

Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal	Vol. 3 No. 1	Edition: November 2020 – April 2021
	http://ejournal.delihusada.ac.id/index.php/JPFH	
Received: 22 September 2020	Revised: 03 Oktober 2020	Accepted: 27 Oktober 2020

**PENGARUH PEMBERIAN SIMETIDIN TERHADAP PROFIL
FARMAKOKINETIKA PARASETAMOL DENGAN
METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY (HPLC)*
TAHUN 2020**

**Christica Ilsanna Surbakti, Dewi Anisha Br Sihombing, Bunga Rimta
Barus, Palas Tarigan, Puji Lestari**
Institut Kesehatan Deli Husada Delitua
e-mail : dewianisha7@gmail.com

Abstract

Paracetamol is a safe analgesic and antipyretic drug with low side effects, effective and well tolerated. In some cases there is a drug interaction between paracetamol and other drugs. The purpose of this study is to determine the effect of cimetidine administration on paracetamol pharmacokinetic profiles. The method used in this study was an experimental method using 3 rabbits. Rabbits are divided into 3 groups. The first treatment group was given paracetamol suspension, the second treatment group was giving cimetidine 1 hour before paracetamol and the third group was giving cimetidine and paracetamol simultaneously. The dose of the drug has been adjusted to each rabbit. Measurement of plasma paracetamol drug levels was carried out using a High Performance Liquid Chromatography (HPLC) tool. The results of the study showed that the pharmacokinetic parameter values did not show any significant effect on each group. Cimetidine administration simultaneously affects paracetamol pharmacokinetic parameters but not significantly. Likewise with the administration with a time span of 1 hour, did not show any significant changes in the pharmacokinetics of paracetamol. There are many brands and forms of paracetamol available and not all brands are listed on this leaflet. Do not use more of this medication than is recommended. An overdose of paracetamol can cause serious harm. The maximum amount of paracetamol for adults is 1 gram (1000 mg) per dose and 4 grams (4000 mg) per day. Taking more paracetamol could cause damage to the liver.

Keywords: *Pharmacokinetics, Paracetamol, Cimetidine, HPLC.*

PENDAHULUAN

Obat adalah semua bahan tunggal atau campuran yang digunakan oleh semua makhluk untuk bagian dalam maupun bagian luar. Yang gunanya merupakan untuk mencegah, meringankan, maupun, menyembuhkan penyakit. Pemakaian obat yang tidak rasional merupakan salah satu masalah pada pusat pelayanan di Indonesia. Hal tersebut dapat menyebabkan usaha untuk meminimalkan budget menjadi tidak efisien dan tidak efektif (Syamsuni, 2006; Arustiyono, 1999).

Menurut Department of Health (DoH) sekitar 4 persen pasien yang dirawat dirumah sakit dikaitkan dengan interaksi obat dan reaksi obat yang merugikan. Kemungkinan terjadinya interaksi obat dan reaksi obat yang merugikan meningkat pada pasien yang menggunakan lebih dari satu substransi zat aktif (polifarmasi). Terutama pada lansia yang pada umumnya menggunakan banyak obat, dapat dilihat mereka sebagai kelompok yang sering kali beresiko lebih tinggi untuk mengalami interksi dan reaksi yang merugikan (Barber, 2012).

Salah satu mekanisme interaksi obat yang terjadi didalam tubuh adalah interaksi farmakokinetika dimana nasib obat dalam tubuh. Farmakokinetika mencakup 4 proses yaitu proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eksresi. Interaksi pada proses metabolisme merupakan kasus yang paling banyak terjadi, dimana sekitar 50-60% obat yang

digunakan dalam terapi saling berinteraksi pada enzim yang sama (Sulistia, 2008; Hakim, 2012).

Parasetamol (acetaminofen) adalah obat analgesik dan antipiretik yang murah, aman dengan efek samping rendah, efektif serta dapat ditoleransi dengan baik. Menurut Gunnell et al. (2000) parasetamol banyak tersedia di pasaran seperti toko obat ataupun apotek dan dapat diperoleh secara bebas sehingga jarang diperhatikan efek samping toksisitasnya. Namun demikian, parasetamol merupakan salah satu penyebab paling umum keracunan obat di seluruh dunia. Parasetamol pertama kali diperkenalkan pada tahun 1955 untuk aplikasi klinis dan sejak itu digunakan secara luas hampir di seluruh dunia sebagai obat bebas tanpa resep dokter (Yanuartono, 2020).

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa adanya terdapat interaksi obat antara parasetamol dan obat – obat lain. Umumnya terdapat pada pasien dirumah sakit, yang akan diberi ranitidin dan parasetamol. Yang dicurigai bisa memberikan interaksi obat antara kedua obat tersebut. Namun tidak ada penjelasan mengenai obat yang segolongan dengan ranitidin, contohnya simetidin (Musdalipah, 2018).

Pada penelitian ini, dilakukan pengujian kombinasi obat parasetamol dan simetidin berdasarkan mekanisme farmakokinetikanya. Dimana peneliti ingin melihat pengaruh pemberian simetidin terhadap profil

farmakokinetika parasetamol dalam plasma kelinci menggunakan metode HPLC.

BAHAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Parasetamol, Simetidin, natrium CMC, methanol, membrane filter PTFE 0,5 μ m, TCA, heparin, akuades, akuabides.

Hewan uji

Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci dengan berat badan \pm 1,5 kg. Jumlah kelinci yang digunakan sebanyak 3 ekor dan masing-masing perlakuan digunakan 1 ekor kelinci.

Pembuatan CMC Natrium 0,5 %

Sebanyak 2,5 g CMC Na ditaburkan merata kedalam lumpang yang berisi akuades panas sebanyak 100 ml. Didiamkan selama 30 menit hingga diperoleh massa yang transparan. Kemudian diencerkan hingga 500 ml.

Pembuatan Suspensi Parasetamol

Parasetamol ditimbang sebanyak 10 mg digerus perlahan didalam lumpang, tambahkan 50 ml suspensi CMC Na 0,5% dihomogenkan, kemudian dipindahkan ke dalam labu ukur 100 ml, lalu ditambahkan CMC Na 0,5% sampai tanda batas.

Pembuatan Suspensi Simetidin

Simetidin ditimbang sebanyak 10 mg digerus perlahan didalam lumpang, ditambahkan 50 ml suspensi CMC Na 0,5% dihomogenkan, kemudian dipindahkan ke dalam labu ukur 100 ml, lalu ditambahkan CMC Na 0,5% sampai tanda batas.

Pembuatan Larutan Induk Baku Parasetamol

Ditimbang seksama sejumlah 10 mg parasetamol baku, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml. Dicumukkan dengan fase gerak hingga garis tanda. Dikocok sampai homogen sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 mcg/ml.

Pembuatan Fase Gerak

Fase gerak yang digunakan adalah campuran antara methanol dan air (Aquabidest) dengan perbandingan 50:50.

Penyiapan Alat HPLC

Alat kromatografi dihidupkan, pengukuran dilakukan dengan menggunakan kolom Shimadzu tipe TC-C18, detector UV-Vis dilihat panjang gelombang 314 nm dan panjang kolom 10 cm. Pompa yang digunakan mode aliran tetap dengan elusi isokratik.

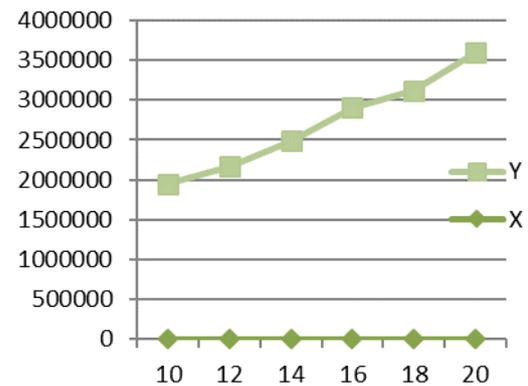
Perlakuan Pada Hewan Percobaan Dengan Pemberian Parasetamol Dengan Dosis 40,13 mg/KgBB Tanpa Pemberian Simetidin

Hewan uji yang telah di aklimatisasi dengan pemberian makanan yang sama dan air minum *ad libitum* ditimbang dan diambil sampel darah ke 1 hewan uji masing-masing 1 ml dan dimasukkan kedalam tabung yang telah berisi 2 tetes heparin, lalu vortex dan disentrifuge, diambil supernatannya Kemudian ditambahkan TCA 20% sebanyak 1 ml, lalu divorteks dan disentrifuge, diambil supernatannya.

Kemudian hewan uji diberikan suspensi parasetamol. masing-masing hewan uji darahnya dari vena marginal telinga kelinci sebanyak 0,5 -1 ml dengan rentang waktu: 0,5 jam; 1 jam; 1,5 jam; 2 jam; 4 jam; 6 jam; 8 jam (Hakim, 2012). Darah yang diambil dimasukkan ke dalam vial yang telah diberi heparin, kemudian divorteks dan disentrifuge kembali dan diambil supernatannya. Setelah itu diukur kadarnya dengan menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dengan menyuntikkan sebanyak 20 µl.

Perlakuan Pada Hewan Percobaan Dengan Pemberian Parasetamol Dengan Dosis 40,54 mg/KgBB Dengan Terlebih Dahulu Pemberian Simetidin Dengan Dosis 16,182 mg/KgBB Selama 1 Jam

Hewan uji diberikan suspensi parasetamol dengan terlebih dahulu diberi simetidin 1 jam sebelumnya. Masing-masing hewan uji diambil darahnya sama seperti perlakuan yang dilakukan pada hewan sebelumnya.



Perlakuan Pada Hewan Percobaan Dengan Pemberian Parasetamol Dengan Dosis 33,785 mg/KgBB Bersamaan Dengan Simetidin Dengan Dosis 13,485 mg/KgBB

Hewan uji diberikan suspensi parasetamol dan simetidin bersamaan. Masing-masing hewan uji diambil darahnya sama seperti perlakuan yang dilakukan pada hewan sebelumnya.

Data Luas Area Kurva Baku Parasetamol

Seperti yang tertera pada tabel 1 bahwa semakin meningkat konsentrasi larutan baku parasetamol maka nilai luas area larutan baku parasetamol juga semakin meningkat. Suatu kadar parasetamol dapat dihitung dengan menggunakan persamaan berikut $Y=164927,1142X+228465,1185$ yaitu dengan mensubstitusikan Y

Waktu (jam)	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III
0,5 Jam	2,0578 6	2,4249 5	2,6482 3
1 Jam	2,3318 4	2,8375 6	3,0833 7
1,5 Jam	3,5149 8	3,7655 7	3,9393 8
2 Jam	4,0185 6	4,1105 1	4,2434 4
4 Jam	3,5753 8	3,7655 7	3,9051 4
6 Jam	2,7715 8	2,9707 0	3,1454 6
8 Jam	1,8751 6	2,1644 5	2,3530 9

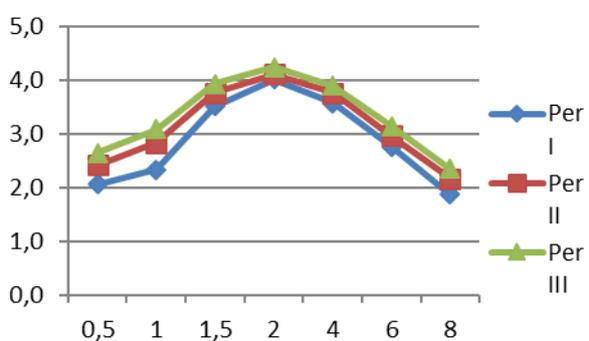
dengan luas area larutan baku parasetamol dan didapat nilai Regresi 0,9998.

Tabel 1. Data Luas Area Kurva Baku Parasetamol

Gambar 1. Kurva Baku Parasetamol

Dari tabel diatas dapat kita lihat bahwa pada perlakuan pemberian parasetamol dan simetidin secara bersamaan memiliki konsentrasi yang paling tinggi dibanding perlakuan kontrol dan perlakuan menggunakan rentang waktu.

Gambar 2. Kurva Konsentrasi Plasma Ketiga Hewan Perlakuan



Tabel 2. Konsentrasi Plasma Dari Ketiga Kelompok Hewan Perlakuan

Dari ketiga kurva diatas tidak bersinggungan dapat disimpulkan bahwa kombinasi obat antara

No.	Konsentrasi	Luas Area
1	10	1947863
2	12	2166517
3	14	2490074
4	16	2900116
5	18	3117284
6	20	3592377

parasetamol dan ranitidin tidak signifikan mempengaruhi.

Hasil dari pengamatan parameter farmakokinetika ketiga hewan Perlakuan

Tabel 3. Hasil Pengamatan Parameter Farmakokinetika Ketiga Hewan Perlakuan

No.	Parameter Farmakokinetika	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III
1	Ka	0,31 94	1,07 58	2,20 96
2	Ke	1,03 26	1,05 08	0,38 51
3	T _{1/2}	0,67 11	0,65 94	1,79 95
4	Vd	1,52 64	1,49 01	2,68 08
5	Cl	1,57 61	1,53 87	1,03 23
6	T Maks	0,18 64	1,47 15	0,84 42
7	C Maks	34,1	12,2	11,0

		085	051	265
8	AUC 0-∞	25,4	26,3	32,7
		604	465	252
9	AUMC 0-∞	94,7	78,3	107,
		819	021	9834
1	MRT	3,72	2,97	3,91
0		27	20	84

Dari hasil penelitian Mirakel 2007 dijelaskan bahwa peningkatan nilai K_a berpengaruh pada nilai T_{max} yang menurun dan nilai C_{max} yang meningkat dan juga berpengaruh terhadap peningkatan nilai profil $AUC_{0-\infty}$ yaitu data dari penelitian ini adalah 25,4604 $\mu\text{g/L.jam}$ pada perlakuan I menjadi 26,3465 $\mu\text{g/L.jam}$ pada perlakuan II dan 32,7252 $\mu\text{g/L.jam}$ pada perlakuan III. Faktor yang dapat mempengaruhi profil absorbs adalah kecepatan pengosongan lambung, pH medium absorbs, koefisien partisi lemak-air juga fenomena *first pass effect*.

Pada profil distribusi ketiga perlakuan tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dan juga pengaruh terhadap V_d yaitu dengan nilai volume distribusi atau V_d mengalami penurunan dari perlakuan I dan II yaitu dari 1,5761 L menjadi 1,4901 dan untuk kelompok II dan III mengalami kenaikan yang tidak signifikan yaitu menjadi 2,6808 L. Pada nilai $AUMC_{0-\infty}$ yang menunjukkan konsentrasi awal pada bawah kurva mengalami penurunan yaitu dari 94,7819 $\mu\text{g/ml.jam}$ pada perlakuan I menjadi 78,3021 $\mu\text{g/ml.jam}$ pada perlakuan II dan peningkatan perlakuan III yaitu 129,9793 $\mu\text{g/ml.jam}$. Faktor-faktor yang

dapat mempengaruhi nilai profil distribusi seperti ikatan antara obat dengan protein darah, ikatan obat dengan jaringan dan partisi dalam lemak dan tidak dipengaruhi oleh pemberian satu atau kombinasi obat sehingga nilai profil distribusi tidak mempengaruhi.

Pada profil eliminasi dapat dari nilai kecepatan eliminasi atau kel yang mengalami peningkatan namun tidak signifikan dari perlakuan I yaitu 1,0326 jam^{-1} menjadi 1,0508 jam^{-1} pada perlakuan II dan kemudian menurun menjadi 0,3851 jam^{-1} pada perlakuan III dan juga dengan nilai Cl dari perlakuan yang mengalami penurunan dari 1,5761 L/jam pada perlakuan I menjadi 1,5387 L/jam pada perlakuan II dan 1,0323 untuk perlakuan III. Nilai Cl menggambarkan jumlah obat yang dibersihkan dan merupakan parameter farmakokinetika primer sehingga faktor fisiologi berpengaruh terhadap perubahan nilainya. Terlihat bahwa perlakuan II dan III menyebabkan penurunan nilai Cl yang berarti terdapat dugaan bahwa penurunan Cl terjadi akibat penurunan metabolisme oleh hati dan atau ekskresi oleh ginjal. Dan nilai MRT yaitu nilai yang menunjukkan waktu keberadaan obat didalam tubuh perlakuan III. Namun dari ketiga perlakuan menunjukkan perbedaan nilai yang tidak signifikan sehingga tidak menunjukkan pengaruh dari ketiga perlakuan terhadap eliminasi obat.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengamatan dan pembahasan selama saya penelitian dapat disimpulkan :

1. Pemberian parasetamol 1 jam setelah pemberian simetidin mempengaruhi profil farmakokinetika parasetamol tetapi tidak signifikan mempengaruhi parameter farmakokinetika.
2. Pemberian simetidin bersamaan dengan parasetamol dapat mempengaruhi profil farmakokinetika parasetamol tetapi tidak signifikan pada parameter farmakokinetika.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan pemberian parasetamol dan simetidin diberikan dengan rentang waktu dan sesuai dengan aturan pakai. Saya berharap agar peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian dengan metode atau instrumen yang berbeda, melengkapi parameter-parameter farmakokinetika yang belum ada serta golongan obat yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Arustiyono. (1999). Promoting Rational Use of Drugs at The Community Health Centers in Indonesia, *Laporan penelitian WHO*, Departement of International Health School Public Health, Boston.
- Barber, P. (2012). *Intisari Farmakologi untuk Perawat*. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Halaman 53 – 59.
- Baxter, K. (2008). *Stockley's Drugs Interaction*. Eight Edition. USA: Pharmaceutical press.
- Ditjen POM. (1995). Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM. (2014). Farmakope Indonesia. Edisi V. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.
- Fradgley, S. (2003). *Interaksi Obat*. Dalam Farmasi Klinis (Clinical Pharmacy) Menuju Pengobatan Rasional dan Penghargaan Pilihan Pasien. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Halaman 119 – 134.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A., 2013. Kimia Farmasi Analisis. Yogyakarta : Pustaka Pelajar
- Gitawati, R. (2008). Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya. *Media Litbang Kesehatan*. 18 (4) : 175 – 180.
- Hakim, L. (2012). *Farmakokinetik Klinik*. Yogyakarta: Bursa Ilmu. Halaman 24 – 27, 184 – 185, 242 – 268, 313.
- Harahap, Y. (2006). Analisis Glimepirida Dalam Plasma Tikus. Departemen Farmasi FMIPA. Universitas Indonesia.
- Harmita. (2014). *Analisis Fisikokimia Kromatografi*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Halaman 11 – 13.
- Henry, D. (1993). Variability in the risks of major gastrointestinal

- complication from nonstreoidal anti-inflammatory drugs, *Gastroenterology*.
- Katzung, B.G. (2001). *Farmakologi Dasar Dan Klinik: Reseptor-Reseptor Obat dan Farmakodinamik*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Pp 23 - 4.
- May, dkk. (1997). *Drugs Interaction and multiple drug administration*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.
- Mirakel Agatha Devi. (2007). *Pengaruh Pemberian Air Berkarbonasi Terhadap Profil Farmakokinetika Parasetamol Pada Tikus Putih Jantan*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Musdalipah. (2018). *Identifikasi Drug Related Problem (DRP) Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Di Rumah Sakit Bhayangkara Kendari*. *Jurnal Kesehatan*. Politeknik Bina Husada Kendari.
- Neal, M.J. (2006). *Farmakologi Medis*. Jakarta: Erlangga. Hal 13, 31.
- Shargel, L. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi II Penerjemah : Fasich dan Sjamsiah. Surabaya : Airlangga University Press. Halaman 131, 167, 201.
- Sulistia Gan Gunawan. (2008). *Farmakologi Dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Fakultas Kedokteran- Universitas Indonesia.
- Sulistiani, K.P (2016). *Pengaruh Bekatul Beras Hitam (Black Rice Bran) Terhadap Profil Farmakokinetika Glibenklamid Pada Tikus Galur Sprague Dawley (SD)*. Surakarta. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah.
- Syamsuni, H.A(2006). *Ilmu Resep*. Jakarta. Buku Kedokteran EGC. Halaman 14
- Waldon, D.J. (2008). *Pharmacokinetics and Drug Metabolism*. Chambrige: Amgen, Inc.
- Winter, Michael E. (2012). *Farmakokinetika Klirens Dasar Edisi 5*. Jakarta. Buku Kesehatan EGC.
- Yanuartono, dkk (2020). *Keracunan Parasetamol Pada Kucing dan Anjing: Gejala Klinis dan Terapi*. Yogyakarta. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada.