

## PENELITIAN ASLI

# EFEK KOMBINASI SPIRONOLAKTON TERHADAP PARAMETER FARMAKOKINETIKA KETOROLAK PADA PLASMA KELINCI MENGGUNAKAN METODE KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGI

Christica Ilsanna Surbakti<sup>1</sup>, Bunga Rimta Barus<sup>2</sup>, Asri Faldha<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sari Mutiara Indonesia, Medan, Sumatera Utara, 20123, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Tjuk Nyak Dhien, Medan, Sumatera Utara, 20123, Indonesia

<sup>3</sup>Institut Kesehatan Deli Husada, Jl. Besar Delitua No.77, Kec. Deli Tua, Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara 20355, Indonesia

---

### Info Artikel

Riwayat Artikel:

Tanggal Dikirim: 06 Mei 2025

Tanggal Diterima: 26 Juli 2025

Tanggal Dipublish: 28 Juli 2025

---

### Abstrak

**Latar belakang:** Spironolakton merupakan obat diuretik antagonis aldosteron yang digunakan dalam terapi hipertensi. Obat ini termasuk diuretik hemat kalium yang bekerja pada tubulus distal ginjal dengan menghambat efek aldosteron, sehingga meningkatkan ekskresi natrium, bikarbonat, dan kalsium sambil mempertahankan ion kalium dan hidrogen. Sementara itu, ketorolak adalah antiinflamasi non-steroid yang poten dengan waktu paruh pendek (4–6 jam), dan terutama diabsorpsi di usus halus bagian proksimal. Pada pengelolaan hipertensi, spironolakton kerap dikombinasikan dengan obat lain, termasuk ketorolak, yang berpotensi menimbulkan interaksi pada fase farmakokinetik.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian spironolakton terhadap parameter farmakokinetika ketorolak, baik ketika diberikan satu jam sebelumnya maupun secara bersamaan.

**Metode:** Desain penelitian ini bersifat eksperimental menggunakan tiga ekor kelinci jantan yang dibagi dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu: pemberian ketorolak tunggal, pemberian ketorolak satu jam setelah spironolakton, dan pemberian ketorolak bersamaan dengan spironolakton. Analisis kadar ketorolak dalam plasma dilakukan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

**Hasil:** Pada fase absorpsi ditemukan adanya perbedaan parameter farmakokinetik antar kelompok perlakuan. Tidak ada perbedaan mencolok pada fase distribusi, sedangkan fase ekskresi menunjukkan variasi antar kelompok.

**Simpulan:** Pemberian ketorolak satu jam setelah spironolakton mempengaruhi profil farmakokinetiknya, namun perbedaan tersebut tidak signifikan pada seluruh parameter yang dianalisis.

---

Jurnal Farmanesia

e-ISSN: 2528-2484

Vol.12 No.1 Juni, 2025 (Hal 43-50)

Homepage: <https://e-journal.sari-mutiara.ac.id/index.php/2>

DOI: <https://doi.org/10.51544/jf.v12i1.5861>

**How To Cite:** Surbakti, Christica Ilsanna, Bunga Rimta Barus, and Asri Faldha. 2025. "Efek Kombinasi Spironolakton Terhadap Parameter Farmakokinetika Ketorolak Pada Plasma Kelinci Menggunakan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi." *Jurnal Farmanesia* 12 (1): 43–50. [https://doi.org/https://doi.org/10.51544/jf.v12i1.5861](https://doi.org/10.51544/jf.v12i1.5861).



Copyright © 2025 by the Authors, Published by Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan Universitas Sari Mutiara Indonesia. This is an open access article under the CC BY-SA Licence ([Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)).

## 1. Pendahuluan

Strategi pengobatan yang tepat biasanya diarahkan pada pengelolaan gejala penyakit yang muncul. Dalam praktiknya, hal ini sering mengakibatkan penggunaan beberapa jenis obat sekaligus untuk mengatasi gejala yang berbeda, sehingga meningkatkan potensi terjadinya interaksi antarobat. Efek dari interaksi tersebut dapat bersifat positif dengan meningkatkan efikasi terapi, namun juga berisiko menimbulkan dampak negatif bagi pasien.

Interaksi antarobat terjadi ketika dua atau lebih senyawa obat dikonsumsi bersamaan dan menimbulkan perubahan terhadap kerja masing-masing obat. Fenomena ini termasuk dalam kategori *Drug Related Problems* (DRP) karena dapat memengaruhi efektivitas maupun keamanan pengobatan. Interaksi ini dapat menyebabkan peningkatan atau penurunan efek obat, sehingga berkontribusi terhadap keberhasilan atau kegagalan terapi.

Salah satu jenis interaksi yang umum dijumpai adalah interaksi farmakokinetik, yang berkaitan dengan bagaimana obat diproses oleh tubuh. Proses farmakokinetik meliputi empat tahap utama, yakni absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Dari keempat tahap tersebut, metabolisme merupakan titik interaksi yang paling sering terjadi, karena banyak obat dimetabolisme melalui enzim yang sama, terutama enzim dalam sistem sitokrom P450. Diperkirakan bahwa 50 hingga 60 persen obat dapat mengalami interaksi pada tahap ini.

Perlu dicatat bahwa interaksi yang terjadi pada satu jenis obat tidak dapat serta-merta digeneralisasikan kepada obat lain yang masih satu golongan, meskipun struktur kimianya serupa. Hal ini disebabkan oleh perbedaan karakteristik fisikokimia masing-masing obat, yang turut menentukan perilaku farmakokinetik.

## 2. Metode

Metode harus disusun sebagai berikut:

### 2.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini bersifat eksperimental (*experimental research*) yang digunakan untuk mengetahui pengaruh atau hubungan antara variabel bebas (X) yang disebut faktor perlakuan dengan variabel terikat (Y) yang disebut faktor pengamatan

### 2.2 Pengaturan dan Sampel

Penelitian akan dilakukan di Laboratorium Analisis Instrumental Universitas Sari Mutiara Indonesia. Waktu penelitian akan dilaksanakan pada bulan Mei 2025 sampai dengan selesai.

### 2.3 Intervensi (berlaku untuk studi eksperimental)

Metode yang digunakan ialah *Purposive sampling*, yaitu pengambilan sampel secara sengaja sesuai dengan persyaratan sampel yang diperlukan. Peneliti menentukan sendiri sampel yang diambil karena ada pertimbangan tertentu

### 2.4 Pengukuran dan pengumpulan data

Instrumen yang digunakan dalam analisis sampel ini adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, instrumen tersebut akan melihat pemberian ketorolak 1 jam setelah pemberian spironolakton yang dapat mempengaruhi profil farmakokinetika ketorolak dan melihat pengaruh spironolakton bersamaan dengan ketorolak. Interaksi farmakokinetika dapat terjadi pada berbagai tahap, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi. Interaksi ini dapat meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk menimbulkan efek farmakologinya. Interaksi farmakokinetika tidak dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi sekalipun struktur kimianya mirip. Karena antar obat segolongan terdapat ariasi sifat-sifat fisikokimia yang menyebabkan variasi sifat-sifat farmakokinetiknya. Instrumen

kromatografi cair kinerja tinggi merupakan sistem pemisahan dengan kecepatan dan efisiensi yang tinggi karena didukung oleh kemajuan dalam teknologi kolom, sistem pompa tekanan tinggi, dan detektor yang sangat sensitif dan beragam sehingga mampu menganalisa berbagai campuran secara kualitatif maupun kuantitatif, baik dalam komponen tunggal maupun campuran

## 2.5 Analisis data

Analisis data statistik dengan menggunakan t hitung, dimana t hitung diperoleh melalui uji rata-rata untuk menentukan apakah dengan rentang parameter suatu populasi didukung kuat oleh informasi sampel atau tidak. Kemudian dibagi dengan nilai standar deviasi dan banyak sampel kemudian dibandingkan nilai t hitung terhadap nilai tabel. Jika nilai t hitung  $> t$  tabel, maka  $H_0$  ditolak. Artinya nilai rata-rata yang diharapkan berbeda dengan nilai rata-rata yang pengukuran sampel demikian sebaliknya.

## 3. Hasil

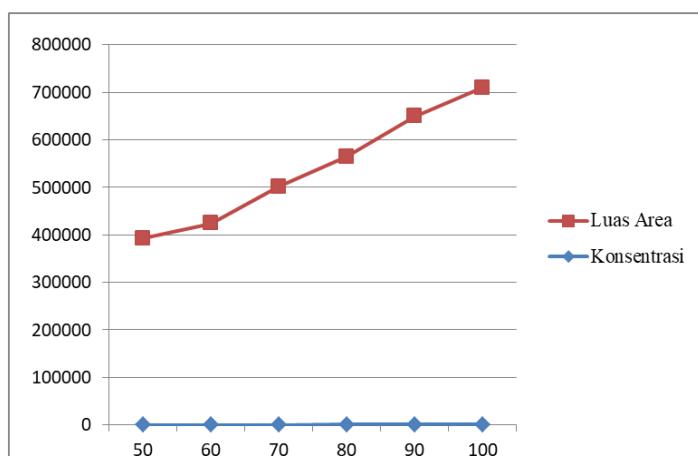
### a. Hasil Uji Parameter Farmakokinetika

Pada pengujian efek farmakokinetika ketorolak dilakukan dengan menggunakan alat kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dengan menggunakan kolom shimadzu tipe TC-C18 dan detector UV pada panjang gelombang 314 nm. Selanjutnya dilakukan penentuan kurva baku ketorolak dalam plasma dengan hasil seperti pada Tabel 1 dibawah ini

Tabel 1. Penentuan Kurva Kalibrasi Baku Kotorolak

No	Konsentrasi	Luas Area
1	50	392454
2	60	423845
3	70	500838
4	80	563781
5	90	648809
6	100	709665

Pada tabel diatas dapat kita lihat bahwa dengan meningkatnya konsentrasi larutan baku ketorolak semakin meningkat pula nilai luas area larutan baku ketorolak. Berdasarkan tabel diatas selanjutnya digambarkan kurva baku ketorolak



Gambar 1 Kurva Baku Kotorolak

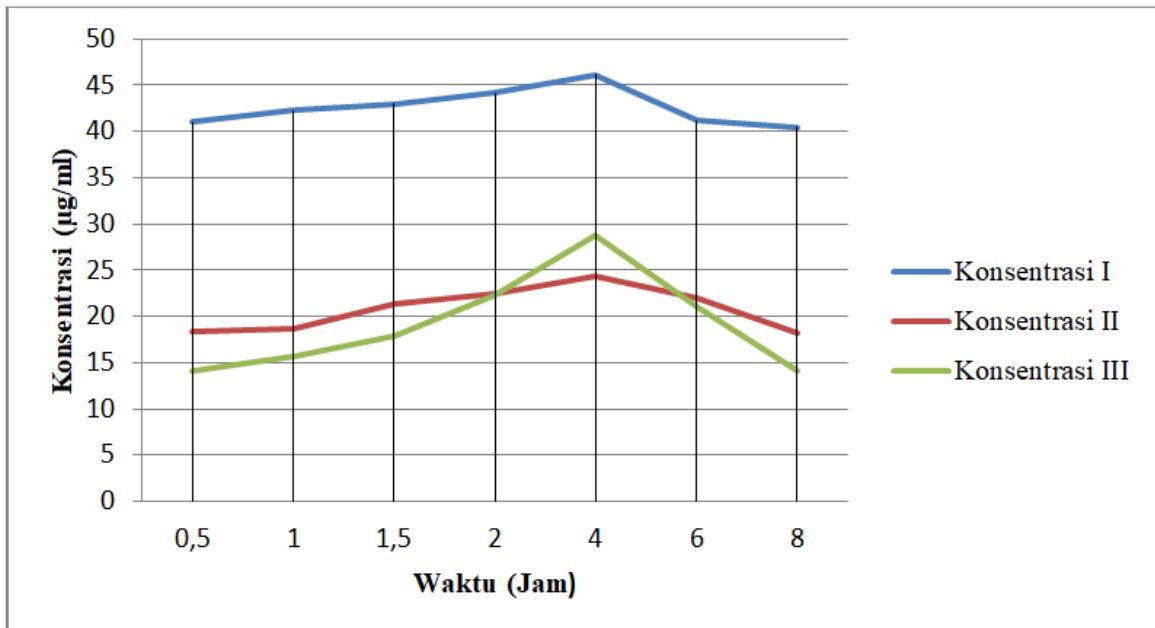
Kadar ketorolak dapat dihitung menggunakan persamaan berikut  $Y = 6674,542857x + 39307,95238$  yaitu dengan mensubtitusikan  $Y$  dengan luas area sampel dan didapat nilai regresi 0,99984.

Berdasarkan kromatogram dan kurva kalibrasi hasil penyuntikan ketorolak baku, selanjutnya dilakukan penyuntikan dari plasma ketiga kelompok hewan perlakuan yang terdiri dari 1 ekor kelompok hewan perlakuan pemberian ketorolak (kontrol), 1 ekor kelompok hewan perlakuan pemberian ketorolak yang sebelumnya diberi spironolakton 1 jam dan 1 ekor kelompok hewan perlakuan pemberian ketorolak dan spironolakton bersamaan. Adapun hasil dari konsentrasi plasma dari ketiga perlakuan

Waktu	Konsentrasi I	Konsentrasi II	Konsentrasi III
0,5	40,98	18,346	14,18
1	42,31	18,62	15,756
1,5	43,01	21,305	17,95
2	44,15	22,463	22,33
4	46,12	24,287	28,720
6	41,18	21,995	21,011
8	40,44	18,212	14,07

Tabel 2. Konsentrasi Plasma dari ketiga perlakuan

Dari tabel diatas dapat disimpulkan bahwa konsentrasi maksimum yaitu pada waktu ke -4 jam dan mengalami penurunan pada waktu ke 8 jam



Gambar 2 Kurva Konsentrasi dari perlakuan 1,2 dan 3

Selanjutnya hasil pengamatan parameter farmakokinetika dari ketiga perlakuan

No.	Parameter Farmakokinetika	Perlakuan I	Perlakuan II	Perlakuan III
1.	<b>Ka</b>	<b>2,058</b>	<b>1,489</b>	<b>1,609</b>
2.	<b>Kel</b>	<b>0,0375</b>	<b>0,7116</b>	<b>0,712</b>
3.	<b>T1/2</b>	<b>18,48</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
4.	<b>Vd</b>	<b>15,45</b>	<b>5,127</b>	<b>6,0146</b>
5.	<b>Cl</b>	<b>0,57</b>	<b>3,648</b>	<b>4,013</b>
6.	<b>T maks</b>	<b>2</b>	<b>4,547</b>	<b>0,71169</b>
7.	<b>C maks</b>	<b>1310,079</b>	<b>198,186</b>	<b>185,186</b>
8.	<b>AUC 0-∞</b>	<b>1310,05</b>	<b>198,1673</b>	<b>185,1475</b>
9.	<b>AUMC 0-∞</b>	<b>34694,84889</b>	<b>780,24</b>	<b>4446,8302</b>
10.	<b>MRT</b>	<b>26,48</b>	<b>4,1329</b>	<b>24,017</b>

b. Nilai Uji akurasi

Konsentrasi	Rata-rata	
	% Recovery	% diff
50 ppm	108,281	8,281
80 ppm	102,817	2,817
100 ppm	92,149	-7,848

Uji akurasi digambarkan dengan % recovery 102,817 % dengan seluruh hasil % recovery dan masing-masing konsentrasi memenuhi persyaratan, dimana syarat untuk %recovery 80-120% (Gandjar dan Rohman,2013).

c. Nilai Uji presisi

Konsentrasi	% RSD	SD
50 ppm	0,905	0,490
80 ppm	0,106	0,087
100 ppm	1,276	1,176

Dilakukan dengan menggunakan 3 konsentrasi yang sama yaitu 50,80 dan 100 ppm. Presisi dinyatakan sebagai standard deviasi (SD) dan simpangan baku relatif (RSD). Untuk nilai SD yang diperoleh secara berurutan adalah 0,490; 0,087 dan 1,176. Dan nilai RSD yang diperoleh secara berurutan 0,905%; 0,106% dan 1,276 %. Nilai RSD yang diperoleh memenuhi persyaratan dengan syarat lebih kecil dari 2%.

d. Nilai T hitung

Konsentrasi	T Hitung	T Tabel
50 ppm	0,002368	
80 ppm	0,01333	
100 ppm	0,0008836	4,30265

Nilai T hitung yang diperoleh dari konsentrasi 50,80 dan 100 ppm secara berurutan 0,002368 ; 0,01333 dan 0,0008836. Setelah diperoleh nilai T hitung maka akan dibandingkan dengan nilai T tabel menggunakan menggunakan  $\alpha = 0,05$ ; maka  $\alpha/2 = 0,05/2 = 0,025$  dan nilai  $n = 3$ , maka  $df = n-1 = 3-1 = 2$  maka diperoleh nilai T tabel 4,30265.

## 4. Pembahasan

### A. Penentuan Kurva Kalibrasi Ketonolak

Kadar ketonolak dapat dihitung menggunakan persamaan berikut  $Y = 6674,542x + 39307,952$  yaitu dengan mensubstitusikan  $Y$  dengan luas area sampel dan didapat nilai regresi 0,99984.

### B. Penentuan Nilai Farmakokinetik

Parameter farmakokinetika didefinisikan sebagai besaran yang diturunkan secara matematik dari hasil pengukuran kadar obat atau metabolitnya didalam darah atau urin, dimana parameter ini akan menjadi acuan bagi keefektifan perubahan fisiologi pada tahap farmakokinetika. Masing-masing parameter dapat digunakan untuk mengkaji proses-preoses seperti pada profil absorpsi dapat dikaji melalui parameter  $K_a$ ,  $C_p$  maks,  $T_{maks}$  dan  $AUC$ . Untuk profil istribusi dapat dikaji melalui parameter  $V_d$  dan  $AuMC$  dan untuk profil eliminasi dapat dikaji melalui parameter  $K_{el}$  dan  $C_l$ . Sehingga dapat dilihat adanya perbedaan dari ketiga kelompok perlakuan pada kelinci jantan, tetapi perbedaan tersebut pada setiap parameter tidak terlihat secara signifikan terutama pada fase absorpsi. Nilai laju absorpsi ( $K_a$ ) mengalami penurunan yaitu dari  $2,058 \text{ jam}^{-1}$ ,  $1,489 \text{ jam}^{-1}$  dan  $1,609 \text{ jam}^{-1}$ , nilai  $t_{1/2}$  absorpsi menurun yaitu dari 18,48 jam menjadi 1 jam dan menjadi 1 jam. Dari nilai  $K_a$ ,  $t_{1/2}$  a dan  $T_{maks}$  yang diperoleh tidak terdapat perbedaan secara signifikan dari ketiga kelompok uji.

Dari hasil penelitian Mirakel 2007, dijelaskan bahwa peningkatan nilai  $K_a$  berpengaruh pada nilai  $T_{maks}$  yang menurun dan nilai  $C_{p\text{ maks}}$  yang meningkat dan juga berpengaruh terhadap peningkatan nilai profil  $AUC$ . Faktor yang dapat mempengaruhi profil absorpsi adalah kecepatan pengosongan lambung, pH medium absorpsi, koefisien partisi lemak-air juga fenomena *First pass effect*.

### C. Validasi Metode

Berdasarkan data kurva kalibrasi diperoleh batas deteksi dan batas kuantitasi untuk hasil perhitungan kadar pada HPLC tersebut. Yaitu  $6,262 \mu\text{g/L}$  dan batas kuantitasi  $4,586 \mu\text{g/L}$ . Dari hasil perhitungan dapat dilihat semua hasil yang diperoleh pada pengukuran sampel berada diatas batas deteksi dan batas kuantitasi. Batas deteksi merupakan parameter uji batas yang dilakukan untuk mendeteksi jumlah terkecil analit dalam sampel yang masih memberikan respon signifikan dengan blanko sedangkan batas kuantitasi merupakan kuantitas terkecil analis yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004).

## 5. Kesimpulan

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

## 6. Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada seluruh pimpinan dan dosen farmasi Universitas Sari Mutiara Indonesia.

## 7. Referensi

1. Ariani, N., Susanti, N. (2015). *Perbandingan Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Elusi Gradien Dengan Isokratik Pada Penentuan Vitamin B1, B2 Dan B6 Dalam Sediaan Sirup Multivitamin Secara Simultan*. Cakra Kimia. Volume 3. Universitas Udayana. Bali . Indonesia
2. Dachriyanus., Susanti, M., (2014). *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*. Penerbit
3. Deglin, Judith Hopfer. (2004) *Pedoman Obat Untuk Perawat*. Edisi IV Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Halaman 1053-1054.
4. Ditjen POM. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
5. Endang., Hidayati, S, N., Febrianti, Y. (2016). *Kajian Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Dengan Gangguan Fungsi Ginjal Di Instalasi Rawat Inap RSUP DR. Sardjito Yogyakarta Periode 2009-2013*. Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia.
6. Gandjar, I. G., dan Rohman, A. (2013). *Kimia farmasi Analisis*. Edisi XI. Yogyakarta: Pustaka Pelajar
7. Hakim, L. (2012). *Farmakokinetik Klinik*. Yogyakarta: Bursa Ilmu
8. Harmita. (2014). *Analisis Fisiko Kimia kromatografi*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. Halaman 11-13.
9. Hidayah, K., Kundarto, W., Farida, Y. (2017). *Identifikasi Potensi Interaksi Obat Pada Pereseptan Obat pasien Hipertensi dengan Diabetes Mellitus*. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam.Surakarta.
10. Joyce L. (1996). *Farmakologi Pendekatan Proses Keperawatan*. Jakarta: EGC. Halaman 142-143.
11. Katzung, B.G. (2001). *Farmakologi Dasar Dan Klinik : Reseptor-reseptor Obat dan Farmakodinamik*. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
12. Leba, A, M. (2017) *Ekstraksi dan Real Kromatografi*. Yogyakarta: Penerbit Deepublish. Halaman 64.
13. Lersa, R. (2012). *Pengaruh Vitamin C Pada Profil Farmakokinetika Natrium Diklofenak Terhadap Hewan Uji Kelinci*. Fakultas Farmasi Universitas Sumatra Utara. *E-USU Repository*. Tanggal Akses 6 April 2013.
14. Mahamudu, Y, S., Citraningtyas,G., Rotinsulu, H. (2016). *Kajian Potensi Interaksi Obat Anti Hipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari-Maret 2016*. Fakultas MIPA UNSRAT. Manado.
15. Medscape. (2020). Drug Interaction Checker. Diakses Tanggal 26 Juni 2020
16. Mirakel Agatha Devi. (2007). *Pengaruh Pemberian Air berkarbonasi Terhadap Profil Farmakokinetika Paracetamol Pada Tikus Putih Jantan*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
17. Sugiyono. Metodelogi Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif Dan R&D. Bandung: Alfabeta; 2019.

## **Prosiding**

1. Ding L, Yao L. Research on the Network Performance of Emergency Management of Public Health Emergencies: A Case Study. In: 2024 8th International Conference on Management Engineering, Software Engineering and Service Sciences (ICMSS) [Internet]. IEEE; 2024. p. 60–5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10550699/>
2. Bhat SS, Srihari VR, Prabhune A, Satheesh SS, Bidrohi AB. Optimizing Medication Access in Public Healthcare Centers: A Machine Learning Stochastic Model for Inventory Management and Demand Forecasting in Primary Health Services. In: 2024 International Conference on Intelligent and Innovative Technologies in Computing, Electrical and Electronics (IITCEE) [Internet]. IEEE; 2024. p. 1–5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/10467229/>

## **Situs Web atau Internet**

1. IFLA. Using AI technologies to improve discovery and accessibility in libraries and archives – Video Recording [Internet]. International Federation of Library Associations and Institutions. 2024 [cited 2024 Nov 23]. Available from: <https://www.ifla.org/news/using-ai-technologies-to-improve-discovery-and-accessibility-in-libraries-and-archives-video-recording/>

## **Undang-Undang**

1. Peraturan Perundang-undangan. Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2007 Tentang Perubahan Ketiga Atas Undang-Undang Nomor 6 Tahun 1983 Tentang Ketentuan Umum Dan Tata Cara Perpajakan. 2017.