

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

a. Sistematika tanaman :

- Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Bangsa : Myrtales
Suku : Myrtaceae
Marga : *Psidium*
Jenis : *Psidium guajava* L. (Anonim, 1985)



Gambar 1. Buah Jambu Biji (Sudarsono, *et al.*, 2002)

b. Kandungan kimia

Setiap 100 gram buah jambu biji segar mengandung 78,47-83,07% air, gula total 5,27-8,15%, karbohidrat 12,20%, protein 1,13-1,29%, dan lemak 0,47-0,64%, serat 5,5%, vitamin C lebih dari 490 mg serta vitamin A, juga terdapat logam kalsium 14,00 mg, besi 1,1 mg (Haryoto, 2006). Kandungan kimianya kulit, batang, dan buah jambu biji banyak mengandung tanin, namun buah muda kurang tepat digunakan sebagai sumber tanin karena kadar yang relatif kecil (Sudarsono, *et al.*, 2002).

B. Farmakokinetika

Farmakokinetik secara definitif adalah ilmu yang mempelajari kinetika absorpsi obat, distribusi, dan eliminasi (metabolisme dan ekskresi) (Shargel dan Yu, 2005). Fase farmakokinetik adalah perjalanan obat mulai titik masuk obat ke dalam badan hingga mencapai tempat aksinya. Fase ini meliputi selama obat diangkut ke o³ntukan, setelah obat dilepas dari sediaan (Anief, 2007).

Dalam tubuh obat melakukan beberapa proses sebagai berikut:

a. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Bergantung pada cara pemberiannya, tempat pemberian obat adalah saluran cerna (mulut sampai dengan rektum), kulit, paru, otot, dan lain-lain (Setiawati, 2008).

Faktor-faktor seperti luas permukaan dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ketempat absorpsi, semuanya mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi obat (Shargel & Yu, 2005).

b. Distribusi

Distribusi obat ke berbagai kompartemen cairan dan jaringan dibatasi oleh ikatan obat dalam protein plasma, karena molekul besar seperti kompleks protein sukar melewati membran sel. Sebaliknya, obat bebas yang tidak terikat dan aktif mudah melewati membran sel. Semakin besar prosentase pengikatan semakin rendah kadar obat bebas. Namun, apabila prosentase pengikatan melebihi 80% pengurangan distribusi menjadi sangat nyata. Apabila kadar obat bebas dalam semua jaringan telah sama rata, distribusi obat terikat telah mencapai keadaan seimbang (Tjay dan Rahardja, 2007).

c. Biotransformasi

Dalam proses ini umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi berperan dalam mengakhiri kerja obat. Namun, terdapat beberapa obat yang metabolitnya sama aktif, misalnya *klorpromazin*, *efedrin* dan banyak *senyawa benzodiazepine*; obat yang metabolitnya lebih

aktif, misalnya *fenasetin* dan *kloralhidrat* (menjadi *parasetamol* dan *dikloroetanol*); atau lebih toksis. Sebagian besar obat mengalami biotransformasi di hati. Selain hati sebagai organ transformasi utama, dapat juga terjadi pada beberapa organ lain, seperti di paru-paru, ginjal, dinding usus serta didalam jaringan (Tjay dan Rahardja, 2007).

d. Ekskresi

Berkurangnya kadar obat dalam plasma dan lamanya efek tergantung pada kecepatan metabolisme dan ekskresi. Kedua faktor ini menentukan kecepatan eliminasi obat yang dinyatakan dengan *plasma half-life* eliminasi (waktu paruh atau $t_{1/2}$) yaitu rentang waktu dimana kadar obat dalam plasma pada fase eliminasi menurun sampai separuhnya. Plasma half-life juga tergantung dari kecepatan biotransformasi dan ekskresi obat. Obat dengan metabolisme cepat maka half-lifenyanya pendek (Tjay dan Rahardja, 2007).

C. Parameter Farmakokinetika

Parameter farmakokinetik didefinisikan sebagai besaran yang diturunkan secara matematis dari pengukuran obat atau metabolit aktif dalam darah atau urin. Secara umum parameter farmakokinetika digolongkan menjadi parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter primer adalah parameter farmakokinetika yang harganya dipengaruhi secara langsung oleh variabel biologis. Contoh dari parameter primer adalah volume distribusi (V_d), klirens (Cl), dan kecepatan absorpsi (K_a). Volume distribusi adalah volume hipotetik dalam tubuh tempat obat terlarut (Shargel dan Yu, 2005).

Klirens merupakan parameter farmakokinetika yang menggambarkan eliminasi obat yang merupakan jumlah volume cairan yang mengandung obat yang dibersihkan dari kompartemen tubuh setiap waktu tertentu. Secara umum eliminasi obat terjadi pada ginjal dan hati yang sering dikenal dengan istilah klirens total yang merupakan jumlah dari klirens ginjal (renal) dan hati (hepatik) (Mutschler, 1999).

Parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang harganya bergantung pada parameter primer. Contoh dari parameter sekunder adalah waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi) dan Kecepatan eliminasi (K_{el}). Waktu paruh eliminasi adalah waktu yang dibutuhkan obat untuk tereliminasi menjadi separuh dari harga awal. Besar kecilnya waktu paruh eliminasi sangat menentukan lama kerja obat dan menjadi acuan untuk menentukan dosis pada pemakaian berulang dalam terapi jangka panjang (Mutschler, 1999).

Sedangkan parameter turunan adalah parameter yang tidak hanya tergantung pada parameter primer tapi juga besaran-besaran lain. Contohnya waktu mencapai kadar puncak (t_{maks}), kadar puncak ($C_{p_{maks}}$), dan *Area Under Curve* (AUC). Kadar puncak adalah kadar tertinggi yang terukur dalam darah atau serum atau plasma. AUC adalah permukaan di bawah kurva (grafik) yang menggambarkan naik-turunnya kadar plasma sebagai fungsi waktu (Tjay dan Rahardja, 2007).

D. Model Kompartemen

Tubuh dapat dinyatakan sebagai suatu susunan atau sistem dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara timbal balik satu dengan yang lain. (Shargel dan Yu , 2005).

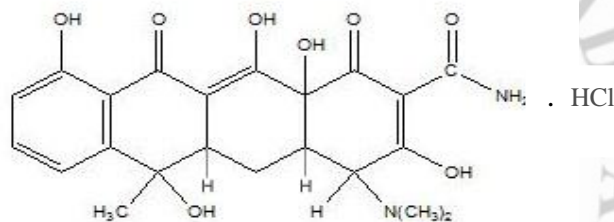
Model kompartemen satu terbuka menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tetapi, model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan tersebut adalah sama pada berbagai waktu (Shargel dan Yu, 2005).

Dalam model kompartemen dua dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, meliputi darah, cairan ekstraselular, 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 menganggap obat dieliminasi dari kompartemen sentral (Shargel dan Yu, 2005).

E. Tetrasiklin Hidroklorida

Tetrasiklin hidroklorida (HCl) merupakan antibiotik berspektrum luas yang menghambat sintesis protein (Katzung, 2004: 42). Berupa serbuk hablur, kuning, rasa pahit, amfoter. Kelarutannya larut dalam 10 bagian air dan dalam 100 bagian etanol (95%) P, larutan dalam air jika dibiarkan menjadi keruh karena pengendapan tetrasiklin, praktis tidak larut dalam kloroform P, dalam eter P dan dalam aseton P, larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam larutan alkali karbonat (Anonim, 1979).



Gambar 2. Struktur tetrasiklin HCl ($C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$) (Anonim, 1979)

Golongan tetrasiklin menghambat sintesis protein bakteri pada ribosomnya. Resorpsi tetrasiklin dari usus pada perut kosong adalah lebih kurang 75% dan agak lambat. Baru setelah 3-4 jam tercapai kadar puncak dalam darah (Tjay dan Rahardja, 2007). Golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin berdasarkan filtrasi glomerulus. Pada pemberian per oral kira-kira 20-55% golongan tetrasiklin diekskresi melalui urin (Setiabudy, 2008).

Tetrasiklin merupakan obat pilihan terhadap infeksi yang diakibatkan oleh organisme intraseluler, misal infeksi dengan chlamydia (trachoma, urethritis), rickettsia. Selain pada infeksi saluran napas dan acne, tetrasiklin juga digunakan pada infeksi saluran kemih dan pada eradikasi helicobacter pylori. Adakalanya tetrasiklin digunakan pada malaria, juga digunakan pada disentri basiler, tetapi untuk disentri amoeba bukan pilihan pertama (Tjay dan Rahardja, 2007). Efek samping dari penggunaan tetrasiklin antara lain mual, muntah, diare, eritema (hentikan pengobatan), sakit kepala, dan gangguan

penglihatan dapat merupakan petunjuk peningkatan tekanan intrakranial, hepatotoksitas, pankreatitis dan kolitis. Tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak-anak dibawah 12 tahun, ibu hamil dan menyusui, pasien dengan gangguan fungsi ginjal karena dapat menyebabkan eksaserbasi penyakit ginjal (Sukandar, E. Y., *et al*, 2008).

Dosis oral untuk tetrasiklin adalah 0,25-0,5 g empat kali sehari untuk orang dewasa dan 20-40 mg/kg/hari untuk anak-anak (usia 8 tahun ke atas). Beberapa tetrasiklin tersedia untuk suntikan intravena dalam dosis 0,1-0,5 g setiap 6-12 jam (Katzung, 2004).

F. Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat secara garis besar dibedakan menjadi 3, yaitu interaksi farmaseutik, interaksi farmakokinetik dan interaksi farmakodinamik. Interaksi farmaseutik (inkompatibilitas) terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Interaksi farmakokinetik meliputi fase absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat. Akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut. Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja sehingga terjadi efek sinergik atau antagonistik tanpa ada perubahan kadar obat dalam plasma (Setiawati, 2008: 862-872).

Pada fase absorpsi interaksi obat mempengaruhi perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus. Interaksi dalam ikatan protein plasma merupakan interaksi dalam fase distribusi. Interaksi pada metabolisme menyangkut induksi dan inhibisi metabolisme obat. Sedangkan interaksi pada eliminasi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH urin atau karena kompetisi untuk sekresi aktif di tubulus ginjal, serta perubahan kesetimbangan natrium tubuh total (Setiawati, 2008: 863-867).

Adakalanya terjadi interaksi dari obat dengan bahan makanan, yang dapat mempengaruhi farmakokinetika obat, obat dapat diikat oleh makanan

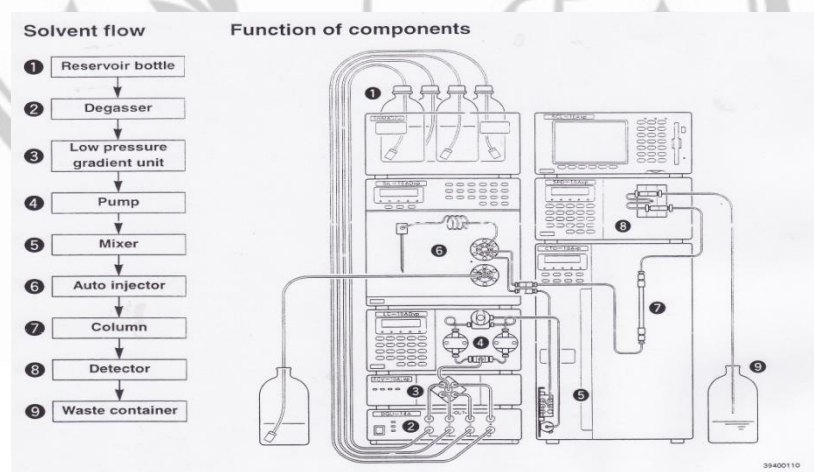
sehingga absorpsinya diusus dapat diperlambat atau dikurangi dan efeknya akan menurun (Tjay dan Rahardja, 2007: 51).

G. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan salah satu teknik pemisahan campuran secara modern (Hendayana, 2006:68).

Prinsip kerja KCKT adalah dengan bantuan pompa fasa gerak cair dialirkan melalui kolom ke detektor. Cuplikan dimasukan ke dalam aliran fasa gerak dengan cara penyuntikan. Di dalam kolom terjadi pemisahan komponen-komponen campuran karena perbedaan kekuatan interaksi antara solut-solut terhadap fase diam.

Solut-solut yang kurang kuat interaksinya dengan fasa diam akan keluar dari kolom lebih dulu. Sebaliknya solut-solut yang kuat berinteraksi dengan fasa diam maka solut-solut tersebut akan keluar dari kolom lebih lama. Setiap komponen campuran yang keluar kolom dideteksi oleh detektor kemudian direkam dalam bentuk kromatogram (Hendayana, 2006:69).



Gambar 3. Instrumen KCKT (Anonim, 1997)

Instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi meliputi :

a. Pompa

Pompa berfungsi untuk mengalirkan fase gerak cair melalui kolom yang berisi serbuk halus.

b. Pemasukan cuplikan

Cuplikan yang dimasukkan harus sekecil mungkin, beberapa puluh mikromiliter, sehingga hasil pengukuran KCKT baik.

c. Kolom

Kolom berisi fase diam, tempat terjadinya pemisahan campuran menjadi komponen-komponennya. Kolom utama dapat digunakan untuk analisis atau preparatif.

d. Detektor

Detektor berfungsi untuk mendeteksi solut-solut yang keluar dari kolom analitik. Jenisnya ada yang bersifat umum (misalnya, indeks bias) dan spesifik (misal, UV, elektrokimia). Untuk senyawa-senyawa organik biasanya menggunakan detektor UV pada panjang gelombang 254 nm.

Detektor harus memenuhi persyaratan berikut: cukup sensitive, stabilitas dan keterulangan tinggi, respon linear terhadap solute, waktu respon pendek sehingga tidak bergantung kecepatan alir, relibilitas tinggi dan mudah digunakan, tidak merusak cuplikan (Hendayana, 2006).

H. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaan (Harnita, 2004).

Beberapa parameter yang digunakan dalam validasi metode analisis meliputi :

1. Kecermatan (*accuracy*)

Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan. Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu : metode

simulasi (*spiked-placebo recovery*) dan metode penambahan bahan baku (*standard addition Method*) (Harmita, 2004).

2. Keseksamaan (*precision*)

Keseksamaan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita, 2004).

3. Selektivitas (*spesifisitas*)

Selektivitas atau spesifitas suatu metode adalah kemampuannya yang hanya mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel (Harmita, 2004).

4. Linearitas dan Rentang

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proposional terhadap konsentrasi analit dalam sampel (Harmita, 2004).

5. Batas Deteksi dan Batas Kuantitasi

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko. Batas deteksi merupakan parameter uji batas. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004).