

## Pengaruh praperlakuan perasan daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap farmakokinetika propranolol pada tikus putih jantan

### The effect of *betle* (*Piper betle* L.) leaf juice pretreatment on the pharmacokinetics of propranolol on male white rat

Agung Endro Nugroho dan Arief Rahman Hakim

Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM

---

#### Abstrak

Peristiwa interaksi dapat terjadi manakala pada terapi penyakit dengan suatu obat terjadi kombinasi pemakaian dengan senyawa yang lain, misalnya yang terkandung dalam obat yang lain, makanan, sayuran atau minuman. Interaksi tersebut dapat mengganggu aksi suatu obat dan pada akhirnya dapat mengubah efek obat tersebut.

Penelitian ini mengkaji mengenai pengaruh praperlakuan perasan daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap farmakokinetika propranolol pada tikus putih jantan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari interaksi daun sirih dengan propranolol, suatu obat *beta bloker* dan mempunyai rasio ekstraksi hepatic tinggi.

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan acak lengkap pola search menggunakan tikus putih galur Wistar umur 2-2,5 bulan berat 150-250 g. Kelompok perlakuan terdiri dari dua kelompok. Kelompok I yaitu pemberian dosis tunggal propranolol 7,5 mg/kg BB peroral (kelompok kontrol) dan kelompok II yaitu praperlakuan perasan daun sirih 17 mL/kg BB saat satu jam sebelum pemberian propranolol seperti pada kelompok I.

Kadar propranolol dalam darah setelah dicuplik pada waktu tertentu ditetapkan dengan spektrofotometer (Nurhayati, 1997). Hasil penelitian menunjukkan bahwa perlakuan perasan daun sirih tidak mempengaruhi konstanta kecepatan absorpsi ( $K_a$ ) secara bermakna ( $P > 0,05$ ), tetapi dapat menaikkan kliren total ( $Cl_T$ ) dan volume distribusi dalam keadaan jenuh ( $Vd_{ss}$ ) secara bermakna ( $P < 0,05$ ). Kenaikan kedua harga tersebut mengubah parameter farmakokinetika propranolol sekunder dan turunannya secara bermakna ( $P < 0,05$ ) kecuali MRT (*Mean Residence Time*).

**kata kunci** : propranolol, daun sirih, farmakokinetika dan interaksi obat

#### Abstract

Drug interaction phenomenon, between drugs on drug and food (fruit, vegetables on others), can happen in drug therapy of a disease due to the existence of compounds other than the drug (fruits, vegetables or drink). This interaction can alter and affect the action and effect of the drug. The aim of the research is to study an interaction between betle leaf (a vegetable) and propranolol, which is a beta-blocker with a high hepatic extraction ratio, in male white rat.

The study was conducted by employing a completely randomized design in male wistar inbred rat (aged 2-2.5 months, 150-250 g). The animals in group I were given propranolol with an oral single dose of 7.5 mg/kg BW (control group) and in group II were given pretreatment with betle leaf juice dose of 17 mL/kg

BW at an hour prior propranolol administration. After collected at some certain times, the drug concentration on bloods were analyzed with a Spectrofluorometer.

The results shown that pretreatment of betle leaf juice did not affect the absorption rate constant ( $K_a$ ) significantly ( $P>0.05$ ), and increase the total clearance ( $Cl_T$ ) and volume of distribution in steady state ( $V_{dss}$ ) significantly ( $P<0.05$ ). The increasing of both  $Cl_T$  and  $V_{dss}$  caused alteration of the secondary pharmacokinetics parameters of propranolol and these derivatives significantly ( $P<0.05$ ) except the mean residence time value (MRT). This it is concluded that the pretreatment of betle leaf juice with the dose of 17 mL/kg BW affect the pharmacokinetics of propranolol or decrease the propranolol concentration in blood.

**Key words** : propranolol, betle leaf, pharmacokinetics and drug interaction

## Pendahuluan

Pada terapi dengan obat tidak sedikit yang menggunakan kombinasi dengan senyawa lain misalnya senyawa yang terkandung di dalam minuman, makanan, buah, ataupun obat-obat lain sehingga dapat menimbulkan antaraksi dengan obat tersebut. Dalam hal tersebut, dapat terjadi suatu interaksi apabila senyawa atau obat yang satu mengganggu aksi obat yang lain (Curry, 1980). Menurut Hussar (1995), interaksi obat adalah suatu peristiwa manakala efek suatu obat diubah oleh obat lain, baik sebelum atau bersama-sama pemberiannya.

Interaksi farmakokinetika dapat terjadi pada setiap tahapan farmakokinetika obat (Notari, 1980). Menurut Hussar (1995), interaksi farmakokinetika merupakan suatu antaraksi manakala senyawa pertama dapat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme/biotransformasi atau ekskresi (ADME) dari senyawa kedua, dengan konsekuensi terjadi perubahan konsentrasi senyawa kedua dalam plasma/darah. Oleh karena interaksi dapat membawa dampak terhadap perubahan kadar obat maka mengakibatkan perubahan efek obat tersebut. Sifat perubahan efek tersebut dapat bersifat merugikan atau menguntungkan (Ross, 1991; Quinn dan Day, 1987). Salah satu contoh bahan yang dapat mempengaruhi farmakokinetika obat adalah daun sirih (*Piper betle* L.).

Daun sirih (*Piper betle* L.) memiliki potensi sebagai obat tradisional. Penggunaannya sebagai tanaman obat mempunyai dasar yang kuat karena adanya kandungan minyak atsiri dengan komponen-komponen fenol yang terutama mempunyai daya antiseptik kuat (Prayogo dan

Sutaryadi, 1992). Selain itu, daun sirih mempunyai khasiat sebagai karminatif, stimulan, stomagik, ekspektoran, tonik, adstringen, keputiham, anti hipertensi, hidung berdarah (Hernani dan Yuliani, 1992; Darwis, 1992), antioksidan (Chaudhary dan Kale, 2002), antifungi (Shitut *et al.*, 1999) dan antibakteri (Ramji *et al.*, 2002). Mengenai antaraksi daun sirih dengan senyawa lain, Winarni (1998) membuktikan bahwa perasan daun sirih memperlambat kliren dan meningkatkan kadar puncak dan AUC salisilamida pada kelinci. Perubahan ini diduga karena perasan daun sirih dapat memperlambat aliran darah sistemik atau menghambat enzim biotransformasi.

Informasi mengenai pengaruh senyawa yang terkandung dalam daun sirih terhadap suatu obat belum banyak dilaporkan. Dengan propranolol sebagai obat model, diteliti apakah perasan daun sirih dapat mempengaruhi profil farmakokinetika propranolol.

## Metodologi

### Subyek Uji

Subyek uji pada penelitian ini adalah tikus jantan *Wistar* dewasa (umur 2-2,5 bulan) dengan berat badan berturut-turut 150-250 gram, yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM. Pakan tikus baku diperoleh dari PPOM Ditjen POM Depkes RI.

### Bahan

Propranolol HCl (Sigma Chemical, USA), daun sirih (*Peper betle* L.) (yang tumbuh di Tawangmangu, Karanganyar, Surakarta), heparin (Leo, Denmark), NaOH, etil asetat, HCl (E. Merck, Damstaadt).

### Jalannya penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan 2 kelompok, dan masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus. Sebelum perlakuan, hewan uji dipuaskan (12-18 jam) terlebih dahulu.

Kelompok I (kontrol), hewan uji diberikan propranolol HCl secara oral dengan dosis 7,5 mg/kg BB. Kelompok II (perlakuan), diberikan propranolol HCl dengan dosis yang sama seperti kelompok I, tetapi 1 jam sebelumnya diberi praperlakuan perasan daun sirih dengan dosis 17 ml/kg BB secara oral.

Setelah diberi propranolol, darah dicuplik melalui vena lateralis ekor pada waktu-waktu tertentu, kemudian propranolol dalam darah ditetapkan dengan prosedur sebagai berikut (Nurhayati, 1997; Sofia, 2001) : terhadap darah segar (200 µL) ditambahkan 0,2 mL NaOH 0,05 N kemudian diekstraksi dengan etil asetat (2,0 mL) menggunakan *vortex* selama 2 menit dengan kecepatan konstan. Kemudian campuran disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 4 menit. Fase etil asetat diambil sebanyak (1,0 ml), kemudian ditambahkan 3,0 mL HCl 1 N dan dicampur dengan *vortex* selama 2 menit. Setelah kedua fase memisah, diambil fase asam untuk ditetapkan serapannya pada spektrofotometer dengan panjang gelombang eksitasi maksimum 291 nm dan emisi maksimum 338 nm.

### Analisis hasil

Data yang diperoleh dari kedua kelompok yaitu kadar propranolol dalam darah (ng/mL) terhadap waktu, dianalisis menggunakan piranti lunak STRIPE (Johnston dan Woollard, 1983) dan PK-Function (*Under Windows*) untuk menghitung parameter farmakokinetika propranolol.

Hasil perhitungan harga-harga parameter farmakokinetika propranolol dari kedua kelompok dibandingkan secara statistika dengan menggunakan uji t tidak berpasangan dengan taraf kepercayaan 95 %. Perhitungan tersebut menggunakan piranti lunak SPSS versi 10.00.

### Hasil Dan Pembahasan

Penetapan kadar propranolol mengacu pada penelitian Nurhayati (1997) dan Sofia (2001). Kadar propranolol dalam darah ditentukan dengan persamaan kurva baku. Penentuan persamaan kurva baku dilakukan

dengan menggunakan analisis regresi linier dan didapatkan persamaan  $Y = 9,31 \cdot 10^{-3} + 0,50$  ( $n = 5$ ,  $r = 0,97$ ), dimana X adalah kadar propranolol dalam plasma dan Y adalah intensitas fluoresensinya.

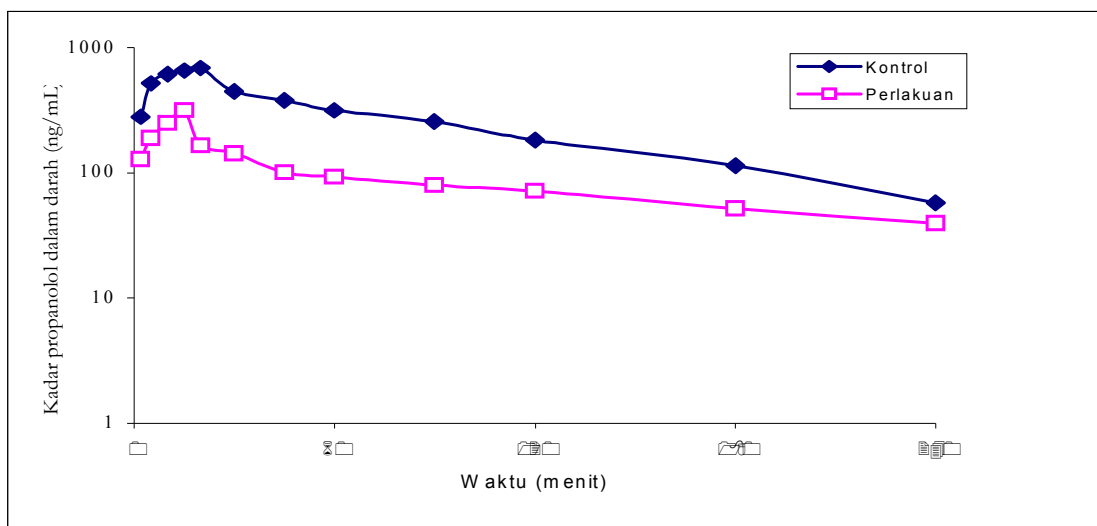
Tabel I. Data kadar purata propranolol dalam darah setelah pemberian obat tersebut dosis 7,5 mg/kg BB secara oral pada tikus tanpa dan dengan praperlakuan perasan daun sirih dosis 17 ml/kg BB secara oral satu jam sebelumnya.

Waktu (menit)	Kadar propranolol dalam darah (ng/mL) (purata ± SEM)	
	kontrol	perlakuan
2	278,83 ± 19,69	127,18 ± 14,46
5	513,69 ± 21,44	188,10 ± 24,68
10	609,69 ± 15,79	248,59 ± 37,09
15	654,05 ± 23,66	313,14 ± 58,23
20	684,36 ± 20,40	164,44 ± 25,67
30	444,05 ± 9,92	141,55 ± 38,27
45	378,43 ± 9,68	100,05 ± 6,79
60	311,90 ± 18,33	92,13 ± 5,49
90	255,11 ± 24,60	79,32 ± 7,78
120	181,26 ± 21,48	71,06 ± 8,44
180	113,60 ± 11,76	51,36 ± 6,48
240	57,11 ± 7,87	39,10 ± 3,63

Kadar propranolol dari waktu ke waktu setelah pemberian daun sirih (*Piper betle* L.) lebih kecil dibandingkan kontrolnya (Tabel I). Demikian juga profil kurva farmakokinetika propranolol dari praperlakuan daun sirih berada di bawah kurva kontrol negatifnya. Nilai  $AUC_{0-240}$  dan  $AUC_{0-inf}$  praperlakuan daun sirih menunjukkan perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ) dibandingkan dengan kontrol negatifnya (Tabel III). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian perasan daun sirih 17 mL/kg BB per oral dapat menurunkan farmakokinetika propranolol.

Praperlakuan daun sirih dapat mempengaruhi harga parameter farmakokinetika primer propranolol (Tabel II). Harga konstanta absorpsi ( $K_a$ ) propranolol karena praperlakuan daun sirih ( $0,24 \pm 0,03 \text{ menit}^{-1}$ ) dan kontrol ( $0,25 \pm 0,04 \text{ menit}^{-1}$ ) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $P > 0,05$ ) berarti praperlakuan daun sirih tidak mempengaruhi variabel fisiologis yang menentukan harga parameter primer  $K_a$ . Variabel fisiologi yang berhubungan dengan

kontrol ( $12801,09 \pm 795,27 \text{ ml}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) dengan praperlakuan perasan daun sirih ( $26706,07 \pm 1346,40 \text{ ml}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) menunjukkan perbedaan bermakna ( $P < 0,05$ ). Harga  $V_{d_{ss}}$  menunjukkan efektivitas dan pola distribusi propranolol. Dengan adanya praperlakuan perasan daun sirih mengakibatkan kenaikan harga  $V_{d_{ss}}$  propranolol. Perlakuan tersebut dapat mempengaruhi variabel fisiologis yang pada gilirannya mempengaruhi parameter primer  $V_{d_{ss}}$ . Variabel fisiologis yang



Gambar 1. Kurva logaritma kadar purata propranolol (ng/mL) terhadap waktu setelah perlakuan obat tersebut dosis 7,5 mg/kg BB secara oral pada tikus, tanpa dan dengan praperlakuan perasan daun sirih dosis 17 mL/kg BB secara oral.

Tabel II. Harga parameter farmakokinetika primer propranolol (purata  $\pm$  SE) setelah pemberian propranolol 7,5 mg/kg BB per oral (kontrol) dan praperlakuan perasan daun sirih 17 mL / kg BB per oral.

Parameter farmakokinetika primer propranolol	Kontrol	Perlakuan
$K_a$ (menit <sup>-1</sup> )	$0,25 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,03$
$V_{d_{ss}}$ (ml <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	$12801,09 \pm 795,27$	$26706,07 \pm 1346,40^*$
Cl (ml. jam <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	$121,87 \pm 7,57$	$254,24 \pm 12,82^*$

\* Berbeda bermakna dengan kontrol ( $P < 0,05$ )

parameter primer terkait proses absorpsi obat adalah aliran darah pada tempat absorpsi, kecepatan pengosongan lambung, motilitas usus, terjadi ikatan atau peristiwa kelat pada obat pertama (Gibaldi, 1984, Rowland dan Tozer, 1989).

Di lain pihak, harga volume distribusi propranolol pada keadaan jenuh ( $V_{d_{ss}}$ ) antara

dapat berpengaruh terhadap distribusi obat antara lain aliran darah setempat, permeabilitas membran sel dan kapiler, perbedaan pH antara plasma dengan jaringan serta ikatan obat dengan protein (Shargel dan Yu, 1993). Dari faktor diatas, ikatan obat dengan protein yang merupakan faktor penting dalam menentukan

antaraksi pada proses distribusi obat (Notari, 1980; Rowland dan Tozer, 1989).

Propranolol mempunyai ikatan dengan protein sangat besar yaitu 95% sehingga rentan terhadap perubahan pada ikatannya dengan obat (Hardman *et al*, 1996; Dollery, 1999). Perubahan pada ikatan propranolol pada protein dapat mengalami penurunan akibat senyawa lain sehingga menghasilkan propranolol bebas yang lebih banyak, dan pada akhirnya meningkatkan distribusi obat. Hal menunjukkan bahwa peningkatan distribusi propranolol tersebut kemungkinan besar diperantarai oleh pendesakan / perubahan ikatan obat-protein.

Harga kliren (Cl) propranolol kontrol yaitu  $121,87 \pm 7,57$  ml. jam<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> dengan kliren praperlakuan perasan daun sirih yaitu  $254,24 \pm 12,82$  ml. jam<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ). Kliren total tersebut bermanfaat dalam menilai efektifitas eliminasi suatu obat. Dengan adanya praperlakuan perasan daun sirih dapat meningkatkan efektifitas eliminasi propranolol dalam tubuh. Ini berarti bahwa dengan praperlakuan perasan daun sirih, volume cairan yang mengandung propranolol lebih efektif untuk dibersihkan per satuan waktu dibandingkan kontrol.

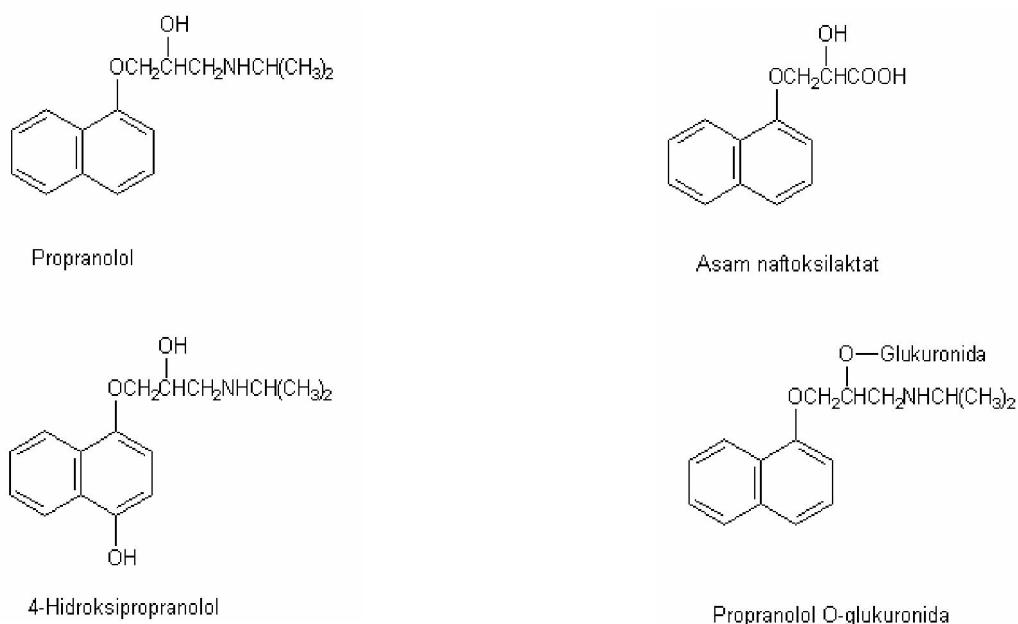
Propranolol secara intensif dimetabolisme dalam hati (>95 %) dan hanya sedikit saja yang diekskresi dalam bentuk tak berubah (Dollery, 1999). Fraksi kliren obat non-renal (kliren non-renal dibagi kliren total) propranolol adalah 0,95 (Hardman *et al*, 1996). Ini berarti proses eliminasi dalam hati memegang peran dominan dalam mengubah propranolol di dalam tubuh dan diekskresi melalui ginjal dalam bentuk metabolitnya. Ringkasnya, nilai kliren total hanya bergantung pada kliren hepatic. Kenaikan nilai kliren yang bermakna terhadap kontrol mengarah pada kemungkinan perasan daun sirih berperan di dalam peningkatan kecepatan aliran darah hepatic atau kapasitas enzim pemetabolisme propranolol.

Propranolol adalah suatu obat yang memiliki rasio hepatic yang tinggi ( $E_h = 0,8$ ), nilai kliren hepatic dan pada gilirannya kliren total lebih dipengaruhi perubahan kecepatan aliran darah hepatic (Hakim, 2001). Oleh karena itu, peningkatan kliren total atau kliren hepatic propranolol akibat praperlakuan perasan daun sirih diduga disebabkan karena peningkatan

kecepatan aliran darah hepatic, dan hal ini masih diperlukan penelitian lanjutan. Terkait dengan hasil tersebut, Chen *et al*. (1995) melaporkan bahwa ekstrak air daun dirih yang mengandung eugenol (6,2 %) dan safrol (79 %) dapat mengakibatkan vasodilator dan hipotensi pada hewan uji tikus. Kondisi tersebut jelas akan mengakibatkan peningkatan kecepatan aliran darah (Carleton, 1992).

Dengan adanya peningkatan kliren hepatic tersebut di atas maka terjadi peningkatan pembentukan metabolit propranolol yaitu asam naftoksilaktat (42 %) dan 4-hidroksi propranolol (41 %). Kedua metabolit tersebut adalah hasil metabolisme propranolol fase I yaitu berturut-turut dealkilasi dan hidroksilasi aromatik propranolol. 4-hidroksi propranolol lebih lanjut mengalami metabolisme fase II glukuronidasi. Sedangkan propranolol O-glukuronida (17 %) merupakan hasil langsung metabolisme fase II propranolol. Propranolol beserta senyawa hasil metabolismenya disajikan pada gambar 2.

Harga  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ ,  $AUC_{0-240}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $Ke$  dan  $T_{1/2}$  eliminasi kedua kelompok menunjukkan hasil yang secara statistik berbeda bermakna ( $P < 0,05$ ). Perubahan pada kedua parameter farmakokinetika primer propranolol yaitu volume distribusi ( $V_{dss}$ ) dan kliren total ( $Cl_T$ ) propranolol mampu mengubah hampir semua parameter farmakokinetika sekunder propranolol dan turunannya kecuali MRT. Sedangkan tidak berubahnya harga MRT disebabkan adanya kenaikan yang proporsional dari harga volume distribusi ( $V_{dss}$ ) dan kliren total ( $Cl_T$ ) propranolol.



Gambar 2. Propranolol beserta metabolitnya (Dollery, 1999)

Tabel III. Harga parameter farmakokinetika sekunder propranolol dan turunannya (purata ± SE) setelah pemberian propranolol 7,5 mg/kg BB per oral (kontrol) dan praperlakuan perasan daun sirih 17 mL/kg BB per oral.

Parameter farmakokinetika sekunder propranolol	Kontrol	Perlakuan
C <sub>maks</sub> (ng/mL)	694,95 ± 19,79	331,65 ± 57,56*
T <sub>maks</sub> (menit)	17,86 ± 1,09	12,50 ± 1,12*
T <sub>1/2</sub> eliminasi (menit)	73,48 ± 4,59	162,88 ± 23,68*
Ke (menit <sup>-1</sup> )	0,010 ± 0,001	0,005 ± 0,001*
MRT (menit)	105,04 ± 0,01	105,04 ± 0,02
AUC <sub>0-240</sub> (ng.menit/mL)	56506,15 ± 2947,49	20159,68 ± 1518,00*
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.menit/mL)	62812,86 ± 4053,84	29871,31 ± 1478,21*

\* Berbeda bermakna dengan kontrol (P<0,05)

**Keterangan:**

C<sub>maks</sub> = Konsentrasi / kadar obat maksimum dalam darah

T<sub>maks</sub> = Waktu untuk mencapai kadar obat maksimum dalam darah

T<sub>1/2</sub> eliminasi = Waktu paro eliminasi obat

Ke = Konstanta kecepatan ekskresi

MRT = Waktu tunggu obat dalam tubuh rata-rata

AUC = Luas area di bawah kurva kadar obat utuh terhadap waktu pengambilan cuplikan darah "area under the curve"

## Kesimpulan

Praperlakuan perasan daun sirih (*Piper Betle* L.) 17 mL/kg BB per oral, diberikan satu jam sebelum pemberian propranolol 7,5 mg/kg

BB per oral, dapat menurunkan kadar propranolol dalam darah, dan menaikkan harga  $V_{dss}$  dan  $Cl_r$  propranolol masing-masing sebesar 108,62 dan 108,61 % ( $P < 0,05$ ).

## Daftar Pustaka

- Carleton, P.F., 1992, Fisiologi Sistem Kardiovaskuler, Dalam Price, S.A., dan Wilson, L.M., *Fisiologi : Proses-Proses Penyakit*, diterjemahkan oleh Peter Anugrah, 4<sup>th</sup> Ed., Mosby, London.
- Chaudhary, D. and Kale, R.K., 2002, Antioxidant and non-toxic properties of Piper betle leaf extract : in vitro and in vivo studies, *Phytother. Res.*, **16(5)** : 461-466.
- Chen, S.J., Wu, B.N., Yeh, J.L., Lo, Y.C., Chen. I.C. and Chen I.J., 1995, C-fiber-evoked autonomic cardiovascular effects after injection of Piper betle inflorescence extracts, *J. Ethnopharmacol.*, **45(3)** : 183-188.
- Curry, S.H., 1980, *Drug Disposition and Pharmacokinetics with A Consideration of Pharmacological and Clinical Relationship*, 3<sup>rd</sup> Ed., 225-240, Blacwell Scientific Publications, Oxford.
- Darwis, 1992, Potensi sirih (*Piper betle* L.) sebagai tanaman obat, *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, **1(1)** : 9.
- Dollery, S.C., 1999, Propranolol, *Therapeutic Drugs*, 2<sup>nd</sup> Ed., Vol. 2, Churchill Living stone, Edinburgh.
- Gibaldi, M., 1984, *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed., 257-285, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Gibson, G.G. and Skett, P., 1986, *Introduction to Drug Metabolism*, 1-42, Chapman and Hall, London.
- Hakim, L., 2001, Farmakokinetika Interaksi Obat dengan Bahan Obat Alam : Tinjauan pada Aspek Eliminasi Obat, *Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar pada Fakultas Farmasi UGM*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B. and Ruddon, R.W.R. (Ed.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 8<sup>th</sup> Ed., 1776, McGraw-Hill International Editions, Singapore.
- Hernani dan Yuliani, S., 1992, Peranan sirih sebagai obat tradisional, *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, **1(1)** : 12.
- Hussar, D.A., 1995, Drug Interactions, *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, Vol. II, 19<sup>th</sup> Ed., 1822-1836, Mack Publising Company Easton, Pennsylvania.
- Johnston, A and Woolland, R.C., 1983, STRIPE : *A. Computer Program for Pharmacokinetics*, *J.Pharmacol. Meth*, a : 193 – 200.
- Notari. R.E.. 1980. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 3<sup>rd</sup> Edition. Marcel Dekker Inc. New York.
- Nurhayati, H., 1997, Pengaruh praperlakuan piperin, air perasan kencur dan kunyit terhadap farmakokinetika propranolol pada kelinci, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Prayogo, B. dan Sutaryadi, 1992, Pemanfaatan daun sirih untuk pelayanan kesehatan primer, *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, **1(1)** : 9.
- Quinn, D.I and Day, R.O, 1987, Guide to Clinically More Important Drug Interactions, In Speight, T.M. (Ed.), *Avery's Drug Treatment : Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1665-1668, ADIS Press, Aucland.
- Rowland, M. and Tozer., T.M., 1989, Clinical Pharmacokinetics : *Concept and Application*, 2<sup>nd</sup> Ed., 9-65, 246-266, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Ramji, N., Ramji, N., Iyer, R. and Chandrasekaran, S., 2002, Phenolic antibacterials from Piper betle in the prevention of halitosis, *J. Ethnopharmacol.*, **81(1-2)** : 149-152.
- Ross, E.M., 1991, Pharmacodynamics : Mechanism of Drug Action and Relationship Between Drug Concentration Effect, In Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B. and Ruddon, R.W.R.

- (Ed.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 8<sup>th</sup> Ed., 33-48, McGraw-Hill International Editions, Singapore.
- Shargel, L. and Yu., A.B.C., 1993, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed, 318, Appleton and Lange, Norwalk, New York.
- Shitut, S., Pandit, V. and Mehta, B.K., 1999, The antimicrobial efficiency of Piper betle Linn leaf (stalk) againsts human pathogenic bacteria and phytopathogenic fungi, *Cent. Eur. J. Public Health*, **7(3)** : 137-139.
- Sofia, V., 2001, Farmakokinetika propranolol pada tikus putih jantan : Pengaruh dosis dan saat pemberian kurkuminoid, *Tesis*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Winarni, 1998, Pengaruh praperlakuan air perasan daun sirih terhadap farmakokinetika salisilamida dan salisilat pada kelinci, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.