

**PENGARUH SEDIAAN MADU BUNGA KELENGKENG
(*Nephelium longata L*) TERHADAP FARMAKOKINETIKA
PARASETAMOL YANG DIBERIKAN BERSAMA SECARA
ORAL PADA KELINCI JANTAN**

SKRIPSI



oleh :

**MARLIA NURITA
K 100 040 117**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat dapat berinteraksi dengan makanan atau minuman maupun sesama obat moderen. Interaksi antara obat dan makanan dapat menimbulkan efek yang menguntungkan dan juga efek merugikan yang tidak diinginkan (Mutschler, 1986).

Dewasa ini madu bunga kelengkeng banyak dikonsumsi dan digemari oleh masyarakat sebagai minuman kesehatan, karena mempunyai rasa yang enak dan memiliki aroma khas bunga kelengkeng. Madu bunga kelengkeng banyak mengandung zat gizi seperti : Karbohidrat, protein, vitamin maupun mineral. Karbohidrat yang sebagian besar terkandung dalam madu bunga kelengkeng adalah glukosa, sukrosa dan fruktosa.

Senyawa-senyawa yang terdapat dalam madu bunga kelengkeng jika diberikan bersama obat kemungkinan akan mempengaruhi kinetika obat tersebut. Untuk mengkaji interaksi antara madu bunga kelengkeng dengan obat digunakan contoh obat modern yaitu parasetamol. Pengaruh makanan yang sebagian besar mengandung karbohidrat jika diberikan bersama parasetamol dapat menurunkan kecepatan absorpsi parasetamol. Parasetamol merupakan obat analgetik antipiretik yang sering dikonsumsi dan paling populer dimasyarakat baik anak-anak maupun dewasa karena mempunyai harga yang terjangkau.

Penelitian Andayani (2003), membuktikan bahwa kandungan karbohidrat dalam jus pisang ambon yang diberikan bersama obat parasetamol tidak mempengaruhi harga parameter farmakokinetik. Menurut Syafah (2007), membuktikan bahwa sediaan jus buah anggur bersama parasetamol yang diberikan secara oral dapat mempengaruhi proses absorpsi yang ditunjukkan dengan berubahnya harga AUC. Pengaruh juga terlihat pada 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 paruh lebih lama.

Sampai saat ini sudah banyak dilaporkan interaksi parasetamol dengan obat kimia namun masih sedikit yang meneliti interaksi obat dengan minuman kesehatan, karena itu pada banyak obat masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan atau minuman pada saat yang sama terhadap kinetika obat. Dengan pertimbangan tersebut perlu diteliti interaksi antara pemakaian minuman kesehatan yang dalam penelitian ini menggunakan sediaan madu bunga kelengkeng dengan obat parasetamol tersebut.

B. Perumusan Masalah

Dari uraian tersebut dapat dirumuskan masalah sebagai berikut: apakah sediaan madu bunga kelengkeng yang diberikan bersamaan secara oral dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika parasetamol pada kelinci jantan?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh sediaan madu bunga kelengkeng yang diberikan bersamaan secara oral terhadap parameter farmakokinetik parasetamol pada kelinci jantan.

D. Tinjauan Pustaka

1. Farmakokinetika

Farmakokinetik dalam arti sempit khususnya hanya mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi dari obat dan metabolitnya di dalam darah dan jaringan sebagai fungsi waktu (Tjay dan Rahardja, 2002). Konsentrasi obat dan metabolitnya akan memberikan hubungan antara farmakokinetik dan farmakodinamik dan merupakan target dalam pemberian dosis yang rasional (Katzung, 2001).

Kerja suatu obat merupakan hasil dari banyak sekali proses dan kebanyakan prosesnya sangat rumit. Umumnya ini didasari oleh suatu rangkaian reaksi, yang dibagi dalam 3 fase: fase farmasetik, fase farmakokinetik dan fase farmakodinamik (Mutshler, 1986). Farmakokinetik mempunyai tujuan utama yaitu untuk mengukur absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat pada hewan atau manusia (Kwan, 1989)

a. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses perpindahan obat dari tempat absorpsinya ke dalam sirkulasi sistemik. Proses perpindahan senyawa obat ini tergantung pada karakteristik tempat absorpsi, aliran darah di tempat absorpsi, sifat fisika-kimia obat dan bentuk sediaan (Aslam, dkk., 2003). Absorpsi obat kebanyakan terjadi

secara difusi pasif (Mutschler, 1986). Absorpsi obat yang terjadi secara difusi pasif dipengaruhi oleh pKa obat, pH tempat absorpsi dan fraksi obat yang tidak terionkan (Aslam,dkk., 2003).

Laju dan jumlah absorpsi obat dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi. Laju absorpsi obat ini dapat digambarkan secara matematik sebagai suatu proses order kesatu atau order nol. Dalam model farmakokinetik ini sebagian besar menganggap bahwa absorpsi obat mengikuti order kesatu, kecuali apabila anggapan absorpsi order nol memperbaiki model secara bermakna atau telah teruji dengan percobaan (Shargel, dkk., 2005).

b. Distribusi

Distribusi didefinisikan sebagai proses perpindahan obat dari satu tempat ke tempat lain yang terjadi didalam tubuh. Informasi yang pasti tentang distribusi obat ini memerlukan pengukuran dalam berbagai jaringan. Obat yang didistribusikan dari darah dan dari jaringan lainnya memerlukan berbagai ukuran dan kecepatan. Beberapa faktor yang menentukan distribusi obat dengan waktu adalah kecepatan pengiriman obat yang masuk ke dalam jaringan melalui darah, kemampuan untuk melewati selaput jaringan yang di bungkus dengan darah dan jaringan, serta penyekatan yang terdapat di dalam lemak (Rowland & Tozer, 1980).

Obat didistribusi khususnya melalui peredaran darah, yang bersamaan dengan metabolitnya yang telah terlebih dahulu melalui hati disebarkan secara

merata ke seluruh jaringan tubuh, melalui kapiler dan cairan ekstra sel (yang mengelilingi jaringan) obat diangkut ke tempat kerjanya di dalam sel (cairan intra sel). Sering kali distribusi obat tidak merata akibat beberapa gangguan, yaitu adanya rintangan darah-otak, terikatnya obat pada protein darah dan lemak. Obat yang mempunyai molekul besar seperti kompleks protein sukar sekali melintasi membran sel. Sebaliknya, obat bebas yang tak terikat dan aktif mudah melalui membran (Tjay & Rahardja, 2002).

Obat setelah diabsorpsi akan dialirkan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Berdasarkan penyebarannya didalam tubuh distribusi obat dibedakan menjadi dua fase. Distribusi fase pertama terjadi setelah penyerapan yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik, misalnya jantung, hati, ginjal, dan otak. Distribusi fase kedua mencakup jauh lebih luas yaitu ke jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ diatas misalnya otot, kulit dan jaringan lemak. Distribusi ini akan mencapai keseimbangan setelah waktu yang lebih lama (Setiawati, 1995).

c. Eliminasi

Obat yang berasal dari dalam tubuh mengalami proses eliminasi, yang melibatkan dua proses yaitu : metabolisme (biotransformasi) dan ekskresi. Beberapa obat yang berasal dari dalam tubuh tersebut dikeluarkan melalui empedu, sedangkan zat partikel lainnya yang mudah menguap dikeluarkan melalui nafas (Rowland & Tozer, 1980). Obat-obat yang dieliminasi sebagian besar di ekskresi melalui hati dan ginjal (Aslam, dkk., 2003).

Biotransformasi atau metabolisme adalah proses perubahan struktur kimia obat yang terjadi dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim. Pada dasarnya

obat merupakan zat asing tubuh yang tidak diinginkan, karena dapat merusak sel dan mengganggu fungsi tubuh. Oleh karena itu, tubuh akan berusaha melawan zat asing ini menjadi metabolit yang tidak aktif lagi dan lebih bersifat hidrofil agar proses ekskresi yang dilakukan oleh ginjal lebih mudah (Tjay dan Rahardja, 2002).

Obat yang bersifat inaktif, biotransformasinya akan sangat berperan dalam mengakhiri kerja suatu obat. Kerja suatu obat akan berakhir apabila metabolit aktifnya akan mengalami biotransformasi dan / atau diekskresi lebih lanjut (Setiawati, 1995).

Kecepatan biotransformasi suatu obat umumnya bertambah jika konsentrasi suatu obat meningkat. Hal ini berlaku dimana konsentrasi obat tersebut meningkat hingga seluruh molekul enzim yang melakukan perubahan ditempati terus-menerus oleh molekul obat dan sampai tercapainya kecepatan biotransformasi yang konstan. Faktor yang mempengaruhi kecepatan biotransformasi selain konsentrasi ada beberapa faktor lain yaitu: (1) Gangguan fungsi hati, yang metabolismenya dapat berlangsung lebih cepat atau lambat, sehingga efek obat yang diharapkan menjadi lebih lemah atau kuat. (2) Usia, terutama pada bayi yang baru lahir semua enzim hati belum terbentuk lengkap, sehingga reaksi-reaksi metabolismenya lebih lambat, sedangkan pada orang lanjut usia mengalami kemunduran pada fungsi ginjal dan filtrasi glomerulus, sehingga jumlah total air dalam tubuh dan albumin-serum berkurang, begitu pula enzim hatinya. (3) Faktor genetik, orang yang tidak memiliki faktor genetik maka

perombakan obat akan berjalan lambat/tidak semestinya. (4) Penggunaan obat lain, yang bersifat induksi enzim dan inhibisi enzim (Tjay dan Rahardja, 2002).

Reaksi biokimia yang terjadi dalam biotransformasi dapat dibedakan menjadi reaksi fase I dan fase II. Reaksi fase I melibatkan oksidasi, reduksi dan hidrolisis. Reaksi fase I ini sifatnya mengubah obat menjadi metabolit yang lebih polar, yang dapat bersifat inaktif, kurang aktif, atau lebih aktif daripada bentuk aslinya (Setiawati, 1995). Reaksi fase I terjadi peningkatan kehidrofilan yang dapat dicapai melalui pemasukan gugus-gugus fungsi baru, pengubahan gugus-gugus yang ada, maupun melalui reaksi penguraian (Schunack, dkk., 1990). Reaksi fase II ini juga disebut dengan reaksi sintetik, yang merupakan konjugasi atau metabolit obat dari hasil reaksi fase I dengan substrat endogen (asam amino). Hasil konjugasi ini bersifat lebih polar dan lebih mudah terionisasi sehingga lebih mudah diekskresi serta hasil metabolitnya bersifat tidak efektif (Setiawati, 1995). Reaksi konjugasi ini umumnya karena sebab-sebab energetik, hanya berlangsung bila ada pasangan yang aktif (Schunack, dkk., 1990). Tidak semua obat yang dimetabolisme melalui kedua fase reaksi tersebut; ada obat yang mengalami reaksi fase I saja atau reaksi fase II saja (satu atau beberapa macam reaksi) (Setiawati, 1995).

Biotransformasi obat ini terdapat enzim yang berperan didalamnya, yakni enzim mikrosom yang terdapat dalam retikulum endoplasma dan enzim non mikrosom. Kedua enzim metabolisme ini terutama terdapat dalam sel hati, tetapi juga terdapat di ginjal, paru, epitel saluran cerna dan plasma (Setiawati, 1995).

Ekskresi adalah proses pengeluaran obat atau metabolitnya dari tubuh terutama dilakukan oleh ginjal melalui air seni. Kebanyakan obat yang dikeluarkan oleh ginjal melalui air seni dan lazimnya tiap obat di ekskresi berupa metabolitnya dan hanya sebagian kecil dalam keadaan asli yang utuh, misalnya: penisilin, tetrasiklin (Tjay dan Rahardja, 2002). Obat dikeluarkan dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi dalam bentuk metabolit yang berasal dari hasil biotransformasi atau dalam bentuk asalnya. Obat atau metabolit polar diekskresi lebih cepat daripada obat yang larut dalam lemak, kecuali pada ekskresi melalui paru (Setiawati, 1995). Selain melalui air seni ada beberapa cara lain untuk mengeluarkan obat, yaitu melalui : kulit bersama keringat, paru-paru melalui pernapasan, empedu obat diresorpsi kembali, liur, air mata, air susu dan rambut (Tjay dan Rahardja, 2002).

Organ ekskresi yang terpenting adalah ginjal. Ekskresi di sini merupakan resultan dari 3 proses, yakni : filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal dan reabsorpsi pasif di tubuli proksimal dan distal.

1. Filtrasi di glomerulus, glomerulus merupakan jaringan kapiler yang dapat melewati semua zat yang lebih kecil dari albumin melalui celah antar sel endotelnya sehingga semua obat yang tidak terikat protein plasma mengalami filtrasi di sana (Setiawati,1995). Obat dan metabolitnya yang terlarut dalam plasma, melintasi dinding glomerulus secara pasif dengan ultrafiltrat (Tjay dan Rahardja, 2002).
2. Di tubuli proksimal, asam organik (penisilin, salisilat dan asam urat) di sekresi aktif melalui sistem transport untuk asam dan basa organik disekresi

aktif melalui sistem transport disekresi aktif melalui sistem transport untuk basa organik. Kedua sistem transport tersebut relative tidak selektif sehingga terjadi persaingan antar asam dan basa organik dalam transport tersebut.

3. Reabsorpsi pasif terjadi di tubuli proksimal dan distal untuk bentuk ion-ion. Maka, untuk obat-obat yang bersifat elektrolit lemah, proses reabsorpsinya bergantung pada pH lumen tubuli yang menentukan derajat ionisasinya (Setiawati, 1995).

2. Model Farmakokinetik

Model farmakokinetik merupakan suatu hubungan matematik yang menggambarkan suatu perubahan konsentrasi terhadap waktu (Mutschler, 1986). Farmakokinetik menggunakan model matematik untuk menguraikan proses-proses laju absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat dalam tubuh, dan memperkirakan besarnya kadar obat dalam plasma dari besarnya dosis, interval pemberian dan waktu (Setiawati, 1995).

Obat berada dalam keadaan dinamik dalam tubuh. Dalam sistem biologi peristiwa yang sering dialami obat terjadi secara bersamaan. Maka, jumlah parameter yang dibutuhkan untuk menganalisis model farmakokinetik bergantung pada kerumitan proses pemberian obat tersebut. Dengan model farmakokinetik yang kompleks, dapat digunakan program komputer untuk menghitung semua parameter (Shargel, dkk., 2005).

Model farmakokinetik ini dapat digunakan untuk :

1. Memperkirakan jumlah kadar obat dalam plasma, jaringan, dan urin pada berbagai pemakaian dosis.
2. Menghitung pemakaian dosis maksimal untuk tiap penderita secara individu.

3. Memperkirakan kemungkinan adanya akumulasi obat dan / metabolit-metabolit.
4. Menghubungkan konsentrasi obat dengan aktivitas farmakologi atau toksikologi.
5. Menilai laju availabilitas antar bioekivalensinya.
6. Menggabungkan perubahan suatu penyakit yang dapat mempengaruhi absorpsi, distribusi, atau eliminasi obat.
7. Menjelaskan interaksi obat.

(Shargel dkk., 2005).

3. Model Kompartemen

Kompartemen bukan suatu daerah anatomi yang nyata, melainkan dianggap sebagai suatu jaringan yang mempunyai aliran darah dan afinitas obat yang sama. Model kompartemen di dasarkan atas anggapan linier yang menggunakan persamaan diferensial linier (Shargel, dkk., 2005).

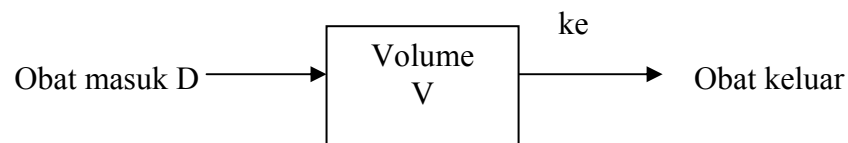
Tetapan laju reaksi digunakan untuk menyatakan semua proses laju obat masuk dan keluar dari kompartemen. Untuk menganalisis data yang diperoleh dari percobaan, model kompartemen dapat dibedakan menjadi sistem satu dan dua kompartemen terbuka (Shargel, dkk., 2005).

Model kompartemen dibagi menjadi dua yaitu :

a. Model kompartemen satu terbuka

Model kompartemen satu terbuka mempunyai anggapan bahwa perubahan kadar obat dalam plasma sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Model ini obat akan didistribusikan ke semua jaringan di dalam tubuh melalui sistem sirkulasi dan secara tepat berkeselimbangan di dalam tubuh. Tetapi, model

ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan adalah sama pada berbagai waktu. Di samping itu D_B juga tidak dapat ditentukan secara langsung, tetapi dapat ditentukan konsentrasi obatnya dengan menggunakan darah. Volume distribusi, V_d adalah volume dalam tubuh dimana obat tersebut larut (Shargel, dkk., 2005).



Gambar 1. Model satu kompartemen terbuka (Gibson dan Skett, 1991)

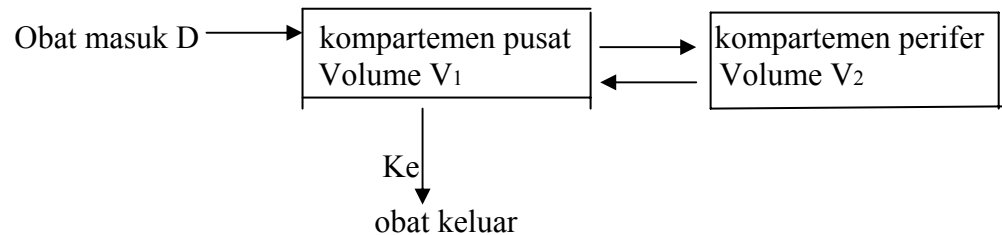
Gambar diatas diumpamakan obat disuntikkan secara langsung ke dalam kompartemen ini (misalnya injeksi intravena) dan mendistribusikan ke seluruh kompartemen.

Konsentrasi obat pada waktu nol (C_0) dapat dihitung dengan cara besarnya dosis obat (D) dibagi dengan besarnya volume distribusi (Gibson dan Skett, 1991).

b. Model Kompartemen Dua Terbuka

Model kompartemen dua dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, yaitu darah, cairan ekstra-selular dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, kompartemen-kompartemen ini secara cepat terdifusi oleh obat. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, yang berisi jaringan-jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan obat. Model ini dieliminasi dari kompartemen sentral (Shargel, dkk., 2005).

Model kompartemen dua ini pada dasarnya mempunyai prinsip yang sama dengan model kompartemen satu namun bedanya terdapat dalam proses distribusi karena adanya kompartemen perifer, eliminasi tetap dari kompartemen sentral. Model ini sesuai untuk banyak obat (Setiawati, 1995).



Gambar 2. Model kompartemen dua terbuka (Gibson dan Skett, 1991).

4. Model Non Kompartemen

Parameter farmakokinetik dapat diperkirakan dengan cara lain yaitu dengan menggunakan model non kompartemen. Metode ini dikerjakan atas dasar perkiraan luas daerah di bawah kurva kadar obat didalam darah melawan waktu. Model non kompartemen ini semua prosesnya harus mengikuti kinetika orde satu yang berarti farmakokinetiknya harus linier. AUC ini tidak hanya digunakan untuk menghitung bioavaibilitas, tetapi dapat juga digunakan untuk menghitung klirens obat yang sama dengan perbandingan obat ke dalam pembuluh darah dan AUC (Gibaldi dan Perrier, 1982).

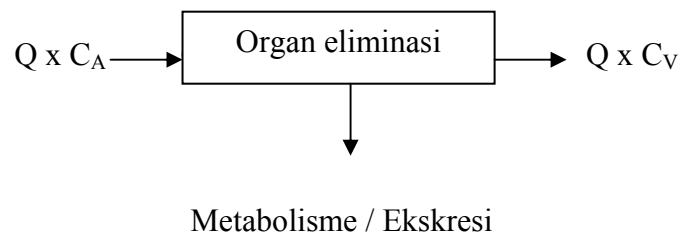
Model non kompartemen ini antara lain dapat digunakan untuk memperkirakan bioavaibilitas, klirens, volume distribusi dan fraksi obat yang berubah menjadi metabolit berdasarkan data dosis tunggal dari obat dan metabolitnya. Pada pemberian obat dosis tunggal, sample darah hanya diambil sampai waktu tertentu (t^*) dan konsentrasi tertentu (C^*). Oleh karena itu pada perhitungan AUC dari t sampai $t\sim$ (AUC_0) mengikuti 2 langkah, langkah yang

pertama yaitu perhitungan AUC dari t sampai t^* dengan menggunakan metode trapezium, sedangkan langkah kedua yaitu menghitung dari t^* sampai t_{∞} . Dengan persamaan sebagai berikut :

$$\int_{t^*}^{\infty} C \cdot dt = \frac{C^*}{k} \dots\dots\dots(1)$$

Harga $k = 2,303 \times$ slope fase terminal kurva logaritma kadar lawan waktu.

Klirens merupakan sebagai fungsi dan kemampuan intrinsik yang dapat memetabolisme suatu obat dari organ khusus seperti ginjal dan liver. Konsep ini dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 3. Skema eliminasi obat oleh organ tunggal

Keterangan dari gambar diatas adalah :

Q = Darah mengalir melalui organ.

C_A = Konsentrasi obat masuk organ.

C_V = Konsentrasi obat meninggalkan organ, disini C_V lebih kecil daripada C

(Gibaldi dan Perrier, 1982)

Kecepatan obat yang masuk melalui organ sama dengan hasil kali aliran darah dengan konsentrasi darah di vena, sedangkan kecepatan obat yang meninggalkan organ sama dengan hasil kali aliran darah dengan konsentrasi di vena. Perbedaan antara kecepatan masuk dan kecepatan keluar obat disebut dengan kecepatan eliminasi, yaitu dengan persamaan $= Q (C_A - C_V) \dots\dots\dots(2)$

Perbandingan kecepatan eliminasi dengan obat yang masuk dan perbandingan obat yang keluar dapat dirumuskan sebagai berikut : $ER = (C_A - C_V) / C_A$

Keterangan : jika organ tidak mengeliminasi obat, maka $C_V = C_A$, $ER = 0$, tetapi jika obat dieliminasi oleh organ maka $C_V \approx 0$, $ER = 1$.

Dari konsep ini, klirens dapat didefinisikan sebagai volume darah (yang mengandung obat) yang dibersihkan dari suatu obat per satuan waktu.

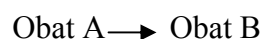
Klirens obat dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$Cl = Q \cdot ER \dots \dots \dots (3)$$

Persamaan diatas menunjukkan bahwa laju eliminasi obat (D_U/dt) berbanding langsung dengan konsentrasi obat dalam darah. Harga klirens adalah konstan untuk berbagai konsentrasi obat dalam darah. Ini berlaku selama laju eliminasi obat merupakan suatu proses order kesatu (Gibaldi dan Pierrer, 1982).

5. Orde Reaksi

Laju suatu reaksi kimia atau proses kimia dapat diartikan sebagai kecepatan terjadinya suatu reaksi kimia. Untuk reaksi kimia berikut :



Jika jumlah suatu obat A berkurang dengan bertambahnya waktu (reaksi berjalan searah dengan tanda panah), maka laju reaksi dapat dinyatakan sebagai berikut:

- dA/dt . Dengan demikian, apabila jumlah suatu obat B bertambah dengan bertambahnya waktu, maka laju reaksi dapat dinyatakan sebagai berikut: + dB/dt .

Metabolit obat atau hasil urai obat tidak dapat atau sangat sulit ditentukan secara kuantitatif, umumnya hanya obat induk (obat yang aktif farmakoklogik) saja yang ditentukan dalam percobaan. Oleh karena itu, laju reaksi ditentukan dengan

melalui percobaan dengan cara mengukur obat A dalam waktu yang telah ditentukan.

Order reaksi dapat ditunjukkan dengan cara bagaimana konsentrasi obat atau pereaksi itu dapat mempengaruhi laju suatu reaksi kimia (Shargel, dkk., 2005).

a. Reaksi Orde Nol

Reaksi order nol ini terjadi apabila jumlah obat A berkurang dalam jarak waktu tertentu yang tetap, t , maka laju hilangnya obat A dinyatakan sebagai berikut: $dA/dt = -K_0$. K_0 adalah tetapan laju reaksi order nol dapat dinyatakan dalam satuan massa/waktu (misal : mg/menit). Persamaan diatas dapat menghasilkan persamaan sebagai berikut : $A = -K_0 t + A_0$(4)

A_0 adalah jumlah obat A pada $t = 0$

(Shargel, dkk., 2005).

b. Reaksi Orde Satu

Reaksi order satu ini terjadi apabila jumlah obat A berkurang dengan laju yang sebanding dengan jumlah obat A tersisa, maka laju hilangnya obat A dinyatakan sebagai berikut : $dA/dt = -KA$. K adalah tetapan laju reaksi order kesatu dan dinyatakan dalam satuan waktu⁻¹ (misal : jam⁻¹).

Persamaan diatas dapat menghasilkan : $\ln A = -Kt + \ln A_0$ (5)

$$A = A_0 \cdot e^{-Kt} \text{(6)}$$

Bila $\ln = 2,3$; maka persamaan menjadi :

$$\log A = -Kt / 2,3 + \log A_0 \text{(7)}$$

Waktu paruh ($t_{1/2}$) dapat dinyatakan dengan waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah obat atau konsentrasi obat yang berkurang menjadi separuhnya.

Waktu paruh reaksi order kesatu, dapat diperoleh dari persamaan berikut :

$$t_{1/2} = 0,693/K \dots\dots\dots(8)$$

Dari persamaan diatas harga $t_{1/2}$ adalah konstan.

Waktu paruh reaksi order nol, dapat diperoleh dari persamaan berikut :

$$t_{1/2} = 0,5 \cdot A_0 / K_0 \dots\dots\dots(9)$$

Harga $t_{1/2}$ untuk reaksi order nol ini berjalan tidak tetap dan berubah secara berkala dengan berkurangnya konsentrasi obat, maka $t_{1/2}$ untuk reaksi order nol ini kegunaannya hanya sedikit. (Shargel, dkk., 2005)

6. Parameter Farmakokinetik

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model yang berdasarkan hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya. Parameter farmakokinetik suatu obat ini dapat digunakan untuk memperoleh gambaran dan mempelajari suatu kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi didalam tubuh.

Pada hakekatnya parameter farmakokinetik ada 3 jenis yaitu : parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter farmakokinetik primer adalah parameter yang harganya dipengaruhi oleh perubahan salah satu atau lebih perubahan fisiologis yang terkait. Termasuk parameter tersebut adalah k_a (konstanta kecepatan absorpsi), F_a (Fraksi obat terabsorpsi), V_d (volume distribusi), Cl_T (klirens obat), Cl_H (kliren hepatic) dan Cl_R (kliren renal). Parameter farmakokinetik sekunder adalah parameter farmakokinetik yang harganya tergantung pada harga parameter farmakokinetik primer. Perubahan harga suatu parameter farmakokinetik sekunder di sebabkan berubahnya harga parameter

farmakokinetik primer tertentu sebagai cerminan adalah pergeseran nilai suatu ubahan fisiologi. Contoh parameter farmakokinetik sekunder adalah $t_{1/2el}$ (waktu paruh eliminasi), K_{el} (Konstanta kecepatan eliminasi) dan F_e (fraksi obat yang tereksresi). Parameter farmakokinetik turunan harganya semata-mata tidak tergantung dari harga parameter farmakokinetik primer tapi juga tergantung dari dosis atau kecepatan pemberian obat terkait (Donatus, 2005).

Besarnya harga bioavailabilitas suatu obat yang digunakan secara oral digambarkan oleh AUC kadar obat dalam plasma dalam waktu, dari obat oral tersebut dibandingkan dengan AUC nya secara iv. Ini disebut bioavaibilitas oral.

Bioavaibilitas oral = Bioavaibilitas absolute = F

$$F = \frac{AUC\ oral}{AUC\ iv} \dots\dots\dots(10)$$

Volume Distribusi (Vd). Parameter ini didefinisikan sebagai hasil bagi dari jumlah obat dalam tubuh dan konsentrasinya dalam plasma.

Distribusi obat dalam tubuh dapat dihitung sebagai berikut :

$$Vd = \frac{Jumlah\ obat\ dalam\ tubuh\ (mg)}{Kadar\ obat\ dalam\ plasma\ (mg/l)} \dots\dots\dots(11)$$

Besarnya Vd ini ditentukan oleh besarnya ukuran dan komposisi tubuh, fungsi kardiovaskular, kemampuan molekul obat memasuki berbagai kompartemen tubuh, dan derajat ikatan obat dengan protein plasma dan dengan berbagai jaringan. Obat yang tertimbun dalam jaringan yang mempunyai Vd besar sekali maka kadar dalam plasma rendah sekali, sedangkan obat yang mempunyai Vd yang kecil maka obat yang terikat kuat pada protein plasma mempunyai kadar dalam plasma cukup tinggi.

Bersihan Total (*Total Body Clearance* = Cl). Klirens adalah volume plasma yang dibersihkan oleh seluruh tubuh dari obat per satuan waktu. Klirens merupakan bilangan konstan pada kadar obat apabila ditentukan dengan menggunakan kinetika orde kesatu. Bersihan total merupakan hasil penjumlahan bersihan berbagai organ dan jaringan tubuh, terutama ginjal dan hepar.

$$Cl = \frac{\text{Laju eliminasi seluruh tubuh}}{\text{Kadar obat dalam plasma}} \dots\dots\dots(12)$$

AUC atau luas area di bawah kurva yaitu konsentrasi obat dalam plasma, darah atau serum yang terintegrasi dengan waktu (dari AUC₀ - AUC₀₋₁) setelah dosis tunggal atau selama waktu interval dosis pada keadaan tunak (Setiawati, 1995)

7. Parasetamol

Parasetamol merupakan salah satu obat yang sering dikonsumsi masyarakat sebagai analgetik antipiretik baik dikonsumsi anak-anak maupun dewasa. Parasetamol merupakan turunan dari para amino fenol. Parasetamol adalah metabolit dari fenasetin yang mempunyai efek antipiretik dan pertama kali parasetamol dikonsumsi sejak tahun 1983 (Wilmana, 1995).

Parasetamol (asetaminofen) dalam dosis terapeutik normal umumnya dianggap sebagai salah satu minor analgesik yang paling aman dikonsumsi, walaupun harus diperhatikan bahwa kelebihan dosis parasetamol dapat mengakibatkan nekrosis hati pada manusia dan hewan (Gibson dan Skett, 1991). Pada penggunaan kronis dari 3 - 4 gram sehari dapat terjadi kerusakan hati (Tjay & Rahardja, 2002).

Andayani (2003) membuktikan bahwa parasetamol yang diberikan secara oral, tingkat penyerapan pada konsentrasi puncak dan pengosongan perut biasanya tercapai dalam waktu 30 - 60 menit. Kecepatan pengosongan lambung sangat mempengaruhi absorpsi parasetamol. Kecepatan absorpsi parasetamol akan turun apabila kecepatan pengosongan lambung dihambat oleh makanan, penyakit, atau obat. Dalam keadaan puasa absorpsi parasetamol sangat cepat dan kadar puncak dalam plasma dicapai hanya dalam waktu 15-30 menit.

Parasetamol tidak memiliki aktivitas anti inflamasi yang berarti. Pemakaian parasetamol secara normal efeknya tidak akan mengiritasi lambung dan oleh karena itu sekarang lebih disukai khususnya orang yang lanjut usia (Anonim^b, 2000). Parasetamol menurut penggolongannya atas dasar kerja farmakologinya termasuk golongan analgetik perifer (non-narkotik) yang rangsangannya terbentuk pada reseptor nyeri perifer (Tjay & Rahardja, 2002). Analgetik merupakan obat yang menghilangkan rasa nyeri dengan cara meningkatkan nilai ambang nyeri di sistem syaraf pusat tanpa menekan kesadaran (Djamhuri, 1995).

Reasorpsi parasetamol dilakukan di usus dengan cepat dan praktis tuntas, sedangkan secara rektal lebih lambat. Parasetamol dalam plasma mempunyai $t_{1/2}$ antara 1-4 jam. Antara kadar plasma dan efek dari parasetamol tidak ada hubungannya. Wanita hamil dapat mengkonsumsi parasetamol dengan aman, juga selama laktasi walaupun mencapai air susu ibu (Tjay & Rahardja, 2002).

Shafah (2007) telah melaporkan suatu cara penetapan kadar parasetamol tidak berubah dalam plasma yang ternyata memiliki sensitivitas dan selektivitas yang tinggi sehingga, metode ini dapat digunakan pada contoh cuplikan yang sedikit. Metode ini tidak terganggu oleh adanya metabolit parasetamol. Metode ini didasarkan pada reaksi antara gugus fenol dan asam nitrit yang memberikan warna kuning yang jelas dalam suasana alkalis. Secara kuantitatif ternyata senyawa kuning yang terbentuk pada reaksi diatas bersifat stabil. Selain mempunyai selektivitas dan sensitivitas tinggi metode ini juga sederhana dan cepat.

8. Madu Bunga Kelengkeng

Dewasa ini madu bunga kelengkeng banyak disukai dan diminati banyak konsumen karena memiliki aroma khas bunga kelengkeng dan juga kelembutan dari madu bunga kelengkeng itu sendiri. Madu bunga kelengkeng banyak mengandung karbohidrat (fruktosa, glukosa, sukrosa), mineral, vitamin seperti vitamin B1, B2, B6, vitamin C dan vitamin K, juga terdapat enzim yaitu enzim peroksidase, juga terdapat flavonoid dimana senyawa ini berfungsi sebagai antioksidan.

Madu bunga kelengkeng adalah madu murni yang berasal dari sari nektar bunga kelengkeng dari peternakan lebah, disebut juga madu flora karena madu ini bersumber dari sari nektar yang terdapat dalam bunga. Madu bunga kelengkeng lebih baik dikonsumsi dalam keadaan perut kosong (Suranto, 2004).

Kualitas madu bunga kelengkeng ditentukan oleh cara pemanenan madu bunga kelengkeng, warnanya, cita rasanya, jenis madu dan kadar air yang terdapat

dalam madu bunga kelengkeng, semakin rendah kadar airnya maka kualitas nya semakin baik (Suranto, 2004).

Negara penghasil madu bunga kelengkeng terdapat di negara Thailand, Cina, dan Indonesia. Indonesia sendiri terdapat didaerah Ambarawa. Madu bunga kelengkeng mempunyai manfaat yaitu : untuk memperlancar pengeluaran urine, meningkatkan fungsi otak, dan meningkatkan daya tahan tubuh. Berkhasiat juga untuk menyembuhkan sakit pinggang, sakit maag, dan mempercepat penyembuhan luka bakar atau luka habis operasi (Anonim^c, 2003).

9. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat berakibat menguntungkan ataupun merugikan. Interaksi obat dianggap penting secara klinik apabila dapat meningkatkan toksisitas dan / atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi, jadi terutama menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit (Setiawati, 1995).

Interaksi obat dapat berlangsung dengan beberapa cara, yang terpenting di antaranya adalah sebagai berikut:

a. Interaksi kimiawi.

Obat bereaksi dengan obat lain secara kimiawi, misalnya: pengikatan fenitoin oleh kalsium.

b. Interaksi obat non-narkotik

Asetaminofen bersama alkohol kombinasi ini dapat merusak hati. Interaksi mungkin hanya terlihat nyata pada mereka yang secara teratur minum banyak alkohol dan jumlah besar sediaan asetaminofen

c. Kompetisi untuk protein plasma

Analgetik (salisilat, fenilbutazon, indometasin), klofibrat dan kinidin mendesak obat lain dari ikatannya pada protein dan dengan demikian memperkuat khasiatnya, misalnya salisilat, sulfonamid dan kumarin mempotensiasi kegiatan tolbutamid dan metotreksat.

d. Induksi enzim

Obat yang menstimulasi pembentukan enzim hati, tidak hanya mempercepat eliminasinya, melainkan juga mempercepat perombakan obat lain. Contohnya adalah hipnotik (barbital, glutetimid, kecuali nitrazepam) memperlancar biotransformasi antikoagulansia dan antidepresif trisiklis (imipramin, amitriptilin) dan memperlemah khasiatnya.

e. Inhibisi enzim

Zat yang mengganggu fungsi hati dan enzimnya, seperti alkohol, dapat memperkuat daya kerja obat lain yang efek dan lama kerjanya tergantung pada enzim tersebut (Tjay dan Rahardja, 2002).

10. Interaksi Obat dengan Makanan

Pengetahuan tentang pengaruh makanan terhadap kerja suatu obat masih sangat kurang. Oleh sebab itu, masih banyak bahan obat yang belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan pada waktu yang sama terhadap kinetika obat.

Interaksi antara bahan obat dan makanan dapat menyebabkan antara lain:

1. Senyawa makanan dapat menyebabkan penundaan absorpsi yang disebabkan karena pengaruh harga pH dalam lambung serta perubahan motilitas usus, misalnya tuberkulostatika rifampisin dan isoniazida absorpsinya ditunda dan

diabsorpsi dalam jumlah kecil pada pemakaian setelah makan dibandingkan dengan pemakaian obat ini dalam keadaan lambung kosong.

2. Absorpsi berkurang, misalnya pada pemakaian tetrasiklin bersama dengan susu atau makanan yang mengandung ion kalsium, ion besi yang dapat menyebabkan pembentukan khelat yang tak larut dan pada pemakaian parasetamol bersama makanan yang mengandung karbohidrat.
3. Absorpsi meningkat, misalnya pemakaian griseofulvin yang diberikan bersama dengan makanan yang banyak mengandung lemak.
4. Absorpsi cepat dan sempurna, misalnya pada pemakaian fenitoin yang apabila diberikan bersama dengan makanan (Mutschler, 1986).
5. Ekskresi. Diet sayuran ketat dapat meningkatkan pH urin menjadi alkalis dan memperlancar ekskresi obat yang bersifat asam lemah, seperti vitamin C dan NSAIDs, semua sayuran (kecuali jagung). Diet yang kaya protein, seperti mentega, kacang, roti, dan cake menurunkan pH urin. Urin asam ini akan mengurangi reabsorpsi tubuler yang bersifat basa lemah (Tjay dan Rahardja, 2002).

E. Landasan Teori

Absorpsi obat kebanyakan terjadi secara difusi pasif. Usus halus merupakan tempat utama terjadinya absorpsi, maka efektifitas absorpsinya sangat dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung. Adanya makanan dapat mengubah 3 ubahan fisiologi seperti kecepatan pengosongan lambung, motilitas saluran cerna dan kecepatan aliran darah ditempat absorpsi akan mempengaruhi kecepatan absorpsi (Katzung, 2001)

Madu bunga kelengkeng banyak mengandung karbohidrat (fruktosa, glukosa dan galaktosa). Parasetamol jika diminum bersama makanan atau minuman yang mengandung karbohidrat dapat membentuk kompleks yang memperlambat kecepatan awal absorpsi, namun tidak merubah besarnya jumlah total obat yang diabsorpsi (Joenes, 1998).

F. Hipotesis

Pemberian sediaan madu bunga kelengkeng bersama parasetamol diduga mempengaruhi parameter farmakokinetik parasetamol.