

PENGARUH PEMBERIAN PERASAN JERUK NIPIS (*CITRUS AURANTIFOLIA SWINGLE*) TERHADAP BIOAVAILABILITAS TABLET FUROSEMIDA PADA KELINCI

Author lis Wahyuningsih, Annas Binharjo, Nurul Hidayati
Affiliation Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Kata kunci:
bioavailabilitas
furosemida
perasan jeruk nipis.

Corresponding author:
avinagil@gmail.com

Abstrak

Terapi obat yang dikonsumsi bersama makanan berkemungkinan terjadi interaksi yang dapat mengakibatkan perubahan bioavailabilitas obat. Jus jeruk dikonsumsi secara luas di masyarakat dan tidak menutup kemungkinan jus jeruk dikonsumsi bersamaan dengan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh praperlakuan dan pemberian bersamaan perasan jeruk nipis (*Citrus aurantifolia Swingle*) terhadap bioavailabilitas furosemida. Penelitian mengikuti rancangan sama subyek (Cross over) dengan subyek uji 5 ekor kelinci jantan. Ada 4 perlakuan yang diberikan, yaitu kontrol tablet furosemida 80 mg, praperlakuan perasan jeruk nipis kadar 100% v/v 2 jam sebelum pemberian tablet furosemida, pemberian bersamaan perasan jeruk nipis kadar 100% v/v, dan kadar 50% v/v dengan tablet furosemida. Masing-masing volume yang diberikan adalah 5 ml. Setelah hewan mendapatkan perlakuan, pada jam ke- 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 8 dan 24 diambil cuplikan darah dari vena marginalis telinga. Penetapan kadar furosemida dalam plasma darah dilakukan secara spektrofotometri menggunakan metode Kelly dkk., yang dimodifikasi oleh Hakim. Data kadar yang diperoleh digunakan untuk menghitung parameter bioavailabilitas furosemida yaitu C_{maks} , t_{maks} dan AUC. Data parameter bioavailabilitas dianalisis dengan ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa parameter bioavailabilitas dari perlakuan kontrol furosemida 80 mg, praperlakuan perasan

jeruk nipis kadar 100% v/v 2 jam sebelum pemberian furosemida, pemberian bersamaan perasan jeruk nipis kadar 100% v/v dan kadar 50% v/v dengan furosemida, tidak berbeda secara signifikan.

Pendahuluan

Pengobatan tradisional di masyarakat Indonesia saat ini masih sangat melekat. Banyak tanaman yang digunakan sebagai obat tradisional. Jeruk nipis diantaranya, dikonsumsi secara luas di masyarakat karena khasiatnya yang melimpah mulai dari penyakit ringan hingga penyakit berat. Jeruk nipis dipercaya diantaranya dapat menyembuhkan penyakit batuk, asma, batu ginjal, jantung, dan kanker. Jeruk nipis dapat disajikan sebagai minuman kesehatan. Untuk itu tidak menutup kemungkinan bahwa masyarakat mengkonsumsi obat kimia bersamaan dengan jeruk nipis. Namun masyarakat belum banyak mengetahui bahwa minuman yang mereka konsumsi bersamaan dengan obat dapat mempengaruhi kerja obat. Minuman tersebut dapat mempengaruhi penyerapan obat di saluran pencernaan. Pengetahuan mengenai pengaruh minuman atau makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang, karena itu banyak bahan obat masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian minuman atau makanan pada saat yang sama pada kinetika obat. Pada sejumlah senyawa, minuman atau makanan menyebabkan penundaan absorpsi karena perubahan harga pH dalam lambung serta perubahan motilitas usus. Di pihak lain ditunjukkan bahwa ketersediaan hayati

beberapa bahan obat yang lipofil dapat diperbaiki dengan makanan atau minuman pada waktu yang sama.

Hipertensi merupakan penyebab kematian nomor 3 setelah stroke dan tuberkulosis, yakni mencapai 6,7% dari populasi kematian pada semua umur di Indonesia. Hipertensi merupakan gangguan sistem peredaran darah yang menyebabkan kenaikan tekanan darah di atas normal, yaitu 140/90 mmHg. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Balitbangkes tahun 2007 menunjukkan prevalensi hipertensi secara nasional mencapai 31,7% (Anonim, 2010). First drug line penatalaksanaan hipertensi tingkat I menurut Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC) VII (2003) salah satunya adalah diuretik. Diuretika kuat, misalnya furosemida merupakan antihipertensi yang lebih efektif dibandingkan tiazid untuk hipertensi dengan gangguan fungsi ginjal atau gagal jantung. Khasiat antihipertensi diuretik berawal dari efeknya meningkatkan ekskresi natrium, klorida dan air, sehingga mengurangi volume plasma dan cairan ekstraseluler (Ganiswarno, 1995).

Berdasarkan pemikiran bahwa masyarakat seringkali mengkonsumsi obat dengan minuman jeruk termasuk furosemida memungkinkan terjadinya interaksi antara keduanya, didukung sifat dari furosemida yang merupakan obat antihipertensi yang berpotensi menjadi obat objek maupun presipitan dalam Interaksi. Dengan demikian adanya praperlakuan dan pemberian bersamaan perasan jeruk diduga dapat mempengaruhi parameter bioavailabilitas dari furosemida. Hal ini terutama akan terlihat pada kinetika absorpsi, dimana t_c , AUC dan C_p akan berubah sehingga akan berpengaruh pada efek terapeutik maupun toksisitas dari furosemida.

Bahan dan Metode

Alat

Alat yang digunakan adalah sebagai berikut : alat-alat gelas, scapel, pipet mikro, alat suntik, vortex (Thermolyne 37600), alat pemusing (sentrifuge) Mettler Toledo AG 285, spektrofotometer (Hitachi F 2500) dan neraca analitik (Phoenix CEN 91501).

Bahan

Bahan yang digunakan adalah jeruk nipis wajah, diperoleh dari Pasar Beringharjo. Adapun bahan kimia yang digunakan adalah furosemida derajat farmasetik (Indofarma), etil asetat p.a.(E Merck), HCl p.a (E Merck), dapar fosfat pH 8, NaOH p.a., heparin, aquades (Asia Lab), kelinci jantan galur lokal umur 3 bulan dengan berat badan yang sama

Cara Penelitian

Pembuatan perasan jeruk nipis

Buah jeruk yang telah diidentifikasi, dibuat perasan dengan konsentrasi 50 % v/v, dan 100 % v/v. Konsentrasi 100 % v/v dibuat dari perasan jeruk nipis murni tanpa ditambah air. Konsentrasi 50 % v/v diperoleh dengan cara pengenceran dari konsentrasi 100 % v/v. Air jeruk nipis diperoleh dengan cara diperas secara manual di atas alat saring kemudian air perasan ditampung dalam alat gelas.

Percobaan Pendahuluan

Penentuan Panjang Gelombang Eksitasi dan Emisi

Persamaan Kurva Baku Furosemida, Perolehan Kembali dan Stabilitas Furosemida dalam Plasma Darah

Panjang Gelombang, larutan stok furosemida, diambil 10 μ l dimasukkan ke dalam 250 μ l plasma darah. Proses ekstraksi dilakukan sebagai berikut : plasma darah (250 μ l) ditambah HCl 0,1 N (50 μ l) kemudian campuran disari dengan etil asetat (3,0 ml) menggunakan vortex selama 2 menit. Lapisan organik (2,0 ml) dituang ke tabung lain, ditambah larutan dapar fosfat 0,1 M pH 8 (2,5 ml), lalu di-vortex selama 2 menit dan di-sentrifuge (2500 rpm, 10 menit). Lapisan etil asetat dibuang dan sisa larutan diasamkan dengan HCl 0,5 N (1,0 ml). Kemudian dicari panjang gelombang eksitasi dan emisi maksimum menggunakan spektrofotometer (sesuai metode Kelly yang dimodifikasi oleh Hakim, 1996).

Kurva baku, larutan stok furosemida dibuat kadar 1,8; 2; 3; 4 dan 5 μ g/ml, lalu ditetapkan intensitasnya seperti di atas. Kemudian dibuat persamaan garis regresi linear hubungan antara intensitas dengan kadar furosemida.

Perolehan kembali, larutan furosemida kadar 1,8; 3 dan 5 μ g/ml (replikasi 3 kali). Intensitasnya ditetapkan seperti di atas, selanjutnya ditentukan perolehan kembali dengan membandingkan kadar hasil pengukuran dengan teoritisnya.

Stabilitas, dibuat larutan furosemida kadar 2 μ g/ml. Diambil 10 μ l dan dimasukkan dalam 250 μ l plasma darah. Inkubasi pada suhu kamar selama 0, 2, 4 dan 24 jam serta 24 jam dalam Freezer (-20o). Furosemida utuh ditetapkan secara spektrofotometri (point a). Hasil yang diperoleh dinyatakan sebagai persen degradasi.

Penetapan Parameter Bioavailabilitas Furosemida dalam Darah

Penelitian ini menggunakan 5 ekor kelinci jantan galur lokal (n=5) berat badan yang sama, diteliti menggunakan rancangan Cross Over (Tabel 1) dengan 4 macam perlakuan.

Tabel 1. Rancangan Cross Over

Kelinci ke	Minggu ke			
	I	II	III	IV
1	A	B	C	D
2	B	C	D	A
3	C	D	A	B
4	D	A	B	C
5	A	B	C	D

Keterangan : A= Tablet furosemida 80 mg (kontrol), B=Praperlakuan perasan jeruk nipis 100 % v/v 2 jam sebelum pemberian furosemida, C=Pemberian bersama perasan jeruk nipis 100 % v/v dengan furosemida, D=Pemberian bersama perasan jeruk nipis 50 % v/v dengan furosemida, Catatan : volume pemberian perasan jeruk 5 ml. Furosemida diberikan dalam sediaan 2 tablet furosemida @40 mg yang diberikan dengan cara dimasukkan dalam kapsul.

Sebelum diberi perlakuan kelinci dipuasakan selama 1 hari. Untuk masing-masing perlakuan dilakukan wash out 7 hari. Setelah pemberian obat, darah diambil pada jam-jam 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 8 dan 24, melalui vena marginalis telinga kelinci. Darah ditampung dalam tabung endrofor yang telah diberi heparin.

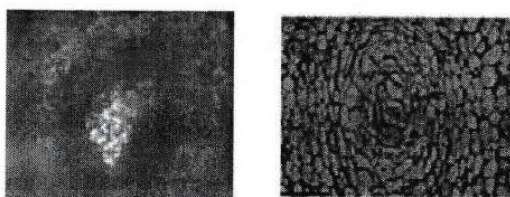
Parameter bioavailabilitas meliputi C_p , t dan $AUC_{0-\infty}$ diperoleh langsung dari kurva hubungan antara konsentrasi obat dan waktu, dan $AUC_{0-\infty}$ diperoleh dengan metode trapezoid.

Analisis Data

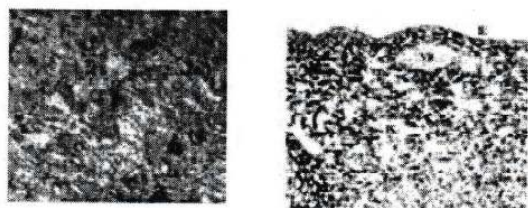
Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan tes homogenitas dan normalitas varian, apabila hasilnya homogen dan terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan analisis varian satu jalan (ANOVA) dan Post Hoc Test (Uji Tukey dan Bonferroni) untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dengan taraf kepercayaan 95 %. Apabila dari hasil tes homogenitas varian menghasilkan varian yang tidak homogen atau tidak terdistribusi normal maka uji dilanjutkan dengan tes Kruskal Wallis.

Hasil dan Pembahasan

Identifikasi buah jeruk nipis dilakukan dengan memotong buah secara melintang. Ciri khas dari jeruk nipis secara mikroskopik adalah adanya kelenjar minyak. Hasil penelitian ditemukan kelenjar minyak mentah, dimana minyak belum keluar dari selnya. Juga ada kelenjar minyak matang yang dicirikan kosongnya kelenjar minyak. Ditemukan pula parenkim-parenkim dalam identifikasi mikroskopik buah jeruk nipis, seperti tersaji pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Kelenjar Minyak Mentah, hasil Penelitian (kiri) dan standart (kanan)



Gambar 2. Kelenjar Parenkim, hasil penelitian (kiri) dan standart (kanan)

(Rafiei dan Rajaei, 2007)

Hasil penetapan panjang gelombang eksitasi dan emisi furosemida dalam plasma darah diperoleh berturut-turut 272 nm dan 404 nm, sedangkan persamaan regresi linear untuk kurva baku diperoleh : $Y = 0,247 + 4,767x$; $r = 0,996$.

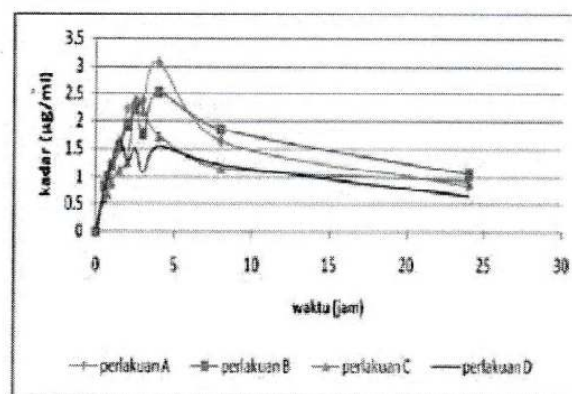
Persyaratan perolehan kembali metode analisis yang baik adalah 80-120% dari kadar yang tertera pada tabel (persyaratan FDA) (Pusporini, 2006). Harga perolehan kembali berkisar 89,96-107,28% menunjukkan bahwa metode terpilih memiliki kisaran % perolehan kembali (% recovery) yang menyatakan tingkat akurasi yang memenuhi syarat keberterimaan.

Didapat persen degradasi furosemida paling kecil saat disimpan pada suhu -20° (freezer), sehingga apabila sampel tidak langsung diekstraksi maka plasma disimpan dalam freezer.

Hasil penetapan kadar furosemida dalam plasma darah secara spektrofotometri disajikan dalam tabel 2 dan gambar 3, sedangkan hasil purata parameter bioavailabilitas furosemida pada kelinci jantan tersaji pada tabel 3.

Tabel 2. Harga kadar furosemida dalam plasma darah (purata \pm SE) pada masing-masing perlakuan dengan dosis 80mg.

WAKTU (Jam)	C(μ g/ml)			
	A	B	C	D
	mean \pm SE	mean \pm SE	mean \pm SE	mean \pm SE
0	0	0	0	0
0,5	0,82 \pm 0,11	0,81 \pm 0,09	0,62 \pm 0,09	0,72 \pm 0,21
0,75	1,05 \pm 0,17	0,97 \pm 0,08	0,68 \pm 0,08	1,03 \pm 0,39
1	1,19 \pm 0,20	1,21 \pm 0,11	0,89 \pm 0,11	1,27 \pm 0,50
1,5	1,49 \pm 0,33	1,55 \pm 0,20	1,13 \pm 0,21	1,69 \pm 0,65
2	2,23 \pm 0,64	1,92 \pm 0,29	1,27 \pm 0,31	1,28 \pm 0,30
2,5	2,24 \pm 0,48	2,23 \pm 0,40	2,39 \pm 0,53	1,51 \pm 0,41
3	2,39 \pm 0,52	1,77 \pm 0,57	2,19 \pm 0,45	1,08 \pm 0,25
4	3,07 \pm 0,84	2,52 \pm 1,01	1,73 \pm 0,24	1,55 \pm 0,41
8	1,65 \pm 0,31	1,85 \pm 0,62	1,15 \pm 0,22	1,22 \pm 0,28
24	0,84 \pm 0,21	1,05 \pm 0,13	0,92 \pm 0,16	0,64 \pm 0,15



Gambar 3 . Kurva kadar furosemida (purata \pm SE) dalam plasma sebagai fungsi waktu, pada masing-masing perlakuan kelinci jantan secara oral dengan dosis 80 mg.

Tabel 3. Harga purata parameter bioavailabilitas furosemida pada kelinci jantan pada semua perlakuan

Parameter bioavailabilitas	Perlakuan			
	A	B	C	D
	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
Cp _{Max} (µg/ml)	3,69±0,67	3,32±0,79	2,99±0,47	2,44±0,47
t _{Max} (Jam)	3,30±0,44	2,80±0,52	3,00±0,27	2,30±0,46
AUC (µg/ml.jam)	64,16±18,02	142,69±46,57	71,51±18,34	40,47±8,65

Dari pengolahan statistik, data yang diperoleh mempunyai data normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% untuk parameter bioavailabilitas yang telah didapat. Hasil uji ANOVA diperoleh tidak ada perbedaan yang signifikan antar perlakuan.

Hasil penelitian sebelumnya tentang pengaruh makanan terhadap bioavailabilitas furosemida, mengatakan bahwa makanan tidak mempengaruhi secara signifikan bioavailabilitas furosemida (Kelly et al, 1974). Berbeda pada percobaan lain (McCrandle et al, 1996) bahwa furosemida 40 mg yang diberikan dan dianalisis menggunakan HPLC, adanya makanan dapat menurunkan bioavailabilitas furosemida sebesar 30% dan penelitian lainnya juga menyatakan sarapan pagi dapat menurunkan bioavailabilitas furosemida sebesar 30%, tetapi tidak dipengaruhi oleh lama waktu pengosongan lambung (Beerman&Midskov, 1986).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa air jeruk nipis tidak mempengaruhi bioavailabilitas furosemida, dimana secara teori air jeruk nipis yang bersifat asam dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Furosemida dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika (BCS) termasuk kelas dua, yaitu obat yang mempunyai permeabilitas tinggi sedangkan kelarutan atau disolusinya rendah. Suasana asam yang diberikan air jeruk nipis menyebabkan permeabilitas dari furosemida meningkat. Hal ini disebabkan karena furosemida sebagai asam lemah apabila dicampur dengan jeruk yang suasananya asam pula, maka furosemida banyak terdapat dalam bentuk molekul, sehingga absorpsi dari furosemida meningkat. Akan tetapi dilain sisi suasana asam yang diberikan air jeruk nipis menyebabkan kelarutan dari furosemida menurun, karena furosemida banyak dalam bentuk molekul yang mengakibatkan turunnya disolusi dari furosemida. Uraian diatas sesuai dengan hukum Difusi Fick yang mencerminkan permeabilitas dan hukum Noyes Whitney yang menggambarkan laju disolusi. Turunnya disolusi furosemida dan meningkatnya absorpsi dari furosemida menyebabkan konstannya kadar furosemida atau adanya jeruk tidak membawa perubahan bioavailabilitas furosemida secara signifikan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa furosemida apabila diberikan sebelum atau secara bersamaan dengan perasan jeruk tidak menimbulkan perubahan bioavailabilitas furosemida secara signifikan maka furosemida dapat dikonsumsi baik sebelum maupun bersamaan dengan air jeruk nipis.

Kesimpulan

Pemberian perasan jeruk nipis 5 ml pada konsentrasi 50% dan 100% v/v baik secara bersamaan dengan tablet

furosemida maupun diberikan 2 jam sebelum pemberian tablet furosemida, tidak mempengaruhi bioavailabilitas tablet furosemida secara signifikan.

Daftar Pustaka

- Anonim, 2010, Hipertensi Penyebab Kematian Nomor Tiga, www.digilib.ui.ac.id, diakses tanggal 25 Juni 2010.
- Beermann, B., Midskov, C., 1986, Reduce Bioavailability and Effect of Furosemide Given with Food, *J Clin.Pharmacol*, 29:725-727
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., BLACK, H.R., Green, L.A., dan Joseph, L.L., 2003, The Seventh Report of Joint National Commetee VII on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hight Blood Preasure, <http://www.jasa-ama-assn.org/cgi/content/full/289.19.256> Vi, diakses tanggal 25 juni 2010
- Ganiswarna, 1995, Farmakologi dan Terapi, Edisi ke-4, 389-391, 800-813, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Hakim, L., 1996, Ekskresi Urin Furosemida pada Kelinci setelah Praperlakuan dengan bunga kubis, Laporan penelitian, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Kelly, M.R., Cutler, R.E, Forrey, A.W., and Kimpel, B.M., 1974, Pharmacokinetics of orally Administered Furosemid, *J Clin.Pharmacol. Ther.*, 15:178-186.
- McCrandle, T. C., Barron, W., and Prescott, L. F., 1996, Effect Of Food On The Absorption Of Frusemide And Butamide In Man. *J Clin.Pharmacol*, 42:743-746