



**Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Perubahan Profil Farmakokinetika
Natrium Diklofenak pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus L.*)**

***The Effect of Vitamin C on Changes in The Pharmacokinetic Profile of Sodium
Diclofenac in White Rats (*Ratus Novergicus L.*)***

Ikhwan Yuda Kusuma¹, Muhammad Iqbal², Ike Mardiaty Agustin³

Universitas Harapan Bangsa¹

Politeknik Negeri Jember²

STIKes Muhammadiyah Gombong³

Email: ikhwanyudakusuma@uhb.ac.id

ABSTRACT

Drugs used with foods or drinks can affect the drug effects. Diclofenac sodium is an anti-inflammatory drug that is often used by people with additional vitamins during the recovery period and maintain health. This study aims to determine the effect of vitamin C to the pharmacokinetics profile of Diclofenac sodium in white rats. The study was conducted using 9 rats rats, divided into 3 groups (n=3 per group). Each group was treated as follows: control of diclofenac sodium, dose 1 (diclofenac sodium and 250 grams), and dose 2 (sodium diclofenac and 500 C vitamin C). Blood samples were taken from rat eye veins at 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180, 240, 300 and 360 minutes. Diclofenac sodium levels in plasma were measured using a UV-Vis spectrophotometer at a maximum wavelength of 280 nm. Result showed that vitamin C changed the absorption of diclofenac sodium by prolonged the maximum plasma concentration time, reduce maximum levels of diclofenac sodium and vitamin C also changed the elimination of ibuprofen by prolonged the elimination time

Keywords: diclofenac sodium, Vitamin C, Pharmacokinetics

ABSTRAK

Obat yang digunakan bersamaan dengan makanan atau minuman dapat mempengaruhi efek terapi obat tersebut. Natrium diklofenak merupakan salah satu obat anti inflamasi yang sering digunakan masyarakat dengan tambahan vitamin pada masa pemulihan dan menjaga kesehatan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin C terhadap profil farmakokinetik Natrium diklofenak pada tikus putih.. Uji dilakukan dengan membagi 9 ekor tikus dalam 3 kelompok (tiap kelompok 3 ekor). Tiap kelompok diberi perlakuan sebagai berikut: kontrol natrium diklofenak, dosis 1 (natrium diklofenak dan 250 gram), dan dosis 2 (natrium diklofenak dan vitamin C 500 gram). Pengambilan cuplikan darah dilakukan dari vena mata tikus pada menit ke- 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180, 240, 300 dan 360. Kadar natrium diklofenak dalam plasma diukur menggunakan spektrofotometer UV - Vis pada panjang gelombang maksimum 280 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin C dapat mempengaruhi absorpsi natrium diklofenak dengan memperpanjang waktu konsentrasi plasma mencapai maksimum, menurunkan kadar maksimum natrium diklofenak dalam darah, dan vitamin C juga mempengaruhi eliminasi natrium diklofenak dengan memperpanjang waktu eliminasi natrium diklofenak.

Kata Kunci: natrium diklofenak, Vitamin C, Farmakokinetik



PENDAHULUAN

Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari kinetik zat aktif dalam tubuh (*in vivo*) dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengikuti suatu model farmakokinetik yang khas. Model tersebut dapat berupa model satu kompartemen atau multi kompartemen yang sangat tergantung pada proses yang dialami zat aktif selama dalam tubuh (Shargel, 2012). Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan NSAID (*Non Steroid Anti- Inflammation Drug*) yang banyak digunakan dalam masyarakat untuk meringankan nyeri dan inflamasi otot rangka dan penyakit sendi misalnya, *rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dan ankylosing spondylitis, keseleo; dan nyeri lainnya seperti renal colic, acute gout.*

Bentuk senyawa yang aktif sebagai anti-inflamasi adalah bentuk garam natrium dan garam dietil amonium. Diklofenak dapat mengiritasi lambung dan mengalami first pass metabolisme sehingga hanya 50% obat yang mencapai sirkulasi sistemik bila diberikan peroral. Pada kadar terapeutik, 99% terikat protein plasma. Waktu paruhnya dalam plasma 1 sampai 2 jam. Seperti NSAID pada umumnya, diklofenak sering kali menyebabkan nyeri, kerusakan jaringan pada tempat injeksi ketika diklofenak diberikan secara intramuscular. Suppositoria diklofenak dapat menyebabkan iritasi lokal (Sweetman, 2009).

Vitamin C adalah nutrisi dan vitamin yang larut dalam air dan penting untuk kehidupan serta untuk menjaga kesehatan yang secara luas digunakan oleh masyarakat (Naidu, 2003). Beberapa penelitian awal menunjukkan bahwa terdapat pola akan kemungkinan terjadinya interaksi antara vitamin C dengan obat golongan NSAID (Stargrove et al., 2012). Interaksi vitamin C dengan NSAID menunjukkan sinergisitas dengan efek anti inflamasi dan mampu melindungi lambung dari kemungkinan

terjadinya luka lambung. Serta, NSAID dapat menurunkan kadar simpanan vitamin C dalam tubuh (Hechtman, 2012). Tujuan penelitian ini adalah mempelajari pengaruh vitamin C terhadap profil farmakokinetika natrium diklofenak.

METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini bahan yang diteliti adalah natrium diklofenak murni (PT. Brataco®), dan asam askorbat murni (PT. Brataco®). Bahan penelitian yang digunakan adalah *aquadest*, etanol p.a, dan *ethylenediaminetetraacetat acid* (EDTA). Kemudian, alat-alat yang digunakan adalah alat kaca laboratorium yang mendukung (Pyrex®), timbangan analitik, timbangan hewan uji, kandang hewan uji, spuit oral 3 ml dan 5 ml, spektrofotometer UV- VIS (*Double Beam Spectrophotometer*), *Centrifuge PLC Series* (PLC-03 *Top Centrifuge*), mikropipet, pisau cukur, *holder, vakuntainer*, gunting bedah, mikrotip, *microtube* (Eppendorf®), dan *vortex mixer* (Maxi Mix II). Selanjutnya, hewan yang digunakan ialah tikus putih yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Universitas Jenderal Soedirman berumur 4-6 bulan. Hewan coba diaklimatisasi selama 14 hari dalam kandang hewan dengan pemberian pakan standar dan air minum.

Kemudian dikelompokkan menjadi 3 kelompok dengan 3 ekor untuk masing-masing kelompoknya. Kelompok 1 sebagai kontrol natrium diklofenak, kelompok 2 sebagai dosis 1, dan kelompok 3 sebagai dosis 2. Dalam penelitian ini menggunakan prosedur diantaranya yaitu Penetapan Pemberian Dosis Vitamin C dan Natrium Diklofenak. Natrium diklofenak dosis yang digunakan adalah 150 mg. Vitamin C dibuat dalam 3 variasi dosis yaitu 250 mg, dan 500 mg. Dilakukan perhitungan konversi dosis manusia ke dosis tikus.

Untuk validasi metode, pada penelitian ini menggunakan penetapan panjang gelombang maksimum. Ditimbang natrium diklofenak murni



sebanyak 10 mg dan di larutkan dengan etanol p.a 100 mL dalam gelas kimia, larutan dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL kemudian ditambahkan etanol p.a hingga 100 mL dan diperoleh larutan induk baku natrium diklofenak dengan kadar 100 mg/100 mL atau setara dengan 1000 ppm. Dibuat variasi konsentrasi natrium diklofenak dengan kadar 10 ppm, 25 ppm dan 60 ppm dari larutan stok natrium diklofenak, lalu diukur serapannya pada panjang gelombang 200 nm sampai 300 nm.

Untuk pembuatan kurva baku natrium diklofenak dibuat variasi konsentrasi sebesar 10, 15, 25, 40 dan 60 ppm, dari larutan stok natrium diklofenak. Lalu dibaca serapan pada panjang gelombang maksimum. Untuk linieritas dan rentang dihitung persamaan regresi linear natrium diklofenak menggunakan model persamaan $y = bx + a$. Kemudian uji akurasi dilakukan sebanyak dua kali yaitu uji akurasi pada sampel tanpa preparasi dan pada sampel yang melalui proses preparasi. Uji akurasi sampel tanpa preparasi dilakukan dengan cara membuat seri konsentrasi larutan baku natrium diklofenak 10, 15, 25, 40 dan 60 ppm, kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS, masing-masing seri konsentrasi di replikasi sebanyak 3 kali.

Uji akurasi pada sampel yang melalui proses preparasi dilakukan dengan cara membuat larutan baku natrium diklofenak 10, 15, 25, 40 dan 60 ppm, yang kemudian dipreparasi sesuai dengan prosedur penetapan kadar natrium diklofenak dalam darah yang digunakan pada penelitian ini. Masing-masing seri konsentrasi direplikasi sebanyak 3 kali.

Sedangkan untuk uji presisi dihitung nilai koefisien variasi dari kadar natrium diklofenak yang diperoleh dari hasil uji akurasi.

Penetapan jadwal pengambilan cuplikan, dua ekor tikus dipuasakan

selama 18 jam kemudian diberi larutan natrium diklofenak dosis tunggal 50 mg yang telah dikonversi sesuai hewan uji yang digunakan. Cuplikan darah diambil pada waktu ke- 1, 2, 3, ..., n melalui vena mata tikus. Cuplikan sampel darah tiap waktu diberi perlakuan sesuai dengan prosedur penetapan kadar natrium diklofenak dalam darah yang digunakan pada penelitian ini. Setelah itu, ditetapkan nilai $t_{1/2}$ untuk penetapan jadwal sampling pengujian. Kemudian untuk pengujian perlakuan dan penetapan kadar natrium diklofenak dalam darah, hewan uji dipuasakan selama 18 jam, kemudian diberikan natrium diklofenak tunggal secara oral sebanyak 150 mg yang telah dikonversi dosis. Hewan uji pada kelompok 1 yaitu untuk kontrol positif hanya diberikan obat natrium diklofenak dan untuk kontrol negatif tidak diberikan natrium diklofenak, sedangkan hewan uji pada kelompok uji yaitu dosis 1 dan dosis 2, setelah pemberian natrium diklofenak, hewan uji diberikan vitamin C secara oral sesuai dosis konversi dari manusia ke hewan uji pada 250 mg, dan 500 mg.

Pengambilan sampel darah dilakukan dari vena ekor tikus pada waktu sesuai hasil penetapan jadwal pengambilan cuplikan darah, lalu darah hewan uji ditampung di dalam tabung berisi EDTA, lalu disentrifugasi selama 5 menit kecepatan 2500 rpm, diambil plasmanya. Plasma ditambahkan dengan etanol p.a kemudian divortex, dan disentrifus selama 8 menit kecepatan 3000 rpm. Diambil bagian plasmanya, diukur absorbansi larutan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Dari data absorbansi, dihitung kadar natrium diklofenak pada tiap cuplikan waktu menggunakan persamaan regresi linear kurva baku natrium diklofenak.

Pembuatan profil kadar natrium diklofenak dalam darah dilakukan berdasarkan data darah yang didapat dari setiap waktu, dapat dibuat suatu kurva



Log konsentrasi plasma (C_p) terhadap waktu (t). Konsentrasi plasma sebagai sumbu y dan waktu sebagai sumbu-x.

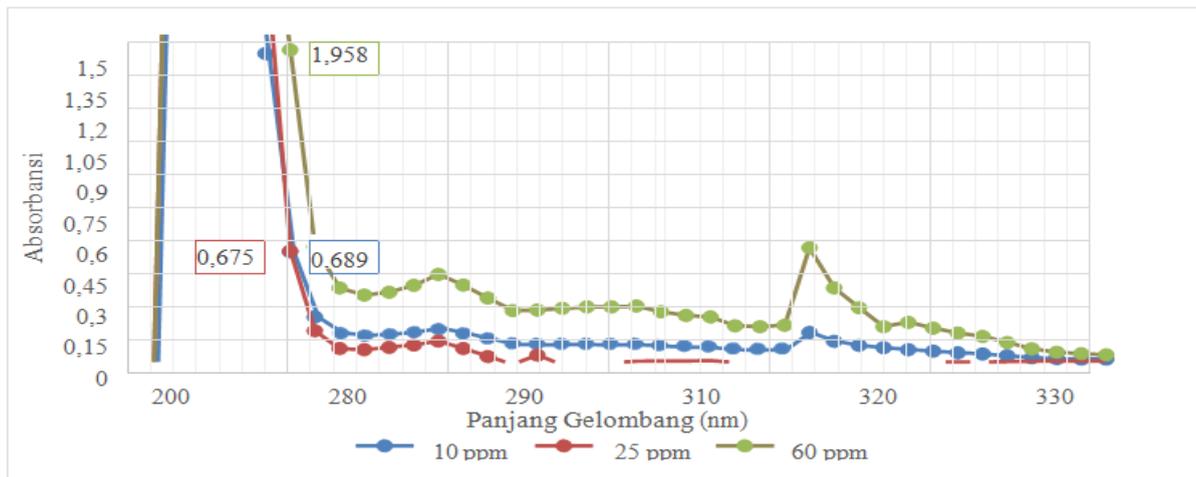
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penetapan pemberian dosis vitamin C dan natrium diklofenak setelah dilakukan konversi dosis manusia ke dosis tikus dapat dilihat pada tabel 1. Hasil penetapan panjang gelombang maksimum dapat

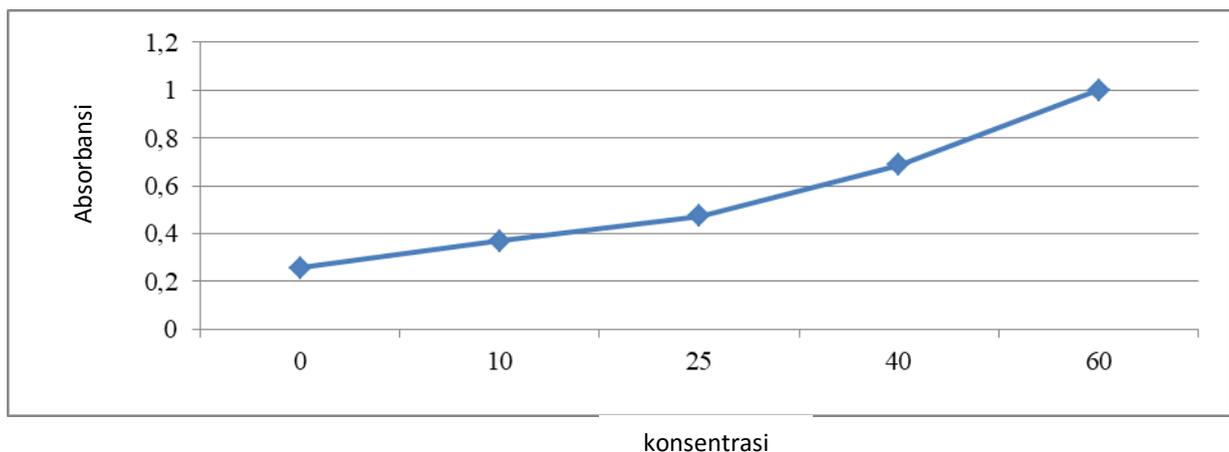
dilihat pada gambar 1. Panjang gelombang yang menunjukkan serapan maksimum adalah 280 nm. Panjang gelombang yang diperoleh tidak berbeda jauh dengan panjang gelombang maksimum yang ada diliteratur yaitu pada 275 nm (Anggraeni dkk., 2012), sehingga panjang gelombang ini ditetapkan sebagai panjang gelombang maksimum.

Tabel 1. Dosis Pemberian Vitamin C dan Natrium Diklofenak

	Dosis Manusia	Dosis Tikus
Natrium Diklofenak	150 mg	2,7 mg/200gBB
Vitamin C Dosis 1	250 mg	4,5 mg/200gBB
Vitamin C Dosis 2	500 mg	9 mg/200gBB



Gambar 1. Kurva Absorpsi Natrium Diklofenak



Gambar 2. Kurva Baku Natrium Diklofenak



Tabel 2. Hasil Uji Akurasi

Parameter Uji Akurasi	Sampel tanpa Preparasi	Sampel dengan Preparasi
Recovery Rata-Rata	100,775 %	97,621 %
Kesalahan Sistemik Rata-Rata	0,878 %	3,294 %

Untuk pembuatan kurva baku natrium diklofenak diambil dari nilai absorbansi yang diperoleh dari tiap konsentrasi berada pada kisaran rentang 0,2-0,8. Nilai absorbansi kurva baku yang diperoleh telah memenuhi hukum Lambert-Beer dimana pada kisaran absorbansi tersebut kesalahan pengukuran yang terjadi adalah yang paling minimal. Kurva baku natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 2. Linieritas dan rentang persamaan regresi linier dari kurva baku natrium diklofenak yang diperoleh adalah $y = 0.01589x + 0.12362$ dengan nilai koefisien korelasi atau R sebesar 0,9997. Menurut literatur nilai $R > 0,9-1$ diketahui memiliki hubungan antarvariabel sangat tinggi, kuat dan dapat diandalkan (Sarwono, 2010). Oleh sebab itu, persamaan garis kurva baku ini dapat

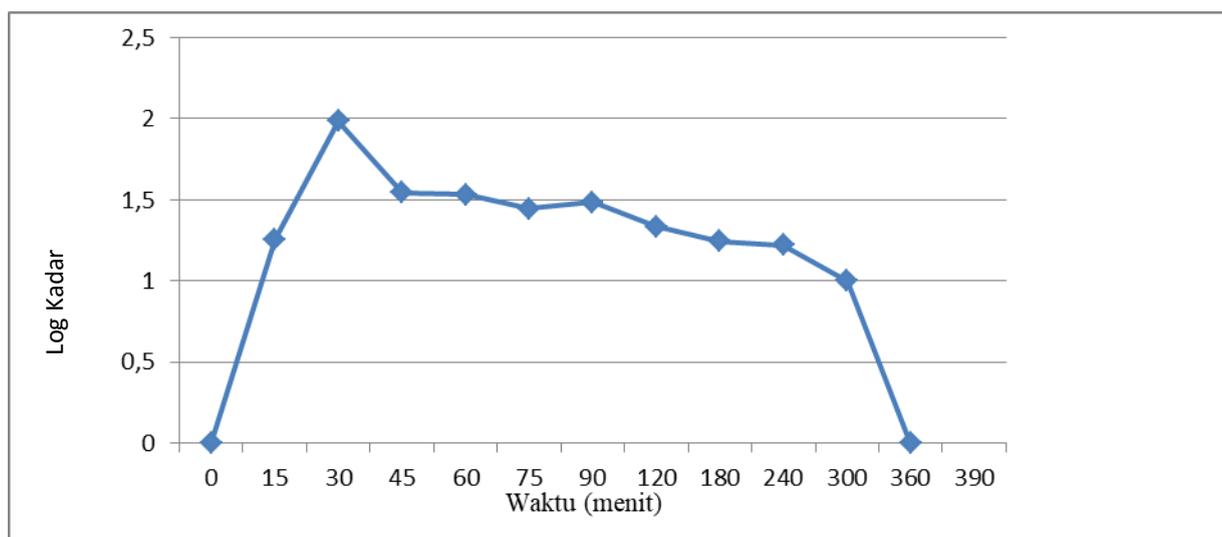
digunakan untuk menetapkan kadar natrium diklofenak dalam sampel darah.

Uji Akurasi

Hasil uji akurasi dapat dilihat pada tabel 2. Nilai *recovery* yang baik adalah diatas 90% dan untuk suatu metode yang harus melalui proses preparasi sampel yang cukup panjang misalnya dengan ekstraksi, maka *recovery* yang dicapai hendaknya tidak kurang dari 75%, sedangkan nilai kesalahan sistematik suatu metode hendaknya tidak lebih dari 20% (Simaremare, 2013). Sehingga, nilai *recovery* dan kesalahan sistematik rata-rata sampel tanpa preparasi dan sampel dengan preparasi telah memenuhi syarat uji akurasi. Selanjutnya untuk uji presisi dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Presisi

Parameter Uji Presisi	Sampel tanpa Preparasi	Sampel dengan Preparasi
Kesalahan Acak Rata-Rata	0,0977 %	0,268 %



Gambar 3. Kurva Log kadar Natrium Diklofenak dalam Darah vs Waktu



Hasil uji presisi dinyatakan sebagai kesalahan acak. Kesalahan acak yang baik harus kurang dari 20% (U.S Department of Health and Human Services, 2018). Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa kesalahan acak rata-rata telah memenuhi syarat uji presisi.

Penetapan Jadwal Pengambilan Cuplikan

Hasil penetapan jadwal pengambilan cuplikan dapat dilihat pada gambar 3. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa $t_{1/2}$ rata-rata natrium diklofenak adalah sebesar 81.36427 menit. Hasil perhitungan 4 dan 5 kali $t_{1/2}$ rata-rata rata-rata natrium diklofenak diperoleh waktu minimal pengambilan cuplikan darah selama 351.97865 menit atau 5.86631jam dan 362.5796 menit atau 6.042993 jam. Sehingga waktu pengambilah cuplikan darah yang digunakan adalah selama 360 menit atau 6 jam. Hal ini sesuai dengan syarat pengambilan cuplikan darah yaitu 3-5 kali $t_{1/2}$ obat (Simaremare, 2013).

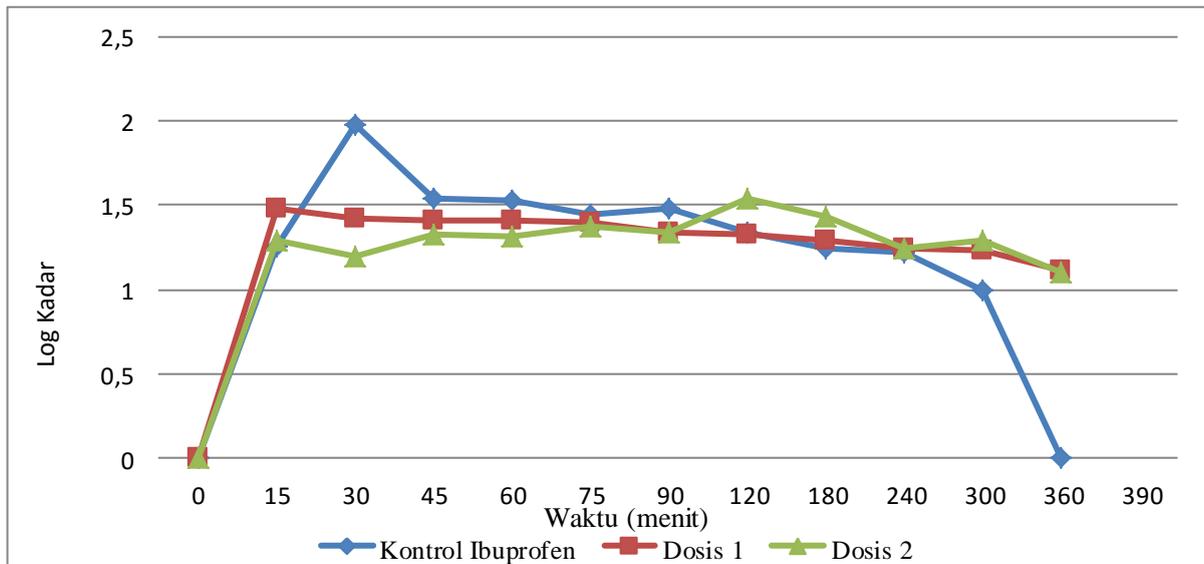
Darah tikus yang diperoleh ditampung dalam microtube yang berisi EDTA. EDTA

berfungsi sebagai antikoagulan yang akan membentuk kompleks kalsium-EDTA. Hal ini akan menghambat pembekuan darah karena kalsium merupakan salah satu faktor pembekuan darah. Selanjutnya plasma darah yang diperoleh ditambahkan dengan etanol. Etanol berfungsi sebagai pengendap protein. Etanol akan menurunkan konstanta dielektrik larutan yang menyebabkan penurunan kelarutan sehingga terjadi pengendapan protein. Selain itu etanol juga berfungsi untuk mengekstraksi natrium diklofenak, karena natrium diklofenak mudah larut dalam etanol.

Setelah seluruh proses preparasi selesai, sampel diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 280 nm, dari nilai absorbansi yang diperoleh dapat dihitung kadar natrium diklofenak pada setiap sampel. Kadar natrium diklofenak dalam setiap perlakuan dapat dilihat pada tabel 4. Profil farmakokinetika natrium diklofenak tiap kelompok uji dapat diamati pada gambar 4.

Tabel 4. Hasil Perlakuan dan Penetapan Kadar Natrium Diklofenak

No	Waktu (menit)	Kadar Natrium Diklofenak (ppm)			Log Kadar Natrium Diklofenak		
		Kontrol Natrium Diklofenak	Dosis 1	Dosis 2	Kontrol Natrium Diklofenak	Dosis 1	Dosis 2
1	0	0	0	0	0	0	0
2	15	22,52355	32,06732	24,43568	1,25780	1,48790	1,29765
3	30	44,87456	35,98723	28,89342	1,98652	1,42456	1,20038
4	45	53,15890	38,87421	32,28893	1,54302	1,41123	1,32222
5	60	46,23510	31,56734	34,45566	1,53098	1,40876	1,31023
6	75	42,12546	31,12276	35,99887	1,44780	1,40016	1,37453
7	90	42,12546	30,79654	36,08788	1,48652	1,34320	1,34532
8	120	33,25120	30,34578	36,23678	1,33402	1,32569	1,54671
9	180	30,12685	26,50675	37,84532	1,24333	1,29675	1,43290
10	240	28,15896	25,87641	28,19870	1,22087	1,24873	1,23987
11	300	17,25645	27,87609	29,57677	0,99870	1,22900	1,28903
12	360	-0,65961	16,13351	23,56879	0	1,11155	1,09995



Gambar 4. Kurva Log Kadar Natrium Diklofenak dalam Darah vs Waktu tiap Kelompok Uji

Kadar natrium diklofenak dalam darah pada kontrol positif mulai teramati pada menit ke-15, dan mencapai kadar maksimum pada menit ke-45. Selanjutnya, kadar natrium diklofenak dalam darah mulai berkurang pada menit ke-60, dan pada menit ke-360 kadar natrium diklofenak dalam darah sudah tidak teramati.

Kadar natrium diklofenak dalam darah pada dosis 1 dan dosis 2 mulai teramati pada menit ke-15, dan mencapai kadar maksimum pada menit ke-45 untuk dosis 1, dan menit ke-180 untuk dosis 2. Selanjutnya, kadar natrium diklofenak dalam darah mulai berkurang pada menit ke-60 untuk dosis 1, dan menit ke-240 untuk dosis 2. Namun, kadar natrium diklofenak dalam darah pada dosis 1 dan dosis 2 meningkat pada menit ke-300, yang diikuti penurunan kadar natrium diklofenak dalam darah pada menit ke 360.

Kontrol natrium diklofenak, dosis 1 dan dosis 2 menunjukkan pola absorpsi yang sama, yaitu kadar natrium diklofenak dalam darah mulai teramati pada menit ke-15. Namun, kadar maksimum natrium diklofenak dalam darah pada kontrol natrium diklofenak lebih tinggi dari pada dosis 1 dan dosis 2. Hal ini diduga

disebabkan karena adanya interaksi pada proses absorpsi. Pemberian vitamin C yang bersifat asam dapat menurunkan pH lambung. Natrium diklofenak bersifat basa lemah sehingga fraksi natrium diklofenak lebih banyak dalam bentuk terionisasi. Fraksi natrium diklofenak yang terionisasi bersifat hidrofilik, sehingga proses absorpsi natrium diklofenak menjadi terhambat.

Kontrol natrium diklofenak menunjukkan kadar maksimum natrium diklofenak dalam darah pada menit ke-30, sedangkan dosis 1 pada menit ke-45, dan dosis 2 pada menit ke-120. Hal ini diduga disebabkan karena waktu pengosongan lambung menuju usus halus diperpanjang, karena bertambahnya volume lambung akibat pemberian natrium diklofenak secara kombinasi dengan vitamin C. Natrium diklofenak lebih banyak diabsorpsi di usus, karena kondisi pH usus yang basa menyebabkan fraksi obat lebih banyak dalam bentuk tak terionisasi yang bersifat lipofilik

Kontrol natrium diklofenak menunjukkan kadar natrium diklofenak dalam darah mulai berkurang pada menit ke-60, dosis 1 pada menit ke-60, dan dosis 2 pada menit ke-240. Kontrol natrium diklofenak, dosis 1, dan dosis 2,



menunjukkan pola eliminasi yang sama hingga menit ke-240. Namun, pada kontrol natrium diklofenak kadar natrium diklofenak dalam darah sudah tidak teramati pada menit ke-360. Sedangkan pada dosis 1 dan 2, kadar natrium diklofenak dalam darah meningkat pada menit ke-300, yang diikuti penurunan kadar natrium diklofenak dalam darah pada menit ke 360. Hal ini diduga disebabkan karena pada menit ke-300 proses absorpsi pada dosis 1 dan dosis 2 masih berlangsung, karena fraksi natrium diklofenak masih ada yang belum diabsorpsi. Sedangkan pada kontrol natrium diklofenak kadar natrium diklofenak sudah mengalami proses eliminasi.

SIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa vitamin C dapat mempengaruhi absorpsi natrium diklofenak dengan memperpanjang waktu konsentrasi plasma mencapai maksimum, dan menurunkan kadar maksimum natrium diklofenak dalam darah. Vitamin C juga dapat mempengaruhi eliminasi natrium diklofenak dengan memperpanjang waktu eliminasi natrium diklofenak.

DAFTAR PUSTAKA

- Hechtman, Leah. 2012. *Clinical Naturopathic Medicine*. Churchill Livingstone : Australis
- Sarwono, J. 2010. *Pintar Menulis Karya Ilmiah-Kunci Sukses dalam Menulis Ilmiah*. CV Andi OFFSET: Yogyakarta.
- Shargel, Leon, dkk., 2012. *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima*. Universitas Airlangga: Surabaya.
- Simaremare, Pinondang R. P. 2013. Pengaruh Jus Buah Durian (*Durio Zibethinus murr.*) terhadap Profil Farmakokinetik Parasetamol pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Jantan Galur Wistar. Pontianak: Universitas Tanjung Pura.

- Stargrove, Mitchell Bebel, dan Stargrove, Lori Beth. 2012. *Herb, Nutrient, and Drug Interaction*. Mosby: USA
- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference, 36th ed.*, London: The Pharmaceutical Press.
- U.S Department of Health and Human Services. 2018. *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation*. U.S Department of Health and Human Services.