

Pengaruh praperlakuan pentagamavunon-0 terhadap profil farmakokinetika parasetamol pada tikus jantan wistar

The effect of pentagamavunon-0 pretreatment to the pharmacokinetic of paracetamol profile on wistar male rats

Djoko Wahyono dan Arief Rahman Hakim

Bagian Farmakologi dan 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 apakah Pentagamavunon-0 (PGV-0), yang merupakan analog kurkumin, dapat mempengaruhi profil farmakokinetika parasetamol pada tikus.

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan hewan uji tikus jantan galur Wistar berbobot 150 g ($\pm 10\%$). Hewan uji dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok I (kontrol) diberikan parasetamol peroral dosis 150 mg/kg BB. Kelompok II dan III masing-masing diberikan praperlakuan PGV-0 20 dan 40 mg/kg BB peroral, satu jam kemudian diberikan parasetamol 150 mg/kg BB peroral. Setelah hewan uji mendapatkan perlakuan, pada waktu-waktu tertentu diambil cuplikan darah dan urin guna penetapan kadar parasetamol utuh dengan metode HPLC. Harga-harga parameter farmakokinetika parasetamol seperti C_{maks} , t_{maks} , AUC, K, $t_{1/2}$, V_{dss}/F , Cl/F , A_{ekum} , dan $\%f_e$ dihitung berdasarkan data kadar parasetamol utuh lawan waktu. Parameter farmakokinetika tersebut antar perlakuan dibandingkan secara statistika menggunakan uji ANAVA satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % dan bila terdapat perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Tukey*.

Hasil penelitian menunjukkan praperlakuan PGV-0 peroral dosis 20 dan 40 mg/kg BB tidak mempengaruhi parameter farmakokinetika parasetamol dosis 150 mg/kg BB yang diberikan peroral pada tikus jantan ($P > 0,05$).

Kata kunci : farmakokinetika, interaksi, parasetamol, pentagamavunon-0

Abstract

Drug interaction can happen when two or more drugs are given together. This research was aimed to observe the effect of PGV-0 pretreatment to paracetamol pharmacokinetic profile in male rats.

The study was conducted employing a one-way randomized completely design, using male Wistar rats weight 150 g ($\pm 10\%$). The animals were divided into three groups (5 rats for each group). Group I (control) was given a single oral paracetamol 150 mg/kg BW. The other groups II dan III were given a single oral PGV-0 20 and 40 mg/kg BW one hour before treatment with paracetamol respectively. After all rats were pretreated, serial blood and urine samples were withdrawn and were analyzed using HPLC for unchanged paracetamol. Pharmacokinetic parameters of paracetamol i.e. C_{max} , t_{max} , AUC, K, $t_{1/2}$, V_{dss}/F , Cl/F , A_{ecum} , dan $\%f_e$ were determined based on concentration to time data in the blood and urine. The paracetamol

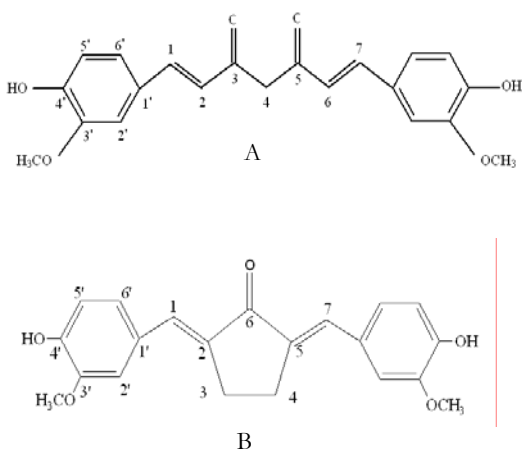
pharmacokinetic parameters were analyzed by one-way analysis of variants (ANOVA) using 95% confidence interval. And the difference between groups were analyzed using *Tukey-test method*.

The results showed that the pharmacokinetic parameters of paracetamol in the animals prefed with PGV-0 20 and 40 mg/kg BW did not change significantly ($P > 0.05$).

Key words : pharmacokinetics, interaction, paracetamol, Pentagamavunon-0

Pendahuluan

Pentagamavunon-0 (PGV-0, gambar 1B) merupakan salah satu hasil modifikasi dari kurkumin (Gambar 1A). Senyawa ini telah diteliti aktivitasnya sebagai antiinflamasi dan ternyata lebih baik dibanding kurkumin (Sardjiman, 2000).



Gambar 1. Struktur 1,7-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3-5-dion (kurkumin, A) dan 2,5-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin) siklopentanon (Pentagamavunon-0, PGV-0, B)

Parameter farmakokinetika suatu obat dapat mengalami perubahan karena terjadinya interaksi suatu obat dengan obat lain di dalam tubuh pada pemakaian obat secara bersamaan atau berurutan. Interaksi obat didefinisikan sebagai suatu keadaan bilamana suatu obat dipengaruhi oleh penambahan obat lain dan menimbulkan pengaruh klinis. Akibat dari interaksi tersebut dapat berupa perubahan efek obat ataupun perubahan proses farmakokinetika dan farmakodinamika masing-masing obat (Pond, 1984).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kurkumin dapat mempengaruhi para-

meter farmakokinetika parasetamol (Donatus, 1994) yaitu dengan menghambat metabolisme parasetamol. Penghambatan metabolisme tersebut dikarenakan kurkumin dan analognya memiliki kemampuan sebagai inhibitor sitokrom P-450 1A1 dan 1A2 (Donatus, 1994; Oetari, 1998). Menurut Sugiyanto *et al.*, (2003), sebagai analog kurkumin, PGV-0 mengalami biotransformasi fase I, dan pada penelitian *in vitro*, senyawa analog kurkumin ini terbukti mengalami glukuronidasi maupun sulfatasi. Dengan demikian PGV-0 diduga dapat mempengaruhi profil farmakokinetika parasetamol. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh praperlakuan PGV-0 terhadap profil farmakokinetika parasetamol pada tikus.

Metodologi

Bahan

Parasetamol mutu farmasetis (PT. Kimia Farma), 2,5-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin) siklopentanon atau PGV-0 (Laboratorium Molekul Nasional Fakultas Farmasi UGM), CMC-Na (Sigma), heparin, asetonitril pro HPLC, toluen, KH_2PO_4 , metanol pro HPLC, dan asam asetat glasial p.a (Merck, Germany).

Subjek uji

Tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan sekitar 150 g ($\pm 10\%$), umur sekitar 2-3 bulan dari kandang hewan percobaan Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi UGM.

Alat

Alat analisis utama HPLC Prominence (Shimadzu) yang terdiri dari LC Solution software, LC Workstation manual injector, system controller CBM-20A/20A lite Prominence, solvent delivery module LC-20AD Prominence, detektor UV-Vis SPD-20A/SPD-20AV Prominence dan injektor syringe perfection 5 μL – 100 μL . Kolom HPLC LiChrosphere® 100 LC-Catridge Reverse Phase C₁₈ (Merck, Germany) dengan panjang kolom 125 mm, diameter dalam kolom 4 mm, dan ukuran partikel kolom 5 μM .

Jalannya penelitian

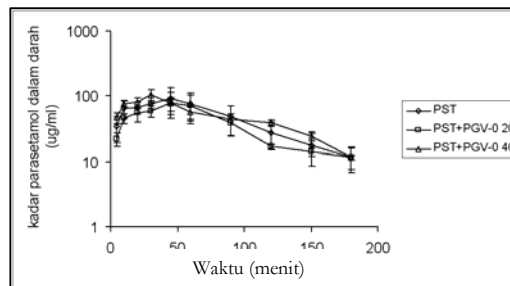
Penelitian menggunakan rancangan acak lengkap pola searah (*One Way Randomized completely design*). Hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I (kontrol) diberikan parasetamol peroral dosis 150 mg/kg BB. Kelompok II dan III diberikan praperlakuan PGV-0 20 dan PGV-0 40 mg/kg BB peroral, satu jam kemudian diberikan parasetamol peroral 150 mg/kg BB. Setelah diberikan praperlakuan darah dicuplik (0,25 mL) dari vena lateralis ekor pada menit ke-0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 setelah pemberian parasetamol. Sampel kemudian ditambah asetonitril sebanyak 750 μ L, lalu divortex dan disentrifugasi untuk kemudian supernatan diambil dan ditetapkan kadar parasetamol utuh dengan HPLC. Fase gerak yang digunakan adalah dapar fosfat KH_2PO_4 50 mM pH 7,8 dan metanol (90:10). Sedangkan sampel urin hewan uji ditampung pada jam ke-3, 6, 9, 12, dan 24 menggunakan kandang metabolik dan volume total diukur serta ditambahkan toluen (1:50) sebagai preservatif. Sampel urin dianalisis mengikuti metode Howie *et al.*, (1977) yaitu urin 200 μ L diencerkan 10-80 kali dengan fase gerak (larutan asam asetat glasial 1% dan metanol = 60 : 40), lalu divortex dan disentrifuge dengan kecepatan 2500 rpm selama 10 menit. Supernatan diambil dan disaring menggunakan Millex-HV 0,45 μ m, dan disuntikkan ke sistem HPLC 20 μ L.

Kadar parasetamol utuh dalam darah dan urin masing-masing dihitung berdasarkan kurva baku yang diperoleh. Harga-harga parameter farmakokinetika parasetamol (C_{maks} , t_{maks} , AUC, K, $t_{1/2}$, V_{dss}/F , dan Cl/F) dihitung menggunakan perangkat lunak *PK Function for Microsoft Excel* (<http://www.boomer.org>), berdasarkan data kadar parasetamol utuh dalam darah lawan waktu yang diperoleh pada masing-masing kelompok. Analisis data urin dilakukan dengan menghitung jumlah kumulatif parasetamol utuh (A_{kum}) setelah 24 jam penampungan urin. Data A_{kum} tersebut digunakan untuk menghitung parameter farmakokinetika % (prosentase fraksi parasetamol utuh yang terekskresi ke dalam urin).

Hasil Dan Pembahasan

Gambar 2 menunjukkan kurva kadar parasetamol terhadap waktu setelah pemberian parasetamol oral 150 mg/kg BB (PST) dan adanya praperlakuan PGV-0 oral dosis 20 (PST + PGV-0 20) dan 40 mg/kg (PST + PGV-0 40) satu jam sebelum pemberian parasetamol.

Pada Gambar 2 nampak bahwa adanya praperlakuan PGV-0 dosis 20 dan 40 mg/kg BB



Gambar 2. Kurva hubungan kadar purata parasetamol dalam darah terhadap waktu setelah pemberian parasetamol oral 150 mg/kg BB (kontrol) dan setelah praperlakuan PGV-0 oral 20 dan 40 mg/kg BB satu jam sebelum pemberian parasetamol pada tikus (N=5)

tidak mempengaruhi profil kurva kadar parasetamol dalam darah. Harga parameter farmakokinetik parasetamol dengan dan tanpa praperlakuan PGV-0 pada Tabel I.

Nilai purata t_{maks} tanpa pra-perlakuan PGV-0 adalah 28,00 menit, kemudian berubah menjadi 29,00 menit (+3,57%) dan 18,00 menit (-35,71%) setelah adanya praperlakuan PGV-0 dosis 20 dan 40 mg/kg bb (Tabel I). Demikian juga untuk parameter $C_{\text{p maks}}$ dan AUC $_{(0-\infty)}$ mengalami perubahan sebesar 5-28%. Nilai purata V_{dss}/F awalnya 2225,95 mL/kg kemudian menjadi 1610,97 (-11,45%), dan 1582,91 mL/kg (-28,89%) setelah adanya praperlakuan PGV-0 dosis 20 dan 40 mg/kg. Harga purata Cl/F parasetamol mengalami penurunan setelah praperlakuan PGV-0, yaitu dari 22,59 mL/jam.kg menjadi 21,82 (-3,44%), dan 16,28 (-27,95%) mL/jam.kg berturut-turut untuk dosis PGV-0 20 dan 40 mg/kg. Perubahan harga-harga parameter farmakokinetika parasetamol tersebut secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

Selain data darah, pengaruh praperlakuan PGV-0 juga diamati dengan menggunakan data parasetamol dalam urin. Tabel II memuat data jumlah kumulatif parasetamol utuh yang diekskresikan ke dalam urin selama 24 jam (A_{kum}) dan prosentasenya terhadap dosis yang diberikan (f_e), setelah pemberian parasetamol oral 150 mg/kg BB (kontrol) dan adanya praperlakuan PGV-0 oral dosis 20 dan 40 mg/kg satu jam sebelum pemberian parasetamol pada dosis yang sama.

Tabel I. Nilai parameter farmakokinetika parasetamol dalam darah terhadap waktu setelah pemberian parasetamol oral 150 mg/kg BB (PST) dan setelah praperlakuan PGV-0 oral 20 mg/kg BB (PST+PGV-0 20) dan 40 mg/kg BB (PST+PGV-0 40) satu jam sebelum pemberian parasetamol pada tikus (N=5)

Parameter farmakokinetika	Parameter farmakokinetika parasetamol pada perlakuan		
	PST	PST+PGV-0 20	PST+PGV-0 40
t_{maks} (menit)	28,00±7,84	29,00±4,58 (+3,57 %) ^{tb}	18,00±4,90 (-35,71 %) ^{tb}
C_{Pmaks} (µg/mL)	124,97±29,52	89,83±32,79 (-28,11 %) ^{tb}	117,71±17,74 (-5,81 %) ^{tb}
$AUC_{0-\infty}$ (µg.menit/mL)	9207,06±2827,52	8152,43±1868,78 (-11,45 %) ^{tb}	9727,01±1296,10 (+5,65 %) ^{tb}
V_{dss}/F (mL/kg BB)	2225,95±909,08	1610,97±236,03 (-27,63 %) ^{tb}	1582,91±254,36 (-28,89 %) ^{tb}
K (menit ⁻¹)	0,014±0,003	0,014±0,002 (-3,50 %) ^{tb}	0,011±0,001 (-22,38 %) ^{tb}
$t_{1/2}$ (menit)	57,75±11,91	56,24±9,51 (-2,61 %) ^{tb}	65,67±7,17 (+13,72 %) ^{tb}
Cl/F (mL/menit.kg BB)	22,59±5,70	21,82±4,01 (-3,44 %) ^{tb}	16,28±1,63 (-27,95 %) ^{tb}

Keterangan :

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa Purata ± SEM (N=5); Nilai dalam kurung menunjukkan prosentase kenaikan atau penurunan nilai parameter farmakokinetika terhadap kontrol; ^{tb} = tidak berbeda bermakna dengan kelompok PST (P>0,05).

Tabel II. Nilai parameter farmakokinetika parasetamol utuh dalam urin setelah pemberian parasetamol oral 150 mg/kg BB (PST) dan setelah praperlakuan PGV-0 oral 20 (PST+PGV-0 20) dan 40 mg/kg BB (PST+PGV-0 40) satu jam sebelum parasetamol (N=5).

Parameter Farmakokinetika	Kelompok perlakuan		
	PST	PST + PGV-0 20	PST + PGV-0 40
A_{kum} (mg)	8,42±0,79	9,39±1,32 (+11,48%) ^{tb}	9,69±1,14 (+15,12%) ^{tb}
f_e (%)	35,23±4,62	36,59±3,45 (+3,85%) ^{tb}	39,27±5,29 (+11,47%) ^{tb}

Keterangan :

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa Purata ± SEM (N=5); Nilai dalam kurung menunjukkan prosentase kenaikan atau penurunan nilai parameter farmakokinetika terhadap kontrol; ^{tb} = tidak berbeda bermakna dengan kelompok PST (P>0,05).

Harga purata A_{kum} parasetamol mengalami perubahan yaitu semula 8,42 mg berubah menjadi 9,39 mg (+11,48%) dan 9,69 (+15,12%) setelah adanya praperlakuan PGV-0 berturut-turut untuk dosis 20 dan 40 mg/kg BB. Demikian juga untuk harga f_e parasetamol

mengalami kenaikan sebesar 3-11% setelah praperlakuan PGV-0. Perubahan harga-harga parameter farmakokinetika parasetamol tersebut secara statistik tidak bermakna (P>0,05).

Kesimpulan

Praperlakuan Pentagamavunon-0 dosis 20 dan 40 mg/kg BB peroral tidak mempengaruhi parameter farmakokinetika parasetamol dosis 150 mg/kg BB peroral pada tikus jantan ($P > 0,05$).

Ucapan Terima Kasih

Disampaikan terima kasih kepada Fakultas Farmasi UGM yang telah memberikan Hibah Fakultas untuk penelitian ini, kepada tim peneliti mahasiswa Bayu Widya Yuni P. dan Sony Wibowo yang telah ikut berperan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Donatus, I.A., 1994, Antarksi Kurkumin dan Parasetamol, Kajian terhadap Aspek Farmakologi dan Toksikologi Biotransformasi Parasetamol, *Disertasi*, Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Howie, D., Andriaenssens, P.I., and Prescott, L.F., 1977, Paracetamol metabolism following overdose : application of high performance liquid chromatography, *J. Pharm. Pharmacol.*, 29 : 235-237.
- Oetari, R.A., 1998, *The interactions between curcumin and curcumin analogues and cytochrome P450, molecular and structure-activity relationships studies*, *Dissertation*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- Pond, S.M., 1984, *Pharmacokinetics Drug Interaction*, Raven Press, New York.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of some new series of curcumin analogues, antioxidative, anti-inflammatory, antibacterial activities and qualitative structure-activity relationship, *Dissertation*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sugiyanto, Oetari R.A., and Nugroho, A.E., 2003, Biotransformasi Pentagamavunon-0(PGV-0): Studi In Vitro dan In Vivo. *Majalah Farmasi Indonesia*, 14 (2), 290-298.