

## PENGARUH AIR PERASAN RIMPANG JAHE TERHADAP FARMAKOKINETIKA SULFAMEZATIN PADA TIKUS

### EFFECT OF THE JUICE OF GINGER RHIZOMES ON THE PHARMACOKINETICS OF SULFAMEZATHINE IN RATS

Purwantiningsih dan Lukman Hakim

Lab. Farmakologi – Toksikologi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

#### ABSTRAK

Jahe merupakan bahan yang banyak dikonsumsi masyarakat, sebagai bumbu masakan maupun sebagai obat tradisional. Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan fakta bahwa air perasan rimpang jahe dapat mempengaruhi farmakokinetika propranolol (mewakili obat-obat dengan ER tinggi). Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari lebih lanjut pengaruh air perasan rimpang jahe terhadap farmakokinetika obat dengan ER tinggi yang lain (digunakan sulfamezatin sebagai obat model).

Untuk mencapai tujuan tersebut, penelitian ini dibagi dalam dua kelompok guna mendapatkan data darah dan data urin. Pada kelompok data darah hewan uji (tikus) dibagi dalam dua kelompok, kelompok I (N=6) mendapat suntikan sulfamezatin (50 mg/kg BB) secara i.p. Kelompok II (N=6) mendapat praperlakuan air perasan rimpang jahe (4 ml/kg BB) satu jam sebelum pemberian sulfamezatin. Sulfamezatin utuh ditetapkan menggunakan metode Bratton-Marshall yang telah dimodifikasi. Dari data darah ini dihitung  $K_a$ ,  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ ,  $Vd_{ss}$ , AUC, Cl, dan  $T_{1/2el}$ . Pada kelompok data urin digunakan dua kelompok tikus dengan perlakuan sama seperti tikus untuk kelompok data darah. Kadar sulfamezatin dihitung dari urin yang dikumpulkan selama 24 jam setelah perlakuan. Dari data urin dihitung harga  $F_{el}$ . Berdasarkan harga-harga parameter farmakokinetika yang diperoleh, dapat dinilai pengaruh air perasan rimpang jahe terhadap farmakokinetika sulfamezatin.

Dari hasil penelitian diperoleh data bahwa terjadi penurunan bermakna harga  $C_{maks}$  (16,72%) dan AUC (22,92%) serta kenaikan harga  $Vd_{ss}$  (18,39%), Cl (38,29%),  $Cl_R/F$  (213,11%) dan  $F_{el(24 jam)}$  (128,58%). Berdasarkan hasil tersebut terbukti bahwa pemberian air perasan rimpang jahe pada tikus (4 ml/kg BB) satu jam sebelum perlakuan dengan sulfamezatin dapat mempengaruhi farmakokinetika sulfamezatin.

**Kata kunci :** rimpang jahe, farmakokinetika, sulfamezatin, tikus

#### ABSTRACT

The rhizome of ginger (*Zingiber officinale*, Rosc.) has been widely consumed by people as food ingredient or a traditional drug. In the previous research there was evidence that the ginger juice influenced the pharmacokinetics of propranolol, a representative of drugs with high extraction ratio. The aim of this research is to study the effect of ginger juice on another high ER drug, sulfamezathine.

To achieve the aim of this study, rats were divided into two groups to get the blood and urine data. The animals at the blood data group were divided into two groups. The group I (N=6) was given sulfamezathine (50 mg/kg BW) through intra peritoneal injection and the group II (N=6) was pretreated with the ginger juice orally (4 ml/kg BW) an hour prior to administration of sulfamezathine. The blood samples were withdrawn at various intervals after the drug administration. The unchanged sulfamezathine concentration was determined using a modified Bratton-Marshall method. From this blood data the values of  $K_a$ ,  $C_{maks}$ ,  $T_{maks}$ ,  $Vd_{ss}$ , AUC, Cl and  $T_{1/2el}$  were computed.

Urine data was obtained by using two groups of rats with the same treatment as above. The sulfamezathine was counted from urine which accumulated for 24 hours to obtain the value of  $F_{el}$ .

The results of this research showed that significant decreases in  $C_{maks}$  (16.72%) and AUC (22.92%) values have occurred, with increasing values of  $Vd_{ss}$  (18.39%),  $Cl_T$  (38.29%),  $Cl_R$  (213.11%) and  $F_{el 24 hours}$  (128.58%) values.

**Key words :** ginger rhizome, pharmacokinetics, sulfamezathine, rats

## PENDAHULUAN

Jahe merupakan salah satu bahan yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia, sebagai obat tradisional (obat rematik, masuk angin dan sebagainya) atau sebagai bumbu penyedap dalam bahan makanan atau minuman penghangat badan (Stahl, 1985 dan Wahjoedi, 1994).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa air perasan rimpang jahe pada dosis 4 ml/kg BB dapat mempengaruhi farmakokinetika propranolol (mewakili obat-obat dengan ER tinggi). Hal ini dibuktikan dengan turunnya harga AUC dan  $C_{maks}$ , serta naiknya harga  $Cl_{total}$  dan  $T_{maks}$  (Susilowati, 1998). Jadi menarik untuk dibuktikan lebih lanjut bagaimana pengaruh air perasan rimpang jahe terhadap farmakokinetika obat-obat golongan ER tinggi yang lain. Di sini dipilih sulfamezatin sebagai obat model mewakili obat-obat golongan sulfonamid.

## METODOLOGI

### Bahan

Subyek uji tikus jantan galur Wistar bobot seragam, lebih kurang 200 g (Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fak. Farmasi UGM). Bahan uji utama meliputi jahe (koleksi dari pasar Beringharjo, Yogyakarta tahun 1999) dan sulfamezatin mutu farmasetis (E. Merck, Darmstadt, Germany). Identifikasi dilakukan di Bagian Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

### Jalannya penelitian

Penelitian ini dibagi dalam dua bagian, yakni bagian satu untuk mendapatkan data darah dan bagian dua untuk mendapatkan data urin.

#### 1. Data darah

Tikus jantan galur Wistar dibagi menjadi dua kelompok :

Kelompok I (kontrol): (N=6) mendapat suntikan tunggal sulfamezatin (50 mg/kg BB) secara intraperitoneal (i.p.) dan Kelompok II: (N=6) mendapat praperlakuan air perasan rimpang jahe (jahe dikupas kulitnya dicuci bersih, ditimbang, diparut, diperas langsung tanpa ditambah air) (4 ml/kg BB) secara oral, satu jam sebelum mendapat sulfamezatin seperti kelompok I.

Setelah hewan coba mendapat perlakuan, diambil darahnya pada menit-menit tertentu melalui vena lateralis untuk ditetapkan kadar sulfamezatin-utuhnya. Penetapan kadar sulfamezatin utuh dilakukan menggunakan metode Bratton-Marshall yang telah dimodifikasi sebagai berikut:

Diambil cuplikan darah (200  $\mu$ l) dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang berisi heparin. Ditambahkan larutan TCA (1 ml; 10%), kemudian dipusingkan (5 menit; 2500 rpm). Supernatan (1 ml) diambil dan dimasukkan ke tabung reaksi dan ditambahkan larutan  $NaNO_2$  (0,5 ml; 0,1%), didiamkan 3 menit. Kemudian ditambahkan ammonium sulfamat (0,5 ml; 0,5%), didiamkan 2 menit. Ditambahkan larutan N-(1-naftil)etilendiamin (2 ml; 0,1%), dicampur baik-baik, didiamkan 20 menit ditempat gelap. Selanjutnya larutan dipindahkan ke dalam kuvet, dibaca intensitas warna ungu/violet pada spektrofotometer (545 nm) menggunakan blangko darah yang telah diproses dengan cara yang sama.

#### 2. Data urin

Tikus dibagi menjadi dua kelompok seperti pada data darah dan mendapat perlakuan sama. Perbedaannya disini bukan diambil darahnya melainkan urinnya yang ditampung selama 24 jam setelah perlakuan. Analisa kadar sulfamezatin dilakukan dengan metode yang sama.

### Analisis hasil

Nilai rata-rata ( $mean \pm SE$ ) kontrol dan praperlakuan dari data darah dan urin dibandingkan dengan Student's t-test menggunakan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Persamaan kurva baku sulfamezatin diperoleh dari hasil regresi linier antara kadar sulfamezatin (X) dan absorbansi (Y) dan digunakan untuk menghitung kadar sulfamezatin dalam sampel darah. Berdasarkan hasil perhitungan regresi linier diperoleh persamaan kurva baku  $Y = 0,033 X + 0,086$  ( $r = 0,999$ ).

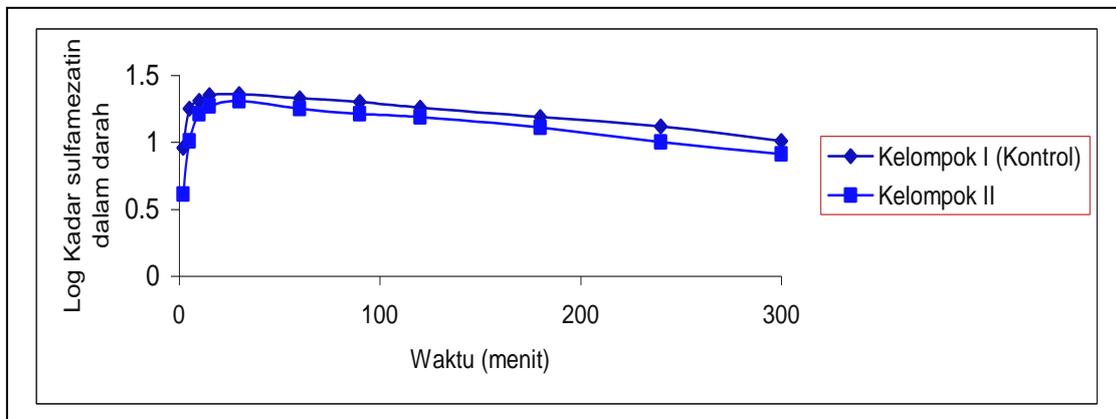
Nilai parameter farmakokinetika dihitung setelah diperoleh hasil pengukuran kadar obat dalam darah, hasil pengukuran tersebut disajikan dalam tabel I.

Tabel I. Data kadar sulfamezatin dalam darah (*Mean ± SE*) terhadap waktu setelah obat tersebut diberikan pada tikus (50 mg/kg BB ; ip.), tanpa dan dengan pemberian perasan jahe (4 ml/kg BB ; oral).

Waktu	Kadar Sulfamezatin dalam darah (µg/ml)*	
	Kelompok I (kontrol)	Kelompok II
2	9,20 ± 1,33	4,06 ± 0,73
5	17,80 ± 0,89	10,22 ± 2,16
10	20,32 ± 1,21	16,35 ± 2,54
15	22,60 ± 1,09	18,47 ± 1,89
30	23,14 ± 0,84	20,35 ± 1,19
60	21,37 ± 0,66	17,95 ± 1,64
90	20,00 ± 0,83	16,33 ± 1,09
120	18,17 ± 1,02	15,54 ± 1,36
180	15,34 ± 0,47	12,98 ± 1,12
240	13,18 ± 0,54	9,98 ± 1,19
300	10,26 ± 0,55	8,14 ± 0,96

Nilai : *Mean ± SE*

Profil farmakokinetika dari sulfamezatin pada subyek manusia mengikuti pola satu kompartemen (Capron & Blum, 1976; Lee & Lee, 1982). Untuk species yang lain bisa mengikuti pola satu kompartemen atau dua kompartemen tergantung jenisnya. O'Reilly (1972) di dalam artikelnya mengenai farmakokinetika pada metabolisme dan toksikologi menyebutkan bahwa pada subyek tikus obat-obat golongan sulfonamid profil farmakokinetikanya mengikuti pola satu kompartemen. Kurva hubungan log kadar sulfamezatin terhadap waktu menggambarkan profil farmakokinetikanya (Gambar 1).



Gambar 1 : Kurva hubungan log kadar sulfamezatin (µg/ml) terhadap waktu (menit) setelah obat tersebut diberikan pada tikus (50 mg/kg BB; i.p.), tanpa dan dengan pemberian perasan jahe (4 ml/kg BB; oral).

Praperlakuan air perasan rimpang jahe (4 ml/kg BB) 1 jam sebelum pemberian sulfamezatin dimaksudkan untuk mengetahui pengaruhnya terhadap aliran darah tikus sehingga dapat mempengaruhi profil farmakokinetika sulfamezatin. Pengaruh farmakologis yang nampak yaitu pada tikus kelompok perlakuan, darah lebih mudah mengalir dibandingkan dengan tikus kelompok kontrol pada saat pengambilan sampel. Hal tersebut diduga karena kandungan senyawa berasa pedas dalam jahe [*gingerol*, khususnya *6-gingerol* (60-85)%, *8-gingerol* (5-15)% dan *10-gingerol* (6-22)%]. Senyawa tersebut mempunyai efek memacu reseptor termoregulasi yang akan mempengaruhi usus dan sekresi empedu secara reflektorik (Sudarsono dkk, 1996).

Sedangkan hasil selengkapnya sebagai berikut: terjadi penurunan kadar sulfamezatin dalam darah tikus kelompok II (praperlakuan) dari waktu ke waktu (Tabel I), sedangkan pada Gambar 1, tampak bahwa kurva log kadar sulfamezatin dalam darah lawan waktu untuk tikus kelompok II berada di bawah kurva untuk tikus kelompok kontrol.

Berdasarkan hasil perhitungan parameter farmakokinetika dan uji statistika yang dilakukan (Tabel II) terjadi penurunan harga  $C_{maks}$  (16,72%) dan  $AUC_{total}$  (22,92%) secara bermakna serta harga  $K_a$  (6,81%),  $Cl_H$  (6,32%) dan  $T_{1/2el}$  (14,31%), secara tidak bermakna. Sementara itu terjadi kenaikan harga,  $Vd_{ss}$  (18,39%),  $Cl_R/F$  (213,11%),  $Cl_{total}$  (38,81%) dan  $F_{el24jam}$  (128,58%) secara bermakna serta  $K_{el}$  (16,67%) dan  $T_{maks}$  (30,81%) secara tak bermakna.

Parameter farmakokinetika dibagi menjadi 3 yaitu parameter primer (meliputi  $K_a$ ,  $F_a$ ,  $Cl_H$ ,  $Cl_R$ ,  $Vd_{ss}$ ), parameter sekunder ( $T_{1/2el}$ ,  $K_e$ ,  $F_{el}$ ) dan parameter turunan ( $AUC$ ,  $C_{maks}$ ). Parameter farmakokinetika primer tidak bergantung satu sama lain tetapi besaran ini dipengaruhi oleh adanya ubahan fisiologi. Ubahan fisiologi yang mempengaruhi tetapan kecepatan absorpsi ( $K_a$ ) dan fraksi obat terabsorpsi ( $F_a$ ) adalah alir darah pada tempat absorpsi, pengosongan lambung dan gerakan usus (oral). Untuk  $Cl_{Renal}$  (alir darah ginjal, ikatan obat dengan protein darah, sekresi aktif ginjal, pH urin, alir urin, kecepatan filtrasi glomerulus). Sedangkan  $Cl_{total}$  merupakan penjumlahan  $Cl_R$  dan  $Cl_H$  sehingga  $Cl_{total}$  dipengaruhi oleh apa yang mempengaruhi keduanya. Volume distribusi ( $Vd_{ss}$ ) dipengaruhi oleh ikatan obat dengan protein darah, ikatan obat dalam jaringan, pembagian ke dalam lemak, susunan tubuh dan ukuran tubuh. Parameter farmakokinetika primer akan mempengaruhi parameter sekunder dan turunan lainnya.

Sulfamezatin diabsorpsi hampir seluruhnya dari saluran gastrointestinal dan tidak mengalami metabolisme presistemik.  $T_{1/2}$  plasma tergantung pada kecepatan asetilasi, rata-rata 1,5 jam pada asetilator cepat dan 5,5 jam pada asetilator lambat. Volume distribusi nyata 0,61 l/kg. Sulfamezatin memiliki ikatan protein plasma yang tinggi (90%) (Dollery, 1991). Sulfamezatin mengalami biotransformasi hepatic menjadi  $N^4$ -asetil sulfamezatin. Di dalam proses asetilasi tersebut pada subyek manusia sulfamezatin merupakan substrat yang polimorfis (Evans & White, 1964; Propping, 1978 dan Heins dkk, 1982).

Pada asetilator cepat hanya 1% dari dosis diekskresikan dalam bentuk utuh dan sebanyak  $\leq 90\%$  dalam bentuk metabolit sedangkan pada asetilator lambat 13% dalam bentuk utuh dan  $\leq 80\%$  metabolit (Dollery, 1991). Karena hampir seluruhnya (80-90%) termetabolisme, obat ini digolongkan obat yang memiliki rasio ekstraksi (ER) tinggi. Obat-obat semacam ini seperti halnya propranolol (ER=0.9) tidak mengalami *First Pass Effect* (FPE) di dalam saluran gastrointestinal tetapi hampir seluruhnya didalam sistem hepatic (Iwamoto dan Watanabe, 1985). Selanjutnya karena klirens renal ( $Cl_R$ ) sulfamezatin sangat kecil 0.01-0.13 dari klirens total maka sistem eliminasinya sangat tergantung dari klirens hepatic ( $Cl_H$ ). Dengan kata lain nilai klirens total ( $Cl_T$ ) Sulfamezatin dicerminkan oleh nilai klirens hepaticnya.

Tabel II. Harga parameter farmakokinetika sulfamezatin (*mean*  $\pm$  *SE*) setelah obat diberikan pada tikus (50 mg/kg BB; ip) tanpa dan dengan perasan jahe (4 ml/kg BB; oral).

No	Harga parameter Farmakokinetika	Kelompok I (Kontrol)	Kelompok II	Beda kelompok II terhadap Kontrol (%)
1.	$K_a$ (10-2) menit-1	14,25 $\pm$ 2,24	13,28 $\pm$ 4,27	- 6,81
2.	$C_{maks}$ . ( $\mu$ g/ml)	23,33 $\pm$ 0,81	19,43 $\pm$ 1,69	- 16,72 *
3.	$T_{maks}$ . (menit)	31,00 $\pm$ 3,16	40,55 $\pm$ 7,54	+ 30,81
4.	$AUC_{Total}$ ( $\mu$ g .menit-1. ml-1)	8477,58 $\pm$ 439,67	6534,45 $\pm$ 751,21	- 22,92 *
5.	$Vd_{ss}/F$ (ml. Kg-1)	2020,13 $\pm$ 76,51	2391,58 $\pm$ 200,70	+ 18,39 *
6.	$Cl_{Total}/F$ (ml. Menit-1. kg-1)	5,98 $\pm$ 0,31	8,27 $\pm$ 1,08	+ 38,29 *
7.	$Cl_{Renal}/F$ (ml. Menit-1. kg-1)	1,22 $\pm$ 0,12	3,82 $\pm$ 0,43	+ 213,11 *
8.	$Cl_{Hepar}/F$ (ml. Menit-1. kg-1)	4,75 $\pm$ 0,26	4,45 $\pm$ 0,66	- 6,32
9.	$K_{eliminasi}$ ((10-3)menit-1)	3,00 $\pm$ 0,00	3,50 $\pm$ 0,34	+ 16,67
10.	$T_{1/2}$ eliminasi (menit).	234,86 $\pm$ 11,71	201,24 $\pm$ 14,24	- 14,31
11.	$F_{el}$ (24 jam) 10-2	20,43 $\pm$ 1,53	46,70 $\pm$ 1,31	- 128,58 *

Berbeda bermakna ( $P < 0,05$ )

Tabel III . Data jumlah Sulfamezatin utuh dalam urin yang dikumpulkan selama 24 jam setelah obat tersebut diberikan pada tikus (50 mg/kg BB ; ip.), tanpa dan dengan pemberian perasan jahe (4 ml/kg BB; oral).

Subyek	Jumlah Sulfamezatin dalam urin ( $\mu\text{g}$ )	
	Kelompok I (Kontrol)	Kelompok II
1	2198,64	4730,87
2	1897,60	5229,56
3	2580,58	4383,06
4	3436,84	5470,01
5	2023,23	6484,76
6	2942,50	6829,62
<i>Mean <math>\pm</math> SE</i>	2513,23 $\pm$ 242,21	5520,98 $\pm$ 393,45

Terjadi penurunan  $K_a$  (6,81%) meskipun tidak bermakna, tetapi hal ini mengakibatkan penurunan kadar sulfamezatin darah sehingga harga  $C_{maks}$  dan AUC turun secara bermakna dan dibutuhkan waktu ( $T_{maks}$ ) lebih lama untuk mencapai kadar puncak sulfamezatin dalam darah (meskipun tidak bermakna) (Tabel II). Menurunnya harga  $C_{maks}$  dan AUC secara bermakna didukung oleh adanya kenaikan  $V_{dss}$ , CIR dan  $Cl_{total}$ . Kenaikan  $V_{dss}$  berarti jumlah sulfamezatin yang terdistribusi ke dalam jaringan makin banyak sehingga kadarnya dalam darah turun. Kenaikan CIR berarti semakin banyak obat dieliminasi melalui renal (Tabel III). Ini terbukti dengan naiknya fraksi obat tereliminasi ( $F_{el}/24\text{jam}$  secara bermakna). Naiknya CIR mengakibatkan naiknya  $Cl_{total}$  secara bermakna, tetapi naiknya  $Cl_{total}$  tidak didukung oleh kenaikan CIH. Sebab justru terjadi penurunan CIH meskipun tidak bermakna. Kondisi tersebut mengakibatkan naiknya harga Kel dan turunnya harga  $T_{1/2el}$  berarti bahwa diperlukan waktu lebih sedikit untuk mengeliminasi obat dalam badan. Analisa atas hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

Terjadi induksi enzim pemetabolisme sulfamezatin: jika perlakuan jahe mengakibatkan induksi enzim, maka seharusnya harga  $F_{el}$  turun karena jumlah sulfamezatin utuh dalam urin (24 jam) berkurang dan biasanya induksi enzim hanya terjadi bila dilakukan pemberian berulang beberapa hari, sedangkan dalam penelitian ini hanya sekali, jadi tidak mungkin terjadi induksi enzim.

Terjadi inhibisi enzim pemetabolisme sulfamezatin: jika terjadi inhibisi enzim seharusnya terjadi kenaikan  $C_{maks}$  dan AUC karena kadar sulfamezatin dalam darah akan naik, meskipun hal ini dimungkinkan dengan adanya penurunan CIH. Di dalam penelitian ini justru terjadi penurunan  $C_{maks}$  dan AUC secara bermakna, jadi tidak mungkin terjadi inhibisi.

Terjadi peningkatan aliran darah hepar sebagaimana yang dihipotesiskan, tetapi berdasarkan data yang diperoleh jika terjadi peningkatan aliran darah hepar, maka seharusnya CIH naik, karena semakin cepat melewati hepar semakin banyak obat yang terbersihkan dari darah, tetapi di sini justru terjadi penurunan meskipun tidak bermakna. Oleh karena itu ada kemungkinan bahwa sulfamezatin bukan *high ER*. Hal ini didukung oleh data-data sebagai berikut, terjadi kenaikan CIT yang disebabkan karena naiknya CIR sehingga mengakibatkan meningkatnya  $F_{el}$  (kenaikan CIT ini tidak berkaitan dengan CIH atau proses metabolisme). Terjadi penurunan  $C_{maks}$  dan AUC yang disebabkan oleh kenaikan  $V_{dss}$  dan CIT (perubahan  $C_{maks}$ , AUC dan  $T_{maks}$  tidak berkaitan dengan  $K_a$  atau proses absorpsi). Kenaikan  $F_{el}$  dan  $V_{dss}$  ini kemungkinan besar lebih disebabkan oleh kenaikan aliran darah sistemik, sehingga mempercepat ekskresi urine dan memperbanyak sulfamezatin yang terdistribusi. Jadi sulfamezatin bukan tergolong obat *high ER* tetapi *low ER*.

Terjadi perubahan pH urin. Sulfamezatin bersifat basa lemah dengan harga  $pK_a$  7,4, maka akan sangat peka terhadap perubahan pH karena akan mempengaruhi konsentrasi sulfamezatin terionkan dan tak terionkan. Dengan berubahnya pH urin menjadi lebih asam, maka bentuk terionkan akan semakin banyak. Hal ini akan menurunkan reabsorpsi ginjal sehingga akan semakin banyak jumlah sulfamezatin yang tereliminasi. Data ini didukung oleh kenaikan klirens renal yang cukup tinggi (213,11%).

## KESIMPULAN

Praperlakuan air perasan rimpang jahe (4 ml/kg BB) pada tikus 1 jam sebelum perlakuan sulfamezatin dapat mempengaruhi farmakokinetika sulfamezatin

Parameter farmakokinetika yang dipengaruhi yaitu: terjadi penurunan harga  $C_{maks}$  (16,72%) dan  $AUC_{total}$  (22,92%) secara bermakna serta harga  $K_a$  (6,81%),  $Cl_H$  (6,32%) dan  $T_{1/2el}$  (14,31%) secara tidak bermakna. Sementara terjadi kenaikan harga  $Vd_{ss}$  (18,39%),  $Cl_R/F$  (213,11%),  $Cl_T$  (38,29%) dan  $F_{el24jam}$  (128,58%) secara bermakna serta  $K_{el}$  (17,67%) dan  $T_{maks}$  (30,81%) secara tidak bermakna.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Capron, D.J., Blum, M.R. 1976. Relationship of Sulfamethazine Disposition Kinetics to Acetylator Phenotype in Man. A Preliminary Study. *J. Clin. Pharmac.* 16 : 330-334.
- Dollery, S.C. 1991. *Therapeutic Drugs*. Vol. 2. Churchill Livingstone: Edinburgh.
- Evans, D.A.P. and White, T.A. 1964. Human Acetylation Polymorphism. *J. Lab. Clin. Med.* 63 : 394-403.
- Heins, D.W., Omichinski, A., Brewer, J.A., Weber, W.W. 1982. A Unique Pharmacogenetic Expression of the N-Acetylation Polymorphism in the Inbred Hamster. *J. Pharmac. Ex. Ther.* 220 : 8-15
- Iwamoto, K., and Watanabe, J. 1985. Dose Dependent Presystemic Elimination of propranolol due to Hepatic First-Pass Metabolism in Rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 826-828.
- Lee, E.D.J., Lee, L.K.H. 1982. A Simple Pharmacokinetics Method for Separating the Three Acetylation Phenotype; A Preliminary Report. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13 : 375-378
- O'Reilly, W. 1972. Pharmacokinetics in Drug Metabolism and Toxicology. *Can. J. Pharm. Sci.* 7 : 66-77
- Propping, P. 1978. Pharmacogenetics. *In Rev. Physiol. Biochem. Pharmac.* Vol. 83 Springer-Verlag pp. 123-171
- Stahl, E. 1985. Analisis Obat Secara Kromatografi dan Mikroskopik. Penerbit ITB Bandung. 194-195
- Sudarsono, Pudjoarianto, A. Gunawan, D., Wahyuono, S., Donatus, L.A., Dradjad, Wibowo, S. dan Ngatidjan. 1996. Tanaman Obat Pusat Penelitian Obat Tradisional UGM, Yogyakarta. 151-155
- Susilowati, S. 1998. Farmakokinetika Propranolol Pada Kelinci Setelah Praperlakuan Perasan Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*, Rosc.). *Skripsi*, Fak. Farmasi UGM, Yogyakarta.
- Wahjoedi, B. 1994. Beberapa Data Farmakologi dari jahe (*Zingiber officinale*, Rosc.). *Warta Perhiba*. 1-4