

ARTIKEL TINJAUAN: PEGARUH *P-GLYCOPROTEIN (P-GP)* TERHADAP BIOAVAIBILITAS ATORVASTATIN

Multiani S Latif, Taofik Rusdiana, Dolih Gozali

Program studi Pascasarjana Fakultas Farmasi,
Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363
Email : multianilatif22@gmail.com

ABSTRAK

Bioavaibilitas merupakan jumlah obat yang masuk kedalam sirkulasi sistemik setelah obat diberikan secara oral. Hal ini berhubungan dengan efek terapi obat yang dihasilkan. Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang memiliki bioavaibilitas 12%, hal ini karena atorvastatin dikeluarkan dipermukaan apikal Caco-2 monolayers sel melalui efluks yang diperantarai oleh *p-glycoprotein*. *-glycoprotein (p-gp)* merupakan anggota dari superfamili transporter ATP binding cassette (ABC) yang berfungsi untuk memompa efluks dari transmembran, pompa tersebut salah satunya berada dalam epitel usus. Hal ini merupakan salah satu masalah serius dalam membatasi penyerapan, sehingga mempengaruhi bioavaibilitas dari atorvastatin.

Kata Kunci : *P-glycoprotein (p-gp)*, Bioavaibilitas, Atorvastatin

ABSTRACT

Bioavailability is an amount of drug into the systemic circulation after being given orally. This is related to the effects of drug therapy produced. Atorvastatin is a statin group drug that has 12% bioavailability, this is because atorvastatin is expelled in the apical surface of Caco-2 cell monolayers through efluks mediated by *p-glycoprotein*. *-glycoprotein (p-gp)* is a member of the superfamily ATP binding cassette (ABC) transporter that acts to pump the effluents from the transmembrane, the pump one of which is in the intestinal epithelium. This is one of the serious problems in the sequence of absorption, thereby developing bioavaibility of atorvastatin.

Keywords: *P-glycoprotein (p-gp)*, Bioavaibility, Atorvastatin

PENDAHULUAN

Pemberian obat melalui oral harus melalui beberapa tahap hingga dapat memberikan efek terapi. Namun ada beberapa obat yang memberikan sedikit efek terapinya. Hal ini karena terbatasnya kelarutan, stabilitas, difusivitas, dan lipofilisitas. Kedua terdiri dari faktor fisiologis seperti pH GI, pengosongan

penyerapan atau permeabilitas obat sehingga menyebabkan bioavaibilitas yang rendah dalam tubuh (Vincent J. Wachter *et al.*, 1998). Penyerapan obat dari saluran gastrointestinal (GI) dipengaruhi oleh beberapa faktor, yang pertama terdiri dari sifat fisikokimia obat, termasuk pKa, lambung, , metabolisme dinding usus, dan transportasi aktif termasuk proses transporter efluks oleh *P-glycoprotein (p-*

gp) (Manthena V.S. Varma, Ramesh Panchagnula, 2005).

P-glycoprotein (*P-gp*) adalah anggota dari superfamili transporter ATP binding cassette (ABC) (Hashimoto *et al.*, 2017), yang menentukan berbagai penyerapan dan penembusan obat (Jeong and Chiou, 2006; Finch A, 2014).

Transporter berperan penting dalam disposisi obat. Efluks dan transporter bekerja untuk mengendalikan bioavailabilitas obat.

Atorvastatin merupakan substrat dari p-glikoprotein yang hanya memiliki bioavailabilitas 12 %, karena atorvastatin mengalami efluks yang perantara oleh p-glikoprotein.

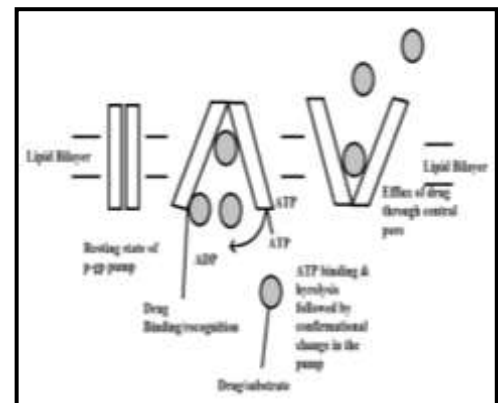
Oleh karena itu hal ini merupakan faktor penentu penting untuk khasiat, toksisitas dan interaksi dari atorvastatin (Choudhuri dan Klaassen 2006).

P-GLIKOPROTEIN (P-GP)

P-glikoprotein (*P-gp*) merupakan protein yang membentuk membran, berfungsi untuk memompa transmembran efluks. Berdasarkan letaknya di membran plasma, *P-gp* aktif mengangkut xenobiotik dari intraseluler ke ruang ekstraseluler (Waiting, 2010). *P-glikoprotein* (*P-gp*), anggota dari superfamili transporter ATP-binding cassette (ABC) (Ku *et al.*, 2001).

ATP Binding Cassette (ABC) adalah salah satu kumpulan protein terbesar yang

terdiri dari kelompok protein yang berbeda secara fungsional yang berfungsi untuk mengangkut bahan kimia melintasi membrane sel. (Klepsch, Vasanthanathan and Ecker, 2014).



Gambar 1. Mekanisme efluks obat melalui pori utama pada pompa p-glikoprotein (Chakraborty and Ramakrishnan, 2016).

P-gp menangkap obat lipofilik saat obat tersebut akan melakukan perjalanan melalui lipid bilayer dan membalik molekul dari dalam *leaflet* ke luar *leaflet* dan akhirnya sampai ke matriks ekstraseluler. Substrat / obat berikatan dengan C-terminal merangsang hidrolisis ATP menjadi ADP + Pi yang menginduksi perubahan konformasi, sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan afinitas untuk substrat yang ditransfer pertama ke tempat N-terminal dan kemudian dilepaskan ke luar sel (Chakraborty and Ramakrishnan, 2016).

ATORVASTATIN

Atorvastatin merupakan salah satu obat dalam golongan statin. Statin merupakan obat yang di indikasikan untuk menurunkan kadar kolestrol (Choudhary *et al.*, 2012). Atorvastatin memiliki bioavailabilitas yang hanya 12% (A.Choudhary *et al.*,2012), hal ini karena menurut penelitian Wu X *et al* (2000) bahwa atorvastatin dapat menjadi substrat p-glikoprotein, karena dari hasil penelitian dengan menggunakan pengujian CaCo-2 sel, atorvastatin dikeluarkan dipermukaan apikal Caco-2 monolayers sel melalui efluks yang diperantarai oleh P-glikoprotein.

PERAN P-GP TERHADAP ABSORBSI OBAT

Penyerapan suatu obat adalah salah satu parameter farmakokinetik, dimana obat masuk ke dalam sirkulasi darah setelah pemberian ekstrasvaskular. Penyerapan obat dalam usus yang dipengaruhi oleh p-gp merupakan hal yang paling penting dalam penentuan efek klinis (JZhou, 2010).

Usus halus merupakan tempat utama untuk penyerapan senyawa yang dicerna, baik itu senyawa yang bergizi, senyawa untuk terapi, atau senyawa yang beracun. Enterosit usus akan membentuk penghalang selektif untuk xenobiotik dan obat-obatan yang terdiri dari membrane

transporter yang spesifik dan biotransformasi enzim (Takano, Yumoto and Murakami, 2006).

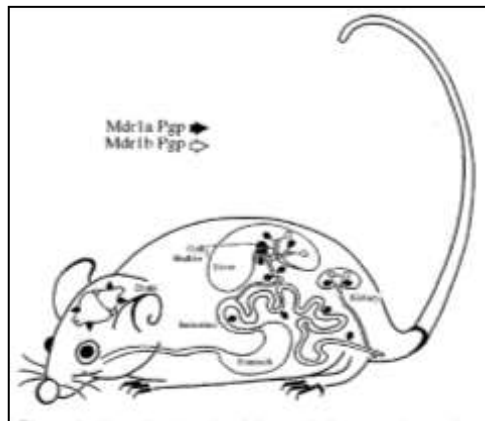
Transporter influx dan efluks telah diidentifikasi berada disepanjang saluran pencernaan, dimana mempunyai fungsi masing-masing yaitu dapat meningkatkan atau menurunkan absorpsi obat. Substrat P-gp merupakan senyawa yang bersifat hidrofobik, sehingga P-gp dalam gastrointestinal dapat mempengaruhi penyerapan beberapa obat (J,Zhou, 2010).

Hal yang menarik dari ekspresi p-gp di usus halus adalah interaksi dengan enzim metabolisme, khususnya 3A4 yang merupakan isozim dari sitokrom P450. Dimana p-gp dan enzim tersebut saling tumpah tindih. Enterosit mengekspresikan p-gp dan CYP3A4, yang mengarah ke metabolisme-efluks obat yang bertujuan untuk mempertahankan tubuh dari senyawa yang berbahaya (J, Zhou, 2010).

Menurut Benet *et al* (1999) bahwa interaksi obat dengan p-gp yang terjadi di usus kecil menyebabkan siklus berulang terhadap penyerapan-eksresi yang dapat meningkatkan akses obat yang akan di metabolisme oleh enzim CYP3A4 (Benet and Cummins, 2001).

Epitel usus secara signifikan menghambat penyerapan beberapa obat yang diberikan secara oral, hal ini dipengaruhi oleh salah satu komponen yaitu P-glikoprotein (PGP) yang dikodekan

oleh gen MDR1 pada manusia dan gen *mdr1a* dan *mdr1b* pada tikus, tapi yang ditemukan pada usus tikus hanya *mdr1a* (Stephens *et al.*, 2002).



Gambar 2. P-gp pada hewan pengerat (Tikus)

Pada organ tikus terdapat *mdr1a* dan *mdr1b* dengan fungsi sebagai pompa efluks. *Mdr1a* ditandai dengan panah berwarna hitam, dan *mdr1b* ditandai dengan panah berwarna putih (Schinkel, AH, 1997).

PERAN P-GP TERHADAP DISTRIBUSI OBAT

Begitu obat telah mencapai sirkulasi sistemik, P-glikoprotein selanjutnya membatasi penetrasi ke sejumlah jaringan yang sensitif. P-glikoprotein juga penting untuk penghalang darah-otak sebagai pertahanan terhadap penetrasi toksin dan obat-obatan ke dalam sistem saraf pusat (Konig J, Muller F, Fromm MF, 2013).

PERAN P-GP TERHADAP METABOLISME OBAT

Biotransformasi yang dimediasi oleh CYP3A4 dan eflux aktif obat terserap oleh P-glikoprotein merupakan penentu utama bioavailabilitas obat oral. Hal ini karena CYP3A4 dan P-glikoprotein bekerja secara sinergis untuk membatasi bioavailabilitas terhadap obat yang diberikan secara oral (Vishal R. Tandon *et al.*, 2006).

PERAN P-GP TERHADAP ELIMINASI OBAT

P-glikoprotein memiliki peran sederhana dalam eliminasi obat. Hal ini dinyatakan dalam membran luminal sel tubulus proksimal di ginjal. P-glikoprotein memompa obat ke dalam urin (Andrew Finch dan Pete Pillans, 2014).

KESIMPULAN

P-glikoprotein (P-gp), anggota dari superfamili transporter ATP-binding cassette (ABC). P-glikoprotein (P-gp) mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat. Hal ini sangat mempengaruhi bioavailabilitas, sehingga mempengaruhi efek terapi dari atorvastatin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Taofik Rusdiana.,M.Si, Ph.D, Apt dan Dr.Dolih Gozali.,M.S.,Apt selaku

dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam menelaah artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Benet, L. Z., Izumi, T., Zhang, Y., Silverman, J. A. and Wacher, V. J. (1999). 'Intestinal MDR transport proteins and P-450 enzymes as barriers to oral drug delivery', *Journal of Controlled Release*, 62(1–2), pp. 25–31. doi: 10.1016/S0168-3659(99)000346.
- Benet, L. Z. and Cummins, C. L. (2001). *The drug efflux – metabolism alliance: biochemical aspects q'*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50, pp. 3–11.
- Chakraborty, P. and Ramakrishnan, M. (2016) 'Role of P-glycoprotein in Chemotherapeutic Drug Resistance and Mechanisms of Pump Deactivation to Overcome MDR in Cancer Cells – A Critical Review', 1(2), pp. 31–38.
- Choudhuri S, Klaassen CD (2006) *Structure, function, expression, genomic organization, and single nucleotide polymorphisms of human ABCB1 (MDR1), ABCC (MRP), and ABCG2 (BCRP) efflux transporters*. *Int J Toxicol* 25(4):231–259
- Fardel, O., Lecureur, V. and Guillouzo, A. (2011). *The P-glycoprotein multidrug transporter*, *General Pharmacology*, 27(8), pp. 1283–1291. doi: 10.1016/S0306-3623(96)00081-X.
- Finch, A. and Pillans, P. (2014) 'P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions', 37(4), pp. 137–139.
- Hashimoto, N., Nakamichi, N., Yamazaki, E., Oikawa, M., Masuo, Y., Schinkel, A. H. and Kato, Y. (2017) 'P-glycoprotein in skin contributes to transdermal absorption of topical corticosteroids', *International Journal of Pharmaceutics*.
- Jeong H, Chiou WL. (2006) . *Role of P-glycoprotein in the hepatic metabolism of tacrolimus*. *Xenobiotica*;36(1):1-13.
- Klepsch, F., Vasanathanan, P. and Ecker, G. F. (2014). *Ligand and structure-based classification models for prediction of P-glycoprotein inhibitors*', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(1), pp. 218–229.
- Ku, E., Bogman, K., Peyer, A. and To, M. (2001). *HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation*, pp. 1183–1192. doi: 10.1016/S0065-3233(01)560039.
- Konig J, Muller F, Fromm MF. (2013). *Transporters and drug-drug interactions: Important determinants of drug disposition and effects*. *Pharmacol Rev*;65:944-66.
- Lin JH, Yamazaki M. (2003) . *Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications*. *ClinPharmacokinet* 42:59–98
- Schinkel AH. (1997). *The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins*. *Semin Cancer Biol*. 161–70.
- Stephens, R. H., O'Neill, C. A., Bennett, J., Humphrey, M., Henry, B., Rowland, M. and Warhurst, G. (2002). *Resolution of P-glycoprotein and non-P-glycoprotein effects on drug permeability using intestinal tissues from mdr1a (-/-) mice.*', *Br J Pharmacol.*, 135(8).
- Takano, M., Yumoto, R. and Murakami, T. (2006). *Expression and function of efflux drug transporters in the intestine*', 109, pp. 137–161.
- Tandon, V. R., Kapoor, B., Bano, G., Gupta, S., Gillani, Z., Gupta, S. and Kour, D. (2006) 'P-glycoprotein : Pharmacological relevance', 38(1), pp. 13–24.

- Varma, M. V. S. and Panchagnula, R. (2005) '*Enhanced oral paclitaxel absorption with vitamin E-TPGS: Effect on solubility and permeability in vitro, in situ and in vivo*', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(4-5), pp. 445-453.
- Wacher VJ, Silverman JA, Zhang Y, Benet LZ. (1998) *Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics*. *J Pharm Sci* 87:1322-1330.
- Waiting, D. (2010). *Oral bioavailability of P-glycoprotein substrate drugs do not differ between ABCB 1-1 D and ABCB 1 wild type dogs*', pp. 453-460
- Wu, X., Whitfield, L. R. and Stewart, B. H. (2000). *Atorvastatin transport in the Caco-2 cell model: contributions of P-glycoprotein and the proton-monocarboxylic acid transporter*', *Pharm Res*, 17(2), pp. 209-215.
- Zhou J. (2010) '*Multi-Drug Resistance in Cancer*', *Business*, 596.