

**PENGARUH SEDUHAN TEH HITAM (*Camella sinensis*) TERHADAP  
KADAR PARASETAMOL DALAM DARAH**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar**

**Karya Tulis Ilmiah**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Fitria Iqlima Ulfa**

**01.207.5486**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2011**

**KARYA TULIS ILMIAH**  
**PENGARUH SEDUHAN TEH HITAM (*Camella sinensis*) TERHADAP**  
**KADAR PARASETAMOL DALAM DARAH**  
**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Fitria Iqlima Ulfa**

**01.207.5486**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 8 Maret 2011

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

  
**dr. H. Ahmadi N.H., Sp.K.J**

  
**Dra. Edijanti Gunarwo, Apt**

Pembimbing II

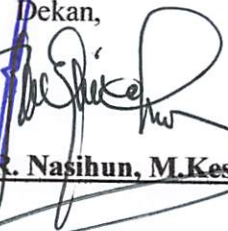
  
**dr. Ophi Indria Desanti, MPH**   
**Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes., Sp.And**

Semarang, Maret 2011

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,

  
**Dr. dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes., Sp.And**

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

*Alhamdulillah*, Penulis panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “PENGARUH SEDUHAN TEH HITAM (*Camella sinensis*) TERHADAP KADAR PARASETAMOL DALAM DARAH” sebagai syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dorongan, semangat dan petunjuk dari berbagai pihak yang telah senantiasa membantu. Oleh sebab itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak DR. Dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes. Sp.And selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Bapak dr. H. Ahmadi N.H., Sp.K.J selaku dosen pembimbing 1 dan Ibu dr. Ophi Indria Desanti, MPH selaku dosen pembimbing 2 yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dengan penuh kesabaran serta memberikan dorongan dan nasehat dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. Ibu Dra. Edijanti Gunarwo, Apt dan Bapak DR. Dr. H. Taufiq R. Nasihun, M.Kes. Sp.And selaku dosen penguji Karya Tulis Ilmiah yang telah banyak memberikan saran untuk perbaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Mbak Kartika dan mbak Fitri di Laboratorium biologi UNNES yang telah ikut membantu pelaksanaan penelitian ini

5. Bapak H.Abdul Mutholib dan Ibu Hj. I'annah, sebagai orang tua yang sangat bijaksana terima kasih atas do'a, kasih sayang, semangat, motivasi dan pengorbanan baik moril maupun materil yang diberikan. Buat kakak ku , Mahar Himawan terima kasih atas do'a dan dukungannya.
6. Saudara-saudari ku, Bu Le dan Pa Le, terima kasih atas doa dan bantuannya. Serta buat teman-temanku Savira, Nene', Mar'ah, Fitri, Mb' yani, yang telah bersedia membantu pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Semua pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu selama penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan di dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini, oleh karena itu kritik dan saran demi sempurnanya Karya Tulis Ilmiah ini sangat penulis harapkan.

Akhir kata, penulis berharap semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pembaca, Amin.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Semarang, Maret 2011

Penulis,

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PRAKATA. ....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
INTISARI .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Kadar Obat dalam Darah.....	6
2.1.1 Farmakokinetik .....	6
2.1.1.1 Absorpsi .....	8
2.1.1.2 Distribusi.....	11
2.1.1.3 Metabolisme.....	13
2.1.1.4 Ekskresi.....	14
2.1.2 Model Farmakokinetik.....	15
2.1.2.1 Model Kompartemen Satu Terbuka.....	16

2.1.2.2 Model Kompartemen Dua Terbuka.....	17
2.1.3 Orde Reaksi.....	18
2.1.3.1 Orde Reaksi Nol.....	18
2.1.3.2 Orde Reaksi Satu.....	19
2.1.4 Parameter Farmakokinetik.....	20
2.1.5 Interaksi Obat.....	22
2.1.5.1 Induksi.....	22
2.1.5.2 Inhibisi.....	23
2.1.6 Spektrofotometer UV-VI.....	23
2.2 Parasetamol.....	25
2.2.1 Definisi.....	25
2.2.2 Rumus Kimia.....	26
2.2.3 Farmakokinetik.....	26
2.2.4 Indikasi.....	27
2.2.5 Efek Samping.....	27
2.3 Seduhan Teh Hitam ( <i>Camella sinensis</i> ).....	28
2.3.1 Definisi Teh Hitam.....	28
2.3.2 Taksonomi Teh Hitam.....	28
2.3.3 Morfologi Teh Hitam.....	29
2.3.4 Kandungan Teh Hitam.....	30
2.3.5 Manfaat Teh Hitam.....	33
2.4 Pengaruh Seduhan Teh Hitam terhadap Kadar Parasetamol dalam Darah.....	34
2.5 Kerangka Teori.....	35

2.6 Kerangka Konsep .....	36
2.7 Hipotesis.....	36
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	37
3.2 Variabel dan Definisi Operasional .....	37
3.3 Populasi dan Sampel .....	38
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian .....	39
3.5 Cara Penelitian .....	40
3.6 Tempat dan Waktu.....	46
3.7 Analisa Hasil.....	47
3.8 Alur Penelitian.....	48
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Penelitian.....	49
4.2 Pembahasan .....	50
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan.....	54
5.2 Saran.....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kandungan kafein pada teh.....	30
Tabel 3.1	Kelompok perlakuan.....	45
Tabel 4.1	Data dasar sampel .....	49
Tabel 4.2	Hasil pengukuran kadar AUC parasetamol.....	49





## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Proses Farmakokinetik Obat.....	6
Gambar 2.2 Model Satu Kompartemen.....	16
Gambar 2.3 Model Kompartemen Terbuka.....	18
Gambar 2.4 Struktur Kimia Parasetamol.....	26
Gambar 2.5 <i>Theaflavin</i> .....	32



## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Data Pembacaan Panjang Gelombang

Lampiran 2. Data *Operating Time*

Lampiran 3. Data Pembuatan Kurva Baku

Lampiran 4. Data Harga Perolehan Kembali

Lampiran 5. Perhitungan Harga Perolehan Kembali

Lampiran 6. Data sampel

Lampiran 7 . Hasil Penelitian

Lampiran 8. Perhitungan kadar

Lampiran 9. Data kadar parasetamol

Lampiran 10. Perhitungan AUC

Lampiran 11. Hasil analisis data kadar parasetamol

Lampiran 12. Gambar Penelitian

Lampiran 13. Laporan hasil penelitian

Lampiran 14. Surat keterangan penelitian



## INTISARI

Masyarakat sering mengkonsumsi obat bersama minuman teh hitam, Ada pendapat ketika obat diminum bersama teh hijau dapat mengurangi absorpsi obat. Tetapi, penelitian Oktavia (2009) menyebutkan parasetamol yang diminum bersama teh hijau dapat meningkatkan absorpsi. Namun, untuk penelitian teh hitam belum dilakukan sehingga dilakukan penelitian tentang pengaruh seduhan teh hitam terhadap kadar parasetamol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh seduhan teh hitam terhadap kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur *wistar* .

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitiannya adalah *Postest Only Control Group Design*. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan galur *wistar* sebanyak 10 ekor yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I sebagai kelompok yang diberikan parasetamol tunggal diminum tidak bersama seduhan teh hitam. Kelompok II sebagai kelompok yang diberikan parasetamol tunggal diminum bersama seduhan teh hitam .

Hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata kadar parasetamol kelompok I 4,73 mg.menit/ml ; kelompok II 4,82 mg.menit/ml. Selanjutnya menggunakan program SPSS dilakukan analisis statistik uji *Mann Whitney* menunjukkan  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,347.

Kesimpulannya terjadi kenaikan kadar parasetamol pada kelompok yang diberi seduhan teh hitam, namun secara statistik kenaikannya tidak bermakna. Sehingga pemberian seduhan teh hitam tidak berpengaruh terhadap kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur *wistar* .

Kata Kunci : Teh Hitam (*Camella sinensis*), Kadar Parasetamol

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Interaksi antara obat dan minuman dapat terjadi ketika minuman yang kita minum mempengaruhi obat yang sedang kita gunakan (Bekti, 2010). Misalnya, ketika obat yang diresepkan dokter pada umumnya tidak enak rasanya saat diminum, malah rasanya cenderung pahit. Oleh karena itu, kita sering mengonsumsi obat bersama makanan atau minuman yang mempunyai rasa manis untuk menutupi rasa pahit. Salah satunya dengan menggunakan teh manis. Teh merupakan salah satu minuman yang biasa dikonsumsi bersama obat. Seduhan teh dikenal masyarakat sebagai minuman yang menyegarkan dan telah lama diyakini memiliki khasiat bagi kesehatan tubuh, salah satunya teh hitam. Teh hitam banyak mengandung antioksidan polifenol, alkaloid, dan kafein (Hidayat, 2010). Ada pendapat obat sintetis diminum bersama dengan teh hijau dapat memperlambat penyerapan obat, tetapi dari penelitian Oktavia (2009) menyebutkan parasetamol yang diminum bersama teh hijau dapat meningkatkan penyerapan obat parasetamol. Namun, untuk penelitian teh hitam belum dilakukan sehingga dilakukan penelitian tentang pengaruh seduhan teh hitam terhadap kadar parasetamol.

Beberapa penelitian juga telah menemukan kejadian pengaruh minum obat bersama dengan obat-obat herbal, minuman dan lain sebagainya. Beberapa hasil

dari penelitian tersebut. Pemakaian bersama 240 ml jus anggur dapat meningkatkan efek obat antihipertensi amiodaron, obat pilek terfenadin dan obat penurun kolesterol atorvastatin. Dengan arti, langkah yang harus dilakukan pada kasus ini seharusnya dilakukan penurunan dosis obat jika diminum bersamaan dengan jus anggur guna menghindari efek overdosis dari obat tersebut. Contoh lain penggunaan ginkobiloba pada pasien yang juga sedang menggunakan aspirin dapat menyebabkan meningkatnya resiko pendarahan. Jus apel dapat menyebabkan berkurangnya efek obat flu fexofenadin. Kapsul garlic atau bawang putih dilaporkan menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah yang drastis pada pasien yang sedang mengkonsumsi lisinopril suatu obat antihipertensi. Alkohol diketahui dapat mengurangi khasiat banyak obat begitu juga dengan kopi, dan rokok. Jadi perokok, peminum kopi atau pecandu alkohol minum obat pada dosis yang normal tidak akan mendapatkan efek obat seperti yang diinginkan. Penelitian yang lain, bahwa susu menyebabkan tidak efektifnya antibiotik tetrasiklin karena menghalangi proses penyerapannya ke darah (Yardapoteker, 2010). Dan parasetamol yang diminum bersama dengan susu, waktu absorpsi parasetamol yang diperlukan akan lebih lama, waktu kadar plasma maksimum parasetamol jika tidak diminum bersama susu adalah 40 menit dan 2,2 jam jika diminum bersama susu dan kadar yang dicapai juga lebih rendah (Widianto, 1989).

Dari penelitian sebelumnya Aminary (2009) pemberian perasan buah mangga bersama parasetamol meningkatkan absorpsi parasetamol. Penelitian Syafah (2007) pemberian jus anggur bersama dengan parasetamol dapat meningkatkan absorpsi parasetamol. Penelitian Oktavia (2009) pemberian seduhan teh hijau yang diperoleh kadar 0,8% bersama parasetamol dapat meningkatkan absorpsi parasetamol. Bila penelitian sebelumnya seduhan teh hijau dengan kadar 0,8% mempunyai pengaruh terhadap absorpsi parasetamol. Dengan kandungan teh hitam yang hampir sama dengan teh hijau yaitu sama-sama adanya kafein dan teofilin, kemungkinan teh hitam dengan penggunaan empiris pada manusia sebanyak 2 g atau satu sendok teh kemudian diseduh dengan air (80-90<sup>0</sup>C) sebanyak 200 ml sehingga diperoleh kadar 1% juga dapat mempengaruhi absorpsi parasetamol, peneliti memilih teh hitam karena teh hitam tergolong teh yang terbanyak diminum didunia sekitar 77% dari teh yang diproduksi dan dikonsumsi didunia (Afriansyah, 2008).

Dengan latar belakang tersebut penting dilakukan penelitian tentang pengaruh seduhan teh hitam (*Camella sinensis*) terhadap kadar parasetamol dalam darah.

## 1.2 Rumusan Masalah

“Apakah ada pengaruh seduhan teh hitam (*Camella sinensis*) terhadap kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh seduhan teh hitam ( *Camella sinensis* ) terhadap kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar tanpa pemberian seduhan teh hitam dengan kadar 1% .

1.3.2.2 Untuk mengetahui kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar bila diberikan seduhan teh hitam dengan kadar 1%.

1.3.2.3 Untuk mengetahui perbedaan kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar tanpa pemberian seduhan teh hitam dengan kadar parasetamol dalam darah yang diberikan seduhan teh hitam dengan kadar 1 %.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis :**

**1.4.1.1 Menjawab permasalahan penelitian pengaruh seduhan teh hitam terhadap kadar parasetamol dalam darah.**

**1.4.1.2 Sebagai bahan referensi untuk melakukan penelitian lebih lanjut.**

### **1.4.2 Manfaat Praktis :**

**Memberikan informasi kepada masyarakat tentang pengaruh minuman teh hitam terhadap kadar parasetamol di dalam darah.**





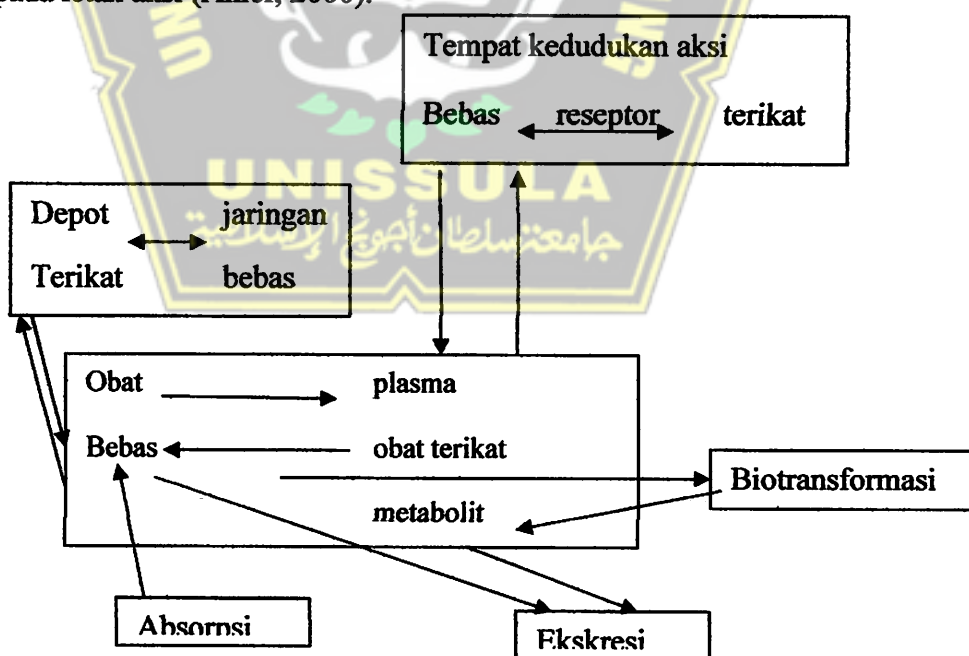
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kadar Obat dalam Darah

##### 2.1.1 Farmakokinetik

Pada fase farmakokinetika, obat mengalami proses ADME yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi (metabolisme) dan ekskresi yang berjalan secara stimulan langsung atau tak langsung meliputi perjalanan suatu obat melintasi sel membran. Berbagai proses farmakokinetika obat di dalam tubuh ditampilkan dalam gambar, terlihat bahwa obat harus mengadakan penetrasi beberapa sawar sebelum tercapai konsentrasi efektif pada letak aksi (Anief, 2000).



Gambar 2.1 Proses Farmakokinetik Obat (Anief, 2000)

Ilmu biofarmasetik dan farmakokinetika obat dan produk obat bermanfaat untuk memahami hubungan antara sifat-sifat fisikokimia dari produk obat dan efek farmakologi atau efek klinik. Studi biofarmasetika memerlukan penyelidikan berbagai faktor yang mempengaruhi laju dan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Hal ini berarti, biofarmasetika melibatkan faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari suatu produk obat, laju pelarutan dan akhirnya bioavailabilitas obat tersebut. Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari penyerapan, penyaluran dan pengurangan obat. Deskripsi tentang penyaluran dan pengurangan obat sangat penting untuk merubah permintaan dosis pada individu dan kelompok pasien. Ukuran farmakokinetik bersifat tetap untuk obat yang diperkirakan dari data eksperimen. Contohnya, perkiraan ukuran farmakokinetik tergantung pada metode contoh penyerapan, waktu percontohan, analisis obat, dan prediksi model yang dipilih. Pengukuran tersebut berdasarkan pada data eksperimen yang disebut variabel, yang dihitung dan dikembangkan dengan metode matematika dan statistik (Shargel dkk, 2005).

Dalam tubuh obat melakukan beberapa proses sebagai berikut:

#### 2.1.1.1 Absorpsi

Menurut Mycek dkk (2001) absorpsi adalah transfer suatu obat dari tempat pemberian ke dalam aliran darah. Sedangkan menurut Setiawati (2007) absorpsi adalah proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah.

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi ialah kelarutan obat. Supaya obat dapat diabsorpsi obat harus larut dalam larutan. Kemampuan obat difusi melintasi membran sel juga mempengaruhi absorpsi. Kadar obat dalam darah juga mempengaruhi kecepatan absorpsi, makin tinggi kadar obat makin cepat obat untuk diabsorpsi. Selain itu juga sirkulasi darah pada tempat absorpsi mempengaruhi absorpsi jika tempat absorpsi sirkulasinya baik maka absorpsi obat juga baik, aliran darah ke usus jauh lebih banyak daripada aliran darah yang ke lambung. Jadi, absorpsi dari usus lebih baik dari lambung (catatan : keadaan syok sangat mengurangi aliran darah ke jaringan subkutan sehingga mengurangi absorpsi pada membrane subkutan). Luas permukaan kontak obat juga berperan dalam absorpsi obat, makin luas permukaan tempat obat diabsorpsi maka semakin baik pula absorpsinya. Usus memiliki

permukaan yang kaya dengan mikrovilli maka usus mempunyai luas permukaan kira-kira 1000x luas permukaan lambung, sehingga absorpsi obat melalui usus lebih efisien. Bentuk sediaan obat mempengaruhi absorpsi obat misalnya bentuk tablet dan kapsul mempunyai perbedaan kecepatan absorpsi. Rute penggunaan obat juga mempengaruhi absorpsi, obat yang diberikan melalui saluran pencernaan berbeda absorpsinya dengan obat yang diberikan secara intravena. Waktu kontak pada permukaan absorpsi, jika suatu obat bergerak melalui kontak cerna dengan sangat cepat, seperti pada keadaan diare maka obat tidak diabsorpsi dengan baik. Sebaliknya apapun yang memperlambat transport obat dari lambung ke usus akan memperlambat kecepatan absorpsi obat tersebut. Adanya makanan di dalam lambung akan melarutkan obat dan memperlambat pengosongan lambung. Oleh karena itu, suatu obat yang diminum bersamaan makanan umumnya diabsorpsi lebih lambat (Anief, 2000 ; Mycek dkk, 2001).

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi pada hewan uji : variasi strain, perbedaan jenis kelamin, kondisi lingkungan, diet, umur, cara pemberian materi (Kusumawati, 2004). Cara pemberian obat dapat mempengaruhi absorpsi obat karena suatu obat mungkin efektif jika diberikan melalui salah satu pemberian, tetapi kurang

efektif jika diberikan melalui cara lain. Dan umur dapat mempengaruhi ikatan obat dengan reseptor. absorpsi obat dapat berbeda jika diberikan pada jenis kelamin tertentu (Lestari, 2010).

Menurut Mycek dkk (2001) cara absorpsi ada 2, dengan difusi pasif dan transport aktif :

#### 2.1.1.1.1 Difusi pasif

Tenaga penggerak difusi pasif dari suatu obat adalah perbedaan konsentrasi yang melewati suatu membran yang memisahkan dua kompartemen tubuh yaitu obat tersebut bergerak dari suatu bagian yang konsentrasinya tinggi ke konsentrasinya rendah. Difusi pasif tidak melibatkan suatu karier, tidak ada titik jenuh dan kurang menunjukkan spesifisitas struktural. Sebagian besar obat-obat masuk ke dalam tubuh dengan mekanisme ini. Obat-obat yang larut dalam lemak mudah bergerak menembus kebanyakan membran-membran biologi, sedangkan obat-obat yang larut dalam air menembus membran sel melalui saluran aqua.

#### 2.1.1.1.2 Transport aktif

Cara masuk obat ini melibatkan protein-protein karier terutama yang terentang pada membran sel. Sejumlah kecil obat yang strukturnya sangat mirip dengan metabolit-metabolit alamiah ditranspor secara aktif melewati membran sel dengan menggunakan

protein-protein karier yang khusus. Transport aktif bersifat tergantung energi dan dijalankan oleh hidrolisis adenosin trifosfat. Transport aktif mampu membawa obat melawan suatu *concentration-gradient* , yaitu dari bagian yang konsentrasinya rendah ke bagian yang konsentrasinya lebih tinggi. Proses ini menunjukkan titik jenuh suatu kecepatan maksimum pada kadar substrat yang tinggi ketika ikatan enzim terbesut sudah maksimal.

### 2.1.1.2 Distribusi

Distribusi obat adalah tahapan farmakokinetika setelah proses absorpsi obat mencapai sirkulasi sistemik. Obat didistribusikan ke berbagai bagian tubuh melalui aliran darah. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi distribusi obat yaitu Pertama karakteristik jaringan (aliran darah, koefisien partisi, kelarutannya dalam lemak), dalam jaringan yang perfusinya baik, kadar obat naik dengan cepat dan mencapai keseimbangan antara darah dan letaknya. Kedua status penyakit yang dapat mempengaruhi fisiologi dan Ketiga ikatan obat-protein, mempunyai molekul sangat besar dan tidak dapat melewati membrane lipid sehingga obat tidak dapat didistribusikan kedalam jaringan dan hanya obat bebas yang bisa didistribusikan kedalam jaringan tubuh (Aslam dkk, 2003 ; Tanzil, 2008). Pada awal distribusi, obat mengikuti aliran darah menuju

jaringan atau organ yang mempunyai perfusi tinggi dengan darah seperti jantung, paru-paru, ginjal, hati sehingga cepat terjadi kesetimbangan dengan sirkulasi sistemik dan sehingga merupakan kompartemen yang sama dengan sirkulasi sistemik dan selanjutnya disebut kompartemen sentral. Pada tahap berikutnya, obat terdistribusi ke jaringan lemak, tulang, otot, kulit, jaringan ikat yang mempunyai perfusi lebih rendah. Obat-obat yang tidak larut dalam lemak atau tidak sesuai karakteristiknya dengan jaringan lemak, tulang, otot, kulit, jaringan ikat tidak mengalami distribusi pada tahap ini. Sedang obat yang mempunyai kelarutan yang cukup dalam lemak, mempunyai karakteristiknya dengan jaringan atau organ tertentu, obat akan terdistribusi ke dalamnya selanjutnya akan terjadi keseimbangan dengan sirkulasi sistemik (Aslam dkk, 2003). Obat yang dalam bentuk bebas adalah yang aktif secara farmakologis dan dapat berdifusi keluar dari sirkulasi sistemik sehingga distribusinya lebih luas, tetapi obat yang terikat dengan protein plasma tidak aktif secara farmakologis dan tidak dapat berdifusi sehingga berada di sirkulasi sistemik dan distribusinya terbatas. Besarnya distribusi obat di dalam tubuh diberi istilah volume distribusi yang berarti volume di mana obat tersebut terlarut di dalam tubuh. Volume Distribusi mengkaitkan hubungan antara

jumlah obat di dalam plasma. Apabila volume distribusi meningkat, maka konsentrasi obat dalam plasma menjadi kecil dan sebaliknya (Aslam dkk, 2003 ). Berdasarkan penyebarannya dalam tubuh distribusi dibedakan atas dua fase, yaitu difusi fase pertama terjadi segera setelah penyerapan yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik seperti jantung, hati, ginjal, dan otak. Selanjutnya distribusi fase kedua jauh lebih yaitu mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ diatas seperti otot, visera, kulit, dan jaringan lemak (Tanzil, 2008).

### **2.1.1.3 Metabolisme**

Dalam proses ini umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi berperan dalam mengakhiri kerja obat. Namun, terdapat beberapa obat yang metabolitnya sama aktif, misalnya klorpromazin, efedrin dan banyak senyawa benzodiazepine; obat yang metabolitnya lebih aktif, misalnya fenasetin dan kloralhidrat (menjadi parasetamol dan dikloroetanol); atau lebih toksik. Selain itu, terdapat juga obat yang merupakan calon obat (prodrug) diaktifkan oleh enzim biotransformasi. Sebagian besar obat mengalami biotransformasi di hati. Selain hati sebagai organ transformasi utama, dapat juga terjadi pada beberapa organ lain, seperti di paru-paru, ginjal, dinding usus (asetosal, salisilamid,



lidokain) dalam darah (succinylcholine) serta didalam jaringan (catecholamine) (Tjay dan Rahardja, 2002). Reaksi biokimia yang terjadi dapat dibedakan atas reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I (reaksi fungsionalisasi) meliputi oksidasi, reduksi, hidrolisis, hidrasi, isomerasi. Reaksi fase II (reaksi konjugasi) meliputi glukoronidasi atau glukorosidasi, sulfasi, metilasi, asetilasi, konjugasi asam amino, konjugasi glutation, konjugasi asam lemak, kondensasi (Gibson & Skett, 1991).

#### **2.1.1.4 Ekskresi**

Ekskresi adalah pengeluaran obat dari dalam tubuh dalam bentuk metabolit hasil biotransformasi atau dalam bentuk asalnya. Obat dan metabolit yang polar diekskresikan lebih cepat dari pada obat larut lemak, kecuali ekskresi melalui paru. Ginjal merupakan organ ekskresi yang terpenting. Dimana ekskresi terdiri dari tiga proses yaitu filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksima, dan reabsorpsi aktif di tubuli proksima dan distal. Metabolit obat yang terbentuk dihati diekskresikan kedalam usus oleh empedu kemudian dibuang melalui feses. Namun, lebih sering diserap kembali didalam saluran cerna dan akhirnya diekskresikan melalui ginjal (Setiawati, 2007). Berkurangnya kadar obat dalam plasma dan lamanya efek tergantung pada kecepatan metabolisme dan

ekskresi. Kedua faktor ini menentukan kecepatan eliminasi obat yang dinyatakan dengan plasma half-life eliminasi (waktu paruh atau  $t_{1/2}$ ) yaitu rentang waktu dimana kadar obat dalam plasma pada fase eliminasi menurun sampai separuhnya. Plasma half-life juga tergantung dari kecepatan biotransformasi dan ekskresi obat. Obat dengan metabolisme cepat maka half-lifanya pendek. Sedangkan obat yang tidak mengalami proses bitransformasi, obat dengan siklus enterohepatik, obat yang diresorpsi kembali oleh tubuli ginjal, obat dengan presentase pengikatan pada protein yang tinggi mempunyai plasma half-time panjang (Tjay dan Rahardja, 2002).

### **2.1.2 Model Farmakokinetik**

Model farmakokinetik bisa menjelaskan mengenai pergerakan obat dalam tubuh. Contohnya, sebagian besar model farmakokinetik menerima bahwa konsentrasi obat di plasma mencerminkan konsentrasi obat dalam semua bagian tubuh. Model farmakokinetik digunakan untuk (a) memprediksi tingkat obat dalam plasma, penyerapan, dan urin dengan berbagai dosis yang diberikan (b) menghitung dosis optimal yang diberikan untuk setiap individu pasien (c) memperkirakan akumulasi obat dan metabolisme (d) menghubungkan konsentrasi obat dengan aktivitas pengobatan dan keracunan (e) mengevaluasi perbedaan dalam rentang atau tingkat ketersediaan antara formula (f)

menjelaskan perubahan fisiologi atau efek penyerapan, penyaluran atau pengurangan obat ( $g$ ) menjelaskan hubungan obat (Shargel dkk, 2005).

Model kompartemen dibagi menjadi dua yaitu:

### 2.1.2.1 Model Kompartemen Satu terbuka

Pada model satu kompartemen ini diumpamakan bahwa semua kompartemen tubuh berada dalam keseimbangan yang cepat dengan kompartemen pusat (biasanya adalah darah), dan bahwa konsentrasi obat diseluruh tubuh adalah konstan. Korelasi sebenarnya dari kompartemen farmakokinetika dengan jaringan anatomis nyata atau organ adalah sedikit pelik dan bahkan kadang-kadang mustahil. Jadi efek terapi obat harus dihubungkan dengan konsentrasi obat dalam darah.



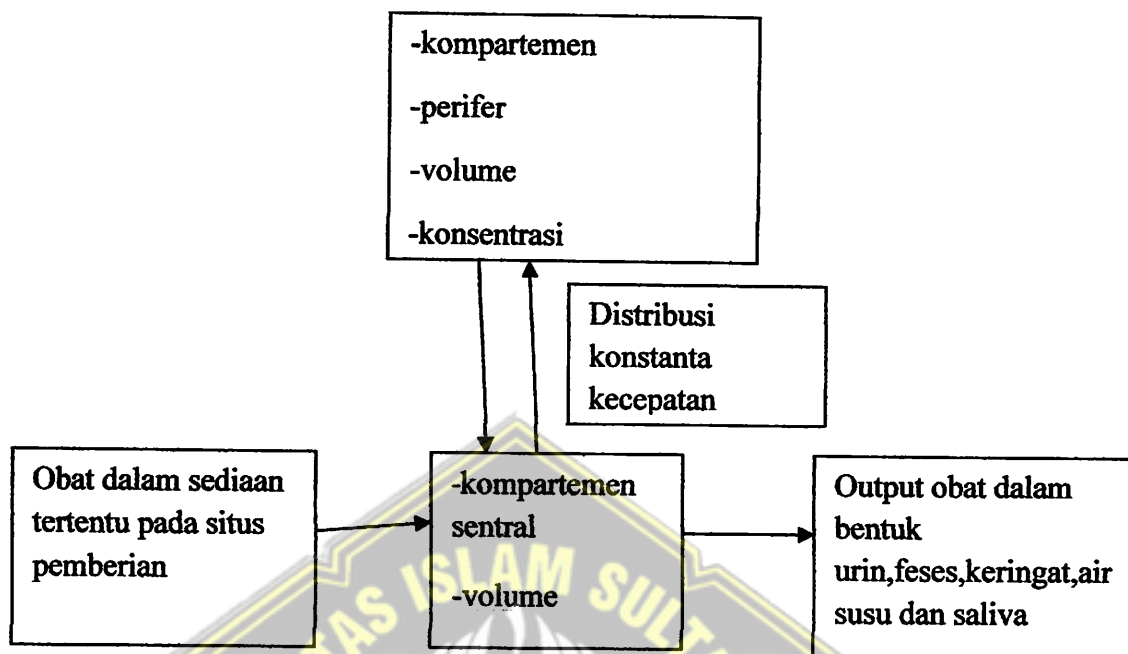
Gambar 2.2 Model Satu Kompartemen (Gibson dan Skeet, 1991)

Menurut model kompartemen satu tubuh dianggap sebagai satu kompartemen tempat menyebar dengan seketika dan merata keseluruhan cairan dan jaringan tubuh. Model ini terlalu disederhanakan sehingga untuk kebanyakan obat kurang tepat (Setiawati, 2007).

### 2.1.2.2 Model Kompartemen Dua terbuka

Tubuh dianggap terdiri atas dua kompartemen, yaitu kompartemen sentral dan kompartemen perifer. Kompartemen sentral meliputi darah dan berbagai jaringan yang banyak dialiri darah seperti jantung, paru, hati, ginjal dan kelenjar-kelenjar endokrin. Obat tersebar dan mencapai kesetimbangan dengan cepat dalam kompartemen ini. Kompartemen perifer adalah berbagai jaringan yang kurang dialiri darah misalnya otot, kulit, dan jaringan lemak sehingga obat lambat masuk ke dalamnya. Model dua kompartemen ini pada prinsipnya sama dengan model satu kompartemen, bedanya terdapat dalam proses distribusi karena adanya kompartemen perifer, eliminasi tetap dari kompartemen sentral. Model ini sesuai untuk banyak obat (Setiawati, 2007).





Gambar 2.3 Model Kompartemen terbuka (Joenes, 1998).

### 2.1.3 Orde Reaksi

Laju suatu reaksi kimia atau proses kimia diartikan sebagai kecepatan terjadinya suatu reaksi kimia. Order reaksi dapat ditunjukkan dengan cara bagaimana konsentrasi obat atau pereaksi itu dapat mempengaruhi laju suatu reaksi kimia (Shargel dkk, 2005).

#### 2.1.3.1 Orde Reaksi Nol

Reaksi order nol ini terjadi apabila jumlah obat A berkurang dalam jarak waktu tertentu yang tetap,  $t$ , maka laju hilangnya obat A dinyatakan sebagai berikut:

$$dA/dt = -Kt + A_0,$$

$A_0$  adalah jumlah obat A pada  $t = 0$

(Shargel dkk, 2005).

### 2.1.3.2 Orde Reaksi Satu

Reaksi order satu ini terjadi apabila jumlah obat A dengan laju yang sebanding dengan jumlah obat A tersisa, maka laju hilangnya obat A dinyatakan sebagai berikut :  $dA/dt = -K A$ .  $K$  adalah tetapan laju reaksi order ke satu dan dinyatakan dalam satuan waktu<sup>-1</sup> (misal : jam<sup>-1</sup>). Persamaan diatas dapat menghasilkan :

$$\ln A = -Kt + \ln A_0$$

$$A = A_0 \cdot e^{-Kt}$$

Bila  $\ln = 2,3$  ; maka persamaan menjadi :

$$\log A = -Kt / 2,3 + \log A_0$$

Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) merupakan waktu yang diperlukan oleh sejumlah obat atau konsentrasi obat untuk berkurang menjadi separuhnya. Waktu paruh untuk reaksi orde kesatu dapat diperoleh dari persamaan berikut:

$$t_{1/2} = 0,693/K$$

Dari persamaan diatas harga  $t_{1/2}$  adalah konstan.

Sedangkan untuk reaksi orde nol persamaan waktu paruhnya sebagai berikut:

$$t_{1/2} = 0,5 \cdot A_0/K_0$$

Harga  $t_{1/2}$  untuk order nol ini berjalan tidak tetap dan berubah secara berkala dengan berkurangnya konsentrasi obat, maka  $t_{1/2}$  untuk order nol ini kegunaannya hanya sedikit (Shargel dkk, 2005)

#### **2.1.4 Parameter Farmakokinetik**

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model berdasarkan hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya. Adapun fungsi dari penetapan parameter farmakokinetika suatu obat adalah untuk memperoleh gambaran yang dapat dipergunakan untuk mengkaji kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi didalam tubuh (Shargel dkk, 2005).

Pada prinsipnya ada tiga jenis parameter farmakokinetika yaitu parameter primer, sekunder dan turunan. Parameter primer adalah parameter farmakokinetika yang harganya di pengaruhi oleh adanya perubahan salah satu atau lebih perubahan fisiologi. Yang termasuk dalam parameter tersebut ialah  $K_a$  (konstanta kecepatan absorpsi),  $F_a$  (fraksi obat

terabsorpsi),  $V_d$  (volume distribusi),  $Cl_T$  (clirens hepatic). Parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang harganya tergantung pada harga parameter primer. Perubahan harga parameter sekunder disebabkan oleh berubahnya harga parameter farmakokinetika primer tertentu sebagai cerminan adalah pergeseran nilai suatu ubahan fisiologi. Yang termasuk parameter farmakokinetika sekunder adalah  $t_{1/2}$  (waktu paruh eliminasi),  $k_e$  (konstanta kecepatan eliminasi) dan  $F_e$  (fraksi obat yang terekskresi). Sedangkan parameter turunan adalah parameter yang harganya semata-mata tidak tergantung dari harga parameter farmakokinetika primer tetapi tergantung dari pemberian dosis atau kecepatan pemberian obat terkait (Rowland dan Tozer, 1994). Bioavailabilitas obat ialah jumlah relatif obat atau zat aktif suatu produk obat yang diabsorpsi, serta kecepatan obat itu masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Obat dinyatakan "available" bila setelah diabsorpsi obat tersebut tersedia untuk bekerja pada organ atau jaringan atau sel yang dituju dan memberikan efek farmakologis setelah sampai pada reseptor sel atau jaringan atau organ tersebut. Evaluasi jumlah obat dan kecepatan bioavailabilitas obat dilakukan dari pemberian dosis tunggal, atau dosis ganda yang mengikuti dosis tunggal. Tiga parameter yang menentukan bioavailabilitas obat, yaitu waktu yang diperlukan sampai tercapai kadar puncak ( $t_{maks}$ ), kadar puncak atau



tertinggi dalam darah yang sesungguhnya ( $C_{pmaks}$ ), dan area di bawah kurva (AUC) (Joenoos, 1998).

### 2.1.5 Interaksi Obat

Obat dapat berinteraksi dengan makanan dan zat kimia yang masuk dari lingkungan atau obat lain. Interaksi ini dapat mempercepat atau memperlambat metabolisme obat, interaksi ini dapat berupa :

#### 2.1.5.1 Induksi

Banyak obat-obat yang saat ini digunakan dengan struktur kimia dan farmakologi yang berbeda dikenal sekali menginduksi metabolismenya sendiri atau biotransformasi dari obat lain pada manusia. Hati merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk memetabolisme obat dalam banyak spesies, dan sejauh mengenai manusia, masalah yang besar ialah bagaimana menaksir luasnya induksi metabolisme obat hepatic. Beberapa cara telah dikemukakan untuk mengkaji induksi pada manusia dan ini termasuk (1) meningkatnya klirens obat, (2) menurunnya waktu paruh obat dalam plasma, (3) peningkatan  $\gamma$ -glutail transferase dalam plasma, (4) peningkatan  $6\beta$ -hidroksikortisol dalam urin, dan (5) level bilirubin dalam plasma. Walaupun tidak satu pun dari metode ini dapat membenarkan secara samar-samar induksi

metabolisme obat pada manusia, diambil secara kolektif mereka memberikan indikasi induksi yang layak. Walaupun mekanisme-mekanisme yang terlibat dalam induksi metabolisme obat pada manusia belum ditentukan secara jelas, induksi dari enzim-enzim hati yang spesifik (terutama enzim-enzim oksidase fungsi campur dari retikulum endoplasma) memegang peran penting dan mempunyai implikasi-implikasi yang besar dalam farmakologi klinis (Gibson dan Skett, 1991).

#### 2.1.5.2 Inhibisi

Inhibisi (penghambatan) enzim bisa menyebabkan interaksi obat yang tidak diharapkan. Interaksi ini cenderung terjadi lebih cepat daripada yang melibatkan induksi enzim karena interaksi ini terjadi segera setelah obat yang dihambat mencapai konsentrasi yang cukup tinggi untuk berkompetisi dengan obat yang mempengaruhi. Obat bisa menghambat berbagai bentuk sitokrom P-450 sehingga hanya mempengaruhi metabolisme obat yang dimetabolisme oleh isoenzim tertentu (Neal, 2006).

#### 2.1.6 Spektrofotometer UV-VIS

Konsentrasi obat diukur dalam sample biologi seperti air susu, saliva, plasma dan urine. Sensitivitas, akurasi, dan presisi dari metode analisis harus

ada untuk pengukuran secara langsung obat dalam matriks biologis. Untuk itu metode penetapan kadar secara umum perlu divalidasi sehingga informasi yang akurat didapatkan untuk monitoring farmakokinetik dan klinik. Pengukuran konsentrasi obat di darah, serum, atau plasma adalah pendekatan secara langsung yang paling baik untuk menilai farmakokinetik obat di tubuh. Darah mengandung elemen seluler mencakup sel darah merah, sel darah putih, keping darah, dan protein seperti albumin dan globulin. Pada umumnya serum atau plasma digunakan untuk pengukuran obat. Untuk mendapatkan serum, darah dibekukan dan serum diambil dari supernatan setelah disentrifugasi. Plasma diperoleh dari supernatan darah yang disentrifugasi dengan ditambahkan antikoagulan seperti heparin. Oleh karena itu serum dan plasma tidak sama. Plasma mengalir keseluruhan jaringan tubuh termasuk semua elemen seluler dari darah. Dengan berasumsi bahwa obat di plasma dalam kesetimbangan equilibrium dengan jaringan, perubahan konsentrasi obat akan merefleksikan perubahan konsentrasi obat di jaringan (Shargel dkk, 2005). Parameter kadar obat dalam darah adalah luas dibawah kurva dalam plasma (AUC). Dalam penetapan kadar obat dalam darah (cairan tubuh), metode yang digunakan harus tepat, dan dalam pengerjaannya diperlukan suatu ketelitian yang cukup tinggi agar diperoleh hasil yang akurat. Sehingga nantinya dapat menghindari kesalahan yang fatal. Cepat, simpel, dan sensitive telah membuat spektrofotometer UV-VIS

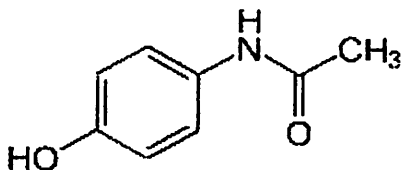
menjadi suatu metode analisis farmasetika yang sangat populer untuk pengukuran secara kuantitatif obat dan metabolit dalam sampel biologi. Salah satu alasan penting atas kepopulerannya karena sensitivitas dari metode ini. Identifikasi kualitatif dari obat atau metabolit menggunakan spektrofotometri UV-VIS berdasarkan pada panjang gelombang max). Perhitungan konsentrasi obat atau metabolit menggunakan hukum Beer pada  $\lambda$  maksimal. Pada absorpsi yang maksimum, sensitivitas optimum akan didapat. Karena perubahan absorbansi minimal untuk sedikit perubahan panjang gelombang, error diminimalkan. Hasilnya akurasi dan presisi yang baik didapatkan (Smith,1981).

## **2.2 Parasetamol**

### **2.2.1 Definisi**

Parasetamol (asetaminofen) adalah metabolit aktif yang bertanggung jawab untuk menghambat prostaglandin lemah dalam jaringan perifer (Katzung, 2002).

### 2.2.2 Rumus Kimia



Gambar 2.4 Struktur Kimia Parasetamol (Tjay dan Rahardja, 2002).

Parasetamol termasuk golongan obat analgesik non-narkotik golongan para amino fenol. Khasiat antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen (Yodhian, 2008).

### 2.2.3 Farmakokinetik

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu  $\frac{1}{2}$  jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma, dan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian asetaminofen 80% dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu dapat mengalami hidrosilasi. Metabolit hasil hidrosilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Obat ini diekskresi melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi (Wilmana dan Gan, 2007).

Parasetamol yang diberikan secara oral, penyerapannya dihubungkan dengan tingkat pengosongan perut dan konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Parasetamol sedikit terikat pada protein plasma dan sebagian di metabolisme oleh enzim mikrosomal hati dan diubah menjadi sulfat dan glukoronida acetaminophen, yang secara farmakologis tidak aktif. Kurang dari 5% diekskresikan dalam keadaan tidak berubah (Katzung, 2002).

#### 2.2.4 Indikasi

Penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik telah menggantikan penggunaan salisilat. Parasetamol sebaiknya tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan *nefropati analgesik*. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong. Karena hampir tidak mengiritasi lambung, parasetamol sering dikombinasi dengan AINS untuk efek analgesik (Wilmana dan Gan, 2007).

#### 2.2.5 Efek Samping

Pada dosis terapi normal, parasetamol bebas dari efek samping bermakna. Kemerahan pada kulit dan reaksi alergi minor sering terjadi. Mungkin ada perubahan minor pada jumlah leukosit, tetapi umumnya selintas. Nekrosis tubular ginjal dan koma hipoglikemia merupakan komplikasi yang jarang dari terapi dosis besar jangka lama. Parasetamol dosis besar,

menyebabkan persediaan glutation di hati berkurang dan *N-asetil-benzokuinoneimin* bereaksi dengan grup sulfhidril protein hati, membentuk ikatan kovalen. Dapat terjadi nekrosis hati, suatu kondisi yang sangat serius dan berpotensi mengancam kehidupan. Nekrosis tubular ginjal dapat juga terjadi (Mycek dkk, 2001).

## 2.3 Seduhan Teh Hitam (*Camella sinensis*)

### 2.3.1 Definisi Teh Hitam

Teh hitam adalah teh berwarna hitam atau merah kecokelat-cokelatan yang dihasilkan melalui proses fermentasi, teh hitam ada yang diminum dengan cara diseduh yaitu dengan menambahkan air panas pada cangkir atau gelas berisi dedaunan dari tanaman teh hitam yang telah diproses dan dikeringkan (Afriansyah, 2008).

### 2.3.2 Taksonomi Teh Hitam

Taksonomi teh hitam menurut Tuminah (2004) adalah :

Divisi : *Spermatophyta* (tumbuhan biji)

Sub divisi : *Angiospermae* (tumbuhan biji terbuka)

Kelas : *Dicotyledoneae* (tumbuhan biji belah)

Sub Kelas : *Dialypetalae*

Ordo (bangsa) : *Guttiferales (Clusiales)*

Familia (suku) : *Camelliaceae (Theaceae)*

Genus (marga) : *Camellia*

Spesies (jenis) : *Camellia sinensis*

Varietas : *Assamica*

### 2.3.3 Morfologi Teh Hitam

Habitat : hidup subur di ketinggian sampai 1000 m di atas permukaan laut. Tinggi pohon sampai 3 meter dengan batang : berkayu dibagian bawah, tegak, bercabang, dan beranting. Untuk daun : tunggal, tersebar, kaku, elips, ujung dan pangkal meruncing, tepi bergerigi, pertulangan menyirip berwarna hijau. Sedangkan untuk bunga : berkelamin ganda, tumbuh di ketiak daun dengan diameter 3-4 cm, kelopaknya berbentuk mangkuk, benang sari membentuk lingkaran, melekat pada daun mahkota, tangkai sari 1 cm berwarna putih kekuningan, kepala sari bertangkai tiga, panjang 1 cm berwarna hijau kekuningan, mahkota bunga bulat berwarna merah. Buahnya : keras, berdiameter 1,5 cm, muda berwarna kuning, kalau sudah tua menjadi cokelat kehitaman. Untuk akarnya : tunggang, putih kotor (Wiryowidagdo dan Sitanggang, 2008).



### 2.3.4 Kandungan Teh Hitam

Pada teh hitam mengandung *kafein, theobromin, theofilin, tannin, xanthine, adenine minyak atsiri, kuarsetin, naringenin* dan *natural fluoride* (Septiatin, 2008). Kadar *kafein* 2,5 – 4,5 % (alkaloid), derivat xantin lainnya (*teobromin dan teofilin*) *tannin* 7-15% , *minyak atsiri* (0,5-1%) dan *natural fluoride*. Setiap 100 g daun teh mengandung 75-80% air, *flavanoid (polifenol : katekin dan kuesertin)* 25%, protein 20%, karbohidrat 4%, pektin 6% (Tjay dan Rahardja, 2002).

Alkaloid utama dalam teh hitam adalah kafein. Kafein akan bereaksi dengan katekin atau oksidasinya sehingga membentuk senyawa yang menentukan kesegaran dari seduhan teh hitam. Bersama kafein bergabung pula theobromin dan theofilin dalam golongan methylxantin. Proses oksimatis ternyata dapat mempertahankan kandungan kafein yang lebih tinggi. Hal itu bisa dilihat bila dibandingkan teh hitam dengan teh hijau maupun teh olong. Teh olong mempunyai kandungan kafein setengah dari seduhan teh hitam dan kafein pada teh hijau hanya sepertiga dari teh hitam.

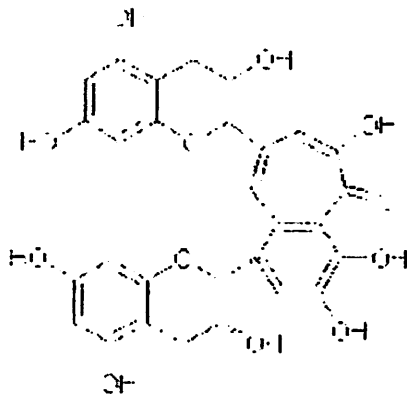
Tabel 2.1 Kandungan kafein pada teh

Macam	Kafein(mg)	Theofilin(mg)
Teh hitam	20-90	3-4
Teh olong	10-45	3-4
Teh hijau	6-30	3-4

(Rossi, 2010)

Senyawa utama yang dikandung teh adalah katekin, yaitu suatu kerabat tanin terkondensasi yang juga akrab disebut polifenol karena banyaknya gugus fungsi hidroksil yang dimilikinya. Selain itu, teh juga mengandung alkaloid kafein yang bersama - sama dengan polifenol teh akan membentuk rasa yang menyegarkan. Beberapa vitamin yang dikandung teh diantaranya adalah vitamin C, vitamin B, dan vitamin A yang walaupun diduga keras menurun aktivitasnya akibat pengolahan masih dapat dimanfaatkan oleh peminumnya. Beberapa jenis mineral juga terkandung dalam teh, terutama fluoride yang dapat memperkuat struktur gigi (Rohayati, 2009).

Pada proses pengolahan teh hitam sebagian katekin berubah menjadi *theaflavin*, *thearubigin*, dan *theanaphthoquinone* melalui proses oksimatis (oksidasi enzimatis). Meski tidak sepopuler katekin, *theaflavin* sudah banyak dipelajari oleh sejumlah peneliti. Sejumlah penelitian menyatakan bahwa aktivitas *theaflavin* setara dengan katekin, bahkan tidak sedikit yang menyatakan bahwa *theaflavin* lebih potensial dari pada katekin. Hal ini bisa dilihat dari seberapa banyak gugus hidroksi (OH) yang dimilikinya. Gugus hidroksi ini dapat berfungsi sebagai antiradikal bebas atau antioksidan. Semakin banyak gugus hidroksi suatu senyawa, maka kemampuannya sebagai senyawa antioksidan semakin baik (Rohdiana, 2009)



Gambar 2.5 *Theaflavin*xvii (Rohdiana, 2009)

Berdasarkan strukturnya secara umum theaflavin terdiri atas empat senyawa utama masing - masing berupa *theaflavin* (TF1), *theaflavin-3-gallate* (TF2A), *theaflavin-3'-gallate* (TF2B) dan *theaflavin-3,3'-digallate* (TF3). Dengan kemajuan ilmu dan teknologi, kini analog-analog dari *theaflavin* sudah banyak ditemukan. Sebagai contoh, epikatekin gallate (ECG) dioksidasi secara kimiawi menggunakan kalium *ferricyanide* menghasilkan analog baru dari *theaflavin* yang sementara ini dinyatakan sebagai *theaflavate A*. Disamping itu, *theaflavate B*, *isotheaflavin-3'-o-gallate* dan *neotheaflavin-3-o-gallate* juga merupakan turunan-turunan baru yang ditemukan dalam teh hitam. Semua analog tersebut mengandung *benzotropolone*. Dengan bertambahnya analog tersebut, sampai sekarang setidaknya sudah terdapat 12 senyawa turunan dari *theaflavin* ini. Efektivitas *theaflavin* meningkat melalui proses esterifikasi dengan *gallate* dan *ester digallate*. *Theaflavin* mempunyai tetapan laju penangkapan radikal superoksida lebih tinggi dibandingkan

dengan EGCG (*Epigallo catechin gallate*) yang selama ini seakan dianggap sebagai rajanya polifenol teh. Tetapan laju *theaflavin* adalah  $1 \times 10^7$ /MS sedangkan tetapan laju EGCG adalah  $1 \times 10^5$ /MS. *Theaflavin* juga mampu mencegah terjadinya oksidasi lipid atau memotong reaksi berantai oksidasi lipid lebih efektif dari pada EGCG. Disamping itu, *theaflavin* dapat meningkatkan antioksidan alami yang terdapat dalam tubuh seperti *glutathione-S transferase* (GST), *glutathione peroksidase* (GPX), *dismutase superoksida* (SOD) dan *katalase* (CAT) yang disertai dengan menurunnya tingkat oksidasi lipid (Rohdiana, 2009).

### 2.3.5 Manfaat Teh Hitam

Teh hitam mengandung kafein yang mampu mempercepat pernafasan, perangsang kuat pada susunan saraf pusat dan aktifitas jantung (memperbaiki kinerja jantung dan sirkulasi darah). Teofilin mempunyai efek diuretik kuat, menstimulir kerja jantung dan melebarkan pembuluh darah koroner. Teobromin dapat mempengaruhi otot tubuh. Tanin mengandung zat epigallocatechin galat, yang mampu mencegah kanker lambung dan kerongkongan. Flavanoid mempunyai efek antioksidan polifenol yang mampu memperkuat dinding sel darah merah dan mengatur permeabilitasnya, mengurangi kecenderungan trombosis, dan menghambat oksidasi LDL, hingga mengurangi terjadinya proses atherosklerosis di pembuluh darah

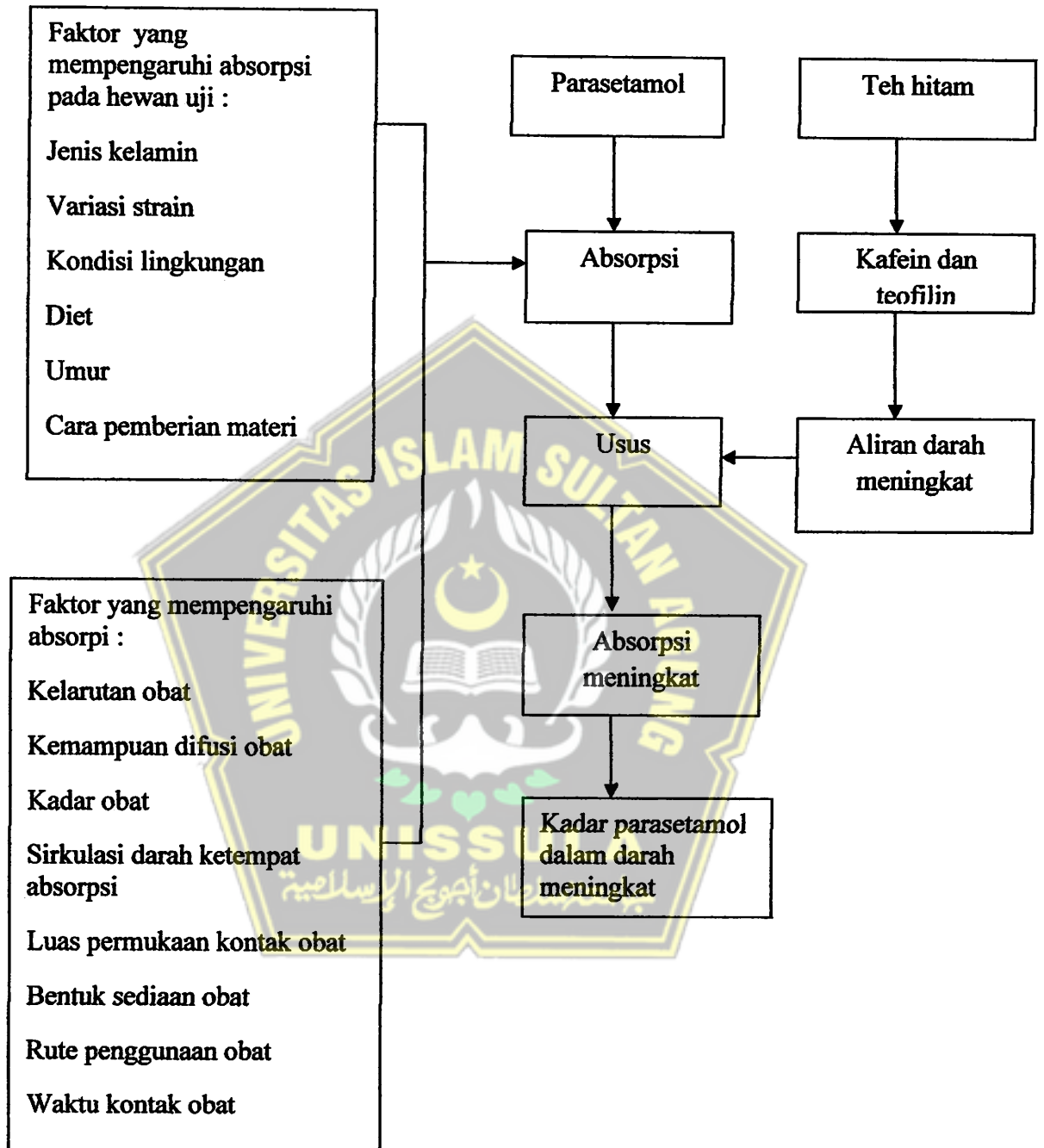
selanjutnya akan mengurangi resiko kematian akibat penyakit jantung koroner (Tjay dan Rahardja, 2002).

Beberapa waktu lalu, Pusat Jantung Nasional Rumah Sakit Jantung Harapan Kita, Jakarta (RSJHK) juga memaparkan hasil penelitiannya dalam talkshow bertema "Efek Teh Hitam dalam Mencegah dan Mengatasi Risiko Penyakit Jantung Koroner". Penelitian tersebut memperlihatkan bahwa kandungan katekin dalam teh hitam dapat menurunkan risiko penyakit jantung (Rohdiana, 2009).

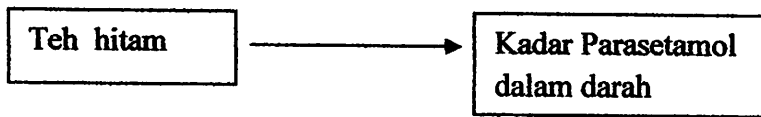
#### **2.4 Pengaruh Seduhan Teh Hitam terhadap Kadar Parasetamol Dalam Darah**

Teh hitam mempunyai kandungan salah satunya adalah kafein, (Fulder, 2004). Kafein mempunyai efek terhadap peninggian curah jantung yang mengakibatkan bertambahnya aliran darah (Dewoto dan Louisa, 2007). Salah satu faktor yang mempengaruhi absorpsi adalah aliran darah ke tempat absorpsi obat (Kee dan Hayes, 1996). Dan parasetamol diabsorpsi sempurna didalam usus, dimana secara anatomi usus mempunyai banyak pembuluh darah (Wilmana dan Gan, 2007 ; Aiache dan devissaquet, 1993). Oleh karena itu, ketika teh hitam digunakan sebagai minuman bersama parasetamol, hal ini akan meningkatkan absorpsi dari parasetamol, sehingga kadar parasetamol dalam darah akan meningkat.

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep



## 2.7 Hipotesis

Pemberian seduhan teh hitam (*camella sinensis*) dapat meningkatkan kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar.



## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental. Rancangan penelitiannya adalah *Posttest Only Control Group Design*.

#### 3.2 Variabel Dan Definisi Operasional

##### 3.2.1 Variabel

3.2.1.1 Variabel bebas : Seduhan Teh Hitam (*Camella sinensis*)

3.2.1.2 Variabel tergantung : Kadar Parasetamol dalam Darah

##### 3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Seduhan Teh Hitam (*Camella sinensis*)

Seduhan teh hitam adalah 1 sendok teh serbuk teh hitam yang diseduh dengan air (80-90<sup>0</sup>C) kemudian diaduk (2-3menit) sampai tercampur, kemudian didiamkan selama 15 menit, disaring, dan diberikan kepada tikus jantan secara oral sebanyak 3,6 ml / 200 g.

Skala : nominal



### 3.2.2.2 Kadar Parasetamol dalam Darah

Kadar parasetamol dalam darah adalah kadar parasetamol dalam plasma yang diambil dari vena opthalmikus yang diberikan per oral kepada tikus jantan galur wistar. Pengukuran dilakukan dengan spektrofotometer kemudian dihitung harga absorpsinya dengan satuan mg.menit/ml.

Skala : rasio

## 3.3 Populasi Dan Sampel

### 3.3.1 Populasi

Seluruh tikus putih yang berada di Laboratorium Biologi UNNES.

### 3.3.2 Populasi terjangkau

Seluruh tikus putih galur wistar yang berada di Laboratorium Biologi UNNES pada bulan Januari 2010.

### 3.3.3 Sampel

Besar sampel ideal menurut kriteria WHO minimal 5 ekor per kelompok (Kusumawati, 2004). Dengan demikian jumlah tikus semua uji kelompok secara keseluruhan adalah 10 ekor, kemudian dibagi dalam 2 kelompok.

### 3.3.4 Cara pengambilan sampel

Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan metode *simple random sampling*. Sampel dalam penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 3.3.4.1 Kriteria inklusi

3.3.4.1.1 Tikus berjenis kelamin jantan

3.3.4.1.2 Berat badan tikus 200-300 g

3.3.4.1.3 Umur tikus 2-3 bulan

3.3.4.1.4 Terlihat sehat dalam penampakan luar

#### 3.3.4.2 Kriteria eksklusi

3.3.4.2.1 Tikus yang mati selama penelitian berlangsung

3.3.4.2.2 Tikus yang sakit selama penelitian berlangsung

## 3.4 Instrument Dan Bahan Penelitian

### 3.4.1 Instrument

3.4.1.1 Spektrofotometer UV-VIS

3.4.1.2 Mikrotube

3.4.1.3 Sentrifuge

3.4.1.4 Tabung reaksi

3.4.1.5 Labu takar

### 3.4.2 Bahan Penelitian

3.4.2.1 Tikus jantan Galur Wistar

3.4.2.2 Parasetamol generik

3.4.2.3 Asam trikloro asetat

3.4.2.4 Asam sulfamat

3.4.2.5 Natrium nitrit

3.4.2.6 Natrium hidroksida

3.4.2.7 Natrium etilen diamin tetra asetat

3.4.2.8 Aquadest

3.4.2.9 Serbuk teh hitam merek sosro®

### 3.5 Cara Penelitian

1. Pembuatan larutan pereaksi

- Pembuatan larutan natrium hidroksida( NaOH ) 10%

Larutan NaOH 10% dibuat dengan cara : 10 g Kristal natrium hidroksida dilarutkan dalam aquadest sampai volumenya tepat 100 ml berfungsi untuk membentuk kompleks yang berwarna.

- Pembuatan larutan asam klorida ( HCl ) 6 N

Larutan HCl 6 N dibuat dengan cara : diambil HCl 37% ( 16 N ) 18,75 ml kemudian diencerkan dengan aquadest sampai volumenya tepat 50 ml berfungsi sebagai katalisator reaksi dengan  $\text{NaNO}_2$ .

- Pembuatan larutan natrium nitrit (  $\text{NaNO}_2$  ) 10%

2,5 g Kristal natrium nitrit dilarutkan dalam aquadest sampai volumenya tepat 25 ml larutan natrium nitrit harus dibuat baru. Berfungsi untuk membentuk garam diazonium.

- Pembuatan larutan asam sulfamat 15 %

15 g asam sulfamat dilarutkan dalam aquadest sampai volumenya tepat 100 ml berfungsi untuk menghilangkan gelembung udara ( gas ) dari  $\text{NaNO}_2$ .

- Pembuatan larutan asam trikloro asetat ( TCA ) 10 %

10 g Kristal asam trikloro asetat dilarutkan dalam aquadest sampai volumenya tepat 100 ml berfungsi untuk mengendapkan protein.

## 2. Penyiapan seduhan teh hitam

2.1 Sebanyak 2 g atau satu sendok teh serbuk teh hitam ditimbang, kemudian diseduh dengan 200 ml air mendidih sambil diaduk-aduk ( $\pm$  5menit) kemudian didiamkan selama 15 menit dan disaring. Sehingga diperoleh seduhan teh hitam dengan kadar 1%.

Dosis teh hitam manusia dewasa : 200 ml / hari (Suraya, 2007)

Dosis manusia (70 kg ) ke tikus (200 g) =  $0,018 \times 200 \text{ ml} = 3,6 \text{ ml} / 200 \text{ g}$

### 2.2 Pemilihan dosis parasetamol

Dosis parasetamol manusia dewasa : 500 mg

Dosis manusia (70 kg) ke tikus (200 g) =  $0,018 \times 500 \text{ mg} = 9 \text{ mg} / 200 \text{ g}$

Digunakan bentuk larutan = 120 mg / 5ml (sendok teh)

Untuk penggunaan 9 mg diberikan 0,375 ml

## 3. Percobaan pendahuluan

Langkah ini dilakukan agar nilai absorpsi yang diperoleh dari hasil perhitungan data pengukuran kadar obat dalam darah dapat dipercaya. Percobaan pendahuluan: validasi penetapan kadar parasetamol utuh dalam darah yang meliputi sebagai berikut :

### 3.1 Validasi metode penetapan kadar parasetamol

Prosedur penetapan kadar parasetamol dalam darah dengan metode Chaffezt dkk dengan dimodifikasi Andayani (2003):

- i. Mencari panjang gelombang yang memberikan serapan maksimal. Untuk mencari panjang gelombang maksimal digunakan larutan parasetamol dalam darah dengan kadar 100 dan 200  $\mu\text{g} / \text{ml}$  darah yang telah diambil ditambah 2 ml TCA 10 %. Kemudian dimasukkan dalam tabung sentrifuge, disentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Diambil 2 ml supernatan dan dimasukkan dalam labu takar 10 ml, ditambah 0,5 HCl 6 N dan ditambah 1 ml  $\text{NaNO}_2$  10 % dicampur dan didiamkan 15 menit (sampai gelembung hilang). Ditambah 1 ml asam sulfamat 15 % lewat dinding tabung dengan hati - hati, ditambah 2,5 ml NaOH 10 % di ad dengan aquadest didiamkan 3 menit. Kemudian dibaca serapannya dengan rentang panjang gelombang 400-600 nm.
- ii. Mencari *operating time*
- Larutan parasetamol dalam darah dengan kadar 100 dan 200  $\mu\text{g} / \text{ml}$  pembacaan serapan dilakukan pada panjang gelombang maksimal yang telah diperoleh dari menit ke 0,5,10 dan sampel sampai pada menit ke 60. Menit ke 0 terhitung 3 menit setelah penambahan 2,5 ml NaOH 10%

iii. Pembuatan kurva baku

Terlebih dahulu dibuat stok parasetamol dalam aquadest dengan kadar 2 mg / ml dengan cara sebagai berikut :

Ditimbang seksama 50 mg parasetamol dilarutkan dalam aquadest sampai volumenya tepat 25 ml dari larutan stok dibuat 5 seri kadar larutan parasetamol 20,30,40,50,60 µg / ml. penetapan seri kadar diproses menurut cara penetapan kadar pada panjang gelombang maksimal dan operating time yang telah diperoleh sebelumnya dan kemudian dibuat kurva baku dengan persamaan  $y = a + bx$ .

iv. Mencari harga perolehan kembali dan kesalahan acak penentuan kadar parasetamol dalam darah.

Larutan parasetamol dalam darah dengan kadar yang mewakili yaitu 50 dan 100 µg / ml masing-masing 3x replikasi. ketiga seri kadar tersebut diproses menurut metode Chaffetz dkk dengan modifikasi Andayani (2003). Serapannya dibaca pada panjang gelombang maksimal dan operating time. untuk mencari perolehan kembali dan kesalahan acak digunakan rumus berikut :

$$\text{Perolehan kembali} : \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100 \%$$

$$\text{Kesalahan acak} : \frac{\text{simpangan baku}}{\text{kadar rata-rata}} \times 100 \%$$

$$\text{Kesalahan sistemik} = 100 - \% P$$

4. Penetapan kadar parasetamol pada tikus jantan dengan dan tanpa seduhan teh hitam

Tabel 3.1. Kelompok perlakuan

Kelompok I	Kelompok II
Parasetamol tunggal diminum tidak bersama seduhan teh hitam	Parasetamol tunggal diminum bersama seduhan teh hitam

Setelah pemberian obat, diambil cuplikan darah dari vena ophthalmikus tikus dan ditampung dalam mikrotube yang berisi EDTA pada menit-menit berikut : 0,30,60,90, kemudian kadar parasetamol dalam darah ditetapkan menggunakan panjang gelombang maksimal yang telah diketahui dan selanjutnya dihitung harga absorpsinya.

#### 5. Menghitung Kadar Parasetamol dalam Darah

Setelah didapatkan hasil pembacaan dengan spektrofotometer (data absorbansi), kemudian dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku  $y = a+bx$  , untuk mendapatkan konsentrasi obat dalam plasma (x).

Keterangan :

y = hasil pembacaan spektrofotometer (data absorbansi).

a, b, = didapatkan hasil perhitungan dengan kalkulator antara kadar dan hasil pembacaan spektrofotometer (data absorbansi) pada perhitungan kurva baku.



$x$  = konsentrasi obat dalam plasma.

Setelah itu dihitung harga AUC (menggambarkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik) pada menit 0-30, 30-60, 60-90. Kemudian dijumlahkan.

$$AUC_{t_0}^m = \frac{(x_0 + x_n) \mu\text{g} / \text{ml}}{2} x(t_n - t_0) \text{menit} = \text{mg.menit} / \text{ml}$$

Keterangan :

$t_0$  = menit awal

$t_n$  = menit ke n

$x_0$  = konsentrasi awal

$x_n$  = konsentrasi ke n

### 3.6 Tempat Dan Waktu

#### 3.6.1 Tempat

Tempat penelitian adalah di Laboratorium Biologi UNNES Semarang.

#### 3.6.2 Waktu

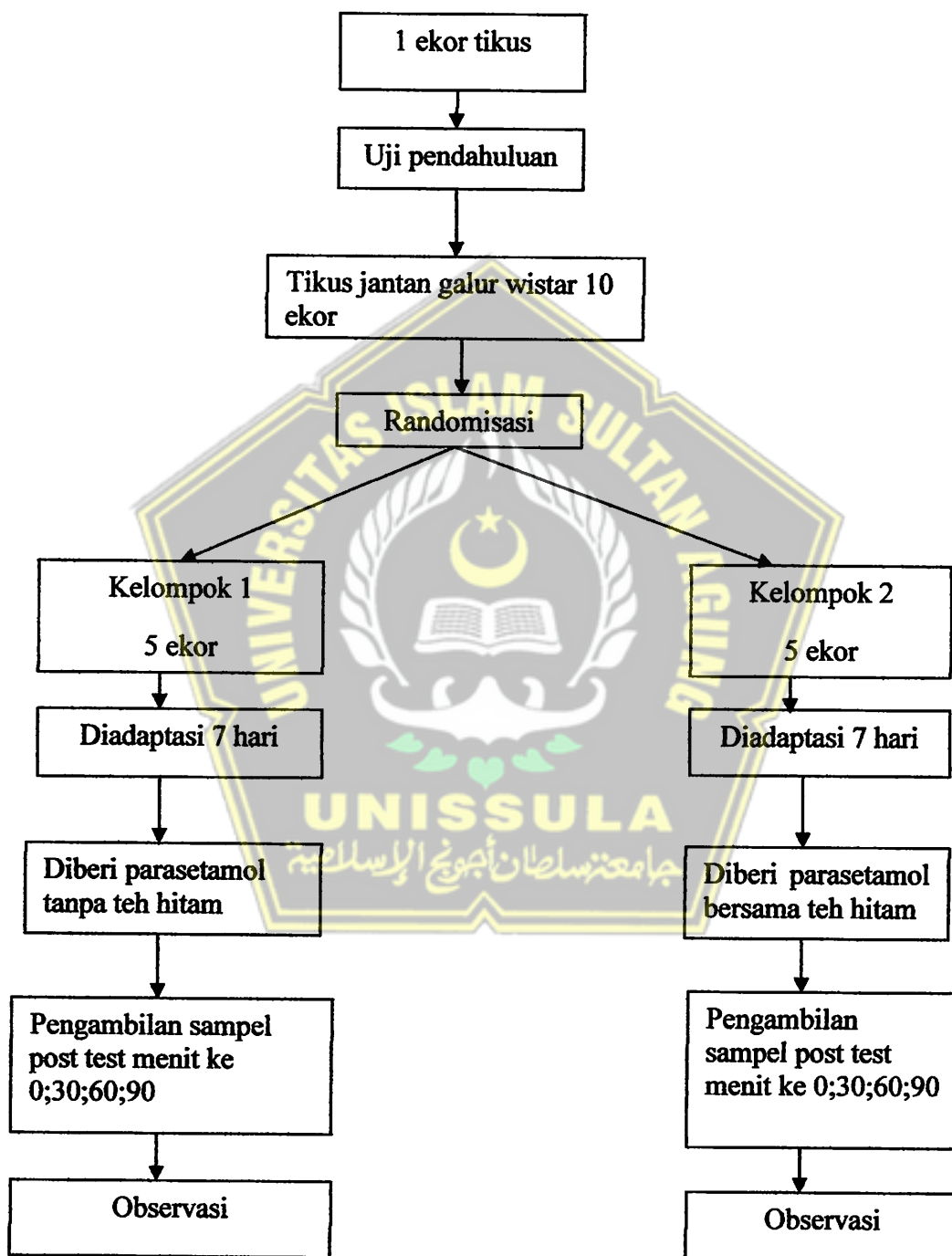
Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari 2011.

### 3.7 Analisa Hasil

Data yang diperoleh berupa kadar parasetamol dalam darah terhadap waktu yang dianalisis dengan menggunakan metode residual untuk menghitung kadar parasetamol (AUC : menggambarkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik ). Hasil perhitungan kadar parasetamol dari tiap kelompok baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan dibandingkan secara statistik dengan memakai program statistik SPSS seri 13.0 dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*.



### 3.8 Alur Penelitian



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan sampel 10 ekor tikus putih jantan galur *wistar*. Terbagi 2 kelompok yaitu : kelompok I kelompok yang diberi parasetamol tunggal diminum tidak bersama seduhan teh hitam, kelompok II kelompok yang diberi parasetamol tunggal diminum bersama seduhan teh hitam. Untuk data dasar sampel penelitian dapat dilihat dalam tabel 4.1.

Tabel 4.1 Data dasar sampel

Kelompok	Rerata BB (g)	Rerata Usia (bulan)	Jenis kelamin
I	248,6	2,5	Jantan
II	244,0	2,5	Jantan

Setelah didapatkan sampel yang sesuai, kemudian dilakukan penelitian dan didapatkan hasil kadar AUC (Area Under Curva) parasetamol yaitu menggambarkan kadar obat aktif parasetamol yang mencapai sirkulasi sitemik.

Dapat dilihat dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Pengukuran Kadar AUC parasetamol

Kelompok	Rerata kadar AUC parasetamol (mg.menit/ml)	SD
I	4,73	± 0,32
II	4,82	± 0,49

Keterangan :

Kelompok I : kelompok tanpa seduhan teh hitam

Kelompok II : kelompok dengan seduhan teh hitam.

Dari tabel 4.2, dapat diketahui bahwa kelompok yang tanpa seduhan teh hitam rata-rata kadar AUC parasetamolnya sebesar 4,73 mg.menit/ml dan untuk kelompok yang diberi minum parasetamol bersama teh hitam kadar AUC rata-ratanya sebesar 4,82 mg.menit/ml, hal ini menunjukkan terjadi kenaikan kadar AUC parasetamol pada kelompok yang diberi minum parasetamol bersama teh hitam. Dan untuk mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok di uji *Mann Whitney*, dapat diketahui bahwa nilai  $p > 0,05$  yaitu sebesar 0,347 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok yang tanpa seduhan teh hitam dan kelompok dengan seduhan teh hitam.

#### 4.2 Pembahasan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh seduhan teh hitam terhadap kadar parasetamol dalam darah pada tikus jantan galur *wistar*. Dalam penelitian ini hewan uji yang digunakan adalah tikus jantan. Pemilihan jenis kelamin jantan berdasarkan pada pertimbangan bahwa tikus jantan kondisi biologisnya lebih stabil dibandingkan kondisi tikus betina. Untuk memperkecil variasi biologis antara hewan uji maka hewan uji yang digunakan harus mempunyai keseragaman yaitu galur, umur, berat badan, dan jenis kelamin. Pada saat percobaan dilakukan,

dusahakan kondisi tikus dalam keadaan sehat, seta tidak lupa dosis pemberian harus dikonversikan.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *postest only control group design*. Pengambilan sampel langsung setelah perlakuan. Setelah didapatkan data, data diuji statistik dengan menggunakan uji *Mann Whitney*. Pada penelitian ini tidak dilakukan uji normalitas dan homogenitas karena data yang digunakan hanya 10 data. Setelah diuji statistik didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,347. Karena nilai  $p > 0,05$  dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kadar parasetamol yang diberikan bersama dengan teh hitam dan kadar parasetamol yang diberikan tanpa teh hitam. Namun, dalam penelitian Oktavia (2009) yang menggunakan 12 data dengan sampel plasma darah kelinci menyebutkan bahwa teh hijau berpengaruh terhadap farmakokinetik parasetamol dengan meningkatkan absorpsi parasetamol.

Penelitian Oktavia menyebutkan bahwa teh hijau berpengaruh terhadap farmakokinetik parasetamol yang meningkatkan absorpsi parasetamol (Oktavia, 2009). Dan penelitian Kurniawati yang menyebutkan bahwa teh juga berpengaruh terhadap farmakokinetik parasetamol yang dapat meningkatkan dari absorpsi parasetamol (Kurniawati, 2007). Sedangkan pada penelitian ini terdapat perbedaan kadar rata-rata parasetamol antara kelompok tanpa seduhan teh hitam dan kelompok yang diberi seduhan teh hitam, namun hasil uji statistik menunjukkan bahwa kenaikan tidak memiliki nilai yang bermakna. Kandungan kafein dan teofilin pada

teh memang mempunyai efek menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah perifer yang bersama dengan peninggian curah jantung sehingga mengakibatkan bertambahnya aliran darah (Louisa dan Dewoto, 2007). Meski demikian, tidak dapat dikatakan sebagai satu-satunya faktor penyebab meningkatnya kadar parasetamol dalam darah. Karena ada beberapa faktor yang mempengaruhi absorpsi yaitu, kelarutan obat, kemampuan difusi melintasi membran, kadar obat, luas permukaan kontak, bentuk sediaan obat, juga rute penggunaan obat, dan waktu kontak pada permukaan absorpsi.

Menurut teori, faktor-faktor tersebut mempengaruhi absorpsi misalnya, obat yang mudah larut dalam larutan akan lebih mudah diabsorpsi, dan bila suatu obat mampu melintasi membran sel, absorpsinya akan meningkat. Selain kemampuan melintasi membran sel, makin tinggi kadar obat maka obat akan cepat diabsorpsi. Luas permukaan kontak obat juga berpengaruh dalam absorpsi dimana makin luas permukaan kontak semakin meningkat pula absorpsinya. Faktor yang lain seperti rute penggunaan obat juga berpengaruh misalnya obat yang diberikan secara oral dengan obat yang diberikan secara intravena absorpsinya akan berbeda. Waktu kontak obat pada permukaan absorpsi juga berpengaruh misalnya dalam keadaan diare hal ini akan mempercepat waktu kontak obat sehingga akan menurunkan absorpsi (Anief,2000 ; Mycek dkk,2001).

Selain absorpsi dipengaruhi banyak faktor diatas, juga karena jumlah kafein dan teofilin dalam seduhan teh hitam yang diberikan pada tikus relatif lebih kecil, karena dalam 100 g teh hitam terdapat 20-90 mg kafein, 3-4 mg teofilin. Sehingga,

kalau hanya menggunakan 2 g teh hitam kadar kafein dan teofilinnya tidak terlalu bermakna. Dan juga karena organ usus pada tikus yang lebih kecil sehingga luas kontak absorpsi lebih kecil. Selain itu teh hitam mengandung banyak senyawa lain, seperti kandungan *theobromin*, *tannin*, *xanthine*, *adenine* minyak atsiri, *kuarsetin*, *naringenin* dan *natural fluoride* (Septiatin, 2008) yang sulit untuk dihilangkan.

Selain menggunakan teh dan parasetamol terdapat juga penelitian yang menggunakan minuman dan obat lain. Pada penelitian Wulandari (2009) menyebutkan tidak ada pengaruh pada absorpsi obat teofilin yang diminum bersama dengan jus jambu biji. Dan penelitian Handayani (2009) menyebutkan ada pengaruh pada absorpsi obat teofilin yang diminum bersama jus pisang ambon.

Penelitian ini masih mempunyai beberapa keterbatasan, dimana penelitian ini belum mampu memperhatikan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar parasetamol, misalnya kemampuan difusi obat melintasi membran yang tidak diketahui oleh peneliti. Dan penggunaan spektrofotometer yang masih sangat sensitif sehingga diperlukan suatu ketelitian yang cukup tinggi agar diperoleh hasil yang akurat.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Pemberian seduhan teh hitam tidak berpengaruh terhadap kadar parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar
- 5.1.2 Kadar AUC rata-rata parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar tanpa pemberian seduhan teh hitam dengan kadar 1% adalah 4,73 mg.menit/ml.
- 5.1.3 Kadar AUC rata-rata parasetamol dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar dengan pemberian seduhan teh hitam dengan kadar 1% adalah 4,82 mg.menit/ml.
- 5.1.4 Tidak ada perbedaan kadar parasetamol dalam darah dalam darah pada tikus putih jantan galur wistar dengan dan tanpa pemberian seduhan teh hitam dengan kadar 1%.

#### 5.2 Saran

- 5.2.1 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai zat kafein dan teofilin untuk lebih memastikan cara kerja zat tersebut dalam tubuh.

5.2.2 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh seduhan teh hitam terhadap kadar parasetamol dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar.

5.2.3 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan obat lainnya.



## DAFTAR PUSTAKA

- Afriansyah, N., 2008, *Rahasia Jantung Sehat dengan Makanan Berkhasiat*, Penerbit Buku Kompas, Jakarta.
- Aiache, J.M., Devissaguet A.M., 1993, *Farmasetika 2 Biofarmasi Edisi 2*, Air Langga University Press, Surabaya.
- Aminary, W.P., 2009, *Pengaruh Perasan Buah Mangga Terhadap Parameter Farmakokinetik Parasetamol yang Diberikan Secara Per Oral pada Kelinci Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Andayani, D., 2003, *Pengaruh Jus Buah Pisang Ambon Terhadap Parameter Farmakokinetik Parasetamol yang Diberikan Secara Per Oral pada Kelinci Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Anief, M., 2000, *Apa yang Perlu diketahui Tentang Obat Edisi Revisi*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta.
- Aslam, M., Tan, C.K., Prayitno, A., 2003, *Farmasi klinis*, PT. Elekmedia Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Bekti, 2010, *Interaksi Obat dan Makanan*, [http : //www.medicastore.com](http://www.medicastore.com), Dikutip tanggal 27 Juli 2010.
- Dewoto, H.R., Louisa, M., 2007, *Perangsang Susunan Saraf Pusat*, dalam : Gan, s., Setiabudy, R., Nafrialdi., Elysbeth., *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*, Gaya Baru, Jakarta, Hal : 254.
- Fulder, S., 2004, *Khasiat Teh Hijau*, Prestasi Pustaka Publisher, Jakarta.
- Gibson, G.G., Skeett, P., 1991, *Pengantar Metabolisme Obat*, UI press, Jakarta.
- Handayani, L. Y., 2009, *Pengaruh Jus Buah Pisang Ambon Terhadap Parameter Farmakokinetik Teofilin yang Diberikan Secara Per Oral pada Kelinci Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Hidayat, A., 2010, *Teh Hitam dan Hijau*, <http://billyjoeadam.wordpress.com/artikel/>, Dikutip tanggal 29 Maret 2010.
- Joenes, N., 1998, *Ars Prescribendi (Resep yang Rasional) Edisi 3*, Airlangga University Press, Surabaya.

- Katzung, B.G., Trevor, A.J., 2002, *Buku Bantu Farmakologi*, Penerbit Kedokteran EGC, Jakarta.
- Kee, J.L., Hayes, E.R., 1996, *Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan*, EGC, Jakarta.
- Kurniawati, W., 2007, *Pengaruh Seduhan Teh Terhadap Parameter Farmakokinetik Parasetamol yang Diberikan Secara Per Oral pada Kelinci Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Kusumawati, D., 2004, *Bersahabat dengan Hewan Coba*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Lestari, C.I., 2010, *Apa yang Harus Diketahui Dokter tentang Obat?*, <http://www.cintalestari.wordpress.com>, Dikutip tanggal 8 November 2010
- Louisa, M., Dewoto, R.H., 2007, *Perangsang Susunan Saraf Pusat dalam : Gan, s., Setiabudy, R., Nafrialdi., Elysabeth., Farmakologi dan Terapi Edisi 5*, Gaya Baru, Jakarta, Hal : 254.
- Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe. P.C., 2001, *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*, Widya Medika, Jakarta.
- Neal, M.J., 2006, *At a Glance Farmakologi Medis Edisi 5*, Penerbit Erlangga, Jakarta.
- Oktavia, R.W., 2009, *Pengaruh Seduhan Teh Hijau (Camella sinensis) Terhadap Parameter Farmakokinetik Parasetamol yang Diberikan Secara Per Oral pada Kelinci Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Rohayati, S., 2009 , *Prospek Teh Indonesia Sebagai Minuman Fungsional*. [http://www.ritc.or.id/berita/prospek.teh\\_indonesia\\_sebagai\\_minuman\\_fungsional.html](http://www.ritc.or.id/berita/prospek.teh_indonesia_sebagai_minuman_fungsional.html). Dikutip januari 2009
- Rohdiana, D., 2009, "*Talk Show - Efek Teh Hitam dalam Mencegah dan Mengatasi Risiko Penyakit Jantung Koroner*" 24 November 2007. <http://www.pjnhk.go.id/content/view/647/31/>, Dikutip januari 2009.
- Rossi, A., 2010, *1001 Teh dari Asal – Usul, Tradisi, Khasiat, Hingga Racikan Teh*, C.V Andi Offset, Yogyakarta.
- Rowland, M., Tozer, T., 1994, *Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications Third Edition*, Philadelphia, USA.

- Septiatin, A., 2008, *Apotek Hidup dari Rempah-Rempah, Tanaman Hias, dan Tanaman Liar*, CV. Yrama Widya, Bandung.
- Setiawati, A., Gan, S., Suyatna, F.D., 2007, *Pengantar Farmakologi*, dalam : Gan, s., Setiabudy, R., Nafrialdi., Elysabeth., Farmakologi dan Terapi Edisi 5, Gaya Baru, Jakarta, Hal : 2.
- Shargel, L., Wu-pong, S., Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutic and Pharmacokinetics* Fifth edition, Mc-Graw-Hills Companies Inc, Singapore
- Smith, R., Steavary, 1981, *Text Book of Biopharmaceutics Analysis A Description of Methods for the Determination of Drug in Biological Fluid*, Les and Febiger, Philadelphia.
- Suraya, 2007, *Sehat dan Cantik dengan Teh Hijau*, Niaga Swadaya, Jakarta.
- Syafah, 2007, *Pengaruh Pemberian Jus Anggur Terhadap Parameter Farmakokinetik Parasetamol yang Diberikan Secara Per Oral pada Kelinci Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Tanzil, S., 2008, *Faktor-Faktor yang Memengaruhi Hubungan Dosis dan Efek Obat*, dalam : Rahardjo, R., Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hal : 60.
- Tjay, T.H., Rahardja K, 2002, *Obat-Obat Penting* Edisi 5, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Tuminah, S., 2004, *Teh sebagai Salah Satu Sumber Antioksidan*, Cermin Dunia Kedokteran , (144) : 52
- Widianto. M.B., 1989, *Sebelum / Sesudah Makan? Interaksi Obat dengan Makanan*, Cermin Dunia Kedokteran, (55) : 39
- Wilmana .P.F., Gan, S., 2007, *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Non Steroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*, dalam : Gan, s., Setiabudy, R., Nafrialdi., Elysabeth., Farmakologi dan Terapi Edisi 5, Gaya Baru, Jakarta, Hal : 238.
- Wiryowidagdo, S., Sitanggang, M., 2008, *Tanaman Obat untuk Penyakit Jantung, Darah tinggi, dan Kolesterol* Edisi Revisi, PT. Agromedia Pustaka, Jakarta.
- Wulandari, R., 2009, *Profil Farmakokinetik Teofilin yang Diberikan Bersama dengan Jus Jambu Biji Pada Kelnici Jantan*, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.

Yardapoteker, 2010, *Jika Obat yang diminum tidak Berkhasiat, Awas Barang Kali disebabkan oleh Interaksi Obat*, <http://www.yardapoteker.wordpress.com>, Dikutip tanggal 13 Mei 2010.

Yodhian, L.F., 2008, *Analgesik-Antipiretik, Obat-Obat AINS dan Obat-Obat Pirai (Gout)* dalam : Rahardjo, R., *Kumpulan Kuliah Farmakologi Edisi 2*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Hal : 504.

