

B-14

Sri Mulyaningsih
Farmasi FMIPA UII

PROSIDING

Menyiapkan Farmasis yang Profesional
Melalui Sistem Pendidikan Farmasi
yang Berkualitas



Editor Penelaah:

Prof. Dr. Samhoedi. R, M.Sc, Apt
Prof. Drs. Moch. Anief, Apt
Dra. Suparmi, M.Si, Apt
Yandi Syukri, M.Si, Apt

Editor Pelaksana:

Hady Anshory. T
Taupit Hidayat
Neni Triana
Yulianto

ISBN 979-3333-15-4

PROSIDING

SEMINAR NASIONAL

*“Menyiapkan Farmasis Yang Profesional Melalui Sistem Pendidikan
Farmasi Yang Berkualitas”*



Editor :

Prof. Dr. Samhoedi.R, M.Sc.,Apt.

Prof. Drs. Moch Anief, Apt.

Dra. Suparmi, MSi, Apt.

Yandi Syukri, M.Si,Apt

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
Jogjakarta, 12 Agustus 2002

Katalog Nasional Dalam Terbitan (KDT)

Seminar Nasional

Menyiapkan Farmasis Yang Profesional
Melalui Sistem Pendidikan Farmasi Yang Berkualitas

Yogyakarta : UII Press, 2002

62 hal + 6 (hal i)

ISBN 979-3333-15-4

1. Farmasi.

I. Samhoedi

615.4.



Editor:
Prof. Dr. Samhoedi, M.S., Apt.
Prof. Dr. Saiful Anwar, Apt.
Dr. Sumartono, M.S., Apt.
Yandi Syarif, M.S., Apt.

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
Jogjakarta, 17 Agustus 2002

SAMBUTAN KETUA PANITIA

Sebagai umat yang beragama dan bertakwa, marilah sejenak kita berserah diri kepada-Nya semoga kita senantiasa berada dalam Hidayah dan Inayah-Nya. Terlebih dahulu kami ucapkan selamat datang kepada peserta Seminar Nasional Farmasi dan terima kasih atas partisipasinya. Ucapan terima kasih tak terhingga juga kami ucapkan kepada Bapak Drs. Ahaditomo, M.M, Apt., Prof. Dr. Ibnu Ghalib Ganjar, DEA, Apt. dan Prof. Dr. Umar Aggaro Janie, M.Sc, Apt. yang berkenan sebagai pemakalah utama dalam acara ini.

Seminar Nasional ini bertujuan untuk dapat memberikan arahan yang jelas tentang pendidikan tinggi farmasi serta model lulusan yang diharapkan sesuai kebutuhan dimasa mendatang. Selain itu juga mampu memberikan gambaran tentang spesifikasi pendidikan farmasi yang mandiri dan terlepas dari ilmu-ilmu MIPA dalam pengembangan IPTEK.

Kegiatan ini terdiri atas kuliah umum dan persentasi makalah ilmiah yang berkaitan dengan bidang kefarmasian. Dalam kuliah umum akan disajikan materi yang mutakhir dalam upaya menyiapkan farmasis yang profesional melalui sistem pendidikan yang bermutu, sedangkan pada persentasi makalah ilmiah pada umumnya akan menyajikan hasil penelitian terbaru yang diharapkan akan memberikan kontribusi pada perkembangan farmasi di Indonesia.

Terselenggaranya kegiatan ini tak luput dari bantuan berbagai pihak. Selaku ketua panitia, dengan ini kami menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada staf pengajar Jurusan Farmasi, Pimpinan Fakultas MIPA dan Pimpinan Universitas Islam Indonesia, pihak sponsorship atas bantuan moril dan materil. Teristimewa buat Himpunan Mahasiswa Farmasi terima kasih atas jerih payahnya yang tak kenal lelah untuk mensukseskan acara ini, semoga kerjasama ini akan terus berlanjut.

Akhir kata kami ucapkan selamat berseminar, semoga Yang Maha Kuasa selalu meridhoi kita semua.

Yogyakarta, 12 Agustus 2002

Yandi Syukri, M.Si, Apt
Ketua Panitia

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
EDITOR	ii
PENGANTAR	iii
PANITIA	iv
SAMBUTAN KETUA PANITIA	v
DAFTAR ISI	vi
PERKEMBANGAN IPTEK GLOBALDAN PENGARUHNYA TERHADAP DUNIA KEFARMASIAN Umar A. Jenie	1
ASPEK PENGEMBANGAN YANG DIPERLUKAN UNTUK MENCIPTAKAN PERGURUAN TINGGI YANG BERKUALITAS Ibnu Gholib Ganjar	7
THE EFFECT OF PIPERINE PRE-TREATMENT ON SALICYLAMIDE ELIMINATION IN THE RAT Endang Darmawan	11
STUDI KINETIKA REAKSI HIDROLISIS UREA MENGGUNAKAN ENZIM UREASE Is Fatimah	15
PEMISAHAN ASAM LAURAT DARI MINYAK KELAPA MENGGUNAKAN METODE TRANS ESTERIFIKASI Suparmi	18
EVALUASI POTENSI PELESTARIAN TUNAS HASIL KULTUR IN VITRO DARI TANAMAN CEPLUKAN (<i>Physalis angulata</i>,L.) Saepudin	21
PENGARUH PERASAN BUAH MENGGUDU (<i>Morinda citrifolia</i>, L.) TERHADAP DAYA ANTIRADANG DIKLOFENAK PADA MENCIT JANTAN Noni, Ipang Djunarko, Imono Argo Donatus	25
PEMBUATAN SALEP ANTIFUNGI MINYAK ATSIRI LAOS DALAM BASIS SALEP POLIETILENGLIKOL Imamulatifah, Mufrod, Sri Mulyaningsih	33
PENETAPAN KADAR KOFEIN DALAM PRODUK TEH HASIL FERMENTASI DAN TANPA FERMENTASI SECARA SPEKTROFOTOMETRI UV Uli Chols, Sumantri, Any Guntarti	41
UJI EFEK DIURETIK INFUS AKAR DANBONGGOL BAYAM DURI (<i>Amaranthus spinosus</i> L) PADA TIKUS PUTIH BETINA Saripah, Nurfina Aznam, Laela Hayu Nurani	45
IN VITRO ACTIVITY OF LANGUAS RHIZOME ESSENSIAL OIL AGAINST <i>Candida albicans</i> Sri Mulyaningsih	49
HUBUNGAN KUALITATIF PARAMETER LIPOFILISITAS Log Kw DENGAN AKTIVITAS ANTI BAKTERI (MIC) SENYAWA TURUNAN SULFONAMIDA Farida Hayati	54
STUDI METERI MATA KULIAH STATISTIKA FARMASI DI PROGRAM STUDES FARMASI Jaka Nugraha	62

THE EFFECT OF PIPERINE PRE-TREATMENT ON SALICYLAMIDE ELIMINATION IN THE RAT

Endang Darmawan

Departement of Pharmacy, Islamic University of Indonesia, Jogjakarta

ABSTRACT

An investigation has been performed to study the effect of piperine pre-treatment on elimination of salicylamide in the rat. Twelve male Sprague-Dawley rats with 200-300 g body weight were divided into two groups. The first group were given a single dose of salicylamide (50mg/kgBW; ip). The second group received piperine (40 mg/kgBW; po) an hour beforehand and treated identically as the first group. Following the drug administration, venous blood samples were withdrawn serially on certain minutes for spectrophotometric analysis on salicylamide with Bar and Riegelman modified method. The elimination parameters of salicylamide were estimated using CPL-2 software. From the estimation result both of groups were compared using Benferroni test. The result showed that the pre-treatment of piperine decreased clearance value of salicylamide ($p < 0.05$), without after elimination rate constant ($p > 0.05$).

Keywords : Salicylamide, piperine, clearance.

PENDAHULUAN

Salisilamida merupakan turunan salisilat sebagai obat analgetika dan antipiretika golongan salisilat yang efeknya lebih lemah dari salisilat itu sendiri. Pada pemberian oral salisilamida cepat diabsorpsi dan segera didistribusikan. Selanjutnya salisilamida mengalami proses eliminasi lintas pertama di gastro intestinal dan dihepar sebesar 80% (Iwamoto, 1983). Akibatnya obat yang tersedia di dalam darah menjadi sangat kecil, lebih lanjut akan mengurangi efeknya.

Di lain pihak adanya anggapan bahwa obat tradisional atau bahan makanan yang dikonsumsi sehari-hari bersifat aman bagi pemakainya. Namun demikian sifat aman ini tidak berarti obat tradisional tidak dapat mempengaruhi nasib obat di dalam tubuh. Telah dilaporkan bahwa merica yang mengandung piperin mampu meningkatkan kadar obat dalam darah khususnya obat-obat yang mengalami eliminasi lintas pertama seperti propranolol, teofilin, rifampisin dan fenitoin (Zutshi dkk, 1985; Bano dkk, 1987 dan 1991). Mengingat kemungkinan adanya hambatan

metabolisme obat karena inhibisi enzim, misalnya oleh piperin sehingga dapat meningkatkan kadar salisilamida di dalam darah dan akan memperkuat kerjanya

Berdasarkan hal tersebut di atas dilakukan penelitian untuk mempelajari efek praperlakuan piperin terhadap kinetika eliminasi salisilamida.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan adalah sebagai berikut alat-alat gelas, stopwatch, vortex, ultrasonic cleaner (Branson, Shelton), sentrifus (Kokusan, Tokyo), spektrofotometri (Hitachi F-4000), neraca analitik (Chyo Jupiter, Tokyo).

Bahan yang digunakan adalah tikus jantan galur SpragueDawley) berat antara 200-300 gram, umur 3-4 bulan dengan pakan unggas jenis BR -2 (Comfeed, Jakarta).

Bahan kimia yang digunakan adalah salisilamida (Bayer, Jakarta) berkualitas farmasetis, etil asetat, natrium hidroksida,

natrium hidrogenfosfat, polivinil pirolidon (berkualitas pro analisis, E, Merck), aquabidestilata, piperin (laboratorium fitokimia fakultas farmasi UGM).

Jalannya Penelitian

- Mencari panjang gelombang eksitasi dan emisi maksimum salisilamida . Digunakan larutan salisilamida dalam NaOH 0,2 N dengan kadar 50,0 µg/ml dan dimulai dari panjang gelombang 250 sampai 500 nm.
- Mencari persamaan kurva baku salisilamida dalam darah. Dibuat larutan stok salisilamida dalam 0,015 N NaOH dengan kadar 512 ug/ml. Dari larutan stok tersebut dibuat seri larutan dalam 0,2 ml darah : 50,12; 25,60; 10,02; 5,01 µg/ml.
- Kelompok kontrol: diberi salisilamida dosis tunggal (50 mg/kgBB;ip) dalam larutan basa.
- Kelompok perlakuan : diberi salisilamida dosis tunggal (50 mg/kgBB; ip) dalam larutan larutan basa, yang satu jam sebelumnya diberi piperin dalam pvp 0,8% (40 mg/KGBB; po).
- Setelah pemberian salisilamida darah dicuplik dari vena ekor tikus dan ditampung dengan ependorf, pada menit tertentu. Kemudian ditetapkan kadar salisilamida utuh sebagai berikut.
- Penetapan kadar salisilamida dalam darah secara spektrofotometri yang dimodifikasi (Iwamoto dkk, 1983). Kepada 200 µl darah ditambahkan 0,5 ml dapar fosfat pH 4,3 yang diekstraksi dengan 3 ml etil asetat. Selanjutnya diputar selama 1 menit dengan kecepatan konstan. Kemudian campuran disentrifugasi (2500 rpm, 10 menit). Fase etil asetat diambil 2,5 ml . Kemudian divortex dengan penambahan 4 ml NaOH 0.2 N

selama 1 menit selanjutnya disentrifugasi 2500 rpm selama 5 menit. Fase basa dibaca pada spektrofotometri dengan panjang gelombang eksitasi 328 nm dan emisi 415 nm. Kemudian dianalisa dengan menggunakan CPL 2. Kemudian dilakukan uji statistika menggunakan Bonferroni (p=0,05)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penetapan kadar salisilamida dalam darah setelah pemberian pada menit tertentu disajikan pada tabel 1. Adapun harga parameter eliminasi dan kurva hubungan kadar terhadap waktu seperti terlihat pada tabel 2 dan gambar 1.

Tabel 1. Kadar salisilamida dalam darah kelompok kontrol dan perlakuan (purata + SE).

Waktu (menit)	Kontrol (µg/ml)	Perlakuan (µg/ml)
2	15.55 ± 3.77	56.98 ± 3.54
5	29.85 ± 5.55	83.24 ± 3.74
8	36.67 ± 2.83	70.73 ± 2.42
12	36.26 ± 3.96	55.41 ± 2.58
15	32.67 ± 3.21	45.48 ± 1.61
20	27.64 ± 3.29	36.61 ± 1.96
25	23.14 ± 3.07	24.74 ± 0.84
30	17.87 ± 2.91	19.96 ± 1.16
35	13.18 ± 2.06	15.8 ± 0.63
40	10.47 ± 1.91	11.26 ± 0.90
50	6.18 ± 1.37	6.95 ± 0.77
60	3.13 ± 0.36	4.34 ± 0.23

Tabel 2. Harga parameter eliminasi salisilamida (purata ± SE)

N o	Parameter	Kontrol	Perlakuan
1	AUC (ug.menit.mL ⁻¹)	1124,28 ± 131,81	1712,35 ± 38,00
2	K _e (menit ⁻¹ .10 ⁻²)	5,35 ± 0,31	5,38 ± 0,23
3	T ½ el (menit)	13,15 ± 0,67	13,01 ± 0,54
4	CVF (mL.menit ⁻¹ .Kg ⁻¹)	47,81 ± 6,02	29,27 ± 0,66
5	Ves/F (mL.Kg ⁻¹)	1146,59 ± 112,79	612,34 ± 21,00

Keterangan: * perbedaan bermakna dibanding kontrol

Kinetika eliminasi salisilamida dapat dikaji dari parameter Cl, K el dan t

1/2 el. Klirens obat adalah suatu ukuran eliminasi obat dari tubuh tanpa memperlakukan mekanisme proses. Klirens ditakrifkan sebagai volume cairan (yang mengandung obat) yang dibersihkan obat persatuan waktu oleh organ eliminasi. Seperti diketahui bahwa organ utama tempat pembersihan obat adalah hepar dan ginjal, walaupun demikian dapat pula terjadi (relatif kecil) disalurkan cerna dan jaringan. Oleh karena itu klirens total (Cl_t) merupakan jumlah dari klirens hepatic (Cl_h) dan klirens renal (Cl_r).

$$Cl_t = Cl_h + Cl_r \quad (1)$$

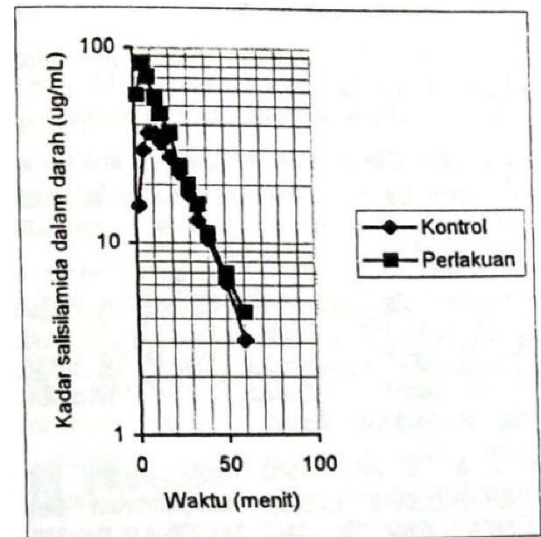
Karena fraksi utuh salisilamida yang diekresikan kedalam urin sangat kecil ($< 1\%$ dari dosis maka pengaruh Cl_r terhadap Cl_t dapat diabaikan sehingga persamaan 1 dapat disederhanakan menjadi

$$Cl_t = Cl_h \quad (2)$$

Klirens hepatic merupakan fungsi dari aliran darah ke hepar (Q) dan ratio ekstraksi (E), yang dapat digambarkan dengan persamaan berikut

$$Cl_h = Q.E \quad (3)$$

Untuk obat-obat yang mempunyai harga E mendekati 1 (100%), maka klirens hepatic ini akan peka terhadap kecepatan aliran darah ke hepar. Dari hasil penelitian diperoleh harga CUF kelompok perlakuan mengalami penurunan bermakna sebesar 38,78% ($p < 0,05$). Berarti penurunan klirens tersebut kemungkinan disebabkan penurunan kecepatan aliran darah ke hepar (sehingga harga klirens hepatic menjadi berkurang), mengingat harga ratio ekstraksi salisilamida 0,80.



Gambar 1. Kurva Log Kadar salisilamida terhadap waktu

Namun demikian Piper sp, (mengandung piperin) juga dilaporkan mampu menghambat enzim oksidasi yaitu MFO (Mixed Function Oxidasi) dengan komponen utama sitokrom P-450 (Zutshi dkk, 1985). Jadi penurunan klirens salisilamida pada kelompok piperin juga dapat disebabkan proses biotransformasi (oksidasi) salisilamida, sehingga akan menurunkan harga ratio ekstraksi hepatic salisilamida sehingga menurunkan harga klirens hepatic obat tersebut.

Dari kedua kemungkinan tersebut di atas (yaitu pengaruh kecepatan aliran darah ke hepar dan ekstraksi rasio hepatic), penurunan klirens hepatic salisilamida kemungkinan lebih dipengaruhi oleh penurunan harga rasio ekstraksi hepatic yaitu penghambatan sistem MFO di hepar. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Zutshi dkk (dkk), dan adanya peningkatan efek tidur heksobarbital pada mencit hal mana durasinya naik dari 42,3 menjadi 57,0 menit (naik 34,9%; $p < 0,05$) (Hakim dkk, 1995; Komunikasi Pribadi). Jadi dalam hal ini piperin lebih berefek sebagai inhibitor enzim terhadap metabolisme salisilamida pada tikus.

Walaupun terjadi penurunan klirens secara bermakna pada tikus yang diberi piperin dibandingkan kontrol, tetapi harga Kel dan $t_{1/2el}$ tidak mengalami perubahan

yang bermakna dibanding kontrol ($p > 0.05$). Tidak berubahnya kecepatan eliminasi salisilamida karena perlakuan piperin disebabkan karena klirens salisilamida turun relatif sama dengan penurunan volume distribusinya sehingga tidak menyebabkan berubahnya K_{el} dan $t_{1/2el}$.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan piperin (40 mg/kg BB; ip) pada tikus jantan dapat menurunkan harga klirens (CL/F) salisilamida, tanpa mengubah tetapan kecepatan eliminasinya.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh piperin untuk obat-obat lain yang mengalami FPE atau mempunyai harga rasio ekstraksi tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Bano, G., Amla, V., Raina, R.K., Johri, R.K., Zutshi, U., Chopra, C.L., 1987, The Effect of Piperine on kinetics of Phenytoin in Healthy Volunteers, Planta Medica, 53: 568-569
- Bano, G., Raina, R.K., Zutshi, U., Bedi, K.L., Johri, R.K., Sharma, S.C., 1991, Effect of Piperine on Bioavailability and Pharmacokinetics of Propranolol and Theophylline in Healthy Volunteers, Eur. J. Clin. Pharmacol., 41: 615-617
- Hakim, L., 1995, Pengaruh Pra-Perlakuan Lada Hitam Terhadap Ketersediaan Hayati Kinidin dan Verapamil Pada Tikus. Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
- Iwamoto, K., Arakawa, Y., Watanabe, J., 1983, Gastrointestinal and Hepatic First Pass Effects of Salicylamide in Rats, J. Pharm. Pharmacol., 35: 687-689
- Zutshi, R.K., Singh, R., Zutshi, U., Johri, R.K., Atal, C.K., 1985, Influence of Piperine on Rifampicin Blood Level in Patients of Pulmonary Tuberculosis, J. Assoc. Physicians India 33: 223-22
- Benet L.Z. and Galeazzi R.L., 1979, Noncompartmental Determination of Steady State Volume of Distribution, J. Pharm. Sci., 68: 1071-1073
- Claus, E.P., Tyler V.E, Brady, L.R, 1970, Pharmacognosy, 6th ed., 165-166, Lea and Febirifuger, Philadelphia
- Fleckenstein, L., Mundy, G.r., Horovitz, R.A., Mazzulo, J.M., 1976, Sodium Salisilamida : Relative Bioavailability and Subjective Effect, Clin. Pharmacol. Ther., 19 : 451-458
- Gibaldi, M., 1984, Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 3th ed., 17-28, Lea and Febirifuger, Philadelphia
- Gibaldi, M., 1986, The Basic Concept : Clearance, J. Clin. Pharmacol. 26: 330-331
- Gibson, G.G. and Skett, P., 1991, Pengantar Metabolisme Obat, diterjemahkan oleh Iis Aisyah B., 211-213, penerbit UI, Jakarta
- Harvey, S.C., Withrow, C.D., 1990, Basic Pharmacokinetics, In Gennaro A.R (ed) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., 725-745, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- Hussar, D.A., 1990, Drug Interaction In Gennaro A.R (ed) Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th ed., 1820-1858, Mack Publishing Company, Pennsylvania
- Insel P.A., 1992, Analgesic-Antipyretics an Antiinflammatory Agents; Drugs

- Employee in the Treatment of Rheumatoid arthritis and Gout, Introduction in Gilman, A.F., Goodman, L. S., Rall, T.W., and Murad, F. (eds), Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., 650, Mc Graw-Hill, Inc., Singapore
- Jung, D.T., 1984, Pharmacokinetics Program I, College of Pharmacy University of Illinois, Chicago
- Levy, G., Matsuzawa, T., 1967, Pharmacokinetics of Salicylamide Elimination In Man, J. Pharmacol. Exp. Ther., 156: 285-293
- Mitchell, J.R., Jollow, D.J., Potter, W.S., Davis, D.C., Gillete, J.R., and Brodie, B.B, 1973, Acetaminophen induced hepatic necrosis, I. Role at metabolism, J. Pharmacol Exp.Ther 187: 185-194
- Mustchler, E., 1991, Dinamika Obat, diterjemahkan Mathilda B.Widianto, edisi 5, 5-51, Penerbit ITB, Bandung
- Pachla, LA, Wriugh, DS, Reynolds, D.I, 1986, Bio Consideration for Pharmacokinetic Biopharmaceutic Studies, J. Clin. Pharmacol 25: 332-335
- Reynold, J.E.F., (ed), 1989, Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 29th ed., 40, The Pharmaceutical Press, London
- Ritschel, W.A., 1992, Handbook of Basic Pharmacokinetics, 4th ed., 156-185, Intelligence Publications Inc., Hamilton-Illinois
- Rollins, D.E., 1990, Clinical Pharmacokinetics, In Gennaro A.R (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., 746-756, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania
- Sarwono, S., 1988, Pengaruh Pemberian Serbuk Seduhan Buah Lada Hitam (Piper nigrum, L) Terhadap Hepatotoksis Pada Mencit Jantan, 11-16, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
- Shargel L & Yu ABC, 1988, Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, diterjemahkan Fasich, edisi 2, 31-37, 146, 226-247, 355, Airlangga University Press, Surabaya
- Seeberg, V.P., Hansen, D., Witney B., 1950, Absorption and distribution of Salicylamide, J. Pharmacol. Exp. Ther., 101: 275-282
- Stahl, E., 1985, Analisis Obat Secara Kromatografi dan Mikroskopi, diterjemahkan oleh Kosasih Winata dan Iwang Sudiro, 205-206, Penerbit, Bandung
- Wagner, J.G., 1968, Pharmacokinetics, Ann. Rev. Pharmacol, 8: 67
- Windholz, M, (ed), 1981, The Merck Index Encyclopedia of Chemicals and Drugs, 10th ed, 7262, Merck & Co.Inc., Rahway, New York
- Anonim, 1979, Farmakope Indonesia, edisi III, 755, Departemen Kesehatan RI Jakarta