

**SIMETIDIN MENGHAMBAT ELIMINASI SULFAMETOKSAZOL  
PADA KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*)**

Ida Tjahajati<sup>1</sup>

**Abstrak**

Simetidin dilaporkan menghambat eliminasi banyak obat lain. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh simetidin terhadap eliminasi sulfametoksazol pada kelinci. Penelitian menggunakan 20 ekor kelinci, sehat, umur  $\pm$  10 bulan, jenis kelamin jantan. Kelinci dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing 5 ekor. Kelompok I sebagai kelompok kontrol diinjeksi intramuskuler 25 mg sulfametoksazol. Kelompok II diinjeksi intramuskuler 25 mg sulfametoksazol, dengan praperlakuan 12,5 simetidin 30 menit sebelum injeksi. Kelompok III diinjeksi intramuskuler 25 mg sulfametoksazol, dengan praperlakuan 25 mg simetidin 30 menit sebelum injeksi. Kelompok IV diinjeksi intramuskuler 25 mg sulfametoksazol, dengan praperlakuan 50 mg simetidin 30 menit sebelum injeksi. Satu mililiter sampel darah diambil pada jam ke-0,25; 0,75; 1,75; 3,75; 10 dan 24 setelah injeksi sulfametoksazol. Kadar sulfametoksazol dianalisis dengan metode Bratton-Marshall. Hasil parameter farmakokinetik eliminasi dianalisis secara statistik menggunakan anava. Hasil penelitian menunjukkan bahwa simetidin secara signifikan menurunkan nilai klirens total sulfametoksazol ( $P < 0,1$ ). Dapat disimpulkan bahwa simetidin meningkatkan resiko terjadinya toksisitas sulfametoksazol.

**Kata kunci :** simetidin, eliminasi, sulfametoksazol, kelinci

**CIMETIDINE INHIBITS ELIMINATION OF SULPHAMETHOXAZOLE  
IN RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*)**

**Abstract**

Cimetidine was reported to inhibit elimination many other drugs. The research has been done to study the effect of cimetidine on elimination of sulphamethoxazole in rabbits. Twenty healthy male rabbits, 10 months of age were used as experimental animals. The rabbits were allotted into 4 groups of 5 each. Group I as a control group were intramuscularly injected with 25 mg sulphamethoxazole. Group II were intramuscularly injected 25 sulphamethoxazole and pretreated with 12.5 mg cimetidine 30 minutes before injection. Group III were intramuscularly injected 25 mg sulphamethoxazole, pretreated with 25 mg cimetidine 30 minutes before injection. Group IV were intramuscularly injected 25 mg sulphamethoxazole, pretreated with 50 mg cimetidine 30 minutes before injection. Blood sample were collected at 0.25, 0.75, 1.75, 3.75, 10 and 24 hours after injection. Plasma sulphamethoxazole levels were determined using the Bratton-Marshall method. Elimination kinetic parameters were analyzed statistically using anova. The result of the study showed that cimetidine significantly reduced total clearance of sulphamethoxazole ( $P < 0.1$ ). Based on the result it can be concluded that cimetidine inhibits elimination of sulphamethoxazole.

**Key words :** cimetidine, inhibits, sulphamethoxazole, rabbit

1. Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FKH-UGM

## Pendahuluan

Simetidin merupakan antihistamin penghambat reseptor  $H_2$  yang dalam praktek digunakan untuk pengobatan gastritis atau tukak lambung (Sjamsudin, 1987). Simetidin apabila diberikan peroral akan diabsorpsi dengan cepat dan lengkap, tetapi penyerapan akan berkurang apabila ada makanan atau antasid. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam 1-2 jam dengan waktu paro simetidin  $\pm$  2-3 jam. Simetidin terutama dieliminasi melalui ginjal dan sebagian kecil melalui tinja. Enam puluh persen atau lebih ditemukan dalam urin dalam bentuk utuh, sisanya sebagai hasil oksidasi (Sjamsudin, 1987).

Simetidin dilaporkan menghambat proses metabolisme banyak obat lain dengan cara menghambat enzim mikrosom hati P-450 (Christian, 1984, Sjamsudin, 1987). Juga dilaporkan bahwa simetidin dapat menghambat eliminasi ginjal pada proses sekresi tubuler beberapa obat seperti prokainamid, triazolam, dan pindolol (Lauritsen, 1990, Somogyi, 1991).

Menurut Sjamsudin (1987) simetidin mempunyai sifat dapat mengikat sitokrom P-450 dan menurunkan aktivitas enzim mikrosom hati, sehingga dapat mempengaruhi metabolisme obat lain. Obat yang metabolismenya dipengaruhi atau dihambat oleh simetidin antara lain warfarin, fenitoin, teofilin, fenobarbital, diazepam, propranolol dan imipramin. Simetidin juga mempunyai kecenderungan menurunkan aliran darah hati sehingga akan memperlambat klirens obat lain seperti lidokain. Dengan adanya sifat simetidin tersebut, maka kombinasi suatu obat dengan simetidin akan menghambat eliminasi obat tersebut dan menyebabkan terakumulasinya obat di dalam darah.

Dalam praktek penggunaan simetidin sering dikombinasi dengan obat lain, diantaranya sulfametoksazol. Sulfametoksazol merupakan antimikroba yang digunakan secara sistemik untuk mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif dan positif. Dalam tubuh, sulfametoksazol mengalami eliminasi terutama dengan cara ekskresi renal, 60-80% yang diekskresikan ke dalam urin dieliminasi dalam bentuk utuh (Anonim, 1983, Hekster & Vree, 1992).

Hampir semua sulfonamid diekskresikan melalui ginjal, baik dalam bentuk asetil maupun bentuk bebas (Anonim, 1983). Sulfonamid yang dapat larut terutama diekskresi oleh glomerulus, direabsorpsi oleh tubuli dan disekresi aktif oleh tubuli. Sebagian kecil diekskresikan melalui tinja, empedu dan air susu (Anonim, 1983).

Mengingat telah banyaknya laporan tentang interaksi simetidin dengan obat lain, maka kombinasi simetidin dan sulfametoksazol sangat menarik untuk diteliti. Hal ini didasarkan pada cara eliminasi yang sama, sehingga sangat mungkin terjadi interaksi farmakokinetik diantara kedua obat tersebut. Keberadaan kedua obat secara bersamaan, memungkinkan terjadinya kompetisi karier dalam proses sekresi di tubuli ginjal. Simetidin diduga akan menurunkan ekskresi renal sulfametoksazol, sehingga eliminasi sulfametoksazol dari tubuh akan dihambat. Namun sejauh mana pengaruh atau interaksi kedua obat tersebut belum pernah diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh simetidin terhadap eliminasi sulfametoksazol pada kelinci.

## Materi dan Metode

Penelitian menggunakan 20 ekor kelinci, sehat, umur  $\pm$  10 bulan, berat badan kurang lebih 1-2 kg, jenis kelamin jantan, dibagi dalam 4 kelompok, masing-masing 5 ekor. Keadaan sehat hewan dibuktikan dengan hasil pemeriksaan klinis dan laboratorik meliputi pemeriksaan fisik, frekuensi nafas, pulsus, suhu tubuh, pemeriksaan darah dan urin rutin, uji fungsi hati dan fungsi ginjal. Kelinci yang tidak memenuhi kriteria sehat, tidak diikuti dalam penelitian.

Dalam penelitian ini digunakan berbagai pereaksi untuk penetapan kadar sulfametoksazol dalam plasma meliputi: larutan asam trikloroasetat 15%, larutan natrium nitrit 1%, larutan amonium sulfamat 0,5%, larutan N-(1-naftil) etilendiamin 0,1%. Alat yang digunakan meliputi pemusing jenis H-100 BC, almari es pendingin, tabung penyimpanan cuplikan, kanul kupu-kupu (Nipro<sup>R</sup> 19G), alat suntik disposibel, berbagai alat gelas, pipet mikro, penggojok vorteks, neraca analitik (Cyo), spektrofotometer Spectronic<sup>R</sup> 21 digital (Bausch & Lomb, USA), software Stripe dan komputer PC-AT.

Dua puluh ekor kelinci sehat, umur  $\pm$  10 bulan, jenis kelamin jantan, dibagi 4 kelompok, masing-masing kelompok 5 ekor. Kelompok I sebagai kelompok kontrol diinjeksi 25 mg sulfametoksazol intramuskuler, kelompok II, III, dan IV sama-sama diinjeksi 25 mg sulfametoksazol intramuskuler, tetapi diberi praperlakuan simetidin masing-masing dengan dosis 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg secara intramuskuler 30 menit sebelumnya.

Dua minggu sebelum penelitian, kelinci tidak mendapatkan pengobatan apapun. Delapan jam sebelum diberi perlakuan kelinci

dipuasakan. Selama penelitian kelinci diberi minum secara *ad libitum*. Satu mililiter sampel darah diambil dari vena aurikularis pada jam ke-0,25; 0,75; 1,75; 3,75; 10 dan 24 setelah injeksi sulfametoksazol. Setiap sampel darah ditampung pada tabung yang telah dibubuhi *ethylendiaminetetraacetic acid*, kemudian dipusingkan dengan alat pemusing dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit, selanjutnya diambil plasmanya, dan disimpan dalam almari es sampai dianalisis kemudian.

Kadar sulfametoksazol plasma dianalisis dengan metode Bratton-Marshall. Data kadar sulfametoksazol plasma yang diperoleh dianalisis dengan program Stripe untuk memperoleh nilai parameter farmakokinetik eliminasi. Hasil yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan Anava untuk mengetahui adanya perbedaan antar perlakuan.

**Hasil dan Pembahasan**

Hasil analisis kadar sulfametoksazol dalam disajikan dalam Tabel 1. Dari Tabel 1 terlihat

bahwa rata-rata kadar sulfametoksazol plasma setelah adanya perlakuan simetidin menjadi meningkat. Peningkatan kadar sulfametoksazol dalam plasma menggambarkan bahwa sulfametoksazol berada dalam plasma dalam waktu yang lebih lama dengan adanya simetidin, berarti pula bahwa ada hambatan dalam eliminasi obat tersebut dari dalam tubuh.

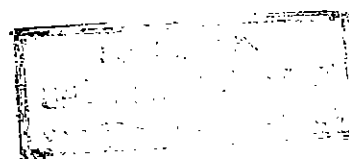
Hasil perhitungan parameter farmakokinetik eliminasi sulfametoksazol, yang didasarkan pada penurunan kadar sulfametoksazol dalam plasma kelinci disajikan dalam Tabel 2. Hasil rata-rata perhitungan nilai klirens total kelompok I (kontrol), II, III, dan IV berturut-turut adalah 76,48 L/jam, 47,96 L/jam, 45,74 L/jam dan 44,42 L/jam. Hasil perhitungan rata-rata waktu paro kelompok I (kontrol), II, III, dan IV adalah 8,22 jam, 7,36 jam, 7,54 jam dan 8,03 jam. Rata-rata kecepatan eliminasi kelompok I (kontrol), II, III, dan IV berturut-turut adalah 0,087 jam<sup>-1</sup>, 0,099 jam<sup>-1</sup>, 0,097 jam<sup>-1</sup> dan 0,09 jam<sup>-1</sup>.

Tabel 1. Rata-rata kadar sulfametoksazol plasma kelinci (µg/ml) dari 4 kelompok perlakuan

| Perlakuan    | 0,25       | Waktu pengambilan darah (jam ke) |             |             |            | 10        | 24 |
|--------------|------------|----------------------------------|-------------|-------------|------------|-----------|----|
|              |            | 0,75                             | 1,75        | 3,75        |            |           |    |
| Kelompok I   | 36,23±6,38 | 47,88±10,85                      | 35,29±12,69 | 18,18±10,2  | 7,06±1,03  | 5,09±1,02 |    |
| Kelompok II  | 66,16±8,4  | 96,88±34,24                      | 69,93±34,34 | 27,31±15,74 | 13,03±5,58 | 9,58±4,8  |    |
| Kelompok III | 69,12±3,66 | 90,54±15,69                      | 49,4±36,37  | 29,01±27,71 | 10,05±1,51 | 7,59±0,59 |    |
| Kelompok IV  | 72,83±14,7 | 86,6±23,79                       | 63,38±26,18 | 29,55±15,55 | 12,57±5,12 | 8,49±06   |    |

Keterangan:

Kelompok I, II, III, IV : diinjeksi intramuskuler 25 mg sulfametoksazol tidak diberi praperlakuan, diberi praperlakuan 12,5 mg, 25 mg, dan 50 mg simetidin



Tabel 2. Parameter farmakokinetik eliminasi sulfametoksazol pada kelinci dari 4 kelompok perlakuan

| Perlakuan    | Cl (L/jam)   | Parameter farmakokinetik eliminasi |                                      |               |
|--------------|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------|
|              |              | T <sub>1/2</sub> (jam)             | K <sub>el</sub> (jam <sup>-1</sup> ) | Vd (L)        |
| Kelompok I   | 76,48±20,73* | 8,22±1,58                          | 0,087±0,016                          | 707±434,76*   |
| Kelompok II  | 47,96±12,9   | 7,36±1,45                          | 0,099±0,019                          | 528±219,22    |
| Kelompok III | 45,74±14,67  | 7,54±7,54                          | 0,097±0,023                          | 529,32±251,35 |
| Kelompok IV  | 44,42±9,28   | 8,03±8,03                          | 0,09±0,019                           | 533,61±221,23 |

Keterangan:

Cl: klirens total, T<sub>1/2</sub>: waktu paro, K<sub>el</sub>: kecepatan eliminasi, Vd: volume distribusi, SE: *Standar Error*

\* : Berbeda signifikan (P<0,1)

Dari Tabel 2 dapat terlihat, bahwa adanya praperlakuan simetidin menurunkan nilai klirens total sulfametoksazol. Berdasar hasil perhitungan secara statistik menggunakan anava, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna (P<0,1) pada klirens dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Dengan kata lain adanya simetidin menurunkan nilai klirens total sulfametoksazol.

Mekanisme menurunnya nilai klirens total sulfametoksazol dengan adanya praperlakuan simetidin dijelaskan sebagai berikut.

Dari segi sifat penghambatan terhadap metabolisme obat lain. Adanya simetidin akan menghambat metabolisme sulfametoksazol. Seperti dijelaskan oleh Sjamsudin (1987) bahwa simetidin dapat mengikat sitokrom P-450 dan menurunkan aktivitas enzim mikrosom hati, sehingga obat lain akan terakumulasi bila diberikan secara bersamaan dengan simetidin. Simetidin juga telah banyak dilaporkan menghambat proses metabolisme banyak obat lain dengan cara menghambat enzim mikrosom hati P-450 (Christian, 1984; Sjamsudin, 1987). Selanjutnya dikatakan bahwa simetidin cenderung menurunkan aliran darah hati sehingga akan memperlambat klirens obat lain. Obat-obat yang metabolismenya dipengaruhi oleh oleh simetidin antara lain adalah warfarin, fenitoin, teofilin, fenobarbital, diazepam, propranolol dan imipramin (Sjamsudin, 1987).

Dari segi interaksi farmakokinetik di antara kedua obat tersebut. Sulfonamid akan diekskresi oleh glomerulus, direabsorpsi oleh tubuli dan disekresi aktif oleh tubuli ginjal (Anonim, 1983). Selanjutnya dikatakan oleh Sjamsudin (1987) bahwa simetidin dari dalam tubuh akan dieliminasi terutama melalui ginjal dengan cara sekresi aktif tubuler dan sebagian kecil melalui tinja. Berdasar cara eliminasi yang sama yaitu melalui sekresi tubuler aktif, maka pemberian simetidin dan sulfametoksazol secara bersamaan, akan memungkinkan terjadinya interaksi farmakokinetik di antara kedua obat tersebut. Interaksi di sini adalah interaksi pada proses sekresi dalam tubuli ginjal. Diketahui bahwa proses sekresi pada tubuli ginjal adalah proses sekresi yang sifatnya aktif yang melibatkan *carrier* yang jumlahnya terbatas, sehingga adanya kedua obat tersebut akan terjadi persaingan untuk memperebutkan *carrier*. Sebagai konsekuensinya akan terjadi hambatan eliminasi di antara kedua obat tersebut. Dalam hal ini adanya praperlakuan simetidin akan menghambat eliminasi sulfametoksazol.

Uji anava terhadap nilai klirens total pada kelompok perlakuan yang diberi injeksi simetidin dengan dosis 12,5 mg, 50 mg dan 50 mg, menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan (P>0,1). Hasil perhitungan volume distribusi (Vd) pada kelompok kontrol dan perlakuan, menunjukkan bahwa keberadaan

simetidin mengakibatkan penurunan nilai volume distribusi secara signifikan ( $P < 0,1$ ). Lebih lanjut, peningkatan dosis simetidin (dari 12,5 mg, 25 mg dan 50 mg) akan meningkatkan volume distribusi meskipun tidak signifikan ( $P > 0,1$ ). Dengan kata lain adanya peningkatan dosis simetidin tidak meningkatkan nilai volume distribusi. Berdasar hal tersebut dapat dijelaskan mengapa nilai klirens total kelompok kontrol berbeda secara signifikan dengan kelompok yang diberi perlakuan simetidin, tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberi perlakuan simetidin. Volume distribusi merupakan besaran farmakokinetik primer, adanya perubahan pada nilai  $V_d$  berarti akan merubah nilai parameter kinetik lainnya, dan tidak berubahnya nilai besaran tersebut berarti nilai parameter kinetik lainnyaapun tidak berubah.

Peningkatan dosis simetidin, ada kecenderungan menurunkan kecepatan eliminasi ( $K_{el}$ ) dan memperpanjang waktu paro ( $T_{1/2}$ ). Peningkatan dosis simetidin dari 12,5 mg, 25 mg dan 50 mg, menyebabkan penurunan kecepatan eliminasi sulfametoksazol dari  $0,099 \text{ jam}^{-1}$ , menjadi  $0,097 \text{ jam}^{-1}$ , dan turun lagi menjadi  $0,09 \text{ jam}^{-1}$ . Penurunan kecepatan eliminasi akan diikuti dengan peningkatan waktu eliminasi. Adanya peningkatan dosis simetidin dari 12,5 mg, 25 mg dan 50 mg, cenderung menyebabkan perpanjangan waktu paro dari 7,36 jam, menjadi 7,54 jam dan 8,03 jam. Hal tersebut karena peningkatan dosis simetidin akan menyebabkan terjadinya peningkatan kompetisi "carrier" antara simetidin dan sulfametoksazol pada tubuli ginjal, sehingga eliminasi sulfametoksazol dari dalam tubuh membutuhkan waktu lebih lama.

Hasil perhitungan waktu paro ( $T_{1/2}$ ) kelompok perlakuan secara statistik tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan. Demikian juga pada perhitungan kecepatan eliminasi ( $K_{el}$ ), tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hal tersebut terjadi karena adanya peningkatan dosis simetidin tidak merubah nilai volume distribusi secara signifikan, sehingga besaran farmakokinetik lainnyaapun tidak berubah secara signifikan.

Secara garis besar dapat terlihat bahwa adanya praperlakuan simetidin menyebabkan penurunan klirens total sulfametoksazol atau menghambat eliminasi sulfametoksazol dari dalam tubuh. Arti praktis yang dapat diambil dari penelitian ini adalah, kita harus hati-hati dalam penggunaan simetidin khususnya pada penggunaan secara kombinasi dengan sulfametoksazol, atau kombinasi dengan obat

lain yang belum diteliti interaksinya. Adanya hambatan eliminasi, berarti obat tetap terakumulasi di dalam darah, dan bila tidak terkontrol kadarnya akan mempunyai risiko tinggi terjadinya toksisitas obat, yang membahayakan bagi pasien.

Berdasar hasil penelitian dan pembahasan tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa, simetidin menghambat eliminasi sulfametoksazol. Penelitian serupa mengenai interaksi obat antara simetidin dengan obat lain masih perlu dilakukan, terutama obat-obat yang penggunaannya sering dikombinasikan dengan obat tersebut.

#### Daftar Pustaka

- Anonim. 1983. *Ama Drugs Evaluations*. Ed.5 American Medical Association, Philadelphia : 1721-28, 98.
- Bratton AC. & Marshall EK. 1939. A new coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.* : 128:537-50.
- Christian CD. 1984. Cimetidine inhibits renal procainamid clearance. *Clin. Phar. & Ther.* : 36(2):221-5.
- Hekster C. & Vree TB. 1982 Clinical pharmacokinetics of sulfanilamides and their N4-acetyl derivatives. *Antibiot. Chem.* : 31:22-8.
- Lauritsen K. 1990. Clinical pharmacokinetics of drugs used in treatment of gastrointestinal diseases. *Clin. Phar.* : 19(1):94-105
- Sjamsudin U. 1987. Histamin dan antialergi. Dalam: *Farmakologi dan terapi*. Sulistia, G., Setiabudy, R., Sjamsudin, U., Bustani, Z.S., ed. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Somogyi A. 1991. Stereoselective inhibition of pindolol renal clearance by cimetidine in human. *Clin. Phar. Ther.* : 51(4):379-87.
- #### Ucapan Terimakasih
- Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan dana penelitian melalui Anggaran

Rutin M.A. 5250, sehingga penelitian dapat terlaksana dan selesai tepat pada waktunya. Terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada yang terhormat Prof. Subronto, M.Sc., Ph.D., selaku pembimbing, Prof. drh. Hastari Wuryastuti,

M.Sc., Ph.D. dan Dra. Sumiyati Sunaryo, M.Sc., yang telah banyak memberikan masukan dalam penulisan makalah ini. Juga tak terkecuali semua pihak yang telah membantu lancarnya penelitian ini, penulis ucapkan terimakasih.