

PROFIL FARMAKOKINETIKA SIMETIDIN

Ni Made Sesari Aswinda^{1,*}, Risna Agustina¹, Rolan Rusli^{1,2,†}

¹ *Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”,
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda*

**Email : nimadesesariaswinda@yahoo.com*

² *Kelompok Bidang Ilmu Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Mulawarman, Samarinda*

†Email: rolan@farmasi.unmul.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil farmakokinetika simetidin pada tikus putih jantan. Cuplikan darah hewan coba diambil pada menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, dan 240 melalui *vena lateralis* ekor tikus. Penetapan kadar simetidin dalam plasma dilakukan menggunakan metode spektrofotometer *UV-Visible* pada panjang gelombang 220,2 nm. Parameter farmakokinetika simetidin dihitung menggunakan persamaan regresi linear sehingga diperoleh nilai K_a 0,0488 menit⁻¹; K 0,0031 menit⁻¹; $t_{1/2}$ 232,65 menit; t_{maks} 88,90 menit; $C_{p_{maks}}$ 0,9943 mcg/mL; AUC 314,2746 mcg/menit.mL; V_d 3143,048 mL/gBB dan Cl_T 10,1522 mL/menit g.

Kata kunci: *simetidin, farmakokinetik, spektrofotometer*

ABSTRACT

The aim of this study is to observe pharmacokinetic profile of cimetidine in male white rats. Blood sampling was taken from lateralist vena at rat tail at 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, and 240 minute. The cimetidine content in blood was measured by spectrophotometer UV-Visible method at 220 nm. Pharmacokinetic parameters of cimetidine was calculated by regresi linear method and the result were K_a 0.0488 minute⁻¹; K 0.0031 minute⁻¹; $t_{1/2}$ 232.65 minute; t_{maks} 88.90 minute; $C_{p_{maks}}$ 0.9943 mcg/mL; AUC 314.2746 mcg/minute.mL; V_d 3143.048 mL/gBB; and Cl_T 10.1522 L/minute g.

Keywords: *cimetidine, pharmacokinetic, spectrophotometer*

PENDAHULUAN

Ulkus peptikum merupakan ulkus kronik yang secara khas bersifat soliter dan timbul karena pajanan sekresi lambung yang asam [1]. Komplikasi penyakit ulkus peptikum ditemukan pada 10%-20% dari jumlah pasien dan sekitar 2%-14% pasien mengalami ulkus peptikum perforasi (PPU) [2]. Simetidin adalah salah satu obat yang dapat digunakan dalam terapi ulkus peptikum atau tukak lambung. Simetidin merupakan obat golongan antagonis H₂-reseptor (histamin) yang menghambat secara kompetitif terhadap reseptor histamin di sel-sel parietal lambung dan atrium jantung (H₂-reseptor) [3].

Efek farmakologis dan efek toksik suatu obat seringkali dikaitkan dengan konsentrasi obat dalam plasma. Tanpa adanya data farmakokinetika, maka konsentrasi obat dalam plasma tidak berguna. Kajian mengenai farmakokinetika obat sangat penting dilakukan untuk mengetahui profil obat dalam tubuh sehingga penyesuaian dosis dapat dilakukan untuk mengoptimasi terapi yang diberikan. Ilmu farmakokinetik merupakan ilmu yang mempelajari bagaimana nasib yang dialami obat di dalam tubuh, mulai dari proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), yang diterangkan secara kuantitatif melalui rumus-rumus yang diperoleh dari manipulasi matematik [4]. Fase farmakokinetika simetidin meliputi proses metabolisme yang terjadi sekitar 30% oleh hati dan sisanya dikeluarkan tanpa perubahan oleh ginjal [5].

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai profil farmakokinetika simetidin melalui perhitungan parameter-parameter farmakokinetikanya.

METODE PENELITIAN

Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 180-250 g.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah simetidin (Sigma-Aldrich, 51481-61-9); etil asetat; etilen diamin tetra asetat (EDTA); asam trikloroasetat (TCA); metanol; akuades; dan NaOH.

Peralatan

Peralatan yang digunakan adalah peralatan gelas yang meliputi gelas kimia 50 mL, 100 mL, 250 mL, dan 500 mL; labu takar 10 mL, 25 mL, 50 mL, dan 100 mL; corong kaca; pipet ukur 5 mL dan 10 mL; tabung reaksi; alat instrumen Spektrofotometer *UV-Visible double beam (HALO DB 20S)* dan *Oven; blender*; spoit 3 mL, tabung *effendorf*, vorteks, mikropipet 100-1000 μ L, dan *sentifuge*.

Prosedur

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Simetidin

Penentuan panjang gelombang maksimum simetidin dilakukan dengan menggunakan larutan baku simetidin dengan kadar 200 ppm dan diukur serapannya pada panjang gelombang 200 nm sampai 250 nm.

2. Kurva Baku Simetidin

Pembuatan kurva baku simetidin dilakukan dengan menimbang baku simetidin sebanyak 10 mg dan dilarutkan dengan 1 mL metanol dalam ditambahkan aquades hingga 50 mL dan diperoleh larutan induk baku simetidin dengan kadar 10 mg/50 mL atau setara dengan 200 ppm. Dari larutan induk tersebut dibuat variasi konsentrasi sebesar 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; dan 12,5 ppm.

3. Penetapan Profil Farmakokinetika Simetidin

Dipuasakan tikus jantan galur Wistar selama 8 jam kemudian diberikan larutan simetidin dosis 3,6 mg/200 gBB secara oral. Cuplikan darah diambil pada menit ke 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, dan 240 melalui vena lateralis ekor tikus. Cuplikan darah ditampung pada tabung *effendorf* yang telah berisi larutan EDTA 10%. Kemudian ditambahkan TCA 5% dan disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Diambil plasma darah dan ditambahkan NaOH dan etil asetat, kemudian divorteks. Diambil lapisan etil asetat, diuapkan pada suhu 60°C hingga diperoleh residu. dilarutkan residu simetidin dengan 1 mL metanol dan ditambahkan dengan 9 mL akuades. Diukur absorbansi simetidin dengan spektrofotometer *UV-Visible* pada panjang gelombang 220,2 nm. Kadar simetidin dalam darah dihitung menggunakan persamaan regresi linier kurva baku.

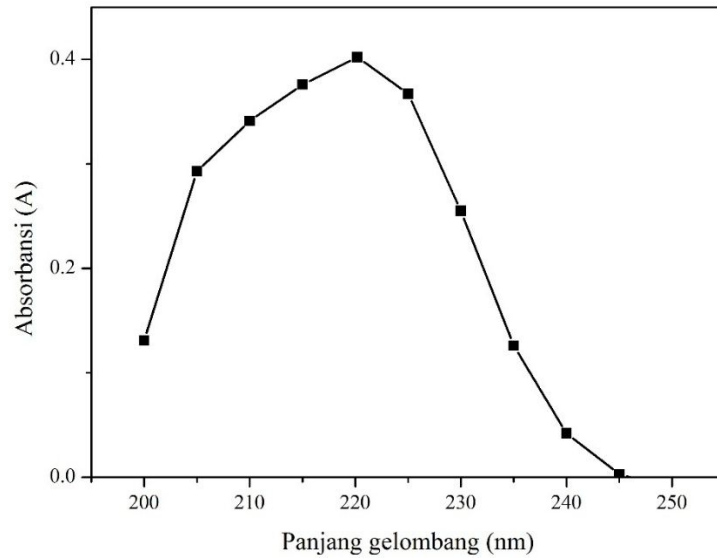
HASIL DAN PEMBAHASAN

Panjang Gelombang Maksimum Simetidin

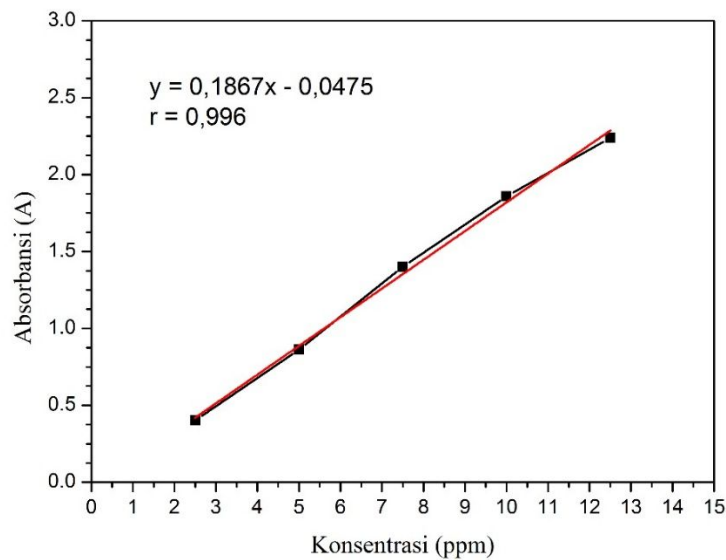
Penentuan panjang gelombang maksimum simetidin dilakukan menggunakan larutan variasi konsentrasi simetidin 2,5 ppm dalam rentang panjang gelombang 200-250 nm. Panjang gelombang maksimum simetidin diperoleh sebesar 220,2 nm seperti terlihat pada Gambar 1. Panjang gelombang tersebut digunakan dalam setiap pembacaan absorbansi simetidin pada penetapan kadar simetidin selanjutnya.

Kurva Baku Simetidin

Kurva baku menggambarkan hubungan antara kadar dan serapan yang diperoleh dari analisis regresi data kadar terhadap serapan. Analisis regresi ditunjukkan pada Gambar 2 dengan persamaan regresi $y = 0,1867x - 0,0475$ dengan nilai $r = 0,9969$, dimana x menyatakan kadar obat (ppm) dan y menyatakan serapan atau absorbansi (A). Kurva baku simetidin ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 1. Kurva hubungan absorbansi terhadap panjang gelombang simetidin

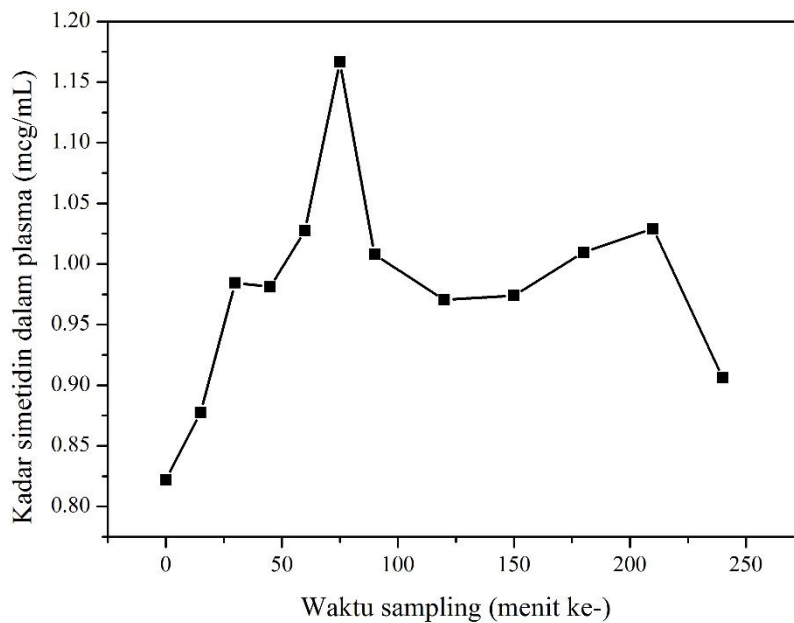


Gambar 2. Kurva garis regresi linear hubungan antara kadar simetidin (ppm) dan serapan atau absorbansi (A)

Harga koefisien korelasi (r) yang mendekati 1 dari kurva baku menunjukkan korelasi antara konsentrasi (x) dan absorbansi (y) yang telah sesuai dengan Hukum *Lambert-Beer*, dimana nilai absorbansi berbanding lurus dengan nilai konsentrasi.

Profil Farmakokinetika Simetidin

Penentuan profil farmakokinetika simetidin dilakukan menggunakan 3 hewan uji, dimana diambil cuplikan darah melalui *vena lateralis* pada ekor tikus kemudian cuplikan darah yang telah diperoleh dipreparasi sesuai dengan prosedur penentuan profil farmakokinetika simetidin. Kemudian diukur absorbansi simetidin dan dihitung kadarnya menggunakan persamaan regresi linear kurva baku simetidin. Kadar simetidin pada plasma darah masing-masing hewan uji dan profil farmakokinetika simetidin ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Kurva profil farmakokinetika simetidin

Berdasarkan profil farmakokinetika simetidin tersebut dapat diketahui parameter-parameter farmakokinetika simetidin yang ditunjukkan pada *Tabel 3*. Parameter farmakokinetika ditetapkan menggunakan metode residual. Fase absorpsi dapat ditentukan melalui nilai K_a , C_{maks} , T_{maks} , dan AUC . Nilai K_a yang diperoleh lebih besar daripada nilai K , yang menunjukkan bahwa jumlah simetidin yang diabsorpsi pada waktu-waktu awal lebih besar daripada jumlah simetidin yang dieliminasi. Kadar simetidin dalam plasma pada fase absorpsi akan terus meningkat hingga mencapai kadar puncak (C_{maks}) yaitu 0,9943 mcg/mL, dimana pada kadar puncak ini kecepatan absorpsi sama dengan kecepatan eliminasi dan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar puncak (t_{maks}) terjadi pada menit ke 88,90. Nilai AUC menggambarkan jumlah simetidin yang diabsorpsi dari sejumlah dosis

simetidin yang diberikan, yakni 314,2476 mcg/menit.mL simetidin yang diabsorbsi tiap menitnya pada tiap mL darah.

Tabel 3. Nilai parameter farmakokinetika simetidin

Parameter Farmakokinetika	Nilai Parameter
K (menit ⁻¹)	0,0031
K_a (menit ⁻¹)	0,048833
T_{maks} (menit)	88,90577
Cp_{maks} (mcg/mL)	0,994367
V_d (mL/gBB)	3143,048
Cl_T (mL/menit)	10,15227
$t_{1/2}$ (menit)	232,65
AUC_{∞}^0 (mcg/menit.mL)	314,2746

Fase distribusi digambarkan melalui nilai V_d , yang merupakan besarnya distribusi simetidin di dalam tubuh. V_d berbanding terbalik dengan konsentrasi obat dalam plasma, dimana dengan meningkatnya V_d maka konsentrasi obat dalam plasma menjadi kecil dan juga sebaliknya. Sementara fase eliminasi dapat digambarkan melalui nilai parameter K , $t_{1/2}$, dan Cl_T . Nilai tetapan kecepatan eliminasi (K) yang diperoleh menunjukkan laju penurunan kadar obat setelah proses farmakokinetika mencapai kesetimbangan, yaitu 0,0031 per menit. Kadar simetidin dalam plasma akan berkurang menjadi setengahnya (waktu paruh) pada menit ke 232,65. Waktu paruh dapat digunakan untuk menentukan interval pemberian obat untuk mencegah akumulasi yang membahayakan dan ketiadaan obat di dalam darah. Pada penentuan profil farmakokinetika simetidin ini jumlah darah total yang terbersihkan dari obat (Cl_T) adalah 10,1522 mL tiap menitnya.

KESIMPULAN

Profil farmakokinetika simetidin diketahui berdasarkan nilai parameter-parameter farmakokinetika simetidin yang meliputi nilai K_a 0,0488 menit⁻¹; K 0,0031 menit⁻¹; $t_{1/2}$ 232,65 menit; t_{maks} 88,90 menit; Cp_{maks} 0,9943 mcg/mL; AUC 314,2746 mcg/menit.mL; V_d 3143,048 mL/gBB dan Cl_T 10,1522 mL/menit g.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Richard, N., dan Mitchell. 2008. Buku Saku Dasar Patologis Penyakit Robbins & Cotran Edisi 7. EGC: Jakarta.
- [2] Thorsen, Kenneth. et al. 2013. Epidemiology of Perforated Peptic Ulcer: Age and Gender Adjusted Analysis of Incidence and Mortality. *World Journal of Gastroenterology*. 19(3). 347-354.
- [3] Schmitz, Gery. Lopper, H. Heidrick, Michael. 2008. *Farmakologi dan Toksikologi Edisi Ketiga*. EGC: Jakarta.

[4] Hakim, Lukman. 2010. *Farmakokinetik*. Bursa Ilmu: Yogyakarta.

[5] Deglin, Judith Hopfer. 2004. *Davis's Drug Guide For Nurses*. EGC: Jakarta.