

# PENGARUH JUS BUAH DURIAN MENTEGA (*Durio zibethinus* Murr.) TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIK PARASETAMOL PADA KELINCI JANTAN (*Oryctolagus cuniculus*)

Arief Azis \*) Suriani \*\*) Rahma Deviani \*\*)

\*) Akademi Farmasi Yamasi

\*\*) Univ. Indonesia Timur

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang Studi pengaruh jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) terhadap profil farmakokinetik parasetamol pada kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana pengaruh jus buah durian (*Durio zibethinus* Murr.) terhadap kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol menentukan nilai rata-rata dari parameter  $K_a$ ,  $C_{p_{maks}}$ ,  $T_{maks}$ ,  $V_d$ ,  $K_e$ , AUC dan  $T_{1/2}$  parasetamol terhadap kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*). Hasil penelitian menunjukkan bahwa Jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) dapat mempengaruhi laju kinetika absorpsi parasetamol dengan menurunkan nilai  $K_a$  dan  $C_{p_{maks}}$ , meningkatkan nilai  $T_{maks}$ . Jus buah durian juga mempengaruhi kinetika eliminasi parasetamol dengan meningkatkan nilai  $V_d$  dan  $K_e$  sehingga menurunkan nilai AUC dan  $T_{1/2}$  parasetamol.

**Kata Kunci** : Jus Buah Durian, Parasetamol, Parameter Farmakokinetik

## PENDAHULUAN

### 1. Latar Belakang

Sekitar 70 tahun yang lalu, sebenarnya merupakan awal dari era farmakokinetik, ketika Torsten Teorell mempublikasikan dua hasil penelitiannya pada tahun 1937. Namun rupanya publikasi tersebut belum menarik perhatian banyak orang, terbukti publikasi berikutnya terbit setelah 20 tahun berselang. Di Indonesia, farmakokinetik dikenal sejak pertengahan tahun 70-an, sejak itu pengajaran dan penelitian di bidang farmakokinetik mulai bersemi, ditandai dengan mulai masuknya ilmu tersebut ke dalam kurikulum pendidikan farmasi, dan munculnya makalah-makalah ilmiah di berbagai seminar atau kongres yang diselenggarakan oleh Ikatan Apoteker Indonesia (waktu itu bernama Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, ISFI) dan Ikatan Ahli Farmakologi Indonesia (IKAFI) pada awal tahun 80-an (Hakim, 2017).

Farmakokinetik adalah karakteristik matematis dari waktu penyerapan, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat. Ini termasuk dalam menghitung konsentrasi obat dan metabolit dalam matriks biologi (plasma dan jaringan), mengukur efek obat, dan memahami bagaimana genetika, jalur metabolisme, dan pengangkutan obat melalui disposisi obat. Pengetahuan tentang karakteristik farmakokinetik obat dapat dimanfaatkan untuk membantu menyelesaikan masalah ini dan merumuskan keputusan terapi obat yang rasional. Sebagai contoh, memahami karakteristik penyerapan dan distribusi obat memungkinkan seseorang untuk memprediksi jumlah dosis pemberian yang diharapkan masuk ke aliran darah dan mencapai tempat kerjanya. Selanjutnya, pemahaman tentang metabolisme dan eliminasi obat memungkinkan prediksi konsentrasi obat bila diberikan secara berulang (Mark SL dan Scott RP, 2016).

Durian (*Durio zibethinus* Murr.) merupakan buah dengan nilai ekonomis tinggi. Nilai ekonomis dan daya saing durian lebih tinggi dibanding buah lain. Indonesia memiliki nilai ekspor durian lebih rendah dibandingkan nilai import. Durian selain memiliki rasa yang disukai juga mengandung bahan-bahan yang bermanfaat. Buah durian berdasarkan penelitian terdiri dari sukrosa 11.07%, lemak 2.85%, protein 4.14%, vitamin A 3.50%, vitamin C 2.03%, kadar air durian 64,49%. Selain itu buah durian mengandung zat besi, kalium, magnesium, fosfor, seng, thiamin, riboflavin, omega 3 dan 6, polhyphenol, phytosterol, antioksidan, organosulfur, dan tryptophan (Eries, 2017).

Parasetamol adalah obat analgesik dan antipiretik yang menghambat enzim siklooksigenase. Mekanisme kerjanya serupa dengan aspirin. Namun, hal itu tidak mempengaruhi agregasi trombosit, memberikan efek kardiovaskuler atau mengakibatkan kerusakan lambung. Penyerapan oral parasetamol cepat dan lengkap. Parasetamol memiliki tingkat pengikatan protein plasma rendah (10-30%), metabolismenya sangat luas (95%) dan menyajikan first past effect. Ekskresi parasetamol (85-90%), ekskresi diginjal sebagai obat yang tidak berubah hanya 1-4% dan di eliminasi sebagai metabolit yang tidak aktif. Waktu paruh parasetamol pendek sekitar 1-4 jam (Nora dkk, 2016).

Pada penelitian sebelumnya tahun 2013 menunjukkan bahwa jus buah durian dapat mempengaruhi kinetika parasetamol dengan menurunkan nilai  $K_a$  dan  $C_{p_{maks}}$  serta meningkatkan  $T_{maks}$  parasetamol. Sedangkan kinetika eliminasi parasetamol yang dipengaruhi yaitu menurunkan nilai  $V_d$ ,  $Cl$ ,  $Ke$  sehingga meningkatkan nilai  $AUC$  dan  $T_{1/2}$  parasetamol. Selain penelitian itu, Eka eldha yunanda (2013) telah menguji interaksi antara parasetamol yang diberikan bersama dengan jus buah nanas yang dapat mempengaruhi profil farmakokinetik dengan menurunkan

parameter absorpsi dan eliminasi, serta meningkatkan parameter metabolisme dari parasetamol.

Hubungan antara jus buah durian (*Durio zibethinus* Murr.) dan parasetamol dikarenakan kandungan utama buah durian karbohidrat, yang dimana karbohidrat tersebut dapat mempengaruhi absorpsi parasetamol, serta adanya pengaruh dalam mengkonsumsi buah durian terlalu banyak dapat menyebabkan sakit kepala atau pusing sehingga diperlukan obat analgesik seperti parasetamol dalam hal pengobatan.

Ditengah masyarakat, khususnya masyarakat Indonesia berkembang opini bahwa tidak boleh mengkonsumsi buah durian sebelum ataupun sesudah mengkonsumsi obat. Namun, pengaruh mengkonsumsi buah durian sebelum ataupun setelah mengkonsumsi obat terhadap nasib obat tersebut di dalam tubuh belum diketahui secara pasti, sehingga perlu dikaji secara ilmiah.

### **Rumusan Masalah**

Dari latar belakang tersebut maka timbul permasalahan apakah jus buah durian (*Durio zibethinus* Murr.) dapat mempengaruhi laju kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol yang meliputi nilai parameter  $K_a$ ,  $C_{p_{maks}}$ ,  $T_{maks}$ ,  $V_d$ ,  $Ke$ ,  $AUC$  dan  $T_{1/2}$  jika di konsumsi secara bersamaan?

### **Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus buah durian (*Durio zibethinus* Murr.) terhadap laju kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol dan menentukan nilai rata-rata dari parameter  $K_a$ ,  $C_{p_{maks}}$ ,  $T_{maks}$ ,  $V_d$ ,  $Ke$ ,  $AUC$  dan  $T_{1/2}$  parasetamol terhadap kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*).

### **Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana pengaruh jus buah durian (*Durio*

*zibethinus* Murr.) terhadap laju kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol serta mengetahui dosis jus buah durian (*Durio*

## **METODE PENELITIAN**

### **Jenis Penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental yang merupakan penelitian laboratorium dengan menggunakan rancangan percobaan sederhana yaitu untuk mengetahui pengaruh jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) terhadap profil farmakokinetik parasetamol pada kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*).

### **Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan november di Laboratorium Biofarmaseutika Farmasi, Universitas Indonesia Timur Makassar.

### **Populasi dan Sampel**

Populasi buah durian cukup banyak di daerah sulawesi khususnya daerah palu. Pohon durian merupakan pohon tahunan yang memiliki buah dengan berbagai spesies. Sampel yang digunakan adalah buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.).

### **Alat dan Bahan**

Batang pengaduk, blender, elenmeyer, gelas kimia, labu ukur, timbangan analitik, dispo 1 ml dan 20 ml, hot plate, kateter, pisau cukur, rak tabung, sendok tanduk, tabung darah beserta antikoagulan, sentrifuge, spektrofotometer UV.

Aquadest, alkohol, besi (III) nitrat, Hcl 0,1N, buah durian, kertas saring, kalsium oksalat, kapas, Na.CMC 1% b/v, plastik wrapping, parasetamol baku, parasetamol tablet, raksa (II) klorida.

### **Prosedur Kerja**

#### **Pembuatan Konsentrasi Jus Buah Durian**

*zibethinus* Murr.) yang dapat mempengaruhi laju kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol.

Daging buah durian dipisahkan dari bagian biji buah, ditimbang sesuai dengan dosis yang telah ditentukan kemudian diblender selama 2 menit dan ditambahkan aquadest dengan perbandingan 1:1 dengan konsentrasi 25% b/v, 50% b/v, dan 75% b/v.

#### **Pembuatan Antikoagulan**

Ditimbang kalsium oksalat sebanyak 2 gram, dimasukkan dalam elenmeyer, dilarutkan ke dalam 100 ml aquadest dan dihomogenkan.

#### **Pembuatan Larutan Pengendap Pewarna**

Ditimbang  $HgCl_2$  dan  $FeNO_3$  masing-masing sebanyak 8 gram dan dilarutkan dengan Hcl 0,1 N sebanyak 24 ml lalu dicukupkan volumenya dengan aquadest hingga 100 ml dan dihomogenkan.

#### **Pembuatan Na.CMC 1% b/v.**

Ditimbang 1 gram Na.CMC, dimasukkan kedalam 50 ml aquadest yang telah dipanaskan sedikit demi sedikit, lalu di aduk hingga terdispersi. Setelah itu, dicukupkan volumenya hingga 100 ml dan dimasukkan ke dalam wadah.

#### **Pembuatan Suspensi Parasetamol**

Ditimbang parasetamol sebanyak 0,39 g dan dilarutkan dalam Na.CMC 1% sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen, dicukupkan volumenya hingga 100 ml.

#### **Pembuatan Larutan Baku Pembanding Parasetamol**

Ditimbang baku pembanding parasetamol sebanyak 100 mg dan dilarutkan dengan aquadest sebanyak 50 ml sambil diaduk hingga homogen, lalu dimasukkan dalam labu takar 100 ml kemudian dicukupkan volumenya, dan

diperoleh larutan induk baku parasetamol dengan kadar 100 mg/ 100 ml atau setara dengan 1000 ppm. Dari larutan induk tersebut dibuat variasi konsentrasi sebesar 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm.

### Pemeliharaan dan Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*), kelinci jantan yang sehat dengan bobot badan 1,5 – 2,5 kg, diadaptasi dengan lingkungan sekitarnya selama 3-7 hari, jika tidak menunjukkan penurunan bobot badan lalu dipuasakan selama 4 - 8 jam sebelum dilakukan perlakuan. Jumlah kelinci yang digunakan adalah 4 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 1 ekor kelinci.

Perlakuan Hewan Uji Kelinci Jantan

Disiapkan alat dan bahan.

1. Hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) dicukur bulu telinganya dan diambil darah sebanyak 0,5 ml ( $t=0$ ) pada vena marginalis dengan menggunakan spuit.
2. Kelompok I, II, III hewan uji diberikan jus buah durian secara oral dengan konsentrasi 25% b/v, 50% b/v, dan 75% b/v, kemudian diberikan suspensi parasetamol pada masing-masing hewan uji.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Data kurva plasma absorban jus buah durian mentega 25% +parasetamol.

t (menit)	Absorban	Cp	Log Cp
0	0,000	0,9782	-0,0095
10	0,084	2,0871	0,3195
30	0,131	2,7075	0,4325
60	0,188	3,4600	0,5390

3. Kelompok IV diberikan suspensi parasetamol saja.
4. Pengambilan sampel darah sebanyak 0,5 ml dilakukan dari vena marginalis kelinci jantan pada menit 10, 30, 60, 90, 120, 150 dan 180 menit.
5. Darah ditampung dalam tabung berisi 1 ml antikoagulan dan 4 ml cairan pengendap pewarna, lalu disentrifuge selama 5 menit, diambil beningan atau plasmanya.
6. Diukur kadar plasmanya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang tertentu.

### Pengambilan Data

Dari data absorbansi, dihitung kadar parasetamol pada tiap cuplikan waktu menggunakan persamaan regresi linear kurva baku parasetamol.

### Analisis Data

Dihitung nilai parameter farmakokinetik parasetamol dari data yang diperoleh kemudian di analisis secara statistik dengan menggunakan metode analisis regresi linear sehingga didapat nilai  $K_a$  (ketetapan laju absorbs), AUC (Area under curve),  $K_e$  (ketetapan laju eliminasi) dan  $t_{1/2}$  (waktu paruh).

### Hasil penelitian

90	0,214	3,8033	0,5801
120	0,196	3,5656	0,5521
150	0,142	2,8528	0,4552
180	0,101	2,3115	0,3639

Tabel 2. Data kurva plasma absorban jus buah durian mentega 50% +parasetamol.

t (menit)	Absorban	Cp	Log Cp
0	0,000	0,9782	-0,0095
10	0,086	2,1135	0,3250
30	0,131	2,7075	0,4325
60	0,184	3,4072	0,5325
90	0,209	3,7372	0,5725
120	0,189	3,4732	0,5407
150	0,148	2,9320	0,4671
180	0,102	2,3247	0,3663

Tabel 3. Data kurva plasma absorban jus buah durian mentega 75% + parasetamol.

t (menit)	Absorban	Cp	Log Cp
0	0,000	0,9782	-0,0095
10	0,082	2,0607	0,3140
30	0,129	2,6811	0,4283

## Pembahasan

Penelitian ini meliputi pengamatan kinetika laju absorpsi parasetamol yang sebelumnya telah diberikan jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) pada kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*). Dimana dalam pengamatan ini dilakukan pengukuran kadar obat dalam plasma dengan menggunakan spektrofotometer UV dengan cara pengambilan sampel darah dalam kurun waktu 10, 30, 60, 90, 120, 150 dan 180 menit.

Darah hewan uji yang diambil ditampung dalam tabung yang berisi 1 ml antikoagulan berisi kalsium oksalat yang berfungsi sebagai salah satu faktor

60	0,185	3,4204	0,5340
90	0,211	3,7636	0,5756
120	0,193	3,5260	0,5472
150	0,146	2,9056	0,4632
180	0,107	2,3907	0,3785

Tabel 4. Data kurva plasma absorban parasetamol.

t (menit)	Absorban	Cp	Log Cp
0	0,000	0,9782	-0,0095
10	0,087	2,1267	0,3277
30	0,126	2,6415	0,4218
60	0,189	3,4732	0,5407
90	0,216	3,8297	0,5831
120	0,191	3,4996	0,5440
150	0,143	2,8660	0,4572
180	0,105	2,3643	0,3737

pembekuan darah dan 4 ml reagen-reagen yang berisi  $\text{FeNO}_3$  dan  $\text{HgCl}_2$  yang bertujuan untuk mengendapkan makromolekul dalam darah yang dimana akhirnya terjadi pemisahan komponen darah. Kemudian bagian beningan atau plasma darah yang akan dilakukan pengukuran pada spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 244 nm untuk menentukan nilai absorbansinya.

Kemungkinan-kemungkinan yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat dengan makanan adalah perubahan motilitas pengosongan lambung terutama kecepatan pengosongan lambung saat masuknya makanan; perubahan PH, sekresi asam serta produksi empedu; perubahan suplai darah di daerah mukosa

saluran cerna; pengaruh terhadap transport aktif obat oleh makanan; perubahan biotransformasi dan eliminasi. Dari semua pengaruh ini, pengaruh yang terbesar pada interaksi obat dan makanan adalah laju pengosongan lambung.

Parasetamol umumnya memiliki interaksi terhadap karbohidrat dan alkohol. Dimana penggunaan parasetamol bersama makanan yang mengandung karbohidrat akan memperlambat laju absorpsinya. Hubungan interaksi yang terjadi antara parasetamol dengan jus buah durian mentega (*Durio zibethiunus* Murr.) dikarenakan adanya kandungan

karbohidrat pada buah durian tersebut. Karbohidrat akan memperlama waktu pengosongan lambung, ketika lambung terisi makanan, isi lambung akan diangkut secara perlahan ke usus sedangkan diketahui parasetamol di absorpsi baik di dalam usus. Perlambatan perpindahan parasetamol dari lambung ke usus ini menyebabkan terjadinya penundaan absorpsi parasetamol sehingga laju absorpsi parasetamol jadi menurun, parasetamol dalam plasma menjadi sedikit maka laju eliminasi parasetamol makin cepat dengan ditandai waktu paruh parasetamol yang rendah.

Tabel 5. Nilai parameter farmakokinetik parasetamol dari tiap kelompok.

Parameter	Konsentrasi 25%	Konsentrasi 50%	Konsentrasi 75%	Kontrol parasetamol
Ka (/menit)	0,0225	0,0257	0,0251	0,026
T <sub>maks</sub> (menit)	99,457	94,06	94,05	91,41
Cp <sub>maks</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,4676	1,3692	1,4917	1,505
Vd (ml)	5,3984	4,2230	4,4678	4,006
AUC ( $\mu\text{g.menit/ml}$ )	1530,05	2074,07	1971,83	2187,
Ke (/menit)	0,0034	0,0032	0,0032	0,003
T <sub>1/2</sub> (menit)	203,82	216,56	216,56	216,5

Terdapat 3 macam parameter yang dapat menjelaskan profil farmakokinetik obat dalam tubuh yaitu parameter primer meliputi Ka, Vd dan klirens, untuk parameter sekunder meliputi T<sub>maks</sub>, Ke, t<sub>1/2</sub> dan Cp<sub>maks</sub>, serta parameter turunan meliputi AUC.

Tabel 5 diperoleh penurunan nilai Ka pada kelompok hewan uji yang diberikan jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) dan parasetamol

dibandingkan dengan kelompok kontrol parasetamol. Hal ini mungkin dikarenakan salah satu kandungan nutrisi terbesar daging buah durian adalah karbohidrat yang sebagaimana diketahui karbohidrat dapat berinteraksi dengan parasetamol, dengan menghambat absorpsi parasetamol di usus.

Kinetika absorpsi parasetamol pada penelitian ini juga dapat dikaji dari parameter sekunder T<sub>maks</sub> dan Cp<sub>maks</sub>. Pada kelompok 1, 2 dan 3 terjadi penurunan nilai Ka yang menunjukkan obat di absorpsi secara lambat oleh tubuh sehingga menyebabkan peningkatan nilai T<sub>maks</sub> serta penurunan Cp<sub>maks</sub>. Menurut literatur Ka suatu obat sangat mempengaruhi nilai T<sub>maks</sub> dari suatu obat tersebut, semakin kecil nilai Ka maka semakin besar nilai T<sub>maks</sub> nya demikian sebaliknya (Hakim, 2010).

Kinetika eliminasi parasetamol pada penelitian ini dapat dikaji dari nilai parameter sekunder Ke, T<sub>1/2</sub> dan parameter turunan AUC. Hal ini dapat dilihat pada kelompok 1 yang memiliki nilai Ke yang tinggi maka nilai klirens juga tinggi sehingga nilai T<sub>1/2</sub> nya rendah. Pada kelompok 2 dan 3 memiliki nilai Ke dan T<sub>1/2</sub> yang sama dengan control parasetamol. Parameter klirens sangat mempengaruhi nilai Ke dan T<sub>1/2</sub>, dimana semakin tinggi nilai Ke maka semakin tinggi pula nilai

klirens sehingga obat cepat tereliminasi dari tubuh ( $T_{1/2}$  rendah) (Hakim, 2010).

Parameter AUC merupakan parameter yang menunjukkan total obat aktif yang mencapai siklus sistemik. Nilai AUC sangat berkaitan dengan nilai  $V_d$ , semakin besar nilai  $V_d$  suatu obat maka semakin kecil nilai AUC obat tersebut. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa nilai  $V_d$  masing-masing kelompok uji berbanding terbalik dengan nilai AUC nya, dimana pada tabel 5 dapat dilihat kontrol parasetamol yang memiliki nilai  $V_d$  yang terkecil

## KESIMPULAN

Jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) dapat mempengaruhi laju kinetika absorpsi parasetamol dengan menurunkan nilai  $K_a$ , meningkatkan nilai  $T_{maks}$  dan menurunkan nilai  $C_{p_{maks}}$ . Jus buah durian juga mempengaruhi kinetika eliminasi parasetamol dengan meningkatkan nilai  $V_d$  dan  $K_e$  sehingga menurunkan nilai AUC dan  $T_{1/2}$  parasetamol.

Pada kelompok 1, 2 dan 3 jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) dapat mempengaruhi laju kinetika absorpsi dan eliminasi parasetamol yang meliputi nilai

dibandingkan kelompok 1, 2 dan 3, memiliki nilai AUC yang terbesar demikian sebaliknya.

Jus buah durian mentega (*Durio zibethinus* Murr.) dapat mempengaruhi laju kinetika absorpsi dan kinetika eliminasi parasetamol dengan diperoleh nilai rata-rata dari tiap kelompok  $K_a$  rata-rata 0,0247/menit,  $C_{p_{maks}}$  rata-rata 1,4879  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{maks}$  rata-rata 95,8567 menit,  $V_d$  rata-rata 4,6964 ml,  $K_e$  rata-rata 0,0032/menit, AUC rata-rata 1858,6531  $\mu\text{g}\cdot\text{menit}/\text{ml}$  dan  $T_{1/2}$  rata-rata 212,3170 menit.

parameter  $K_a$  rata-rata 0,0247/menit,  $C_{p_{maks}}$  rata-rata 1,4879  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $T_{maks}$  rata-rata 95,8567 menit,  $V_d$  rata-rata 4,6964 ml,  $K_e$  rata-rata 0,0032/menit, AUC rata-rata 1858,6531  $\mu\text{g}\cdot\text{menit}/\text{ml}$  dan  $T_{1/2}$  rata-rata 212,3170 menit pada kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*).

## SARAN

Agar kiranya dilakukan penelitian mengenai farmakokinetika obat yang dapat dipengaruhi jika dikonsumsi bersama makanan-minuman maupun dengan obat-obatan yang lain sehingga dapat membantu dalam pemberian edukasi penggunaan obat yang tepat.

## DAFTAR PUSTAKA

Badan Standarisasi Nasional. 2014. *Minuman Sari Buah SNI 3719*. Jakarta.

Catur andriyanto, 2017. *Tips Memilih dan Menyimpan Buah-Buahan*. Suaka Media. Yogyakarta.

Depkes RI, 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Depkes RI, 2009. *Pelayanan Informasi Obat*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Eka, 2008. *Jangan Terkecoh oleh Minuman Jus Buah* ([http:// dunia-sekitar kita.blogspot.com](http://dunia-sekitar.kita.blogspot.com)),

Diakses pada tanggal 1  
agustus 2017.

*Farmakodinamik Agen  
Psikofarmakologis.* Switzerland.  
London.

Eries DM, Nyanyu SK, Yulistia, 2017.  
*Karakteristik Morfologi dan  
Potensi hasil Durian Lokal  
Bangka.* Universitas Bangka  
Belitung.

Nora AN, Daniel RM dan Benigno FN,  
2016. *Tablet Acetaminophen vs  
Acetaminophen Plus Caffein di  
Relawan Meksiko yang Sehat.*  
Studi Evaluasi Bioekuivalensi dan  
Farmakokinetik.

Hakim, L., 2017. *Farmakokinetik.* Burasa  
Ilmu.: Yogyakarta.

Rodame, M.N., 2010. *Bertanam Durian  
Unggul Volume 10.* PT. Niaga  
Swadaya.

Indra krisna, 2016. *Klasifikasi dan  
morfologi kelinci*  
(<https://maripengetahuanumum.blogspot.co.id/2016/10/klasifikasi-dan-morfologi-kelinci.html?m=1>).  
Di akses pada 15 oktober 2017.

Safriilia, 2014. *Jurnal Bab 2 Minuman Sari  
Buah Menurut SNI 01-37191995.*  
Universitas sumatera utara.

Malole dan Pramono, 1989. *Penggunaan  
Hewan-Hewan Percobaan Di  
Laboratorium.* Institut Pertanian  
Bogor : Jakarta.

Sarwono, B, 2001. *Kelinci potong dan hias.*  
Agromedia pustaka. Jakarta.

Mark SL dan Scott RP, 2016.  
*Farmakokinetik Klinik Terapan dan*

Wikipedia, 2017. *Klasifikasi kelinci*  
(<https://id.m.wikipedia.org>)  
diakses pada 15 oktober 2017.