

PENGARUH PEMBERIAN MINYAK JELANTAH TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIK PARASETAMOL PADA TIKUS WISTAR

Faizurrahman Andi Kusuma¹, Endang Sri Sunarsih², Eva Annisaa³¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro² Staf Pengajar Ilmu Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro³ Staf Pengajar Ilmu Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 024-76928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Penggunaan minyak goreng yang telah dipanaskan berulang kali banyak dilakukan di masyarakat untuk menekan pengeluaran biaya dalam memasak. Minyak goreng yang dipanaskan dan digunakan berulang akan membentuk suatu radikal bebas yang dapat menjenuhkan antioksidan endogen, yaitu glutathion. Parasetamol mempunyai efek analgesik dan antipiretik yang banyak digunakan masyarakat. Dalam metabolisme parasetamol, glutathion mempunyai peran yang penting.

Tujuan : Mengetahui pengaruh minyak jelantah terhadap profil farmakokinetik parasetamol dalam darah tikus wistar

Metode : *True experimental* dengan *post test only control group design*. Setelah diadaptasi dengan diet standar selama 7 hari, 14 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok K sebagai kelompok kontrol, dan kelompok P sebagai kelompok perlakuan. Kelompok K diberi diet standar dan kelompok P diberi diet minyak jelantah *ad libitum* selama 56 hari. Pada hari ke-57 semua tikus diberi parasetamol oral 12,5 mg/200gramBB. Pengambilan cuplikan darah dilakukan dari vena retroorbita pada menit ke-3, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Kadar parasetamol dalam plasma diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 242 nm.

Hasil : Uji statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan perbedaan bermakna pada parameter Cl , K_{el} , $t_{1/2e}$, C_{maks} , AUC ($p < 0,05$) dan menunjukkan perbedaan tidak bermakna pada parameter K_a , V_d , t_{maks} ($p > 0,05$).

Simpulan : Minyak jelantah dapat mempengaruhi profil farmakokinetik parasetamol dengan meningkatkan parameter $t_{1/2e}$, C_{maks} , AUC dan menurunkan parameter Cl , dan K_{el} .

Kata Kunci : Minyak jelantah, parasetamol, parameter farmakokinetik

ABSTRACT

EFFECT OF REPEATEDLY HEATED OIL TO PHARMACOKINETICS OF PARACETAMOL IN WISTAR RATS

Background : The use of cooking oil that has been heated repeatedly are excessively done in the society to suppress expenses in cooking. Cooking oil that heated and used repeatedly could form a free radical that could saturate an endogenous antioxidant, namely glutathione. Paracetamol has analgesic and antipyretic effects which are widely used by the people. In the metabolism of paracetamol, glutathione have an important role.

Objectives : To determine the effect of repeatedly heated oil on paracetamol pharmacokinetic in the Wistar rats' blood.

Methods : A true-experimental with post-test only control group design study using wistar as animal model. After adaptation, samples were randomly divided into two groups ($n=7$ pergroup). K (negative control), P was given repeatedly heated oli diet *ad libitum* for 56 days.

On day 67th, all samples were given oral paracetamol 12,5 mg/200gBW. Blood sampling were done from retroorbita vein at 3, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300, and 360 minutes. Levels of paracetamol in plasma were measured by UV spectrophotometer at 242 nm.

Results : Statistic test by independent t test showed significant differences in the parameters of Cl , K_{el} , $t_{1/2e}$, C_{max} , and AUC ($p < 0.05$) and showed no significant differences in the parameters of K_a , V_d , and t_{max} ($p > 0.05$).

Conclusion : Repeatedly heated oil could affect the paracetamol pharmacokinetic by increasing the $t_{1/2e}$, C_{max} , AUC and decreasing the Cl , and K_{el}

Keywords : Repeatedly heated oil, paracetamol, pharmacokinetic parameters

PENDAHULUAN

Minyak goreng adalah salah satu kebutuhan masyarakat yang menjadi perhatian Pemerintah karena merupakan bagian penting bagi konsumsi lebih dari 247 juta jiwa penduduk Indonesia. Berdasarkan data Susenas 2012, konsumsi minyak goreng perkapita pada tahun 2011 sebesar 8,24 liter/kapita/tahun dan meningkat menjadi sebesar 9,33 liter/kapita/tahun pada tahun 2012¹. Makanan yang disajikan dengan digoreng saat ini telah menjadi sangat populer didalam diet sehari-hari, terutama pada era yang modern dengan gaya hidup yang serba cepat sekarang ini².

Dalam kehidupan sehari-hari, penggunaan berulang minyak goreng yang telah dipanaskan berulangkali banyak dilakukan di masyarakat untuk menekan pengeluaran biaya dalam memasak. Namun, praktik tersebut tidak memperhitungkan bahaya dari minyak goreng yang dipanaskan dan digunakan secara berulang. Minyak goreng yang dipanaskan dan digunakan secara berulang ini dikenal dengan nama minyak jelantah. Minyak goreng yang dipanaskan dan digunakan berulang akan membentuk suatu radikal bebas yang berbahaya bagi kesehatan. Memanaskan minyak goreng pada suhu tinggi, yaitu sekitar 160-180⁰C, juga membiarkannya terpapar udara dan kelembaban pada saat yang bersamaan akan menyebabkan minyak mengalami serangkaian proses fisika dan kimia yang disebut thermal oksidasi yang menghasilkan asam lemak jenuh dan senyawa radikal dalam minyak goreng tersebut^{2,3}. Semakin sering minyak dipanaskan akan menyebabkan kenaikan kadar asam lemak trans (*trans fatty acid*/TFA), asam lemak jenuh serta timbulnya senyawa radikal yaitu Senyawa Oksigen Reaktif (SOR) yang berbahaya bagi tubuh^{4,5}.

Parasetamol merupakan metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik⁶. Parasetamol di Indonesia lebih dikenal dibandingkan dengan nama asetaminofen, dan tersedia sebagai obat bebas⁷. Sifat farmakologis yang ditoleransi dengan baik, dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai analgesik yang umum di rumah tangga⁶.

Tempat utama metabolisme parasetamol adalah di dalam hati. Di dalam hati, 60% dikonjugasikan dengan asam glukuronat, 35% asam sulfat, dan 3% sistein; yang akhirnya menghasilkan konjugat yang larut dalam air serta diekskresi bersama urin. Pada proses metabolisme parasetamol di hati, *glutathione* (GSH) mempunyai peran yang cukup penting⁶. *Senyawa toksik hasil metabolisme parasetamol, N-acetyl-para-benzoquinone imine (NAPQI)* akan mengalami konjugasi dengan GSH. Konjugasi NAPQI pada GSH terjadi secara spontan dan dengan dikatalisis oleh enzim *glutathione-S-transferase* (GST). Reaksi nonenzimatik menghasilkan konjugat GSH, yaitu parasetamol-GSH, parasetamol bebas, dan *glutathione disulfida* (GSSG). Sedangkan reaksi enzimatik oleh GST menghasilkan parasetamol-GSH dan parasetamol bebas⁸.

Penelitian Ulilalbab (2010), menyebutkan bahwa pemberian minyak jelantah pada tikus menyebabkan kenaikan kadar *malondialdehid* (MDA). Hal ini menunjukkan bahwa antioksidan yang ada di dalam hewan coba tidak mencukupi untuk menangkal radikal bebas yang disebabkan pemberian minyak jelantah⁹.

Pada suatu keadaan dimana kadar GSH yang sangat kurang, akan menyebabkan senyawa toksik hasil metabolisme parasetamol, yaitu N-acetyl-para-benzoquinone imine (NAPQI) tidak dapat didetoksifikasi secara sempurna⁶. Hal tersebut dapat mempengaruhi metabolisme dari parasetamol.

Mengingat di Indonesia banyak tersaji makanan yang proses pembuatannya melalui proses digoreng dengan minyak jelantah seperti gorengan, penyet, serta makanan cepat saji yang lain, sementara terdapat kekhawatiran tentang adanya pengaruh terhadap profil farmakokinetik parasetamol, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap profil farmakokinetik parasetamol pada darah tikus wistar.

METODE

Penelitian ini berjenis *true experimental* dengan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus galur wistar jantan yang terandomisasi yang dikandangkan secara individual dengan siklus pencahayaan 12 jam, suhu ruangan, mendapat makan dan minum *ad libitum*. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus wistar jantan, berat badan tikus normal (150-220 gram), usia 12 minggu sebelum adaptasi, kondisi sehat, aktif, dan tidak ada kelainan anatomis. Dan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah tikus mengalami penurunan berat badan (<100 gram), tikus tidak bergerak secara aktif, tikus mengalami perubahan perilaku (tidak mau makan, lemas), tikus mati selama masa penelitian.

Sampel penelitian diperoleh secara simple random sampling, dengan besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO yaitu minimal 5 ekor tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 7 ekor tikus wistar jantan untuk setiap kelompok. Pada penelitian ini terdapat satu kelompok kontrol (K) dan satu kelompok perlakuan, sehingga berdasarkan kriteria tersebut total sampel pada penelitian ini adalah 14 ekor tikus wistar jantan.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian diet minyak jelantah. Variabel terikat penelitian ini adalah profil farmakokinetik parasetamol pada darah.

Pembuatan diet minyak jelantah dengan cara memanaskan 2500 mL minyak goreng curah jenis kelapa sawit ke dalam ketel untuk menggoreng 1 kg kentang yang telah dikupas dengan suhu 180°C selama 10 menit. Kemudian didiamkan pada suhu ruangan selama lima jam dan diulang sampai pemanasan ke-5. Minyak yang digunakan untuk pengulangan adalah minyak yang sama. Setelah pemanasan ke-5, minyak didinginkan kemudian dicampur dengan pallet BR2 dengan perbandingan berat pallet dengan minyak adalah 100:15. Kemudian hasil campuran tersebut dikeringkan¹⁰. Pellet hasil campuran yang telah kering kemudian diberikan *ad libitum* pada kelompok perlakuan P dengan takaran 20 gram/tikus/hari pada pagi hari. Setiap pagi hari yang berikutnya dilakukan pengukuran sisa pallet untuk mengetahui banyaknya pallet yang dikonsumsi tikus.

Penelitian dilakukan pada bulan Maret sampai Mei 2016 di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk pemeliharaan dan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada untuk pengambilan darah dan pengukuran sampel secara spektrofotometri.

Setelah diadaptasi, tikus wistar dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok:

K : tikus wistar mendapat diet standar *ad libitum*

P : tikus wistar mendapat diet minyak jelantah selama 56 hari

Setelah 56 hari, hewan uji dipuaskan selama 18 jam, kemudian diberikan parasetamol tunggal secara oral sebanyak 12,5 mg/200gBB. Kemudian tikus ditempatkan ke dalam wadah khusus untuk diambil sampel darahnya. Pengambilan sampel darah dilakukan dari vena retroorbita tikus pada menit ke-3, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360 masing-masing sebanyak 0,5 mL yang ditampung di dalam tabung berisi EDTA.

Darah sebanyak 0,5 mL yang ditampung di dalam tabung berisi EDTA yang telah didapatkan pada tiap waktu pengambilan, ditambahkan 1 mL TCA 5%, disentrifugasi selama 5 menit kecepatan 2500 rpm, diambil beningan atau plasmanya. Plasma ditambahkan dengan 2 mL etil asetat kemudian divortex, bagian beningannya diambil, diuapkan etil asetatnya sampai diperoleh residu parasetamol. Residu dilarutkan kembali dengan 2 mL metanol, diukur absorbansi larutan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimal parasetamol. Dari data absorbansi, dihitung kadar parasetamol pada tiap cuplikan waktu menggunakan persamaan regresi linear kurva baku parasetamol $y = bx + a$.

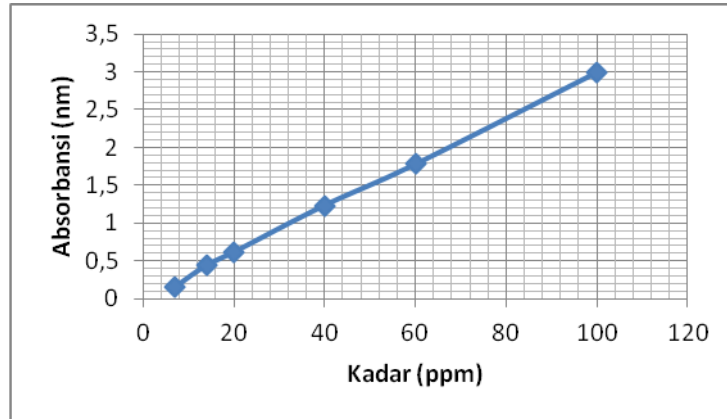
Kurva baku parasetamol dibuat dengan cara, parasetamol sebanyak 10 mg dilarutkan dengan metanol 15 mL dalam gelas beaker, larutan dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL kemudian ditambahkan akuades hingga 100 mL dan diperoleh larutan induk baku parasetamol dengan kadar 10 mg/100 mL atau setara dengan 100 ppm. Dari larutan induk tersebut dibuat variasi konsentrasi sebesar 7, 14, 20, 40, 60 dan 100 ppm.

Analisis data diolah dengan uji perbedaan menggunakan uji t tidak berpasangan pada program *IBM SPSS Statistic 23*.

HASIL

Rata-rata sisa pakan perlakuan tiap harinya sebesar 2,66 gram atau dapat dikatakan bahwa rata-rata tikus kelompok perlakuan mengkonsumsi 17,34 gram. Persediaan pakan perlakuan dalam 20 gram mengandung 15% minyak jelantah, maka rata-rata tikus kelompok perlakuan mengkonsumsi minyak jelantah sebesar 13,005% per harinya. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh pada penelitian yaitu pada panjang gelombang 242 nm.

Nilai absorbansi parasetamol pada panjang gelombang maksimum tiap seri konsentrasi adalah seperti grafik kurva baku parasetamol seperti terlihat pada gambar 1.

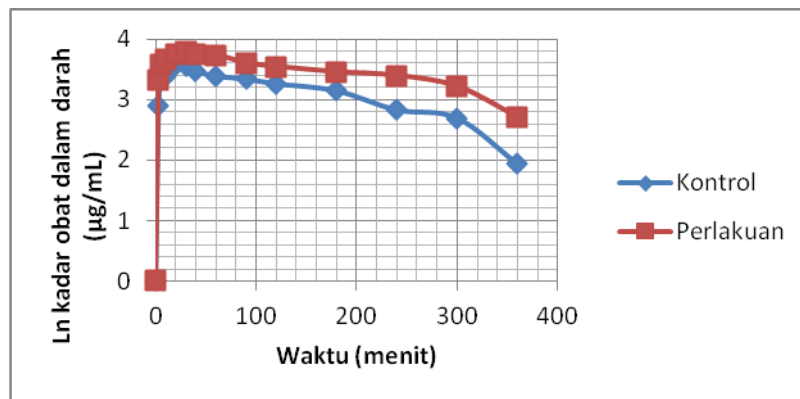


Gambar 1. Kurva baku parasetamol

Persamaan regresi linier dari kurva baku parasetamol penelitian ini adalah $y = 0,0303x + (-0,0122)$.

Dengan menggunakan panjang gelombang maksimum yang telah didapatkan sebelumnya, maka dapat diperoleh absorbansi parasetamol dalam darah pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Dengan persamaan kurva baku $y = 0,0303x + (-0,0122)$ dengan y adalah absorbansi parasetamol dalam darah yang diperoleh, maka didapatkan kadar parasetamol dalam darah pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kemudian dibuat ln kadar terhadap waktu



Gambar 2. Kurva rerata ln Kadar Parasetamol terhadap Waktu

Dari nilai ln kadar yang diperoleh kemudian ditentukan parameter farmakokinetik yang ada, yaitu K_{el} , $t_{1/2e}$, K_a , $t_{1/2a}$, t_{maks} , C_{maks} , AUC_{0-inf} , V_d , dan Cl .

Tabel 1. Parameter Farmakokinetik

Parameter farmakokinetik	Tikus Wistar		p
	Kelompok Kontrol n = 5 Rerata ± SB	Kelompok Perlakuan n = 5 Rerata ± SB	
K_{el} (/menit).10 ⁻³	4,080 ± 0,274	2,697 ± 0,155	0,000
$t_{1/2e}$ (menit)	170,479 ± 11,453	257,629 ± 14,894	0,000
K_a (/menit).10 ⁻¹	1,431 ± 0,429	1,303 ± 0,381	0,630
$t_{1/2a}$ (menit)	5,226 ± 1,668	5,717 ± 1,740	0,661
t_{maks} (menit)	26,815 ± 6,166	31,760 ± 6,911	0,267
C_{maks} (µg/mL)	35,699 ± 1,603	44,430 ± 0,725	0,000
AUC_{0-inf} (µg.menit/mL)	9782,539 ± 455,993	17996,930 ± 809,477	0,000
Vd (mL)	266,654 ± 35,790	267,108 ± 36,161	0,985
Cl (mL/menit)	1,093 ± 0,199	0,719 ± 0,088	0,005

SB=Simpang baku

Rerata kecepatan eliminasi (K_{el}) pada kelompok perlakuan adalah $2,697 \pm 0,155$ per menit.10⁻³, lebih rendah daripada kelompok kontrol, yaitu $4,080 \pm 0,274$ per menit.10⁻³, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan kecepatan eliminasi antara kedua kelompok tersebut bermakna ($p=0,000$).

Untuk rerata waktu paruh eliminasi ($t_{1/2e}$) pada kelompok perlakuan adalah $257,629 \pm 14,894$ menit, lebih tinggi daripada kelompok kontrol, yaitu $170,479 \pm 11,453$ menit, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan waktu paruh eliminasi antara kedua kelompok tersebut bermakna ($p=0,000$).

Rerata kecepatan absorpsi (K_a) pada kelompok perlakuan adalah $1,303 \pm 0,381$ per menit. 10^{-1} , lebih rendah daripada kelompok kontrol, yaitu $1,431 \pm 0,429$ per menit. 10^{-1} , dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan kecepatan absorpsi antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna ($p=0,630$).

Rerata waktu mencapai kadar puncak (t_{maks}) pada kelompok perlakuan adalah $31,760 \pm 6,911$ menit, lebih tinggi daripada kelompok kontrol, yaitu $26,815 \pm 6,166$ menit, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan waktu mencapai kadar puncak antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna ($p=0,267$).

Pada rerata kadar puncak (C_{maks}) yaitu kadar pada saat t_{max} , pada kelompok perlakuan adalah $44,430 \pm 0,725$ $\mu\text{g/mL}$, lebih tinggi daripada kelompok kontrol, yaitu $35,699 \pm 1,603$ $\mu\text{g/mL}$, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan kadar puncak antara kedua kelompok tersebut bermakna ($p=0,000$).

Untuk nilai rerata *Area Under the Curve* (AUC_{0-inf}) pada kelompok perlakuan adalah $17996,930 \pm 809,477$ $\mu\text{g}\cdot\text{menit/mL}$, lebih tinggi daripada kelompok kontrol, yaitu $9782,539 \pm 455,993$ $\mu\text{g}\cdot\text{menit/mL}$, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan *Area Under the Curve* antara kedua kelompok tersebut bermakna ($p=0,000$).

Sedangkan untuk rerata volume distribusi (V_d) pada kelompok perlakuan adalah $267,108 \pm 36,161$ mL, lebih tinggi daripada kelompok kontrol, yaitu $266,654 \pm 35,790$ mL, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan volume distribusi antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna ($p=0,985$).

Pada parameter farmakokinetik klirens (Cl), rerata nilai klirens pada kelompok perlakuan adalah $0,719 \pm 0,088$ mL/menit lebih rendah daripada rerata kelompok kontrol, yaitu $1,093 \pm 0,199$ mL/menit, dan hasil uji statistik menunjukkan perbedaan klirens antara kedua kelompok tersebut bermakna ($p=0,005$).

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian memperlihatkan penurunan klirens kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Parameter klirens merupakan parameter primer yang dapat menjelaskan kinetika eliminasi dari parasetamol. Parameter klirens sangat mempengaruhi kinetika eliminasi suatu obat, dimana semakin tinggi klirens, maka semakin cepat obat tersebut tereliminasi dari tubuh¹¹. Ekskresi parasetamol salah satunya dipengaruhi

oleh antioksidan endogen, yaitu *glutathione* (GSH). GSH akan membentuk konjugat parasetamol-GSH yang kemudian diekskresikan melalui urin⁸. Pada pemberian minyak jelantah yang kaya akan radikal bebas, GSH yang tergolong suatu antioksidan tidak cukup untuk menangkal radikal bebas yang disebabkan oleh minyak jelantah⁹. Sehingga jumlah GSH menjadi turun dan menyebabkan ekskresi parasetamol melalui jalur konjugat parasetamol-GSH menjadi menurun. Hal inilah yang menyebabkan klirens kelompok perlakuan menjadi lebih kecil dibandingkan dengan klirens kelompok kontrol. Pada penelitian oleh John Slattery dkk. tentang farmakokinetik parasetamol pada penurunan GSH pada manusia, didapatkan klirens parasetamol pada kelompok dengan GSH yang rendah menunjukkan klirens dari konjugat sulfat, dan konjugat glutathione yang lebih kecil¹².

Penurunan parameter K_{el} sangat dipengaruhi oleh nilai klirens. Semakin rendah nilai klirens, maka semakin rendah nilai K_{el} , sehingga obat akan lebih lama untuk tereliminasi dari tubuh¹¹. Hal ini sesuai pada hasil penelitian yang telah dilakukan. Didapatkan nilai klirens kelompok perlakuan yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, sehingga nilai K_{el} kelompok perlakuan adalah lebih rendah dari kelompok kontrol. Penelitian oleh Kumdi BV dkk. tentang efek Yoyo Bitters pada farmakokinetik parasetamol dosis tunggal oral, mendukung hal tersebut. Pemberian Yoyo Bitters yang dapat menurunkan klirens parasetamol, secara tidak langsung juga menurunkan K_{el} dari parasetamol¹³.

Waktu paruh eliminasi adalah waktu yang diperlukan konsentrasi obat dalam darah menurun hingga separuh dari nilai seharusnya. Nilai waktu paruh eliminasi berbanding terbalik dengan K_{el} , sehingga semakin rendah nilai K_{el} maka semakin tinggi nilai $t_{1/2e}$ ^{14,11}. Pada penelitian ini, didapatkan nilai $t_{1/2e}$ yang lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini dikarenakan nilai K_{el} kelompok perlakuan yang lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan, klirens dari parasetamol menjadi lebih kecil, yang berarti eliminasi parasetamol juga semakin lama. Sehingga waktu yang dibutuhkan agar obat dalam darah menurun menjadi setengahnya juga semakin lama.

Pada penelitian John Forrest dkk. tentang farmakokinetik klinik dari parasetamol dikatakan pasien dengan penyakit dekomensasi hepar mempunyai GSH yang rendah. Dan pada pengukuran waktu paruh eliminasinya didapatkan pemanjangan waktu paruh¹⁵.

Konsentrasi plasma puncak menunjukkan konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian secara oral¹⁴. Konsentrasi plasma puncak (C_{maks}) berbanding lurus dengan dosis yang diberikan (D_{ev}) serta nilai bioavailabilitas (F) dari obat tersebut, namun berbanding terbalik dengan nilai K_{el} ¹¹. Semakin tinggi D_{ev} dan semakin rendah K_{el} mengakibatkan C_{maks} semakin tinggi. Pada hasil penelitian menunjukkan C_{maks} kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Pada pengukuran berat badan tikus, tikus kelompok perlakuan menunjukkan rerata berat badan yang lebih besar daripada tikus kelompok kontrol, sehingga D_{ev} tikus kelompok perlakuan juga lebih besar, namun nilai K_{el} tikus kelompok perlakuan lebih kecil dibandingkan dengan tikus kelompok kontrol. Sehingga nilai C_{maks} kelompok perlakuan menjadi lebih besar.

AUC merupakan parameter yang mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai siklus sistemik. Nilai AUC berbanding lurus dengan D_{ev} dan F namun berbanding terbalik dengan K_{el} dan Vd ¹¹. Pada hasil percobaan, nilai AUC kelompok perlakuan lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Hal tersebut dikarenakan nilai D_{ev} kelompok perlakuan lebih besar dari kelompok kontrol, namun K_{el} kelompok perlakuan lebih kecil dari kelompok kontrol. Sehingga nilai AUC kelompok perlakuan lebih besar dibanding kelompok kontrol.

Hal ini didukung oleh penelitian Pradana DA dkk. tentang efek kurkumin dan madu terhadap farmakokinetik parasetamol pada tikus Wistar. Pada penelitian tersebut dikatakan kurkumin menurunkan parameter klirens dan menurunkan K_{el} , sehingga meningkatkan parameter turunan AUC_{0-inf} ¹⁶.

Nilai K_a menjelaskan kinetika absorpsi dari parasetamol¹¹. Laju absorpsi tergantung pada pengosongan gaster. Absorpsi parasetamol dapat tertunda oleh adanya makanan, propantheline, petidin, dan diamorfin¹⁵.

Pada penelitian oleh Pinondang Simaremare dkk. tentang pengaruh jus durian terhadap profil farmakokinetik parasetamol pada darah tikus, absorpsi parasetamol terganggu akibat adanya karbohidrat dalam lambung tikus perlakuan. Sedangkan pada penelitian ini, semua tikus dipuasakan 18 jam sebelum diberi parasetamol, sehingga tidak ada makanan di dalam lambung yang mengganggu proses penyerapan. Akibatnya nilai K_a tidak berbeda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

Volume distribusi (Vd) dapat dianggap sebagai volume dimana obat terlarut. Nilai Vd berbanding lurus dengan F dan D_{ev} , namun berbanding terbalik dengan K_{el} dan AUC ¹¹. Pada

penelitian Pinondang dkk, AUC kelompok perlakuan lebih besar dari kelompok kontrol, dan D_{ev} yang diberikan sama. Sehingga terjadi penurunan nilai V_d saat dilakukan pengukuran¹⁷. Sedangkan pada penelitian ini, kelompok perlakuan memiliki nilai D_{ev} yang besar, dan AUC yang juga besar. Pada kelompok kontrol memiliki nilai D_{ev} yang kecil dan nilai AUC yang juga kecil. Hal ini yang menyebabkan nilai V_d antara kelompok kontrol dan perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Parameter sekunder t_{maks} sangat dipengaruhi oleh K_a suatu obat dan tidak dipengaruhi dosis obat. Semakin kecil nilai K_a maka semakin besar nilai t_{maks} , demikian sebaliknya¹¹. Pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol nilai K_a tidak terdapat perbedaan yang bermakna. K_a antara kedua kelompok memiliki nilai yang hampir sama besar, sehingga nilai t_{maks} antara kedua kelompok juga memiliki nilai yang hampir sama dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara keduanya.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Minyak jelantah dapat mempengaruhi profil farmakokinetik parasetamol dengan meningkatkan parameter $t_{1/2e}$, C_{maks} , AUC dan menurunkan parameter Cl , dan K_{el} .

Saran

Saran yang dapat peneliti berikan adalah pengambilan darah vena sebaiknya melalui vena ekor untuk meminimalkan terjadinya stress pada tikus, digunakan kadar minyak jelantah yang lebih kecil agar dapat diketahui kadar minimal minyak jelantah yang dapat mempengaruhi profil farmakokinetik suatu obat, dilakukan penambahan kelompok perlakuan dengan kadar minyak jelantah yang berbeda, dilakukan variasi jumlah penggorengan berulang dari minyak goreng, digunakan metode HPLC agar didapatkan hasil pengukuran yang lebih teliti, dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian minyak jelantah terhadap profil farmakokinetik obat lain, dilakukan penambahan panjang durasi pemberian perlakuan, dan dilakukan penimbangan berat badan awal tikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemendag. Kemendag Mendorong Masyarakat Untuk Beralih Dari Minyak Goreng Curah Ke Minyak Goreng Kemasan. www.kemendag.go.id. Published 2013.

2. Ng C, Kamisah Y, Faizah O, et al. Involvement of Inflammation and Adverse Vascular Remodelling in the Blood Pressure Raising Effect of Repeatedly Heated Palm Oil in Rats. 2012.
3. Martin J, Joffre F, Vernevaux M. Biochemical and Molecular Action of Nutrients Cyclic Fatty Acid Monomers from Heated Oil Modify the Activities of Lipid Synthesizing and Oxidizing Enzymes in Rat Liver 1, 2. 2000:1524-1530.
4. Adam S, Das S, Jaarin K. A Detailed Microscopic Study of The Changes in The Aorta of Experimental Model of Postmenopausal Rats Fed with Repeatedly Heated Palm Oil. *Int J Exp Pathol*. 2009;90(3):321-327.
5. Leong X, Aishah A, Nor AU, Das S, Jaarin K. Heated Palm Oil Causes Rise in Blood Pressure and Cardiac Changes in Heart Muscle in Experimental Rats. *Acheives Med Res*. 2008;39(6):567-572.
6. Goodman LS, Gilman A. *Dasar Farmakologi Terapi*. X. (Hardman JG, Limbird LE, Aisyah C, eds.). Jakarta: ECG; 2012.
7. Wilmana PF, Gunawan SG. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid Dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam: Farmakologi Dan Terapi*. V. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
8. Liudmila LM, Sangkuhl K, Caroline FT, Garret AF, Russ BA, Teri EK. PharmGKB Summary: Pathways of Acetaminophen Metabolism at The Therapeutic Versus Toxic Doses. *Pharmacogenet Genomics*. 2015.
9. Ulilalbab A. Aktivitas Antioksidan Tablet Effervescent Rosella Ungu Sebagai Suplement Penghambat Laju Peroksidasi Melalui Pengujian In Vivo. *PKM-P*. 2010.
10. Leong X-F, Mustafa MR, Das S, Jaarin K. Association of Elevated Blood Pressure and Impaired Vasorelaxation in Experimental Sprague-Dawley Rats Fed with Heated Vegetable Oil. *Lipids Health Dis*. 2010;9(66):1-10.
11. Hakim L. *Farmakokinetik*. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2010.
12. Slattery JT, Wilson JM, BS TFK, Nelson SD. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: Evidence of glutathione depletion in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1987;41(4):413-418.
13. Kumdi BV, Kolawole JA, Apeh E. The Effect of Yoyo Bitters on The Pharmacokinetics of Single Oral Dose Paracetamol Tablet in Human Volunteers. *Int J Biol Chem Sci*. 2011;5:717-723.
14. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. XII. New York: McGraw-Hill; 2011.
15. Forrest JAH, Clements JA, Prescott LF. Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Springer Int Publ*. 1982;7(2):93-107.
16. Pradana DA, Hayati F, Samudra AG, Setya A. Effect of Curcumin and Honey to Pharmacokinetics of Paracetamol in Male Wistar Rats. *Eksakta*. 2013;12(1):193.
17. Simaremare P, Andrie M, Bambang Wijianto. Effect of Durian Fruit Juice (*Durio zibethinus* Murr.) to Pharmacokinetic Profile of Paracetamol on Wistar Male Rats (*Rattus norvegicus* L.). *Tradit Med J*. 2013;18(3):178-186.