

PERBANDINGAN PROFIL FARMAKOKINETIKA SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN NATRIUM DIKLOFENAK PADA KELINCI JANTAN

Sofia Rahmi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Program Studi Farmasi
Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah
Medan-Indonesia

Abstrak

Penyakit rheumatoid arthritis ini merupakan bentuk penyakit yang paling umum dari arthritis autoimun yang mempengaruhi lebih dari 1,3 juta orang di dunia. Dari jumlah tersebut, sekitar 75% adalah perempuan. Diperkirakan akan terus bertambah hingga tahun 2025 dengan indikasi lebih dari 25% akan mengalami kelumpuhan. Dokter sering meresepkan obat rheumatoid arthritis dengan natrium diklofenak. Natrium diklofenak sering diresepkan oleh dokter bagi penderita nyeri terutama yang berkaitan dengan nyeri muskuloskeletal kronis seperti arthritis rheumatoid, osteoarthritis, spondylitis ankylosa dan gout. Natrium diklofenak mampu menekan tanda-tanda dan gejala inflamasi karena natrium diklofenak cepat diserap setelah pemberian secara oral. Mengonsumsi natrium diklofenak dalam jangka waktu lama akan mempengaruhi profil farmakokinetika natrium diklofenak dalam plasma. Profil farmakokinetika tersebut akan berpengaruh terhadap absorpsi, distribusi, metabolisme maupun ekskresi dari pengonsumsi natrium diklofenak tersebut. Peneliti mencoba melakukan penelitian dengan menggunakan hewan kelinci jantan untuk melihat adanya profil farmakokinetika dari natrium diklofenak bagi kelinci jantan tersebut dengan cara membandingkan profil farmakokinetika plasma kelinci jantan sebelum dan setelah pemberian natrium diklofenak. Peneliti menggunakan hewan kelinci karena hewan tersebut memiliki organ yang hampir sama dengan manusia. Sedangkan digunakan kelinci jantan adalah karena diharapkan nantinya tidak terjadi kehamilan selama proses penelitian berjalan.

Kata kunci: *rheumatoid arthritis, kelinci jantan, natrium diklofenak, profil farmakokinetika, nyeri*

Abstract

This rheumatoid arthritis disease is the most common form of autoimmune arthritis affecting more than 1.3 million people in the world. Of these, about 75% are women. Expected to continue to grow until 2025 with an indication of more than 25% will experience paralysis. Most patients seek alternative treatment by way of consultation to the doctor. Consuming diclofenac sodium for a long time will affect the pharmacokinetics profile of diclofenac sodium in plasma. The pharmacokinetics profile will affect the absorption, distribution, metabolism and excretion of consuming the diclofenac sodium. The researcher attempted to research using male rabbits to see the pharmacokinetics profile of diclofenac sodium for the male rabbits by comparing the male pharmacokinetics profile of male rabbits before and after administration of diclofenac sodium. Researchers use rabbit animals because these animals have organs similar to humans. While the use of male rabbits is because it is expected that pregnancy will not occur during the research process runs.

Keywords: *rheumatoid arthritis, male rabbit, diclofenac sodium, profile pharmacokinetics, pain.*

1. PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa sekitar 355 juta jiwa penduduk dunia merupakan penderita rheumatoid arthritis. Diperkirakan akan terus bertambah hingga tahun 2025 dengan indikasi lebih dari 25% akan mengalami kelumpuhan. Sekitar 5-10% penderita rheumatoid arthritis berusia di atas 60 tahun. Kebanyakan penderita mencari alternatif pengobatan dengan cara konsultasi ke dokter. Dan dokter sering meresepkan obat rheumatoid arthritis dengan natrium diklofenak. Natrium diklofenak sering diresepkan oleh dokter bagi penderita nyeri terutama yang berkaitan dengan *nyeri musculoskeletal kronis* seperti *arthritis rheumatoid, osteoarthritis, spondylitis ankylosa* dan *gout*. Natrium diklofenak mampu menekan tanda-tanda dan gejala inflamasi karena natrium diklofenak cepat diserap setelah pemberian secara oral.

Natrium diklofenak merupakan golongan anti inflamasi non steroid (AINS) derivat asam fenil asetat. Bentuk Natrium diklofenak berupa serbuk berwarna kekuningan, dan memiliki kelarutan yang kecil dalam air. Bahan obat ini dapat terakumulasi dalam cairan sinovial sehingga efek terapi pada persendian menjadi lebih panjang. Mengonsumsi natrium diklofenak dalam jangka waktu lama akan mempengaruhi profil farmakokinetika natrium diklofenak dalam plasma. Profil farmakokinetika tersebut akan berpengaruh terhadap absorpsi, distribusi, metabolisme maupun ekskresi dari pengonsumsi natrium diklofenak tersebut. Untuk itu peneliti mencoba melakukan penelitian menggunakan hewan kelinci jantan dengan tujuan melihat adanya profil farmakokinetika dari natrium diklofenak bagi kelinci jantan tersebut dengan cara membandingkan

profil farmakokinetika plasma kelinci jantan sebelum dan setelah pemberian natrium diklofenak. Selain itu melihat ada atau tidak pengaruh dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi sebelum dan setelah mengonsumsi natrium diklofenak. Peneliti menggunakan hewan kelinci karena hewan tersebut memiliki organ yang hampir sama dengan manusia. Sedangkan digunakan kelinci jantan adalah karena diharapkan nantinya tidak terjadi kehamilan selama proses penelitian berjalan.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan metode secara eksperimental dimana variabel bebas berupa natrium diklofenak dan variabel terikatnya berupa perbandingan profil farmakokinetika sebelum dan setelah pemberian natrium diklofenak. Dan hasil akhirnya yaitu nilai K_{abs} , K_{el} , T_{maks} , C_{maks} , AUC, AUMC, MRT, V_d , dan CL.

Alat dan Bahan

Alat

Alat yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah kotak hewan, sarung tangan, pisau cukur, alat penghitung waktu, politube, gelas beaker, alat sentrifuge, alat vortex, labu tentukur, neraca analitik, gelas ukur, spuit, pipet volum, perangkat KCKT dan alat lain yang dibutuhkan.

Bahan

Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah heparin, akuabides, methanol p.a, Na-diklofenak generik, Na-diklofenak BPFI, TCA, CMC.

Pembuatan Suspensi CMC Natrium 1 %

Sebanyak 1 g CMC natrium ditaburkan merata ke dalam lumpang yang berisi akuades panas sebanyak 35 ml. didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh massa yang transparan. Digerus hingga terbentuk gel kemudian dinecerkan dengan sedikit air. Dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditambahkan air suling sampai garis tanda.

Pembuatan Suspensi Natrium Diklofenak

Natrium diklofenak ditimbang sebanyak 50,035 mg, diferus perlahan di dalam lumping. Ditambahkan 30 ml suspense CMC Natrium 1% sambil diaduk homogen. Dipindahkan ke dalam labu ukur 50 ml, ditambahkan CMC natrium 1% sampai tanda batas. Dikocok homogen dan dipindahkan ke dalam vial.

Penentuan Dosis Pemberian Suspensi Natrium Diklofenak

Dosis natrium diklofenak untuk kelinci ditentukan berdasarkan konversi dosis manusia dan kelinci menurut metode Laurance dan Baoharach. Perhitungan konversi dosis manusia dan kelinci adalah:

Dosis pemakaian pada manusia

$$= 25-50 \text{ mg/hari}$$

Konversi pada hewan kelinci

$$= 0,07$$

Dosis konversi

$$= 25 \text{ mg} \times 0,07$$

$$= 1,75 \text{ mg}$$

Misalkan berat kelinci

$$= 1,94 \text{ kg}$$

Maka dosis perkiraan berat per kg BB

$$= \frac{1000 \text{ g}}{1500 \text{ g}} \times 1,75 \text{ mg}$$

$$= 1,17 \text{ mg/kg BB}$$

Dosis

$$= \frac{1940 \text{ g}}{1000 \text{ g}} \times 1,17 \text{ mg}$$

$$= 2,3 \text{ mg}$$

Volume dosis yang diberikan

$$= \frac{2,3 \text{ mg}}{2,5 \text{ mg}} \times 1 \text{ ml}$$

$$= 0,92 \text{ ml}$$

Hewan Percobaan

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci jantan dengan berat 5-2 kg yang telah dikondisikan selama 1 minggu.

Perlakuan Terhadap Hewan Percobaan Sebelum Pemberian Natrium Diklofenak

Hewan coba berupa kelinci jantan yang memiliki berat 1,5-2 kg dan telah dikondisikan diambil sampel darahnya dari telinga dengan interval waktu sekitar 0,25 jam, 0,5 jam, 0,75 jam, 1,25 jam, 2,5 jam, 3,5 jam, 4,5 jam, 5,5 jam. Darah diambil sebanyak 1 ml, dimasukkan ke dalam politube yang telah diberi heparin. Disentrifuge 3000 rpm selama 10 menit. Beningan diambil kemudian ditambahkan TCA 20% sebanyak 1 ml lalu divorteks dan disentrifuge 3000 rpm selama 10 menit dan diambil beningannya.

Setelah Pemberian Natrium Diklofenak

Hewan coba berupa kelinci jantan yang memiliki berat 1,5-2 kg dan telah dikondisikan diberikan suspensi natrium diklofenak selama 28 hari berturut-turut. Pada hari ke dua puluh delapan setelah pemberian suspensi natrium diklofenak, diambil sampel darah dari telinga dengan interval waktu sekitar 0,25 jam, 0,5 jam, 0,75 jam, 1,25 jam, 2,5 jam, 3,5 jam, 4,5 jam, 5,5 jam. Darah diambil sebanyak 1 ml, dimasukkan ke dalam politube yang telah diberi heparin. Disentrifuge 3000 rpm selama 10 menit. Beningan diambil kemudian ditambahkan TCA 20% sebanyak 1 ml lalu divorteks dan disentrifuge 3000 rpm selama 10 menit dan diambil beningannya.

Pembuatan Fase Gerak

Fase gerak yang digunakan adalah campuran metanol-air dengan laju alir 1 ml/menit. Disaring dengan menggunakan membran filter PTFE 0,5µm dan disonikasi selama 20 menit.

Pembuatan Larutan Induk Baku Natrium Diklofenak

Ditimbang seksama 25,05 mg natrium diklofenak BPHI, dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml. dicukupkan dengan fase gerak hingga garis tanda. Dikocok sampai homogen sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500 mcg/ml.

Penyuntikan Larutan Induk Baku Natrium Diklofenak

Diambil larutan induk baku konsentrasi 500 mcg/ml sebanyak 20 µl dan disuntikkan ke Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).

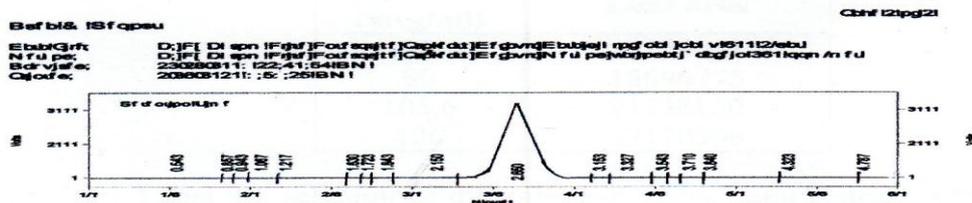
Pengukuran Kadar Plasma Natrium Diklofenak

Plasma natrium diklofenak sebelum diukur disaring terlebih dahulu

menggunakan penyaring PTFE 0,25µm untuk mencegah masuknya kotoran ke dalam alat KCKT. Plasma natrium diklofenak disuntikkan ke dalam alat KCKT sebanyak 20µl (tiga kali pengulangan).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan perbandingan fase gerak MeOH (methanol) dengan buffer asetat dilakukan terlebih dahulu sebelum dilakukan penetapan kadar natrium diklofenak dalam plasma pada panjang gelombang 273 nm. Setelah fase gerak didapatkan kemudian ditentukan laju alir, waktu tambat dan tekanan kolom optimal. Setelah diketahui semuanya kemudian dilakukan penyuntikan larutan natrium diklofenak pada konsentrasi 500 mcg/ml sebanyak 20µl ke dalam sistem KCKT dengan perbandingan fase gerak MeOH:buffer asetat (90:10) dan laju alir tetap sekitar 1,4 ml/menit diperoleh waktu tambat sekitar 2,6 menit seperti yang tertera pada **gambar1**

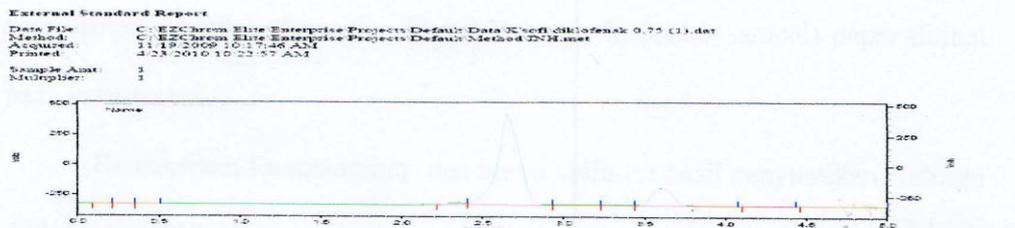


Gambar 1 Kromatogram Hasil Penyuntikan Natrium Diklofenak BPHI dengan

Konsentasi 500 mcg/ml, dengan Fase Gerak MeOH: Buffer Asetat (90:10)

Gambar 1 menunjukkan dasar penentuan waktu tambat natrium diklofenak BPHI dengan konsentrasi 500 mcg/ml. Lebih lanjut dapat

ditentukan kromatogram hasil penyuntikan natrium diklofenak BPHI dalam plasma seperti yang terlihat pada **gambar 2**.



Gambar 2 Kromatogram Hasil Penyuntikan Natrium Diklofenak BPFi dalam Plasma Berdasarkan **gambar 2** di atas, dapat diketahui penentuan kurva baku natrium diklofenak dalam plasma.

dengan Konsentrasi 500 mcg/ml, Fase Gerak MeOH: Buffer Asetat (90:10)

Penentuan kurva tersebut terlihat pada **tabel 1**.

Tabel 1 Penentuan Kurva Baku Natrium Diklofenak dalam Plasma

Konsentrasi (mcg/ml)	Luas Area
80	12124061
90	15696775
105,6	21238100
120	37170508

Dari **Tabel 1** di atas, digambarkan kurva baku natrium diklofenak seperti tertera pada **gambar 3**.



Gambar 3 Kurva Baku Natrium Diklofenak

Kadar natrium diklofenak dapat dihitung menggunakan persamaan $y = 601980,46 x - 7978506,5$ yaitu mensubstitusikan y dengan luas area sampel. Hasil perhitungan diketahui harga x (kadar sampel). Berdasarkan kromatogram dan kurva kalibrasi hasil penyuntikan natrium diklofenak BPFi di atas, selanjutnya dilakukan

penyuntikan dari 6 ekor kelinci jantan sebelum dan setelah pemberian natrium diklofenak untuk penentuan nilai parameter farmakokinetiknya. Nilai konsentrasi rata-rata±SD sebelum dan setelah pemberian natrium diklofenak dalam plasma kelinci (n=6) dapat dilihat pada **tabel 5.2**.

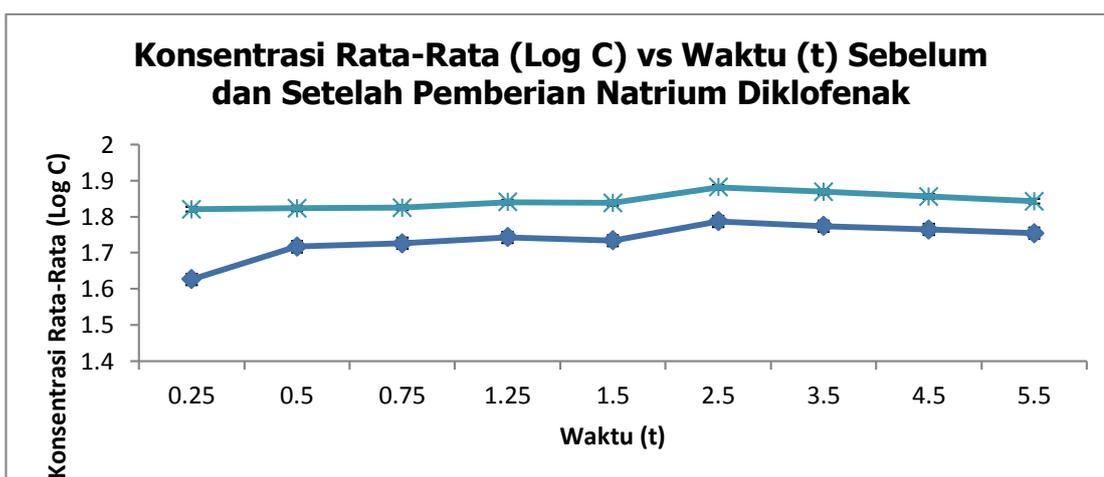
Tabel 2 Nilai Konsentrasi Rata-Rata±SD Sebelum dan Setelah Pemberian Natrium Diklofenak dalam Plasma Kelinci (n=6) Terhadap Waktu

Waktu (t) (jam)	Rata-Rata Sebelum Pemberian ±SD (mcg/ml)	Rata-Rata Setelah Pemberian±SD (mcg/ml)
--------------------	---	--

0,25	42,323±0,325	66,187±0,538
0,5	52,123±0,123	66,553±0,420
0,75	53,242±0,321	66,860±0,415
1,25	55,343±0,333	69,237±3,428
1,5	54,222±0,425	68,860±4,332
2,5	61,231±0,613	76,087±2,729
3,5	59,431±0,041	73,980±2,463
4,5	58,123±0,321	71,777±3,643
5,5	56,786±0,571	69,607±2,449

Berdasarkan **tabel 2** di atas, dapat digambarkan konsentrasi rata-rata (log c) vs waktu (t) sebelum dan setelah

pemberian natrium diklofenak dalam plasma seperti yang terlihat pada **gambar 4** di bawah ini.



Gambar 4 Konsentrasi Rata-Rata (log c) vs Waktu (t) Sebelum dan Setelah Pemberian Natrium Diklofenak

Nilai konsentrasi rata-rata ±SD yang diketahui dapat menentukan nilai parameter farmakokinetika sebelum dan setelah pemberian natrium

diklofenak dalam plasma. Nilai parameter tersebut terlihat pada **tabel 3**.

Tabel 3 Nilai Parameter Farmakokinetika Sebelum dan Setelah Pemberian Natrium Diklofenak dalam Plasma Kelinci (n = 6).

Parameter (Satuan)	Nilai Sebelum Pemberian Natrium Diklofenak	Nilai Setelah Pemberian Natrium Diklofenak
K_a (jam ⁻¹)	0,243±0,322	0,963±0,422
T_{maks} (jam)	1,325±0,123	2,445±0,343
C_{maks} (mcg/ml)	0,003±2,153.10 ⁻³	0,0734±3,157.10 ⁻³
AUC _{0-∞} (mcg/L)jam	0,123±0,613	2,831±0,710
AUMC _{0-∞} (mcg/L)jam ²	91,013±28,4	106,022±58,53
MRT (jam)	24,37±2,713	35,57±9,021
Vd (L)	15,124±3,615	24,027±4,197
K_{el} (jam ⁻¹)	0,002±3,216.10 ⁻³	0,030±6,06.10 ⁻³
t/2el (jam)	19,413±4,212	24,323±6,298
CL (L/jam)	0,0340±0,123	0,010±0,201

Berdasarkan **tabel 3** di atas, adanya nilai K_a dan T_{maks} yang cukup besar setelah pemberian natrium diklofenak ($K_a = 0,963 \pm 0,422 \text{ jam}^{-1}$, $T_{maks} = 2,445 \pm 0,343 \text{ jam}$) menggambarkan bahwa obat melewati sistem jalur metabolisme lintas pertama, yaitu ELP (Efek Lintas Pertama) dan obat akan mengalami metabolisme pada membran usus sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Akibatnya, nilai $AUC_{0-\infty}$ dan $AUMC_{0-\infty}$ setelah pemberian natrium diklofenak juga menunjukkan nilai yang lebih besar juga dibandingkan sebelum pemberian natrium diklofenak ($AUC_{0-\infty}$ setelah pemberian natrium diklofenak adalah $2,831 \pm 0,710 \text{ (mcg/L)jam}$, $AUMC_{0-\infty}$ setelah pemberian natrium diklofenak adalah $106,022 \pm 58,53 \text{ (mcg/L)jam}^2$). Begitu juga nilai MRT yang menunjukkan waktu keberadaan obat dalam tubuh menjadi lebih lama karena adanya natrium diklofenak dalam tubuh (MRT setelah pemberian adalah $35,57 \pm 9,021 \text{ jam}$). Sehingga menyebabkan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) setelah pemberian natrium diklofenak akan lebih lama ($t_{1/2}$ setelah pemberian natrium diklofenak adalah $24,323 \pm 6,298 \text{ jam}$).

Nilai V_d (volume distribusi) menggambarkan tentang volume American College of Rheumatology, (2012), Osteoarthritis, Lake Boulevard NE. Atlanta.

Haslinda, dkk., (2013), *Monitoring Efek Samping Pemberian Kombinasi Ekstrak Rimpang Temulawak, Jahe, Kedelai dan Kulit Udag Dibandingkan Dengan Natrium Diklofenak Pada Pasien Osteoarthritis, Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*, Vol. 3, No. 1.

Hinz, B., (2005), *Bioavailability of Diclefenac Pottasium at Low Doses*, Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology,

tersebarannya natrium diklofenak dalam tubuh (V_d setelah pemberian natrium diklofenak adalah $24,027 \pm 4,197 \text{ L}$), disebabkan karena faktor kondisi tubuh hewan yang tidak memiliki banyak lemak sehingga volume cairan tubuh yang membawa obat dalam tubuh oleh sirkulasi sistemik menjadi lebih banyak. Hasil eliminasi setelah pemberian natrium diklofenak ($K_{el} = 24,323 \pm 6,298 \text{ jam}$) dalam tubuh makin lambat tetapi proses pembersihan ($CL = 0,010 \pm 0,201 \text{ L/jam}$) natrium diklofenak dalam tubuh semakin cepat.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa nilai parameter farmakokinetik sebelum dan setelah pemberian natrium diklofenak mengalami perubahan yang begitu signifikan dikarenakan obat melewati sistem jalur metabolisme lintas pertama, yaitu ELP (Efek Lintas Pertama) dan obat akan mengalami metabolisme pada membran usus sebelum mencapai sirkulasi sistemik.

DAFTAR PUSTAKA

- Friedrich Alexander University Erlangen-Numberg Fahrstrasse, Germany.
- Katzung, B.G., (2004), *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Salemba Medika, Jakarta.
- Purwanti, T., dkk., (2015), *Pelepasan Penetrasi Na-Diklofenak Sistem Niosom Spam 60 Dalam Basi Gel HPMC 400*, *Pharmascientia*, Vol. 2, No.1, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Setiawati, A., (2005), *Farmakokinetika Klinik. Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas

- Kedokteran. Universitas
Indonesia, Jakarta.
- Shargel, L., (2005), *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Penerjemah: Fasich dan Sjamsiah, Edisi Kedua, Airlangga University Press, Surabaya.
- Simon, P., (2012), *Formulasi dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak Dengan Metode Sel Difusi Franz dan Metode Tape Stripping*, Skripsi, FMIPA. Program Studi Farmasi. Universitas Indonesia.
- Soerati, W., dkk., (2014), *Pennentuan Dosis Natrium Diklofenak Sebagai Antiinflamasi Topikal dan Studi Penetrasi Natrium Diklofenak Melalui Kulit Tikus Dengan dan Tanpa Stratum Korneum*, *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 1, No. 1, Universitas Airlangga, Surabaya.
- The United States Pharmacopeial Convention, (2007), *The United States Pharmacy*, Ed. 30, Webcom Limited, Canada.
- Tjay dan Rahardja, (2007), *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, PT. Gramedia, Jakarta.
- Waldon, D. J., (2008), *Pharmacokinetics and Drug Metabolism*, Amgen, Inc. Kendall Square, Building 1000, Cambridge, USA.