



## Farmakokinetika Flavonoid Ekstrak Daun Tin pada Plasma Darah Tikus

Nugrahaningsih WH<sup>✉</sup>, Sausan Inas Afanin

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Indonesia

### Info Artikel

Diterima: 1 November 2022  
Disetujui: 15 November 2022  
Dipublikasikan: 30 November 2022

#### Keywords:

Fig leaf extract; flavonoids;  
pharmacokinetics  
ekstrak daun tin;  
farmakokinetika; flavonoid

### Abstract

*Fig leaves are used in medicine. Fig leaves contain flavonoids that are important for the body because have antioxidant activity to prevent oxidative stress and various ROS-related diseases. Fig leaf extract must qualify the requirements of clinical trials to strengthen data and information in the context of developing herbal medicine industry. The variable observed was the profile of flavonoid levels in rat blood plasma through pharmacokinetic parameters, namely  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC, K and absorption speed. The research design used is an observational design with the time series method. Fasted rats were given 800 mg of fig leaf extract orally. Plasma flavonoid levels was analyzed using HPLC-UV-VIS with rutin as standard at time series 0,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 6, 12, and 24 hours. The results of administration of fig leaf extract were absorbed and found in plasma  $C_{max}$  0.016 mg/ml with  $T_{max}$  after 4 hours of oral administration, with a half-life ( $t_{1/2}$ ) 7.5 h and AUC 0.216 mg h/ml. Based on the plasma flavonoid levels data, the value of absorption speed 0.21 mg/h and the elimination speed (K) 0.092 mg/hour were obtained. Fig leaf extract was absorbed faster and eliminated from the body longer.*

### Abstrak

Daun tin digunakan dalam pengobatan. Daun tin mengandung flavonoid yang penting bagi tubuh karena memiliki aktifitas antioksidan untuk mencegah stress oksidatif dan berbagai penyakit yang berhubungan dengan ROS. Ekstrak daun tin harus memenuhi syarat uji klinik untuk memperkuat data dan informasi dalam rangka pengembangan industri obat herbal. Variabel yang diamati adalah profil kadar flavonoid dalam plasma darah tikus melalui parameter farmakokinetik yaitu  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC, K dan  $K_a$ . Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan observasional dengan metode time series. Tikus yang sudah dipuasakan diberi 800 mg ekstrak daun tin secara per oral. Kadar flavonoid plasma dianalisis menggunakan HPLC-UV-VIS dengan standar rutin pada serial waktu 0,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 6, 12, dan 24 jam. Hasil pemberian ekstrak daun tin diabsorpsi dan ditemukan dalam plasma darah dengan  $C_{max}$  0,016 mg/ml setelah 4 jam pemberian per oral, dengan waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) 7,5 jam dan AUC 0,216 mg jam/ml. Berdasarkan data kadar flavonoid ekstrak daun tin dalam plasma, diperoleh nilai kecepatan absorpsi ( $K_a$ ) 0,21 mg/jam dan kecepatan eliminasi (K) 0,092 mg/jam. Ekstrak daun tin diabsorpsi lebih cepat dan tereliminasi dari tubuh lebih lama.

© 2021 Universitas Negeri Semarang

<sup>✉</sup> Alamat korespondensi:  
Gedung D6 Lt.1 Jl Raya Sekaran Gunugpati, Semarang  
E-mail: nugrahaningsihwh@gmail.com

p-ISSN 2252-6277  
e-ISSN 2528-5009

## PENDAHULUAN

Tin (*Ficus carica* L.) memiliki nama umum ara, tanaman ini masuk ke dalam family Moraceae. Tin tumbuh subur di daerah Mediteranian, Turki, dan Spanyol. Daun tin secara medis dapat mengobati diabetes (Irudayaraj et al., 2017), secara tradisional untuk mengobati kolik, diare, batuk dan bronkitis (Alarcón et al., 2015). Daun tin mengandung banyak komponen bioaktif seperti senyawa polifenol, alkaloid, flavonoid, kumarin, antosianin, terpenoid dan saponin (Ayoub et al., 2019). Flavonoid merupakan salah satu senyawa bioaktif utama yang terkandung di dalam daun tin. Flavonoid berhasil diisolasi dari ekstrak daun tin dengan pelarut methanol 70% sebanyak 40,729 mg/g per 100 g berat kering (Allahyari et al., 2014). Rutin merupakan salah satu jenis flavonoid yang terdapat pada daun tin. Rutin dimanfaatkan sebagai terapi kanker usus (Nafees et al., 2018), mengobati penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer dan parkinson (Enogieru et al., 2018). Flavonoid saat ini menjadi perhatian karena memiliki aktivitas antioksidan, yaitu kapasitas untuk mendonorkan atom hidrogen dan mampu mengkelat logam (Chen et al., 2019).

Ekstrak daun tin memiliki potensi yang baik untuk dimanfaatkan sebagai obat dalam dunia farmasi (Shi et al., 2018). Daun tin sebagai obat memerlukan data-data keamanan, efektivitas, bioavailabilitas dan kestabilan senyawa bioaktifnya di dalam tubuh untuk diabsorpsi melalui cairan biologis seperti plasma (Shargel and Yu, 2012). Informasi tentang profil senyawa dalam plasma yang lebih efektif, stabil, aman, dan memiliki aktivitas spesifik sangat penting diperlukan dalam studi farmakokinetik untuk mengembangkan obat, namun belum ada data farmakokinetik yang menjelaskan nasib ekstrak daun tin dalam tubuh. Ekstrak daun tin harus memenuhi persyaratan uji klinik untuk memperkuat data dan informasi dalam rangka pengembangan industri obat herbal. Data mengenai aktivitas obat mendukung dalam penentuan takaran dosis dan frekuensi pemberian obat yang tepat untuk dikonsumsi dalam satu hari (Chen et al., 2018).

Farmakokinetik secara sederhana didefinisikan sebagai ilmu mempelajari kinetika absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dalam jaringan atau organ tertentu pada tubuh (Mou et al., 2018). Absorpsi yang diberikan secara oral berlangsung optimal pada usus halus. Rutin merupakan flavonoid glikosida sehingga harus diubah terlebih dahulu menjadi aglikon supaya dapat diabsorpsi di usus halus (Zhou et al., 2015). Glikosida dihidrolisis menjadi aglikon ketika berada di usus halus (Chen et al., 2014). Aglikon yang masih memiliki struktur kompleks yang tidak dapat diserap usus halus akan dikatabolisme di kolon dengan bantuan mikroba usus (Almeida et al., 2018). Aglikon memasuki serangkaian biotransformasi di dalam hati, masuk ke dalam sirkulasi darah serta terikat dengan reseptor di dalam sel dan jaringan target, kemudian akhirnya dieliminasi (Landete, 2012).

Berdasarkan latar belakang di atas, telah diketahui bahwa uji farmakokinetika merupakan salah satu indikator penting dalam menyediakan informasi mengenai profil suatu senyawa atau zat untuk menentukan keamanan, efektivitas, keberadaannya dalam tubuh serta kemampuan untuk diabsorpsi melalui plasma darah. Data tersebut digunakan untuk melihat data kinetik obat dalam tubuh untuk

menentukan hubungan antara kadar atau jumlah obat dalam tubuh dengan kecepatan absorpsi, rute pemberian obat yang tepat, penyusunan aturan dosis standar dan etiket obat.

## **METODE**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi FMIPA UNNES untuk aklimatisasi, preparasi, perlakuan dan pengambilan sampel darah tikus. Pengujian HPLC-UV-VIS analisis kadar flavonoid dalam plasma darah tikus dilakukan di Laboratorium Ilmu Pangan UNIKA Soegijapranata Semarang. Penelitian menggunakan rancangan observasional dengan metode *time series*.

### **Pembuatan Ekstrak Daun Tin**

Pembuatan ekstrak daun tin dilakukan menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%. Daun tin dicuci bersih dikeringkan hingga layu dengan cara dikering anginkan ditempat teduh tanpa terkena sinar matahari. Daun tin kering diblender hingga menjadi sebuk. 500 gr serbuk daun tin kering direndam etanol 70% sebanyak 2500 ml (1:5, berat/volume). Kemudian diletakkan dan sesekali digoyang-goyangkan selama 3 hari pada suhu ruang (Trifunski and Ardelean, 2013). Ekstrak disaring dengan kertas saring Whatman No. 1, didapatkan filtrat. Hasil filtrat dari proses maserasi disebut maserat. Maserat dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* selama 12 jam pada suhu 60°C dibawah tekanan 175 mbar yang direduksi dengan kecepatan 130 rpm untuk melepaskan etanol sepenuhnya. Ekstrak kental disimpan di kulkas hingga digunakan (Bahrin *et al.*, 2018).

### **Persiapan Sampel dan Larutan Standar Uji HPLC Ekstrak Daun Tin**

Metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) untuk penentuan dari satu komponen flavonoid yaitu rutin. Kadar rutin pada plasma darah tikus setelah pemberian per oral ekstrak daun tin. HPLC-UV-VIS adalah metode yang sangat berpotensi dan dapat digunakan untuk identifikasi potensi metabolisme plasma, urin, dan feses tikus setelah pemberian per oral. Aplikasi karakteristik yang selektif dan sensitif dapat menggunakan HPLC-UV-VIS untuk analisis secara kuantitatif dan kualitatif (Wang *et al.*, 2019). Pada uji pendahuluan, Larutan standar rutin dibuat dalam tiga konsentrasi berbeda yaitu 25, 50, dan 100 ppm. Larutan stok disiapkan dengan melarutkan 26 mg rutin ke dalam 50 ml metanol. Konsentrasi 520 ppm diencerkan untuk membuat konsentrasi 100, 50, dan 25 ppm. Masing-masing larutan standar diinjeksikan sebanyak 20  $\mu$ l ke dalam HPLC-UV-VIS Shimadzu C18 untuk mendapatkan kurva standard baku flavonoid. Kurva standard baku digunakan untuk menentukan kadar flavonoid dalam plasma (Nugrahaningsih *et al.*, 2019).

### **Penyediaan Tikus Sebagai Hewan Coba**

Tikus jantan putih strain Wistar dengan berat badan antara 150-200 gr sebanyak 16 ekor dibagi kedalam 8 kelompok untuk pengambilan sampel darah pada tiap serial waktu. Pengambilan sampel darah dengan 2 tikus dianggap sebagai 2 kali ulangan (duplo) sehingga ada 16 ekor tikus

(Nugrahaningsih *et al.*, 2019). Tikus diperoleh dari Laboratorium Biologi FMIPA UNNES. Tikus diaklimatisasi selama 7 hari, kemudian dipuasakan selama 12 jam dan hanya diberi air minum.

### Studi Eksperimental

Tikus diberikan ekstrak daun tin secara per oral dengan dosis 800 mg/kg bb dilarutkan dalam 2 ml aquades. Sampel darah tikus sebanyak 1,5 ml diambil pada 0,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 6, 12, dan 24 jam. Sampel darah dimasukkan ke dalam *microtube* yang berisi EDTA. Sampel darah disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit. Plasma darah diperoleh kemudian disimpan pada freezer pada suhu -20°C sampai dilakukan uji HPLC (Kanimozhi, 2016). Studi eksperimental dengan menggunakan hewan coba ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) UNNES dengan nomor surat 018/KEPK/EC/2021.

### Pengujian Plasma Menggunakan HPLC-UV-VIS

Sampel plasma sebanyak 0,1 ml ditambah dengan metanol 1 ml dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian dikocok hingga homogen. Flavonoid plasma dalam metanol difiltrasi ke tube steril menggunakan membran filter 0,45  $\mu\text{m}$ . Hasil prosedur ekstraksi metanol berupa residu flavonoid plasma kemudian diinjeksikan ke dalam HPLC-UV-VIS. Kandungan flavonoid dianalisis menggunakan HPLC-UV-VIS kolom C-18 (150 mm an 4,6 mm, ukuran pori 5  $\mu\text{m}$ ). Fase gerak yang digunakan yaitu eluen A 27% asetonitril dan eluen B 73% terdiri dari methanol: air: asam asetat (8%: 87%: 5%), pH diatur hingga 3,64 dengan asam asetat. Pemisahan dilakukan pada *isocratic condition* dengan kecepatan aliran konstan 1,5 ml/min. Suhu kolom diatur pada 25°C dan panjang gelombang 347 nm (Kanimozhi, 2016). Eksperimen dilakukan satu kali dengan hasil data digunakan untuk kalkulasi. Hasil dianalisis menggunakan regresi linear.

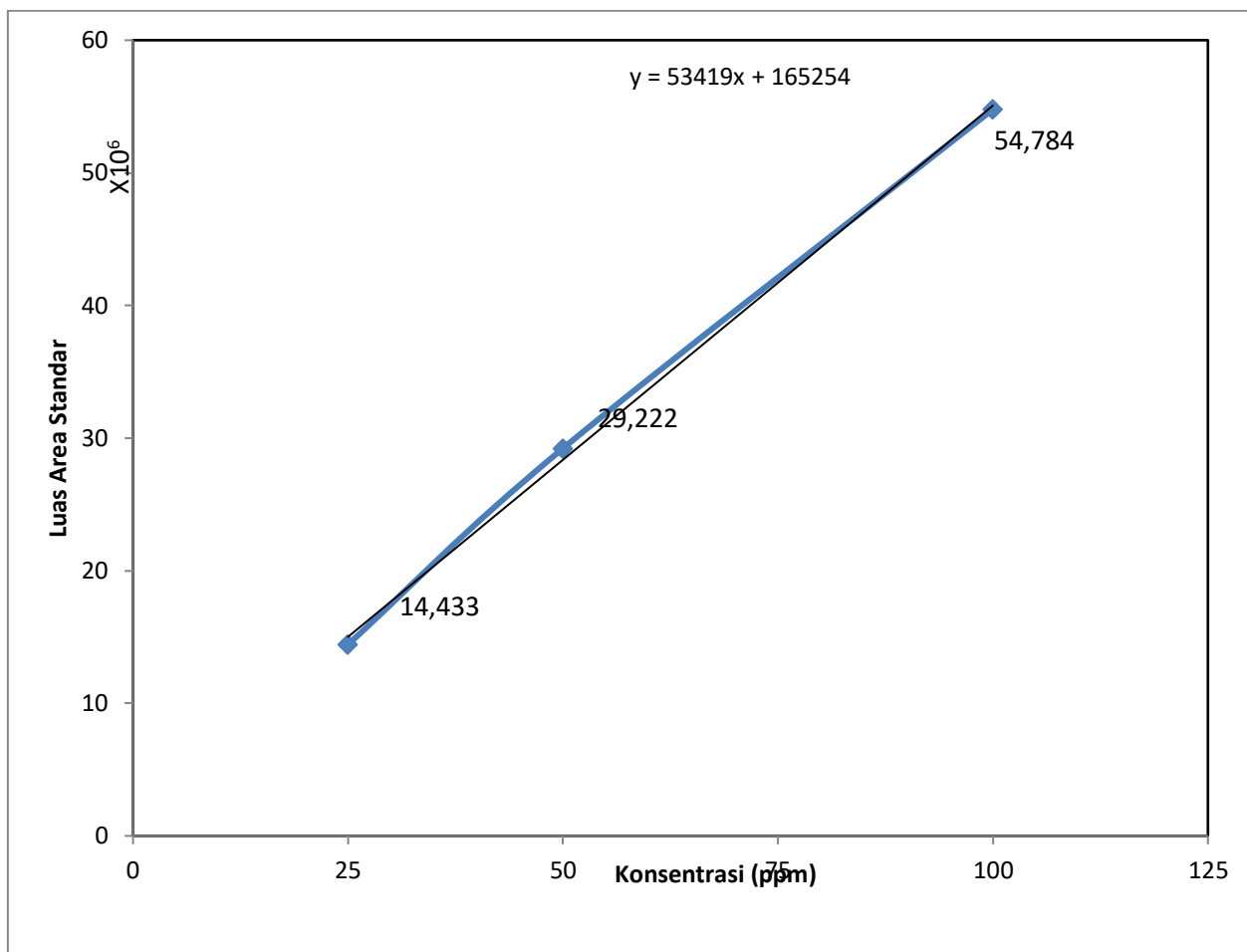
### Analisis Data

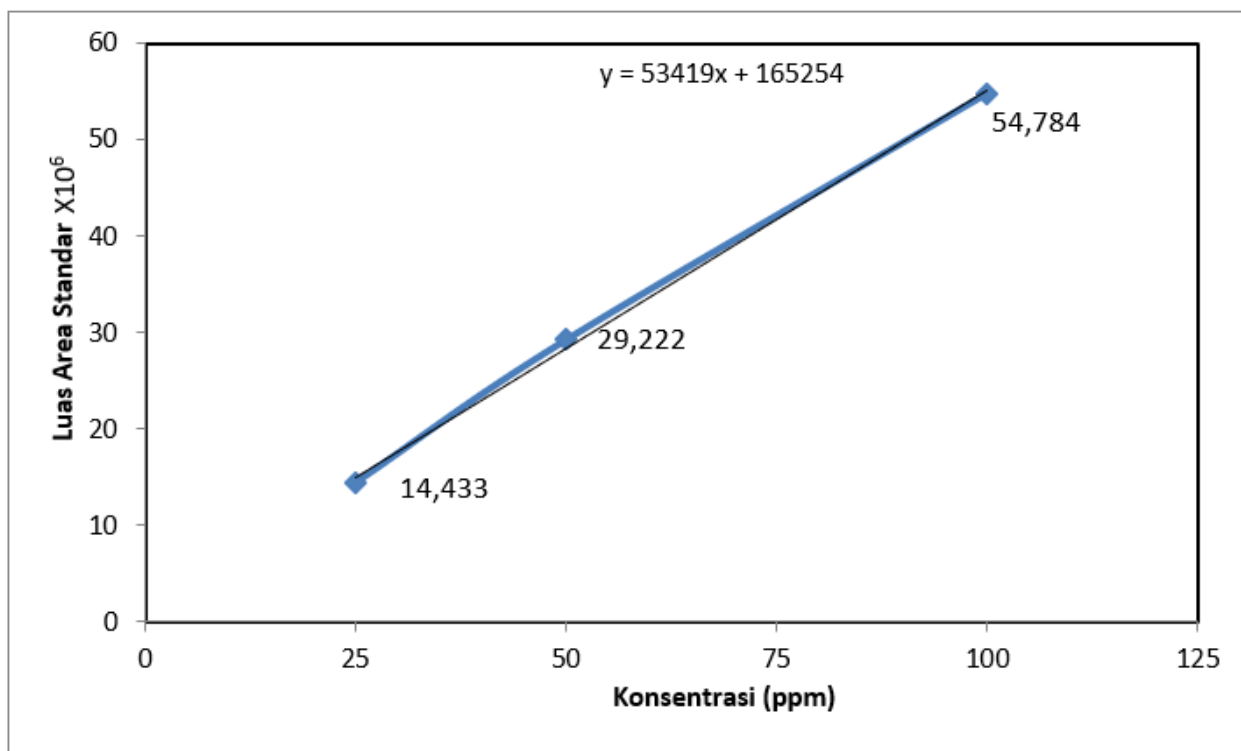
Data kadar flavonoid dalam plasma darah yang diperoleh merupakan data kuantitatif dan dianalisis secara deskriptif dalam bentuk nominal. Data kadar flavonoid dalam plasma darah tiap serial waktu yang sudah ditentukan (0,  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 6, 12, dan 24 jam). Parameter farmakokinetik kadar puncak flavonoid dalam plasma ( $C_{\text{max}}$ ) dan waktu puncak ( $T_{\text{max}}$ ) diperoleh langsung dari kurva konsentrasi flavonoid dalam plasma terhadap waktu. Area dibawah kurva (AUC) dihitung menggunakan *trapezoidal rule*. Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dihitung dengan membagi konstanta 0,693 dengan K.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Kurva Standar Baku Flavonoid

Kurva standar baku flavonoid ditunjukkan pada Gambar 1, kurva tersebut digunakan untuk menghitung kadar flavonoid dalam plasma setelah pemberian oral ekstrak daun tin. Hasil area sampel dari kromatogram HPLC diketahui rerata waktu retensinya adalah 4,65 menit. Persamaan yang diperoleh dari kurva standar baku flavonoid adalah  $y = 53419x + 165254$ .





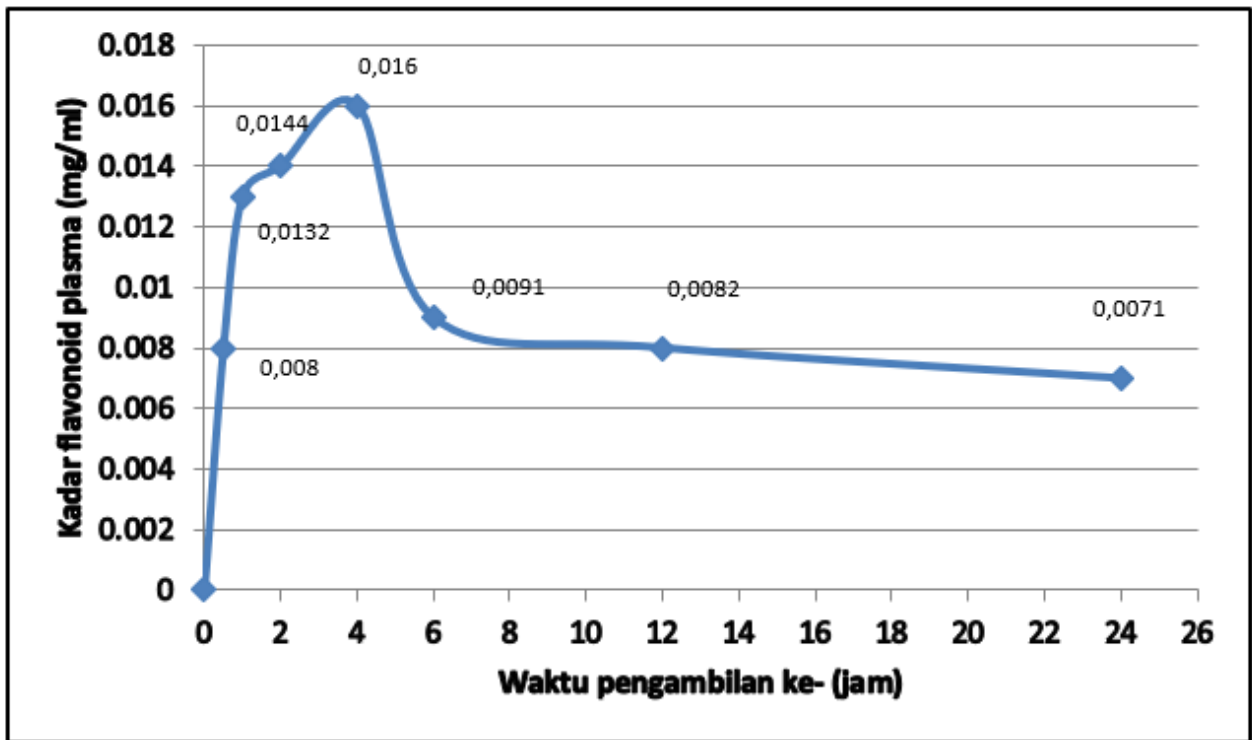
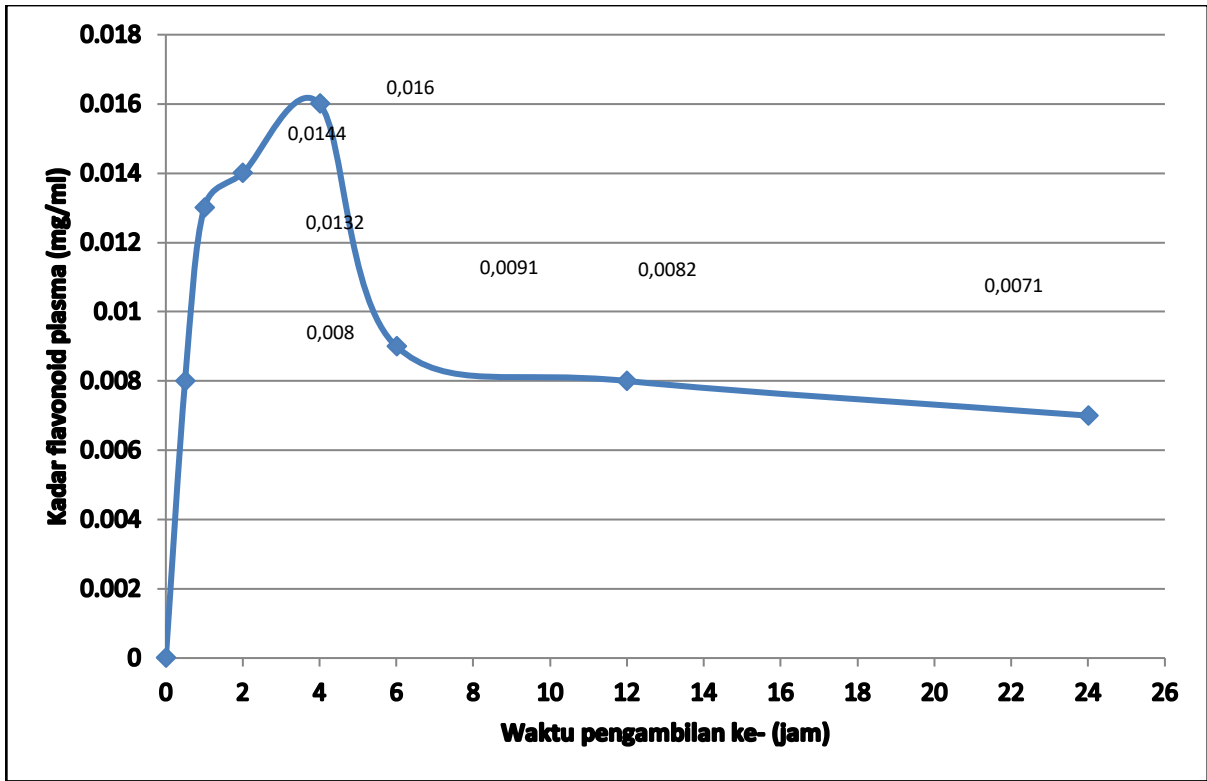
Gambar 1. Kurva Standar Baku Flavonoid

### Kadar Flavonoid dalam Ekstrak Daun Tin

Dosis tunggal ekstrak daun tin yang aman diberikan pada tikus menurut acuan Odo *et al* (2016) dibatasi hingga 6000 mg/kg bb. Hasil uji HPLC didapatkan rata-rata kadar flavonoid rutin dalam ekstrak daun tin yaitu 12,88% atau 128,8 mg per 1000 mg ekstrak daun tin. Dalam setiap dosis tunggal ekstrak daun tin yang diberikan per oral (800 mg) terdapat 103,04 mg kadar flavonoid rutin.

### Kadar Flavonoid Plasma terhadap Serial Waktu

Kurva kadar flavonoid plasma darah terhadap waktu disajikan dalam Gambar 2. Kurva menunjukkan adanya proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi. Proses absorpsi dan eliminasi dalam tubuh yang teramati pada jam ke-0 hingga jam ke-24 setelah pemberian oral ekstrak daun tin. Dari grafik tersebut dapat langsung diperoleh parameter farmakokinetik  $C_{max}$  dan  $T_{max}$ . Parameter farmakokinetik  $AUC_{0-t}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $K$  dan  $K_a$  dapat dihitung nilainya melalui grafik kadar plasma flavonoid terhadap waktu.



Gambar 2. Kurva kadar flavonoid plasma darah terhadap serial waktu setelah pemberian ekstrak daun tin

### Parameter Farmakokinetik Flavonoid Plasma

Data parameter farmakokinetik yaitu  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $K$  dan  $K_a$  disajikan dalam tabel 1. Parameter farmakokinetika berupa  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , dan  $t_{1/2}$  menjelaskan profil farmakokinetika absorpsi dan distribusi.

Tabel 1. Data parameter farmakokinetik flavonoid plasma setelah pemberian oral ekstrak daun tin

Parameter Farmakokinetik	Nilai Parameter	
$T_{max}$	4	jam
$C_{max}$	0,016	mg/ml
AUC	0,216	mg.jam/ml
$t_{1/2}$	7,5	jam
$K_a$	0,21	mg/jam
$K$	0,0925	mg/jam

Nilai  $T_{max}$  didapatkan dari kurva pada Gambar 2 menunjukkan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum setelah pemberian per oral ekstrak daun tin. Nilai  $C_{max}$  yaitu konsentrasi maksimum atau tertinggi dalam plasma.  $AUC_{0-t}$  adalah AUC total dari AUC waktu ke-0 jam sampai AUC waktu ke-24 jam. Nilai AUC dianalisis dari kurva sesuai perhitungan dengan rumus trapezium. Nilai  $t_{1/2}$  yang didapatkan yaitu 7,5 jam. Sedangkan nilai  $K_a$  diperoleh dari rumus  $K_a = -K \times 2,3$ .

### Pembahasan

Nilai  $C_{max}$  flavonoid ekstrak daun tin pada plasma darah tikus dicapai pada jam ke 4 ( $T_{max}$ ) yaitu 0,016 mg/ml. Hal ini dapat diartikan dengan pemberian ekstrak daun tin diabsorpsi dan ditemukan dalam plasma darah dengan konsentrasi maksimum 0,016 mg/ml setelah 4 jam pemberian per oral pada tikus. Waktu maksimum yang didapatkan sama dengan penelitian Nugrahaningsih *et al* (2019). Ekstrak daun pepaya sebanyak 600 mg yang diberikan per oral kepada tikus mencapai waktu maksimum setelah 4 jam pemberian ekstrak dengan konsentrasi maksimum 0,184 mg/ml. Nilai  $C_{max}$  pada suatu zat atau senyawa memberikan petunjuk bahwa suatu zat telah diabsorpsi secara sistemik untuk kemudian memberikan respon terapeutik atau efek farmakologis pada tubuh dan sebagai petunjuk adanya kemungkinan toksisitas suatu zat atau senyawa. Pada proses absorpsi suatu senyawa, konsentrasi maksimum ini dicapai dalam satuan waktu tertentu yang disebut dengan waktu maksimum.  $T_{max}$  menandakan terjadinya suatu proses absorpsi di dalam tubuh.  $T_{max}$  berkaitan dengan kecepatan absorpsi, semakin lama  $T_{max}$  yang tercatat maka kecepatan absorpsi zat menjadi semakin lama untuk diabsorpsi dalam tubuh. Waktu maksimum dan konsentrasi maksimum dapat diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari ketika mengkonsumsi ekstrak daun tin sebagai obat. Mengkonsumsi ekstrak daun tin pada pukul 06.00 WIB maka konsentrasi tertinggi yang telah diabsorpsi oleh tubuh dan telah didistribusi melalui sirkulasi sistemik sehingga dapat menimbulkan efek farmakologis pada tubuh dalam jangka waktu 4 jam yaitu pada pukul 10.00 WIB.

Kadar flavonoid dalam plasma didukung dengan data sekunder yaitu nilai AUC. AUC menggambarkan jumlah zat atau senyawa yang terukur dalam plasma pada rentang waktu tertentu.  $AUC_{t_0-t_{24}}$  adalah AUC total dari AUC waktu ke-0 jam sampai AUC waktu ke-24 jam. Nilai AUC



dianalisis dari kurva pada Gambar 2 sesuai perhitungan dengan aturan trapezoid menggunakan rumus trapezium. Nilai  $AUC_{t_0-t_{24}}$  flavonoid plasma setelah pemberian ekstrak daun tin adalah 0,216 mg.jam/ml. Artinya, luas dari penyerapan flavonoid adalah sebesar 0,216 mg.jam/ml dalam plasma selama 24 jam. Menurut penelitian yang telah melaporkan bahwa flavonoid ekstrak daun mulberi memiliki luas penyerapan  $9,947 \pm 2,705$  mg.jam/ $l^{-1}$  dalam plasma darah (Yang *et al.*, 2013). Nilai AUC dari ekstrak daun mulberi sesuai dengan  $C_{max}$  yang didapatkan itu sendiri (Yang *et al.*, 2013). Nilai AUC dipengaruhi oleh nilai  $C_{max}$  dan  $t_{1/2}$ . AUC berbanding lurus dengan kadar dalam plasma dan waktu. Nilai AUC suatu senyawa sesuai dengan nilai  $C_{max}$  yang diperoleh, semakin besar nilai AUC yang diperoleh maka semakin besar pula nilai  $C_{max}$  atau konsentrasi maksimal sehingga mengakibatkan waktu yang digunakan untuk mencapai eliminasi semakin lama, begitupun sebaliknya (Paradina *et al.*, 2015).

Waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) adalah waktu yang dibutuhkan agar kadar obat menjadi setengah dari kadar awal dalam plasma. Waktu paruh merupakan bilangan konstan, tidak bergantung besarnya dosis, interval pemberian, kadar plasma, dan cara pemberian. Waktu paruh dihitung melalui pembagian 0,963 dengan laju eliminasi (Saha *et al.*, 2017). Waktu paruh dari flavonoid ekstrak daun tin dalam plasma adalah 7,5 jam. Waktu paruh berhubungan dengan kecepatan absorpsi dan kecepatan eliminasi. Semakin lama waktu paruh yang diperoleh maka semakin banyak waktu yang dibutuhkan senyawa untuk menurun dari kadar awal, sehingga proses eliminasi dari plasma menjadi semakin lama. Hal ini mengakibatkan kecepatan eliminasi menjadi lama dan memakan waktu yang lama. Sebaliknya, jika waktu paruh yang diperoleh cepat atau menunjukkan nilai yang kecil maka kadar senyawa tersebut cepat menurun dari kadar awal, dan dieliminasi dari plasma dalam waktu yang cepat (Paradina *et al.*, 2015). Waktu paruh biasanya digunakan sebagai acuan untuk menentukan dosis pemberian suatu obat atau senyawa. Aplikasi waktu paruh pada kehidupan sehari-hari ketika mengkonsumsi ekstrak daun tin sebagai obat pada pukul 06.00 WIB. Kadar flavonoid dalam sirkulasi sistemik akan berkurang setengah dari konsentrasi awal pertama kali dikonsumsi dalam kurun waktu 7,5 jam yaitu pada pukul 13.30 WIB. Dapat dilakukan pemberian ulang sebanyak 3 kali dalam waktu 24 jam sehingga konsentrasi dalam darah tetap seimbang dan menimbulkan efek farmakologis pada tubuh.

Nilai  $K_a$  menyatakan bahwa absorpsi sistemik dari suatu obat mencakup sejumlah proses laju reaksi, termasuk proses pelarutan obat dan transport obat melewati membran sel dinding usus halus. Pada umumnya nilai absorpsi suatu obat terjadi lebih cepat daripada eliminasi. Nilai  $K$  diketahui 0,0925 mg/jam dan nilai  $K_a$  diketahui 0,21 mg/jam. Kecepatan eliminasi lebih lambat dibandingkan kecepatan absorpsi. Kecepatan absorpsi menandakan laju kecepatan absorpsi flavonoid rutin ekstrak daun tin di serap oleh tubuh. Proses absorpsi dapat dikatakan lambat ketika nilai  $C_{max}$  didapatkan rendah sedangkan nilai  $T_{max}$  tinggi (Rowe, 2012). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kecepatan absorpsi flavonoid ekstrak daun tin adalah lambat, karena nilai  $C_{max}$  berada pada nilai rendah dan dicapai dalam waktu ( $T_{max}$ ) yang relatif lama. Lamanya proses absorpsi dapat mengakibatkan semakin lamanya ekstrak daun tin untuk diabsorpsi dan ditranspor kemudian menimbulkan efek farmakologis

dalam tubuh juga akan memakan waktu yang semakin lama. Dengan melihat lamanya durasi waktu kecepatan absorpsi, ekstrak daun tin dapat dijadikan sebagai pembanding referensi obat, jika terdapat ekstrak herbal lain yang memiliki waktu absorpsi yang lebih cepat atau lebih lambat. Quercetin 3-O-glucoside lebih mudah diserap dibandingkan quercetin, rutin dan quercetin 3-O-rhamnoside karena diusus halus terdapat SGLT1 yang berperan sebagai transport membran sehingga lebih cepat terserap oleh tubuh (Wang et al., 2016).

Kecepatan eliminasi menandakan laju kecepatan tubuh dalam mengeliminasi flavonoid rutin ekstrak daun tin dalam darah. Kecepatan eliminasi lebih lambat dibandingkan kecepatan absorpsi. Nilai  $t_{1/2}$  berhubungan dengan kecepatan eliminasi. Kecepatan eliminasi ekstrak flavonoid rutin dalam tubuh adalah lambat karena waktu untuk mencapai separuh dari konsentrasi awal yang ada dalam tubuh membutuhkan waktu yang lama. Hal ini mengakibatkan laju kecepatan eliminasi dalam tubuh menjadi semakin lama. Hubungan kecepatan eliminasi berbanding terbalik dengan kecepatan absorpsi. Dengan melihat lamanya durasi waktu kecepatan eliminasi, ekstrak daun tin dapat dijadikan sebagai pembanding referensi obat, jika terdapat ekstrak herbal lain yang memiliki waktu eliminasi yang lebih cepat atau lebih lambat.

Pada  $\frac{1}{2}$  jam setelah pemberian per oral ekstrak daun tin, flavonoid telah melewati proses absorpsi perfusi jaringan, metabolisme di hati, hingga distribusi ke plasma di seluruh tubuh walaupun dengan kadar yang sedikit. Pada proses ini sebagian besar flavonoid masih berada di dalam usus halus dan sedikit yang telah terdistribusi ke plasma dan jaringan tubuh. Kadar flavonoid dalam plasma mulai meningkat dari waktu ke waktu, hal ini karena jumlah flavonoid yang berada di usus halus semakin banyak sehingga mendorong proses absorpsi dan distribusi. Terjadi peningkatan maksimal konsentrasi flavonoid di dalam darah pada jam ke 4 setelah pemberian per oral. Pada tahap ini proses metabolisme tetap berjalan, kadar flavonoid yang tertinggal di usus halus menurun, sehingga jumlah senyawa yang diabsorpsipun menurun. Laju eliminasi dan distribusi meningkat, sehingga kadar flavonoid didalam plasma dan jaringan tubuhpun meningkat. Pada tahap ini laju absorpsi sama dengan laju eliminasi maka didapatkan konsentrasi maksimum flavonoid dalam plasma.

Flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak daun tin masuk ke tubuh secara oral. Flavonoid glikosida seperti rutin harus dipecah terlebih dahulu menjadi molekul yang lebih kecil yaitu aglikon supaya dapat diserap oleh usus halus (Zhou *et al.*, 2015). Enzim SGLT1 (sodium glukosa co-transporter 1) sebagai transport membran glikosida menuju ke sel epitel usus halus (Kou *et al.*, 2018). glikosida akan dihidrolisis oleh  $\beta$ -glukosidase. Enzim LPH menghidrolisis ikatan glikosida rutin yaitu quarsetin 3-O-rutinoside menjadi quarsetin (aglikon) (Franco *et al.*, 2017). Aglikon bersifat lipofilik terserap melalui sel-sel epitel usus halus yaitu enterosit, aglikon menembus membran enterosit dengan mekanisme difusi pasif (Murota *et al.*, 2018).

Setelah aglikon flavonoid yaitu quarsetin memasuki sel epitel usus, proses metabolisme tahap II. Metabolisme melalui sulfasi, glukuronidasi, atau metilasi dengan bantuan enzim uridine-5'-diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT), sulfotransferases (SULT), dan catechol-O-

methyltransferases (COMT) menghasilkan konjugat flavonoid. Quarsetin terkonjugasi dengan asam glukoronik diperantarai oleh enzim UGT menghasilkan uridine-5'-diphosphatase glucuronosyl-transferases, quarsetin-3-glucoronide, dan quarsetin-7-glucoronide. Enzim COMT memetilasi hidroksil dari cincin C quarsetin pada catechol menjadi isorhamnetin-3-O-glucoronide (Margalef *et al.*, 2017).

Senyawa flavonoid aglikon yang masih memiliki berat molekul besar atau berstruktur kompleks yang tidak dapat terserap oleh usus halus akan dikatabolisme di usus besar (kolon) dengan bantuan mikroba usus seperti *Eubacterium ramulus*, *Clostridium orbiscindens*, *Eubacteriu oxidoreducens*, dan *Butyrovibrio sp.* menghasilkan asam fenolik 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, 3-(3-hydroxyphenyl) propionic acid, 3,4-dihydroxybenzoic acid, dan 4-hydroxybenzoic acid (Almeida *et al.*, 2018). Bakteri mengeluarkan  $\beta$ -glukosidase yang dapat menghidrolisis ikatan  $\beta$ -glukosida untuk tujuan penyerapan lanjutan,  $\beta$ -glukosidase yang terdapat di kolon sama dengan  $\beta$ -glukosidase yang berada di usus halus (Yatsunenko *et al.*, 2012). Hasil metabolisme dieliminasi dari kolon diekskresikan menjadi feses (Koren *et al.*, 2013).

Aglikon flavonoid yaitu uridine-5'-diphosphatase glucuronosyl-transferases, quarsetin-3-glucoronide, dan quarsetin-7-glucoronide diangkut menuju ke hati melalui vena porta. Di hati aglikon mengalami proses metabolisme tahap I dan II. Metabolisme tahap I diperantarai oleh CYP450 dengan mekanisme oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang dapat meningkatkan reaktivitas substrat dan memfasilitasi metabolisme selanjutnya. Metabolisme tahap II berupa metabolisme metilasi, sulfasi dan glukoronidasi menghasilkan Quercetin-3-O-glucuronide, 3'-methylquercetin-3-O-glucuronide, dan quercetin-3'-O-sulfate yang diekskresikan melalui empedu dan urin. Metabolisme tersebut dapat mengalami siklus enterohepatik balik di usus halus melalui ekskresi empedu. Glukuronidasi dan sulfasi adalah reaksi metabolisme utama aglikon. Konjugat tersebut didistribusikan ke jaringan dan sel target melalui sirkulasi sistemik. Konjugat flavonoid yang terdeteksi oleh HPLC adalah Quercetin-3-O-glucuronide, 3'-methylquercetin-3-O-glucuronide, dan quercetin-3'-O-sulfate. Konjugat tersebut akan berikatan dengan protein plasma seperti albumin atau globulin. Konjugat juga dapat berada dalam keadaan bebas. Konjugat flavonoid dalam bentuk bebas ini akan menembus membran sel pada jaringan di tubuh (Li *et al.*, 2018).

Uji pendahuluan yang telah dilakukan menggunakan dua standar flavonoid rutin dan quarsetin. Kedua flavonoid tersebut termasuk dalam golongan flavonol. Rutin adalah bentuk glikosida dari quarsetin (quarsetin glikosida). Flavonoid yang terdeteksi pada ekstrak daun tin adalah rutin. Kadar quarsetin sangat sedikit bahkan sulit terdeteksi, selain itu ekstrak organik kebanyakan ditemukan konsentrasi rutin dibandingkan dengan flavonoid lain (Petruccioli *et al.*, 2018). Sehingga yang diperiksa kadar flavonoid adalah rutin. Proses metabolisme biotransformasi flavonoid di hati menjadi lama karena *whole extract* dari ekstrak daun tin masih banyak mengandung senyawa bioaktif selain flavonoid. Ekstrak daun tin mengandung banyak mineral dan elektrolit salah satunya karbohidrat sebanyak  $17.3 \pm 0.74$  mg per 100 g ekstrak kering (Ghazi *et al.*, 2012). Karbohidrat memiliki molekul lebih besar dibandingkan dengan mineral lainnya, sehingga harus menunggu giliran mineral lain untuk dipecah

terlebih dahulu. Semakin banyak kandungan senyawa bioaktif dalam ekstrak herbal maka metabolisme dalam tubuh akan menjadi lebih lama. Hal ini dapat dibuktikan dengan hasil penapisan fitokimia pada daun tin mengandung senyawa polifenol, alkaloid, flavonoid, kumarin, antosianin, terpenoid dan saponin (Ayoub *et al.*, 2019).

Faktor-faktor yang mempengaruhi absorpsi adalah solubilitas, berat molekul, rute pemberian, dan fisiologi hewan uji. Solubilitas daya larut suatu zat atau senyawa lebih cepat diserap oleh saluran gastrointestinal ketika dalam bentuk cair dibandingkan bentuk tablet atau lainnya. Senyawa dengan berat molekul rendah akan diserap dengan mudah dalam usus kemudian menuju hati, dan didistribusikan ke darah dan sel target dan jaringan. Sedangkan senyawa yang memiliki berat molekul besar akan masuk ke kolon untuk dikatabolisme dengan bantuan mikroba kolon dan mengalami reabsorpsi terlebih dahulu (Koren *et al.*, 2013). Rute pemberian per oral lebih lama diabsorpsi tubuh dibandingkan dengan pemberian intravena. Suatu zat atau senyawa harus melewati saluran gastrointestinal terlebih dahulu baru kemudian diserap. Sedangkan pada pemberian intravena dapat langsung menuju sirkulasi sistemik. Obat juga lebih mudah diserap jika saluran pencernaan dalam keadaan kosong atau puasa.

Hasil penelitian farmakokinetika flavonoid ekstrak daun tin, terutama  $C_{max}$  dan  $t_{max}$  dapat digunakan sebagai dasar untuk penentuan frekuensi pemberian ekstrak daun tin sebagai obat tradisional. Adanya keterbatasan waktu pengambilan, sehingga perlu adanya penambahan serial waktu sebelum  $\frac{1}{2}$  jam dan sesudah 24 jam untuk mengetahui klirens flavonoid dalam plasma darah. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada subjek manusia sebagai rujukan untuk aplikasi pemanfaatan dan pengembangan ekstrak daun tin sebagai obat.

## SIMPULAN

Profil farmakokinetik flavonoid ekstrak daun tin yang diberikan per oral dalam plasma darah tikus mencapai konsentrasi maksimum ( $C_{max}$ ) sebesar 0,016 mg/ml pada pada jam ke-4 ( $T_{max}$ ),  $AUC_{0-t}$  diperoleh 0,201 mg.jam/ml, waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) selama 7,5 jam. Kecepatan absorpsi ( $K_a$ ) sebesar 0,21 mg/jam sedangkan kecepatan eliminasi ( $K$ ) yaitu 0,0925 mg/jam. Perbandingan nilai  $K_a$  dan  $K$  menunjukkan bahwa ekstrak daun tin diabsorpsi lebih cepat dan tereliminasi dari tubuh lebih lama

## DAFTAR PUSTAKA

- Allahyari, S., Delazar, A., Najafi, M. (2014). Evaluation of General Toxicity, Antioxidant Activity and Effects of *Ficus carica* Leaves Extract on Ischemia/Reperfusion Injuries in Isolated Heart of Rat. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(2): 77–82.
- Almeida, A.F., Borge, G.I., Piskula, M.K., Tudose, A., Tudoreanu, L., Valentova, K., Santos, C.N. (2018). Bioavailability of Quercetin in Humans with a Focus on Interindividual Variation. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(3): 714–731.
- Ayoub, L., Hassan, F., Hamid, S., Abdelhamid, Z., Souad, A. (2019). Phytochemical Screening, Antioxidant Activity and Inhibitory Potential of *Ficus carica* and *Olea europaea* Leaves. *Bioinformation*, 15(3): 226–232.

- Bahrin, N., Muhammad, N., Abdullah, N., Talip, B.H.A., Jusoh, S., Theng, S.W. (2018). Effect of Processing Temperature on Antioxidant Activity of *Ficus carica* Leaves Extract. *Journal of Science and Technology*, 10(2): 99–103.
- Chen, G.L., Min, X.F., Jian, L.W., Na, L., Ming, Q.G. (2019). Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Flavonoids from Lotus Plumule. *Food Chemistry*, 277: 706–712.
- Chen, L., Weiwei, Y., Dingwen, C., Yuan, C., Xianqin, W., Congcong, W., Bo, W. (2018). Pharmacokinetic Interaction Study of Ketamine and Rhynchophylline in Rat Plasma by Ultra-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *BioMed Research International*.
- Chen, Y., Wang, Y., Zhou, J., Gao, X., Qu, D., Liu, C. (2014). Study on the Mechanism of Intestinal Absorption of Epimedins A, B and C in the Caco-2 Cell Model. *Molecules*, 19(1): 686–698.
- Enogieru, A.B., Haylett, W., Hiss, D.C., Bardien, S., Ekpo, O.E. (2018). Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 10: 1-17.
- Franco, A.D., Cantini, G., Tani, A., Coppini, R., Zecchi-Orlandini, S., Raimondi, L., Luconi, M., Mannucci, E. (2017). Sodium-Dependent Glucose Transporters (SGLT) in Human Ischemic Heart: A New Potential Pharmacological Target. *International Journal of Cardiology*, 243: 86–90.
- Irudayaraj, S.S., Sunil, C., Stalin, A., Veeramuthu, D., Al, D.N.A., Savarimuthu, I. (2017). Protective Effects of Ficus Carica Leaves on Glucose and Lipids Levels, Carbohydrate Metabolism Enzymes and -Cells in Type 2 Diabetic Rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1): 1074–81.
- Kanimozhi, S. (2016). Oral Administration of Flavonoid Quercetin in Rat Plasma on Bioavailability Study Analisis by HPLC. *Life Science Archives (LSA)*, 508–513.
- Koren, O., Goodrich, J.K., Cullender, T.C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H.K., Gonzalez, A., Werner, J.J., Angenent, L.T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., Ley, R.E. (2013). Host Remodeling of the Gut Microbiome and Methabolic Change During Pregnancy. *Cell*, 150(3): 470–480.
- Kuo, G.H., Micheal D.G., Yin, L., June, Z.X., Fuyong, Du., Pamela, H., Guozhang, Xu., Jenson, Q., Nathaniel, W., Seunghun, L., Eugene G., William, V., Murray, K.D. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of Benzocyclobutane-C-Glycosides as Potent and Orally Active SGLT1/SGLT2 Dual Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 28(7): 1182–87.
- Li, M., Chen, X., Hu, S., Wang, R., Peng, X., Bai, X. (2018). Determination of Blood Concentrations of Main Active Compounds in Zi-Cao-Cheng-Qi Decoction and Their Total Plasma Protein Binding Rates Based on Hollow Fiber Liquid Phase Microextraction Coupled with High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1072: 355–361.
- Margalef, M., Zara, P.V., Lisard, I.C., Fransisca, I.B., Muguerza, and Arola-Arna, A. (2017). Flavanol Plasma Bioavailability is Affected by Metabolic Syndrome in Rats. *Food Chemistry*, 231: 287–94
- Nafees, S., Mehdi, S.H., Zafaryab, M., Zeya, B., Sarwar, T., Rizvi, M.A. (2018). Synergistic Interaction of Routine and Silibinin in Human Colon Cancer Cell Lines. *Archives of Medical Research*, 49 (4): 226–234
- Nugrahaningsih, W.H., Zahroh, F., Lisdiana, Yuniastuti, A., Rudyatmi, E. (2019). The Effect of Cassava Leaves Extract on Pharmacokinetics Profile of Rutin Plasma. *Sains Malaysiana*, 48(8): 1707–1712.
- Odo, G.E., Agwu, J.E., Newze, N., Nwadinigwa, A., Onyeke, C.C., Nzekwe, U., Ajuziogu, G.C., Osayi, E.I., Ikegbunam, C. (2016). Toxicity and Effects of Fig (*Ficus carica*) Leaf Aqueous Extract on Haematology and Some Biochemical Indices of Wistar Albino Rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(22): 298–305.
- Paradina, B.Y., Sari, D.I., Kartinah, N. (2015). Pengaruh Pemberian Simvastatin Terhadap Profil Farmakokinetika Rivaroxaban. *Jurnal Pharmascience*, 2(1): 44–49.
- Petrucelli, R., Ieri, F., Ciaccheri, L., Bonetti, A. (2018). Polyphenolic Profiling and Chemometric Analysis of Leaves from Italian *Ficus carica* L. Varieties. Polyphenol Compounds in Common Fig. *European Journal of Horticultural Science*, 83(2): 94–103.
- Rahmani, A.H. & Aldebasi, Y.H. (2017). *Ficus carica* and its Constituents Role in Management of Diseases. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(6): 49–53.
- Rowe, Phillip. (2012). Pharmacokinetics. Paris: Phillip Rowe & Ventus Publishing ApS.

- Saha, S.K., Khan, S.I., Poddar, S.K., Bachar, R., Shoyaib, A.A. (2017). Bioequivalence Studies and Pharmacokinetic Properties of Atorvastatin 40 mg Tablet in Healthy Bengali Subjects. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 4(2): 1–7.
- Sharma, M., Abid, R., Sajgotra, M. (2017). Phytochemical Screening and Thin Layer Chromatography of *Ficus carica* Leaves Extract. *UK Journal of Pharmaceutical Biosciences*, 5(1): 18-23.
- Shi, Y., Aye, M.M., Yao, F., Yu, Z., Chen, W., Xuefei, Y., Yuhua, W. (2018). Genus *Ficus* (Moraceae) Used in Diet: Plant Diversity, Distribution, Traditional Use and Ethnopharmacological Importance. *Journal of Ethnopharmacology*, 226: 185–96.
- Susanti, M. (2019). Farmakokinetika dan Bioavailabilitas Senyawa Golongan Santonin 8(2).
- Trifunski, S. & Ardelean, D.G. (2013). Flavonoid Extraction from *Ficus carica* Leaves Using Different Techniques and Solvents. *Journal for Natural Sciences*, 125: 81–86.
- Wang, Y., Li, H., Fan, Y., Chen, X., Yang, Y., Zhu, Lu., Zhao, J., Chen, Y., Zhang, Y. (2019). In Silico Prediction of Human Intravenous Pharmacokinetic Parameters with Improved Accuracy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59(9): 3968–3680.
- Yang, Z.O., Cao, X., Wei, Y., Zhang, W.W.Q., Zhao, M., Duan, J. 2013. Pharmacokinetic Study of Rutin and Quercetin in Rats after Oral Administration of Total Flavones of Mulberry Leaf Extract. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23(5): 776–82.
- Yatsunenkov, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402): 222–227.
- Zhou, J., Ma, Y.H., Zhou, Z., Chen, Y., Wang, Y., Gao, X. (2015). Special Section on Drug Metabolism and the Microbiome Intestinal Absorption and Metabolism of Epimedium Flavonoids in Osteoporosis Rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10): 1590–1600.