

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Farmakokinetik

Farmakokinetik ialah apa yang dialami obat yang diberikan pada suatu makhluk, yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi. Metabolisme atau biotransformasi, dan ekskresi bentuk utuh atau bentuk aktif, merupakan proses eliminasi obat (Setiawati *et al.*, 2008).

a. Absorpsi

Merupakan proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Bergantung pada cara pemberiannya, tempat pemberian obat adalah saluran cerna (mulut sampai dengan rectum), kulit, paru, otot dan lain-lain. Absorpsi sebagian besar obat secara difusi pasif, maka sebagai barier absorpsi adalah membran sel epitel saluran cerna, yang seperti halnya semua membran sel ditubuh, merupakan lipid bilayer. Dengan demikian, agar dapat melintasi membran sel tersebut, molekul obat harus mempunyai kelarutan lemak. Kecepatan difusi berbanding lurus dengan derajat kelarutan lemak molekul obat. Difusi pasif mengikuti hukum fick yaitu hanya bentuk nonion yang mempunyai kelarutan lemak yang dapat berdifusi, sedangkan bentuk ion tidak dapat berdifusi karena tidak mempunyai kelarutan lemak (Setiawati *et al.*, 2008).

Faktor-faktor fisik yang mempengaruhi absorpsi :

- 1) Aliran darah ke tempat absorpsi.
- 2) Jumlah luas permukaan absorpsi.
- 3) Waktu kontak pada permukaan absorpsi.

(Mycek *et al.*, 1995).

b. Distribusi

Distribusi obat adalah proses suatu obat yang secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk ke interstitium (cairan ekstrasel) dan atau ke sel-sel jaringan. Pengiriman obat dari plasma ke interstitium terutama tergantung pada aliran darah, permeabilitas kapiler, derajat ikatan

obat tersebut dengan protein plasma atau jaringan, dan hidrofobitas dari obat tersebut (Mycek *et al.*, 1995).

c. Metabolisme

Metabolisme obat terutama terjadi dihati, yakni di membran endoplasmic reticulum (mikrosom) dan di cytosol. Tempat metabolisme yang lain (ekstrahepatik) adalah : dinding usus, ginjal, paru, darah, otak dan kulit, juga dilumen kolon (oleh flora usus). Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang non polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Dengan perubahan ini obat aktif umumnya diubah menjadi inaktif, tapi sebagian berubah menjadi lebih aktif (jika asalnya prodrug) kurang aktif, atau menjadi toksik (Setiawati *et al.*, 2008).

Obat-obat yang larut dalam lipid pertama-tama harus di metabolisme dalam hati menggunakan dua set reaksi, disebut fase I dan fase II.

Fase I : Reaksi-reaksi fase I berfungsi untuk mengubah molekul lipofilik menjadi molekul yang lebih polar dengan cara menambahkan suatu polar atau membuka gugus polar, seperti -OH atau NH₂. Metabolisme fase I bisa meningkatkan, mengurangi atau tidak mengubah aktifitas farmakologik obat.

Fase II : Fase ini terdiri dari reaksi-reaksi konjugasi. Jika metabolit dari metabolisme fase I sifatnya sudah cukup polar, metabolisme tersebut dapat diekskresikan ginjal. Namun, banyak metabolit yang sangat lipofilik untuk di tahan dalam tubuli ginjal. Reaksi konjugasi lanjutan dengan suatu substrat endogen seperti asam glukuronat, asam sulfurat, asam asetat atau asam amino menghasilkan persenyawaan yang polar, biasanya lebih larut dalam air yang paling sering bersifat tidak aktif secara teurapetik (Mycek *et al.*, 1995).

d. Ekskresi

Organ terpenting untuk ekskresi obat adalah ginjal. Obat di ekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh atau bentuk aktif merupakan cara eliminasi obat melalui ginjal. Ekskresi melalui ginjal melibatkan 3 proses, yakni filtrasi glomerulus, sekresi aktif ditubulus proksimal dan reabsorpsi pasif disepanjang tubulus (Setiawati *et al.*, 2008).

B. Model Kompartemen

Berbagai model matematik dapat dirancang untuk meniru proses laju absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Model matematik ini memungkinkan penimbangan persamaan untuk menggambarkan konsentrasi obat dalam tubuh sebagai fungsi waktu.

Model kompartemen berguna untuk :

1. Memperkirakan kadar obat dalam plasma, jaringan, dan urin pada berbagai pengaturan dosis.
2. Menghitung pengaturan dosis optimum untuk penderita secara individual.
3. Memperkirakan kemungkinan akumulasi obat dan atau metabolit-metabolit.
4. Menghubungkan konsentrasi obat dengan aktifitas 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.

Beberapa macam model kompartemen :

1. Model Kompartemen Satu Terbuka

Jika suatu obat diberikan dalam bentuk injeksi intravena cepat (IV bolus), seluruh dosis obat masuk tubuh dengan segera. 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 system dengan volume yang konstan. Oleh karena itu, volume distribusi untuk suatu obat umumnya konstan (Shargel & Yu, 1985).

2. 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 ekstra seluler dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, kompartemen-kompartemen ini secara cepat terdistribusi oleh obat. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, yang berisi jaringan-jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan obat. Model ini menganggap obat di eliminasi dari kompartemen sentral. Model kompartemen dua beranggapan bahwa pada $t = 0$ tidak ada obat dalam kompartemen jaringan (Shargel & Yu, 1985).

3. 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, yang terdiri dari jaringan yang rendah perfusinya seperti tulang dan lemak (Shargel & Yu, 1985).

C. Parameter Farmakokinetika

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

1. Waktu paruh.

Waktu paruh adalah jangka waktu sampai kadar obat dalam darah menurun menjadi separuh dari harga asalnya.

2. Tetapan laju eliminasi.

3. Konsentrasi awal.

Yang dimaksud dengan istilah ini adalah kadar dalam darah yang seharusnya diperoleh apabila senyawa terdistribusi homogen dalam organisme pada saat penyuntikan.

4. Volume distribusi.

Yang dimaksud volume distribusi adalah besarnya ruangan tempat senyawa di distribusi.

5. Bersihan (Klirens).

(Mutschler, 1991).

D. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Kromatografi cair kinerja tinggi atau KCKT atau biasa disebut juga dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dikembangkan pada akhir tahun 1960-an dan awal tahun 1970-an. Saat ini KCKT, merupakan teknik pemisahan yang diterima secara luas untuk analisis dan pemurnian senyawa tertentu dalam suatu sampel pada sejumlah bidang (Gandjar dan Rohman, 2007).

Perkembangan KCKT berkembang dari asas proses pemisahan adsorpsi dan partisi kearah yang lebih luas yaitu proses pemisahan yang berasaskan afinitas, filtrasi gel, dan ion yang berpasangan, akan tetapi proses pemisahannya tetap dilaksanakan didalam kolom disertai pemakaian pelarut pengembang dengan tekanan tinggi.

Maksud dan tujuan analisis dengan KCKT hanya ada dua hal yaitu didapatnya pemisahan yang baik dalam proses yang relatif singkat. Untuk tercapainya maksud dan tujuan analisis dengan KCKT diatas maka diperlukan penatalaksanaan yang betul-betul sudah dipersiapkan dan diperhitungkan, yang antara lain :

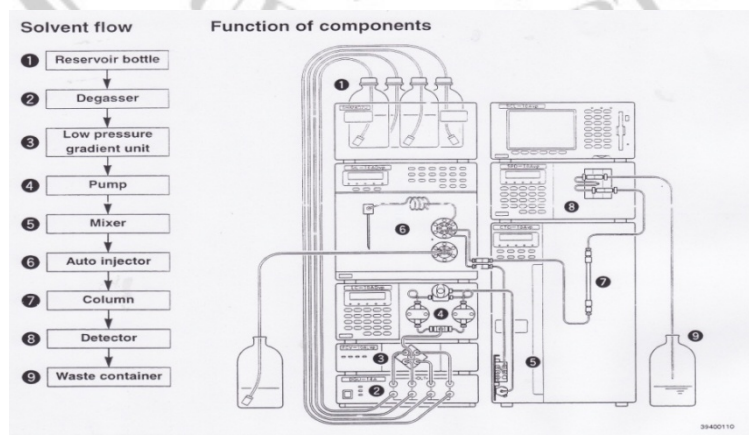
- 1) Dipilih pelarut pengembang atau pelarut pengembang campur yang sesuai komponen yang dipisahkan.
- 2) Berkaitan dengan pemilihan pelarut pengembang (solvent maka kolom yang dipakai juga harus diperhatikan).
- 3) Detektor yang memadai.
- 4) Pengetahuan dasar KCKT yang baik serta pengalaman dan keterampilan kerja yang baik.

Namun demikian perhatian pada KCKT tetap tinggi dengan alasan beberapa keuntungan metode KCKT yang antara lain :

- a. Dapat dilaksanakan pada suhu kamar.
- b. Detektor KCKT dapat divariasikan.
- c. Pelarut pengembang yang dapat dipakai berulang kali, demikian juga dengan kolomnya.
- d. Ketepatan dan ketelitiannya yang relatif tinggi di jajaran teknik analisis fisik-kimia.

(Mulja dan Suharman, 1995).

Pada dasarnya alat kromatografi cair terdiri dari sistem pompa tempat penyuntikan analit, kolom kromatografi, detektor, penguat sinyal, dan perekam. Sistem pompa tekanan tinggi mengalirkan pelarut fase gerak dari bejana pelarut ke kolom melalui pipa tekanan tinggi (Anonim, 1995).



Gambar 1 Instrumen KCKT (Anonim, 1997)

Keterangan :

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

Instrumen Kromatografi Cair Kinerja Tinggi meliputi :

a. Pompa

Pompa yang dapat digunakan dalam KCKT harus memenuhi persyaratan :

- 1) Menghasilkan tekanan sampai 600 psi (pons/in²).
- 2) Keluaran bebas pulsa.
- 3) Kecepatan alir berkisar antara 0,1-10 mL/menit.
- 4) Bahan tahan korosi.

b. Pemasukan cuplikan

Ketidaktepatan pengukuran KCKT terletak pada keterulangan pemasukan cuplikan kedalam paking kolom. Kebanyakan memasukan cuplikan kedalam kolom dapat menyebabkan band broadening. Oleh karena itu, cuplikan yang dimasukan harus sekecil mungkin, beberapa puluh mikroliter.

Beberapa teknik pemasukan cuplikan kedalam sistem KCKT antara lain injeksi syringe, injeksi stop-flow, kran cuplikan.

c. 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. Bergantung keperluannya kolom utama dapat digunakan untuk analisis atau preparatif. Untuk keperluan preparatif, setiap komponen yang keluar kolom ditampung pada tabung yang berbeda dan keluaran KCKT dihubungkan dengan fraction collector. Selain kolom utama di kenal pula kolom pengaman (guard kolom).

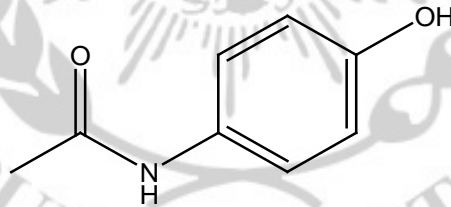
d. Detektor

Detektor KCKT harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

- 1) Cukup sensitive.
- 2) Stabilitas dan keterulangan tinggi.
- 3) Respon linier terhadap solute.
- 4) Waktu respon pendek sehingga tidak bergantung kecepatan alir.
- 5) Reliabilitas tinggi dan mudah digunakan.
- 6) Tidak merusak cuplikan.

Detektor KCKT dikelompokkan kedalam 3 jenis yaitu detektor umum memberi respon terhadap fase gerak yang dimodulasi adanya solut sebaliknya, detektor spesifik member respon terhadap beberapa sifat solut yang tidak dimiliki oleh fase gerak terakhir, detektor yang bersifat umum terhadap solut setelah fase gerak dihilangkan dengan penguapan. Detektor berdasarkan absorpsi UV merupakan detektor HPLC yang paling banyak dipakai detektor elektrokimia paling banyak dipakai terutama dalam KCKT penukar ion (Hendayana, 2006).

E. Parasetamol



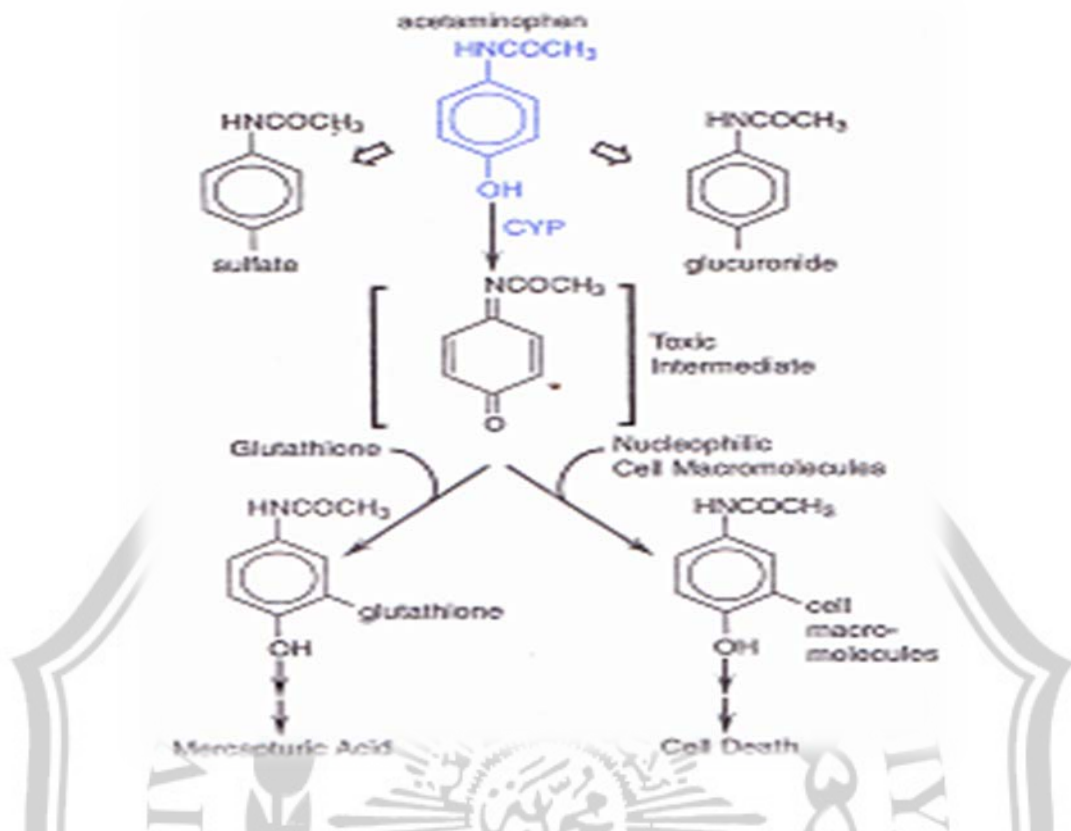
Gambar 2 Struktur parasetamol (Anonim, 2007)

Parasetamol atau asetaminofen, 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).

Acetaminofen adalah metabolit aktif dari phenacetin yang bertanggung jawab akan efek analgesiknya. Ia adalah penghambat prostaglandin lemah dalam jaringan perifer dan tidak memiliki efek inflamasi yang signifikan.

Acetaminofen diberikan secara peroral, penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan perut, dan konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Acetaminofen sedikit terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisme oleh enzim mikrosomal hati dan diubah menjadi sulfat dan glukoronida acetaminophen yang secara farmakologis tidak aktif. Kurang dari 5% diekskresikan dalam keadaan tidak berubah. Metabolit minor tetapi sangat aktif (*N-acetyl-p-benzoquinone*) adalah penting dalam dosis besar karena efek toksiknya terhadap hati dan ginjal. Waktu paruh acetaminophen adalah 2-3 jam dan relatif tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal. Dengan kuantitas toksik atau penyakit hati, waktu paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau lebih (Katzung, 2002).

Metabolisme parasetamol terjadi secara cepat dan sempurna di 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. Jika 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).



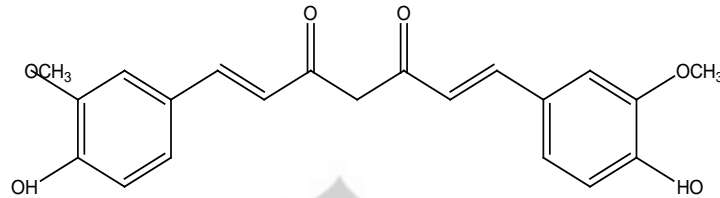
Gambar 3 Jalur Metabolisme Parasetamol (Goodman & Gilman's, 2006)

F. 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. Bahkan sekarang banyak di teliti kurkumin yang mempunyai aktivitas biologi atau efek farmakologi yang

luas, antara lain sebagai antiinflamasi, anti ulser, hipotensi, antikoagulan, antifertilitas, anti bakteri, anti tumor, anti kanker(Oetari *et al.*, 1997).



Gambar 4 Struktur Kurkumin (Mills & Bone, 2000)

Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati (Wilmana & Gan, 2008). Kecepatan metabolisme obat tergantung pada besar hepar dan aktivitas system enzimnya, terutama yang melibatkan sitokrom P-450 (Suryawati, 1995). Menurut Donatus (1994) kurkumin dapat berinteraksi dengan parasetamol diduga akibat penghambatan daur katalis P 450 IAI oleh kurkumin.