

PENGARUH PEMBERIAN AIR PERASAN RIMPANG JAHE TERHADAP FARMAKOKINETIKA PROPRANOLOL PADA TIKUS

EFFECT OF THE JUICE OF GINGER RHIZOMES ON THE PHARMACOKINETICS OF PROPRANOLOL IN RATS

Arief Rahman Hakim dan Lukman Hakim
Lab. Farmakologi & Toksikologi, Fak. Farmasi UGM Yogyakarta

ABSTRAK

Sering terdapat penggunaan obat tradisional bersama obat modern, sehingga perlu diketahui pengaruhnya.

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian perasan rimpang jahe (*Zingiber officinale*, Rosc.) terhadap farmakokinetika propranolol pada tikus. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkapkan pengaruh air perasan rimpang jahe terhadap farmakokinetika propranolol.

Sekelompok tikus jantan *Sprague-Dawley* (180-200 g) dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. Kelompok I (kontrol) diberikan propranolol dosis tunggal secara oral (7.5 mg/kg BB). Kelompok II, III dan IV (perlakuan) berturut-turut diberikan perasan rimpang jahe dengan dosis 2, 4 dan 8 ml/kg BB (peroral) satu jam sebelum pemberian propranolol (7.5 mg/kg BB;po). Setelah pemberian propranolol, darah (0.2 ml) dicuplik dari vena ekor pada interval waktu tertentu untuk penetapan kadar propranolol utuh dalam plasma secara spektrofotometri (eksitasi 291 nm dan emisi 338 nm).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa harga konstanta kecepatan absorpsi (K_a) dan volume distribusi ($V_{d_{ss}}$) tanpa dan dengan perasan rimpang jahe relatif tetap ($P>0.05$). Namun demikian harga AUC_{0-inf} dan C_{maks} turun (21-25% dan 13-15%) dan waktu paro eliminasi ($T_{1/2}$) propranolol diperpendek (8-17%) karena adanya perasan rimpang jahe (4 dan 8 ml/kg BB). Keadaan ini terjadi karena klirens total (CL_T/F) obat tersebut bertambah besar secara nyata karena perasan rimpang jahe (25-33%).

Kata kunci : Rimpang jahe. Farmakokinetik. Propranolol. Tikus

ABSTRACT

People often using traditional medicine combined with a modern drug, therefore the influence of traditional medicine to the behaviour of modern drug should be understood.

The effect of the juice of ginger rhizome (*Zingiber officinale*, Rosc.) on the pharmacokinetics of propranolol in rats has been studied. This experiment would establish the effect of ginger rhizome on the pharmacokinetics of propranolol.

In order to study this, male *Sprague-Dawley* rats (180-200 g) were divided randomly into four groups. To the first animal group (control) was given an oral single dose of propranolol (7.5 mg/kg), while to the others were pre-treated with a single dose of the juice of ginger rhizome (2, 4 and 8 ml/kg; peroral) one hour prior to the administration of propranolol (7.5 mg/kg; peroral). Serial blood samples (0.2 ml) were

withdrawn at various intervals via tail vein for fluorometric analysis of unchanged propranolol in plasma at excitation (291 nm) dan emission (338) maxima.

The results showed that absorption rate constant (K_a) and Volume distribution ($V_{d_{ss}}$) of propranolol remained unaltered ($P > 0,05$) after the ginger of rhizome juice administration. However, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} have decreased (21-25% and 13-15%) and the elimination half-lives ($t_{1/2}$) of propranolol has shortened (8-17%) after pretreatment with the ginger rhizome juice (4 and 8 ml/kg). The alterations due to the increasing of total apparent clearance (CL_r/F) for propranolol, about 25-33% from the initial value ($P < 0,05$).

Key words : ginger rhizome, pharmacokinetics, propranolol, rat

PENDAHULUAN

Antaraksi obat dengan obat sudah banyak diungkapkan, namun antaraksi obat dengan obat tradisional atau makanan masih banyak belum dipelajari. Salah satu contoh obat tradisional yang belum diketahui pengaruhnya terhadap suatu obat modern adalah rimpang jahe. Jahe sebagai obat tradisional, banyak dikonsumsi sebagai obat rematik, penyegar, obat masuk angin, bumbu penyedap dalam makanan bahkan sebagai minuman penghangat badan (Stahl, 1985; Wahjoedi, 1994). Adanya anggapan bahwa obat tradisional atau bahan makanan yang dikonsumsi masyarakat bersifat aman akan membuat orang mengacuhkan obat tradisional tersebut terhadap pemakaiannya bersama obat modern. Padahal sangat mungkin obat tradisional mempengaruhi nasib obat lain bahkan lebih lanjut mempengaruhi efek obat yang bersangkutan.

Perasan rimpang jahe telah dipelajari pengaruhnya terhadap kinetika salisilat dan propranolol pada kelinci (Susilowati, 1998; Sugihartini, 1998). Hasilnya menunjukkan perasan rimpang jahe tersebut mampu mengubah klirens total (CL_r/F) dan volume distribusi ($V_{d_{ss}}$) kedua obat tersebut secara berbeda, dimana untuk salisilat terjadi penurunan sedangkan untuk propranolol sebaliknya.

Menarik untuk diselidiki lebih lanjut pengaruh perasan rimpang jahe tersebut terhadap jenis hewan lain (misalnya tikus), ini ditujukan untuk memperkuat dugaan mekanisme antaraksi perasan rimpang jahe dengan propranolol yang sebelumnya diduga bahwa rimpang jahe tersebut mampu menaikkan aliran darah hepatic (Susilowati, 1998).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mempelajari apakah komponen rimpang jahe dalam bentuk perasan dapat mempengaruhi farmakokinetika propranolol pada tikus.

METODOLOGI

Bahan : Obyek uji tikus jantan galur *Sprague-Dawley* (180-200 g) (Lab. Farmakologi & Toksikologi, Fak. Farmasi UGM), bahan uji utama meliputi rimpang jahe (dari pasar tradisional), yang telah diidentifikasi oleh Lab. Biologi Farmasi Fak. Farmasi UGM, pembelian dilakukan bulan Maret 1999 dan Propranolol mutu farmasetis (Sigma).

Alat : Spektrofluorometer (Hitachi F-4000), guna penetapan kadar propranolol utuh dalam darah.

Jalannya Penelitian :

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan 4 perlakuan. Tiap perlakuan terdiri dari 6 ekor tikus.

Kelompok I (kontrol) diberikan larutan propranolol HCl dengan dosis 7,5 mg/kg BB (peroral). Kelompok II, III dan IV (perlakuan) diberikan perasan rimpang jahe 2 ml/kg BB (peroral) 1 jam sebelum pemberian propranolol (7,5 mg/kg; peroral).

Setelah seluruh hewan mendapat perlakuan propranolol, pada waktu 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180 dan 120 menit diambil cuplikan darahnya dari vena ekor, guna penetapan kadar propranololnya. Penetapan kadar propranolol dilakukan secara spektrofotometri mengikuti metoda Hussain dkk (1980) dengan sedikit modifikasi (Nurhayati, 1997) sebagai berikut kepada: darah segar (0,2 ml) ditambah larutan NaOH (2 ml; 0,05N). Kemudian disari dengan etil asetat (3 ml), digojok selama 2 menit dan dipusingkan selama 3 menit 2500 rpm. Lapisan etil asetat diambil (2,5 ml) ditambahkan larutan HCl (4 ml; 0,1N), digojok selama 2 menit. Lapisan asam (3 ml) diukur intensitasnya pada spektrofotometer dengan eksitasi maksimum 291 nm dan emisi maksimum 338 nm.

Menurut Hussain dkk (1980), metoda ini spesifik untuk propranolol utuh, dan memiliki limit deteksi 3 ng/ml darah. Hasil perolehan kembali dari penetapan kadar propranolol dalam darah adalah 99,29-109,68% dengan kesalahan acak sebesar 3,10-9,44%.

Hasil yang diperoleh berupa data kadar propranolol dalam darah dengan waktu. Data ini digunakan untuk menghitung parameter-parameter farmakokinetika propranolol (K_a , C_{maks} , t_{maks} , AUC_{0-inf} , Vd_{ss} , CL_r/F , dan $t_{1/2}$) dengan program Stripe.

Harga parameter farmakokinetika propranolol kontrol dan parameter setelah praperlakuan air perasan rimpang jahe dibandingkan dengan uji anova satu jalan (taraf kepercayaan 95%).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data yang diperoleh merupakan kadar propranolol darah pada waktu pengambilan cuplikan untuk tiap-tiap perlakuan. Data tersebut dibuat kurva semilogaritmik kadar salisilat dalam darah terhadap waktu. Data kadar propranolol rata-rata untuk kontrol dan perlakuan disajikan pada tabel I sedangkan kurvanya pada gambar 1.

Dari profil kurva kadar propranolol dalam darah yang didapatkan (gambar 1), terlihat adanya perbedaan profil pada fase eliminasi apabila kurva kontrol dibandingkan dengan kurva perlakuan terutama untuk perlakuan dengan pemberian perasan jahe 4 dan 8 ml/kg BB. Perbedaan menunjukkan bahwa eliminasi propranolol lebih dipercepat setelah pemberian perasan jahe tersebut. Ini terlihat dari penurunan kurva yang lebih tajam pada fase eliminasinya. Untuk mengetahui penyebab percepatan eliminasi propranolol akibat adanya perasan jahe ini perlu kiranya dibandingkan terlebih dahulu harga parameter farmakokinetika propranolol kontrol dan dengan setelah adanya praperlakuan perasan rimpang jahe tersebut (Tabel II).

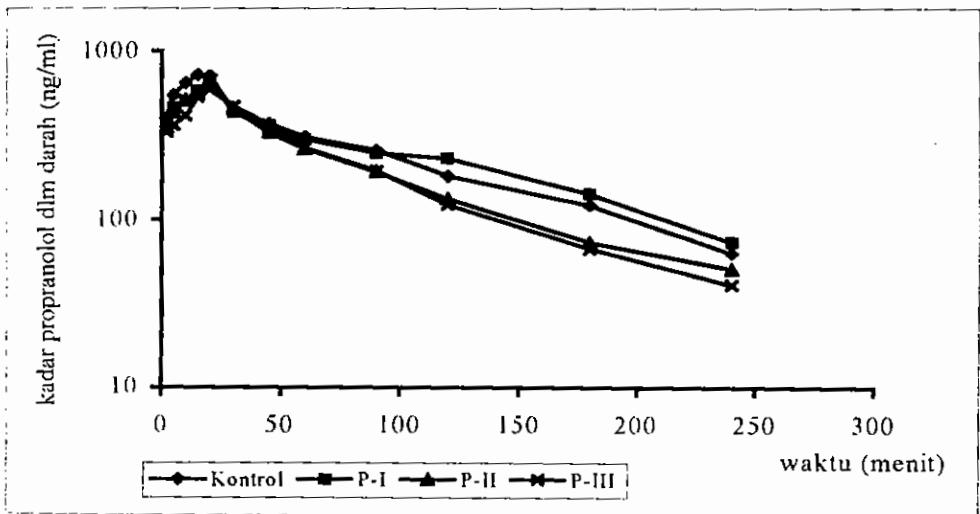
Dari tabel II terlihat bahwa nilai konstanta kecepatan absorpsi (K_a) dan volume distribusi pada keadaan tunak (Vd_{ss}/F) propranolol setelah praperlakuan perasan rimpang jahe relatif tetap jika dibandingkan kontrol ($P > 0,05$). Namun demikian, terlihat adanya penurunan ketersediaan hayati propranolol akibat perasan rimpang jahe (4 dan 8 ml/kg BB). Penurunan ini ditunjukkan oleh turunnya harga AUC_{0-inf} dan C_{maks} propranolol sebesar 21 - 25% dan 13 - 25%. Keadaan ini terjadi karena klirens total (CL_r/F) obat tersebut naik secara nyata karena perasan rimpang jahe, yaitu sebesar 25 - 33%, yang mengakibatkan eliminasi propranolol dipercepat (ditunjukkan oleh waktu paro eliminasinya yang diperpendek sebesar 8 - 17%).

Tabel I. Kadar Purata Propranolol (ng/ml) dalam Darah setelah pemberian propranolol (7,5 mg/kg BB) pada tikus (N = 6 ekor) untuk perlakuan Kontrol dan Setelah Praperlakuan Perasan Jahe dengan dosis 2, 4 dan 8 ml/kg BB.

No.	Waktu (menit)	Kadar Propranolol (Purata \pm SEM) (ng/ml)			
		Kontrol	P-I	P-II	P-III
1	2	401,33 \pm 45,82	381,51 \pm 34,07	352,65 \pm 17,28	330,98 \pm 9,78
2	5	545,51 \pm 17,31	458,23 \pm 42,88	429,89 \pm 17,16	362,65 \pm 24,71
3	10	645,06 \pm 29,76	504,14 \pm 48,94	509,77 \pm 24,60	412,96 \pm 23,91
4	15	715,19 \pm 49,79	577,87 \pm 62,38	566,64 \pm 30,00	531,50 \pm 39,08
5	20	705,61 \pm 27,85	672,69 \pm 32,00	629,59 \pm 29,65	591,93 \pm 28,55
6	30	443,09 \pm 9,02	433,92 \pm 21,10	455,16 \pm 19,36	467,02 \pm 17,58
7	45	371,01 \pm 14,92	345,76 \pm 25,55	327,43 \pm 32,59	363,68 \pm 21,28
8	60	308,46 \pm 21,50	300,03 \pm 25,10	260,81 \pm 21,06	265,36 \pm 9,38
9	90	258,60 \pm 29,97	246,32 \pm 27,09	191,52 \pm 13,41	194,06 \pm 26,03
10	120	180,36 \pm 24,33	229,80 \pm 12,40	132,66 \pm 12,92	122,73 \pm 10,76
11	180	121,38 \pm 15,10	142,07 \pm 17,60	72,43 \pm 9,50	66,73 \pm 7,08
12	240	63,04 \pm 12,83	72,98 \pm 7,82	50,07 \pm 7,89	40,41 \pm 0,24

Keterangan :

Kontrol adalah pemberian propranolol dosis 7,5 mg/kg BB peroral; P-I, P-II, dan P-III berturut-turut adalah pemberian propranolol HCl (7,5 mg/kg BB; peroral) satu jam setelah praperlakuan perasan jahe dengan dosis 2, 4 dan 8 ml/kg BB (peroral).



Gambar 1. Kurva semilogaritma kadar purata propranolol dalam darah (ng/ml) terhadap waktu setelah pemberian propranolol HCl 7,5 mg/kg BB secara oral (kontrol) dan setelah pemberian perasan rimpang jahe 2, 4 dan 8 ml/kg BB peroral (P-I, P-II dan P-III) 1 jam sebelum pemberian propranolol pada tikus (N = 6 ekor)

Tabel II. Nilai purata parameter farmakokinetika propranolol setelah pemberian obat tersebut secara oral (7,5 mg/kg BB) kepada tikus (N=6) untuk perlakuan kontrol dan setelah praperlakuan perasan jahe 2, 4 dan 8 ml/kg BB (peroral) satu jam sebelumnya.

Parameter Farmakokinetika	Nilai Parameter (Purata ± SEM)						
	K	P-I	Beda P-I/K (%)	P-II	Beda P-II/K (%)	P-III	Beda P-III/K (%)
Ka (menit ⁻¹)	0,25 ± 0,03	0,23 ± 0,08	-9,88	0,31 ± 0,07	+21,34	0,12 ± 0,04	-51,38
t _{max} (menit)	12,8 ± 0,80	16,53 ± 2,74	+29,14	14,28 ± 1,31	+11,56	19,65 ± 1,04	+53,51*
C _{max} (ng/ml)	589,06 ± 2,38	506,71 ± 37,90	-13,98	507,86 ± 24,30	-13,78	439,43 ± 24,93	-25,4*
AUC _{0-inf} (ng/ml.menit)	64278,28 ± 5123,06	67563,63 ± 3772,98	+5,11	50684,60 ± 3213,33	-21,15*	47738,4 ± 3030,31	-25,73*
Vd _{ss} /F (ml/kg)	11,90 ± 0,42	13,25 ± 0,73	+11,34	13,82 ± 0,59	+16,13	13,65 ± 0,70	+14,70
K (menit ⁻¹)	0,0107 ± 0,0009	0,0092 ± 0,0008	-14,65	0,0115 ± 0,0008	+7,78	0,012 ± 0,0003	+15,56
t _{1/2} (menit)	67,03 ± 5,20	81,07 ± 6,73	+20,94	61,19 ± 4,45	-8,71	55,27 ± 1,46	-17,54
Cl _r /F (ml/menit/kg)	120,27 ± 9,19	113,08 ± 7,48	-5,98	151,40 ± 0,96	+25,8*	160,49 ± 10,73	+33,4*
MRT (menit)	106,54 ± 7,78	119,81 ± 11,86	+12,46	88,59 ± 4,99	-16,85	85,26 ± 2,69	-19,97

Keterangan :

- K = Propranolol HCl dosis 7,5 mg/kg BB peroral; P-I, P-II dan P-III adalah pemberian propranolol (7,5 mg/kg BB; peroral) satu jam setelah praperlakuan perasan rimpang jahe dosis 2, 4, dan 8 ml/kg BB (po).
- * Perbedaan bermakna (P<0,05) terhadap perlakuan K (Kontrol)
- (-) = penurunan dan (+) = kenaikan terhadap kontrol

Propranolol dikategorikan sebagai obat yang mengalami *first pass effect* (FPE) secara intensif (Corbo dkk, 1990). Obat ini dilaporkan absorpsinya sempurna setelah pemberian oral dan tidak mengalami FPE di dalam sistem pencernaan tikus, anjing atau manusia, tetapi hampir seluruhnya di dalam sistem hepatic (Iwamoto & Watanabe, 1985). Karena hampir seluruhnya termetabolisme di dalam hepar (metabolit utamanya adalah 4-OH propranolol), senyawa penghambat reseptor β ini digolongkan sebagai obat yang memiliki rasio ekstraksi tinggi (E_H = 0,9), dan karena klirens renalnya sangat kecil (kurang dari 0,3% klirens total), maka sistem eliminasinya sangat tergantung dari klirens hepaticnya (Cl_H) (Iwamoto dkk, 1985). Selanjutnya karena harga E_H propranolol tinggi maka kecepatan klirens hepaticnya sangat tergantung dari perubahan kecepatan aliran darah hepatic (Q_H), dan tidak terpengaruh oleh perubahan aktivitas enzim metabolisime di dalam hepar (Shargel & Yu, 1993). Hubungan antara klirens hepatic dan kecepatan aliran darah hepatic ini dapat digambarkan dari persamaan berikut (Shargel & Yu, 1993)

$$Cl_{H} = Q_{H} \times E_{H}$$

Kenaikan klirens total (Cl_t/F) propranolol (26-33%) setelah pemberian perasan rimpang jahe (dosis 4 dan 8 ml/kg;peroral) secara bermakna ini dapat diduga karena terjadinya kenaikan klirens hepatiknya (Cl_H) dan kenaikan Cl_H ini dimungkinkan bila perasan rimpang jahe tersebut mampu menaikkan kecepatan aliran darah hepatic propranolol.

Pengaruh perasan rimpang jahe terhadap induksi aktivitas enzim metabolisme di hepar dapat diragukan karena kenaikan akitivitas enzim ini kemungkinan tidak mempengaruhi secara nyata terhadap klirens hepatic propranolol.

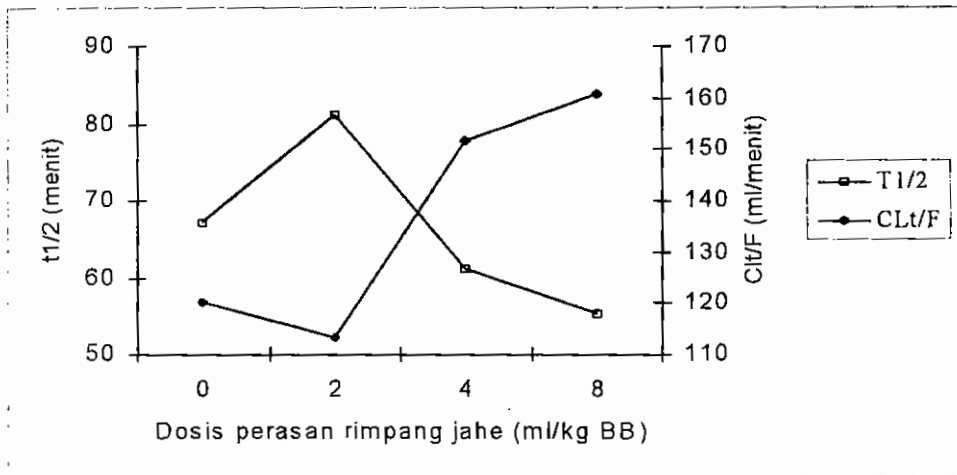
Pada gambar 2 nampak hubungan antara kenaikan dosis perasan rimpang jahe dengan klirens total (Cl_t/F) dan waktu paro eliminasi ($t_{1/2}$) propranolol, yang terlihat bahwa kenaikan dosis praperlakuan rimpang jahe ternyata mampu menaikkan Cl_t/F dan memperpendek $t_{1/2}$ propranolol. Namun, hubungan tersebut bila dibuatkan persamaan garis regresi linier antara Cl_t/F (Y) dengan dosis perasan rimpang jahe (X) :

$$Y = 5,924 X + 115,576 \quad (r = 0,87 ; P > 0,05)$$

dan antara $t_{1/2}$ (Y) dengan dosis perasan rimpang jahe (X) :

$$Y = -2,197 X + 73,83 \quad (r = -0,68 ; P > 0,05)$$

nampak bahwa tidak terlihat adanya hubungan yang linier antau Cl_t/F atau $t_{1/2}$ terhadap kenaikan dosis perasan rimpang jahe.



Gambar 2. Hubungan antara dosis praperlakuan rimpang jahe dengan Cl_t/F dan $t_{1/2}$ propranolol

KESIMPULAN

Berdasarkan atas hasil yang telah didapatkan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Perasan rimpang jahe (4 dan 8 ml/kg BB; peroral) ternyata mampu menurunkan ketersediaan hayati propranolol HCl (7,5 mg/kg BB) pada tikus, yaitu dengan mempercepat eliminasi propranolol.
2. Hubungan antara kenaikan dosis pemberian perasan rimpang jahe dengan Cl_t/F dan $t_{1/2}$ propranolol tidak memperlihatkan hubungan yang linier.

DAFTAR PUSTAKA

Corbo. M., Liu, J.C., Chien Y.W., 1990, Bioavailability of propranolol following oral and transdermal administration in rabbits. *J. Pharm. Sci.* 79 (7), 581-587.

Hussain, A., Hirai, S., Bawarshi, R., 1980, Nasal absorption of Propranolol from different dosage form by rats and dogs, *J. Pharm. Sci.*, 69 : 1411 – 1413

Iwamoto, K., Watanabe, J., 1985, Dose-dependent presystemic elimination of propranolol due to hepatic first-pass metabolism in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 466-470.

Iwamoto, K., Watanabe J., Araki K., Satoh M., Deguchi N., 1985, Reduced hepatic clearance of propranolol induced by chronic carbon tetrachloride treatment in rats, *J. Pharmacol. Expt. Ther.* 234: 470-475.

Nurhayati H., 1997. *Pengaruh praperlakuan piperin, air perasan kencur dan kunyit terhadap farmakokinetika propranolol pada kelinci*, Skripsi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta.

Shargel, L., Yu, A.B.C., 1993, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 3rd ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, USA.

Sugihartini, N., 1998, *Farmakokinetika salisilat pada kelinci setelah pemberian perasan rimpang jahe*, Skripsi, Fak. Farmasi UGM, Yogyakarta.

Susilowati, S., 1998, *Farmakokinetika propranolol pada kelinci setelah praperlakuan perasan rimpang jahe*, Skripsi, Fak. Farmasi UGM, Yogyakarta.

Stahl, E., 1985, *Analisis obat secara kromatografi dan mikroskopik*, 194-195, Penerbit ITB, Bandung.

Wahjoedi, B., 1994, *Beberapa Data Farmakologi dari Jahe (Zingiber officinale, Rosc.)*, 1.4, Warta Perhiba.