

Penurunan Ketersediaan Hayati Aspirin oleh Simetidin¹⁾

Oleh: R. H. Yudono

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

R. H. Yudono — *Reduction of aspirin bioavailability by cimetidine*

The effect of cimetidine on the oral bioavailability of aspirin has been investigated in seven healthy adult volunteers. The estimation of bioavailability was performed by calculating the amount of the total salicylate recovered in the 72 hour urinary sample following an oral aspirin dose of 500 mg, first during control and second after pretreatment with oral cimetidine (R/Ulcedin) 400 mg single dose given one hour prior to the administration of aspirin.

The bioavailability of aspirin after cimetidine ($36.5\% \pm \text{SEM } 4.2\%$) was significantly (paired t-test, $P < 0.001$) lower than that during control study ($49.7\% \pm \text{SEM } 3.6\%$). No significant correlation was observed between aspirin bioavailability and age, body weight and serum salicylate concentration one hour after dosing.

The reduction of aspirin bioavailability by cimetidine is more likely attributed to the alteration in gastric acidity, *i. e.* increased pH due to the inhibition of gastric secretion by cimetidine.

Key Words: — cimetidine — aspirin absorption — gastric secretion — bioavailability — salicylate

PENGANTAR

Simetidin yang merupakan penghambat kompetitif reseptor histamin-H₂ akan menyebabkan pengurangan sekresi asam di lambung (Bank *et al.*, 1980; Rogers *et al.*, 1981). Pengurangan sekresi asam lambung ini jelas akan berpengaruh terhadap derajat keasaman lambung, di mana suasana berubah menjadi lebih alkalis. Karena pengaruhnya yang berupa pengurangan sekresi asam lambung ini (Rogers *et al.*, 1981) dan pengaruh lain, yakni perlindungan mukosa terhadap timbulnya perlukaan yang mekanismenya belum jelas benar, tetapi diperkirakan karena perbaikan mikrosirkulasi di dalam mukosa lambung (Lau & Ogle, 1979), maka simetidin saat ini dipakai dalam klinik untuk pengobatan ulkus peptik.

1) Diajukan pada Kongres Ilmiah Nasional Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia VI di Bandung, Agustus 1984.

Terjadinya perubahan suasana keasaman lambung akan sangat mempengaruhi penyerapan obat-obat tertentu, terutama obat-obat yang bersifat relatif polar, dan tempat penyerapannya di lambung. Untuk obat yang bersifat asam, perubahan suasana lambung menjadi lebih alkalis karena pengaruh simetidin ini bisa diperkirakan akan menyebabkan penurunan derajat absorpsi, yang berarti akan mengurangi besarnya fraksi obat tersebut yang masuk sirkulasi sistemik (ketersediaan hayati obat).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh simetidin terhadap ketersediaan hayati obat-obat yang bersifat asam lemah, dan mengalami absorpsi di lambung.

Dalam penelitian ini, aspirin digunakan sebagai model untuk obat-obat yang bersifat asam lemah, karena aspirin mempunyai nilai pKa sebesar 3,4, dan absorpsinya terutama terjadi di lambung. Dengan demikian perubahan pH lambung akan sangat mempengaruhi absorpsinya.

BAHAN DAN CARA

Sukarelawan

Penelitian dikerjakan pada tujuh orang sukarelawan sehat (5 pria dan 2 wanita) umur antara 20 sampai 40 tahun. Penelitian dikerjakan di Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Tidak satupun dari sukarelawan ini yang menderita penyakit yang serius berdasarkan pemeriksaan klinis yang dikerjakan sebelum dimulainya penelitian. Secara khusus, riwayat penyakit asma dan keluhan-keluhan yang mengarah ke penyakit lambung (*ulcus pepticum*) ditanyakan kepada semua subyek dan tidak ada petunjuk yang mengarah kepada kedua keadaan di atas pada sukarelawan-sukarelawan yang diteliti. Subyek yang mempunyai riwayat asma dan keluhan lambung tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Tujuan, tatacara dan pelaksanaan penelitian diterangkan, dan semua subyek memberikan persetujuan tertulis untuk bersedia ikut dalam penelitian.

Cara penelitian

Setiap subyek menjalani dua kali uji kinetik aspirin, yaitu pertama pada saat kontrol, dan kedua sesudah praperlakuan dengan simetidin. Jadi setiap penderita bertindak sebagai kontrol untuk diri sendiri (*cross-over design*). Sime-tidin (*R/Ulcedin*) 400 mg diberikan dalam dosis tunggal 1 jam sebelum subyek minum aspirin.

Pengukuran ketersediaan hayati aspirin dilakukan dengan mengukur fraksi yang ditemukan kembali dalam urin sesudah pemberian aspirin dosis oral 500 mg (dalam air 200 ml), selang lebih kurang dua jam setelah makan pagi. Fraksi dosis obat yang ditemukan kembali dalam urin dihitung dari:

$$F = \frac{Ae^{\sim}}{\text{Dosis (oral)}} \times 100 \%$$

Ae^{\sim} adalah jumlah salisilat total yang ditemukan dalam sampel urin sampai waktu tak terhingga (sampai tidak ada ekskresi lagi).

$$Ae = Vu \times Cu \text{ (mg)}$$

Vu adalah volume urin (ml), dan Cu adalah kadar rata-rata salisilat total dalam urin (mg%).

Karena pada pengukuran ketersediaan hayati obat lewat urin dipersyaratkan agar pengumpulan urin dikerjakan paling tidak 10 kali waktu paruh aspirin, pada waktu tersebut ekskresi obat telah selesai, maka diputuskan untuk menampung urin selama 7½ jam, dengan mengingat waktu paruh salisilat adalah kira-kira 3–5 jam (Avery, 1980; Bochner, 1979).

Kadar salisilat dalam serum juga diukur 1 jam setelah minum aspirin, baik pada waktu kontrol dan sesudah praperlakuan dengan simetidin. Kadar salisilat dalam urin dan serum dikerjakan secara spektrofotometrik (Trinder, 1954).

Analisa statistik meliputi *paired t-test* untuk menguji perbedaan rata-rata nilai keterdapatan hayati pada saat kontrol dan sesudah perlakuan simetidin, dan perhitungan koefisien korelasi antara keterdapatan hayati dan umur, keterdapatan hayati dan berat badan, dan antara keterdapatan hayati dan kadar salisilat serum.

HASIL

Keterdapatan hayati aspirin sesudah pemberian simetidin ($36,5\% \pm \text{SEM } 4,2\%$) didapat lebih rendah dibanding dengan pada saat kontrol ($49,7\% \pm \text{SEM } 2,6\%$) (TABEL 1). Secara statistik perbedaan ini bermakna (*paired t-test*, $P < 0,001$). Walaupun ada kecenderungan penurunan kadar salisilat serum oleh karena pemberian simetidin ($5,1 \text{ mg}\% \pm \text{SEM } 0,5 \text{ mg}\%$) dibanding dengan kontrol ($6,0 \text{ mg}\% \pm \text{SEM } 1,4 \text{ mg}\%$), perbedaan ini tidak mencapai tahap kebermaknaan secara statistik (*paired t-test*, $P > 0,5$).

TABEL 1. — Hasil pemeriksaan ketersediaan hayati aspirin dan kadar salisilat serum 1 jam sesudah minum aspirin 500 mg.

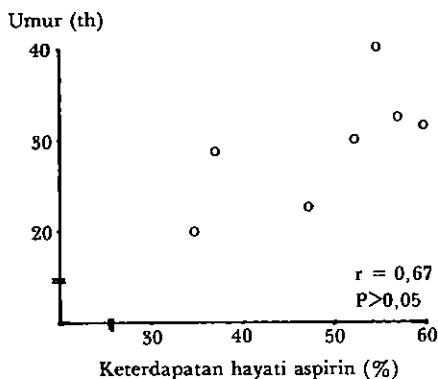
Subyek	Seks	Berat Badan (kg)	Umur (tahun)	Keterdapatan Hayati (%)		Kadar Salisilat Serum (mg %)	
				Kontrol	Dengan Simetidin	Kontrol	Dengan Simetidin
NG	♂	54	30	54,0	54,4	13,4	7,2
MS	♀	60	31	60,0	35,4	5,9	5,5
TT	♂	60	24	47,2	32,3	6,9	6,3
SMJ	♂	54	20	36,5	16,9	7,0	2,9
SYW	♀	51	29	37,7	17,5	3,3	4,4
TKJ	♂	50	40	55,2	52,1	2,6	5,0
WD	♂	57	32	57,5	46,7	3,1	4,7
			<i>Mean</i>	49,7	36,5**	6,0	5,1*
			<i>SEM</i>	2,6	4,2	1,4	0,5

SEM: standard error of the mean

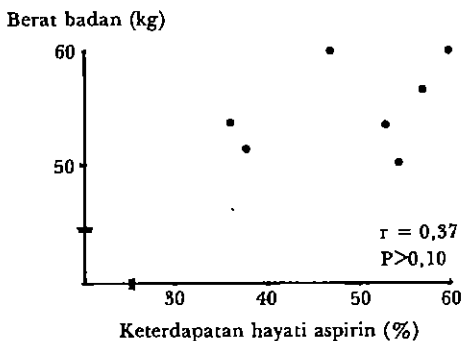
** : *paired t-test*, $P < 0,001$

* : tak bermakna

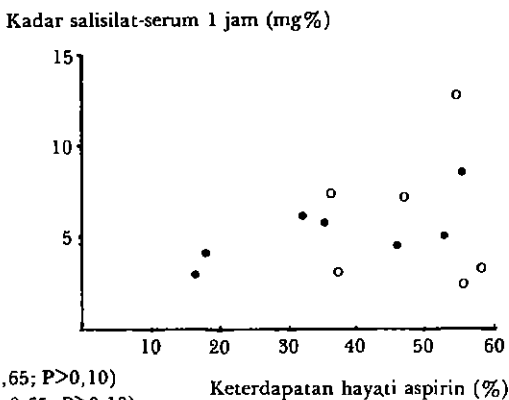
Tidak didapat hubungan yang bermakna antara nilai keterdapatan hayati dan umur ($r = 0,67$; $P > 0,05$) (GAMBAR 1), antara keterdapatan hayati dan berat badan ($r = 0,37$; $P > 0,1$) (GAMBAR 2), dan antara keterdapatan hayati



GAMBAR 1. — Korelasi antara umur dan ketersediaan hayati aspirin pada 7 sukarelawan Indonesia-Jawa ($r = 0,67$; $P > 0,05$).



GAMBAR 2. — Korelasi antara berat badan dan ketersediaan hayati aspirin pada 7 sukarelawan Indonesia-Jawa ($r = 0,37$; $P > 0,10$).



GAMBAR 3. — Korelasi antara ketersediaan hayati aspirin dan kadar salisilat serum 1 jam setelah pemberian tablet aspirin 500 mg, pada kontrol ($r = 0,65$; $P > 0,10$) dan pada perlakuan simetidin 400 mg ($r = 0,65$; $P > 0,10$).

dan kadar salisilat 1 jam sesudah minum aspirin ($r = 0,65$; $P > 0,1$) (GAMBAR 3). Juga tidak didapat korelasi yang bermakna antara besarnya penurunan ketersediaan hayati aspirin oleh simetidin dan faktor-faktor umur ($r = -0,50$; $P > 0,1$) dan berat badan ($r = 0,40$; $P > 0,1$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan dengan jelas bahwa pemberian simetidin menyebabkan penurunan derajat absorpsi aspirin dilihat dari ketersediaan hayati obat tersebut. Pengaruh simetidin terhadap penurunan ketersediaan hayati obat sudah pernah dilaporkan, dengan meneliti tetrasiklin (Fisher *et al.*, 1980); juga terbukti adanya penurunan ketersediaan hayati tetrasiklin.

Interaksi semacam ini perlu diperhatikan terutama makna kliniknya, karena biasanya simetidin diberikan dalam jangka lama untuk pengobatan keluhan-keluhan perlukaan lambung. Dengan pemberian dosis tunggal simetidin ternyata ketersediaan hayati obat sudah turun sampai kurang lebih 25%, seperti nampak pada penelitian ini, ataupun pada penelitian dengan tetrasiklin (Fisher *et al.*, 1980). Hal ini terutama penting untuk obat-obat tertentu yang tingginya kadar obat di dalam darah merupakan faktor yang penting dalam keberhasilan terapi seperti misalnya antibiotika.

Turunnya ketersediaan hayati aspirin oleh karena simetidin bisa diterangkan dengan adanya perubahan pada keasaman lambung, di mana suasana menjadi lebih alkalis. Hal ini dapat diterangkan dari rumus Henderson-Hasselbach berikut ini, untuk obat-obat yang bersifat asam (Goodman & Gilman, 1980):

$$pK_a - pH = \log \frac{[\text{bentuk non-ion}]}{[\text{bentuk ion}]}$$

pK_a adalah tetapan yang menunjukkan nilai pH di mana obat yang terdapat dalam bentuk ion sama banyaknya dengan yang dalam bentuk non-ion. Untuk aspirin, $pK_a = 3,4$.

pH adalah derajat keasaman, untuk lambung pada keadaan normal adalah sebesar 1,4.

Dengan naiknya pH lambung oleh simetidin, maka sebagian besar aspirin terdapat dalam bentuk terionisasi, sehingga tidak bisa diserap oleh dinding lambung.

Walaupun tidak mencapai taraf bermakna, kadar salisilat serum yang diukur 1 jam sesudah aspirin ternyata lebih rendah dibandingkan dengan pada saat kontrol. Hal ini sesuai dengan keterangan di atas, bahwa terjadi penurunan penyerapan aspirin oleh karena simetidin. Tetapi harus diingat bahwa kadar aspirin serum 1 jam sesudah pemberian obat tidaklah mencerminkan *banyaknya penyerapan*, tetapi lebih mencerminkan *kecepatan penyerapan* obat (Rogers *et al.*, 1981).

Yang perlu diperhatikan di sini adalah rendahnya ketersediaan hayati aspirin, yaitu rata-rata sebesar 49,7% pada saat kontrol (tanpa diberi simetidin). Hal ini terjadi karena aspirin juga mengalami metabolisme prasisitemik (*presystemic elimination*), yaitu sebelum obat masuk sirkulasi darah akan mengalami metabolisme dulu, yang dapat terjadi di dinding saluran cerna, di sistem portal, atau di hepar (Routledge, 1979).