

Perbandingan Tingkat Kematian *Daphnia magna* yang Dipapar Aspirin, Parasetamol, dan Kombinasinya pada Berbagai Dosis

(Comparison Mortality Rates of *Daphnia magna* Exposed to Aspirin, Paracetamol, and Their Combinations at Various Doses)

Halilah Wafa' Sajidah¹, Diah Nugrahani Pristihadi^{2*}, Amaq Fadholly², Munira Laeli Firdaus¹,
Mariah Mada Saragih¹, Nur Aisha Hanum¹, Anetonia Felicia Iryanto¹, Imelya Andira Putri¹,
Ramadita Aisyah Putri¹

¹ Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Jl Agatis Kampus IPB Dramaga, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

² Dosen Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Jl Agatis Kampus IPB Dramaga, Bogor, Jawa Barat, Indonesia

Diterima: 04/07/2025, Disetujui: 08/08/2025, Terbit Online: 30/09/2025

*Penulis untuk korespondensi: diahnu@apps.ipb.ac.id

ABSTRAK

Aspirin memiliki efek analgesik, tetapi sifat asamnya dapat merusak saluran cerna, sehingga aspirin dikombinasikan dengan parasetamol untuk meningkatkan efek analgesik sekaligus menurunkan dosis. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi toksik dan nilai *lethal concentration* 50 (LC₅₀) setelah paparan 24 jam kombinasi aspirin-parasetamol dibanding kedua obat tunggalnya pada *Daphnia magna*. Uji menggunakan media air hijau dengan 11 konsentrasi bertingkat sampai 1.800 ppm. Parameter yang diamati meliputi jumlah individu *immobile*, jumlah kematian, pH air, dan kadar oksigen terlarut pasca paparan. Angka kematian diuji Probit untuk mendapatkan nilai LC₅₀ dan dilanjutkan dengan ANOVA serta Uji *Tukey* untuk membandingkan potensi toksisitas antar kelompok. Parameter lingkungan dianalisis secara deskriptif. Hasil menunjukkan bahwa aspirin, parasetamol, dan kombinasinya dapat menyebabkan imobilisasi dan kematian pada *Daphnia magna*. Aspirin dan kombinasi aspirin-parasetamol menurunkan pH air hingga di bawah ambang toleransi *Daphnia*, tetapi tidak mempengaruhi kadar oksigen terlarut pada media air hijau. Aspirin memiliki LC₅₀ sebesar 164,79 ppm dan secara signifikan lebih toksik dibandingkan parasetamol (LC₅₀ = 657,34 ppm; $p < 0,05$). Kombinasi aspirin-parasetamol menghasilkan LC₅₀ sebesar 403,94 ppm yang tidak berbeda nyata dibandingkan keduanya. Berdasarkan hasil ini, paparan sediaan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol secara akut dikategorikan sebagai sediaan praktis tidak toksik pada *Daphnia magna*.

Kata kunci: aspirin, *Daphnia magna*, kombinasi, LC₅₀, parasetamol

ABSTRACT

Aspirin has an analgesic effect but its acidic nature damages the digestive tract, so aspirin combined with paracetamol to increase the analgesic effect while reducing the dose. This study aimed to determine the toxic potential and 24-hour lethal concentration 50 (LC₅₀) of aspirin-paracetamol combination compared to its constituent drugs in *Daphnia magna*. The test used a green water of medium with graded concentrations up to 1,800 ppm. Observed parameters included the number of immobile individuals, the mortality number, water pH, and dissolved oxygen levels after exposure. Mortality data were analyzed using Probit analysis to determine LC₅₀ values, followed by ANOVA and Tukey's test to compare potential toxicity between treatment groups. Environmental parameters were analyzed descriptively. Results showed that aspirin, paracetamol, and their combination caused immobility and mortality in *Daphnia magna*. Both aspirin and the aspirin-paracetamol combination reduced water pH below the tolerance threshold of *Daphnia* but did not affect dissolved oxygen levels in the green water medium. Aspirin had an LC₅₀ of 164,79 ppm and was significantly more toxic than paracetamol (LC₅₀ = 657,34 ppm; $p < 0,05$). The combination yielded an LC₅₀ of 403,94 ppm, which did not differ significantly from either drug. Based on these findings, acute exposure to aspirin and paracetamol and their combination is classified as practically non-toxic to *Daphnia magna*.

Keywords: aspirin, combination, *Daphnia magna*, LC₅₀, paracetamol

1. Pendahuluan

Aspirin merupakan salah satu obat bebas yang paling sering digunakan. Diperkirakan lebih dari 30 juta orang di seluruh dunia mengkonsumsi aspirin per hari^[1]. Aspirin merupakan salah satu jenis *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs) yang digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi^[2]. Pemberian aspirin secara tunggal memiliki efek samping yang tidak disukai, yaitu bersifat asam sehingga dapat menimbulkan gangguan pada saluran cerna^[3]. Oleh karena itu, aspirin sering dikombinasikan dengan bahan lain, salah satunya parasetamol untuk menghasilkan efek analgesik yang lebih kuat dengan dosis yang lebih rendah^[4].

Obat dengan kandungan kombinasi aspirin dan parasetamol banyak ditemukan di Indonesia. Kemudahan akses obat ini mendukung swamedikasi masyarakat, namun masyarakat belum memiliki kesadaran yang cukup akan potensi bahayanya, sehingga obat sering dibeli dan dibuang sembarangan tanpa penyesalan. Padahal, pembuangan obat sama saja dengan pembuangan bahan kimia ke lingkungan^[5]. Kondisi ini menyebabkan polusi lingkungan oleh obat yang merugikan bagi manusia maupun hewan^[6]. Aspirin dinilai memiliki potensi bahaya yang tinggi untuk lingkungan karena memiliki sifat yang larut di air, tahan lama di perairan, dan tidak mudah terdegradasi^[7].

Kombinasi aspirin dan parasetamol memberikan efek analgesik yang lebih kuat dari obat tunggalnya meskipun diberikan pada dosis yang lebih rendah. Belum diketahui apakah pembuangan obat yang mengandung kombinasi aspirin dan parasetamol akan memberikan potensi bahaya yang lebih besar ke lingkungan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi toksikasi kombinasi aspirin dan parasetamol dibanding obat tunggalnya. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui nilai *lethal concentration* 50 (LC₅₀) kombinasi sediaan aspirin dan parasetamol pada *Daphnia magna*.

1.1. Materi dan Metode

1.1.1. Waktu dan Tempat

Penelitian dilaksanakan pada bulan September 2024 sampai Maret 2025 di Laboratorium Praktikum Farmakologi, Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Hewan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, Institut Pertanian Bogor dengan sertifikat no. 276/KEH/SKE/XIII/2025.

1.2. Prosedur Penelitian

1.2.1. Persiapan

Media air yang digunakan adalah air hijau beroksigen. Proses pembuatannya membutuhkan lumut dan air PDAM yang dimasukkan ke galon. Kemudian, *Daphnia magna* dibiarkan teraklimatisasi setidaknya selama 2 jam di air hijau beroksigen untuk mengurangi potensi stres. *Daphnia magna* yang sudah teraklimatisasi ditandai dengan perilaku yang lebih suka berenang di dalam air hijau beroksigen daripada di bagian permukaan air.

1.2.2. Perlakuan Penelitian

Penelitian melibatkan 3 kelompok perlakuan, yaitu *Daphnia magna* yang diberikan sediaan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol. Setiap kelompok perlakuan terdiri atas 11 konsentrasi bertingkat dalam 11 buah *cup*. Setiap *cup* diisi dengan 150 mL air hijau beroksigen, sediaan sesuai konsentrasi perlakuan, dan 10 ekor *Daphnia magna*. Rincian perlakuan dan konsentrasi yang diberikan disajikan pada **Tabel 1**.

1.2.3. Parameter dan Koleksi Data

Pengamatan kematian *Daphnia magna* pada 3 kelompok perlakuan dilakukan sebanyak tiga pengulangan pada menit ke-15, 30, 45, dan 60

Tabel 1. Dosis papir perlakuan *Daphnia magna* dengan berbagai dosis aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol

Perlakuan	Konsentrasi sediaan per-cup (ppm)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Aspirin (A)	0	90	180	270	450	630	810	990	1.260	1.530	1.800
Parasetamol (P)	0	90	180	270	450	630	810	990	1.260	1.530	1.800
Kombinasi (A+P)	0 + 0	90 + 55	180 + 110	270 + 165	450 + 275	630 + 385	810 + 495	990 + 605	1.260 + 770	1.530 + 935	1.800 + 1.100

untuk melihat adanya potensi kematian segera setelah terpapar. Selain itu, dilakukan pencatatan jumlah kematian setelah 24 jam terpapar sediaan untuk menghitung nilai *lethal concentration* 50 (LC_{50}). Pergerakan *Daphnia magna* diklasifikasikan dalam tiga kategori, yaitu aktif, *immobile*, dan mati pada setiap waktu pengamatan. Kemudian, dilakukan pengukuran nilai pH menggunakan kertas pH Meter Universal Strip dan pengukuran kadar oksigen terlarut atau *dissolved oxygen* (DO) menggunakan DO meter tipe DO-9100.

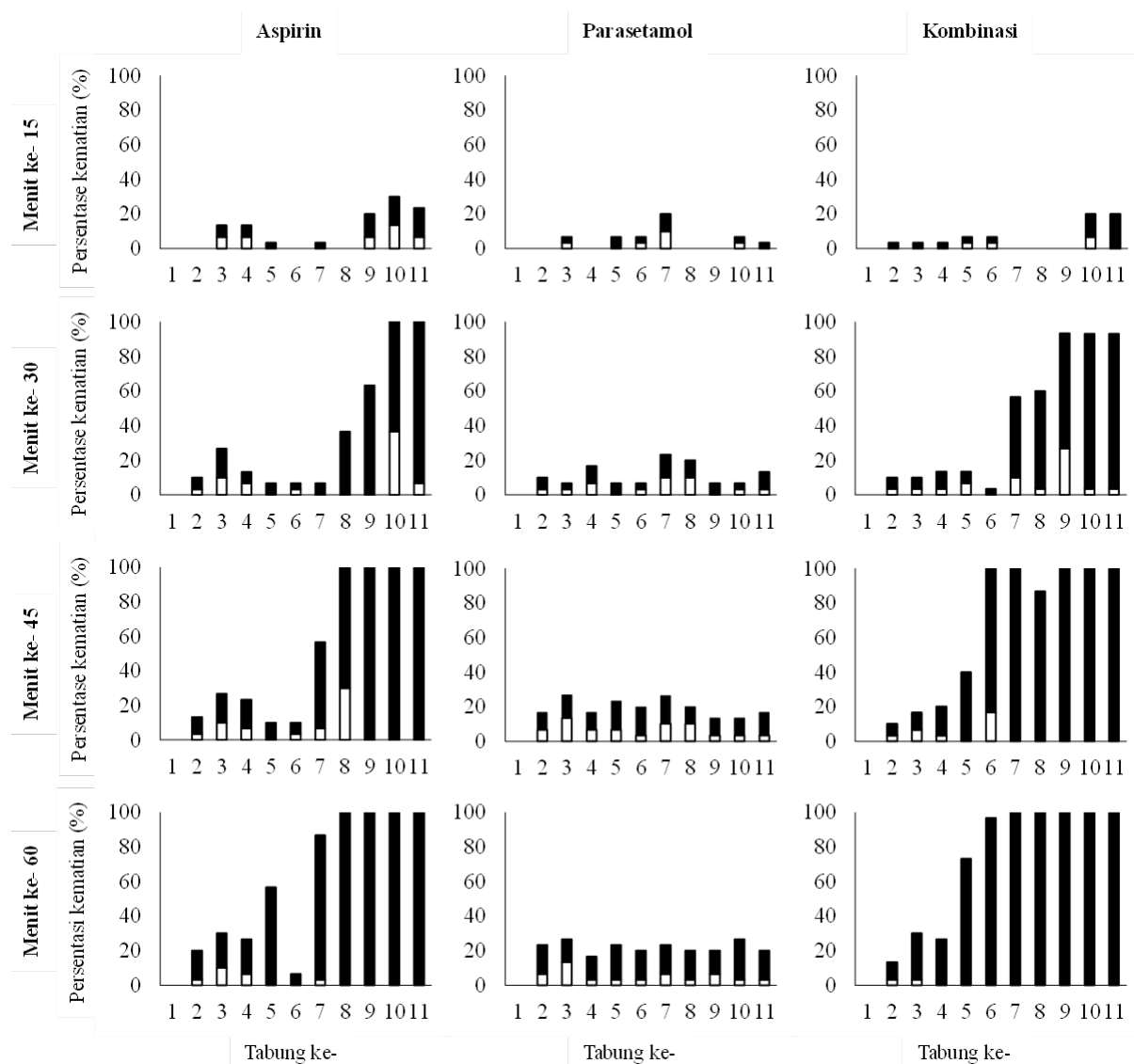
1.3. Analisis Data

Data yang diperoleh dikompilasi menggunakan *Microsoft excel* 2019. Data kematian *Daphnia magna* selama 24 jam dianalisis dengan analisis probit.

Nilai LC_{50} dari ketiga ulangan kemudian dianalisis menggunakan *analysis of variance* (ANOVA) dan dilanjutkan uji *Tukey*. Analisis statistik tersebut menggunakan alat bantu perangkat lunak *IBM SPSS Statistics* 22. Uji kuantifikasi pH dilakukan berdasarkan derajat keabuan gambar menggunakan perangkat lunak *ImageJ*. Data lain dianalisis secara deskriptif.

2. Hasil

Hasil pengamatan menunjukkan paparan aspirin dan parasetamol menyebabkan imobilisasi dan kematian pada *Daphnia magna*. Imobilisasi dan kematian pertama terjadi pada konsentrasi dan menit yang sama, yaitu konsentrasi 90 ppm di menit ke-30. Di sisi lain, paparan kombinasi



Gambar 1. Grafik imobilitas (□) dan mortalitas (■) *Daphnia magna* pada menit ke-15, 30, 45, dan 60 setelah paparan aspirin, parasetamol, dan kombinasi keduanya. Keterangan: tabung ke 1–11 menunjukkan konsentrasi bertingkat yang digunakan sesuai desain penelitian

aspirin-parasetamol pada *Daphnia magna* pertama kali mengalami kematian pertama pada konsentrasi 90: 55 ppm di menit ke-15. Paparan aspirin pada konsentrasi 990 ppm di menit ke-60 menyebabkan mortalitas 100% *Daphnia magna*. Pada konsentrasi dan menit yang sama, paparan parasetamol hanya menyebabkan mortalitas 30% *Daphnia magna*. Sementara itu, kombinasi aspirin-parasetamol sudah menyebabkan mortalitas 100% *Daphnia magna* pada konsentrasi 810:495 ppm di menit ke-45. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi paparan aspirin-parasetamol memiliki efek toksisitas langsung yang lebih kuat dibandingkan sediaan tunggal keduanya. Temuan ini disajikan pada **Gambar 1**.

Berdasarkan pengamatan awal selama 60 menit, paparan sediaan tunggal aspirin memiliki efek toksisitas langsung yang cukup kuat dibandingkan paparan kombinasi aspirin-parasetamol dan sediaan tunggal parasetamol. Selain diamati pada 60 menit paparan awal, efek toksik paparan sediaan tunggal aspirin dan kombinasi aspirin-parasetamol dapat diperjelas dengan hasil pengamatan 24 jam. Hasil pengujian disajikan pada **Gambar 2**.

Paparan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol selama 24 jam menyebabkan kematian *Daphnia magna* pada perlakuan pertama (90 ppm). Pengamatan mortalitas 24 jam ini juga menunjukkan kematian *Daphnia magna* yang terpapar aspirin menunjukkan efek toksik yang paling kuat, ditunjukkan oleh kemiringan garis yang paling curam ($y = 0,5x - 33,33$). Menariknya, kemiringan garis kombinasi aspirin-parasetamol menunjukkan kemiripan dengan kemiringan garis sediaan tunggal aspirin. Berbeda dengan pengamatan saat 60 menit pertama, nilai tersebut

menunjukkan kombinasi aspirin-parasetamol tidak lebih toksik dibandingkan aspirin. Temuan ini diperkuat oleh analisis nilai probit LC_{50} yang ditampilkan pada **Tabel 2**.

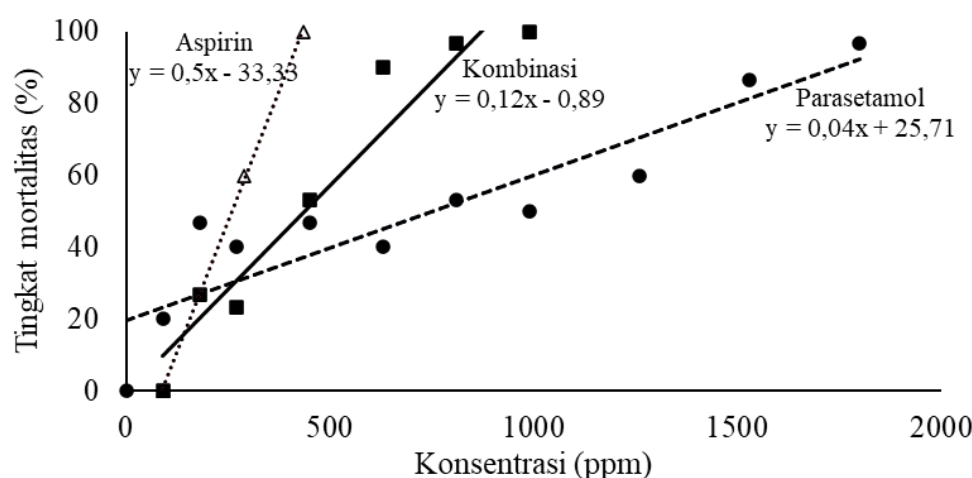
Tabel 2. Nilai LC_{50} aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol

Sediaan	Nilai LC_{50}
Aspirin (A)	$164,79 \pm 39,82^a$
Parasetamol (P)	$657,34 \pm 205,58^b$
Kombinasi (A+P)	$403,94 \pm 83,19^{ab}$

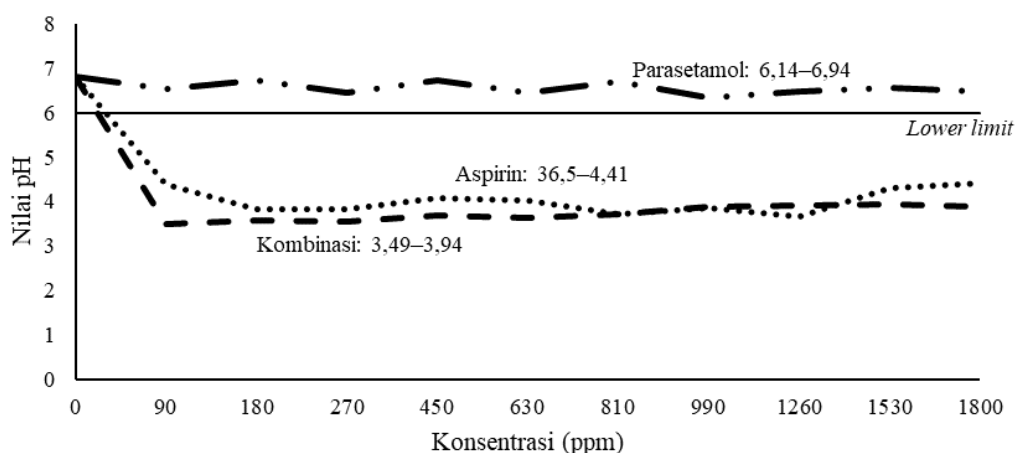
Keterangan: huruf superscript yang berbeda pada kolom yang sama menandai nilai berbeda nyata ($p < 0,05$)

Nilai LC_{50} aspirin menunjukkan aspirin memiliki efek toksik yang kuat dibandingkan parasetamol yang memiliki nilai LC_{50} sekitar 657,34 ppm. Berdasarkan hal tersebut, efek toksik aspirin diduga hampir 4 kali lipat parasetamol. Nilai LC_{50} kombinasi aspirin-parasetamol tidak menunjukkan perbedaan yang nyata secara statistik ($p > 0,05$) dengan nilai LC_{50} sediaan tunggal. Selain efek toksik, paparan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol diduga dapat mengubah kondisi air hijau beroksigen yang merupakan media kehidupan *Daphnia magna*. Berikut disajikan nilai perubahan pH air hijau beroksigen yang dipapar aspirin, parasetamol, dan kombinasi pada **Gambar 3**.

Paparan aspirin dan kombinasi aspirin-parasetamol menyebabkan penurunan pH yang signifikan. Keduanya memiliki pH di bawah 5 yang menunjukkan lingkungan lebih asam. Sebaliknya, pH parasetamol memiliki hasil yang lebih tinggi, yaitu berada di atas *lower limit* (batas



Gambar 2. Mortalitas *Daphnia magna* yang dipapar aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol setelah 24 jam



Gambar 3. Nilai pH air hijau beroksigen yang dipapar aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol dibandingkan dengan batas bawah toleransi pH (*lower limit*) pada *Daphnia magna*.

Keterangan: konsentrasi kombinasi sesuai dengan yang tertera pada metode, yaitu perbandingan 5,5:9 aspirin dengan parasetamol

bawah toleransi pH oleh *Daphnia magna*). *Daphnia magna* ditemukan lebih cepat mengalami kematian pada kondisi air hijau beroksigen yang terpapar aspirin dan kombinasi aspirin-parasetamol karena lingkungannya yang bersifat asam. Penambahan obat-obatan pada lingkungan hidup *Daphnia magna* dapat menyebabkan perubahan kandungan oksigen terlarut di dalamnya. Hal tersebut akan berdampak pada kemampuan *Daphnia magna* dalam penggunaan oksigen terlarut atau *dissolved oxygen* (DO) untuk mempertahankan kehidupannya. Nilai DO yang dipapar ketiga perlakuan disajikan pada **Tabel 3**.

Pengecekan DO pada ketiga perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Nilai DO konsisten berada di angka 8,2–8,3 mg/L. Nilai tersebut menunjukkan bahwa air hijau beroksigen yang dipapar aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol tidak menyebabkan penurunan kadar oksigen terlarut yang signifikan, sehingga tidak berdampak langsung pada ketersediaan oksigen bagi *Daphnia magna*. Dengan demikian,

air hijau beroksigen yang dipapar ketiga perlakuan masih menyediakan oksigen yang memadai untuk mendukung kehidupan *Daphnia magna*.

3. Pembahasan

Peningkatan konsentrasi senyawa aktif farmasi di lingkungan perairan dapat mengakibatkan efek buruk bagi satwa akuatik, ekosistem, dan kesehatan manusia^[8]. Penelitian ini menggunakan *Daphnia magna* yang telah digunakan sebagai standar dalam uji toksisitas^[9]. Paparan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol menunjukkan perubahan perilaku dan kondisi fisik yang menunjukkan *Daphnia magna* telah terpapar zat toksik. *Daphnia magna* yang terpapar zat toksik umumnya menunjukkan gejala stres dan kerusakan akibat racun yang ditandai dengan menurunnya nafsu makan, gerakan kurang stabil, dan cenderung berada di dasar air. Selaras dengan perilaku *Daphnia magna* yang teramati saat melakukan penelitian, yaitu *Daphnia magna* mulai mengalami imobilisasi, yaitu ketika *Daphnia magna* tidak menunjukkan

Tabel 3. Nilai DO air hijau beroksigen yang dipapar aspirin, parasetamol, dan kombinasi keduanya selama 24 jam

Cup ke-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Perlakuan tunggal											
Konsentrasi (ppm)	0	90	180	270	450	630	810	990	1.260	1.530	1.800
Nilai DO (mg/L)											
Aspirin	8,3	8,3	8,3	8,3	8,2	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,2
Parasetamol	8,3	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2
Perlakuan kombinasi aspirin dan parasetamol (9:5,5)											
Konsentrasi (ppm)	0	145	290	435	725	1.015	1.305	1.595	2.030	2.465	2.900
Nilai DO (mg/L)	8,3	8,3	8,2	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3

pergerakan spontan dan hanya bergerak saat diberi rangsangan. Imobilisasi menandakan awal keracunan pada konsentrasi rendah, kemudian dapat berlanjut menjadi kematian ketika paparan berlanjut. Kematian *Daphnia magna* ditandai dengan tidak adanya pergerakan lagi meskipun diberi rangsangan^[10].

Penelitian ini menunjukkan efek toksik sediaan tunggal aspirin dan kombinasi aspirin-parasetamol pada *Daphnia magna* tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0,05$). Meski demikian, kedua perlakuan ini memiliki efek toksik yang lebih tinggi dibandingkan paparan parasetamol secara tunggal berdasarkan pengujian toksisitas akut. Indikator pengujian tersebut adalah nilai LC_{50} yang dihasilkan. Semakin rendah nilai LC_{50} , semakin toksik zat tersebut^[11]. Nilai LC_{50} sediaan tunggal aspirin adalah 164,79 ppm. Nilai tersebut lebih rendah dibandingkan nilai LC_{50} pada penelitian sebelumnya yaitu 168 ppm^[12]. Perolehan nilai LC_{50} yang rendah dapat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satunya genetik. Perbedaan genetik dapat menyebabkan perbedaan nilai LC_{50} hingga 90%^[13].

Aspirin tergolong dalam *nonsteroidal antiinflammatory drug* (NSAID) yang menghasilkan aktivitas terapeutiknya melalui penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) dengan dua isoformnya, yaitu *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang berperan dalam produksi prostaglandin (PG) pada manusia prostaglandin berperan penting dalam regulasi berbagai fungsi fisiologis, termasuk respons inflamasi dan homeostasis. Aspirin menghambat COX-1 dan COX-2 secara *irreversibel* pada manusia (Berliana 2020). Berbeda dengan manusia dan hewan vertebrata, *Daphnia magna* hanya ditemukan satu isoform COX yang berpotensi aktif di usus tengah (*midgut*), jaringan imun, serta jaringan reproduksi^[14].

Penghambatan COX akan mengganggu fungsi fisiologis dasar seperti menghambat kecepatan berenang, tinggi berenang, jarak yang ditempuh, dan jumlah denyut jantung *Daphnia magna*^[15]. Selain itu, studi sebelumnya menemukan bahwa paparan aspirin menyebabkan gangguan pertumbuhan berupa pemendekan panjang tubuh dan gangguan reproduksi *Daphnia magna*, seperti penundaan produksi telur^[16]. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Michalaki *et al.*^[17] bahwa aspirin terbukti menurunkan tingkat kelangsungan hidup,

kesuburan, dan pertumbuhan *Daphnia magna*. Selain itu, stres oksidatif pada *Daphnia magna* terbukti menyebabkan aktivitas enzim antioksidan, peningkatan kadar *malondialdehyde* (MDA), dan penurunan *glutathione* (GSH)^[16]. Kemudian, induksi stres oksidatif yang terjadi pada *Daphnia magna* akan disertai dengan peningkatan oksidasi lipid dan protein yang disertai dengan kerusakan DNA yang berakir kematian *Daphnia magna*. Konsentrasi aspirin yang tinggi dapat memengaruhi media hidup *Daphnia magna*, yaitu mengubah kondisi lingkungan menjadi asam akibat sifat asam dari aspirin.

Paparan aspirin menyebabkan penurunan pH media hidup *Daphnia magna* menjadi lebih asam, yaitu 3,65–4,41. pH tersebut berada jauh di bawah batas toleransi pH bagi *Daphnia magna*, yaitu pH 6–8^[18]. Sebuah studi yang dilakukan oleh Li^[19] menunjukkan bahwa obat NSAID seperti aspirin memiliki toksisitas yang lebih tinggi pada pH rendah. Penurunan pH meningkatkan proporsi bentuk netral dari senyawa tersebut, sehingga lebih mudah diserap oleh organisme akuatik dan menjadi lebih toksik. Aspirin yang terlalu banyak terserap menyebabkan *Daphnia magna* mati. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh El-Deeb *et al.*^[20] bahwa *Daphnia magna* signifikan mengalami penurunan kelangsungan hidup dan pertumbuhan setelah terpapar oleh pH 4,44.

Selain pH, kondisi lingkungan air yang mungkin berubah akibat paparan obat adalah kadar oksigen terlarut atau *dissolved oxygen* (DO). Nilai DO dalam air hijau beroksigen yang dipapar aspirin berada pada kisaran 8,2–8,3 mg/L. Paparan aspirin tidak menyebabkan penurunan oksigen yang signifikan. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa *Daphnia magna* memiliki nilai toleransi minimal kadar oksigen terlarut sebesar 3,5 mg/L. Weider dan Lampert^[21] menyebutkan bahwa pada *Daphnia pulex*, rentang kadar oksigen terlarut sebesar 1–9 mg/L.

Paparan parasetamol juga dapat memengaruhi kematian *Daphnia magna*. Namun, konsentrasi yang digunakan perlu lebih tinggi dibandingkan aspirin untuk menghasilkan efek mematikan^[22]. Parasetamol memiliki nilai LC_{50} 657,34 ppm, nilai ini lebih tinggi dibandingkan nilai LC_{50} pada penelitian Du *et al.*^[23], yaitu 226 ppm. Nilai LC_{50} parasetamol pada *Daphnia magna* tergolong tinggi karena parasetamol memiliki sifat kimia yang relatif

stabil dan kurang reaktif, sehingga tidak mudah menimbulkan kerusakan langsung pada sel dalam waktu singkat^[24].

Mekanisme kematian *Daphnia magna* akibat paparan parasetamol berfokus pada respons stres oksidatif, perubahan ekspresi gen antioksidan, dan gangguan fungsi metabolisme atau sistem saraf. Parasetamol memiliki toksisitas yang lebih rendah dibanding aspirin karena tidak menyebabkan gangguan sistemik yang berat pada organisme akuatik seperti *Daphnia magna*. Meski demikian, paparan parasetamol pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan stres oksidatif dan gangguan metabolisme yang mengakibatkan kematian *Daphnia magna*^[25].

Paparan parasetamol pada *Daphnia magna* menyebabkan 90% parasetamol dalam tubuh *Daphnia magna* dimetabolisme menjadi sulfat dan glukoronad^[26]. Sisa parasetamol yang belum dimetabolisme *Daphnia magna* akan dioksidasi pada hepatopankreas (*midgut*) melalui rute sitokrom P450 (gen CYP360A8) menjadi *N-asetil-p-benzoquinone imine* (NAPQI) yang sangat reaktif. Senyawa NAPQI dinetralkan menjadi *glutathione* oleh enzim *glutathione S-transferase* (GST), namun jika paparan terus berlanjut, maka *glutathione* yang jumlahnya terbatas tidak dapat menetralkan NAPQI^[27]. Metabolit reaktif NAPQI dalam jumlah tinggi dan penurunan jumlah *glutathione* akan meningkatkan produksi *reactive species of oxygen* (ROS), yaitu molekul reaktif yang dapat merusak struktur seluler seperti membran, protein, dan DNA. Jika produksi ROS melebihi kapasitas sistem antioksidan, maka terjadi stres oksidatif berkepanjangan yang dapat menyebabkan nekrosis hingga kematian^[28].

Paparan parasetamol tidak begitu memengaruhi media hidup *Daphnia magna*. Parasetamol menyebabkan sedikit peningkatan pH media hidup *Daphnia magna*, yaitu 6,33–6,73. pH tersebut berada sedikit di atas *lower limit* pH bagi *Daphnia magna* namun masih dalam rentang aman, yaitu pH 6–8, sehingga pH tidak menjadi faktor penunjang kematian *Daphnia magna* secara signifikan. Selain itu, indikator lain seperti oksigen terlarut atau *dissolved oxygen* (DO) akibat paparan parasetamol juga tidak mengalami perubahan signifikan. Nilai DO paparan parasetamol berada pada kisaran 8,2–8,3 mg/L dengan nilai toleransi minimal sebesar 3,5 mg/L^[18].

Kombinasi aspirin-parasetamol merupakan formulasi obat yang menggabungkan dua agen analgesik-antipiretik dengan sifat kimia yang berbeda namun saling melengkapi. Aspirin dengan rumus kimia $C_9H_8O_4$ mengandung gugus fungsional ester dan asam karboksilat, menjadikannya senyawa asam lemah ($pK_a \sim 3,5$) yang tidak stabil dalam kondisi lembap atau basa karena mudah terhidrolisis menjadi asam salisilat. Sementara itu, parasetamol ($C_8H_9NO_2$) bersifat lebih stabil secara kimia, memiliki gugus fenol dan amida, serta tidak bersifat asam atau basa kuat ($pK_a \sim 9,5$)^[24]. Dalam kombinasi, kedua senyawa ini secara umum stabil dalam bentuk sediaan kering, terutama jika disimpan pada pH netral hingga sedikit asam untuk menjaga kestabilan aspirin^[29]. Penelitian oleh Michalaki dan Grintzalis^[30] menunjukkan bahwa kombinasi kedua obat ini dapat meningkatkan mortalitas dan menurunkan laju makan pada neonatus *Daphnia magna* dibandingkan dengan paparan individu. Peningkatan mortalitas yang terjadi membuktikan adanya efek toksik kombinasi aspirin-parasetamol. Efek toksik dapat ditunjukkan dengan nilai LC_{50} . Semakin rendah nilai LC_{50} , semakin toksik zat tersebut. Dalam hal ini, menunjukkan nilai kebaruan LC_{50} pada kombinasi aspirin-parasetamol, yaitu 403,94 ppm. Secara umum, paparan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol menyebabkan kematian pada *Daphnia magna* dengan nilai LC_{50} diatas 100 ppm. Oleh karena itu, ketiga sediaan ini dikategorikan sebagai praktis tidak toksik berdasar EPA^[31].

4. Kesimpulan

Paparan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol mampu menyebabkan efek toksik berupa imobilitas dan kematian pada *Daphnia magna*. Aspirin menyebabkan kematian 50% *Daphnia magna* (LC_{50}) pada 164,79 ppm dan secara signifikan lebih toksik dari parasetamol yang memiliki nilai LC_{50} 657,34 ppm. Kombinasi aspirin-parasetamol menghasilkan nilai LC_{50} yang tidak berbeda nyata terhadap keduanya, yaitu 403,94 ppm. Baik sediaan aspirin, parasetamol, dan kombinasi aspirin-parasetamol dikategorikan sebagai sediaan praktis tidak toksik pada *Daphnia magna*.

Ucapan Terima kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Direktorat Riset dan Inovasi, Institut Pertanian Bogor yang telah memberikan dukungan pada penelitian ini melalui Penugasan Dosen Muda Skema Dasar dengan nomor kontrak 23413/IT3/PT.01.03/P/B/2024.

Daftar Rujukan

- [1] Gunawan SG, Nafrialdi RS, Elysabeth. 2012. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta (ID): Badan Penerbit FKUI.
- [2] Satayeva A, Kerim T, Kamal A, Issayev J, Inglezakis V, Kim J, Arkhangelsky E. 2022. Determination of aspirin in municipal wastewaters of Nur-Sultan City, Kazakhstan. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 1123(1). doi: 10.1088/1755-1315/1123/1/012067.
- [3] Simbolon SB, Katar Y, Rusjdi SR. 2018. Efektivitas kombinasi ekstrak kunyit (*Curcuma domestica* Val) dan madu terhadap ulkus lambung mencit BALB/c akibat pemberian aspirin secara mikroskopis. *JKA*. 7(1): 26–32.
- [4] Derry CJ, Derry S, Moore RA. 2013. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (*acetaminophen*) for acute postoperative pain. *Cochrane Library*. 6: 1–31. doi: 10.1002/14651858.CD010210.pub2.
- [5] Rasdinah N dan Uno WZ. 2022. Edukasi penyimpanan dan pembuangan obat rusak atau expire date dalam keluarga. *Pharmacare Society*. 1(1): 27–34.
- [6] Nuryeti Y, Ilyas Y. 2018. Pengelolaan obat kadaluarsa dalam upaya pengendalian pencemaran lingkungan di puskesmas wilayah kerja Kota Serang. *HIGIENE*. 4(1): 138–142.
- [7] Gayen T, Tripathi A, Kumari U, Mittal S, Mittal AKM. 2023. Ecotoxicological impacts of environmentally relevant concentrations of aspirin in the liver of *Labeo rohita*: Biochemical and histopathological investigation. *Chemosphere*. 333.
- [8] Pi Y, Li X, Xia Q, Wu J, Li Y, Xiao J, Li Z. 2018. Adsorptive and photocatalytic removal of Persistent Organic Pollutants (POPs) in water by metal-organic frameworks (MOFs). *Chemical Engineering Journal*. 37: 3.
- [9] Organization for Economic Co-operation and Development [OECD] . 2004. Test No. 202: *Daphnia* sp. Acute Immobilisation Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2. Paris (FR): OECD Publishing. [Internet]. [diakses 23 Mei 2025]. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1787/9789264069947-en>.
- [10] Christin F, Elystia S, Yenie E. 2015. Uji toksisitas akut limbah cair tahu terhadap *Daphnia magna* dengan metode *renewal test*. *JOM FTEKNIK*. 2(2): 1–9.
- [11] Prasticha YD, Surahmida. 2024. Uji *brine shrimp lethality test* ekstrak etanol 96% daun Ande-ande lumut (*Selaginella doederleinii*). *BIO SPECIES*. 17(2): 1–6. doi: 10.22437/biospecies.v17i2.35582.
- [12] Praskova E, Zivna D, Stepanova S, Sevcikova M, Blahova J, Marsalek P, Siroka Z, Voslarova E, Svobodova Z. 2012. Acute toxicity of acetylsalicylic acid to juvenile and embryonic stages of *Danio rerio*. *Neuro Endocrinol Lett*. 33(3): 72–6.
- [13] Shahmohamadloo RS, Rudman SM, Clare CI, Westrick JA, Wang X, De Meester L, Fryxell JM. 2023. Intraspecific genetic variation is critical to robust toxicological predictions of aquatic contaminants. *BioRxiv*. 6 (6): 543817. doi: 10.1101/2023.06.06.543817.
- [14] Heckmann LH, Sibly RM, Timmermans MJ, Callaghan A. 2008. Outlining eicosanoid biosynthesis in the crustacean *Daphnia*. *Front Zool*. 5(11): 1. doi: 10.1186/1742-9994-5-11.
- [15] Szabelak A, Bownik A. 2021. Behavioral and physiological responses of *Daphnia magna* to salicylic acid. *Chemosphere*. 270: 128660. doi: 10.1016/j.chemosphere.
- [16] Cuiping H, Na Z, Limei H, Tang T, Yang Y, Xiangping N. 2023. Assessment of ecotoxicity effects of aspirin on non-target organism (*Daphnia magna*) via analysis of the responses of oxidative stress, DNA methylation-related genes expressions and life traits changes. *Ecotoxicology*. 32(2): 137–149. doi: 10.1007/s10646-023-02624-z.
- [17] Michalaki A, McGivern AR, Poschet G, Büttner M, Altenburger R, Grintzalis K. 2022. The effects of single and combined stressors on daphnids-enzyme markers of physiology and metabolomics validate the impact of pollution. *Toxics*. 10(10): 604. doi: 10.3390/toxics10100604.
- [18] Rahman A, Hossain M, Rashed-Un-Nabi M. 2022. Physiological and environmental factors affecting survival and growth of *Daphnia magna*. *Aquatic Ecology*. 56(2): 201–215. doi: 10.1007/s10452-022-09912-6.
- [19] Li J. 2012. The influence of pH on the acute toxicity of NSAIDs (ketoprofen, diclofenac, naproxen, and ibuprofen) towards *Daphnia magna* (water flea). *Ecotoxicology*. 97(1): 1–13.
- [20] El-Deeb MM, Habashy MM, Mohammady EY. 2011. Effects of pH on survival, growth, and reproduction rates of the crustacean, *Daphnia magna*. *Aust J Basic Appl Sci*. 5(11): 1–10.
- [21] Weider LJ, Lampert W. 1985. Differential response of *Daphnia* genotypes to oxygen stress: Respiration rates, hemoglobin content and low-oxygen tolerance. *Oecologia*. 65: 487–491.
- [22] Fekete-Kertesz I, Kunglne-Nagi Z, Monlar M. 2016. Ecological impact of micropollutants on aquatic life determined by an innovative sublethal endpoint *Daphnia magna* heartbeat rate. *Carpath J Earth Environ Sci*. 11(2): 345–354.
- [23] Du J, Mei CF, Ying GG, Xu MY. 2016. Toxicity thresholds for diclofenac, acetaminophen, and ibuprofen in the water flea *Daphnia magna*. *Bull Environ Contam Toxicol*. 97(1): 84–90. doi: 10.1007/s00128-016-1806.

- [24] **Santos D, Moreira W, de Araújo T, Bernardo M, Fonseca I, Ostroski I, de Barros MA.** 2024. Removal of emerging contaminants from water by using carbon materials derived from tinguí shells. *Separations*. 11(7): 215. doi: 10.3390/separations11070215.
- [25] **Liu S, Ding R, Nie X.** 2019. Assessment of oxidative stress of paracetamol to *Daphnia magna* via determination of Nrf1 and genes related to antioxidant system. *Aquat Toxicol*. 2(11): 73–80. doi: 10.1016/j.aquatox.2019.03.014.
- [26] **Yong BJC.** 2021. Penggunaan parasetamol pada covid-19. *Cermin Dunia Kedokt*. 48(7): 412. doi: 10.55175/cdk.v48i7.1457.
- [27] **Moyer AM, Fridley BL, Jenkins GD, Batzler AJ, Pellemounter LL, Kalari KR, Ji Y, Chai Y, Nordgren KKS, Weinshilboum RM.** 2011. Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: A cell line model system genome-wide association study. *Toxicol Sci*. 120(1): 33–41. doi: 10.1093/toxsci/kfq375.
- [28] **Silvagno F, Vernone A, Pescarmona G.** 2020. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*. 9(7): 624. doi: 10.3390/antiox9070624.
- [29] **Ghorpade VS, Dias RJ, Mali KK, Mulla SI.** 2019. Citric acid crosslinked carboxymethylcellulose-polyvinyl alcohol hydrogel films for extended release of water soluble basic drugs. *J Drug Deliv Sci Technol*. 52: 421–430. doi: 10.1016/j.jddst.2019.05.013.
- [30] **Michalaki A, Grintzalis K.** 2023. Acute and transgenerational effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on *Daphnia magna*. *Toxics*. 11(4): 320. doi: 10.3390/toxics11040320.
- [31] **Environmental Protection Agency[EPA].** 2001. Appendix f. ecological effect data and ecotox reviews. [Internet]. [diakses 23 Mei 2025]. Tersedia dari: <https://www3.epa.gov/pesticides/endanger/litstatus/effects/redleg-frog/rotenone/appendix-f.pdf>.