



Metode Analisis Paracetamol (*Acetaminophen*) dalam Darah, Plasma, dan Serum Manusia

Methods Of Analysis Of Paracetamol (Acetaminophen) In Human Blood, Plasma, And Serum

¹⁾Diah Muldianah, ²⁾Sulastri, ³⁾Adelia Fatharani, ⁴⁾Diany A.Nurdimayanthi, ⁵⁾Dinda S.Rahmawati, ⁶⁾Hana Fadhilah

^{1,2,3,4,5,6)}Universitas Singaperbangsa Karawang.

*Email: ¹⁾diahzaedin08@gmail.com, ²⁾lastrisulastri936@gmail.com, ³⁾fatharaniadelia@gmail.com,

⁴⁾apriiliadiany26@gmail.com, ⁵⁾dindashafirahmawati@gmail.com, ⁶⁾hana230601@gmail.com

*Correspondence: Diah Muldianah

DOI:

10.36418/comserva.v2i1.202

ABSTRAK

Histori Artikel:

Diajukan: 03-05-2022

Diterima: 05-05-2022

Diterbitkan: 25-05-2022

Paracetamol (*Acetaminophen*) merupakan salah satu obat yang paling sering diresepkan pada pasien, mulai dari anak-anak sampai lanjut usia, sebagai pereda sakit atau nyeri dengan cara kerja menghambat sintesis prostaglandin di sistem saraf pusat. Paracetamol memiliki indeks terapi yang luas dengan dosis pemakaian dewasa 500-1000 mg setiap satu kali pemberian dengan jarak pemberian 4-6 jam. *Review article* ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan mengenai metode analisis dan preparasi sampel yang digunakan untuk mendeteksi paracetamol dalam darah, plasma, dan serum manusia. Dalam penyusunan artikel ini, digunakan metode penelusuran jurnal-jurnal penelitian melalui internet dengan mesin pencarian Google. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa pendeteksian paracetamol dalam darah dan serum dianalisis menggunakan Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) dengan metode preparasi sampel SPE (Solid Phase Extraction) sedangkan dalam plasma dianalisis menggunakan beberapa metode, yaitu Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS), High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (HPLC-MS), dan Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (UHPLC-MS) dengan metode preparasi sampel presipitasi protein dan ekstraksi cair-cair. Diantara keempat metode tersebut, metode HPLC-MS dinilai cepat, selektif dan sensitif untuk menganalisis paracetamol (*acetaminophen*).

Kata kunci: metode analisis; paracetamol; acetaminophen; plasma manusia

ABSTRACT

Paracetamol (Acetaminophen) is one of the drugs most often prescribed to patients, ranging from children to the elderly, as a pain reliever by inhibiting prostaglandin synthesis in the central nervous system. Paracetamol has a broad therapeutic index with an adult dose of 500-1000 mg each time, with an interval of 4-6 hours. The review article aims to compare the analysis and sample preparation methods used to detect paracetamol in human blood, plasma, and serum. In compiling this article, the search method for research journals via the internet was used with Google. The results obtained showed that the detection of paracetamol in blood and serum was analyzed using the Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) with SPE (Solid Phase Extraction) sample preparation method while in plasma it was analyzed using several methods, namely Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS), High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (HPLC-MS), and Ultra-High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (UHPLC-MS) with protein precipitation and liquid-liquid extraction sample preparation methods.

Among the four methods, the HPLC-MS method is considered fast, selective, and sensitive to analyzing paracetamol.

Keywords: *analytical method; paracetamol; acetaminophen; human plasma*

PENDAHULUAN

Paracetamol (*acetaminophen*) merupakan obat golongan analgesik non opioid (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021) dan antipiretik (Kam et al., 2018) yang banyak digunakan oleh masyarakat dan diresepkan oleh dokter sebagai obat pereda nyeri, obat ini banyak diresepkan karena memiliki *windows therapeutic* yang luas (Taylor et al., 2013). Paracetamol diindikasikan untuk meredakan nyeri ringan hingga menengah (Taylor et al., 2013) seperti nyeri migrain, arthritis, haid dan demam (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021). Mekanisme kerja paracetamol sebagai pereda nyeri, yaitu dengan cara menghambat kerja enzim siklooksigenase yang memproduksi prostaglandin. Penghambatan prostaglandin terjadi khususnya pada sistem saraf pusat (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021), prostaglandin ini dihambat produksinya karena merupakan senyawa yang dapat menimbulkan reaksi nyeri. Jadi, ketika produksi prostaglandin ini dihambat maka reaksi nyeri yang terjadi dalam tubuh berkurang.

Paracetamol merupakan golongan obat bebas (Oktaviana et al., 2017) sehingga obat ini dapat dibeli di apotek dengan bebas tanpa memerlukan resep dokter, di Indonesia sendiri obat acetaminophen ini banyak dijual bebas di apotek, warung dan toko dengan berbagai nama merk obat. Obat paracetamol yang beredar di Indonesia berada dalam bentuk sediaan tablet, kapsul, larutan, supositoria, dan juga injeksi parenteral.

Paracetamol memiliki rumus kimia $C_8H_9NO_2$ dan nama lain (*acetaminophen*, N-(4-hydroxypheny (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021), (acetamide) (Association, 2020). Paracetamol mempunyai efektifitas yang baik sebagai obat analgesik, dimana efek analgesiknya setara dengan salisilat (Zulfikar & Carolia, 2019) yaitu sebagai pereda nyeri ringan hingga menengah. Efektifitas paracetamol sebagai analgesik dalam dosis normal setara dengan dosis aspirin 600-650 mg, naproxen 220 mg, dan celecoxib 200 mg (Zulfikar & Carolia, 2019). Selain memiliki efektifitas yang baik sebagai analgesik, paracetamol juga memiliki efektivitas yang baik sebagai antipiretik. Obat paracetamol digolongkan sebagai obat yang memiliki indeks terapi luas (Taylor et al., 2013) dengan dosis pemakaian dewasa 500-1000 mg setiap satu kali pemberian dan diberi jarak pemberian 4-6 jam (Zulfikar & Carolia, 2019). Efek samping yang muncul dari pemberian obat paracetamol diantaranya yaitu nyeri abdomen, diare. Untuk pasien yang memiliki penyakit hepar, malnutrisi dan pasien yang mengonsumsi alkohol perlu perhatian khusus dalam mengonsumsi obat paracetamol karena memiliki efek hepatotoksik dan nefrotoksik (Zulfikar & Carolia, 2019).

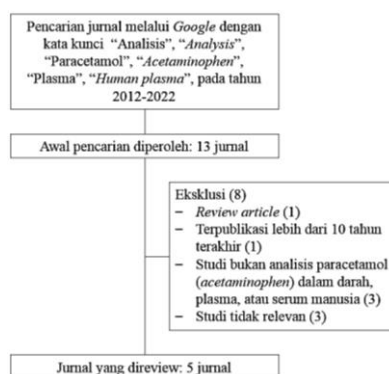
Dalam pengujian farmakokinetik paracetamol dapat dilakukan analisis kuantitatif dengan menggunakan sampel biologis. Ada beberapa penelitian yang telah meneliti mengenai analisis kadar paracetamol dalam cairan tubuh, diantaranya dilakukan oleh Sudarma (2021) dengan judul penelitian Analisis Kadar Paracetamol pada Darah dan Serum, penelitian ini menggunakan metode analisis GC-MS dan metode preparasi sampel SPE (*Solid Phase*

Excretion) (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021). Penelitian oleh Taylor (2013) dengan judul *Comparison of The Quantification of Acetaminophen in Plasma, Cerebrospinal Fluid and Dried Blood Spots Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry*, menggunakan metode preparasi sampel presipitasi protein (Taylor et al., 2013). Penelitian oleh Mohamed (2017) dengan judul penelitian *Liquid Chromatography-Tandem MS/MS Method for Simultaneous Quantification of Paracetamol, Chlorzoxazone and Aceclofenac in Human Plasma: An Application to A Clinical Pharmacokinetic Study*, menggunakan metode preparasi sampel ekstraksi cair-cair (Mohamed et al., 2018). Penelitian oleh Kam (2018) dengan judul *Quantification of Paracetamol by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in Human Plasma in Support of Clinical Trial*, menggunakan metode preparasi sampel presipitasi protein (Kam et al., 2018). Adapun penelitian oleh Flint (2017) dengan judul *Quantification of Acetaminophen and Its Metabolites in Plasma Using UPLC-MS: Doors Open to Therapeutic Drug Monitoring in Special Patient Populations*, menggunakan metode preparasi sampel presipitasi protein (Flint et al., 2017).

Review article ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan mengenai macam-macam metode analisis dan preparasi sampel yang digunakan untuk mendeteksi parasetamol (*acetaminophen*) dalam sampel biologis, yakni darah, plasma, dan serum manusia.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan *review article* ini adalah dengan melakukan penelusuran literatur dari sumber data primer yang berupa jurnal-jurnal penelitian nasional dan internasional melalui internet dengan menggunakan mesin pencarian *Google* dan beberapa kata kunci, seperti “Analisis”, “*Analysis*”, “Paracetamol”, “*Acetaminophen*”, “Plasma”, “*Human plasma*”. Sumber literatur yang digunakan diseleksi melalui kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang sudah ditetapkan. Kriteria inklusi sumber literatur meliputi jurnal penelitian yang mengulas metode analisis parasetamol atau *acetaminophen* dalam darah, plasma, atau serum manusia; terpublikasi setelah tahun 2012 atau 10 tahun terakhir; bahasa Indonesia atau Inggris; dan *full text*. Sedangkan kriteria eksklusi sumber literatur adalah *review article* dan terpublikasi lebih dari 10 tahun terakhir. Sumber literatur yang diperoleh pada pencarian awal sebanyak 13 jurnal, setelah diseleksi, sejumlah 5 jurnal digunakan dalam *review article* ini. Gambaran secara rinci mengenai penelusuran sumber literatur dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1
Penelusuran sumber literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Data hasil yang ditampilkan diperoleh dari 5 jurnal yang memuat metode analisis paracetamol (*acetaminophen*) dan dilampirkan pada tabel di bawah ini.

Tabel 1
Metode Preparasi Sampel Untuk Analisis Paracetamol
Dalam Darah, Plasma, Dan Serum Manusia

No	Analit	Matriks	Volume Sampel (µL)	Metode Preparasi	Ekstraksi	Recovery (%)	Pustaka
1	Paracetamol	Darah dan Serum manusia	1	SPE (<i>Solid Phase Extraction</i>)	Dimasukkan ke dalam <i>cartridge</i> yang berisi kertas <i>whatman</i> dan <i>silica gel</i> , dan dielusi dengan 15 mL kloroform. Hasil ekstraksi dikeringkan di dalam LAF sampai tersisa 1 mL, lalu disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Supernatan yang diperoleh ditambahkan 10 µL BSTFA, dipanaskan dengan suhu 60°C selama 30 menit.	Tidak disebutkan	[1]
2	Paracetamol	Plasma Manusia	3	Ekstraksi Cair-cair	Aliquot 0,5 mL plasma ditambahkan 50 µL larutan stok SI (<i>Atorvastatin</i>) dan divortex selama 1 menit sebelum dan sesudah penambahan 50 µL asam asetat 25%. Kemudian ditambahkan 3,0 mL (<i>tert-butyl methyl ether</i>) dan divorteks selama 3 menit,	93,10 – 110,10	[7]

					<p>lalu disentrifugasi pada 3000 rpm pada 2°C selama 2 menit. Lapisan atas yang bening dipisahkan dengan hati-hati dan diuapkan di bawah vakum pada suhu 45°C, kemudian dilarutkan dengan 2 mL metanol-air (7:3).</p>		
3	Paracetamol	Plasma Manusia	10	Presipitasi Protein	<p>Ditambahkan 320 µl larutan SI (parasetamol-D4), lalu divortex selama 5 menit dan disentrifugasi pada 17.000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya, 20 µl supernatan diencerkan 50 kali lipat menggunakan air Milli Q.</p>	95 – 110	[2]
4	Acetaminophen	Plasma Manusia	3	Presipitasi Protein	<p>Ditambahkan 300 µL asetoneitril yang mengandung acetaminophen-D4 (SI) kemudian divortex selama 5 menit dan disentrifugasi selama 10 menit pada 13.000 rpm dalam suhu 4°C. Supernatan (100 µL lapisan atas) dipindahkan ke dalam botol yang berisi 100 µL air.</p>	90,9 – 103	[3]
5	Acetaminophen	Plasma Manusia	10	Presipitasi Protein	<p>Ditambahkan 40 µL APAP-D4 (SI) dan dicampur selama 15 detik kemudian disentrifugasi selama 5 menit pada 16.000 rpm. Supernatant (sekitar 30 µL)</p>	90 – 110	[8]

dipindahkan ke amber autosampler insert vial (VWR). Selanjutnya, ditambahkan 140 μ L asam format berair 0,1% dan dicampur selama 15 detik.

Tabel 2
Metode Analisis Paracetamol Dalam Darah, Plasma, Dan Serum Manusia

No	Analit	Matriks	Metode	Sistem	LLOQ (ng/mL)	Pustaka
1	Paracetamol	Darah dan Serum manusia	GC-MS	<ul style="list-style-type: none"> - Gas pembawa: Helium (99%) - Laju alir: 1 mL/menit - Pengaturan suhu: Suhu injector: 250°C; Suhu interface: 270°C; Suhu detector: 230°C - Program suhu: Suhu awal kolom 70°C ditahan selama 5 menit, dinaikkan 10°C/menit hingga suhu 270°C dan ditahan 5 menit - Waktu retensi sampel darah: 15,056 menit - Waktu retensi sampel serum: 15,101 menit - Detektor: Spektrometer massa Agilent 5973 	Tidak disebutkan	[1]
2	Paracetamol	Plasma Manusia	LC-MS	<ul style="list-style-type: none"> - Fase gerak: Asetonitril-10mM amonium format pH3.0 (65:35,v/v) - Kolom: Waters Zorbax column SB C18 - Elusi: Isokratik - Laju alir: 0,6 mL/menit - Waktu retensi: 2 menit - Detektor: Spektrometer massa 	Tidak disebutkan	[7]
3	Paracetamol	Plasma Manusia	LC-MS	<ul style="list-style-type: none"> - Fase gerak: 0,1% asam format dalam air Milli Q (fase gerak A) dan 100% HPLC grade metanol (fase gerak B) - Kolom: Waters ACQUITY BEH C18 - Elusi: Gradien 	125	[2]

				<ul style="list-style-type: none"> – Laju alir: 0,3 mL/menit – Waktu retensi: 5,5 menit – Detektor: Spektrometer massa Waters Xevo TQ-S 		
4	Acetaminophen	Plasma Manusia	HPLC-MS	<ul style="list-style-type: none"> – Fase gerak: 0,1% asam format dalam air (pelarut A); 0,1% asam format dalam asetonitril (pelarut B) – Kolom: PFP Kinetex 2,6 m – Elusi: Gradien – Laju alir: 1 mL/menit – Detektor: Spektrometer massa 	3,05	[3]
5	Acetaminophen	Plasma Manusia	UHPLC-MS	<ul style="list-style-type: none"> – Fase gerak: Ammonium asetat, dan asam format dalam air ultra murni Milli-Q atau dalam methanol – Kolom: Acquity UPLC HSS T3 fase terbalik – Elusi: Gradien – Laju alir: 0,4 mL/menit – Detektor: Spektrometer massa 	10 – 50	[8]

B. PEMBAHASAN

Paracetamol adalah golongan obat analgesik non opioid, dijual secara bebas, serta diindikasikan untuk sakit kepala, nyeri otot sementara, sakit menjelang menstruasi, dan demam. Obat ini menjadi pilihan pertama pengobatan karena relatif aman bila dikonsumsi dengan benar sesuai petunjuk penggunaan (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021). Namun, masih banyak masyarakat yang mengonsumsi obat ini secara terus menerus melebihi aturan penggunaan yang telah ditetapkan untuk menghilangkan gejala sakit yang timbul. Mengonsumsi paracetamol secara berlebihan (overdosis) tidaklah baik karena dapat menyebabkan keracunan terutama pada pasien yang menderita gangguan hati. Dosis paracetamol untuk orang dewasa diberikan sebanyak 500 mg tiap 4-6 jam sekali, sedangkan untuk anak-anak dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan anjuran dokter. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis penetapan kadar paracetamol terutama pada beberapa pasien yang memiliki penyakit seperti, gangguan hati, ginjal, dll.

Dalam *review article* ini dibahas mengenai analisis paracetamol dalam sampel darah, plasma, dan serum manusia dengan menggunakan metode analisis dan preparasi sampel yang berbeda. Preparasi sampel dalam menganalisis paracetamol dapat dilakukan dengan menggunakan metode presipitasi protein, ekstraksi cair-cair, dan ekstraksi fase padat (*solid phase extraction*; SPE), sedangkan instrumen analisis yang umum digunakan, yaitu GC-MS, LC-MS, HPLC-MS, dan UHPLC-MS.

Paracetamol dapat dianalisis melalui berbagai macam sampel biologis, diantaranya darah, plasma, dan serum. Sampel darah, plasma, dan serum merupakan sampel yang paling banyak digunakan dalam menganalisis kadar obat. Plasma dan serum memiliki

perbedaan yang terletak pada komponen protein fibrinogen dan faktor koagulasi dimana plasma mengandung semua protein dan partikel antikoagulan, sedangkan dalam serum tidak ada. Maka dari itu, untuk memisahkan plasma dan serum dari darah memerlukan bantuan dari alat sentrifugasi.

Preparasi sampel merupakan proses memisahkan analit dari matriksnya. Proses ini dilakukan sebelum sampel dianalisis atau diinjeksikan ke sistem instrumen. Preparasi sampel termasuk tahapan penting dikarenakan sampel biologis merupakan sampel yang kompleks dengan mengandung beberapa komponen, seperti air, protein, lipid, senyawa endogen, dan beberapa enzim yang dapat mempengaruhi stabilitas dari analit selama proses analisis. Preparasi sampel dengan analit parasetamol dapat menggunakan teknik presipitasi protein, ekstraksi cair-cair, dan SPE (*solid phase extraction*). Apabila ketiga metode tersebut dibandingkan, maka metode SPE lebih unggul daripada ekstraksi cair-cair karena proses ekstraksi yang lebih sempurna, pemisahan analit yang lebih efisien, serta pelarut organik yang digunakan lebih sedikit (Rahmatia, 2016). Sedangkan, untuk metode presipitasi protein apabila dibandingkan dengan metode SPE, maka metode presipitasi protein lebih unggul, di mana proses preparasinya lebih mudah dilakukan, konsentrasi keluaran yang rendah, biaya lebih sedikit, dan bahan presipitan yang lebih mudah didapatkan (Fadlilah et al., 2018). Terlihat dari ke 5 literatur yang digunakan, maka metode preparasi sampel yang paling efektif untuk memperoleh analit parasetamol adalah metode presipitasi protein. Berdasarkan literatur, dalam melakukan preparasi sampel dengan metode presipitasi protein, asetonitril digunakan sebagai protein presipitan yang dapat mengendapkan protein secara maksimal karena dapat memisahkan analit dari matriksnya hingga mencapai 99.8 %.

Dalam menganalisis parasetamol dapat menggunakan beberapa instrumen, diantaranya GC-MS, LC-MS, HPLC-MS, dan UHPLC-MS. Masing-masing instrumen memiliki keunggulannya masing-masing, yaitu pada GC-MS memiliki keunggulan mampu mendeteksi kadar obat dalam konsentrasi < 1µg/L dalam waktu yang singkat dan dapat menganalisis zat yang bersifat volatil. Keunggulan LC-MS yakni sensitivitasnya baik, penggunaan pelarut dan analit yang sedikit, serta waktu retensi yang sebentar karena ukuran kolom yang kecil. HPLC-MS memiliki keunggulan, yaitu dapat memisahkan molekul dalam waktu minimum serta memiliki selektivitas dan sensitivitas yang baik ketika digabungkan dengan detektor MS. Dalam instrumen UHPLC-MS dapat melakukan analisis dengan hasil sensitivitas yang tinggi.

Masing-masing instrumen analisis memiliki pengondisian yang berbeda-beda. Instrumen GC-MS menggunakan gas helium (99%) sebagai pembawa dan spektrometer massa sebagai detektor. Instrumen LC-MS menggunakan prinsip kemampuan pemisahan yang dimiliki oleh kromatografi cair dan spektrometer massa sebagai detektor. Instrumen HPLC-MS menggunakan pompa bertekanan tinggi untuk mengalirkan fase gerak menuju kolom fase diam dan detektor spektrometer massa. Instrumen UHPLC-MS menggunakan prinsip pemisahan yang dimiliki oleh kromatografi cair yang disertai dengan pompa tekanan yang lebih tinggi dari HPLC-MS dan spektrometer massa sebagai detektor. Terlihat semua jurnal yang direview menggunakan spektrometer massa sebagai detektor

karena spektrometer massa merupakan alat atau instrumen yang digunakan untuk menentukan struktur kimia dari molekul organik berdasarkan perhitungan massa dari molekul tersebut disertai dengan pola fragmentasinya. Instrumen ini lebih unggul dibanding yang lain karena tidak melibatkan interaksi antara radiasi elektromagnetik dan materi.

Pada instrumen GC-MS tidak diperlukan adanya elusi fase gerak dalam prosesnya, sedangkan pada instrumen LC-MS, HPLC-MS, dan UHPLC-MS memerlukan fase gerak berupa senyawa organik untuk mengelusi sampel melewati fase diam sampai pendeteksian. Pemilihan pelarut sebagai fase gerak bergantung pada analit yang ingin dipisahkan dari sampel. Teknik elusi dibagi menjadi 2, yaitu elusi isokratik dan elusi gradien. Elusi isokratik merupakan proses pemisahan dengan menggunakan komposisi pelarut yang sama, sedangkan elusi gradien merupakan proses pemisahan dengan menggunakan komposisi pelarut berbeda (Susanti, M., 2014) sehingga proses pemisahan dengan teknik elusi gradien lebih baik dibandingkan elusi isokratik karena menghasilkan pemisahan yang lebih maksimal.

Berdasarkan literatur instrumen HPLC-MS paling banyak digunakan untuk analisis kadar obat dalam plasma, namun apabila dibandingkan dengan LC-MS metode yang lebih unggul adalah metode LC-MS karena metode HPLC-MS memiliki beberapa kekurangan, seperti sensitivitasnya rendah, membutuhkan pelarut dalam jumlah banyak, dan waktu yang dibutuhkan untuk analisis lama (Mohamed et al., 2018). Sedangkan, apabila HPLC-MS dibandingkan dengan UHPLC-MS, maka metode UHPLC-MS lebih unggul dikarenakan metode UHPLC-MS memiliki tekanan pompa yang lebih besar dibanding HPLC-MS, yakni sebesar 100 MPa dan mampu menganalisis partikel dengan ukuran lebih kecil hingga 2,5-5 μm (Annisia et al., 2019).

Metode validasi dalam analisis dilakukan dengan tujuan untuk menjamin analisis yang telah dilakukan benar, data yang diperoleh dapat dipertanggungjawabkan, dan diakui kebenarannya. Terlebih dalam melakukan analisis terkadang sangat dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti kesalahan dari seorang analis, kualitas pelarut kurang baik, ataupun alat yang digunakan mengalami penurunan kualitas (Penyusun, 2021).

Pada tabel 1 dan 2 terlihat parameter validasi yang digunakan, yaitu LLOQ (batas kuantitasi) dan *recovery*. Parameter LLOQ digunakan untuk mengetahui konsentrasi terendah yang masih mampu terdeteksi oleh instrument, sedangkan parameter *recovery* menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Berdasarkan pedoman validasi dalam bioanalisis, menurut EMA persyaratan nilai LLOQ tidak lebih dari 5% konsentrasi maksimum obat atau tidak lebih dari nilai C_{max} dan untuk persyaratan nilai % *recovery* minimal 85-115% (EMA, 2019).

Nilai LLOQ dari semua instrumen, yaitu LC-MS (125 ng/mL) > UHPLC-MS (10-50 ng/mL) > HPLC-MS (3.05 ng/mL), di mana nilai LLOQ ini digunakan untuk menandakan sensitivitas dari suatu instrumen atau metode yang digunakan. Semakin kecil nilai LLOQ maka semakin sensitif instrumen dalam mengkuantifikasi analit (Sholihah et al., 2021). Berdasarkan hasil pengamatan dari 5 jurnal terlihat analisis yang menggunakan instrumen HPLC-MS memiliki nilai LLOQ yang lebih kecil dibandingkan dengan metode UHPLC-

MS. Hasil tersebut bertolak belakang dengan literatur karena seharusnya nilai LLOQ dari instrumen UHPLC-MS lebih kecil dibandingkan dengan HPLC-MS karena instrumen UHPLC-MS memiliki keunggulan lebih dibanding dengan metode HPLC-MS, yaitu terletak pada tekanan yang digunakannya lebih tinggi sehingga dapat menganalisis ukuran partikel yang lebih kecil yakni hingga 2,5-5 μm . Penyimpangan tersebut kemungkinan terjadi karena pada metode HPLC-MS dilakukan penambahan asetonitril saat preparasi sampelnya sedangkan pada metode UHPLC-MS tidak.

SIMPULAN

Berdasarkan beberapa jurnal tersebut dapat disimpulkan bahwa paracetamol (*acetaminophen*) dapat dideteksi dalam darah, plasma, dan serum manusia dengan menggunakan metode GC-MS, LC-MS, HPLC-MS, dan UHPLC-MS. Diantara keempat metode tersebut, HPLC-MS dinilai cepat, selektif dan sensitif untuk menganalisis kadar paracetamol (*acetaminophen*) karena memiliki nilai batas bawah kuantifikasi (LLOQ) paling rendah yakni 3,05 ng/mL.

DAFTAR PUSTAKA

- Annissa, S., Musfiroh, I., & Indriati, L. (2019). Perbandingan Metode Analisis Instrumen HPLC dan UHPLC: Article Review. *Farmaka*, 17(3), 189–197.
- Association, A. P. A. A. P. (2020). *National center for biotechnology information. pubchem compound summary for CID 12699, N-Nitroso-N-methylurea. retrieved 24.*
- EMA. (2019). *International Council of Harmonisation Guideline M10 on Bioanalytical Method Validation*. London: EMA.
- Fadlilah, I., Prasetya, A., & Mulyono, P. (2018). Recovery Ion Hg²⁺ dari Limbah Cair Industri Penambangan Emas Rakyat dengan Metode Presipitasi Sulfida dan Hidroksida. *Jurnal Rekayasa Proses*, 12(1), 23–31.
- Flint, R. B., Mian, P., van der Nagel, B., Slijkhuis, N., & Koch, B. C. P. (2017). Quantification of acetaminophen and its metabolites in plasma using UPLC-MS: doors open to therapeutic drug monitoring in special patient populations. *Therapeutic Drug Monitoring*, 39(2), 164–171.
- Kam, R. K.-T., Chan, M. H.-M., Wong, H.-T., Ghose, A., Dondorp, A. M., Plewes, K., & Tarning, J. (2018). Quantitation of paracetamol by liquid chromatography–mass spectrometry in human plasma in support of clinical trial. *Future Science OA*, 4(8), FSO331.
- Mohamed, D., Hegazy, M. A., Elshahed, M. S., Toubar, S. S., & Helmy, M. I. (2018). Liquid chromatography–tandem MS/MS method for simultaneous quantification of paracetamol, chlorzoxazone and aceclofenac in human plasma: An application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*, 32(7), e4232.
- Oktaviana, E., Hidayati, I. R., & Pristianty, L. (2017). Pengaruh pengetahuan terhadap penggunaan obat parasetamol yang rasional dalam swamedikasi (studi pada ibu rumah tangga di Desa Sumberpoh Kecamatan Maron Kabupaten Probolinggo). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 4(2), 44–50.
- Penyusun, T. (2021). *Expert Pharmacist Modul Belajar Obat 2021 Edisi 7*. Jakarta: Belajar Obat.
- Rahmatia, T. U. (2016). Metode SPE (Solid Phase Extraction) sebagai Alternatif Terbaru dalam Analisis dan Pemurnian Senyawa Obat. *Farmaka*, 14(2), 151–171.
- Sholihah, S., Putriana, N. A., & Pratiwi, R. (2021). Review Metode Analisis Warfarin dalam Plasma dengan Berbagai Instrumen. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(2), 128–144.
- Sudarma, N., & Subhaktiyasa, I. P. G. (2021). Analisis kadar paracetamol pada darah dan serum Sis Kadar Paracetamol Pada Darah Dan Serum: Analysis of paracetamol levels in blood and serum. *Bali Medika Jurnal*, 8(3), 285–293.
- Susanti, M., D. (2014). *Kromotografi Cair Kinerja Tinggi*. Sumatera Barat: Lembaga Pengembangan teknologi Informasi dan Komunikasi (LPTIK) Universitas Andalas.
- Taylor, R. R., Hoffman, K. L., Schniedewind, B., Clavijo, C., Galinkin, J. L., & Christians, U. (2013). Comparison of the quantification of acetaminophen in plasma, cerebrospinal fluid and dried blood spots using high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 83, 1–9.

Zulfikar, M. S., & Carolia, N. (2019). Efektivitas acetaminophen dan antidepresan dalam tatalaksana nyeri. *Medical Profession Journal of Lampung University*, 8(2), 221–226.



© 2021 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).