

KESAN MAKANAN DAN TIDUR TERHADAP PENYERAPAN

PARASETAMOL

OLEH

NOOR SIAH BINTI SAAD

Sebagai memenuhi keperluan penganugerahan

Ijazah Sarjana Muda Sains Farmasi (Kepujian),

Universiti Sains Malaysia.

Pusat Pengajian Sains Farmasi,

Universiti Sains Malaysia,

Minden,

Pulau Pinang.

March 1983.

HADIAH

DENGAN NAMA ALLAH YANG MAHA PEMURAH LAGI MAHA
PENYAYANG

"Sucikanlah nama Tuhanmu Yang Paling Tinggi,
yang menciptakan, dan menyempurnakan
(penciptaanNya), dan yang menentukan kadar
(masing-masing) dan memberi petunjuk,"

(Surah Al-A'laa, ayat, I - 3).

P E N G H A R G A A N

Dengan nama Allah yang amat pemurah lagi penyayang. Segala puji bagi Allah tuhan sekalian alam, selawat dan salam ke atas Rasullallah S.A.W. Dengan tamatnya projek ini maka saya mengambil kesempatan untuk mengucapkan setinggi-tinggi penghargaan saya kepada Puan Mariam bt Ahmad yang telah memberikan tunjuk ajar, nasihat dan panduan semasa menjalankan projek ini.

Ucapan setinggi terima kasih juga saya ucapkan kepada semua kakitangan Makmal Teknologi Farmaseutis Pusat Pengajian Sains Farmasi, Universiti Sains Malaysia yang telah memberikan kerjasama yang baik untuk menjalankan projek ini.

Penghargaan seterusnya saya tujukan kepada keluarga saya di atas segala pengorbanan mereka terhadap diri saya, juga kepada kawan seperjuangan saya yang telah menjadikan pengajian saya selama empat tahun ini penuh dengan kenangan.

PERALATAN.

- I. Parasetamol. 500 mg. (commercial product of Sterling)
2. Tabunguji dan rak.
3. Kelalang kun.
4. Bikar.
5. Pipet.
6. Botol universal.
7. Penitis.
8. Batang kaca.
9. Pengisi pipet.
10. Botol piawai.
- II. Rendaman air panas.
- I2. Buret.
- I3. Corong penuras.

A B S T R A K

Tujuan kajian ini ialah untuk menilai kesan makanan dan tidur ke atas penyerapan parasetamol yang diadministrasikan secara oral.

Di dalam kajian ini 4 orang subjek telah digunakan. Subjek-subjek ini berumur di antara 20 - 24 tahun, 2 daripada subjek ini terdiri daripada lelaki dan 2 lagi adalah perempuan. Berat badan subjek juga dicatatkan semasa menjalankan kajian ini.

Untuk kajian terhadap kesan makanan, 2 cara 'cross-over', telah digunakan, di mana parasetamol diadministrasikan selepas pengambilan sarapan pagi yang mengandungi karbohidrat yang tinggi dan juga selepas berpuasa pada malam hari dengan masa selangan satu minggu di antara kedua kajian.

Untuk kajian tidur, dosis dan subjek yang sama digunakan. Mula-mula drug perlu diambil pada kira-kira pukul 8³⁰ pagi sebelum aktiviti normal dimulakan, sehingga kemudian drug diambil pada pukul 11⁰⁰ malam sebelum tidur (8 jam tidur). Dalam setiap kes ini makanan yang agak ringan perlu diambil, satu setengah jam sebelum ubat diambil bersama 200 ml air.

Penentuan kepekatan parasetamol di dalam air kencing ditentukan dengan cara Welch dan Conney (1965) di mana parasetamol dan konjugat sulfat dan glukoronat dihidrolisiskan dengan asid dan hasil para-aminofenol didapati, kemudian dibiarkan bertindak dengan fenol di dalam kehadiran hipobromit,

warna indofenol (biru) dibentuk dan darjah kepekatan parasetamol ditentukan dengan menggunakan spektrometer.

Dari keputusan kajian, didapati makanan dan tidur mempengaruhi penyerapan parasetamol di dalam badan manusia, tetapi kesan ini tidak berapa penting kerana perbezaan di dalam kajian ini sangat kecil.

KANDUNGAN

	<u>TAJUK</u>	<u>MUKASURAT</u>
1.	Pengenalan	1
1.1	Pengenalan umum	1
1.2	Parasetamol	2
1.2.1	Struktur parasetamol	2
1.3	Kinetik parasetamol	3
1.3.1	penyerapan	3
1.3.2	Distribusi	4
1.3.3	Metabolisme	4
1.3.4	Ekskresi	5
1.4	Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar penyerapan parasetamol.	6
1.4.1	Kesan makanan keatas penyerapan	7
1.4.2	Kesan umur, berat badan, dan seks	8
1.4.4	Kesan drug-drug lain	8
1.4.5	Kesan penyakit	9
1.5.	Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar eliminasi parasetamol.	9
1.5.1	Kesan umur	10
1.5.2	Kesan seks , alam sekitar, atau faktor genetik dan drug-drug.	11
1.5.3	Kesan penyakit	13

1.5.3.1	Penyakit renal	13
1.5.3.2	Penyakit tiroid	13
1.5.3.3	Penyakit hati	13
1.6	Penentuan kepekatan parasetamol	15
2. Tatacara Eksperimen		17
2.1	Bahanuji	17
2.2	Tatacara pengambilan air kencing	18
2.2.1	Kajian makanan	18
2.2.1.1	Kajian kesan makanan	18
2.2.1.2	Kajian kesan tanpa makanan	19
2.2.2	Kajian tidur	19
2.2.2.1	Kajian kesan tidur	20
2.2.2.2	Kajian kesan tanpa tidur	20
2.3	Tatacara penentuan geraf	21
2.3.1	Penentuan geraf piawai	21
2.3.2	Penentuan geraf daripada air kencing	22
3. Keputusan Eksperimen		23
3.1	Kurva piawai	23
3.2	Kurva kajian makanan	24
3.2.1	Keputusan kajian makanan dan tanpa makanan oleh subjek I	25
3.2.2	Keputusan kajian makanan dan tanpa makanan oleh subjek II	27
3.2.3	Keputusan kajian makanan dan tanpa makanan oleh subjek III	29
3.2.4	Keputusan kajian makanan dan tanpa makanan oleh subjek IV	31

3.3	Kajian kesan tidur terhadap penyerapan	33
3.3.1.	Keputusan kesan tidur dan tanpa tidur oleh subjek I	33
3.3.2	Keputusan kesan tidur dan tanpa tidur oleh subjek II	34
3.3.3	Keputusan kesan tidur dan tanpa tidur oleh subjek III	36
3.3.4	Keputusan kesan tidur dan tanpa tidur oleh subjek IV	37
3.4	Pengiraan	38
3.5	Jadual k_a , k_e dan $t_{1/2}$	39
3.5.1	Kajian makanan	39
3.5.2	Kajian kesan tidur Geraf	40 42
4.0	Perbincangan	51
4.1	Masalah	59
5.0	Kesimpulan	60
5.1	Cadangan	61

P E N G E N A L A N

1. Pengenalann Umum:

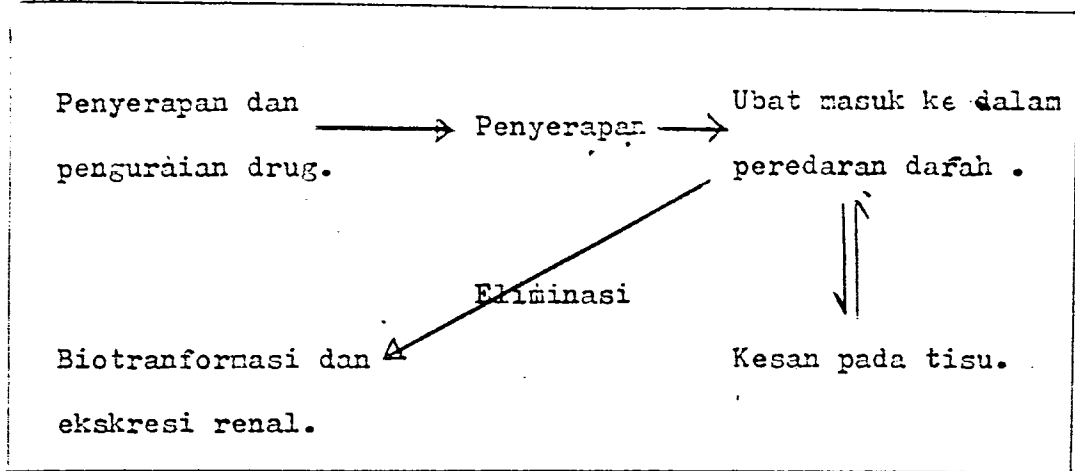
Apabila sesuatu drug diambil secara oral maka drug-drug itu akan mengalami beberapa proses tertentu di dalam badan sebelum ia dapat memberi kesan terapeutik . Kebanyakan drug-drug yang diambil secara oral akan dipindahkan melalui dinding gastrousus dengan menggunakan proses pembauran ringkas. Kawasan penyerapan drug, ataupun reseptor penyerapan terdapat di kawasan perut atau usus atau kedua-duanya sekali , bergantung kepada ciri fiziko-kimia drug itu dan pH saluran gastrousus . Beberapa faktor-faktor tertentu dapat mempengaruhi penyerapan di antaranya,

- a) Perubahan pH dan ketegangan permukaan cecair saluran gastro-usus.
- b) Makanan, cecair, lendir atau drug-drug lain di dalam saluran gastrousus.
- c) Masa pengosongan gastrik .
- d) Pergerakan usus
- e) Kedudukan badan (tidur, berdiri, duduk) ,penyakit, emosi .

sebelum penyerapan berlaku drug perlu berada di dalam bendalir gastrousus, proses perlepasan drug (tablet, kapsul atau ampaian dapat mengawal kadar penyerapan drug, dan mempengaruhi kepekatan plasma profil masa dan aktiviti terapeutik .

Apabila drug diadministrasikan, perlepasan dan pengecaian drug berlaku, saiz drug menjadi kecil dan diserap masuk ke dalam sistem peredaran darah, sebahagiannya didistribhiskan di tisu-tisu dan sebahagiannya dieliminasi melalui salah satu daripada dua jalan ini, samaada diekskresikan melalui air kencing atau

hati melalui proses metabolisme .



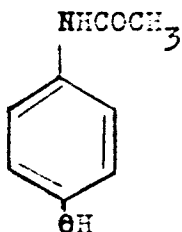
Gambarajah 1. Nasib(fate)drug di dalam tubuh manusia selepas pengambilan oral.

Penyerapan drug dapat dikaji melalui teknik in vivo dan in vitro, adalah perlu mendapatkan maklumat tentang perkara-perkara asas untuk memahami mekanisme penyerapan. Keputusan ini amat penting di dalam meramalkan kesan drug terhadap manusia . Di dalam kajian in vitro kita perlu juga menjalankan kajian in vivo dengan menggunakan manusia sebagai subjek.

1.2.Parasetamol/Asetaminofen

1.2.1.Struktur Parasetamol.

(4-Hidroksiasetanilida, N-asetil-p-amino fenol)



Berat molekul 151.2 Gram.

Parasetamol/Asetaminofen telah digunakan pada mulanya di dalam terapi perubatan oleh Von Mering di dalam tahun 1893. Ia mempunyai berat molekul 151.2 dan ia mempunyai ciri larut air dan larut lemak dengan pKa 9.5 dan tidak terionkan di dalam pH fisiologi. Walaupun ia mempunyai kesan antipiretik dan analgesik yang hampir sama dengan Aspirin (Beaver, 1965), tetapi kesannya kurang berbanding dengan Aspirin. Ia merupakan pilihan yang sesuai untuk individu yang sensitif terhadap Aspirin.

Parasetamol digunakan untuk mengubati kesakitan seperti pening kepala, sakit gigi, reumatisme, neuritis, mialgia dan reumatoid akut dan kronik. Walaupun kesannya kurang dibandingkan dengan Aspirin tetapi ia lebih selamat digunakan. Kesan buruk daripada penggunaannya amat sedikit sekali. Di dalam dosis terapeutik ia merupakan suatu analgesik yang selamat, tetapi di dalam dosis terlampau (overdosage) ia mungkin boleh menyebabkan nekrosis hepatic yang teruk (Clark et al., 1973; Prescott et al., 1979; Proudfoot dan Wright, 1970).

1.3. Kinetik parasetamol:

1.3.1 Penyerapan:

Penyerapan parasetamol daripada saluran gastro-usus adalah melalui pengangkutan pasif (Bagnal et al., 1979) dan metabolisme drug di dalam tikus biasanya berlaku melalui mukosa di salur penghadzaman (Josting et al., 1976). Kadar penyerapan parasetamol di perut boleh diabaikan berbanding dengan kadar penyerapannya di usus kecil. Kadar cepat penyerapan bergantung kepada kadarcepat pengosongan gastrik (Heading et al., 1973). Penyerapan menjadi lambat sekiranya pengosongan gastrik diganggu oleh makanan, kedudukan badan (posture), penyakit dan drug-drug seperti propartelin dan analgesik narkotik, tetapi jumlah penyerapan drug-drug tidak berubah (Mc Gilveray et al., 1972; Nimmo et al. 1973; Nimmo et al., 1975; Prescott et al., 1978).

Di dalam subjek yang berpuasa penyerapan parasetamol adalah sangat cepat di mana paras kepekatan plasma maksima dapat dicapai dalam masa 15-30 minit selepas diadministrasikan. Penyerapan daripada tablet selalunya lambat, dan di dalam praktis klinikal, pemberian dos-dos terapeutik akan mencapai 80 kali ganda kepekatan plasma selepas satu jam (Prescott, 1974).

1.3.2. Distribusi/Penyibaran

Distribusi parasetamol di dalam tisu amat cepat dan seragam (Brodie et al., 1949). Nisbah kepekatan di dalam sel darah merah dan plasma adalah kira-kira 1.2:1 dan ikatan pada plasma protin amat penting (Gazzard et al., 1973; Gwelt et al., 1963; Perucca et al., 1979). Parasetamol tidak terikat pada plasma protin pada kepekatan terapeutik plasma, tetapi 15% sehingga 21% terikat kepada kepekatan plasma protin sekiranya terjadi dos terlampau (overdosage), Gazzard(1973). Konjugat sulfat dan glukoronik tidak terikat kepada protin plasma walaupun pada kepekatan yang tinggi di dalam pesakit anefrik (Lowenthal et al., 1976).

1.3.3. Metabolisme.

Sebahagian besar parasetamol dimetabolismekan dan didapati hanya 2%-5% daripada dos-dos terapeutik diekskresi tanpa berubah bentuk dalam air kencing. Walaupun biotransformasi terjadi lebih banyak di hati, metabolisme dapat juga berlaku di dalam usus dan ginjal (Josting et al., 1979; Mitchell et al., 1977).

Metabolit utama parasetamol adalah glukoronid dan sulfat, metabolik lain ditukarkan dalam hati melalui fungsi hepatic oksidase kepada metabolik pengalkilan reaktif tinggi. Metabolit mengalami pendeaktifan secara konjugasi dengan glutathione (glutathione) yang diturunkan dan akhirnya diekskresikan didalam air kencing dalam bentuk sistin(cysteine) dan asid merkapturik. Dos parasetamol yang tinggi dapat menyebabkan nekrosis hepatic akut, ini adalah kerana pengosongan glutathione (glutathione) dan

pengikatan kovalen metabolit reaktif yang berlebihan di bahagian sel-sel penting (Mitchell et al., 1973 dan 1974). Dos tinggi dapat juga menyebabkan keracunan ginjal dan hati, tetapi ini dapat dielakkan dengan pemberian sulfadril (Prescott et al., 1979). Metabolik-metabolik yang lain termasuk 3-metoksi-3-hidroksi dan 3-thiometilparasetamol (Andrew et al., 1976; Klutch et al., 1978).

Metabolisme parasetamol bergantung kepada umur dan dos drug. Di dalam orang dewasa yang sihat apabila dos terapeutik parasetamol diberi didapati separuh hayatnya ialah kira-kira 2jam (julatnya ialah 1.5-2.5) dan 4% daripadanya tidak berubah, 30% konjugat sulfat, 55% konjugat glukuronid, 4% sistin (cysteine), dan 4% asid merkapturik. Di dalam neonat dan kanak kecil didapati konjugat glukuronid adalah sangat kecil jumlahnya, dan separuh hayatnya dipanjangkan dan konjugat sulfat merupakan hasil yang paling banyak didapati di dalam lintasan metabolik (Levy et al., 1975; Miller et al., 1976). Metabolisme parasetamol kurang di dalam orang tua (Briant et al., 1976). Separuh hayat parasetamol plasma diperpanjangkan di dalam penyakit hati yang kronik.

I.3.4. Ekskresi Renal :

Klearansi renal parasetamol bagi setiap individu dewasa ialah 13 ml/minit. Klearansi renal bergantung kepada kadar aliran air kencing bukan pH air kencing (Prescott et al., 1973). Parasetamol ditapis melalui glomerulus kemudian diserap semula melalui tubul.

Klearansi renal parasetamol sulfat ialah 166 ml/min. dan parasetamol glukuronid ialah 130 ml/min. Tidak ada perhubungan di antara klearansi dan pH air kencing. Ekskresi renal berlaku secara aktif dan ini telah dibuktikan di dalam anjing (Duggin et al., 1975). Separuh hayat parasetamol tidak bertambah di dalam pesakit renal, tetapi terdapat pengumpulan dan penyimpanan konjugat-konjugat parasetamol (Prescott et al., 1969; Die Lowenthal et al., 1975).

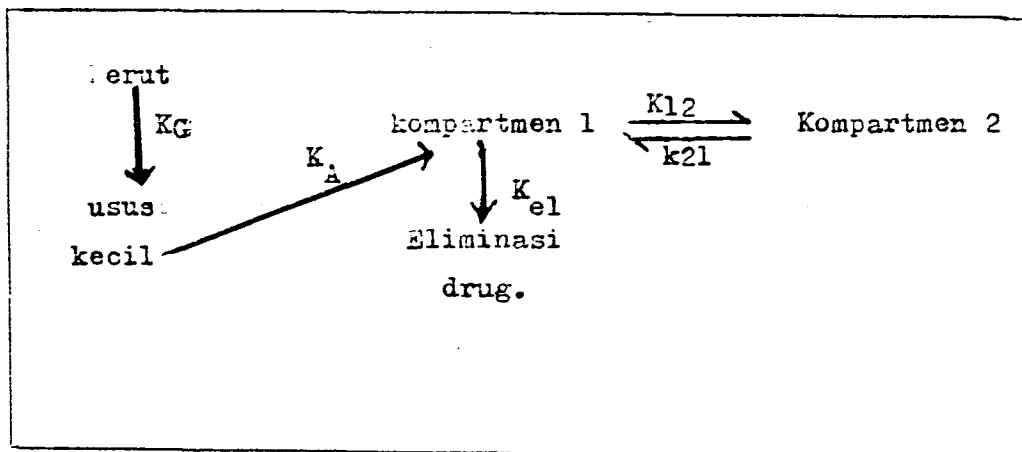
Drug dieliminasi mengikuti tertib pertama samaada melalui ekskresi dan metabolisme (Cumming et al., 1967) . Pengiraan yang dibuat telah menunjukkan bahawa apabila kadar perkumuhan koston metabolit-metabolit drug lebih besar daripada kadar eliminasi konstan, maka geraf log kadar ekskresi drug dan metabolit-metabolit drug akan menjadi linear dan selari antara satu sama lain.

1.4. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Kadar Penyerapan Parasetamol

Penyerapan parasetamol bergantung kepada beberapa faktor tertentu dan kadarcepat pengosongan gastrik merupakan faktor yang paling penting.

Model farmakokinik parasetamol dapat ditunjukkan seperti di bawah. Gambarajah ini adalah model dua kompartmen untuk penyerapan parasetamol.

Gambarajah 2.



- K_G - Pengosongan gastrik
- K - Pengosongan usus.
- K_{12}/k_{21} - Peminindahan antara kompartmen.
- K_{el} - Kadarcepat eliminasi.

Kompartmen 1 dan 2 adalah kompartmen pusat dan pinggiran (Clements et al., 1973). Model diatas menerangkan adanya hubungan di antara parasetamol diperhatikan dan yang dihitung kan dengan menggunakan kadar cepat pengosongan gastrik yang berteza-beza. Analisis ini telah menetapkan bahawa kadar cepat pengosongan gastrik merupakan suatu faktor terhad. Separoh hayat parasetamol diusuh kecil adalah 7 minit dan pada keadaan berpuasa separuh hayatnya adalah 3 kali lebih panjang.

1.4.1. Kesan makanan ke atas penyerapan.

Secara am penyerapan drug, walaupun tidak selalu berlaku dengan cepat di perut dan usus yang bebas daripada makanan. Di dalam keadaan tidak berpuasa kadar penyerapan kurang disebabkan oleh pencampuran gastro-usus yang kurang baik dan terjadinya pembentukan kompleks.

Pengambilan makanan dan parasetamol yang berturut-turut dapat mengurangkan penyerapan parasetamol. Walaupun terdapat sedikit atau tidak ada perbezaan langsung terhadap jumlah drug yang diserap dan di kumuhkan/ekskresikan apabila subjek makan atau berpuasa, tetapi masih terdapat perbezaan didalam kadar penyerapan. Kadar penyerapan relatif dianggarkan daripada kepekatan darah dengan menggunakan persamaan Welch dan Conney (1965) untuk model kompartmen satu. Levy dan Yamada 1971 menyaran bahawa eliminasi parasetamol lebih baik diterangkan sebagai proses bioeksponensial dan Shibaki dan rakannya (1971) telah menggunakan arnab. Andaian yang dibuat ialah isi padu distribusi parasetamol adalah sama di dalam subjek berpuasa dan tidak berpuasa, semua kadar distribusi/metabolisme dan eliminasi masih tetap sama, walaupun kadar penyerapan berubah. Penyerapan parasetamol adalah lebih cepat didalam keadaan berpuasa.

Jumlah karbohidrat yang tinggi didalam usus dapat mengurangkan penyerapan parasetamol (Jaffe et al., 1971; Mc Gilveray et al., 1972) Kepekatan plasma parasetamol maksima ialah 20minit.

didalam keadaan berpuasa, tetapi penyerapan dilambatkan 90 menit selepas makanan karbohidrat diambil, dan masa untuk mencapai kepekatan plasma puncak lebih kurang 27% untuk keadaan berpuasa, (Mc Gilvery et al., 1972).

Makanan karbohidrat yang tinggi melambatkan parasetamol dan kadar pengosongan gastrik (W.J.Brutec., 1959; Davenport 1962), manakala makanan berlemak mengurangkan pengosongan gastrik tetapi sedikit sekali memberi kesan kepada penyerapan parasetamol. Kadar pengosongan gastrik yang tinggi didapati berlaku dengan drug aspirin, dimana kebanyakannya diserap di perut dan di usus kecil (Weikel., 1969).

Penekanan ketara terhadap kadar penyerapan parasetamol oleh karbohidrat tidak dapat diterang oleh kesan monosakarida atau disakarida sahaja, persaingan terhadap penyerapan atau kesan kelikatan.

1.4.2. Kesan umur, berat badan dan seks.

Walaupun kepekatan maksima parasetamol diperhatikan rendah di dalam plasma subjek yang mempunyai berat badan yang tinggi dan di dalam subjek yang berumur 40 hingga 50 tahun (Gwilt et al., 1963) keputusan ini bergantung kepada dos tertentu yang ditetapkan. Selepas pemberian oral parasetamol, kepekatan maksima parasetamol didapati tinggi di dalam wanita daripada lelaki samaada di fasa luteal atau follikular peredaran ovulasi (Wojcicki et al., 1979).

1.4.4. Kesan drug-drug lain.

Pemberian petidin, diarmorfin atau pentazosin bersama sama parasetamol dapat melambatkan penyerapannya di awal proses kelahiran. Di dalam individu sihat pemberian petidin (150mg) dan diarmorfin (10mg) secara intraotot dapat melambatkan penyerapannya. Kepekatan parasetamol maksima ialah 20ug/ml dan kepekatan plasma parasetamol ialah 13.8 ug/ml apabila petidin diambil bersama-sama parasetamol dan 5.2 ug/ml apabila diberi bersama-sama diarmorfin. Jumlah parasetamol yang diserap tidak diganggu oleh drug-drug ini (Nimmo et al., 1975).

UADIAU

Arang yang diaktifkan (10 mg) yang diambil bersama-sama parasetamol, lebih daripada 4 kali pengurangan di dalam purata ialah 63% untuk masa 0-120 minit . Kolestiramin dapat memberi kesan yang sama di mana pengurangan purata adalah 62%. Penyerapan kurang berlaku (hanya 16%) sekiranya drug diambil 60 minit selepas parasetamol diadministrasikan (Dordoni et al., 1973). Pengurangan di dalam kadar penyerapan parasetamol apabila drug diambil bersama guar gum dan pektin ini disebabkan oleh pengurangan kadar pengosongan gastrik, tetapi penyerapan parasetamol (Bajorek et al., 1978) dan (Nimmo et al., 1979).

1.4.5. Kesan penyakit.

Penyerapan parasetamol terganggu di dalam penyakit stenosis pilorik (Prescott, 1974) tetapi normal di dalam pesakit aklorhidria (Pottage et al., 1974). Pesakit yang mengidap penyakit kolik dan penyakit Crohn, penyerapan dilambatkan, ini adalah disebabkan oleh pengosongan gastriknya menjadi lambat (Holt et al., 1979). Didalam penyakit tirotoksikosis yang dirawat, penyerapan terjadi dengan cepat berbanding dengan pesakit eutairoid dan penyerapan dilambatkan di dalam pesakit hipotiroid (Fosfar et al., 1980) .

1.5. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar eliminasi parasetamol.

Parasetamol dimetabolismekan secara luanya di dalam hati dan hanya 2%-5% dos terapeutik yang diekskretkan tanpa berubah di dalam air kencing .Walaupun drug dimetabolisme di dalam perut tikus (Josting et al., 1976) dan di ginjal

(Jones et al .,1979;M itchell et al .,1977),ini tidak dibuktikan di dalam manusia . Metabolit-metabolit utama adalah sulfat dan glukoronid ,walaupun hanya sedikit saja ditukarkan oleh sitokrom P-450- kepada metabolit pengalkil-an reaktif termasuk N-asetil-p-benzo-quinoneimin (Miner dan Kissenger,1979).

Separuh hayat fasa eliminasi untuk parasetamol adalah berada di antara 1.9-2.5 jam selepas pemberian dos 800-1000 mg. Rawlin et al.,(1977) mendapati tidak ada perbezaan di dalam separuh hayat selepas beberapa dos oral yang berlainan diberi,begitu juga di dalam pemberian intravenus.

1.5.1. Kesan umur.

Walaupun separuh hayat plasma parasetamol , berdasarkan kepada kadar ekskresi air kencing, dilaporkan diperpanjangkan di dalam bayi yang baru lahir (Levy et al.,1975) ini tidak dibuktikan oleh kajian lain (Miller et al.,1976). Tidak terdapat perbezaan yang besar di dalam kadar eliminasi parasetamol bagi kanak-kanak yang berumur lebih daripada 12 tahun dan juga orang-orang dewasa (Alam et al., 1977 ;Miller et al.,1976).Di dalam neonat (neonates) dan kanak-kanak yang berumur 3-10 tahun konjugat glukoronid kurang diekskresikan tetapi konjugat sulfat amat banyak diekskresikan berbanding di dalam kanak-kanak yang berumur 12 tahun ke atas dan orang dewasa . Di dalam kanak-kanak yang berumur 10 tahun dan kurang kadar pembentukan

angkatap(constant) parasetamol glukoronid kurang di dalam orang dewasa, tetapi pembentukkan sulfat adalah tinggi. Ekskresi total parasetamol dan metabolit-metabolitnya adalah sama dalam semua peringkat umur.

Kajian-kajian separuh hayat plasma parasetamol didapati diperpanjangkan di dalam subjek geriatrik(geriatric) berbanding dengan subjek yang muda ,130- 9 minit dan 109±8 masing-masing (Briant et al.,1976) dan selepas 2.17jam dan 1.75 jam drug diambil masing-masing. Separuh hayat plasma di dalam subjek geriatrik didapati hampir sama dengan separuh hayat plasma subjek yang masih muda (Forrest et al.,1979;Prescott al.,1976; Rawlin et al.,1977). Walaupun Briant et al(1976) mendapati klearan plasma di dalam subjek geriatrik adalah rendah, tetapi ini tidak dibuktikan oleh Triggs et al.(1975).

1.5.2.Kesan seks, alam sekeliling atau faktor genetik

dan drug-drug.

Separuh hayat plasma parasetamol telah diperhatikan 15% lebih panjang di dalam orang dewasa lelaki, pada waktu pagi berbanding pada waktu petang (Shively et al.,1975) .Separuh hayat plasma parasetamol di dapati diperpanjangkan di dalam wanita semasa ovulasi dikedua-dua fasa luteal (33%) dan fasa follikul (15%).

Di dalam kajian genetik dan alam sekitar ka atas metabolisme parasetamol, Mucklow et al.(1980) mendapati separuh hayat parasetamol diperpanjangkan dan klearanplasma dilambatkan di dalam penduduk Asia yang menetap di London berbanding dengan 'Caucasian '. Secara amnya klearan plasma rendah di dalam orang lelaki .Kadar klearan plasma akan meningkat apabila seseorang mengambil alkohol

angkatap(constant) parasetamol glukoronid kurang di dalam orang dewasa, tetapi pembentukkan sulfat adalah tinggi. Ekskresi total parasetamol dan metabolit-metabolitnya adalah sama dalam semua peringkat umur.

Kajian-kajian separuh hayat plasma parasetamol diapati diperpanjangkan di dalam subjek geriatrik(geriatric) berbanding dengan subjek yang muda ,130- 9 minit, dan 109 ± 8 masing-masing (Briant et al.,1976) dan selepas 2.17jam dan 1.75 jam drug diambil masing-masing. Separuh hayat plasma di dalam subjek geriatrik didapati hampir sama dengan separuh hayat plasma subjek yang masih muda (Forrest et al.,1979;Prescott al.,1976; Rawlin et al.,1977). Walaupun Briant et al(1976) mendapati klearan plasma di dalam subjek geriatrik adalah rendah, tetapi ini tidak dibuktikan oleh Triggs et al.(1975).

1.5.2.Kesan seks, alam sekeliling atau faktor genetik dan drug-drug.

Separuh hayat plasma parasetamol telah diperhatikan 15% lebih panjang di dalam orang dewasa lelaki, pada waktu pagi berbanding pada waktu petang (Shively et al.,1975) .Separuh hayat plasma parasetamol di dapati diperpanjangkan di dalam wanita semasa ovulasi dikedua-dua fasa luteal (33%) dan fasa follikul (15%).

Di dalam kajian genetik dan alam sekitar ka atas metabolisme parasetamol, Mucklow et al.(1980) mendapati separuh hayat parasetamol diperpanjangkan dan klearanplasma dilambatkan di dalam penduduk Asia yang menetap di London berbanding dengan 'Caucasian '. Secara amnya klearan plasma rendah di dalam orang lelaki .Kadar klearan plasma akan meningkat apabila seseorang mengambil alkohol

Kesan alkohol dan pil perancang ditunjukkan di dalam subjek Asia Plasma klearan adalah cepat di dalam seseorang yang sering mengambil daging dibandingkan dengan yang kerap mengambil sayur-sayuran.

Mitchell et al (1974) mendapati seseorang yang diberikan fenobarbiton selama 5 hari sebelum parasetamol diberi tidak terdapat sebarang kesan pada separuh hayat plasma parasetamol .

Walaupun Perucca dan Richen (1959) mendapati separuh hayat purata parasetamol adalah rendah di dalam pesakit epileptik (1.33 jam) berbanding dengan 6 subjek yang sihat (2.52jam) , perbezaan ini kurang penting . Prescott et al.,(1981) mendapati 15 pesakit 'induced' (13daripadanya adalah epileptik) mempunyai kesusan separuh hayat yang pendek (1.9jam) dibandingkan 12 subjek yang sihat (2.4jam).Di dalam subjek epileptik konjugasi glukoronid ditinggikan , tetapi konjugasi sulpat tidak mengalami perubahan . Ekskresi konjugat asid merkapturik dan sistin (cystein) sama di dalam kedua-dua kumpulan ini, di mana perubahan (conversion) parasetamol kepada metabolikyang menyebabkan hepatotoksik tidak berubah di dalam pesakit 'induced' enzim hepatic . Walaupun kesan hepatotoksik parasetamol bertambah di dalam kebanyakan binatang percubaan selepas enzim mikrosom diberikan seperti fenobarbitan, 3-metil-kholanthren dan etanol (Jollow et al.,1974;Mitchell et al.,1974;Streeter et al.,1978;Strubelt et al., 1978;Teschke et al.,1979),dari keputusan kajian Prescott (1981) ia telah menyarankan bahawa setiap 'induced' enzim hepatic tidak akan menghadapi sebarang bahaya hepatotoksikiti apabila parasetamol diadministrasikan .

Walaupun kerosakkan hati berlaku apabila parasetamol di-beri di dalam pesakit alkoholik kronik (dos terapeutik), (Gerber et al., 1980; Goldfinger et al., 1978; Litch et al., 1980; Mc Gieray et al., 1980), di dalam kes-kes ini biasanya terjadi pengambilan dosis melampau. Wright dan Prescott (1973) membuktikan bahawa dos melampau paracetamol 'induced' boleh menyebabkan penyakit kerosakkan hati.

1.5.3. Kesan penyakit.

1.5.3.1. Penyakit renal.

Kepekatan plasma paracetamol dan nilai separuh hayat sama di dalam pesakit renal yang kronik dan subjek yang sihat (Lowenthal et al., 1976; Øie et al., 1975, Prescott, 1969). Konjugat sulfat dan glukoronid terkumpul di dalam plasma pesakit renal dan kepekataannya bertambah empat kali ganda daripada subjek yang sihat (Lowenthal et al., , 1976), tetapi ini dapat diatasi dengan dialisis (Øie et al., , 1975).

1.5.3.2. Penyakit tiroid.

Di dalam pesakit tirotoksikosis, nilai purata separuh hayat plasma rendah, dan leluaran total ditinggikan jika dibandingkan dengan pesakit eutiroid (euthyroid). Di dalam pesakit hipotiroid terdapat sedikit penurunan di dalam kadar eliminasi (Forfar et al., 1980).

1.5.3.3. Penyakit hati.

Penyakit Gilbert: Kepekatan keluaran plasma paracetamol didapati rendah di dalam pesakit Gilbert berbanding dengan subjek sihat.

Penyakit hati akut: Separuh hayat plasma parasetamol diperpanjangkan di dalam pesakit parasetamol 'induced' nekrosis hepatic akut.

Penyakit hati kronik: Eliminasi parasetamol daripada plasma di dalam pesakit kronik telah dikaji oleh beberapa pengkaji seperti (Andreason dan Hutter, 1979, Araman dan Olsson, 1978, Fevery dan de Groote, 1969, Forrest et al., 1977, 1979, Shamsad et al., 1975). Di dalam setiap kajian ditunjukkan bahawa di dalam pesakit sirrrosis dengan kepekatan plasma albumin masa protrombin normal, didapati separuh hayat plasma parasetamol atau klearan adalah sama di dalam subjek yang sihat. Eliminasi yang tidak normal di dalam pesakit sirrrosis yang mempunyai plasma albumin dan nisbah masa protrombin bertambah. Korelasi yang baik telah ditunjukkan di antara separuh hayat plasma atau klearan parasetamol dan kepekatan serum albumin, nisbah masa protrombin, separuh hayat plasma antipirin (fenazon) dan lignokain (lindokain) dan eliminasi galaktosa (Andreason dan Hutter, 1979; Forrest et al., 1979). Separuh hayat plasma parasetamol diperpanjangkan dengan kepekatan parasetamol tanpa berubah yang tinggi dan kepekatan glukoronid dan sulfat yang rendah diperhatikan di dalam pesakit 'porto-systemic shunt' (Forrest et al., 1979)

Selepas pemberian dos parasetamol tunggal dalam masa 24 jam, ekskresi parasetamol dan konjugat di dalam air kencing tidak berbeza di dalam pesakit hati atau subjek sihat (Forrest et al., 1979). Pesakit yang mengidapi penyakit hati yang kronik yang diberi dos terapeutik (1 gm. setiap 8 jam untuk 3 atau 5 hari), tidak terdapat pengumpulan drug di dalam

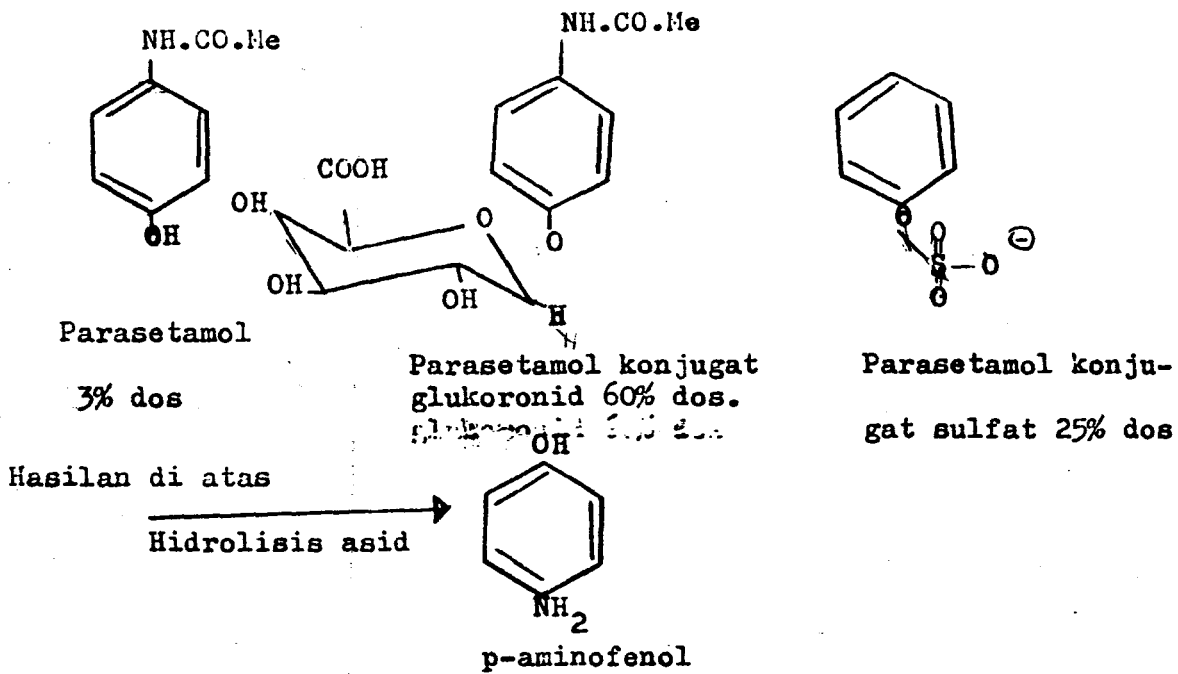
plasma , dan separuh hayat plasma sama pada permulaan dan akhir kajian tersebut(Andreasen dan Hutter,1979;Forrest, 1980).Belum lagi terdapat sebarang kajian yang mengkaji tentang toksisiti drug apabila pesakit dirawat dengan dos terapeutik atau dos yang besar pada masa yang panjang.

1.6. Penentuan kepekatan parasetamol:

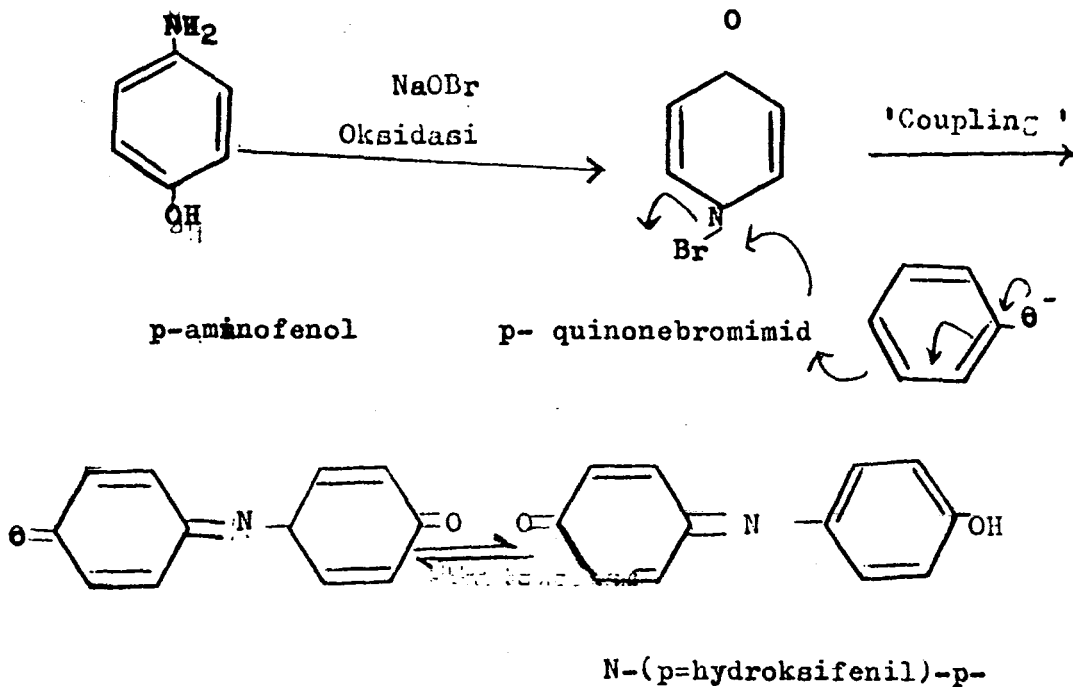
Parasetamol di dalam bendalir biologi dapat dianggarkan dengan cara kolorimetrik (Brodie dan Axelrod, 1948; Welch dan Conney,1965), spektrometrik, gas-cecair, kromatografi lapisan nipis, kromatografi kecekapan tinggi(Andriaenssen dan Prescott,1973; Andrew et al .,1976; Cumming et al.,1967 Howie et al.,1977; Wiener,1978).

Di dalam kajian parasetamol ,kaedah yang digunakan adalah kaedah spektrometrik. Kajian seperti ini pernah dijalankan oleh Welch dan Conney, 1965. Di dalam kajian ini parasetamol dan konjugat-konjugatnya, glukoronid dan sulfat, dihidrolisiskan dengan menggunakan asid hidroklorik dan hasil ini ditukarkan kemudiannya kepada p-aminofenol (lihat gambarajah 3) di mana seterusnya p-aminofenol dipasangkan(coupled) dengan fenol di dalam kehadiran hipobromit untuk membentuk pewarna indofenol (lihat gambarajah 4), di mana kepekatan parasetamol dapat ditentukan dengan cara spektrometrik.

Gambarajah 3 : Hidrlisis hasilan parasetamol di dalam ekskresi air kencing



Gambarajah 4: Pembentukan pewarna indofenol.



2. TATACARA EKSPERIMEN.

2.1: Bahan uji :

(1) Asid hidroklorik 4.0 Normal(N)

(35.2 ml asid hidroklorik pekat telah dicampurkan dengan air sehingga ke 100 ml).

(2) Natrium hidroksida 0.2 Normal(N)

(8gram natrium hidroksida telah dilarutkan dengan air suling sehingga ke 1000 ml).

(3) Fenol 1% b/v

(1 ml fenol 'liquefied' atau Mallincbrodt A.R., 88% larutan dilarutkan dengan air suling sehingga 88 ml).

(4) Larutan natrium karbonat-bromin 2.0 Normal(N)

(10.6 gram natrium karbonat anhidrus dilarutkan dengan air suling sehingga 100 ml. 15 ml. air bromin dimasukkan ke dalam larutan tersebut . Bromin telah disediakan dengan melalukan gas bromin ke dalam air suling selama 24 jam. Sediaan ini perlu digoncang agar semua bahan-bahan dapat dicampur dengan baik .

Nota: Bahan uji 3) dan 4) perlu disediakan semasa percubaan hampir hendak dimulakan .

2.2 Tatacara Pengambilan Air Kencing:

2.2.1. Kajian Makanan:

Empat orang subjek dewasa telah digunakan di dalam menjalankan ujian ini. Subjek-subjek ini terdiri daripada individu-individu yang sihat dan mempunyai berat badan di antara 50 hingga 70 kilogram. Keempat-empat subjek dikaji terhadap penyerapan parasetamol, samaada makanan mempengaruhi penyerapannya, dan juga kesan tanpa makanan turut dikaji terhadap penyerapan parasetamol.

2.2.1.1. Kesan makanan :

- (1) Sarapan pagi perlu diambil oleh setiap subjek sebelum parasetamol diadministrasikan secara oral. Sarapan perlulah mengandungi kandungan karbohidrat yang tinggi. Di sini subjek diberi satu pinggan penuh nasi goreng dan dua butir kueh serta segelas susu.
- (2) Pundi-pundi air kencing perlu dikosongkan sebelum parasetamol diadministrasikan oleh setiap subjek.
- (3) 500 mg. drug parasetamol (Panadol) diambil bersama-sama dengan 200 ml air suling (biasa).
- (4) Subjek diarahkan agar mengelakkan daripada mengambil sebarang makanan selepas kira-kira 5 jam drug telah diambil.
- (5) Spesimen air kencing dikumpulkan dalam masa 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 12 dan 16 jam selepas prasetamol diadministrasikan.
- (6) 200 ml air biasa perlu diminum untuk setiap kali air kencing diambil untuk memastikan air kencing tetap ada sehingga percubaan tamat.

2.2.1.2: Kesan tanpa makanan :

- (1) Makanan perlu diambil seperti biasa, tetapi makanan lain jangan lagi diambil sebelum percubaan hampir dijalankan, lebih kurang 3 jam sebelum dimulakan.
- (2) Pundi-pundi kencing perlu dikosongkan apabila bangun daripada tidur .
- (3) 500 mg parasetamol diadministrasikan bersama sama 200ml air biasa.
- (4) Subjek diarahkan agar jangan mengambil sebarang makanan selepas kira-kira 5 jam parasetamol diadministrasikan.
- (5) Spesimen air kencing perlu di kumpulkan di dalam masa 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 7, 9, 12 dan 16 jam selepas parasetamol diadministrasikan.
- (6) 200ml air biasa perlu diminum untuk setiap kali air kencing diambil untuk memastikan air kencing tetap ada sehingga percubaan tamat.

2.2.2. Kajian tidur:

Empat orang subjek yang sama telah digunakan di dalam kajian ini .Keempat-empat subjek ini dikaji ke atas kesan tidur terhadap penyerapan parasetamol ,dan juga kesan tanpa tidur ke atas penyerapan parasetamol.

2.2.2.1. Kesan tidur:

- (1) Makanan yang agak ringan seperti segelas susu dan empat keping roti telah diberi 1.5 jam sebelum subjek hendak tidur, ini adalah kerana dalam masa ini makanan hampir dihadamkan dan gangguan terhadap makanan dapat dikecilkan.
- (2) Kosongkan pundi-pundi kencing selepas 1.5 jam makanan diambil dan sebelum parasetamol diadministrasikan.
- (3) 500mg parasetamol diambil dengan 200 ml air biasa .
- (4) Spesimen air kencing telah dikumpulkan di dalam masa 4, 8, 11, 14 dan 24 jam selepas parasetamol diadministrasikan .
- (5) 200 ml air biasa diminum setiap kali air kencing diambil. Di dalam percubaan ini amaun air yang diminum perlu dikawal di dalam kedua-dua keadaan.

2.2.2.2. Kesan tanpa tidur :

- (1) Percubaan perlu dilakukan pada pukul 8.30 pagi di mana aktiviti belum dimulakan seperti biasa . Makanan ringan seperti segelas susu dan empat keping roti diambil sebelum drug diadministrasikan 1.5 jam selepas makanan dimakan.
- (2) Pundi-pundi kencing perlu dikosongkan sebelum parasetamol diadministrasikan.
- (3) 500 mg parasetamol diambil bersama-sama 200ml air biasa
- (4) Spesimen air kencing diambil di dalam masa 4, 8, 11, 14 dan 24 jam selepas parasetamol diambil.
- (5) 200 ml air biasa perlu diminum setiap kali air kencing diambil.

2.3. Tatacara penentuan:

Beberapa kepekatan parasetamol/asetaminofen di dalam larutan yang disediakan dianalisiskan dengan cara hidrolisiskan dan dipasangkan (coupled) untuk membentuk pewarna indofenol dan caranya adalah seperti berikut:

2.3.1. Penentuan geraf piawai:

- (1) Tabung uji ditanda pada isipadu 10 ml, kemudian 1 ml air kencing, 4 ml hidroklorik asid 4.0 N, 1 ml larutan asetaminofen/parasetamol piawai di masukkan ke dalam tabung uji di mana isipadu totalnya ialah 6 ml.
- (2) Mulut tabung uji ditutup dengan kertas aluminium untuk menghalang pengewapan daripada berlaku dan tabung uji ini diletakkan di dalam rendaman air panas (100°C) yang mendidih selama 1 jam.
- (3) Selepas 1 jam, dan hidrolisis telah berlaku dengan sempurna, sejukkan pada suhu bilik kemudian air suling dimasukkan untuk mendapatkan isipadu akhirnya 10 ml.
- (4) 1 ml daripada sediaan (3) diambil dan dimasukkan ke dalam kelalang kon (conical flask) diikuti dengan sediaan fenol-natrium karbonat-bromin dan larutan perlu dicampur dengan baik.
- (5) Larutan perlu dibiarkan selama 40 minit untuk mendapatkan pembentuk warna biru yang maksimum (pewarna indofenol).

(6) Penyerapan disukat/diambil pada 620 nm jarak-gelombang spektrometer. Blank yang digunakan ialah dengan mengambil 1 ml air kencing dan larutan parasetamol yang digunakan digantikan dengan 1 ml air suling .

2.3.2. Penentuan graf daripada sampel air kencing:

Cara penentuan kepekatan parasetamol di dalam sampel air kencing adalah seperti di atas (penentuan graf piawai) . Di sini 1 ml larutan air kencing daripada subjek yang menjalankan ujian digunakan. 1 ml larutan piawai parasetamol digantikan dengan 1 ml air suling. Langkah-langkah seterusnya adalah sama seperti cara di atas .

3. KEPUTUSAN:

Keputusan bagi keseluruhan kajian (makanan, tanpa makanan, tidur, tanpa tidur) akan diberikan di dalam nilai-nilai purata.

3.1 Kurva Piawai:

Beberapa larutan piawai parasetamol 0.1-0.8 mg/ml telah dianalisis mengikut kaedah Welch dan Conney (1965). Bacaan dayaserap telah didapatkan untuk setiap kepekatan larutan piawai parasetamol.

Kepekatan drug mg/ml	Penyerapan		
	1	2	Purata
0.10	0.125	0.125	0.1250
0.20	0.256	0.238	0.2470
0.30	0.368	0.386	0.3770
0.40	0.520	0.506	0.5130
0.50	0.650	0.646	0.6480
0.60	0.790	0.803	0.7965
0.70	0.900	0.904	0.9020
0.80	0.986	0.982	0.984

Jadual 1: Kepekatan parasetamol (0.1-0.8) mg/ml dan dayaserap pada 620 nm.

Daripada keputusan jadual 1 maka satu geraf telah dilukiskan di mana nilai kepekatan (mg/ml) melawan dayaserap didapatkan.

3.2 Kurva kajian kesan makanan terhadap penyerapan parasetamol:

Beberapa kepekatan parasetamol di dalam air kencing subjek yang menjalankan ujian makanan dan tanpa makanan dianalisiskan mengikut kaedah Welch dan Conney (1965). Keputusan analisis sampel air kencing telah ditunjukkan di dalam jadual 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4b, 5a, dan 5b untuk setiap subjek I, II, III dan IV masing-masing. Keputusan analisis air kencing terhadap makanan dan tanpa makanan telah ditunjukkan di dalam jadual 2a, 3a, 4a, dan 5a (makanan) dan jadual 2b, 3b, 4b, dan 5b (tanpa makanan) masing-masing. Satu geraf semi-log dilakarkan, di mana kadar ekskresi air kencing melawan titik tengah masa pengumpulan air kencing untuk setiap subjek I, II, III dan IV di dalam rajah 2, 3, 4 dan 5 masing-masing.