

FARMAKOKINETIK PARASETAMOL DALAM PLASMA AYAM (*GALLUS DOMESTICUS*)

MARIA FATIMA PALUPI¹, MIN RAHMINIWATI¹, UNANG PATRIANA²

¹ Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur - Bogor 16340

² Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Kampus Darmaga - Bogor 16680

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang profil farmakokinetik parasetamol pada ayam broiler dan layer dengan dosis 30 mg/kg berat badan yang diberikan secara per oral. Penentuan kadar parasetamol di plasma ayam dilakukan dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dengan kolom Bondapak C18 dan menggunakan fase gerak campuran methanol - air terdestilasi (15:85). Untuk menentukan profil farmakokinetik digunakan program *Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic (NCOMP) - A Windows-based Program for Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* yang dikembangkan oleh Paul B. Laub. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa parameter farmakokinetik yaitu waktu paruh, klirens, tetapan laju absorpsi, tetapan laju eliminasi dan volume distribusi antara broiler dan layer adalah sama. Pada ayam layer, konsentrasi maksimal dan nilai *area under curve* (AUC) lebih tinggi daripada broiler. Parasetamol di ayam juga memperlihatkan adanya *first pass effect*, dimana tingkat AUC parasetamol yang diberikan secara per oral lebih rendah daripada AUC parasetamol yang diberikan secara intra vena.

Kata kunci: farmakokinetik, parasetamol, ayam

ABSTRACT

The pharmacokinetics profile of paracetamol per oral administration with dosage of 30 mg/kg body weight on broilers and layers chicken has been studied. The quantification of paracetamol in chicken plasma was determined by high performance of liquid chromatography using a Bondapak C18 and a mixture of methanol-distilled water (15:85). To determined pharmacokinetic's profiles were used *Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic (NCOMP) - A Windows-based Program for Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* by Paul B. Laub. The result showed that the pharmacokinetics parameter of half time, rate of clearance, absorption rate constant, elimination rate constant and volume of distribution between broiler and layer were same. Meanwhile in layer, the maximum concentration and *area under curve* (AUC) value were higher than broiler. Paracetamol also showed the *first pass effect* as the AUC level of per oral route was lower than AUC level of intra vena route.

Keywords: pharmacokinetic, paracetamol, and chicken.

PENDAHULUAN

Ternak ayam baik broiler maupun layer merupakan ternak dengan populasi terbesar di Indonesia (3). Selain itu, dari berbagai jenis hewan ternak, ayam merupakan penghasil daging yang paling banyak dikonsumsi oleh penduduk Indonesia. Pada tahun 2007 konsumsi daging ayam perkapita pertahun adalah 4,87 kg dari total konsumsi daging perkapita 5,13 kg (3). Dalam pemeliharaannya, secara umum ternak ayam tidak lepas dari penggunaan obat, sehingga ternak ayam merupakan pangsa terbesar bagi industri obat hewan. Oleh karena daging ayam merupakan daging yang paling banyak dikonsumsi, maka penggunaan obat di ayam harus mendapat perhatian lebih.

Pemakaian obat dengan dosis yang berlebihan dengan waktu henti obat yang tidak tepat akan menyebabkan adanya residu obat dalam karkas ataupun organ visera. Menurut Rusiana dan Iswarawanti (2003) adanya residu obat dalam daging ataupun hepar ayam yang dikonsumsi dalam jangka panjang akan membahayakan manusia sebagai konsumen. Konsumsi daging dan hepar ayam yang mengandung residu antibiotik secara berkepanjangan dapat menyebabkan *teratogenic effect*, *carcinogenic effect* dan *mutagenic effect*. Adanya residu dalam daging atau organ visera menunjukkan bahwa saat hewan dipotong, obat yang sebelumnya dikonsumsi oleh ternak tersebut belum mencapai waktu eliminasi atau waktu henti obat.

Kajian farmakokinetik sangat penting dilakukan untuk menentukan profil obat hewan. Dari data-data yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan dosis yang tepat, cara pemberian obat atau waktu interval pemberian obat dan dari data waktu eliminasi dapat ditentukan waktu henti obat sehingga nantinya daging yang dikonsumsi bebas dari residu. Tiap spesies memiliki karakteristik anatomi dan fisiologi yang unik, maka profil suatu farmakokinetik obat untuk tiap spesies bahkan individu adalah berbeda (9).

Salah satu obat hewan yang dipakai di ayam tetapi belum ada kajian farmakokinetiknya adalah parasetamol. Banyak perusahaan produsen obat hewan lokal yang tidak melakukan studi farmakokinetik terhadap obat yang akan mereka produksi, sehingga dalam penentuan dosis parasetamol pada ayam digunakan pendekatan dengan dosis pada manusia atau spesies lainnya. Hal ini tentunya tidak tepat.

Parasetamol atau asetaminofen merupakan obat antipiretik dan analgesik derivat para amino fenol yang sering digunakan dalam obat manusia. Parasetamol di Indonesia tersedia sebagai obat bebas dan telah menggantikan penggunaan salisilat sebagai antipiretik dan analgesik. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893 (7).

Pada manusia parasetamol secara cepat diabsorpsi dari traktus gastro intestinal dengan konsentrasi puncak di plasma terjadi 10 sampai 60 menit setelah

pemberian per oral. Parasetamol didistribusikan hampir ke semua jaringan tubuh. Pada pemberian dosis terapeutik, parasetamol yang terikat di protein plasma dapat dikatakan tidak ada, tetapi ikatan di protein plasma akan meningkat sejalan dengan meningkatnya konsentrasi parasetamol yang diberikan. Waktu paruh eliminasi parasetamol bervariasi dari 1 sampai 3 jam (7).

Parasetamol pada umumnya dimetabolis di hati dan diekskresikan di urin sebagian besar dalam bentuk konjugat glukoronid dan sulfat, sedangkan kurang dari 5% diekskresikan tetap dalam bentuk parasetamol. Tiga jalur metabolisme parasetamol yang telah diketahui adalah sebagai berikut: glukoronidasi, sulfatasi dan N-hidroksilasi yang kemudian dikonjugasi *gluthation sulfhydryl* (GSH). Ketiga jalur ini menghasilkan produk akhir yang inaktif, non-toksik, dan umumnya diekskresikan oleh ginjal. Produk metabolit *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI) dalam jumlah sedikit mampu diikat oleh *glutathion* sehingga tidak bersifat toksik. Saat parasetamol dikonsumsi secara berlebihan, *glutathion* tubuh tidak akan cukup untuk menginaktivasi racun dari NAPQI. Metabolit ini kemudian akan secara bebas bereaksi dengan enzim-enzim penting dari hepar, sehingga hal ini akan merusak hepatosit. Hal ini akan memacu terjadinya kerusakan hepar yang parah bahkan kematian karena kegagalan kerja hati (6, 7).

Selain digunakan sebagai obat pada manusia, parasetamol juga telah dimanfaatkan sebagai antipiretik pada ayam dan juga sebagai pemacu pertumbuhan berat ayam (2). Parasetamol sering digunakan sebagai antipiretik terutama saat musim panas dimana ayam seringkali mengalami cekaman suhu udara yang panas.

Dalam dunia medis hewan parasetamol juga digunakan untuk ternak ayam, baik broiler maupun layer, babi dan anjing. Sampai tahun 2009 sedikitnya empat obat hewan yang mengandung parasetamol sebagai bahan aktif telah diuji mutu dan kadarnya di Balai Besar Pengujian Mutu Obat Hewan agar mendapatkan sertifikasi untuk mendapatkan izin beredar di Indonesia.

Berdasarkan indikasi yang tertera di label obat-obat tersebut, parasetamol digunakan dengan tujuan untuk mengurangi rasa sakit (analgesik) dan mencegah peradangan akibat penyakit infeksi maupun noninfeksi pada anjing dan babi, sebagai antipiretik (penurun panas tubuh) pada saat infeksi gumboro atau pasca vaksinasi sehingga ayam lebih nyaman, mengurangi angka kematian menjelang panen dan saat panen, serta membantu kondisi tubuh ayam saat mengalami cekaman suhu yang panas. Berdasarkan data di label obat hewan, dosis yang digunakan untuk ayam adalah 10 – 30 mg / kilogram berat badan per hari selama 3-5 hari berturut-turut. Ternak ayam baik broiler maupun layer merupakan pasar terbesar bagi penjualan parasetamol, karena ternak ayam merupakan populasi ternak terbesar di Indonesia (3).

Oleh sebab itu kiranya penting untuk mengetahui profil farmakokinetik parasetamol pada ayam, mengingat obat ini telah digunakan pada ayam akan tetapi profil

farmakokinetiknya sendiri belum diketahui, selain itu dari kajian ini akan dapat mengetahui ada tidaknya perbedaan profil farmakokinetik pada ayam layer dan broiler dengan pemberian secara oral sehingga nantinya dapat digunakan untuk mengetahui dosis penggunaan parasetamol yang tepat ataupun masa henti obat pada dosis maksimal yang direkomendasikan (30 mg/kg berat badan) oleh produsen obat hewan.

MATERI DAN METODE

Materi dan Alat

Dua puluh ekor ayam layer berat 1,2 – 1,5 kg, 10 ekor ayam broiler berat 1,2 – 1,5 kg, bahan baku parasetamol, EDTA (*Ethylene Diamine Tetra Acetate*), metanol PA, metanol HPLC grade, syringe, timbangan, sentrifus, tabung reaksi, *microtube*, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), spektrofotometer UV/Vis, kolom KCKT Bondapak C18, dan saringan Whatman 0,45 µm.

Metode

Sebelum dilakukan perlakuan, 20 ekor ayam layer (berat 1,2-1,5 kg) dibagi menjadi dua kelompok yang masing-masing berjumlah 10 ekor. Kelompok P1 akan diberi parasetamol secara per oral atau dicekok, sedangkan kelompok P3 diberi secara intra vena. Kelompok P2 yang terdiri dari 10 ekor ayam broiler (berat 1,2-1,5 kg) diberi parasetamol per oral. Sebelum diberi parasetamol semua ayam harus ditimbang tepat. Ketiga kelompok ini mendapatkan parasetamol dengan dosis 30 mg / kg berat badan.

Tiap ayam dalam tiap kelompok diambil darahnya dengan *syringe* pada menit ke: 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 dan 300 setelah pemberian obat. Sebagai antikoagulan digunakan EDTA (*Ethylene Diamine Tetra Acetate*). Darah disentrifus dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Lapisan plasma diambil dan dimasukkan ke dalam *microtube*.

Deret baku parasetamol dibuat dengan konsentrasi 0,1 ppm, 0,2 ppm, 0,4 ppm, 0,8 ppm, 1 ppm, 2 ppm dan 4 ppm. Luas area serapan diukur dengan menggunakan KCKT. Untuk mengukur kadar parasetamol dalam plasma digunakan metode yang terdapat dalam *Analysis of Drugs in Biological Fluids* (1), yaitu fase gerak : methanol : air terdestilasi : 15:85, laju alir 1 ml/menit, dan kolom Bondapak C18. Panjang gelombang maksimal dicari dengan menggunakan spektrofotometri UV/Vis, didapatkan panjang gelombang maksimal 248 nm.

Plasma dari setiap ekor ayam perlakuan diambil sebanyak 50 µm, dan kemudian dicampur dengan methanol " PA" sebanyak 450 m, selanjutnya disaring dengan menggunakan saringan Whatman ukuran 0.45 µm. Tiap serapan luas area parasetamol dalam plasma diukur dengan menggunakan KCKT dan hasil serapan area dibandingkan terhadap dengan deret baku sehingga mendapatkan konsentrasi parasetamol dalam plasma.

Analisis Data

Analisa farmakokinetik dilakukan dengan menggunakan program komputer farmakokinetik *NCOMP – A Windows-based Program for Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* yang dikembangkan oleh Paul B. Laub (komunikasi pribadi). Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan profil farmakokinetik parasetamol pada ayam layer dan broiler yang diberikan secara per oral digunakan analisa statistik uji t-student saling bebas dengan taraf nyata (α) 0,05 (5).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penetapan konsentrasi parasetamol dalam plasma ayam pada kelompok yang diberi parasetamol secara per oral tersaji dalam Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1 Konsentrasi parasetamol ($\mu\text{g/ml}$) dalam plasma ayam layer (P1) pemberian per oral dosis 30 mg/kg

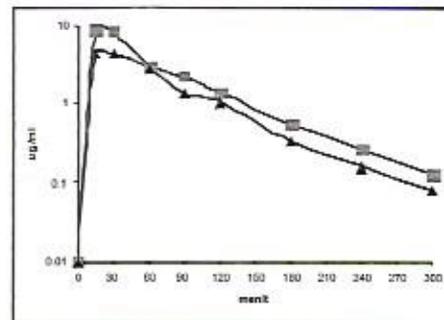
No Ayam	Menit ke							
	15	30	60	90	120	180	240	300
1	6,0995	16,7412	9,2293	8,5618	6,9161	2,4424	0,4846	0,0689
2	9,7171	6,7384	3,9751	2,5320	1,7493	1,4123	1,0490	0,9888
3	4,9446	18,4089	4,0233	1,6050	0,1675	0,1257	0,1082	TD
4	7,8432	1,5095	1,0590	0,8830	0,3080	0,1837	0,1309	TD
5	8,5073	20,4096	2,2550	2,1424	1,1439	0,2139	0,2013	0,1150
6	6,8469	6,4305	3,3928	1,7932	0,8399	0,1477	0,1364	TD
7	17,9029	5,0403	1,9017	1,7583	0,2340	0,2101	TD	TD
8	15,7435	1,5977	1,3625	1,0337	0,7916	0,2021	0,1387	0,0824
9	2,7541	2,8243	2,5561	1,4635	0,8379	0,4024	0,3712	TD
10	6,5844	4,4518	1,2526	0,6796	0,5098	0,1477	0,0579	TD

Keterangan TD : tidak terdeteksi

Tabel 2 Konsentrasi parasetamol ($\mu\text{g/ml}$) dalam plasma ayam broiler (P2) pemberian per oral dosis 30 mg/kg berat badan

No Ayam	Menit ke							
	15	30	60	90	120	180	240	300
1	8,2501	4,1148	3,6253	2,8160	1,7930	TD	TD	TD
2	3,3248	11,0717	4,9774	0,9099	0,7307	TD	TD	TD
3	1,7215	2,7510	1,1756	0,7582	0,7417	0,0861	TD	TD
4	1,0446	0,7195	0,7027	0,5859	0,2832	0,2654	0,2532	0,1562
5	2,3283	1,5835	1,5708	0,5009	0,2305	0,2242	0,0863	0,0545
6	4,5138	4,6778	3,6710	1,4630	1,0816	0,6928	0,2917	0,2482
7	1,9306	2,6724	1,5842	0,7973	0,7856	0,6386	0,5625	0,2569
8	1,8627	0,7431	0,6994	0,6497	0,5715	0,4887	0,1936	0,0463
9	13,4802	9,9940	8,0845	3,7709	3,5176	0,5439	0,1809	TD
10	5,4774	6,1740	2,2557	1,3151	0,6687	0,3806	TD	TD

Keterangan TD : tidak terdeteksi



Gambar 1 Kurva hubungan antara kadar parasetamol dalam plasma terhadap waktu pemberian obat (menit), ayam layer (■) dan ayam broiler (▲).

Dari data-data tersebut di atas dilakukan pengolahan parameter farmakokinetik dengan menggunakan *NCOMP – A Windows-based Program for Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* dari masing-masing kelompok dan didapatkan hasil seperti pada Tabel 3.

Tabel 3 Rataan parameter farmakokinetik parasetamol pemberian secara oral pada ayam layer (P1) dan ayam broiler (P2) dosis 30 mg/kg berat badan

Parameter	P1 $\bar{x} \pm \text{SD}$	P2 $\bar{x} \pm \text{SD}$
$C_{p, \text{maks}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	12,301 \pm 6,1901 ^b	5,430 \pm 4,24 ^b
t_{maks} (menit)	21,00 \pm 7,746 ^b	22,50 \pm 7,9057 ^b
Ka (menit ⁻¹)	0,4699 \pm 0,5260 ^b	0,2161 \pm 0,1877 ^b
Cl (ml/menit)	0,0626 \pm 0,0357 ^b	0,0927 \pm 0,0823 ^b
K (menit ⁻¹)	0,0297 \pm 0,0157 ^b	0,0329 \pm 0,0026 ^b
T_1 (menit)	27,448 \pm 16,304 ^b	49,404 \pm 44,1709 ^b
V_z (ml)	3,8620 \pm 2,1645 ^b	6,9050 \pm 4,9137 ^b
AUC ($\mu\text{g ml/menit}$)	503,591 \pm 216,4455 ^a	307,676 \pm 159,4289 ^a

Keterangan: \bar{x} = rata-rata, SD = standar deviasi, ^a = berbeda nyata (uji t-student, $\alpha = 0,05$), ^b = tidak berbeda nyata (uji t-student, $\alpha = 0,05$) $C_{p, \text{maks}}$ = konsentrasi plasma maksimal parasetamol dalam plasma, t_{maks} = waktu mencapai konsentrasi maksimal, Ka = tetapan kecepatan absorpsi, Cl = klirens, K = tetapan kecepatan eliminasi, T_1 = waktu paruh eliminasi, V_z = Volume distribusi, AUC = area di bawah kurva.

Hasil perhitungan nilai tetapan kecepatan absorpsi, waktu paruh, tetapan kecepatan eliminasi, klirens (*clearance*) dan volume distribusi pada ayam layer dan broiler tidak berbeda secara nyata. Waktu paruh pada ayam ternyata relatif lebih cepat dibandingkan dengan manusia. Menurut Parfitt (1999) waktu paruh parasetamol pada manusia dengan dosis terapeutik adalah 1 – 3 jam setelah pemberian per oral, sedangkan waktu paruh pada ayam yang didapatkan dari penelitian ini adalah 10 - 122 menit. Waktu paruh sangat penting untuk menentukan interval dosis (T). Bila dilihat dari data hasil penelitian maka parasetamol pada ayam dengan dosis 30 mg/kg berat badan harusnya diberikan lagi setelah 2 jam pemberian obat. Meskipun interval dosis dapat diberikan dengan beberapa kali waktu paruhnya dengan cara meningkatkan dosis tetapi harus diingat bahwa pemberian parasetamol dalam jumlah berlebihan dapat merusak hepar.

Pada data tabel konsentrasi parasetamol dalam plasma, menunjukkan bahwa beberapa ayam di kelompok broiler, parasetamol sudah tidak ditemukan dalam plasma setelah menit ke-180 (Tabel 2), sedangkan pada kelompok layer, parasetamol mulai tidak ditemukan dalam plasma pada menit ke-300 (Tabel 1). Data ini sangat penting untuk menentukan waktu henti obat.

Hasil penetapan parameter farmakokinetik dari parasetamol pada ayam layer dan broiler menunjukkan nilai konsentrasi maksimal (C_{max}) dan nilai AUC (luas daerah di bawah kurva) keduanya berbeda nyata, dimana nilai rata-rata konsentrasi maksimal parasetamol dan AUC dalam plasma ayam layer lebih tinggi dibandingkan dengan broiler. Dari hasil tersebut dapat dikatakan bahwa tingkat absorpsi pada ayam layer lebih tinggi dari pada broiler. Nilai AUC juga sangat dipengaruhi oleh nilai tetapan kecepatan absorpsi dan tetapan kecepatan eliminasi. Meskipun secara statistik tidak berbeda nyata, akan tetapi tetapan kecepatan absorpsi pada layer cenderung lebih tinggi daripada broiler, sedangkan tetapan kecepatan eliminasinya lebih kecil. Dengan tingkat absorpsi lebih cepat dan eliminasi lebih lambat maka zat aktif yang terdeteksi dalam plasma akan lebih tinggi, yang ditandai dengan nilai AUC yang lebih tinggi. Konsentrasi maksimal baik pada ayam layer maupun ayam broiler ternyata dicapai dalam waktu yang relatif cepat yaitu pada menit ke 15-30 setelah pemberian.

Meskipun dari spesies yang spesies, perbedaan yang muncul bisa saja disebabkan karena adanya perbedaan fisiologis antara broiler dan layer. Seperti diketahui bahwa broiler dipelihara untuk produksi daging, oleh sebab itu pertumbuhan broiler akan lebih cepat dari pada layer. Sebagai contoh adalah adanya perbedaan dari tingkat pertumbuhan pada umur yang sama dan tingkat efektifitas konsumsi pakan (FCR) kedua ayam tersebut. Dari data yang diambil dari selebaran PT Japfa Comfeed, suatu perusahaan pakan, pada umur 28 hari atau empat minggu, ayam broiler diharapkan mencapai berat sekitar 1,48 kg dengan FCR 1,45. Pada ayam layer pada umur empat minggu berat badan yang diharapkan adalah 275 gram dengan FCR 1,96. Ayam layer akan mencapai berat 1,48 kg pada umur 18 minggu dengan FCR 4,47, dimana berat pada umur tersebut adalah setara dengan berat ayam broiler pada umur empat minggu.

Perbedaan fisiologis antara ayam layer dan broiler juga telah diteliti oleh Druyan (2009), dimana pengamatan dilakukan pada perkembangan embrio ayam layer dan broiler. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa konsumsi oksigen, konsentrasi triiodotironin, hematokrit dan hemoglobin pada embrio ayam layer lebih rendah dari ayam broiler. Seperti diketahui bahwa hormon triiodotironin memiliki pengaruh terhadap laju metabolisme tubuh. Jika kandungan hormon triiodotironin pada broiler lebih tinggi dari layer, maka laju metabolisme pada broiler lebih cepat dari pada layer. Hal ini mungkin mempengaruhi kecepatan metabolisme parasetamol di hepar. Oleh sebab itu sangat mungkin jika nilai konsentrasi maksimal dan nilai AUC pada plasma layer yang diberikan

secara per oral lebih tinggi daripada ayam broiler, karena yang diukur adalah zat aktif dari parasetamol dalam darah.

Tabel 4. Konsentrasi parasetamol ($\mu\text{g/ml}$) dalam plasma ayam layer pemberian intravena (P3), dosis 30

No Ayam	Menit ke							
	15	30	60	90	120	180	240	300
1	15,6814	9,4121	6,8044	1,9278	0,8385	0,7876	0,5073	0,0644
2	38,7370	34,4700	20,5329	9,7980	3,5186	3,2675	1,9669	0,5443
3	10,5316	3,9375	3,6447	3,0616	0,6404	0,6051	0,5367	0,2814
4	13,4098	3,1197	2,8210	1,2138	0,9164	0,4462	0,2844	0,2197
5	5,0619	4,4294	1,8545	1,0410	0,5654	0,2442	0,2438	0,0237
6	23,0886	1,0892	0,8964	0,6674	0,6179	0,2055	0,0641	TD
7	44,5638	6,2399	3,8433	1,3809	1,1468	0,7905	0,7706	0,0641
8	14,5592	3,0514	2,9356	1,7040	1,0739	0,1495	0,1189	0,1146
9	4,5028	3,1867	2,5198	1,1688	0,5742	0,4181	0,2524	0,2356
10	5,9063	5,7701	3,6638	2,1835	1,1425	0,3086	0,0200	0,0193

Keterangan TD : tidak terdeteksi

Tabel 5 Rataan parameter farmakokinetik parasetamol pada ayam layer pemberian secara intra vena

Parameter	P3 $\bar{x} \pm \text{SD}$
$C_{p, \max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	17,3839 \pm 11,3049
t_{\max} (menit)	0
Cl (ml/menit)	0,0483 \pm 0,0234
K (menit ⁻¹)	0,0165 \pm 0,0077
$T_{1/2}$ (menit)	48,336 \pm 16,3342
V_d (ml)	2,8020 \pm 1,8820
AUC ($\mu\text{g ml/menit}$)	666,567 \pm 337,5934

Keterangan : \bar{x} = rata-rata, SD = standar deviasi, $C_{p, \max}$ = konsentrasi plasma maksimal parasetamol dalam plasma, t_{\max} = waktu mencapai konsentrasi maksimal, K_a = tetapan kecepatan absorpsi, Cl = klirens, K = tetapan kecepatan eliminasi, $T_{1/2}$ = waktu paruh eliminasi, V_d = Volume distribusi, AUC = area di bawah kurva

Dari data perhitungan AUC ayam layer yang diberikan secara oral, nilai AUCnya lebih kecil (uji *t-student*, $\alpha < 0,05$) dibandingkan dengan nilai AUC ayam layer yang diberikan secara intravena. Jika nilai AUC oral lebih kecil dibandingkan nilai AUC intra vena, maka ini merupakan suatu tanda suatu obat mengalami *first pass effect*. *First pass effect* menunjukkan adanya metabolisme secara cepat dari obat yang diberikan secara oral sebelum mencapai sirkulasi umum. Obat yang mengalami metabolisme dalam jumlah besar oleh hepar menunjukkan *availability* sistemik yang lebih rendah jika dibandingkan dengan yang diberikan melalui intra vena (9). Dari data

metabolisme di hepar sebelum menuju ke sirkulasi sistemik. Oleh sebab itu apabila parasetamol diberikan dengan dosis yang berlebihan maka organ pertama yang mengalami kerusakan adalah hepar. Oleh sebab itu pemberian parasetamol pada ayam juga harus diperhatikan dengan hati-hati, karena masyarakat Indonesia masih banyak yang mengkonsumsi hepar sebagai salah satu sumber protein hewan dan mengingat seringkali parasetamol diberikan pada ayam pada saat panen, sehingga waktu potong harus diperhatikan agar nantinya daging atau organ yang dikonsumsi benar-benar yang sehat.

Dari uraian di atas maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang nyata dalam parameter farmakinetik parasetamol: tetapan laju absorpsi, waktu paruh, tetapan laju eliminasi, klirens dan volume distribusi pada ayam broiler dan layer. Akan tetapi terdapat perbedaan yang nyata dalam parameter farmakokinetik yaitu konsentrasi maksimal dan AUC karena bagaimanapun terdapat perbedaan fisiologis antara broiler dan layer. Serta dari data nilai AUC per oral dan intra vena menunjukkan bahwa parasetamol mengalami first pass effect. Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menentukan dosis terapeutik yang benar untuk mendapatkan efek yang diharapkan, pemberian dosis ataupun cara dan interval waktu pemberian obat untuk kedua strain tersebut sebaiknya berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Chamberlein J.** 1985. Analysis of Drugs in Biological Fluids. CRC Press, Inc. Boca Raton. Florida. Hlm 97
2. **Dikstein S, Zor U, Ruah D, Sulman FG.** 1965. Stimulatory Effect of Paracetamol on Chicken Growth. Department of Applied Pharmacology. Poultry Science 45 (4):744-746.
3. **Ditjenak.** 2008. Statistik Peternakan 2008. Direktorat Jenderal Peternakan Departemen Pertanian RI. Hlm 71-75.
4. **Druyan S.** 2009. The Effect Genetic Line (Broiler Vs. Layer) on Embrio Development. Poultry Science 89: 1457-1467.
5. **Matjik AA, Sumertajaya I Made.** 2006. Perancangan Percobaan Dengan Aplikasi SAS dan Minitab. IPB Press. Hlm 52-71.
6. **Nassar AF, Hollenberg PF, and Scatina J.** 2009. Drug Metabolism Handbook Concepts And Applications. Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. Hlm 588, 678 – 680.
7. **Parfitt K.** 1999. Martindale: The Complete Drug Reference. Edisi 32. Pharmaceutical Press. Hlm 72-75.
8. **Rusiana, Iswarawanti DN.** 2003. Media Indonesia Online 27 Desember 2003 Jam 04.23. 85% Daging Ayam Broiler Mengandung Antibiotik. Diunduh tanggal 9 Nopember 2009.
9. **Shargel, Yu Andrew BC.** 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetik. Edisi ke-2. Airlangga University Press. Hlm: 31-44.