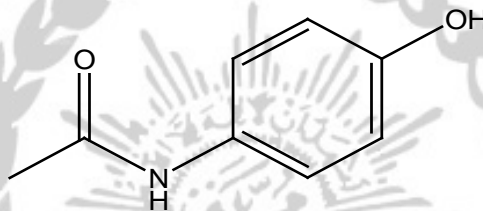


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Parasetamol

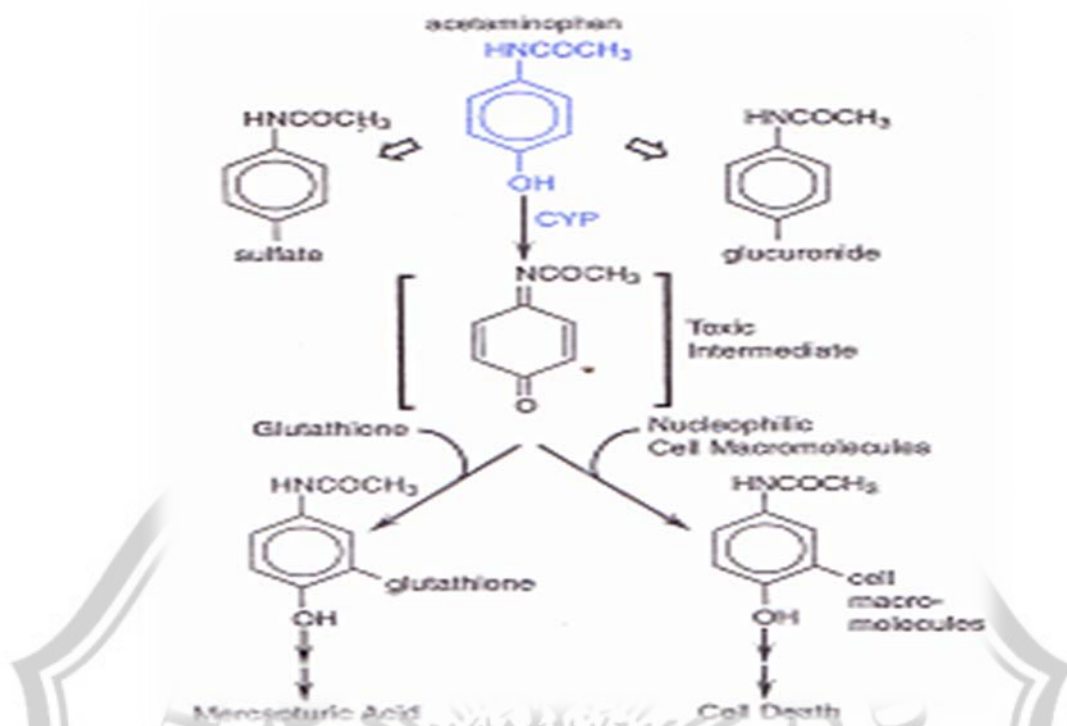
Parasetamol atau asetaminophen, N-asetil-4Aminofenol ($C_8H_9NO_2$), dengan BM 151,16 dan mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_9NO_2$. Pemerian hablur atau serbuk hablur berwarna putih tidak berbau dan rasa pahit. Kelarutan dalam 70 bagian air dan 7 bagian etanol (95%) P dalam 13 bagian aseton P, dalam 40 bagian gliserol P dan dalam 9 bagian propilenglikol P, larut dalam larutan alkalihidroksida. Khasiat dan kegunaan yaitu analgetikum, antipiretikum (Anonim, 1979).



Gambar 1 Struktur Parasetamol (Anonim, 2007)

Parasetamol mempunyai aktivitas analgetik dan antipiretik, dengan sedikit mempunyai aktivitas antiinflamasi. Parasetamol mempunyai mekanisme aksi yang sama seperti pada aspirin yaitu menghambat sintesis prostaglandin di otak, tetapi penghambatan sintesis prostaglandin di peripheral sangat kecil (Anderson *et al.*, 2002).

Farmakokinetika: Parasetamol di absorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan waktu paruh plasma antara 1-3 jam. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Obat ini di metabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat (Wilmana & Gan, 2008).



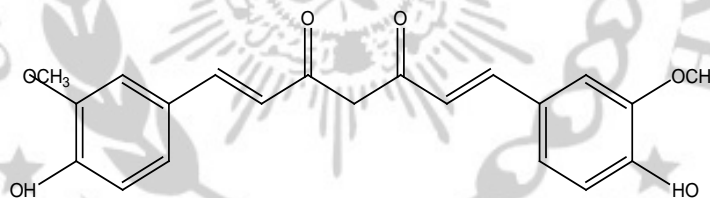
Gambar 2 Skema Metabolisme Parasetamol (Goodman & Gilman's, 2006)

Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat (Wilmana & Gan, 2008). Bila jalur glukuronidasi dan sulfatasi jenuh, maka akan terjadi peningkatan jumlah NAPQI melalui jalur oksidasi oleh sitokrom P450. NAPQI akan cepat di eliminasi dengan dikonjugasi oleh glutathion dan akan di ubah menjadi asam merkapturat yang kemudian di ekskresikan melalui urin. Bila dosis parasetamol berlebih, maka jumlah glutathion pada sel hati akan habis, sehingga jumlah NAPQI yang tinggi akan berikatan dengan sel makromolekul dalam hati yang akan menyebabkan efek hepatotoksik (Goodman & Gilman's, 2006).

B. Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*)

Ekstrak kental rimpang temulawak adalah ekstrak yang dibuat dari rimpang tumbuhan *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., suku Zingiberaceae, mengandung minyak atsiri tidak kurang dari 4,6% dan kurkuminoid tidak kurang dari 14,2%. Kandungan kimianya yaitu Kurkumin, desmetoksikurkumin, minyak atsiri dengan komponen utama xantorizol, oleoresin (Anonim, 2004), sesquiterpen, β -curcumene dan *ar*-curcumene (Czygan *et al.*, 2001). Ekstrak curcuma digunakan untuk antikoleretik, sakit perut dan kembung dan sebagai penambah nafsu makan (Czygan *et al.*, 2001).

Kurkumin pertama kali disintesis oleh Pabon (1964) dengan material awal vanillin,asetilaseton dan borat anhidrat. Kurkumin makin populer secara internasional dan banyak diteliti para ilmuwan. Kurkumin dan beberapa turunannya antara lain mempunyai efek sebagai antiinflamasi,antikoagulan, anti bakteri dan anti oksidan (Oetari *et al.*, 1997).



Gambar 3 Struktur Kurkumin (Mills & Bone, 2000)

Interaksi kurkumin dan parasetamol terjadi karena adanya penghambatan keaktifan daur katalis P450 1A1 oleh kurkumin (Donatus, 1994). Parasetamol merupakan obat yang di metabolisme oleh enzim mikrosom hati (Wilmana & Gan, 2008). Proses inhibisi enzim sitokrom P450 akan mengakibatkan bertumpuknya senyawa tertentu yang dapat mencapai ambang toksik yang disebabkan oleh penurunan laju biotransformasi senyawa (Mutschler, 1991).

C. Farmakokinetika

Farmakokinetika mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi obat dalam organisme terhadap waktu, dimana dan berapa cepat suatu bahan obat di absorpsi, bagaimana obat terdistribusi dalam organisme, bagaimana enzim organisme mengubah struktur molekul obat, dimana, bagaimana caranya dan berapa cepat obat di eliminasi (Mutschler, 1991).

Farmakokinetika mencakup 4 proses, yakni proses absorpsi (A), distribusi (D), metabolisme (M), dan ekskresi (E) (Setiawati *et al.*, 2008).

1. Absorpsi

Absorpsi suatu obat ialah pengambilan obat dari permukaan tubuh atau dari tempat-tempat tertentu dalam organ dalaman ke dalam aliran darah atau ke dalam sistem pembuluh limfe (Mutschler, 1991).

2. Distribusi

Distribusi obat adalah proses suatu obat yang secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk ke interstisium (cairan ekstrasel) dan atau ke sel-sel jaringan. Pengiriman obat dari plasma ke interstisium terutama tergantung pada :

- a. Aliran darah.
- b. Permeabilitas Kapiler.
- c. Pengikatan obat-obat pada protein.

(Mycek *et al.*, 1995).

3. Metabolisme Obat

Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang nonpolar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat di ekskresi melalui ginjal atau empedu (Setiawati *et al.*, 2008).

Reaksi metabolisme terdiri dari reaksi fase I dan reaksi fase II.

a. Reaksi Fase 1

Reaksi biotransformasi yang mengubah molekul obat secara oksidasi, reduksi, atau hidrolisis (Mutschler, 1991), yang mengubah obat menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi inaktif, lebih aktif atau kurang aktif (Setiawati *et al.*, 2008).

b. Reaksi Fase II

Pada reaksi fase II terjadi penggabungan (konjugasi) molekul-molekul obat dan juga metabolit-metabolit yang terjadi pada reaksi fase I dengan senyawa tubuh sendiri (Mycek *et al.*, 1995).

4. Ekskresi

Ekskresi suatu obat dan metabolitnya menyebabkan penurunan konsentrasi bahan berkhasiat dalam tubuh, ekskresi dapat terjadi bergantung pada sifat fisikokimia (bobot molekul, harga pKa, kelarutan, tekanan uap). Senyawa akan di ekskresikan melalui ginjal (dengan urin), empedu dan usus (dengan feses), paru-paru (dengan udara ekspirasi) (Mutschler, 1991).

D. Model Farmakokinetika

Model farmakokinetika adalah suatu hubungan matematika yang menggambarkan perubahan konsentrasi terhadap waktu dalam sistem yang di periksa (Mutschler, 1991).

Model farmakokinetika berguna untuk :

1. Memperkirakan kadar obat dalam plasma, jaringan dan urin pada berbagai pengaturan dosis.
2. Menghitung pengaturan dosis optimum untuk tiap penderita secara individual.
3. Memperkirakan kemungkinan akumulasi obat dan atau metabolit-metabolit.
4. Menghubungkan konsentrasi obat dengan aktivitas farmakologik atau toksikologik.
5. Menilai perubahan laju atau tingkat availabilitas antar formulasi (bioekivalensi).
6. Menggambarkan perubahan faal atau penyakit yang mempengaruhi absorpsi, distribusi, atau eliminasi obat.
7. Menjelaskan interaksi obat.

(Shargel & Yu, 1985).

Beberapa macam model kompartemen :

a. Model Kompartemen Satu Terbuka

Model kompartemen satu terbuka menganggap bahwa berbagai perubahan kadar obat dalam plasma mencerminkan perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tubuh dapat di anggap sebagai suatu sistem dengan volume yang konstan (Shargel & Yu, 1985).

b. Model kompartemen dua terbuka

Dalam model kompartemen dua dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu, dikenal sebagai kompartemen sentral, yaitu darah, cairan ekstraseluler dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi. Model ini menganggap obat di eliminasi dari kompartemen sentral (Shargel & Yu, 1985).

c. Model kompartemen tiga terbuka

Model kompartemen tiga adalah suatu perluasan dari model kompartemen dua, dengan suatu tambahan kompartemen jaringan dalam. Suatu obat yang menunjukkan perlunya model kompartemen tiga terbuka didistribusi sangat cepat dalam kompartemen sentral dengan perfusi tinggi, kurang cepat ke dalam kompartemen kedua atau jaringan, dan sangat lambat ke kompartemen ketiga atau jaringan dalam (Shargel & Yu, 1985).

E. Parameter Farmakokinetika

Parameter farmakokinetika diperoleh dari perubahan konsentrasi bahan obat dan metabolitnya dalam cairan darah (darah, plasma, serum) dan dalam urin terhadap waktu.

1. Tetapan (laju) invasi, atau tetapan (laju) absorpsi.
2. Volume distribusi.
3. Tetapan laju eliminasi dan waktu paruh dalam plasma.
4. Bersihan renal, ekstrarenal dan total.
5. Luas dibawah kurva kadar dalam plasma (AUC).
6. Ketersediaan Hayati.
(Mutschler, 1991).

F. Interaksi Obat

Pada penulisan resep sering beberapa obat diberikan secara bersamaan, maka mungkin terdapat obat yang kerjanya berlawanan. Menurut mekanisme kerjanya dibedakan menjadi :

1. Interaksi Farmakodinamika

Interaksi farmakodinamika hanya diharapkan jika zat berkhasiat yang saling mempengaruhi bekerja sinergis atau antagonis pada suatu reseptor, pada suatu organ sasaran atau pada suatu rangkaian pengaturan.

2. Interaksi Farmakokinetika

Interaksi farmakokinetika dapat terjadi selama fase farmakokinetika obat secara menyeluruh, juga pada absorpsi, distribusi, biotransformasi dan eliminasi.

a. Interaksi pada proses absorpsi

Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan harga pH obat pertama.

b. Interaksi pada proses distribusi

Jika dalam darah pada saat yang sama terdapat beberapa obat, terdapat kemungkinan persaingan terhadap tempat ikatan pada protein plasma.

c. Interaksi pada proses biotransformasi

Dengan cara yang sama seperti pada albumin plasma, mungkin terjadi persaingan terhadap enzim yang berfungsi untuk biotransformasi obat, khususnya sitokrom P450 dan dengan demikian mungkin terjadi metabolisme yang diperlambat.

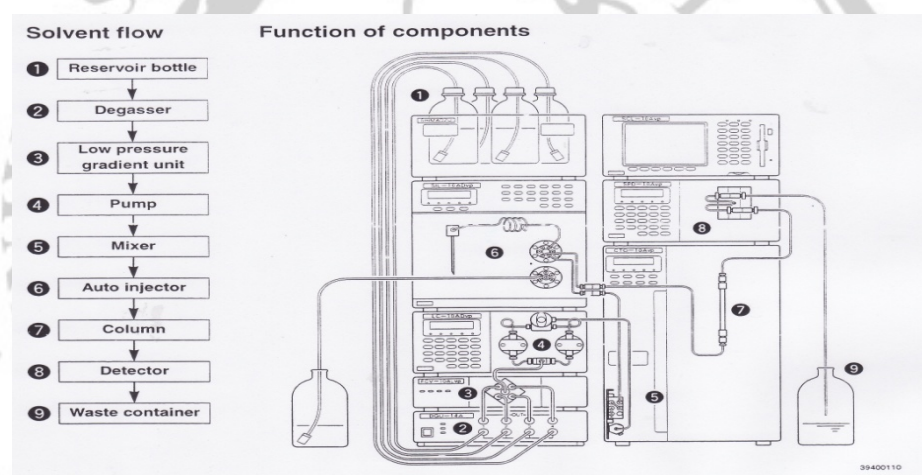
d. Interaksi pada proses eliminasi

Interaksi pada eliminasi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada sistem transpor yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif.

(Mutschler, 1991).

G. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

KCKT dikembangkan pada akhir tahun 1960-an dan awal tahun 1970-an. Kegunaan umum KCKT adalah untuk pemisahan sejumlah senyawa organik, anorganik, maupun senyawa biologis, analisis ketidakmurnian (impurities), analisis senyawa-senyawa tidak mudah menguap (non-volatil), penentuan molekul-molekul netral, ionik, maupun zwitter ion, isolasi dan pemurnian senyawa, pemisahan senyawa-senyawa yang strukturnya hampir sama, pemisahan senyawa-senyawa dalam jumlah sekelumit, dalam jumlah banyak, dan dalam skala proses industri. KCKT dapat digunakan baik untuk analisis kualitatif maupun kuantitatif (Gandjar & Rohman, 2007).



Gambar 4 Instrumen KCKT (Anonim, 1997)

Keterangan :

- | | |
|----------------------------------|-------------------|
| 1. Wadah fase gerak | 5. Pencampur |
| 2. Penghilang gas | 6. Tempat injeksi |
| 3. Sistem gradien tekanan rendah | 7. Kolom |
| 4. Pompa | 8. Detektor |
| | 9. Pembuangan |

Instrumentasi KCKT terdiri dari :

1. Wadah fase gerak

Wadah fase gerak harus bersih dan lembam (*inert*), biasanya dapat menampung fase gerak antara 1 sampai 2 liter pelarut.

Fase gerak yang paling sering digunakan untuk pemisahan dengan fase terbalik adalah campuran larutan buffer dengan methanol atau campuran air dengan asetonitril. Untuk pemisahan dengan fase normal, fase gerak yang paling sering digunakan adalah campuran pelarut-pelarut hidrokarbon dengan pelarut yang terklorisasi atau menggunakan pelarut-pelarut jenis alcohol (Gandjar & Rohman, 2007).

2. Pompa

Pompa yang dapat digunakan dalam KCKT harus memenuhi persyaratan :

- a. Menghasilkan tekanan sampai 5000 psi (pons/in²).
- b. Harus inert terhadap fase gerak.
- c. Kecepatan alir berkisar antara 3 mL/menit.

Tujuan penggunaan pompa untuk menjamin proses penghantaran fase gerak berlangsung secara cepat, reproduisibel, konstan, dan bebas dari gangguan (Gandjar & Rohman, 2007).

3. Penyuntikan sampel

Pada saat pengisian sampel, sampel di gelontor melewati keluk sampel dan kebunuhannya di keluarkan ke pembuang. Pada saat penyuntikan, katup di putar sehingga fase gerak mengalir melewati keluk sampel dan menggelontor sampai ke kolom (Gandjar & Rohman, 2007).

4. Kolom

Kolom KCKT biasanya terbuat dari stainless steel walaupun ada juga yang terbuat dari gelas berdinding tebal. Kolom utama berisi fase diam, tempat terjadinya pemisahan campuran menjadi komponen-komponennya (Hendayana, 2006). Ada 2 jenis kolom pada KCKT, yaitu kolom konvensional dan kolom mikrobor (Gandjar & Rohman, 2007).

Kromatografi dengan kolom konvensional dimana fase diamnya normal, bersifat polar, misalnya silica gel, sedangkan fase geraknya bersifat non polar. Kolom dengan fase terbalik, fase diamnya bersifat non polar, sedangkan fase geraknya bersifat polar. Fase diam yang non

polar yang banyak digunakan adalah jenis C_{18} , C_8 dan C_2 (Mulja & Suharman, 1995).

5. Detektor

Detektor pada KCKT di kelompokkan menjadi 2 golongan yaitu detektor universal (yang mampu mendeteksi zat secara umum, tidak bersifat spesifik dan tidak bersifat selektif) seperti detektor indeks bias dan detektor spektrometri massa dan golongan detektor yang spesifik yang hanya akan mendeteksi analit secara spesifik dan selektif, seperti detektor UV-Vis, detektor fluoresensi dan elektrokimia (Gandjar & Rohman, 2007).

Detektor KCKT harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

- a. Mempunyai respon terhadap solut yang cepat dan reproduibel.
- b. Mempunyai sensitifitas yang tinggi, yakni mampu mendeteksi solut pada kadar yang sangat kecil.
- c. Stabil dalam pengoperasiannya.
- d. Mempunyai sel volume yang kecil sehingga mampu meminimalkan pelebaran pita.
- e. Signal yang dihasilkan berbanding lurus dengan konsentrasi solute pada kisaran yang luas.
- f. Tidak peka terhadap perubahan suhu dan kecepatan alir fase gerak. (Gandjar & Rohman, 2007).

6. Komputer, Integrator, atau Rekorder

Alat ini akan mengukur sinyal elektronik yang dihasilkan oleh detector lalu memplotkannya sebagai suatu kromatogram (Gandjar & Rohman, 2007).

Jenis-jenis KCKT :

- a. Kromatografi Adsorpsi (biasanya menggunakan fase normal dengan fase diam silica gel dan alumina).
- b. Kromatografi Partisi. Fase diam yang paling banyak digunakan adalah ODS atau C_{18} (Oktadesilsilan) dan pemisahannya adalah fase terbalik. Sebagai fase gerak adalah campuran metanol atau asetonitril dengan air atau dengan buffer.

- c. Kromatografi penukar ion. Fase diam yang digunakan yaitu fase diam yang dapat menukar kation atau anion dengan suatu fase gerak.
- d. Kromatografi Eksklusi ukuran. Fase diam yang digunakan dapat berupa silica atau polimer yang bersifat porus sehingga solut dapat melewati porus atau berdifusi melalui fase diam.

(Gandjar & Rohman, 2007).

