

Pengaruh praperlakuan Brokoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.) terhadap farmakokinetika rifampisin pada tikus

The effect of pretreatment of Broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.) to rifampicin pharmacokinetics in rats

Djoko Wahyono dan Arief Rahman Hakim

Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Pasien yang mendapatkan terapi rifampisin pada saat yang bersamaan dapat mengkonsumsi makanan. Terapi obat yang dikonsumsi bersama makanan kemungkinan dapat terjadi interaksi yang dapat mengakibatkan perubahan profil farmakokinetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian praperlakuan brokoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.) terhadap farmakokinetika rifampisin pada tikus.

Penelitian mengikuti rancangan acak lengkap pola searah menggunakan tikus putih betina galur *Sprague Dawley* yang dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor hewan.

Hasil penelitian menunjukkan praperlakuan brokoli satu jam sebelum pemberian rifampisin tidak mempengaruhi farmakokinetika rifampisin ($P > 0,10$), namun pemberian brokoli sekali sehari selama 7 hari sebelum pemberian rifampisin mampu meningkatkan Cl_T rifampisin sebesar 46,90% ($P < 0,10$). Akibat kenaikan Cl_T rifampisin tersebut, harga C_{maks} mengalami penurunan sebesar 36,54% ($P < 0,10$).

Kata kunci : brokoli, rifampisin, farmakokinetika

Abstract

Consuming the meal during drug therapy could influence on pharmacokinetics profile of the drugs. The research was aimed to observe broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.) activities to rifampicin pharmacokinetics in rats.

The study of interaction broccoli with rifampicin pharmacokinetics was conducted employing a completely randomized design using female *Sprague Dawley* rats which were divided into 3 groups (6 rats for each group).

The results have shown that the pharmacokinetics values of rifampicin in the animals prefed with broccoli 23.43 mg/kg BW 1 hours prior to single oral administration of the drug (P-II) did not change significantly ($P > 0,10$). Prefeeding the animals with broccoli 23.43 g/kg BW once daily for 7 consecutive days (P-I) has increased the total clearance of rifampicin 46.90% ($P < 0,10$). The increase in the total clearance rifampicin due to the compound has decreased C_{maks} 36.54% ($P < 0,10$).

Key words : broccoli, rifampicin, pharmacokinetics

Pendahuluan

Pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kinerja farmakokinetika obat masih sedikit, padahal terjadinya interaksi makanan dengan obat sangat mungkin terjadi.

Keadaan semacam ini mungkin lebih mudah terjadi bila makanannya mengandung senyawa yang mampu menginduksi atau menghambat enzim yang bertanggung jawab terhadap biotransformasi obat. Selain itu, dampak klinis

yang merugikan dari antaraksi makanan-obat bersangkutan akan lebih mudah terjadi bila obat terkait memiliki lingkup terapi sempit (Brown dan Shand, 1982; Follath dkk, 1983) dan rasio ekstraksi hepatic yang rendah ($E < 0,3$) (Mutschler, 1986). Menurut Shargel dan Yu (1999), hal yang terakhir ini berkaitan dengan ketergantungan nilai klirens hepatic obat terhadap kapasitas enzim biotransformasinya.

Sayur-sayuran selain mengandung zat-zat nutrisi, juga mengandung zat nirnutrisi, misalnya indol, flavon, dan isotiosianat yang mungkin dapat berperan sebagai induktor atau inhibitor sistem enzim biotransformasi obat fase I atau II (Liener, 1969; Watson, 1987). Senyawa indol yang terdapat dalam sayuran familia *Brassicaceae*, antara lain kubis dan brokoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.) telah dikenal sebagai induktor enzim biotransformasi obat (terutama yang mengkatalisis reaksi hidroksilasi oksidatif dan konjugasi glukuronat (Mc. Danell *cit.* Noordhoek dan van Bladeren, 1991; Gibson dan Skett, 1986). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa praperlakuan brokoli 25 g sekali sehari selama 4 hari mampu menaikkan klirens total kinidin 431,22% ($P < 0,05$) yang diberikan pada hewan uji kelinci secara injeksi intravena dan oral (Sari, 1999).

Rifampisin (rifampin) merupakan suatu turunan sintetik dari antibiotik natural rifamisin B yang diproduksi oleh *Streptomyces mediterranei*, dan termasuk dalam klas ansamisin naftalenat. Secara prinsipal, senyawa ini digunakan untuk pengobatan tuberkulosa dan kusta. Rifampisin adalah bakterisidal spektrum luas terhadap organisme termasuk *Mycobacteria tuberculosis*. Rifampisin diabsorpsi secara baik dari traktus gastrointestinal meskipun beberapa makanan dapat menghambat absorpsinya. Harga waktu paro eliminasinya adalah berkisar 1-6 jam (rata-rata 3,4 jam). Jalur metabolisme rifampicin adalah desasetilasi menjadi 3-formilrifampicin dan hidrolisis menjadi 25-O-desasetilrifampicin. Senyawa induktor enzim dapat meningkatkan metabolisme rifampicin (Dollery, 1991; Mandell dan Petri, 1996).

Berdasarkan hal-hal yang dikemukakan diatas, maka ada kemungkinan akan terjadi antaraksi brokoli dan rifampisin yakni pada perubahan profil farmakokinetika rifampisin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh

praperlakuan brokoli (*Brassica oleracea* L. var. *botrytis* L.) terhadap farmakokinetika rifampisin pada tikus putih.

Metodologi

Bahan

Brokoli yang diperoleh dari PT. Lion Superindo (dipanen dari Sawangan, Kaliurang), spesimen bahan disimpan di Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi UGM, dibuat dalam bentuk jus dengan konsentrasi 2 g/ml; rifampisin mutu farmasetis (PT. Indofarma, Jakarta, Indonesia); bahan pensuspensi CMC 0,5% guna mensuspensi rifampisin dengan konsentrasi 5 mg/ml; heparin untuk antikoagulan; asetonitril p.a. (E. Merck) untuk deproteinasi darah; dan fase gerak berupa larutan 10 mM KH_2PO_4 dan asetonitril (1:1) guna penetapan kadar rifampisin utuh dalam plasma dengan kecepatan alir 1,5 ml/menit.

Subyek Uji

Tikus putih betina galur *Sprague Dawley* berbobot antara 180 - 200 g dengan umur 3-4 bulan.

Alat

Alat utama seperangkat *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan *double pump* LC-6A, *system controller* SCL-6A, detektor UV pada 342 nm SPD-6AV dan integrator C-R3A (Shimadzu) dan dilengkapi fase diam *Cartridge LiChroCART® 125-4 LiChrospher®..100 RP-18 (5 µm)*, guna penetapan kadar rifampisin utuh dalam darah.

Jalannya Penelitian

Penelitian ini mengikuti rancangan acak lengkap pola searah (*One Way Randomized completely design*). Sejumlah tikus putih betina galur *Sprague Dawley* dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor : Kelompok I (kontrol) diberikan rifampisin dosis tunggal oral 50,4 mg/kg berat badan dan kelompok II dan III (perlakuan) berturut-turut diberikan brokoli secara oral dosis 23,43 g/kg berat badan sekali sehari selama 7 hari (P-I) dan 1 jam (P-II) sebelum diberikan rifampisin dengan dosis yang sama pada kelompok I.

Setelah semua perlakuan diberikan, darah dicuplik (0,2 ml) dari vena lateralis ekor pada jam-jam ke- 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12; dan 24 setelah pemberian rifampisin, untuk penetapan kadar rifampisin utuh. Penetapan kadar rifampisin utuh dilakukan secara HPLC mengikuti metode Ratti dan Parenti (1981) yang telah dimodifikasi oleh Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi UGM (2003). Kadar rifampisin utuh dalam darah dihitung berdasarkan kurva baku. Harga-harga parameter farmakokinetika rifampisin

(K_a , C_{maks} , t_{maks} , AUC_{0-inf} , V_{dss} , $t_{1/2}$, Cl_T dan K) dihitung menggunakan program Stripe (Johnston dan Woollard, 1983) yang dimodifikasi oleh Jung (1984), berdasarkan data kadar rifampisin utuh dalam darah lawan waktu yang diperoleh pada masing-masing kelompok.

Hasil Dan Pembahasan

Tabel I dan Gambar 1 memuat data perubahan kadar purata rifampisin dan profil kurva kadar rifampisin terhadap waktu setelah pemberian rifampisin oral 50,4 mg/kg bb (kontrol) dan adanya praperlakuan brokoli oral dosis 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari (P-I) dan 1 jam (P-II) sebelum pemberian rifampisin pada dosis yang sama seperti kelompok kontrol.

Tampak pada Tabel I dan Gambar 1 praperlakuan brokoli dosis 23,43 g/kg BB sekali sehari selama 7 hari dapat berpengaruh pada profil kadar rifampisin dari waktu ke waktu, dimana umumnya kadar rifampisin dalam darah mengalami penurunan. Sedangkan praperlakuan brokoli dosis tunggal oral 23,43 g/kg BB 1 jam sebelum pemberian rifampisin terlihat tidak mempengaruhi kadar rifampisin dalam darah secara keseluruhan.

Untuk melihat lebih lanjut seberapa besar pengaruh pemberian brokoli maka pada Tabel II diberikan hasil perhitungan parameter-parameter farmakokinetika rifampisin setelah

pemberian rifampisin dosis oral tunggal 50,4 mg/kg bb (kontrol) dan dengan adanya praperlakuan brokoli secara oral 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari (P-I) dan 1 jam (P-II) sebelum pemberian rifampisin.

Dari Tabel II nampak bahwa praperlakuan brokoli dosis 23,43 g/kg bb yang diberikan sekali sehari selama 7 hari (P-I) maupun 1 jam (P-II) sebelum pemberian rifampisin tidak mengubah secara nyata profil absorpsi dan distribusi rifampisin. Hal ini dapat dilihat dari nilai parameter farmakokinetika primer K_a dan V_{dss} . Nilai purata K_a awalnya 0,923 jam⁻¹ kemudian berubah menjadi 0,384 jam⁻¹ (-58,45%) untuk P-I dan 0,597 jam⁻¹ (-35,36%) untuk P-II. Sedangkan nilai purata V_{dss} awalnya 1880,88 ml/kg kemudian menjadi 1978,16 ml/kg (+5,17%) untuk P-I dan 1433,22 ml/kg (-23,80%) untuk P-II. Perubahan-perubahan tersebut berbeda tetapi tidak bermakna ($P > 0,10$).

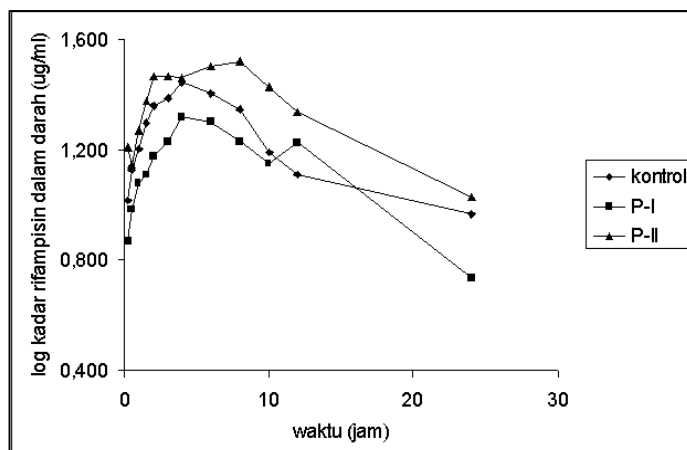
Perubahan farmakokinetika rifampisin yang nyata akibat praperlakuan brokoli terjadi pada fase eliminasi. Klirens total (Cl_T) rifampisin mengalami kenaikan yang bermakna setelah praperlakuan brokoli dosis 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari (P-I) sedangkan pemberian brokoli 1 jam sebelumnya (P-II) tidak memberikan perbedaan yang bermakna, yaitu dari 88,94 ml/jam.kg menjadi 130,65 ml/jam.kg (+46,90%; $P < 0,10$) untuk P-I dan

Tabel I. Kadar rifampisin dalam darah pada waktu tertentu setelah pemberian rifampisin oral 50,4 mg/kg bb (kontrol) dan setelah praperlakuan brokoli oral 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari (P-I) dan 1 jam (P-II) sebelum pemberian rifampisin pada tikus (N=6)

Waktu (jam)	Kadar rifampisin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$) (Purata $\pm$ SEM; N = 6)		
	Kontrol	P-I	P-II
0,25	10,73 $\pm$ 0,67	7,35 $\pm$ 1,25	16,16 $\pm$ 3,59
0,5	13,38 $\pm$ 1,50	9,69 $\pm$ 1,58	13,90 $\pm$ 2,76
1	16,02 $\pm$ 0,65	12,01 $\pm$ 2,03	18,56 $\pm$ 3,14
1,5	19,74 $\pm$ 2,91	12,90 $\pm$ 2,22	23,72 $\pm$ 4,42
2	22,95 $\pm$ 2,81	15,06 $\pm$ 2,52	29,25 $\pm$ 5,50
3	24,43 $\pm$ 4,26	16,93 $\pm$ 4,06	29,14 $\pm$ 3,89
4	27,92 $\pm$ 3,57	20,89 $\pm$ 2,22	29,01 $\pm$ 4,33
6	25,24 $\pm$ 2,09	20,10 $\pm$ 3,00	31,87 $\pm$ 5,19
8	22,25 $\pm$ 4,36	16,92 $\pm$ 2,39	33,26 $\pm$ 4,46
10	15,53 $\pm$ 0,82	14,08 $\pm$ 1,76	26,64 $\pm$ 4,10
12	12,89 $\pm$ 1,02	16,73 $\pm$ 2,25	21,61 $\pm$ 3,87
24	9,23 $\pm$ 0,59	5,45 $\pm$ 1,06	10,72 $\pm$ 1,10

78,56 ml/jam.kg (-11,67%; $P>0,10$). Kenaikan Cl_r rifampisin pada perlakuan P-I menyebabkan terjadinya penurunan C_{maks} secara signifikan,

yaitu awalnya 26,98 $\mu\text{g/ml}$ menjadi 17,12 $\mu\text{g/ml}$ (-36,54%; $P<0,10$).



Gambar 1. Kurva hubungan kadar purata rifampisin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian rifampisin oral 50,4 mg/kg bb (kontrol) dan setelah praperlakuan brokoli oral 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari (P-I) dan 1 jam (P-II) sebelum pemberian rifampisin pada tikus ($N = 6$).

Tabel II. Nilai parameter farmakokinetika rifampisin setelah pemberian rifampisin dosis oral tunggal 50,4 mg/kg bb (kontrol) dan setelah adanya praperlakuan brokoli oral 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari (P-I) dan 1 jam (P-II) sebelum pemberian rifampisin pada tikus ($N=6$).

Parameter Farmakokinetika	Perlakuan		
	Kontrol	P-I	P-II
K_a (jam^{-1})	$0,923 \pm 0,597$	$0,384 \pm 0,229$ (-58,45%)	$0,597 \pm 0,455$ (-35,36%)
t_{maks} (jam)	$3,75 \pm 1,09$	$5,10 \pm 0,86$ (+36,07%)	$5,18 \pm 2,13$ (+38,21%)
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	$26,98 \pm 8,14$	$17,12 \pm 4,84^*$ (-36,54%)	$30,62 \pm 8,44$ (+13,47%)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.jam/ml}$)	$571,58 \pm 61,72$	$415,27 \pm 115,82$ (-27,35%)	$795,49 \pm 414,70$ (+39,17%)
V_{dss} (ml/kg)	$1880,88 \pm 485,30$	$1978,16 \pm 546,29$ (+5,17%)	$1433,22 \pm 678,29$ (-23,80%)
K (jam^{-1})	$0,056 \pm 0,022$	$0,074 \pm 0,023$ (+31,65%)	$0,073 \pm 0,041$ (+28,55%)
$t_{1/2 \text{ el.}}$ (jam)	$13,91 \pm 5,22$	$10,14 \pm 3,55$ (-27,12%)	$15,06 \pm 13,61$ (+8,28%)
Cl_t (ml/jam.kg)	$88,94 \pm 8,87$	$130,65 \pm 45,01^*$ (+46,90%)	$78,56 \pm 37,37$ (-11,67%)

Keterangan : Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa Purata $\pm$ SEM ($N = 6$); Nilai dalam kurung menunjukkan prosentase kenaikan atau penurunan nilai parameter farmakokinetika terhadap kontrol; Tanda * menunjukkan nilai parameter farmakokinetika rifampisin berbeda bermakna terhadap kontrol ($P<0,10$).

Percepatan eliminasi akibat brokoli terhadap rifampisin ini sejalan dengan laporan Gibson dan Skett (1986) bahwa senyawa indol dalam brokoli adalah merupakan salah satu induktor enzim biotransformasi obat. Penelitian Sari (1999) memperkuat fenomena ini, dimana klirens total kinidin naik setelah praperlakuan brokoli sekali sehari selama 4 hari pada kelinci. Perhatian yang lebih serius perlu ditingkatkan dalam hal penggunaan secara bersama antara makanan dan obat-obatan.

Kesimpulan

Pemberian brokoli dosis 23,43 g/kg bb sekali sehari selama 7 hari mampu meningkatkan klirens total (Cl_r) rifampisin sebesar 46,90% ($P < 0,10$), sehingga mengakibatkan penurunan harga C_{maks} sebesar 36,54% ($P < 0,10$). Namun perubahan profil farmakokinetika rifampisin tidak terjadi jika brokoli diberikan dalam dosis tunggal sebesar 23,43 g/kg bb satu jam sebelum pemberian rifampisin ($P > 0,10$).

Daftar Pustaka

- Brown, J.E., dan Shand, D.G., 1982, Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic agents, *Clinical Pharmacokinetics*, **7** : 125-148.
- Dollery, S.C., 1991, *Therapeutic drugs*, vol. **2**, T32-T40, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Follath, F., Ganzinger, U., dan Schuetz, E., 1983, Reliability of antiarrhythmic drug plasma concentration monitoring, *Clinical Pharmacokinetics*, **8** : 63-82.
- Gibson, G.G., dan Skett, P., 1986, *Introduction to drug metabolism*, Chapman and Hall, London.
- 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.
- Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi UGM, 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.
- Liener, I.E., 1969, *Toxic Constituents of plant foodstuffs*, Academic Press, New York.
- Mandell, G.L. and Petri, W.A., 1996, Antimicrobial Agent (Continued), In Goodman Gilman (Ed.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed., 1487-1511, McGraw-Hill International Editions, Singapore.
- Mutschler, E., 1986, *Dinamika obat*, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.B., dan Ranti, A.S., edisi ke-5, ITB, Bandung
- Noordhoek, J., dan van Bladeren, P.J., 1991, Nutrition and extrahepatic metabolism, in : Rowland, I.R., (ed), *Nutrition, toxicity, and Cancer*, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida
- Ratti, B., dan Parenti, R., 1981, Quantitative assay of rifampicin and its main metabolite 25-desacetyl rifampicin in human plasma, *Journal of Chromatography*, **225**: 526-531
- Sari, I.P., 1999, *Antaraksi farmakokinetika brokoli (Brassica oleracea L. var. botrytis L.)—kinidin, kajian terhadap akibat dan perantara antaraksi*, Tesis, Program Studi Ilmu Farmasi, Jurusan Ilmu-Ilmu Matematika dan Pengetahuan Alam, Program Pascasarjana, UGM, Yogyakarta.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1994, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 4th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York.
- Watson, D.H., 1987, *Natural toxicant food*, Ellis Horwood Ltd., Chichester.