis 2 terjadi peningkatan nilai Ke , dan penurunan $T_{1/2}$ parasetamol. Dosis 1, 2 dan 3 dapat mempengaruhi kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol yang meliputi nilai parameter K_a , Cp_{maks} , T_{maks} , V_d , Ke , AUC, $T_{1/2}$, dan klirens pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur wistar.

DAFTAR PUSTAKA

- Amid, B., Mirhosseini, H dan Kostadinovic, S., 2012, Chemical Composition and Molecular Structure of Polysaccharide-Protein Biopolymer from *Durio zibethinus* Seef: Extraction and Purification Process, *Chemistry Central Journal*, **6**: 119.
- Balai Penelitian Tanaman Buah Tropika, 2012, 1001 Manfaat Durian Untuk Kesehatan. (Online) (<http://balitbu.litbang.deptan.go.id/ind/index.php/berita-mainmenu-26/13-info-aktual/339-1001-manfaat-durian-untuk-kesehatan>. Juni 2013).
- Baldry, J., Dougan, J., dan Howard, G. E., 1972, Volatile Flavouring Constituents of Durian, *Phytochemistry*, **11**: 2083.
- Departemen Perindustrian. 1992. *Etil Asetat*, Departemen Perindustrian, Jakarta, 1.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 649-650.
- Donatus, I.A., 1985, Strategi Penelitian Farmakokinetika, *Cermin Dunia Kedokteran*, **37**: 43, 45.
- Forte, J. S., 2002, Paracetamol: Safety versus Toxicity, *The Chronic Ill*, **6**: 14.
- Hakim, L., 2010, *Farmakokinetik*, Bursa Ilmu, Yogyakarta, 12, 21-29, 34-39, 48, 69, 81, 85, 162, 164-165, 170, 362.
- Harkness, R., 1989, *Interaksi Obat*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, 254, 287.
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **I** (3): 117, 120-123, 127-133.
- Kee, J.L dan Hayes, E.R., 1996, *Farmakologi, Pendekatan Proses Keperawatan*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 140-141.
- Norjana, I dan Noor, A. A., 2011, Quality Attributes of Durian (*Durio zibethinus* Murr.) Juice After Pectinase Enzyme Treatment, *International Food Research Journal*, **18** (3): 1117.
- Pakarti, A.W., 2009, Pengaruh Perasan Buah Mangga Terhadap Farmakokinetika Parasetamol yang Diberikan Bersama Secara Oral Pada Kelinci Jantan, *Skripsi*, Surakarta : Universitas Muhammadiyah Surakarta, 1-2, 39-40.
- Prescott, L. F., 2000, Paracetamol, Alcohol and the Liver, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **49**(4): 291.
- Roger, A. dan Rasmuson, A. C., 1999, Solubility of Paracetamol in Pure Solvents, *J. Chem. Eng. Data*, **44**: 1392.
- Romero, S., Reillo, A., Escalera, B., dan Bustamante, P, 1996, The Behavior of Paracetamol in Mixtures of Amphiprotic and Amphiprotic-Aprotic Solvents. Relationship of Solubility Curves to Specific and Nonspecific Interactions, *Chem. Pharm. Bull.*, **44** (5): 1063.
- Rusdiana, T., Sjuib, F., dan Asyarie S., 2009, *Interaksi Farmakokinetik Kombinasi Obat Parasetamol dan Fenilpropanolamin Hidroklorida sebagai Komponen Obat Flu*, Universitas Padjajaran, Bandung, 2, 4.
- Sarwono, J., 2010, *Pintar Menulis Karya Ilmiah Kunci Sukses dalam Menulis Ilmiah*, CV Andi OFFSET, Yogyakarta, 41.
- Setiadi, 2008, *Bertanam Durian*, Cetakan ke-XXV, Penebar Swadaya, Jakarta, 4-7.
- Shargel, L. dan Yu, A., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan* Cetakan Kedua, Airlangga University Press, Surabaya, 21-26, 31, 35-41, 45-49, 65, 107, 137-139, 147, 293, 295.
- Steyn, F. J., Huang, L., Ngo, S. T., Leong, J. W., Tan, H. Y., Xie, T. Y., Parlow, A. F., Veldhuis, J. D., Waters, M. J., dan Chen, C., Development of a Method for the Determination of Pulsatile Growth Hormone Secretion in Mice, *Endocrinology*, **152** (8): 3166.
- Sumarlin, L.O., 2008, *Aktivitas Protease Dari Bacillus circulans Pada Media Pertumbuhan Dengan pH Tidak Terkontrol PCT*, Universitas Syarif Hidayatullah, Jakarta, 60.

- Tripathi, Y., Tiwari, O., Nagwani, S., dan Mishra, B., 2009, Pharmacokinetic-Interaction of *Vitex negundo* Linn. & Paracetamol, *Indian J. Med. Res.*, **130**: 479-480.
- U.S Department of Health and Human Services, 1978, *Ethyl Acetate*, U.S Department of Health and Human Services, 2.
- U.S Department of Health and Human Services, 2001, *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation*, U.S Department of Health and Human Services, 5-6.
- Watari, N., Hanawa, M., Iwai, M dan Kaneniwa, N., 1984, Pharmacokinetics Study of The Enterohepatic Circulation of Acetaminophen Glucoronide in Rats, *J. Pharmacobiodyn*, **7**(11): 811.