

**PENGARUH PRA-PERLAKUAN AIR PERASAN RIMPANG KENCUR
(*KAEMPFERIA GALANGA L*) DAN DAUN SELEDRI (*APIUM GRAVEOLENS L*)
TERHADAP FARMAKOKINETIKA SEFALEKSIN PADA TIKUS JANTAN**

***EFFECT OF PRE-TREATMENT JUICE RHIZOME KENCUR (*KAEMPFERIA
GALANGA L*) AND CELERY (*APIUM GRAVEOLENS L*) ON THE
PHARMACOKINETICS CEPHALEXIN AT MALE RATS***

Yelfi Anwar¹, Lukman Hakim²

¹ Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

² Dosen Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

pharmacylover@gmail.com

ABSTRAK

Interaksi yang terjadi antara sesama obat modern ataupun antara obat modern dengan obat tradisional serta antara obat dengan makanan, merupakan masalah yang perlu dicermati. Kemungkinan banyak pasien yang memakai suatu produk obat juga mengkonsumsi bahan-bahan alam secara bersamaan dan sementara pengetahuan tentang interaksi yang terjadi masih sedikit. Kemungkinan interaksi yang terjadi tersebut dapat menyebabkan perubahan farmakokinetika dan efek farmakologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati pengaruh pra-perlakuan air perasan rimpang kencur (*Kaempferia Galanga L*) dan daun seledri (*Apium Graveolens L*) terhadap farmakokinetika sefaleksin. Rancangan penelitian adalah paralel menggunakan tikus Wistar jantan (150-200 gram, umur 2-3 bulan) sebagai hewan uji, dengan satu kelompok kontrol (pemberian sefaleksin dengan dosis 25 mg/kg BB secara iv) dan dua kelompok pra-perlakuan masing-masing dengan air perasan rimpang kencur dan air perasan seledri (dosis 20 mg/kg BB secara p.o), pemberian dilakukan 1 jam sebelum penyutikan sefaleksin. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor hewan uji. Data yang dikumpulkan meliputi data parameter farmakokinetika yang diperoleh dari kadar sefaleksin utuh dalam darah dan urin. Cuplikan darah (0,2 ml) diambil dari vena lateralis ekor tikus pada menit-menit tertentu yaitu : 0, 2, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150 dan 180. Data urin diperoleh dengan pengumpulan urin selama 24 jam. Kadar sefaleksin utuh dalam darah dan urin ditetapkan secara spektrofotometri. Dengan menggunakan analisa statistik yaitu uji students t tidak berpasangan dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan perangkat lunak Graph PAD InStat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pra-perlakuan dengan air perasan rimpang kencur tidak menunjukkan perubahan parameter farmakokinetika sefaleksin ($p > 0,05$). Pra-perlakuan dengan air perasan seledri mengakibatkan penurunan CIR dan Fel berturut-turut sebesar 49,67% dan 42,91% ($p < 0,05$).

Kata Kunci: Pra-perlakuan, Air perasan kencur, Air perasan seledri, sefaleksin, parameter farmakokinetika.

ABSTRACT

Interactions that occur among modern medicine or between modern medicine with traditional medicine and the medicine with food, an issue that needs to be observed. The possibility of many patients taking a drug product also consumes natural

materials simultaneously and while the knowledge about the interaction that occurs is still little. The possibility of interactions that occur can cause changes in the pharmacokinetics and pharmacologic effects. This study aimed to investigate the effect of pre-treatment effect of the juice of the rhizome kencur (*Kaempferia galanga L*) and celery (*Apium graveolens L*) on the pharmacokinetics of cephalexin. The study design is parallel use male Wistar rats (150-200 g, aged 2-3 months) as test animals, with a control group (administration of cephalexin with a dose of 25 mg / kg iv) and two pre-treatment groups respectively with kencur rhizome juice and celery juice (dose of 20 mg / kg in po), granting performed 1 hour before penyutikan cephalexin. Each group consisted of 6 test animals. Data collected includes data parameters that shown pharmacokinetics of cephalexin levels intact in the blood and urine. Footage of blood (0.2 ml) were taken from the lateral tail vein of mice at a particular minute: 0, 2, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150 and 180. Data obtained with the urine for 24-hour urine collection, Cephalexin levels intact in the blood and urine determined spektrofotometri. By using statistical analysis which students unpaired t test with a level of 95% using the software Graph PAD InStat. The results showed that pre-treatment with the juice of the rhizome kencur showed no change in the pharmacokinetics of cephalexin parameters ($p > 0.05$). Pre-treatment with celery juice resulted in a decrease in the CLR and Fel, respectively for 49.67% and 42.91% ($p < 0.05$).

Keywords: Pre-treatment, kencur Juice, Juice of celery, cephalexin, pharmacokinetic parameters.

PENDAHULUAN

Pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang. Karena itu, pada banyak bahan masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan pada saat yang sama terhadap kinetika obat (Mutschler, 1991).

Makanan dapat berpengaruh terhadap bioavailabilitas obat. Tidak hanya mempengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang masuk ke dalam sistem hayati tetapi juga berpengaruh terhadap biotransformasi obat. Komposisi makanan yang berbeda-beda memberi pengaruh yang berbeda pula dan makanan juga dapat berinteraksi secara kimia. Oleh karena itu pengaruh makanan terhadap bioavailabilitas obat tidak dapat diprediksi, kecuali dengan studi klinik lan pergsung dari obat yang bersangkutan (Gibaldi, 1983).

Jumlah obat yang sampai ke sirkulasi darah dapat dipengaruhi oleh faktor endogen dan / atau faktor eksogen.. Faktor eksogen yang dimaksud di sini adalah jumlah bahan-bahan kimia yang dimakan baik disengaja atau tidak, dari yang terpapar di lingkungan yang jumlahnya makin lama makin meningkat. Bahan kimia yang masuk ke sirkulasi sistemik tersebut dapat berinteraksi dengan obat sehingga menimbulkan efek menguntungkan atau merugikan.

Nilai farmakokinetika suatu obat dapat mengalami terjadinya dengan bahan lain di dalam tubuh pada pemakaian obat secara bersamaan atau berurutan. Interaksi

farmakokinetika dapat terjadi selama fase farmakokinetika obat secara menyeluruh yaitu pada fase absorpsi, distribusi atau eliminasi (Mutschler, 1991). Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan ketoksikan atau mengurangi efektifitas obat yang berinteraksi, terutama bila menyangkut obat-obat dengan *margin of safety* yang sempit (indeks terapi rendah).

Dari beberapa penelitian sebelumnya (Budiraharjo, 1996; Nurhayati, 1997) diduga bahwa air perasan rimpang kencur dapat meningkatkan kecepatan aliran darah sistemik, termasuk aliran darah di dalam ginjal. Sebaliknya, berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya, antara lain oleh Windriyati (1997), konsumsi air perasan daun seledri diduga menyebabkan penurunan aliran darah sistemik, termasuk aliran darah di dalam ginjal. Perubahan aliran darah ini dapat berpengaruh terhadap klirens renal obat-obat yang ekskresi utamanya melalui ginjal, salah satunya sefaleksin, di mana fraksi sefaleksin yang dieliminasi secara utuh ke dalam urin sebesar 96% (Wattimena, 1991)

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh pra-perlakuan air perasan rimpang kencur dan daun seledri terhadap perubahan parameter farmakokinetika sefaleksin, sehingga kelak dapat ditetapkan dosis dan interval pemberian yang dapat memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

BAHAN DAN METODE

Alat. Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas, pipet mikro, spuit injeksi, spuit oral, sangkar metabolik, vortex mixer, centrifuge (kokusan, Tokyo), waterbath, neraca analitik elektrik (Shimadzu), neraca analitik gram balance, kalkulator Fx 3600, perangkat lunak CPL-2, perangkat lunak Graph PAD InStat (GPIS).

Bahan

Bahan utama : rimpang kencur segar dan seledri segar yang diperoleh dari pasar Kranggan Yogyakarta. Sebagai obatnya adalah sefaleksin yang diperoleh dari PT. Kalbe Farma. Dan hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan dengan berat badan 120-200 g, umur 2-3 bulan.

Bahan-bahan tambahan : bahan yang berkualitas farmasetis dan bahan-bahan yang berkualitas pro analisis. Bahan-bahan yang berkualitas farmasetis adalah heparin (Leo Pharmaceutische B. V, Ballerup). Bahan-bahan yang berkualitas pro analisis adalah asam sitrat, formaldehid 37%, HCl, NaOH dan asam trikloroasetat. Bahan lain yang digunakan adalah aqua destilata, aqua bidestilata, air bebas CO₂.

Prosedur Penelitian

1. Pembuatan larutan pereaksi

- a. Pembuatan larutan asam trikloroasetat 10%
Asam trikloroasetat sebanyak 25 gram dilarutkan dalam aquabides dan diencerkan sampai volumenya tepat 250 ml.
- b. Pembuatan larutan NaOH 2 N
Kristal NaOH sebanyak 20 gram dilarutkan dalam aquabides bebas CO₂ dan diencerkan sampai volumenya tepat 250,0 ml.
- c. Pembuatan larutan HCl 2 N
HCl 37% sebanyak 100 ml diencerkan dengan akuabides sampai volumenya tepat 500,0 ml.
- d. Pembuatan larutan dapar sitrat yang mengandung formaldehid 1% (pH 5).
Kristal asam sitrat sebanyak 21 gram dilarutkan dalam 102,0 ml larutan NaOH 2 N dan diencerkan dalam akubides sampai volumenya tepat 500,0 ml. Sejumlah 495,0 ml larutan dapar sitrat ini ditambah 5,0 ml larutan formaldehid 37% (Barbhaiya and Turner 1976)
- e. Pembuatan sediaan stok sefaleksin 1 mg/ml
Ditimbang sefaleksin sebanyak 25 mg dilarutkan dalam akuabides dan diencerkan sampai volumenya tepat 25,0 ml.
- f. Pembuatan air perasan rimpang kencur
Ditimbang 220 gram rimpang kencur segar yang sudah dicuci bersih dan dikupas, diparut dan diperas tanpa penambahan air, diperoleh air perasan rimpang kencur sebanyak 150 ml.
- g. Pembuatan air perasan seledri
Ditimbang 77 gram seledri segar yang sudah dicuci bersih, ditumbuk dan diperas tanpa penambahan air, diperoleh air perasan seledri sebanyak 47 ml.

2. Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan yang dilakukan adalah optimasi dan validasi metoda penetapan kadar sefaleksin dalam darah dan urin (urin tampung 24 jam) yang meliputi :

- a. Mencari λ eksitasi dan λ emisi maksimum sefaleksin
Panjang gelombang eksitasi yang memberikan intensitas fluorosensi terbesar dicari dengan meniadakan emisi (panjang gelombang emisi nol). Panjang gelombang tersebut kemudian digunakan untuk mencari panjang gelombang emisi yang memberikan intensitas fluorosensi terbesar. Pada penelitian ini digunakan sefaleksin dalam akuabides dengan kadar 47,62 $\mu\text{g/ml}$ dalam 0,2 ml darah atau urin dipantau dari λ 200-600 nm.

- b. Mencari persamaan garis kurva baku sefaleksin dalam darah dan urin
Dibuat larutan stok sefaleksin dalam akuabides dengan kadar 1 mg/ml, digunakan untuk membuat seri kadar dalam 0,2 ml darah atau 0,2 ml urin sehingga kadarnya 4,98; 19,61; 47,62; 69,77 dan 90,91 $\mu\text{g/ml}$. Metoda penetapan kadar sefaleksin dalam darah maupun dalam urin secara spektrofotometri (Barbhaiya and Turner, 1976)
- c. Mencari harga perolehan kembali dan kesalahan acak penetapan kadar sefaleksin dalam darah dan urin
Perolehan kembali dihitung dengan membagi kadar yang terukur dengan kadar sebenarnya dikalikan 100%, sedangkan kesalahan acak dihitung sebagai perbandingan simpangan baku terhadap kadar terukur dikalikan 100%. Perolehan kembali dan kesalahan acak berturut-turut menyatakan ketepatan dan ketelitian metoda analisis penetapan kadar. Untuk mengetahui ketepatan dan ketelitian metoda analisis penetapan kadar di sini digunakan dua kadar yaitu yang mewakili kadar terkecil dan kadar terbesar : 19,61 $\mu\text{g/ml}$ dan 69,77 $\mu\text{g/ml}$ yang dibuat dari larutan stok sefaleksin 1 mg/ml dalam 0,2 ml darah dan 0,2 ml urin.
- d. Menentukan selektivitas metoda penetapan kadar sefaleksin dalam darah dan urin terhadap gangguan senyawa yang terkandung dalam air perasan rimpang kencur
Uji selektivitas dilakukan dengan percobaan in vitro, dengan cara 0,2 ml darah dan 0,2 ml urin; masing-masing ditambah dengan air perasan rimpang kencur sebanyak 100 μl , baru kemudian ditambah dengan larutan stok sefaleksin sehingga diperoleh kadar 47,62 $\mu\text{g/ml}$.
- e. Menentukan selektivitas metoda penetapan kadar sefaleksin dalam darah dan urin terhadap gangguan senyawa yang terkandung dalam air perasan seledri
Uji selektivitas dilakukan dengan percobaan in vitro, dengan cara 0,2 ml darah dan 0,2 ml urin; masing-masing ditambah dengan air perasan seledri sebanyak 100 μl , baru kemudian ditambah dengan larutan stok sefaleksin sehingga diperoleh kadar 47,62 $\mu\text{g/ml}$.
- f. Pemilihan besaran dosis dan jadwal sampling sefaleksin
Percobaan ini mengacu pada penelitian Hakim dan Susidarti (1994), yakni dosis yang digunakan pada data darah adalah 25 mg/kg BB (iv) dengan jadwal sampling pada menit-menit ke 0, 2, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180. Dan pada data urin, dosis yang digunakan juga 25 mg/kg BB (iv) dengan waktu pengumpulan urin dari 0-24 jam.

3. Farmakokinetika sefaleksin pada tikus wistar jantan

Digunakan rancangan paralel menggunakan enam ekor tikus Wistar jantan untuk masing-masing kelompok perlakuan untuk data darah dan urin. Sebelum perlakuan, semua hewan uji dipuasakan selama 24 jam.

- a. Perlakuan terhadap Subyek Uji untuk Data Darah
Ada tiga kelompok perlakuan yakni :

- 1) Kelompok kontrol
Tikus disuntik sefaleksin dosis 25 mg/kg BB secara intravena (iv).
 - 2) Kelompok Pra-perlakuan air perasan rimpang kencur
Tikus diberi air perasan rimpang kencur secara per oral dengan dosis 20 ml/kg BB satu jam sebelum pemberian sefaleksin dengan dosis dan cara seperti pada kontrol.
 - 3) Kelompok Pra-perlakuan air perasan seledri
Tikus diberi air perasan seledri secara per oral dengan dosis 20 ml/kg BB satu jam sebelum pemberian sefaleksin dengan dosis dan cara seperti pada kontrol. Setelah pemberian sefaleksin, darah sebanyak 200 μ l dicuplik dari vena lateralis ekor menggunakan pisau bedah dan darah ditampung ke dalam tabung Ependorf yang berisi heparin. Pencuplikan darah dilakukan sesuai dengan jadwal sampling.
- b. Perlakuan terhadap Subyek Uji untuk Data Urin
Ada tiga kelompok perlakuan yakni :
- 1) Kelompok kontrol
Tikus disuntik sefaleksin dosis 25 mg/kg BB secara intravena (iv).
 - 2) Kelompok Pra-perlakuan air perasan rimpang kencur
Tikus diberi air perasan rimpang kencur secara per oral dengan dosis 20 ml/kg BB satu jam sebelum pemberian sefaleksin dengan dosis dan cara seperti pada kontrol.
 - 3) Kelompok Pra-perlakuan air perasan seledri
Tikus diberi air perasan seledri secara per oral dengan dosis 20 ml/kg BB satu jam sebelum pemberian sefaleksin dengan dosis dan cara seperti pada kontrol.
- c. Penetapan Kadar Sefaleksin dalam Cairan Hayati (Darah dan Urin) secara Spektrofluorometri (Barbhaiya and Turner, 1976)
Kepada 200 μ l cairan hayati ditambahkan 500 μ l TCA 10%. Kemudian cairan divortex 1 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Beningan diambil sebanyak 500 μ l dan ditambah dengan 250 μ l HCl 2 N dan penambahan 2,5 ml dapar sitrat yang mengandung formaldehid 1% (pH 5). Cairan dididihkan 100°C selama 30 menit pada waterbath. Setelah didinginkan selama 10 menit pada suhu 20°C (volume cairan yang hilang diganti dengan akuabides), diukur intensitas fluoresennya pada λ eksitasi maksimum (344 nm) dan λ emisi maksimum (425 nm).

4. Analisa data

AUC_{total} dan tetapan kecepatan eliminasi (k_{el}) dihitung dengan program CPL-2. Harga $T_{1/2}$, Cl_T , Cl_R , V_d dan F_{el} (data urin) ditentukan secara manual, dengan menggunakan rumus :

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

$$F_{el} = \frac{A_u}{D_{iv}} \times 100\%$$

$$Cl_T = \frac{D_{iv}}{[AUC]_{\infty 0}}$$

$$Cl_R = F_{el} \times Cl_T$$

$$V_d = \frac{D_{iv}}{K_{el} \times [AUC]_{\infty 0}}$$

5. Analisa statistika dan aturan pengambilan keputusan

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan antara kontrol dan pra-perlakuan, dilakukan analisa statistik dengan uji students-t tidak berpasangan menggunakan taraf kepercayaan 95%. Kontrol dan pra-perlakuan berbeda secara bermakna (signifikan) jika p value < 0,05 begitu juga sebaliknya. Analisa dengan uji t tidak berpasangan menggunakan perangkat lunak GPIS (Graph PAD InStat)

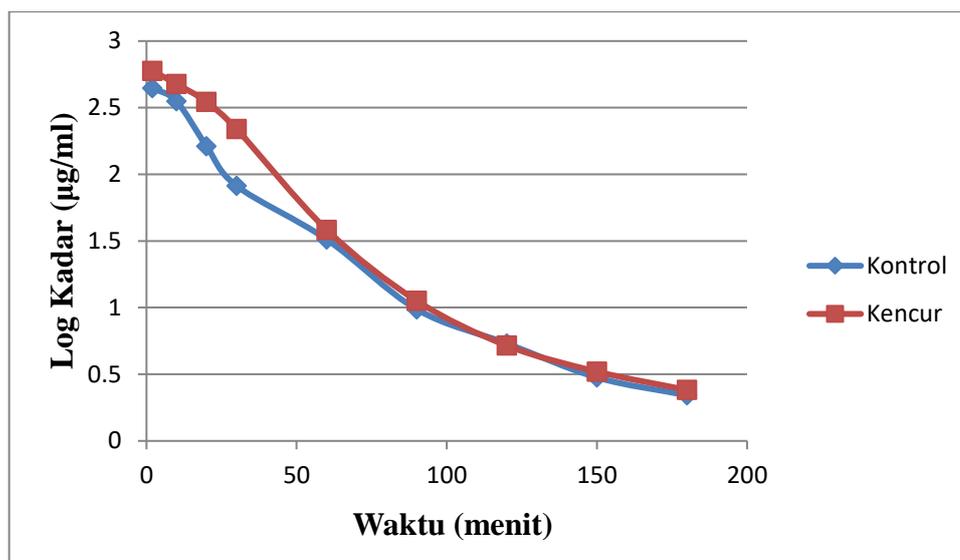
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Profil Farmakokinetika Sefaleksin setelah Pra-perlakuan Air Perasan Rimpang Kencur

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh air pearasan rimpang kencur terhadap nilai parameter farmakokinetika sefaleksin sebagai salah satu contoh obat yang ekskresi utamanya lewat ginjal. Profil farmakokinetika didapat dari penggambaran kurva log kadar sefaleksin versus waktu. Perubahan kadar sefaleksin terhadap waktu disajikan pada tabel 1 berikut ini :

Tabel 1. Kadar sefaleksin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian sefaleksin 25 mg/kg BB secara iv, pada tikus kelompok kontrol dan kelompok pra-perlakuan dengan air perasan rimpang kencur 20 ml/kg BB secara p.o 1 jam sebelum pemberian sefaleksin (mean ±SE)

Waktu (menit)	Kadar Sefaleksin dalam Darah (µg/ml)	
	Kontrol	Pra-perlakuan Kencur
2	443,19 ± 26,84	595,13 ± 44,43
10	353,27 ± 19,47	476,84 ± 70,37
20	162,56 ± 5,03	349,64 ± 76,64
30	81,90 ± 10,47	218,86 ± 77,69
60	32,50 ± 2,68	38,33 ± 9,74
90	9,71 ± 0,69	11,24 ± 1,43
120	5,38 ± 0,82	5,19 ± 0,50
150	2,99 ± 0,29	3,31 ± 0,25
180	2,20 ± 0,03	2,41 ± 0,12



Gambar 1. Kurva log Kadar sefaleksin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian sefaleksin 25 mg/kg BB secara iv, pada tikus kelompok kontrol dan kelompok pra-perlakuan dengan air perasan rimpang kencur 20 ml/kg BB secara p.o 1 jam sebelum pemberian sefaleksin

Tabel 2. Parameter farmakokinetika sefaleksin pada tikus dengan pemberian sefaleksin 25 mg/kg BB secara iv (kelompok kontrol) dan kelompok pra-perlakuan dengan air perasan rimpang kencur 20 ml/kg BB secara p.o 1 jam sebelum pemberian sefaleksin

Parameter Farmakokinetika	Kontrol	Pra-perlakuan Kencur	Beda (%)	P value
Kel (menit ⁻¹)	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0	P > 0,05
Vd (ml/kgBB)	82,92 ± 3,82	60,37 ± 15,89	-27,19	P > 0,05
AUC _{total} (µgmenit/ml)	9901,00 ± 299,22	16396,97 ± 3332,09	+39,62	P > 0,05
T _{1/2el} (menit)	22,53 ± 0,49	21,09 ± 0,93	-6,37	P > 0,05
Cl _T (ml/menit/kgBB)	2,54 ± 0,07	1,90 ± 0,41	-33,68	P > 0,05
Cl _R (ml/menit/kgBB)	0,92 ± 0,07	0,66 ± 0,15	-28,05	P > 0,05
F _{el} (%)	36,19 ± 2,53	34,94 ± 3,38	-3,44	P > 0,05

Keterangan

Tanda (+) menunjukkan kenaikan terhadap kontrol

Tanda (-) menunjukkan penurunan terhadap kontrol

Bila dilihat dari kinetika distribusinya, pra-perlakuan dengan air perasan rimpang kencue menyebabkan penurunan harga V_d sebesar 27,19% terhadap kontrol sefaleksin (kontrol), tapi secara statistik tidak bermakna ($p>0.05$) (tabel 2). Distribusi dipengaruhi oleh ukuran molekul obat, ikatan protein plasma, ikatan obat dengan jaringan, kelarutan, sifat kimia, komposisi dan ukuran tubuh, ketelapan membran, perbedaan pH antara plasma dan jaringan serta aliran darah. Karena V_d kecil berarti obat terpusat di sistem sirkulasi dan hal ini terlihat dengan meningkatnya harga AUC, yang menyatakan jumlah obat dalam darah, sebesar 39, 62% secara statistik tidak bermakna ($p>0.05$).

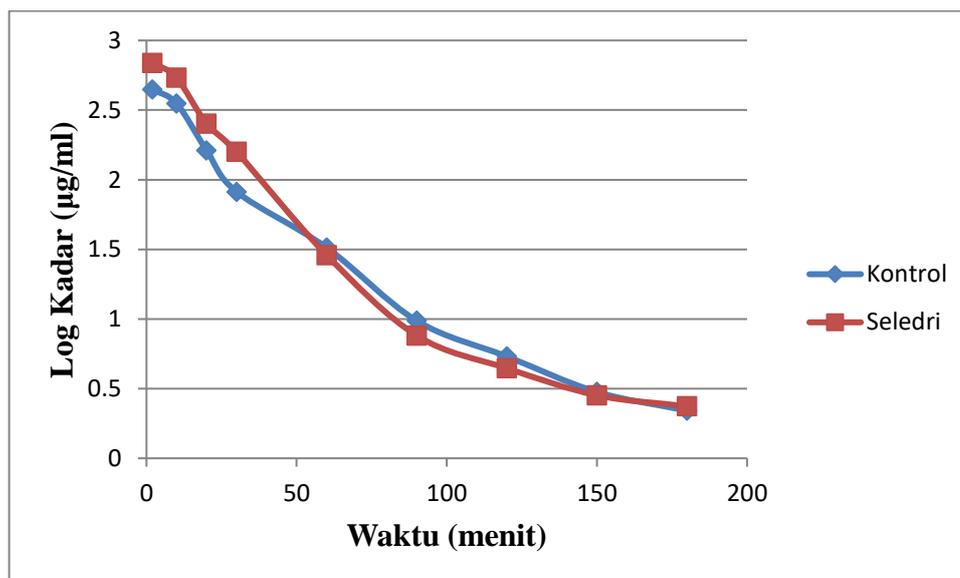
Budiraharjo (1996) melaporkan bahwa pemberian air perasan rimpang kencur mengakibatkan kenaikan aliran darah hepar. Hal ini dibuktikan oleh Musniati (1999) bahwa sediaan tersebut mampu meningkatkan kecepatan aliran darah vena portae pada kucing teranestesi. Hayati dan hakim melaporkan bahwa praperlakuan air kencur (2g/ml air) 4 ml/kgBB dan 8 ml/kgBB selama 4 hari berturut-turut ternyata menurunkan harga parameter Cl_T/F sebesar 17,19% dan 7,07% ($p>0,05$) dan meningkatkan harga parameter *Mean Residence Time* (MRT) sebesar 198,89% dan 71,70% ($p>0,05$) jika dibandingkan terhadap kontrol. Parameter MRT analog dengan kecepatan eliminasi obat dari tubuh. (Hayati F. Hakim L., 2003)

Sefaleksin yang eksresi utamanya lewat ginjal (sekitar 96%) melalui sekresi tubuler (33%) dan filtrasi glomerulus (60%). Sebagian besar gaya penggerak untuk filtrasi tubuler adalah tekanan hidrostatik dalam kapiler glomerulus. Ginjal menerima pasokan darah yang besar (kira-kira 25% curah jantung) melalui arteri ginjal dengan penurunan tekanan hidrostatik yang sangat kecil. Dengan kenaikan aliran darah ginjal menyebabkan penurunan $T_{1/2eliminasi}$ sebesar 6,37% terhadap kontrol sefaleksin yang secara statistik tidak bermakna ($P>0,05$). Tetapi sebaliknya, terjadi penurunan harga Cl_T , Cl_R serta F_e masing-masing sebesar 33,68%, 28,05% dan 3,44% terhadap kontrol sefaleksin tetapi secara statistik tidak bermakna. Berdasarkan rumus $Cl_T = D_{iv}/AUC$ terlihat bahwa harga Cl_T berbanding terbalik dengan harga AUC pada pemberian dosis tetap. Jadi terlihat bahwa pemberian air perasan rimpang kencur yang diduga menaikkan aliran darah ginjal tidak mengakibatkan terjadinya kenaikan harga Cl_T sefaleksin (volume darah yang dibersihkan dari sefaleksin persatuan waktu). Kemungkinan hal ini terjadi karena senyawa kandungan rimpang kencur menyebabkan gangguan pada eksresi sefaleksin, seperti yang tampak pada kurva (gambar 1) bahwa pada menit-menit awal setelah pemberian antibiotik tersebut sampai menit ke-60, kurva kadar sefaleksin tampak nonlinier, yang mengindikasikan adanya gangguan eksresi sefaleksin oleh komponen air perasan rimpang kencur.

2. Profil Farmakokinetika Sefaleksin setelah Pra-perlakuan Air Perasan Seledri

Tabel 1. Kadar sefaleksin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian sefaleksin 25 mg/kg BB secara iv, pada tikus kelompok kontrol dan kelompok pra-perlakuan dengan air perasan seledri 20 ml/kg BB secara p.o 1 jam sebelum pemberian sefaleksin (mean \pm SE)

Waktu (menit)	Kadar Sefaleksin dalam Darah ($\mu\text{g/ml}$)	
	Kontrol	Pra-perlakuan Seledri
2	443,19 \pm 26,84	690,46 \pm 69,20
10	353,27 \pm 19,47	504,03 \pm 93,79
20	162,56 \pm 5,03	252,59 \pm 104,20
30	81,90 \pm 10,47	158,67 \pm 92,54
60	32,50 \pm 2,68	28,80 \pm 12,58
90	9,71 \pm 0,69	7,61 \pm 2,35
120	5,38 \pm 0,82	4,43 \pm 1,05
150	2,99 \pm 0,29	2,83 \pm 0,29
180	2,20 \pm 0,03	2,36 \pm 0,18



Gambar 1. Kurva log Kadar sefaleksin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian sefaleksin 25 mg/kg BB secara iv pada tikus (kelompok kontrol) dan kelompok pra-perlakuan dengan air perasan seledri 20 ml/kg BB secara p.o 1 jam sebelum pemberian sefaleksin

Tabel 2. Parameter farmakokinetika sefaleksin pada tikus dengan pemberian sefaleksin 25 mg/kg BB secara iv (kelompok kontrol) dan kelompok pra-perlakuan dengan air perasan seledri 20 ml/kg BB secara p.o 1 jam sebelum pemberian sefaleksin

Parameter Farmakokinetika	Kontrol	Pra-perlakuan Seledri	Beda (%)	P value
Kel (menit⁻¹)	0,03 ± 0,00	0,03 ± 0,00	0	P > 0,05
Vd (ml/kgBB)	82,92 ± 3,82	70,17 ± 10,56	-15,38	P > 0,05
AUC_{total} (µgmenit/ml)	9901,00 ± 299,22	14420,93 ± 4172,89	+45,65	P > 0,05
T_{1/2el} (menit)	22,53 ± 0,49	22,71 ± 1,25	+0,80	P > 0,05
Cl_r (ml/menit/kgBB)	2,54 ± 0,07	2,21 ± 0,35	-13,01	P > 0,05
Cl_r (ml/menit/kgBB)	0,92 ± 0,07	0,46 ± 0,08	-49,67	P < 0,05
F_{el} (%)	36,19 ± 2,53	20,66 ± 0,73	-42,91	P < 0,05

Keterangan

Tanda (+) menunjukkan kenaikan terhadap kontrol

Tanda (-) menunjukkan penurunan terhadap kontrol

Dilihat dari distribusinya, pra-perlakuan air perasan seledri menyebabkan Vd turun dan AUC meningkat, tetapi tidak bermakna dibanding dengan kontrol, yaitu masing masing sebesar 15,38% dan 45,65% (p > 0,05).

Menurut Djojogito bahwa air daun seledri menyebabkan penurunan tahanan pembuluh darah resistens, ada pengaruh hip.otensif pada hewan kucing. Mekanisme kerja air daun seledri mampu menurunkan tekanan darah tinggi, karena melebarnya pembuluh darah (Soewito, 1989). Seledri mengandung senyawa apiin, suatu senyawa kimia yang memerlukan uji ulang, akan kebenaran tentang senyawa yang menyebabkan pembuluh darah kucing percobaan jadi melebar. Atau mungkin juga adanya substansi lain yang terkandung dalam daun seledri.

Dari laporan penelitian tersebut dapat dijelaskan bahwa pra-perlakuan air perasan seledri menurunkan curah jantung, yang menyebabkan klirens renal menurun sehingga AUC meningkat sebesar 45,65% dari kontrol. Dari penelitian ini diperoleh data bahwa pemberian dengan air perasan seledri tidak menyebabkan perubahan K_{el} Dan T_{1/2el} diperoleh mengalami kenaikan sebesar 0,80%.

Penurunan tekanan darah sistemik juga menurunkan pasokan darah ke ginjal sehingga aliran darah ginjal juga menurunkan akibatnya harga C_{1T} turun sebesar 13,01% ($p > 0.05$) dan C_{1R} serta F_{el} juga menurun masing-masing sebesar 49,67;42,91% ($p < 0,05$).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pra-perlakuan dengan air perasan rimpang kencur tidak mempengaruhi parameter farmakokinetika sefaleksin ($p > 0,05$)
2. Pra-perlakuan dengan air perasan seledri mengakibatkan penurunan C_{1R} dan F_{el} masing-masing sebesar 49,67 dan 42,61% ($p < 0,05$)

Saran

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang kandungan senyawa kencur yang dapat meningkatkan aliran darah.
2. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang kandungan senyawa seledri yang dapat menurunkan aliran darah.
3. Perlu adanya penelitian lebih lanjut tentang kandungan senyawa seledri yang menyebabkan perubahan profil farmakokinetika sefaleksin.

DAFTAR PUSTAKA

- Barbhaiya, RH and Turner P. 1976. *Fluorometric Determination of Cephalixin*, *J. Pharm. Pharmacol.* 28 : 791-793
- Budiraharjo, E. 1996. Pengaruh Praperlakuan Perasan Rimpang Kencur (*Kampferia galanga L*) terhadap farmakokinetika Salisilamida pada Tikus, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- Gibaldi, M. And Prescott, L. 1983. *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*, 39-54, ADIS Health Science Press, New York.
- Hakim, L. Dan Susidarti RA. 1994. Ketersediaan Hayati Sefaleksin dan N-Benzoil Sefaleksin, Laporan Penelitian, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
- Hayati F. Hakim L. 2003. Pengaruh Air Kencur terhadap Kinetika Eliminasi Kinidin pada Kelinci. *Majalah Farmasi Indonesia*, 14(4). 177-188.
- Musniati, D., 1999, Pengaruh air perasan kunyit, air perasan kencur dan kurkuminoid terhadap kecepatan aliran darah vena porta kucing teranesnesi, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Mutschler, E. 1991. *Dinamika Obat*, Edisi Kelima, Penerbit ITB, Bandung

- Nurhayati, H. 1997. Pengaruh Praperlakuan Piperin, Air Perasan Kencur dan Kunyit terhadap Farmakokinetika Propranolol pada Kelinci, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
- Soewito M, 1989, Memanfaatkan Lahan-6 Bercocok Tanam Seledri, 62-63, CV. Titik Terang, Jakarta
- Wattimena, J. R. 1991. Farmakodinamika dan Terapi Antibiotika, 109-110, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta
- Windriyati, Y.N. 1997. Pengaruh Pemberian Intragastrik Fraksi Petroleum Eter, Etil Asetat dan Air Daun Seledri (*Apium Graveolens L*) terhadap Tekanan Darah Sistemik Kucing Teranestesi, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.