

Pengaruh pemberian syrup curcuma plus[®] terhadap farmakokinetika rifampisin pada tikus

Effect of the curcuma plus[®] syrup on the pharmacokinetics of rifampicin in rats

Djoko Wahyono ^{*)}, Arief Rahman Hakim dan Purwantiningsih

Bagian Farmakologi & Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta

Abstrak

Kecenderungan terapi dengan menggunakan lebih dari satu macam obat ("multiple drug therapy") dapat mengakibatkan terjadinya interaksi. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui profil farmakokinetika rifampisin pada tikus setelah pemberian Syrup Curcuma plus[®].

Metodologi penelitian mengikuti rancangan acak lengkap pola searah menggunakan tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor hewan. Terhadap kelompok I (kontrol) diberikan rifampisin secara oral dosis 50 mg/kg BB, kelompok II diberi syrup Curcuma plus[®] secara oral dosis tunggal 2,7 mL/kg BB 1 jam sebelum rifampisin, dan kelompok III diberi syrup Curcuma plus[®] secara oral dosis berulang 2,7 mL/kg BB sekali sehari selama 7 hari, kemudian diberikan rifampisin dengan dosis yang sama seperti kelompok I. Setelah hewan uji mendapatkan perlakuan, pada jam ke- 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12, dan 24 diambil cuplikan darah (0,2 mL) dari vena lateralis ekor, guna penetapan kadar rifampisin utuh menggunakan HPLC. Kadar rifampisin utuh dalam darah dihitung berdasarkan kurva baku. Harga-harga parameter farmakokinetika rifampisin (C_{maks} , t_{maks} , AUC_{0-inf} , Vd/F , $t_{1/2}$, Cl_T dan K) dihitung berdasarkan data kadar rifampisin utuh dalam darah lawan waktu.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian syrup Curcuma plus[®] dosis tunggal 2,7 mL/kg BB satu jam sebelum pemberian rifampisin meningkatkan volume distribusi rifampisin sebesar 225,80% ($P < 0,05$) dan ini mengakibatkan turunnya C_{maks} dan AUC_{0-inf} masing-masing sebesar 72,81% dan 63,93% ($P < 0,05$), sedangkan pemberian sirup curcuma plus[®] secara dosis berulang sekali sehari selama 7 hari sebelumnya dapat menyebabkan peningkatan klirens total sebesar 225,60% ($P < 0,05$) dan ini mengakibatkan terjadinya penurunan AUC_{0-inf} sebesar 76,94% ($P < 0,05$).

Kata kunci: farmakokinetika, syrup Curcuma plus[®], rifampisin

Abstract

The research was aimed to observe the effect of Curcuma plus[®] syrup on rifampicin pharmacokinetics in rats.

The study of interaction Curcuma plus[®] syrup with rifampicin pharmacokinetics was conducted employing a completely randomized design using male *Sprague Dawley* rats which were divided into 3 groups (5 rats for each group). The groups were given a single oral rifampicin dose of 50 mg/kg BW as a control group and were conferred single oral Curcuma plus syrup 2.7 mL/kg BW one hour before rifampicin and daily dose for 7 days, then is given rifampicin after that. Serial blood samples (0,2 mL) were withdrawn at various interval via the vein for HPLC analysis of unchanged rifampicin in blood. The concentration of rifampicin was determined based on a standard

curve, and from the concentration to time data was determined rifampicin pharmacokinetic parameters (C_{maks} , t_{maks} , $AUC_{0-\infty}$, V_d/F , $t_{1/2}$, Cl_T dan K).

The results indicated that Curcuma plus[®] syrup single dose 2.7 mL/kg BW one hour before rifampicin could increased rifampicin volume of distribution by 225.80% ($P < 0.05$) and caused decreased C_{maks} 72.81% and $AUC_{0-\infty}$ 63.93% ($P < 0.05$), while daily dose Curcuma plus[®] syrup for 7 days could rise rifampicin total clearance 225.60% ($P < 0.05$) and caused decrease by 76.94% of $AUC_{0-\infty}$ ($P < 0.05$).

Key words : pharmacokinetics, Curcuma plus[®] syrup, rifampicin

Pendahuluan

Salah satu penyakit penyebab kematian utama yang disebabkan oleh infeksi, adalah tuberkulosis (TB). Di Indonesia, TB merupakan ancaman bagi penduduk, tercatat pada tahun 2004, penderita baru bertambah sebanyak seperempat juta orang dan sekitar 140.000 terjadi kematian pada tahun yang sama. Sebagian besar penderita TB adalah penduduk yang berusia produktif antara 15-55 tahun, dan penyakit ini merupakan penyebab kematian nomor tiga didunia setelah penyakit jantung dan penyakit pernafasan akut pada seluruh kalangan usia (Anonim, 2006).

Pengendalian atau penanggulangan TB yang terbaik adalah mencegah agar tidak terjadi penularan, melalui tindakan utama yakni memberikan terapi dengan obat anti TB yang benar dan cukup, serta dipakai dengan patuh sesuai ketentuan penggunaan obat. Kemoterapi anti TB yang umum dipakai adalah rifampisin, isoniazid, etambutol, pirazinamid, dan streptomisin (Anonim, 2006).

Rifampisin adalah bakterisidal spektrum luas terhadap mikro organisme termasuk *Mycobacteria tuberculosis*. Rifampisin diabsorpsi secara baik dari saluran pencernaan meskipun beberapa makanan dapat menghambat absorpsinya. Harga waktu paro eliminasinya adalah berkisar 1-6 jam (rata-rata 3,4 jam). Jalur metabolisme rifampisin adalah deasetilasi menjadi 3-formilrifampisin dan hidrolisis menjadi 25-O-desasetilrifampisin. Deasetilasi rifampisin dilaporkan dipengaruhi oleh β -esterase. Senyawa inhibitor atau induktor enzim pemetabolisme rifampisin dapat mempengaruhi metabolisme rifampisin (Dollery, 1991; Mandell dan Petri, 1996; Jamis-Dow, *et al.*, 1977).

Syrup Curcuma plus[®] adalah salah satu produk industri nasional, mengandung curcuminoid dan multivitamin. Produk ini diindikasikan untuk penambah nafsu makan,

perut kembung, dan sukar buang air besar/kecil. Syrup tersebut sering diresepkan oleh dokter untuk anak-anak atau dikonsumsi oleh anak-anak dengan membeli secara bebas.

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa salah satu komponen kurkuminoid, yaitu kurkumin dapat berinteraksi dengan teofilin (Donatus, 1996; Hakim, 1998) dan parasetamol (Donatus, 1994). Kurkumin dilaporkan mampu menghambat aktivitas sitokrom P-450 1A1/1A2 dan 3A4 (Donatus, 1994; Oetari, 1998). Peneliti lain melaporkan bahwa kurkuminoid dan kunyit dapat meningkatkan klirens total propranolol dan salisilamid. Propranolol dan salisilamid adalah obat yang termasuk rasio ekstraksi tinggi, sehingga peningkatan klirens tersebut diduga kurkuminoid mampu meningkatkan aliran darah hepatis (Abdillah, 1996; Nurhayati, 1997; Nastiti, 1998).

Mengingat bahwa penderita TB anak-anak disamping diberi kemoterapi dengan rifampisin juga sering diberi suplemen penambah nafsu makan seperti sirup Curcuma plus[®], maka interaksi antara rifampisin dan Syrup Curcuma plus[®] perlu dikaji, agar ada konfirmasi lebih lengkap tentang pengaruh sirup Curcuma plus[®] terhadap metabolisme rifampisin.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh sirup Curcuma plus[®] terhadap profil farmakokinetika rifampisin pada tikus.

Metodologi

Bahan

Subyek uji tikus jantan galur SD (*Sprague Dawley*) bobot 180-200 g (Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Bagian Farmakologi & Farmasi Klinik Fak. Farmasi UGM). Bahan uji utama meliputi sirup Curcuma plus[®] diproduksi oleh PT. SOHO Industri Pharmasi, Jakarta, Indonesia dengan komposisi untuk tiap 5 mL sirup mengandung kurkuminoid 2 mg, vitamin B1 3 mg, B2 2 mg, B6 5 mg, B12 5 μ g, β karoten 10% 4 mg, dekspanthenol

3 mg, dan lysin HCl 200 mg, dan rifampisin serbuk mutu farmasetis diperoleh dari PT. Indofarma, Jakarta, Indonesia.

Alat

Alat utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat HPLC dengan *double pump* LC-6A, *system controller* SCL-6A, menggunakan detektor UV pada 342 nm SPD-6AV dan integrator C-R3A (Shimadzu), kolom *Cartridge LiChroCART* 125-4 RP-18 (Merck, Darmstadt, Germany) guna penetapan kadar rifampisin utuh dalam darah.

Jalannya penelitian

Penelitian menggunakan rancangan uji acak lengkap pola searah (*One Way Randomized Completely Design*) dimana sebanyak 15 ekor tikus jantan galur SD dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan. Kelompok I (kelompok kontrol) diberi rifampisin dosis 50 mg/kgBB secara oral. Terhadap kelompok II dan III berturut-turut diberikan sirup Curcuma plus® dosis tunggal 2,7 mL/kgBB secara oral 1 jam sebelum pemberian rifampisin dan dosis ganda 2,7 mL/kgBB secara oral satu kali sehari selama 7 hari berturut-turut. (dosis dihitung berdasarkan konversi dari dosis lazim pada manusia). Pengambilan cuplikan darah sebanyak 0,2 mL dilakukan lewat vena ekor pada waktu-waktu 0,25; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12 dan 24 jam setelah pemberian rifampisin. Analisis rifampisin dalam darah dilakukan secara HPLC dengan menggunakan kurva baku mengikuti metode terdahulu yang telah tervalidasi (Ratti dan Parenti, 1981; Anonim, 2003). Harga-harga parameter farmakokinetika rifampisin (t_{maks} , C_{maks} , V_d/F , AUC_{0-inf} , K , $t_{1/2}$, dan Cl_r) dihitung

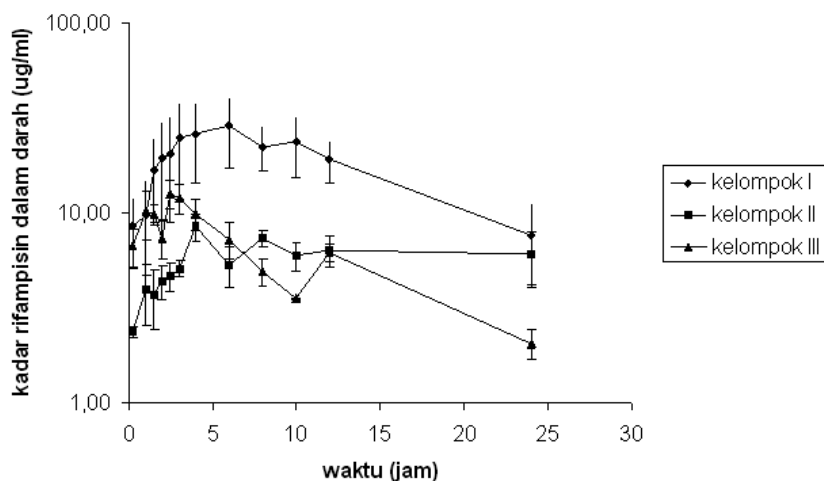
menggunakan *non compartment model* dengan perangkat lunak *Stripe* (Johnston dan Woollard, 1983) yang dimodifikasi oleh Jung (1984). Harga parameter farmakokinetika antar perlakuan dibandingkan secara statistika menggunakan ANAVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%, dan uji Tukey HSD untuk *pair test*. Analisis statistika dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 13.0.

Hasil Dan Pembahasan

Tabel I dan Gambar 1 memuat data kadar rifampisin dan profil kurva kadar rifampisin terhadap waktu setelah pemberian rifampisin oral dosis tunggal 50 mg/kg BB (kelompok I) dan adanya pemberian sirup Curcuma plus® dosis 2,7 mL/kg BB 1 jam (Kelompok II) dan sekali sehari selama 7 hari (Kelompok III) sebelum pemberian rifampisin. Nampak bahwa ada penurunan kadar puncak (C_{maks}) rifampisin yaitu sebelumnya 28,69 µg/mL menjadi 8,54 µg/mL dan 12,62 µg/mL berturut-turut setelah adanya praperlakuan sirup Curcuma plus® 1 jam dan sekali sehari selama 7 hari sebelum pemberian rifampisin. Data juga menunjukkan bahwa terjadi pergeseran pada waktu untuk mencapai kadar puncak (t_{maks}) rifampisin yaitu pada jam ke-6 untuk kontrol, menjadi jam ke-4 dan 2,5 berturut-turut setelah adanya praperlakuan sirup Curcuma plus® 1 jam dan sekali sehari selama 7 hari sebelum pemberian rifampisin.

Tabel I. Kadar rifampisin dalam darah (*Mean ± SE*) setelah pemberian rifampisin oral 50 mg/kgBB (Kelompok I). Kelompok II adanya praperlakuan sirup Curcuma plus® 2,7 mL/kgBB 1 jam sebelum rifampisin. Kelompok III adanya praperlakuan sirup Curcuma® dosis 2,7 mL/kgBB 1x sehari selama 7 hari berturut-turut pada tikus (N=5)

Waktu (Jam)	Kadar rifampisin dalam darah (<i>Mean ± SE</i>) (µg/mL)		
	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III
0,25	8,45 ± 3,27	2,35 ± 0,16	6,63 ± 1,57
1	9,73 ± 5,07	3,94 ± 1,40	10,10 ± 2,84
1,5	16,70 ± 7,81	3,70 ± 1,25	9,81 ± 1,18
2	19,31 ± 10,15	4,36 ± 0,90	7,35 ± 1,72
2,5	20,31 ± 11,39	4,63 ± 0,80	12,62 ± 2,04
3	24,74 ± 12,94	5,09 ± 0,51	11,94 ± 2,16
4	26,07 ± 11,68	8,54 ± 1,38	9,88 ± 1,80
6	28,69 ± 11,53	5,29 ± 1,27	7,27 ± 1,62
8	22,22 ± 5,82	7,32 ± 0,79	4,89 ± 0,77
10	23,74 ± 8,39	5,98 ± 1,05	3,52 ± 0,03
12	19,00 ± 4,73	6,40 ± 1,24	6,19 ± 0,68
24	7,61 ± 3,55	6,08 ± 1,90	2,06 ± 0,38



Gambar 1. Kurva kadar rifampisin dalam darah ($Mean \pm SE$) terhadap waktu setelah pemberian rifampisin oral 50 mg/kgBB (Kelompok I). Kelompok II adanya praperlakuan syrup Curcuma plus[®] 2,7 mL/kgBB 1 jam sebelum rifampisin. Kelompok III adanya praperlakuan syrup Curcuma[®] dosis 2,7 mL/kgBB 1x sehari selama 7 hari berturut-turut pada tikus (N=5)

Tabel II. Nilai parameter farmakokinetika rifampisin setelah pemberian rifampisin oral 50 mg/kgBB (Kelompok I). Kelompok II adanya praperlakuan syrup Curcuma plus[®] 2,7 mL/kgBB 1 jam sebelum rifampisin. Kelompok III adanya praperlakuan syrup Curcuma plus[®] dosis 2,7 mL/kgBB 1x sehari selama 7 hari berturut-turut pada tikus (N=5)

Parameter Farmakokinetika	Perlakuan				
	Kelompok- I	Kelompok-II	% beda (II/I)	Kelompok-III	% beda (III/I)
t_{maks} (jam)	$6,75 \pm 2,06$	$6,40 \pm 1,17$	-5,16	$2,80 \pm 0,41$	-58,52
C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$)	$32,14 \pm 11,12$	$8,74 \pm 1,04$	-72,81 ^(*)	$15,33 \pm 1,21$	-52,30
$AUC_{0-\infty}$	$583,99 \pm 179,03$	$210,62 \pm 48,62$	-63,93 ^(*)	$134,68 \pm 20,40$	-76,94 ^(*)
V_d/F (mL/kg)	$1380,20 \pm 499,46$	$4496,71 \pm 925,92$	+225,80 ^(*)	$3570,44 \pm 402,48$	+158,69
K (jam^{-1})	$0,116 \pm 0,048$	$0,085 \pm 0,027$	-26,72	$0,122 \pm 0,028$	+5,17
$t_{1/2}$ eliminasi (jam)	$10,77 \pm 4,57$	$11,99 \pm 3,43$	+11,33	$6,65 \pm 1,18$	-38,25
Cl_T (mL/jam.kg)	$125,69 \pm 50,13$	$301,65 \pm 73,31$	+140,00	$409,25 \pm 63,73$	+225,60 ^(*)

Keterangan :

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa purata $\pm$ SEM (N=5); ^(*) hasil uji statistik Tukey HSD menunjukkan nilai parameter tersebut berbeda bermakna dibandingkan kelompok I ($P < 0,05$)

Pada Tabel II disajikan hasil perhitungan harga-harga parameter farmakokinetika rifampisin setelah pemberian rifampisin oral dosis tunggal 50 mg/kg BB dan dengan adanya pemberian syrup Curcuma plus[®] secara oral dosis tunggal 2,7 mL/kg BB 1 jam dan sekali sehari selama 7 hari sebelum pemberian rifampisin.

Dari Tabel II nampak bahwa pemberian syrup Curcuma plus[®] dosis 2,7 mL/kg BB satu jam dan sekali sehari selama 7 hari sebelum pemberian rifampisin mampu meningkatkan volume distribusi dan klirens total rifampisin secara bermakna ($P < 0,05$).

Praperlakuan syrup Curcuma plus[®] dosis tunggal 2,7 mL/kg BB mampu meningkatkan volume distribusi (V_d) rifampisin sebesar

225,80% ($P < 0,05$) dan menyebabkan penurunan pada C_{maks} sebesar 72,81% dan AUC_{0-inf} berturut-turut sebesar 63,93% ($P < 0,05$), sedangkan praperlakuan sirup Curcuma plus® sekali sehari selama 7 hari dapat meningkatkan klirens total (Cl_T) rifampisin sebesar 225,60% ($P < 0,05$) dan mengakibatkan penurunan pada AUC_{0-inf} sebesar 76,94% ($P < 0,05$).

Kurkumin telah diketahui mampu menghambat aktivitas sitokrom P-450 1A1/1A2 dan 3A4 (Donatus, 1994; Oetari, 1998). Tetapi pada penelitian ini terbukti bahwa sirup Curcuma plus® justru meningkatkan eliminasi rifampisin yang ditunjukkan dengan kenaikan klirens total. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bahwa rifampisin kemungkinan besar tidak dimetabolisme melalui CYP 1A1/1A2, tetapi sesuai dengan dugaan Jamis-Dow, *et al.*, (1977), yakni melalui β -esterase.

Kenaikan klirens total rifampisin karena pemberian sirup Curcuma plus® (mengandung kurkuminoid 2 mg) ini sejalan dengan penelitian yang menyebutkan bahwa propranolol dan salisilamid (golongan obat yang memiliki rasio ekstraksi tinggi) juga mengalami kenaikan klirens total setelah pemberian kurkuminoid dan kunyit (Abdillah, 1996; Nurhayati, 1997;

Nastiti, 1998). Oleh karenanya maka pengobatan TB anak menggunakan rifampisin perlu hati-hati bila penggunaannya bersama suplemen sirup Curcuma plus® sebagai penambah nafsu makan, karena kadar rifampisin di dalam darah dapat berkurang, dan implikasinya adalah adanya penurunan bioavailabilitas dan akhirnya efek terapi tidak tercapai secara optimum.

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian sirup Curcuma plus® dosis tunggal 2,7 mL/kg BB satu jam sebelum pemberian rifampisin dapat meningkatkan volume distribusi rifampisin sebesar 225,80% ($P < 0,05$) dan ini mengakibatkan turunnya C_{maks} sebesar 72,81% dan AUC_{0-inf} sebesar 63,93% ($P < 0,05$), sedangkan praperlakuan sekali sehari selama 7 hari dapat menyebabkan peningkatan klirens total rifampisin sebesar 225,60% ($P < 0,05$) dan ini mengakibatkan terjadinya penurunan AUC_{0-inf} sebesar 76,94% ($P < 0,05$). Pemberian sirup Curcuma Plus® bersamaan dengan rifampisin dapat menurunkan bioavailabilitas rifampisin, akhirnya dapat mengurangi efektivitas antimikroba tersebut.

Daftar Pustaka

- Abdillah, N. F., 1996, Pengaruh praperlakuan kurkuminoid terhadap farmakokinetika salisilamid pada tikus, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Anonim, 2003, Uji bioekivalensi tablet FDC RHE (150/75/275) (PT Indofarma tbk) terhadap tablet Rimactane 450 mg (PT Novartis Biochemie) pada sukarelawan sehat, *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Anonim, 2006, Pharmaceutical care untuk penyakit tuberkulosis, Ditjet Bina Kefarmasian & Alkes, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Dollery, S. C., 1991, *Therapeutic drugs*, vol. 2, T32-T40, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Donatus, I. A., 1994, Antaraksi kurkumin dan parasetamol : kajian terhadap aspek farmakologi dan toksikologi biotransformasi parasetamol, *Disertasi*, Program Pascasarjana UGM, Yogyakarta.
- Donatus, I. A., 1996, Antaraksi kurkuminoid-teofilin : I. hubungan peringkat dosis kurkuminoid dengan toksisitas akut dan kinerja toksikokinetika teofilin pada tikus, *Laporan Penelitian Mandiri*, Lembaga Penelitian UGM, Yogyakarta.
- Hakim, A. R., 1998, Hubungan kekerapan dan lama masa praperlakuan kurkuminoid dengan toksisitas akut dan kinerja toksikokinetika teofilin pada tikus, *Laporan Penelitian DPP/SPP Fak. Farmasi UGM*, Yogyakarta.
- Jamis-Dow, C. A., Katki, A. G., and Collins, J. M., 1977, Rifampin and Rifabutin and their metabolism by human liver esterase, *Xenobiotica*, 27, 1015-1024.

- Johnston, A. and Woollard, R.C., 1983, *Stripe*: A computer program for pharmacokinetics, *J. of Pharmacol.Methods*, 9: 193-199.
- Jung, D. T., 1984, *Stripe*, College of Pharmacy University of Illinois, Chicago.
- Mandell, G. L., and Petri, W. A., 1996, Antimicrobial agent (continued), in Goodman Gilman (Ed.), *The pharmacological basic of therapeutics*, 9th Ed., 1487-1511, McGraw-Hill International Editions, Singapore.
- Nastiti, C. M. R. R., 1998, Pengaruh kurkuminoid terhadap farmakokinetika salisilamid dan salisilat pada kelinci, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Nurhayati, H., 1997, Pengaruh praperlakuan piperin, air perasan kencur, dan kunyit terhadap farmakokinetika propranolol pada kelinci, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Oetari, R. A., 1998, The interactions between curcumin and curcumin analogues and cytochrome P450, molecular and structure-activity relationships studies, *Dissertation*, GMU, Yogyakarta.
- Ratti, B., and Parenti, R., 1981, Quantitative assay of rifampicin and its main metabolite 25-desacetyl rifampicin in human plasma, *Journal of Chromatography*, 225: 526-531.

* Korespondensi : Dr. Djoko Wahyono, SU., Apt.
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Sekip Utara Yogyakarta, 55281, Telp. 0274-6492660
E-mail : wahyono_dj@ugm.ac.id / wahyono_djoko@yahoo.com