



LAPORAN PENELITIAN
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 2007

**PENGARUH CIMETIDIN TERHADAP METABOLISME OBAT
SIPROFLOKSASIN PADA KELINCI**

Peneliti:

Dra. Toetik Aryani, M.Si.
Dra. Aniek Setiya B., M.Si.
Dr. Suharjono, M.S., Apt.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak
Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2007
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4960/J03/PG/2007
Tanggal 4 Juni 2007
Nomor Kontrak 678/J03.2/PG/2007
Tanggal 7 Juni 2007
Nomor Urut: 37

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

November, 2007



LAPORAN PENELITIAN
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 2007

PENGARUH CIMETIDIN TERHADAP METABOLISME OBAT SIPROFLOKSASIN PADA KELINCI

Peneliti:

Dra. Toetik Aryani, M.Si.
Dra. Aniek Setiya B., M.Si.
Dr. Suharjono, M.S., Apt.

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT UNIVERSITAS AIRLANGGA

: Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak
Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2007
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4960/J03/PG/2007
Tanggal 4 Juni 2007
Nomor Kontrak 678/J03.2/PG/2007
Tanggal 7 Juni 2007
Nomor Urut: 37

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

November, 2007

IDENTITAS DAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1. **Judul Penelitian** : **PENGARUH CIMETIDIN TERHADAP METABOLISME OBAT SIPROFLOKSASIN PADA KELINCI**
- a. Macam Penelitian : Fundamental Terapan Pengembangan
b. Katagori Penelitian : I II III
2. **Kepala Proyek Penelitian**
- a. Nama lengkap dan Gelar : Dra. Toetik Aryani, M.Si., Apt.
b. Jenis Kelamin : Perempuan
c. Pangkat/Golongan/NIP : Penata Tk. I / III d / 131863864
d. Jabatan Sekarang : Lektor
e. Fakultas/Puslit/Jurusan : Farmasi
f. Univ./Ins/Akademi : Universitas Airlangga
g. Bidang ilmu yang diteliti : Uji Bioavailabilitas
3. **Jumlah Tim Peneliti** : 3 (Tiga) orang
4. **Lokasi Penelitian** : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
5. **Kerjasama dengan Instansi Lain**
- a. Nama Instansi : -
b. A l a m a t : -
6. **Jangka waktu penelitian** : 5 (Lima) bulan
7. **Biaya yang diperlukan** : Rp 7.500.000,- (Tujuh Juta Lima Ratus Ribu Rupiah)

Surabaya,

Mengetahui/Mengesahkan
a.n. RektorKepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Airlangga,Prof. Dr. Bambang Sektiari Lukiswanto, DEA., drh.
NIP 131 837 004



ABSTRACT

EFFECT OF CIMETIDINE ON ORALLY CIPROFLOXACIN METABOLISM IN RABBIT

The present study was designed to investigate effect of cimetidin on orally ciprofloxacin metabolism in rabbit. Simple, rapid, reliable and sensitive spectrofluorometric methods were developed for the determination of ciprofloxacin. The methods depend on the chelation of the drug with molybdenum to produce fluorescent chelates. At the optimum reaction conditions, ciprofloxacin-molybdenum chelates showed excitation 279 nm and emission 445 nm. The effect of cimetidine on the pharmacokinetics of ciprofloxacin was assessed in four healthy rabbits. Ciprofloxacin (23 mg/kg body weight) was administered orally with cimetidine (37 mg/kg body weight). Oral cimetidine was administered on pre-treatment once a day for seven consecutive days. Blood samples were drawn over at 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480 minutes after administration. The apparent total body clearance and the terminal elimination rate constant were calculated for each subject prior to and after cimetidine pre treatment. Total body clearance and the terminal elimination rate constant values for the combination treatment were stastically not different from the ciprofloxacin treatments alone (clearance and the terminal elimination rate constant values prior to and after cimetidine pre treatment were $0,34 \pm 0,35$ and $0,18 \pm 0,26$ L/minutes ; $59,39 \pm 35,89$ and $299,02 \pm 294,85$ minutes) respectively. The concomitant administration of ciprofloxacin and cimetidine compared with control increased but not significant.

Keywords : ciprofloxacin, cimetidine, spectrofluorometric, interaction

RINGKASAN

PENGARUH PEMAKAIAN SIMETIDIN TERHADAP METABOLISME SIPROFLOKSASIN ORAL PADA KELINCI

Fluorokuinolon merupakan antibiotika baru yang secara luas diresepkan untuk sejumlah infeksi bakteri dan salah satu contohnya adalah Siprofloksasin (Stein, 1991).

Interaksi obat kadang terjadi pada penggunaan obat secara bersamaan. Cukup banyak literatur yang menyebutkan interaksi obat dengan siprofloksasin salah satunya dengan simetidin.

Simetidin dimetabolisme di hati dan berikatan dengan sitokrom P450 secara reversibel sehingga dapat menghambat metabolisme obat-obat lain yang juga berikatan dengan reseptor sama, umumnya mengganggu fase I metabolisme akibatnya kadar obat tersebut dapat meningkat dalam darah (Hansten dan Horn, 2001 ; McEvoy, 2002). Simetidin telah terbukti mempengaruhi farmakokinetika sejumlah obat yang mengalami biotransformasi hepatic meliputi fluorokuinolon. Oleh karena itu dalam penelitian ini ingin mengetahui bagaimana pengaruh pemakaian simetidin terhadap metabolisme siprofloksasin peroral dan sebagai hewan coba digunakan kelinci.

Dalam penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross over* dimana masing-masing subyek akan mendapatkan dua kali perlakuan (pemberian siprofloksasin tunggal dan pemberian pra perlakuan simetidin kombinasi siprofloksasin) dengan selang waktu perlakuan 14 hari untuk waktu pembersihan obat sehingga obat tereliminasi sempurna dari tubuh. Dosis siprofloksasin HCl 23 mg/kg berat badan dan dosis simetidin 37 mg/kg berat badan yang diberikan sekali dalam sehari selama 7 hari sebelum bersamaan dengan siprofloksasin HCl. Sampling dilakukan dengan pengambilan cuplikan darah kelinci dari vena marginalis ± 1 ml pada menit ke 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480 (Hanan *et. al.*, 2000). Plasma dipisahkan dari sampel dan disimpan pada suhu -20°C sampai dilakukan analisis kadarnya.

Analisis sampel plasma menggunakan metode spektrofotometri yang didapatkan panjang gelombang maksimum dari siprofloksasin HCl adalah pada eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm.

Kadar siprofloksasin dalam plasma ditentukan menurut metode El-Kommos *et al.* (2003) dengan modifikasi

Pada penetapan kadar siprofloksasin dalam sampel didapatkan rata-rata AUC kelompok kontrol dan kelompok dengan pra perlakuan adalah $151,40 \pm 207,14$ $\mu\text{g/ml}\cdot\text{menit}$ dan $308,69 \pm 260,82$ $\mu\text{g/ml}\cdot\text{menit}$. Sedangkan nilai k_e kelompok kontrol dan kelompok dengan pra perlakuan adalah $0,015 \pm 0,007$ menit^{-1} dan $0,009 \pm 0,010$ menit^{-1} ; nilai $t_{1/2}$ kelompok kontrol dan kelompok dengan pra perlakuan adalah $59,39 \pm 35,89$ menit dan $299,02 \pm 294,85$ menit serta nilai klirens total kelompok kontrol dan kelompok dengan pra perlakuan adalah $0,34 \pm 0,35$ L/menit dan $0,18 \pm 0,26$ L/menit.

Dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa nilai AUC dan $t_{1/2}$ pada kelompok dengan pra perlakuan meningkat dibandingkan kelompok kontrol serta nilai k_e dan klirens total pada kelompok dengan pra perlakuan menurun dibandingkan kelompok kontrol. Secara teoritis dapat dijelaskan dengan adanya hambatan metabolisme siprofloksasin oleh simetidin maka efek yang ditimbulkan adalah penurunan klirens total, peningkatan waktu paro obat, peningkatan konsentrasi serum total dan obat bebas (Sellers dan Romach)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Pada Kesempatan ini kami sampaikan terima kasih kepada :

1. Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Unair yang telah menyediakan dana DIPA PNBK UNAIR 2005 untuk melaksanakan penelitian dengan baik.
2. Dekan Fakultas Farmasi Unair dan Kepala Departemen Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Unair yang telah memberi fasilitas penelitian.
3. Ketua Laboratorium Dasar Bersama Unair yang telah memberi fasilitas penelitian.
4. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmatNya atas segala kebaikan dan bantuan yang diberikan. Kami berharap semoga data penelitian ini dapat memberikan kemaknaan dalam kemajuan ilmu pengetahuan

Surabaya , 20 Januari 2009

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesaha.....	ii
Abstrak	iii
Ringkasan	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Tinjauan tentang Siprofloksasin	4
2.1.1 Mekanisme Kerja Siprofloksasin.....	4
2.1 2. Penggunaan Klinik Siprofloksasin.....	4
2.1 3. Efek samping Siprofloksasin.....	5
2.1 4. Farmakokenetika Siprofloksasin.....	5
2.2. Tinjauan Tentang Simetidin.....	7
2.2.1 Mekanisme Kerja Simetidin.....	7
2.2.2. Penggunaan Klinik Simetidin.....	7
2.2.4.Farmakokinetika Simetidin.....	7
BAB III. METODE PENELITIAN	9
3.1. Bahan dan Alat yang digunakan	9
3.1.1 Bahan Penelitian yang digunakan.....	9
3.1.2 Alat alat yang digunakan.....	9
3.2. Prosedur Penelitian	9
3.2.1. Subyek Penelitian.....	9
3.2.2. Rancangan Penelitian.....	9
3.2.3. Protokol.....	10
3.4.4.Preperasi Sampel.....	11
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	12
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	23
DAFTAR PUSTAKA	25
Lampiran 1. Daftar Riwayat tim Penelitian	28

DAFTAR TABEL

Tabel II.I Perbandingan beberapa parameter farmakokinetika siprofloksasin pada manusia dan kelinci (hewan coba).....	6
Tabel III.1. Perlakuan terhadap subyek dalam penelitian.....	10
Tabel IV.1. Nilai Intensitas siprofloksasin HCl terhadap kadar pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm untuk pembuatan kurva baku (linieritas).....	13
Tabel IV 2. Kadar siprofloksasin HCl yang diperoleh kembali (recovery) dari plasma pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm.....	14
Tabel IV 3 Rata rata Kadar siprofloksasin HCl dalam darah tiap waktu pada kelompok kontrol.....	16
Tabel IV.4:Rata rata Kadar siprofloksasin HCl dalam darah tiap waktu pada kelompok praperlakuan.....	16
Tabel V. Rekapitulasi nilai k_e , $t_{1/2}$ dan klirens.....	17

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	12
Gambar 4.2. Kurva intensitas Siprofloksasin HCl terhadap kadar pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm.....	13
Gambar 4.3 Kurva intensitas Siprofloksasin HCl terhadap kadar dalam plasma pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm.....	15
Gambar 4.4 Kurva baku dan kurva rekoveri intensitas Siprofloksasin HCl terhadap kadar pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm.....	15
Gambar 10 Kurva rata-rata kadar siprofloksasin dalam plasma terhadap waktu antara kelompok kontrol dan kelompok dengan praperlakuan.....	17

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infeksi masih merupakan salah satu penyakit dengan angka morbiditas paling tinggi di Indonesia dan negara berkembang (Suryawidjaja, 2007) walaupun sudah banyak kemajuan dalam mengenal patologi infeksi, ketersediaan test-test diagnostik yang lebih cepat, sensitif dan spesifik. Marzoeki *et al.* (2004) juga mengungkapkan bahwa penyakit infeksi dan parasit menyebabkan 22 % kematian.

Fluorokuinolon yang dikembangkan dewasa ini yaitu norfloksasin, pefloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, sparfloksasin dan moksifloksasin. Berbeda dengan asam nalidiksat, kuinolon yang dikembangkan terakhir ini merupakan kuinolon dengan atom fluor pada cincin kuinolon, sehingga mempunyai karakteristik lebih cepat diserap pada pemberian secara oral; kadar obat dalam saluran kemih cukup tinggi, di atas konsentrasi hambatan minimum (KHM) dari bakteri patogen pada umumnya; distribusi obat dalam jaringan tubuh cukup luas dengan kadar dalam serum dan jaringan di atas KHM untuk sebagian besar bakteri gram negatif dan beberapa bakteri gram positif aerob; waktu paro serum dari obat cukup lama, sehingga pemberian dosis tiap 12 atau 24 jam (Soekardjo dan Sondakh, 2000).

Siprofloksasin yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1987 merupakan golongan fluorokuinolon sintetik yang paling banyak dipergunakan, yang mempunyai aktifitas spektrum luas dan bersifat bakterisidal, dengan mekanisme menghambat enzim topoisomerase II sub unit A (ADN Girase) sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan replikasi, transkripsi, reparasi, rekombinasi dan transposisi dari bakteri. Siprofloksasin digunakan oral atau intra vena untuk dewasa pada pengobatan infeksi saluran kemih, bakterial prostatitis kronik, sinusitis akut, infeksi saluran napas, infeksi kulit atau infeksi tulang dan persendian yang disebabkan oleh beberapa bakteri gram negatif dan bakteri aerob gram positif (McEvoy, 2002).

Interaksi obat dianggap penting secara klinik bila berakibat meningkatkan toksisitas dan atau mengurangi efektivitas obat yang berinteraksi.

Penelitian yang dilakukan Prince *et al.* (1999) menyebutkan bahwa simetidin 800 mg menurunkan klirens sebanyak 18 % setelah pemakaian bersama siprofloksasin

peroral dosis 1 g. Belum ada penjelasan yang tepat oleh karena terbatasnya data klinik yang signifikan pada hasil penelitian yang menunjukkan peningkatan konsentrasi siprofloksasin pada pemakaian bersama simetidin (Hansten dan Horn, 2001). Simetidin menghambat metabolisme kuinolon sehingga dapat mempengaruhi disposisi siprofloksasin setelah pemakaian yang lama (Rubinstein dan Segev, 1987).

Simetidin dimetabolisme di hati dan berikatan dengan sitokrom P450 secara reversibel sehingga dapat menghambat metabolisme obat-obat lain yang juga berikatan dengan reseptor sama, umumnya mengganggu fase I metabolisme akibatnya kadar obat tersebut dapat meningkat dalam darah (Hansten dan Horn, 2001 ; McEvoy, 2002). Simetidin telah terbukti mempengaruhi farmakokinetika sejumlah obat yang mengalami biotransformasi hepatic meliputi fluorokuinolon, mengutip dari penelitian Sorgel *et al.* (1988) yang mempelajari efek dari praperlakuan simetidin oral selama 6 hari terhadap pefloksasin hasilnya menunjukkan bahwa kirens total pefloksasin menurun sedangkan klirens renal tidak berubah (Radandt *et al.*, 1992). Stein (1991) mengutip dari penelitian Mahr *et al.* (1990) yang meneliti bahwa simetidin juga menurunkan pemutusan cincin piperazin temafloksasin sehingga menurunkan klirens renal dan non renal temafloksasin secara signifikan, waktu paruh temafloksasin juga meningkat dari 7 jam menjadi 9 jam bila bersamaan dengan simetidin.

Interaksi simetidin dengan antimikroba mempunyai efek klinik yang penting. Peningkatan konsentrasi plasma obat oleh karena klirens yang menurun sebagai akibat dari interaksi obat kemungkinan dapat meningkatkan efek samping. Oleh karena itu perlu adanya monitoring terapi terhadap interaksi obat fluorokuinolon dan simetidin (Stein, 1991). Siprofloksasin juga merupakan inhibitor isozim CYP1A2 sama seperti simetidin (Hansten dan Horn, 2001), sehingga pemakaian simetidin kemungkinan dapat mempengaruhi metabolisme siprofloksasin.

Polifarmasi yang terdiri dari obat sebagai inhibitor metabolisme perlu diperhatikan mengingat efek klinik dari interaksi obat tersebut. Penelitian terhadap pasien paliatif di suatu rumah sakit di kota Nottingham melaporkan bahwa dari 160 pasien, terdapat 145 orang (91 %) menerima resep sedikitnya 1 obat sebagai inhibitor atau induser dari salah satu 5 jenis isozim CYP yang utama. Dalam 24 kombinasi obat meliputi 34 pasien dilaporkan terjadi peningkatan interaksi klinik yang beresiko. Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa persepsian terhadap kelompok pasien ini, 1 dari 5 orang beresiko mengalami interaksi obat yang dimediasi oleh faktor CYP (Wilcock *et al.*, 2005).

Oleh karena itu dalam penelitian ini ingin mengetahui bagaimana pengaruh pemakaian simetidin terhadap metabolisme siprofloksasin peroral dan sebagai hewan coba digunakan kelinci.

1.2. Rumusan

Mengetahui bagaimana pengaruh pemakaian simetidin terhadap metabolisme siprofloksasin peroral dan sebagai hewan coba digunakan kelinci.

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun yang menjadi tujuan penelitian dalam hal ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemakaian simetidin terhadap metabolisme .

1.4.. Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui pengaruh simetidin terhadap absorpsi lamivudin maka pengaturan dosis terapi dapat disesuaikan sehingga efek toksis bisa dihindari atau pengaturan cara pemakaiannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Tentang Siprofloksasin

2.1.1 Mekanisme Kerja Siprofloksasin (McEvoy, 2002)

Siprofloksasin bersifat bakterisidal dan mempunyai aktivitas anti bakteri dengan cara menghambat kerja enzim topoisomerase II sub unit A (ADN Girase) sehingga mengakibatkan terjadinya gangguan replikasi, transkripsi, reparasi, rekombinasi dan transposisi dari bakteri. Bentuk *double helix* ADN harus dipisahkan menjadi dua utas ADN pada saat akan berlangsung replikasi dan transkripsi. Pemisahan ini selalu akan mengakibatkan terjadinya puntiran berlebihan (*overwinding*) pada *double helix* ADN sebelum titik pisah. ADN girase adalah enzim yang penting untuk replikasi ADN, bersifat unik dan berfungsi untuk memelihara kromosom pada keadaan *supercoiled* dan memperbaiki *single strand* ADN yang pecah selama proses replikasi ADN bakteri. Enzim ini bertanggung jawab pada proses pemasukan *negative supercoils* pada saat mengatasi hambatan mekanik *overwinding* ke dalam rangkaian dupleks ADN sehingga terjadi proses transkripsi dan replikasi ADN. Hambatan reproduksi ADN akan menyebabkan kematian bakteri, mamalia tidak mengandung enzim tersebut sehingga turunan kuinolon dapat bekerja secara selektif menghambat sintesis ADN bakteri tanpa mempengaruhi ADN mamalia.

2.1.2. Penggunaan Klinik Siprofloksasin

Siprofloksasin secara oral maupun intra vena pada orang dewasa digunakan untuk pengobatan infeksi saluran kemih, prostatitis bakterial kronis, sinusitis akut, infeksi saluran napas bawah, infeksi permukaan dan struktur kulit. Infeksi tulang dan persendian, anthraks inhalasi yang disebabkan oleh bakteri gram negatif dan bakteri aerobik positif. Siprofloksasin juga digunakan peroral untuk pengobatan servikal yang tidak komplikasi dan urethral gonorrhoea, demam tifoid dan infeksi saluran cerna. Oleh karena siprofloksasin inaktif terhadap sebagian besar bakteri anaerobik maka penggunaannya harus dikombinasikan dengan anti bakteri lain dalam pengobatan infeksi bakteri aerobik-anaerobik (McEvoy, 2002).

2.1.3. Efek Samping Siprofloksasin (McEvoy, 2002)

Siprofloksasin pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang terpenting ialah pada saluran cerna dan sistem saraf pusat. Manifestasi pada saluran cerna terutama mual dan hilang nafsu makan. Efek samping pada sistem saraf pusat umumnya bersifat ringan berupa sakit kepala, vertigo dan insomnia. Efek samping yang lebih berat pada sistem saraf pusat jarang terjadi seperti reaksi psikotik, halusinasi, depresi dan kejang. Penderita berusia lanjut khususnya dengan arteriosklerosis atau epilepsi lebih cenderung mengalami efek samping sistem saraf pusat ini. Reaksi hipersensitivitas berupa eritema dan pruritis.

Penderita yang mendapat siprofloksasin dianjurkan agar menghindarkan diri dari paparan berkepanjangan terhadap sinar matahari. Obat ini tidak diindikasikan pada wanita hamil dan anak yang belum mencapai usia remaja. Hati-hati penggunaannya pada penderita dengan fungsi ginjal menurun.

2.1.4 Farmakokinetika Siprofloksasin (McEvoy, 2002)

2.1.4.1 Absorpsi

Siprofloksasin pada pemakaian oral diabsorpsi saluran cerna dengan cepat dan baik serta mengalami *first pass metabolism*. Bioavailabilitas oral adalah 50-85 %. Pada orang dewasa sehat dan berpuasa konsentrasi serum puncak rata-rata 1,6-2,9 µg/ml didapat setelah 0,5-2,3 jam memakai dosis 500 mg. Sedangkan pada pemberian infusi intra vena 60 menit lebih dengan dosis 200 mg, konsentrasi serum puncak rata-rata 2,1 µg/ml.

Adanya makanan menurunkan laju absorpsi bukan jumlah absorpsi obat. Penggunaan bersama susu atau yogurt dapat mengurangi absorpsi siprofloksasin. Antasida dan produk yang mengandung Mg, Al, dan / atau Ca, Fe, Zn menurunkan bioavailabilitas oral siprofloksasin. Farmakokinetika pemakaian oral siprofloksasin (sebagai HCl) penggambaran yang terbaik menggunakan model kompartemen dua terbuka dengan menganggap order absorpsi nol.

2.1.4.2 Eliminasi

Waktu paruh eliminasi serum siprofloksasin pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal adalah 3-5 jam. Pemakaian intra vena pada orang dewasa sehat waktu paruh distribusi siprofloksasin sekitar 0,18-0,37 jam dan waktu paruh eliminasi sekitar 3-4,8 jam.

Siprofloksasin dieliminasi oleh mekanisme ginjal dan non ginjal. Obat sebagian dimetabolisir di hepar dengan modifikasi kelompok piperazinil menjadi sedikitnya empat metabolit yaitu desetilensiprofloksasin, sulfosiprofloksasin, oksosiprofloksasin dan N-formilsiprofloksasin yang juga mempunyai aktivitas mikrobiologik kurang sedikit dari obat induk tetapi dapat sama atau lebih aktif dari kuinolon lainnya.

Siprofloksasin dan metabolitnya terekskresi dalam urin dan feses. Siprofloksasin utuh diekskresikan melalui urin oleh filtrasi glomerular dan sekresi tubular sebanyak 15-50 % sedangkan metabolitnya diekskresikan sejumlah 10-15 %. Ekskresi melalui feses sebanyak 20-40 % (siprofloksasin utuh dan metabolitnya). Klirens renal siprofloksasin sekitar 300-479 ml/menit pada orang dewasa dengan fungsi ginjal normal.

Tabel II.1

Perbandingan beberapa parameter farmakokinetika siprofloksasin pada manusia dan kelinci (hewan coba)

Parameter Farmakokinetika	Manusia (McEvoy, 2002)	Kelinci (Hewan coba)
Volume distribusi (Vd)	2-3,5 L/kg	0,68 \pm 0,24 ml/kg (Meng <i>et. al.</i> , 1995)
t _{1/2}	3-5 jam	1,8 \pm 0,5 jam (Meng <i>et. al.</i> , 1995)
C _{maks}	1,6-2,9 μ g/ml	3,15 \pm 0,55 μ g/ml (Fernandez <i>et. al.</i> , 2001)
t _{maks}	0,5 -2,3 jam	2,321 jam (Hanan <i>et. al.</i> , 2000)

2.2 Tinjauan Tentang Simetidin

2.2.1 Mekanisme Kerja (McEvoy, 2002 ; Neal, 2002)

Simetidin merupakan antagonis reseptor histamin H₂ (antihistamin penghambat reseptor H₂). Reseptor histamin H₂ berperan dalam efek histamin terhadap sekresi cairan lambung (McEvoy, 2002).

Antagonis H₂ mempunyai struktur serupa dengan histamin yaitu mengandung cincin imidazol tetapi berbeda pada panjang gugus rantai samping yang meskipun polar tetapi tidak bermuatan. Hipotesis sederhana mekanisme kerja senyawa antagonis H₂ dijelaskan sebagai berikut :Sekresi asam lambung dipengaruhi oleh histamin, gastrin, dan asetilkolin. Antagonis H₂ menghambat secara langsung kerja histamin di sel parietal dengan membuat ikatan pada reseptor H₂ secara selektif dan reversibel sehingga terjadi hambatan kerja histamin pada sekresi asam (efikasi intrinsik) serta menghambat kerja potensiasi histamin pada sekresi asam yang dirangsang oleh gastrin dan asetilkolin (efikasi potensiasi).

2.2.2 Penggunaan Klinik Simetidin (McEvoy, 2002)

Simetidin digunakan untuk duodenal ulser, gastrik ulser, dapat pula digunakan untuk terapi kombinasi dalam eradikasi infeksi gastrik oleh *Helicobacter pylori*.

Simetidin digunakan juga juga dalam pengobatan kondisi hipersekreteri patologik (contoh : sindrom Zollinger-Ellison, sistemik mastositosis dan multipel adenoma endokrin). Obat ini menurunkan diare, anoreksia dan nyeri, serta proses penyembuhan ulser pada pasien dengan kondisi ini. Walaupun gastrektomi dianjurkan sebagai pilihan terapi untuk sindrom Zollinger-Ellison, terapi dengan antagonis reseptor H₂ pada saat ini umumnya lebih dipilih mengingat risikonya lebih sedikit.

Simetidin dipakai untuk meredakan gejala refluk gastroesofageal dan untuk menjaga perdarahan saluran cerna bagian atas

2.2.3 Farmakokinetika Simetidin (McEvoy, 2002)

2.2.3.1 Eliminasi

Simetidin dimetabolisme oleh hati menjadi sulfoksida dan derivat 5-hidroksimetil dan kemungkinan guanilurea (penelitian degradasi simetidin secara *in vitro*). Waktu paruh eliminasi sekitar 2 jam pada orang dewasa dengan fungsi ginjal

normal. Simetidin menghambat enzim hepatic CYP1A2, CYP2C8-10, CYP2D6, CYP3A3-5.

Pada penelitian pemakaian intra vena simetidin yang terlabeli, 80-90 % obat diekskresikan melalui urin selama 24 jam, 50-73 % terekskresi sebagai obat utuh dan sisanya sebagai dua metabolit. Sekitar 10 % obat diekskresikan melalui feses.

2.3 .Tinjauan tentang Interaksi Obat

Uantara rbagai faktor yang mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan terdapat faktor interaksi obat. Interaksi obat dikatakan terjadi bila efek suatu obat dirubah oleh pemberian obat lain (baik yang diresepkan atau tidak diresepkan), makanan, minuman atau bahan kimia lingkungan (cemaran) (Stockley, 2001 ; Hansten dan Horn, 2001). Konsekuensi dari interaksi obat dapat menguntungkan (bila meningkatkan efektivitas terapi dan menurunkan toksisitas) atau merugikan (bila menurunkan efektivitas terapi dan meningkatkan toksisitas) (Sellers dan Romach, 1998). Dalam bab ini uraian dibatasi hanya pada interaksi antar obat.

Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan atas tiga mekanisme yaitu : (Quinn dan Day, 1997)

- Interaksi farmasetika / inkompatibilitas
- Interaksi farmakokinetika
- Interaksi farmakodinamika

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Bahan dan Alat Yang Digunakan

3.1.1 Bahan Penelitian Yang Digunakan

- Siprofloksasin HCl (Zhejiang Xinhua/China) diperoleh dari P.T. Kimia Farma
- Tablet Simetidin 200 mg (Generik) dari P.T. Phapros
- Heparin 500 unit/ml (Inviclot)
- Xylol teknis (Brataco Chemika)
- Tri Kloro Asetat/TCA p.a. (Merck)
- Ammonium Molibdat p.a. (Fluka AG)
- Asam Sitrat p.a. (Riedel de Haen)
- Natrium Hidrogen Fosfat/ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ p.a. (Riedel de Haen)
- Metanol KCKT grade (J.T. Baker)
- Akuabidestilata (Otsuka Pharmaceuticals)

3.1.2 Alat alat Yang digunakan

- Alat penimbang : Nagata LCS-12
Adventurer Ohaus Tipe AR2 140
Direct Reading Micro Balance LM-20 Libror, Shimadzu
- Alat pemusing Hettich, Protifix 32
- Alat pencampur Thermolyne Barnstead type 37600 mi
- Spektrofluorometer (Hitachi I-4000 Ex-Em 90° Spect.)
- Socorex, alat-alat gelas, spet dan jarum

3.2. Prosedur Penelitian

3.2.1 Subyek Penelitian

Penelitian ini dilakukan terhadap 5 kelinci putih sehat dari daerah Batu, Malang, berat badan 1,5-3 kg.

3.2.2 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini akan digunakan serbuk siprofloksasin HCl dan tablet simetidin. Dalam penelitian ini masing-masing subyek akan mendapatkan dua kali perlakuan dengan selang waktu perlakuan 14 hari untuk waktu pembersihan obat

sehingga obat tereliminasi sempurna dari tubuh. Rancangan penelitian yang dilakukan menggunakan model *cross over*, dapat dilihat dalam tabel IV.1

Tabel III. 1 Perlakuan terhadap subyek dalam penelitian

Subyek	Perlakuan I	Periode Pembersihan Obat	Perlakuan II
D1	C	14 hari	C + S
D2	C	14 hari	C + S
D3	C	14 hari	C + S
D4	C + S	14 hari	C
D5	C + S	14 hari	C

Keterangan :

C : Pemberian siprofloksasin HCl dosis 23 mg/kg berat badan

S : Pemberian pra perlakuan simetidin dosis 37 mg/kg berat badan selama 7 hari

Perlakuan diberikan sesuai dengan yang tercantum dalam protokol penelitian dan analisis data menggunakan spektrofotometer serta pengolahan data hingga didapat nilai parameter farmakokinetika obat.

3.2.3 Protokol

- Kelompok C (Siprofloksasin HCl) :

1. Kelinci dipuasakan semalam.
2. Kelinci ditimbang beratnya dan dimasukkan ke dalam kandang serta bulu bagian tepi telinga dicukur.
3. Larutan siprofloksasin HCl dosis 23 mg/kg berat badan diberikan secara oral \pm 2 ml.
4. Heparin 0,02 ml untuk 1 ml sampel darah kelinci dipersiapkan dalam spuit dan cuplikan darah kelinci diambil dari vena marginalis \pm 1 ml pada menit ke 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480 (Hanan *et. al*, 2000).
5. Cuplikan darah dipusingkan selama 15 menit 2000 rpm lalu plasma dipisahkan dan disimpan pada suhu -20°C sampai dilakukan analisis kadarnya.

- Kelompok C + S (Siprofloksasin HCl dan Simetidin) :

1. Kelinci ditimbang beratnya dan diberikan pra perlakuan simetidin dosis 37 mg/kg berat badan diberikan secara oral selama 7 hari.
2. Kelinci dipuaskan semalam.
3. Pada hari ke-8 kelinci dimasukkan ke dalam kandang serta bulu bagian tepi telinga dicukur.
4. Suspensi simetidin dosis 37 mg/kg berat badan diberikan secara oral.
5. Larutan siprofloksasin HCl dosis 23 mg/kg berat badan diberikan secara oral \pm 2 ml
6. Heparin 0,02 ml untuk 1 ml sampel darah kelinci dipersiapkan dalam spuit dan cuplikan darah kelinci diambil dari vena marginalis \pm 1 ml pada menit ke 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480 (Hanan *et. al*, 2000)
7. Cuplikan darah dipusingkan selama 15 menit 2000 rpm lalu plasma dipisahkan dan disimpan pada suhu -20°C sampai dilakukan analisis kadarnya.

3.3. Preparasi sampel

Diambil plasma sebanyak 250 μl dan divorteks 1 menit. Setelah itu ditambah 500 μl larutan TCA 15 % dan divorteks 1,5 menit lalu dipusingkan (4000 rpm, 5 menit) kemudian supernatan diambil sebanyak 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi yang sudah dikalibrasi 10,0 ml. Supernatan yang diambil ditambah 1,0 ml larutan ammonium molibdat 7,5 $\mu\text{g/ml}$ dan divorteks 1 menit lalu ditambah buffer asam sitrat - $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ sampai dengan pH 3,5 (\pm 3 ml) dan terakhir ditambah metanol hingga 10,0 ml.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

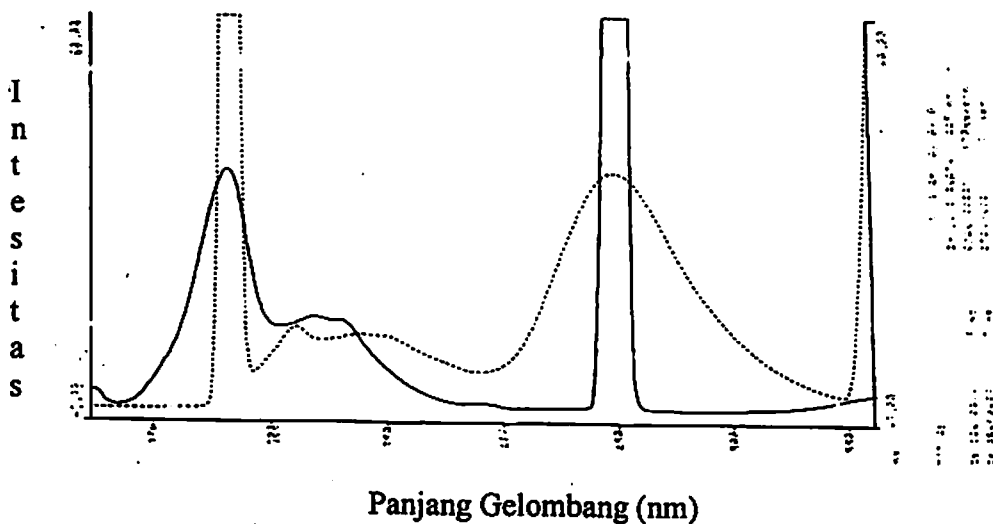
Berikut ini adalah hasil penelitian dalam urutan yang sesuai dengan tahapan pengumpulan data sebagaimana telah diuraikan dalam bab IV.

4.1. Karakteristik Subyek

Subyek merupakan kelinci putih sehat dari daerah Batu, Malang, berat badan 1,5-3 kg.

4.2 Panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum dari siprofloksasin HCl dengan alat spektrofotometer adalah pada eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm seperti terlihat pada gambar di bawah ini :



Gambar 4.1 Penentuan panjang gelombang maksimum

Dari grafik di atas dapat disimpulkan bahwa panjang gelombang maksimum berada pada eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm

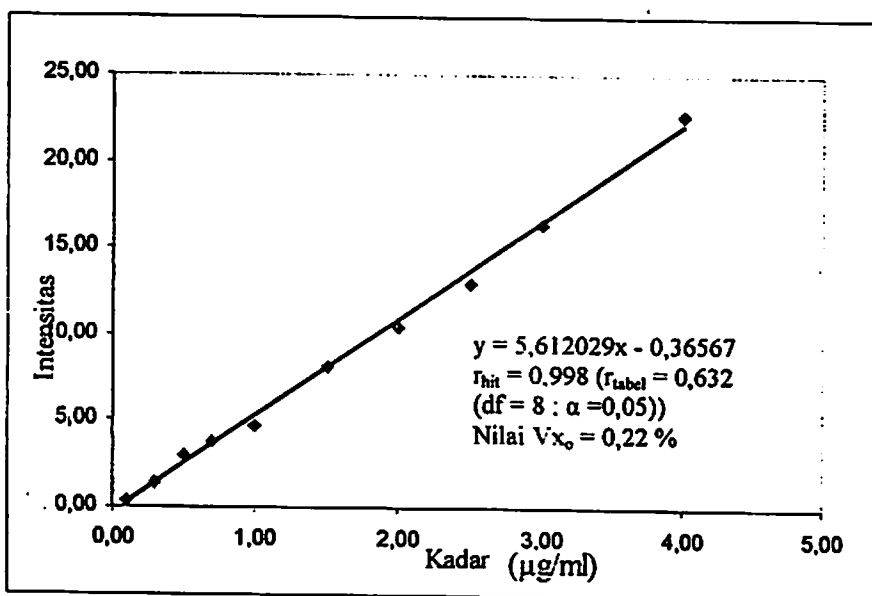
4.3. Validitas metode Analisis

4.3.1. Linieritas

Kurva baku siprofloksasin HCl dalam rentang kadar seperti yang terlihat pada tabel V.1 dan gambar 5.2 berikut ini :

Tabel IV.1 Nilai intensitas siprofloksasin HCl pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm untuk pembuatan kurva baku (linieritas)

Kadar Baku ($\mu\text{g/ml}$)	Intensitas
0,1	0,37
0,3	1,39
0,5	2,92
0,7	3,78
1,0	4,67
1,5	8,17
2,0	10,48
2,5	12,92
3,0	16,45
4,0	22,75



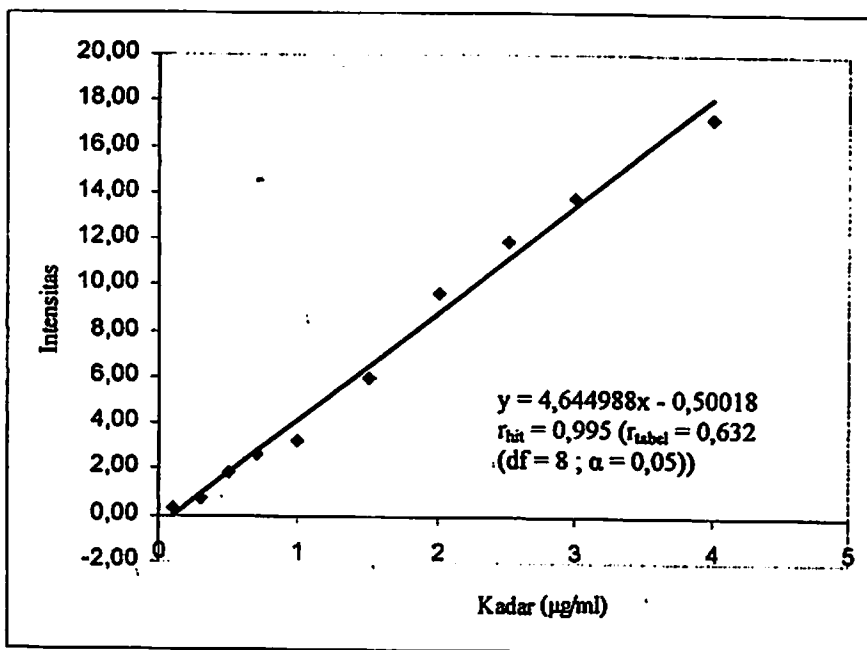
Gambar 4.2 Kurva intensitas siprofloksasin HCl terhadap kadar pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm

4.3.2 Persen Perolehan Kembali (% Rekoveri)

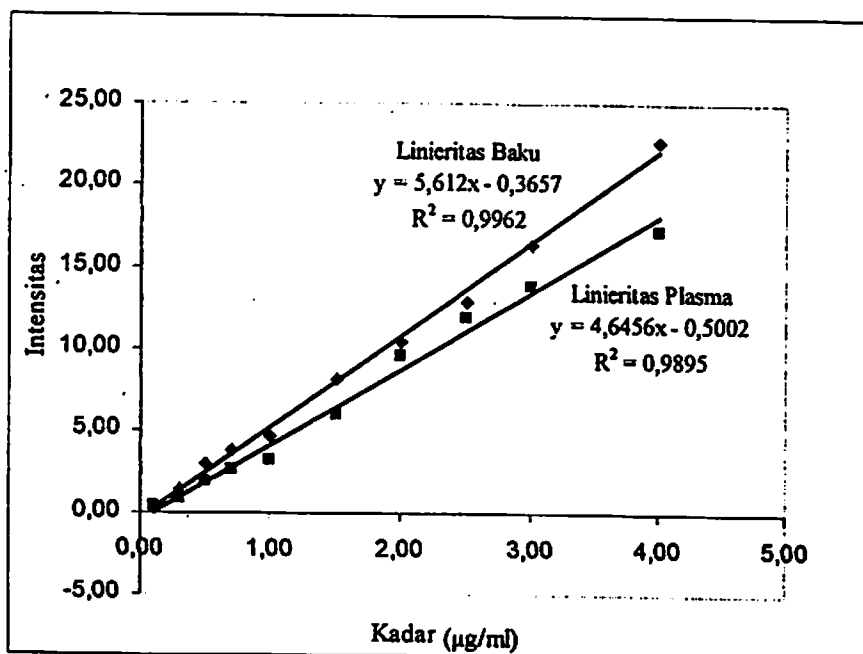
Hasil perolehan kembali kadar siprofloksasin HCl dalam plasma adalah :

Tabel IV.2 Kadar siprofloksasin HCl yang diperoleh kembali (rekoveri) dari plasma pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm

Kadar Baku (µg/ml)	Intensitas	Intensitas Rata-rata	Rekoveri	% Rekoveri	% Rekoveri Rata-rata
0,1	0,28	0,30	0,12	115,05	119,21
	0,32		0,12	122,18	
	0,31		0,12	120,40	
0,3	0,78	0,78	0,20	68,05	67,85
	0,77		0,20	67,45	
	0,78		0,20	68,05	
0,5	1,86	1,87	0,40	79,39	79,70
	1,87		0,40	79,67	
	1,88		0,40	80,03	
0,7	2,60	2,61	0,53	75,58	75,69
	2,62		0,53	76,00	
	2,60		0,53	75,49	
1	3,26	3,25	0,65	64,54	64,41
	3,28		0,65	64,96	
	3,21		0,64	63,71	
1,5	5,98	5,96	1,13	75,39	75,19
	5,96		1,13	75,14	
	5,95		1,13	75,03	
2	9,68	9,67	1,79	89,50	89,44
	9,64		1,78	89,15	
	9,70		1,79	89,68	
2,5	11,87	11,93	2,18	87,18	87,65
	11,93		2,19	87,64	
	12,00		2,20	88,14	
3	13,81	13,81	2,53	84,20	84,22
	13,80		2,52	84,14	
	13,83		2,53	84,32	
4	17,44	17,28	3,17	79,32	78,61
	17,23		3,14	78,38	
	17,17		3,12	78,12	
Jumlah					821,96
Rata-rata					82,20
SD					± 15,24



Gambar 4.4 Kurva intensitas siprofloksasin HCl terhadap kadar dalam plasma pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm



Gambar 4.5 Kurva baku dan kurva rekoveri intensitas siprofloksasin HCl terhadap kadar pada panjang gelombang eksitasi 279 nm dan emisi 445 nm

4.4 Penentuan Kadar Sampel

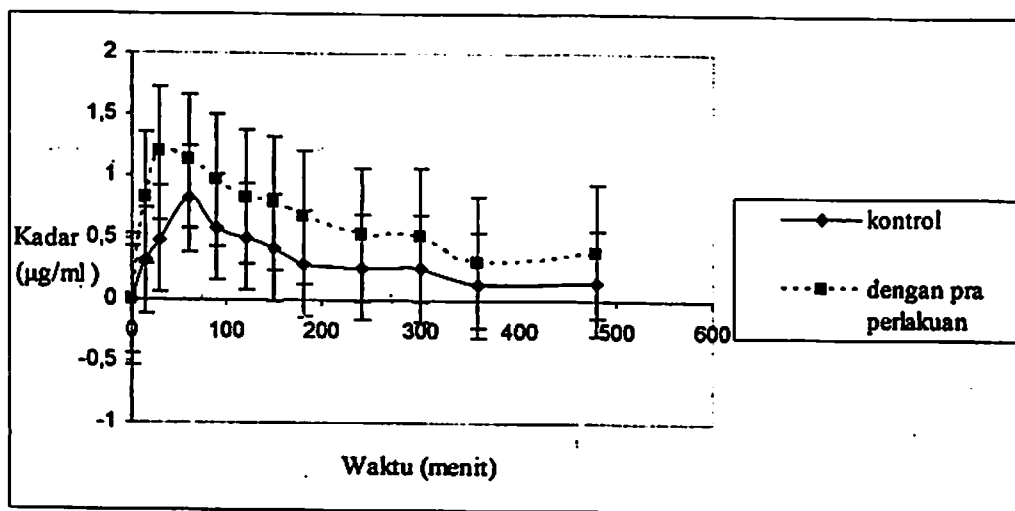
Hasil penentuan kadar sampel rata rata pada penelitian ini adalah sebagai berikut pada kelompok kontrol

Tabel IV. 3 Rata-rata kadar dalam darah tiap waktu pada kelompok kontrol

Waktu (menit)	Kadar Dalam Darah Kelirici Kontrol ($\mu\text{g/ml}$)				Rata-rata
	D1	D2	D3	D4	
0	0	0	0	0	0
15	0	0	0,24	1,03	0,32
30	0,48	0,02	0,33	1,12	0,49
60	0,64	0,34	0,78	1,51	0,82
90	0,54	0,22	0,30	1,28	0,59
120	0,45	0,11	0,29	1,18	0,51
150	0,24	0,05	0,12	1,26	0,42
180	0	0	0	1,19	0,30
240	0	0	0	1,05	0,26
300	0	0	0	1,03	0,26
360	0	0	0	0,50	0,13
480	0	0	0	0,55	0,14
AUC	66,9	22,17	55,73	460,8	151,40 \pm 207,14

Tabel IV. 4 Rata-rata kadar dalam darah tiap waktu pada kelompok dengan pra perlakuan

Waktu (menit)	Kadar Dalam Darah Kelinci Dengan Pra Perlakuan ($\mu\text{g/ml}$)				Rata-rata
	D1	D2	D3	D4	
0	0	0	0	0	0
15	0,93	0,14	0,45	1,77	0,82
30	1,46	0,49	0,83	1,99	1,19
60	1,50	0,44	0,89	1,66	1,12
90	1,64	0,13	0,64	1,46	0,97
120	1,40	0	0,56	1,35	0,83
150	1,32	0	0,70	1,12	0,79
180	1,17	0	0,35	1,17	0,67
240	0,97	0	0,22	0,91	0,53
300	0,91	0	0,09	1,07	0,52
360	kosong	0	0	0,92	0,31
480	0,70	0	0	0,86	0,39
AUC	510,15	30,23	143,48	550,88	308,69 \pm 260,82



Gambar 4.6 Kurva rata-rata kadar siprofloksasin dalam plasma terhadap waktu antara kelompok kontrol dan kelompok dengan pra perlakuan

4.5. Penentuan Tetapan Fase Eliminasi (k_e), Waktu Paro Eliminasi ($t_{1/2}$) dan Klirens

Untuk penentuan nilai k_e dan $t_{1/2}$ digunakan 3 atau 4 titik terakhir dari sampling pada kelinci kemudian diregresi sehingga didapat nilai koefisien kemiringannya (slope) kemudian dikalikan dengan 2,303 sehingga didapat nilai k_e . Untuk nilai $t_{1/2}$ didapat dari nilai k_e dikalikan dengan 0,693. Penentuan nilai klirens didapatkan dari fraksi obat terabsorpsi dikalikan dengan dosis obat dan dibagi dengan AUC dari waktu 0 menit hingga waktu 480 menit. Berikut Hasil rekapitulasi nilai k_e , $t_{1/2}$ dan Klirens

Tabel IV. 5 Rekapitulasi nilai k_e , $t_{1/2}$ dan klirens

Subyek	Kontrol		
	k_e (/menit)	$t_{1/2}$ (menit)	Klirens (L/menit)
D1	0,014	51,00	0,20
D2	0,023	29,50	0,85
D3	0,015	45,59	0,25
D4	0,006	111,45	0,04
Rata-rata \pm SD	0,015 \pm 0,007	59,39 \pm 35,89	0,34 \pm 0,35

Subyek	Dengan Pra Perlakuan		
	k_e (/menit)	$t_{1/2}$ (menit)	Klirens (L/menit)
D1	0,001	501,52	0,03
D2	0,022	31,34	0,57
D3	0,011	61,41	0,10
D4	0,001	601,82	0,03
Rata-rata \pm SD	0,009 \pm 0,010	299,02 \pm 294,85	0,18 \pm 0,26

BAB V

PEMBAHASAN

Siprofloksasin merupakan salah satu antibiotika golongan kuinolon generasi terbaru (fluorokuinolon) yang penggunaannya di klinik cukup tinggi. Selain untuk terapi tunggal siprofloksasin juga dikombinasi dengan obat lain imetidin contohnya terjadi interaksi dengan obat lain contohnya : antasida, aminoglikosida, antibiotika β -laktam, turunan xantin, metil xantin, paraxantin, siklosporin, warfarin dan lainnya (McEvoy, 2002). Dalam dimana tingkat masyarakat para klinisi masih sering meresepkan siprofloksasin sebagai antibakteri yang dikombinasi dengan simetidin sebagai penghambat sekresi asam lambung untuk gastrik ulser.

Sedangkan simetidin dilaporkan bekerja sebagai penghambat metabolisme obat dengan cara berikatan dengan sitokrom P-450 dalam hati membentuk kompleks yang reversibel sehingga sitokrom P-450 aktif berkurang jumlahnya yang selanjutnya dapat menurunkan eliminasi obat (Sweetman, 2005).

Dengan melakukan suatu pendekatan farmakokinetika maka proses metabolisme obat dapat dijelaskan. Parameter farmakokinetika yang digunakan adalah tetapan fase eliminasi (k_e), waktu paro eliminasi ($t_{1/2}$) dan klirens. Waktu paro eliminasi obat pada seorang penderita merupakan parameter dan petunjuk yang penting dalam menentukan lamanya obat tersebut bekerja dan juga dalam pertimbangan pemberian dosis. Sedangkan klirens obat adalah suatu ukuran eliminasi obat dari tubuh tanpa mempermasalahkan mekanisme prosesnya (Shargell *et al.*, 2005). Dari parameter farmakokinetika tersebut dapat menjelaskan terjadi interaksi obat ataukah tidak antara siprofloksasin dan simetidin dalam proses metabolismenya.

Subyek dalam penelitian ini masing-masing mendapatkan dua perlakuan, perlakuan pertama (kontrol) masing-masing subyek diberi siprofloksasin tunggal dosis 23 mg/kg berat badan sedangkan perlakuan kedua (dengan pra perlakuan) masing-masing subyek diberi siprofloksasin dosis 23 mg/kg berat badan yang telah mendapatkan pra perlakuan simetidin dosis 37 mg/kg berat badan sekali dalam sehari selama seminggu. Kedua perlakuan dilakukan dengan metode *cross over* yang bertujuan agar setiap subyek menjadi kontrol terhadap dirinya sendiri sehingga perbedaan antar subyek dapat diminimalkan.

Untuk analisis siprofloksasin menggunakan metode spektrofotometri perlu direaksikan dengan ammonium molibdat agar siprofloksasin memberikan fluoresensi

yang nantinya diukur oleh alat spektrofлуорimeter. Reaksi antara siprofloksasin dan ammonium molibdat membentuk khelat terjadi oleh karena ikatan kation logam ammonium molibdat dengan gugus 3-karboksilat dan 4-karbonil dari siprofloksasin, bentukan khelat inilah yang diukur oleh detektor spektrofлуорometri (El-Kommos *et al.*, 2003).

Pada penetapan panjang gelombang maksimum didapatkan panjang gelombang maksimum dari larutan siprofloksasin HCl yaitu eksitasi pada 279 nm dan emisi 445 nm. Sesuai dengan panjang gelombang siprofloksasin pada literatur yaitu eksitasi pada 280 nm dan emisi pada 446 nm (Myers dan Blumer, 1987). Nilai stokes atau delta spesifik untuk siprofloksasin (panjang gelombang eksitasi – panjang gelombang emisi) yaitu 166.

Validitas metode ini ditunjukkan oleh parameter linieritas, batas deteksi dan batas kuantifikasi, presisi serta akurasi (persen perolehan kembali dalam plasma).

Persamaan regresi kurva baku pada rentang 0,1 – 4,0 µg/ml didapatkan $y = 5,612029x - 0,36567$ dan $r_{hit} = 0,998$ ($r_{tabel} = 0,632$ (df = 8 ; $\alpha = 0,05$)) dan nilai $V_{x_0} = 0,22$ %. Oleh karena r hitung lebih besar daripada r tabel dan nilai V_{x_0} lebih kecil daripada 5 % maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan linier antara kadar dan intensitas pada rentang tersebut (Yuwono *et al.*, 1999).

Pada penentuan batas deteksi dan batas kuantifikasi alat didapatkan nilainya 0,006 µg/ml dan 0,018 µg/ml sehingga dapat disimpulkan spektrofлуорimeter ini dapat digunakan untuk menganalisis kadar dalam sampel plasma.

Pada penentuan presisi metode didapatkan nilai koefisien variasi besarnya $0,53 \pm 0,185$ %. Oleh karena nilai persen KV lebih kecil daripada 10 % maka dapat disimpulkan metode ini presisi (Yuwono *et al.*, 1999).

Pada perolehan kembali (recovery) siprofloksasin dalam plasma didapatkan persamaan regresi $y = 4,644988x - 0,50018$ dan $r_{hit} = 0,995$ ($r_{tabel} = 0,632$ (df = 8 ; $\alpha = 0,05$)). Oleh karena r hitung lebih besar daripada r tabel maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan linier antara kadar yang didapat kembali dan intensitas pada rentang tersebut. Rata-rata persentase perolehan kembali (recovery) siprofloksasin dalam plasma adalah 82,20 %. Oleh karena persentase perolehan kembali (recovery) berada dalam rentang 80-120 % (Yuwono *et al.*, 1999) maka dapat disimpulkan metode ini dapat digunakan atau diterima.

Pada tabel IV.15 dapat dilihat rekapitulasi hasil perhitungan tetapan fase eliminasi, waktu paro eliminasi dan klirens dari masing-masing subyek. Dari hasil

penelitian diperoleh nilai tetapan fase eliminasi $0,015 \pm 0,007 \text{ menit}^{-1}$, nilai waktu paro eliminasi $59,39 \pm 35,89$ menit dan nilai klirens $0,34 \pm 0,35 \text{ L/menit}$. Sedangkan pada literatur didapatkan waktu paro eliminasi pada kelinci yang diberi siprofloksasin oral dengan dosis 20 mg/kg berat badan yaitu $2,24$ jam dan nilai klirens total pada kelinci yang diberi siprofloksasin intra vena dosis 20 mg/kg berat badan yaitu $0,385 \text{ L/kg/jam}$ (Hanan *et al.*, 2000). Perbedaan rentang nilai waktu paro eliminasi dan klirens pada tiap subyek dapat terjadi kemungkinan disebabkan oleh perbedaan fisiologis tubuh tiap subyek.

Parameter yang menggambarkan kinetika eliminasi dapat dikaji dari nilai waktu paro eliminasi ($t_{1/2}$) pada kelompok kontrol $t_{1/2} = 59,39 \pm 35,89$ menit dan kelompok dengan pra perlakuan $t_{1/2} = 299,02 \pm 294,85$ menit. Pra perlakuan simetidin menyebabkan nilai $t_{1/2}$ siprofloksasin lebih besar daripada siprofloksasin tunggal (kontrol). Secara teoritis dapat dijelaskan bahwa simetidin sebagai inhibitor enzim metabolisme menghambat metabolisme obat obyek sehingga menimbulkan peningkatan waktu paro obat (Sellers dan Romach, 1998). Hal ini mendukung penelitian yang dilakukan Prince *et al.* (1999) mengenai pemberian siprofloksasin kombinasi simetidin pada manusia dimana secara statistik nilai $t_{1/2}$ tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna walaupun ada kecenderungan nilai $t_{1/2}$ siprofloksasin kombinasi simetidin lebih besar daripada $t_{1/2}$ siprofloksasin tanpa simetidin.

Klirens dapat digunakan sebagai parameter farmakokinetika untuk adanya penurunan atau peningkatan kemampuan membersihkan obat yang disebabkan oleh pengaruh inhibisi atau induksi pada proses metabolisme obat (Shargel *et al.*, 2005). Dari hasil penelitian menunjukkan harga klirens (dalam hal ini klirens total) kelompok kontrol = $0,34 \pm 0,35 \text{ L/menit}$ dan kelompok dengan pra perlakuan = $0,18 \pm 0,26 \text{ L/menit}$. Klirens total siprofloksasin menurun pada pemberian siprofloksasin bersamaan dengan simetidin dengan penurunan $45,52 \%$. Secara teoritis dapat dijelaskan bahwa klirens siprofloksasin menurun kemungkinan disebabkan oleh sifat simetidin sebagai inhibitor yaitu menghambat enzim mikrosom hati (*mixed function oxidase*) yang berperan dalam proses metabolisme siprofloksasin. Dengan menurunnya enzim metabolisme tersebut mengakibatkan menurunnya proses metabolisme siprofloksasin sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengeluarkan dan membersihkannya. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Prince *et al.* (1999) dimana nilai klirens total siprofloksasin kombinasi

simetidin nilainya lebih kecil daripada klirens siprofloksasin tanpa simetidin (menurun 18 %).

Pada perhitungan AUC didapatkan nilai AUC siprofloksasin kelompok kontrol = $151,40 \pm 207,14$ $\mu\text{g/ml}\cdot\text{menit}$ dan kelompok dengan pra perlakuan = $308,69 \pm 260,82$ $\mu\text{g/ml}\cdot\text{menit}$. Jadi nilai AUC siprofloksasin setelah pra perlakuan simetidin lebih besar daripada siprofloksasin tunggal (kontrol). Secara teoritis dapat dijelaskan bahwa penurunan metabolisme suatu obat oleh karena inhibisi enzim metabolisme dapat meningkatkan konsentrasi serum total dan obat bebas (Sellers dan Romach, 1998).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan terhadap empat subyek kelinci dengan pemberian siprofloksasin tunggal dosis 23 mg/kg berat badan dan dengan simetidin pra perlakuan satu kali sehari dosis 37 mg/kg berat badan selama 7 hari maka berdasarkan data yang diperoleh dan analisis statistik yang dipergunakan maka dapat disimpulkan bahwa :

Ada pengaruh simetidin terhadap metabolisme siprofloksasin hal ini ditunjukkan dari data sbb

1. AUC subyek dengan pra perlakuan $308,69 \pm 260,82$ $\mu\text{g/ml}$ lebih besar dari subyek kontrol $151,40 + 207,14$ $\mu\text{g/ml}$
2. $t_{1/2}$ subyek dengan pra perlakuan $299,02 \pm 294,85$ menit lebih besar dari $t_{1/2}$ subyek kontrol $59,39 \pm 35,89$ menit
3. Klirens subyek dengan praperlakuan $0,18 \pm 0,26$ L /menit lebih kecil dari klirens subyek kontrol $0,34 \pm 0,35$ L /menit

5.2 Saran

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap kadar siprofloksasin pada subyek kelinci yang diberikan secara tunggal dan yang dikombinasi dengan simetidin dapat disarankan sebagai berikut :

1. Perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pra perlakuan simetidin terhadap metabolisme siprofloksasin yang diujikan pada manusia menggunakan data darah dan data urin sehingga dapat lebih menggambarkan keadaan yang sebenarnya.
2. Perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh siprofloksasin yang juga merupakan inhibitor enzim CYP1A2 terhadap metabolisme obat yang dimetabolisme oleh enzim tersebut (contoh : aminofilin, R-warfarin, propranolol, amitriptilin dan sebagainya).

DAFTAR PUSTAKA

- Birkett, Donald J., 1998. **Pharmacokinetic Made Easy**. Australia : McGraw-Hill, pp. 1-7.
- Bjerrum, L., Andersen, M., Petersen, G. dan Kragstrup, J., 2003. Exposure to Potential Drug Interactions in Primary Health Care. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, vol. 21, no. 3, pp. 153-158.
- Brechner, R., Diferdinando, G., Bresnitz, E., Factor, S.H., Matte, T.D., Siegel, L., Adams, S., Walks, I., Coles, J.D., Richardson, M., Peterson, E. dan Stroube, R., 2001. Update : Adverse Events Associated with Anthrax Prophylaxis Among Postal Employees-New Jersey, New York City and The District of Columbia Metropolitan Area. **The Journal of The American Medical Association**, vol. 286, no. 23, pp. 2935-2936.
- Chambers, H.F., 2001. Antimicrobial Agents General Considerations. In : Joel G. Hardman, Lee E. Limbird dan Alfred Goodman Gilman (Eds.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, ed. 10th, New York : The McGraw-Hill companies, Inc., pp. 1143-1144.
- Choma, Irena Maria, 2003. TLC Separation of Fluoroquinolones Searching For Better Selectivity. **Journal of Liquid Chromatography And Related Technologies**, vol. 26, no. 16, pp. 2673-2685.
- El-Kommos, Michael E., Saleh, Gamal A., El-Gizawi, Samia M. dan Abou-Elwafa, Mohamed A., 2003. Spektrofluorometric Determination of Certain Quinolone Antibacterials Using Metal Chelation. **Talanta**, vol. 60, pp.1033-1050.
- Elmore, R.L., Contois, M.E., Kelly, J., Noe, A. dan Poirier, A., 1996. Stability and Compatibility of Admixtures of Intravenous Ciprofloxacin and selected Drugs. **Clinical Therapeutics**, vol. 18, no. 2, pp. 246-255.
- Evans, Gary, 2004. **A Handbook of Bioanalysis And Drug Metabolism**. USA : CRC Press, pp. chapter 3.
- Fernandez, Jeffrey, Barrett, John F., Licata, Lisa, Amaratunga, Dhammika dan Frosco, Marybeth, 1999. Comparison of Efficacies of Oral Levofloxacin and Oral Ciprofloxacin in a Rabbit Model of a Staphylococcal Abscess. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, vol. 43, no. 3, pp. 667-671.

- Garces, A., Zerzanova, A., Kucera, R., Barcron, D. dan Barbosa, J., 2006. Determination of a Series of Quinolones in Pig Plasma Using Solid-Phase Extraction And Liquid Chromatography Coupled With Mass Spectrometric Detection Application to Pharmacokinetic Studies. *Journal of Chromatography A.*, vol. 1137, pp. 22-29.
- Gibson, G. Gordon dan Skett, Paul, 1994. *Introduction to Drug Metabolism*. ed. 2nd, London : Chapman & Hall, pp. 1-154.
- Hanan, M.S., Riad, E.M. dan 'el-Khouly, N.A., 2000. Antibacterial Efficacy and Pharmacokinetic Studies of Ciprofloxacin on *Pasteurella multocida* Infected Rabbits. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, vol. 107, no. 4, pp. 151-155
- Hansten, P.D. dan Horn, J.T., 2001. *Drug Interactions Analysis and Management. A Clinical Prospective and Analysis of Current Developments*. USA : Facts and Comparisons, pp. PM1-PM17, PM25, 287.
- Harmita, 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, vol. 1, no. 3, hal. 117-135.
- Hartshorn, Edward A. dan Tatro, David S., 2001. Principles of Drug Interaction. In : David S. Tatro (Eds.). *Drug Interaction Facts*, St. Louis : Facts And Comparisons^R A Walters Kluwer Company, pp. xvii-xxvii.
- Herfindal, E.T. dan Gourley, D.R., 2006. *Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management*. ed.7th, USA : Lippincott Williams and Wilkins Company, pp. 521-522.
- Hussar, D.A., 2000. Drug Interactions. In : A.R. Gennaro (Eds.). *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, vol. II, ed. 20th, Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins Company, pp. 1746-1761.
- Indrayanto, Gunawan, 1994. Metode Validasi Pada Analisis Kimia. *Pendidikan Berkelanjutan Apoteker, Laboratorium Analisis Farmasi*, Surabaya : Fakultas Farmasi UNAIR, hal. 42-50.
- Kim, Myo-Kyong dan Nightingale, Charles H., 2000. Pharmacokinetic and Pharmacodynamics of The Fluoroquinolones. In : Vincent T. Andriole (Eds.). *The Quinolones*, ed 3rd, London : Academic Press, pp. 184.
- Loi, C., Parker, B.M., Cusack, B.J. dan Vestal, R.E., 1997. Aging and Drug Interactions III : Individual and Combined Effects of Cimetidine and Ciprofloxacin on Theophylline Metabolism in Healthy Male and Female

- Nonsmokers. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 280, no. 2, pp. 627-637.
- Ludwig, E., Graber, H., Szekely, E. dan csiba, A., 1990. Metabolic Interactions of Ciprofloxacin. **Diagnosis Microbiological Infectious Disease**, vol. 13, pp. 135-141.
- Marzoeki, Puti, Heywood, P. dan Harimurti, P., 2004. Reformasi Sektor Kesehatan di Indonesia. **Makalah Sektor Kesehatan, Gizi dan Kependudukan**. Jakarta : Kantor Bank Dunia.
- McEvoy, G.K., 2002. **AHFS Drug Information, USA : American Society of Health System Pharmacist, Inc.**, pp. 764-782, 2817-2823.
- Meng, X., Pei, Y., Nightingale, C.H. dan Quintiliani, R., 1995. Determination of The In Vivo Post-Antibiotic Effects of Ciprofloxacin and Rifampicin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, vol. 36, no. 6, pp. 987-996.
- Mohan, Chandra, 2003. **Calbiochem Buffers a Guide For The Preparation And Use of Buffers In Biological Systems**, Germany : EMD Biosciences, Inc., pp. 20.
- Morelli, H.F. dan Melmon, K.L., 1972. Drug Interactions. In : K.L. Melmon dan H.F. Morelli (Eds.). **Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics**, ed. 2nd, New York : Macmillan Publishing Co., Inc., pp. 982-1007.
- Myers, Carolyn M. dan Blumer, Jeffrey L., 1987. High-Performance Liquid Chromatography of Ciprofloxacin And Its Metabolites In Serum, Urine And Sputum. **Journal of Chromatography**, vol. 422, pp. 153-164.
- Neal, M.J., 2002. **Medical Pharmacology at Glance**. ed. 4th, Oxford UK : Blakwell Publishing Comp., pp. 34-36.
- Nix, D.E., Watson, W.A., Lener, M.E., Frost, R.W., Krol, G., Goldstein, H., Lettieri, J. dan Schentag, J.J., 1989. Effects of Aluminium and Magnesium Antacids and Ranitidine on The Absorption of Ciprofloxacin. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, vol. 46, pp. 700-705.
- Paget, G.E. dan Barnes, J.E., 1964. Toxicity Tests. In : D.R. Laurence dan A.L. Bacharach (Eds.). **Evaluation of Drug Activities : Pharmacometrics**, vol. 1, London : Academic Press, pp. 161.

- Folk, R.E., 1989. Drug-drug Interactions With Ciprofloxacin and Other Fluoroquinolones. *The American Journal of Medicine*, vol. 87 (suppl. 5A), pp. 5A_76S-5A_81S.
- Prince, R.A., Liou, W.S dan Kasik, J., 1999. Effect of Cimetidine on Ciprofloxacin Pharmacokinetics. *Journal Infectious Disease Pharmacotherapy*, vol. 3, ISS 4, pp. 85-93 (REF 10).
- Quinn, D.I. dan Day, R.O., 1997. Clinically Important Drug Interactions. In : Trevor M. Speight dan Nicholas H.G. Holford (Eds.). *Avery's Drug Treatment*, ed. 4th, Auckland : Adis International, pp. 301-328.
- Radandt, J.M., Marchbanks, C.R. dan Dudley, M.N., 1992. Interaction of Fluroquinolones With Other Drugs : Mechanism, Variability, Clinical Significance and Management. *Clinical Infectious Disease*, vol. 14, pp. 272-284.
- Ritschel, W.A., 1974. *Laboratory manual of Biopharmaceutics And Pharmacokinetics*. Cincinnati : Drug Inteligence Publications, Inc., pp. 17.
- Ritschel, W.A., 1992. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. ed. 4th, Hamilton, Illinois 62341 : Drug Intelligence Publications, Inc., pp 157-169, 187-212, 305-321.
- Rubinstein, E. dan Segev, S., 1987. Drug Interaction of Ciprofloxacin With Other Non-Antibiotic Agents. *The American Journal of Medicine*, vol. 82 (suppl 4A), pp. 119-123.
- Sellers, E.M. dan Romach, M.K., 1998. Drug Interactions. In : Harold Kalant dan Walter H.E. Roschlau (Eds.). *Principal of Medical Pharmacology*, ed. 6th, New York : Oxford University Press, pp. 801-810.
- Shargel, Leon, Wu-Pong, Susanna dan B.C.Yu, Andrew, 2005. *Applied Biopharmaceutics And Pharmacokinetics*. ed. 5th, Boston : The McGraw-Hill Companies, Inc., pp. 1-12, 52, 75-76, 131-138, 161-173, 251-254.
- Soekardjo, Bambang dan Sondakh, Robby, 2000. Hubungan Struktur-Aktivitas Obat Antiinfeksi. In : Siswandono dan Bambang Soekardjo (Eds.). *Kimia Medisinal 2*, ed. 2nd, Surabaya : Airlangga University Press, hal. 50-57.
- Stahlmann, Ralf dan Lode, Hartmut, 2000. Safety Overview Toxicity, Adverse Effects and Drug Interactions. In : Vincent T. Andriole (Eds.). *The Quinolones*, ed 3rd, London : Academic Press, pp. 184.

- Stein, G.E., 1991. Drug Interactions With Fluoroquinolones. **The American Journal of Medicine**, vol. 91 (suppl 6A), pp. 81S-86S.
- Stockley, Ivan H., 2001. **Drug Interactions**. ed. 5th, UK : Pharmaceutical Press, pp. 1-14.
- Suryawidjaja, J.E., 2007. Peran Mikrobiologi Pada Tatalaksana Infeksi Saluran Cerna : Elemen Seng Sebagai Obat Antibakterial. **Pidato Ilmiah Pengukuhan Guru Besar Tetap Bidang Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti**.
- Sweetman, Sean C. (Eds.), 2005. **Martindale The Complete Drug Reference**. Ed. 34th, London : Pharmaceutical Press, pp. 188-192, 1255-1258.
- The United States Pharmacopeia / The National Formulary (USP / NF), 2002. **USP 26 / NF 21**. Twinbrook Parkway, Rockville : United States Pharmacopeial Convention, Inc., pp. 453-455, 457-461, 2440-2442.
- Wilcock, A., Thomas, J., Frisby, J., Webster, M., Keeley, V., Finn, G., Fossey, K., Wee, B., Beale, J. dan Lennard, M.S., 2005, Potential For Drug Interactions Involving Cytochrome P450 in Patients Attending Palliative Day Care Centre : A Multicentre Audit. **British Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 60, ISSUE 3, pp. 326-329.
- Wolfson, John S. dan Hooper, David C., 1991. Overview of Fluoroquinolone Safety. **The American Journal of Medicine**, vol. 91 (suppl 6A), pp. 153S-161S)
- Wong, F.A., Juzwin, S.J. dan Flor, S.C., 1997. Rapid Stereospecific High Performance Liquid Chromatographic Determination of Levofloxacin in Human Plasma and Urine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, vol. 15, pp. 765-771.
- Wright, J.M., 1992. Drug Interactions. In : K.L. Melmon, H.F. Morelli, B.B. Hoffman dan D.W. Nierenberg (Eds.). **Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics**, ed. 3rd, New York : The McGraww-Hill, Inc., pp. 1012-1074.
- Yuwono, Mochammad, Mulja, Muhammad dan Indrayanto, Gunawan, 1999. **HPLC**. Surabaya : Unit Layanan Konsultasi, Pengujian dan Kerjasama Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, hal. 2, 49-57.

Lampiran 1

PERSONALIA DAN ORGANISASI	
1. Kepala Proyek 1.1. Nama lengkap 1.2. Pangkat dan Jabatan 1.3. Tempat penelitian 1.4. Tugas/hubungan kerja 1.5. Waktu yang disediakan untuk penelitian ini.	: Dra. Toetik Aryani,MSi : IIIId : Lab Departemen Farmasi Klinis LDB Unair : Sampling dan membuat laporan : 1 tahun
2. Pembimbing/ Peneliti I 2.1. Nama lengkap 2.2. Pangkat dan Jabatan 2.3. Tempat penelitian / alamat 2.4. Tugas / hubungan kerja 2.5. Waktu yang disediakan untuk penelitian ini	: Dr. Suharjono, MS : IVB/ Lektor Kepala : Lab Departemen Farmasi Klinis LDB Unair : Mencari acuan dan pemecahan masalah : 1 tahun
3. Tenaga Peneliti II 3.1. Nama lengkap 3.2. Pangkat dan Jabatan 3.3. Tempat Penelitian 3.4. Tugas/hubungan kerja 3.5. Waktu yang disediakan untuk penelitian ini	: Dra. Aniek Setiya Budiatin,MSi : IIIId : Lab Departemen Farmasi Klinis LDB Unair : Analisis dengan HPLC : 1 tahun

Lampiran 2**Daftar Riwayat Hidup Peneliti**

Nama	Dra. Toetik Aryani,Apt.MS
Jenis Kelamin	Perempuan
NIP	131 863 864
Pangkat/ golongan	Penata tingkat I/ IIIId
Umur	44 th
Lulus sarjana Farmasi	1986
Lulus apoteker	1988
Lulus magister	2002

Pengalaman kerja dalam penelitian dan pengalaman profesional

Institusi	Jabatan	Periode kerja
Fakultas Farmasi Unair	Staf pengajar	2002 - sekarang

Daftar penelitian

1. Penentuan kadar andrografolida pada ekstrak etanol herba sambiloto (Andrographis Paniculata Nees)dengan metode KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi) eluasi gradien
2. Pengujian validasi kadar andrografolid secara kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) dengan eluasi gradien terhadap ekstrak herba sambiloto (Andrographis Panicuilata)
3. Pelatihan Pemanfaatan Serbuk Daging Ikan Gabus Sebagai Sumber Albumin, Pengabdian Masyarakat ,2005
4. Uji Farmakokinetika Oral Tablet Spiramisin 2005
5. Pengmas : Pendayagunaan Protein Ikan Gabus Sebagai Sumber Albumin Dalam Makanan Siap Saji 2006

Surabaya , 20 Januari 2009

Lampiran 3**Daftar Riwayat Hidup Peneliti II**

Nama : Dra. Aniek Setya Budiati Msi, Apt

NIP : 131 859 923

Pendidikan

Universitas dan lokasi	Gelar	Tahun selesai	Bidang studi
Unair, Surabaya	Dra.	1986	Ilmu Farmasi
Unair, Surabaya	Apt.	1987	Ilmu Farmasi
Unair, Surabaya	Magister	1999	Ilmu Farmasi

Pengalaman kerja dalam penelitian dan pengalaman profesional

Institusi	Jabatan	Periode kerja
Fakultas Farmasi Unair	Staf pengajar	2002 - sekarang

Daftar penelitian

1. Validasi analisis etil parametoksi sinamat secara densitometri dalam standarisasi produk jadi yang mengandung ekstrak etanol dari rimpang kencur, 1995
2. Rekayasa formulasi etil parametoksi sinamat larut air sebagai komponen utama rimpang kencur dalam bentuk tablet hisap dan larutan terstandar, 1995
3. Pengujian antiradikal bebas difenil pikril hidrazil (DPPH) ekstrak *Graptophyllum pictum*(L), Griff secara spektrofotometri, 1998
4. Uji perbandingan aktivitas skualen dengan α Tokoferol sebagai penangkap radikal difenil pikril hidrazil dan antiperoksida lemak dalam homogenat hepar tikus dengan induksi ter- butil hidroperoksida 1999
5. Pelatihan Pemanfaatan Serbuk Daging Ikan Gabus Sebagai Sumber Albumin, Pengabdian Masyarakat, 2005
6. Pengmas : Pendayagunaan Protein Ikan Gabus Sebagai Sumber Albumin Dalam Makanan Siap Saji 2006

Surabaya, 20 Januari 2009

Dra. Aniek Setiya Budiati, Apt., MSi
NIP 131 859 923

Lampiran 4**Daftar Riwayat Hidup Peneliti III**

Nama Lengkap : Suharjono,Dr,MS,Apt

Nomor Induk Pegawai : 131 289 629

Pangkat / Golongan : Pembina Tk I / IV-b

Jabatan : Lektor Kepala

2. Riwayat Pendidikan**- Pendidikan Tinggi**

1974-1980 : Program Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga-Surabaya

1980-1981 : Program Profesi/Apoteker, Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga-Surabaya

1987-1991 : Pendidikan Pascasarjana Magister Ilmu MIPA
Program Studi Ilmu Farmasi
Universitas Gadjah Mada- Yogyakarta

1997-2005 : Program S-3 Program Pascasarjana Unair
Program Studi Ilmu Farmasi

3. Karya Ilmiah dan Publikasi 10 tahun terakhir :

Sebagai Author :

a. Resep dan Permasalahannya, Cermin Dunia Farmasi, 31, Feb 1997, hal 31-34

b. Ecstasy: Penyalahgunaan, Farmakologi & Tinjauan Hukumnya, Bulletin ISFI, 25(1), 1996, hal 1-6

c. Pengaruh Parasetamol terhadap Kinetika Eliminasi Kloramfenikol, Prosi-
ding Kongres ISFI Semarang, 3-5 Juli 1996

d. Dioksin: Sumber Kontaminasi dan Bahayanya bagi Kesehatan, Medika,
Agustus, 1999, 521-524

e. Tinjauan Pil Koplo dari Sudut Pandang Farmasi, Disajikan dalam Seminar
Pil Koplo di Fakultas Farmasi Unair, 13 April 1996

f. Perkembangan Informasi Obat dan Pemanfaatannya, Disajikan dalam
Pendidikan Berkelanjutan Bidang Farmasi Rumah Sakit, BPD ISFI Jateng
Di Solo, 1 April 1999

g. Correlation of Theophylline in Serum and Saliva on Health Subjects,

Disajikan dalam Konferensi Pan Pacific VIII on Pharmaceutical Care, Nusa Dua, Denpasar Bali, 28 Sept-1 Okt 1997.

- h. Kinetika Eliminasi Parasetamol pada Kelinci Diabetes Karena Aloksan Penelitian Lemlit Unair, th 1996.
- i. Aspek Farmasi Obat Diare, Disajikan dalam Pendidikan Apoteker Berkelanjutan BPD ISFI Jatim di Surabaya, tanggal 2001
- j. Characterization of Gliclazide Metabolism by Human Liver Microsomes Disajikan dalam : Australian Congress in Health Sciences Research, Melbourne, 25-29 Oct 2002 (Poster)
- k. Aspek Farmasi Obat Oral Diabetes Mellitus. Disampaikan dalam Pendidikan Berkelanjutan Apoteker BPD ISFI Jatim di Surabaya, tanggal 2002

Sebagai Ko-Author:

- a. Pengaruh N-Hiosin Butil Bromida terhadap Bioavailibilitas Parasetamol pada Kelinci, Jurnal Penelitian Unair, 4(1), 1 Okt 1996, hal 17-22
- b. Aspek Farmasi Pelayanan Antihistamin, Buku Pendidikan Berkelanjutan Apoteker (PBA), No 12, 15 Juni 1996
- c. Pentoxifylline, Dalam Buku : Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Vol.25, 1998, Penerbit Academic Press Inc-London, pp 295-340
- d. Benzoic Acid, Dalam Buku : Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Vol.26, 1999, Penerbit Academic Press Inc-London, pp 1-46
- e. Citric Acid. Dalam Buku : Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Vol.28, 2001, Penerbit Academic Press Inc-London, pp 1-76

4 Karya Tulis Ilmiah Populer :

Kurang lebih 300 dimuat di : Surabaya Post, Jawa Pos, Surya, Suara Karya, Suara Pembaruan, Republika, Kompas, Intisari, Suara Merdeka Semarang, Media PAFI

Surabaya, 20 Januari 2009

Suharjono, Dr, MS, Apt

NIP : 131 289 629