

## Profil farmakokinetika pentagamavunon-0 setelah pemberian kalium pentagamavunonat-0 secara oral pada tikus

### Pharmacokinetics profile of pentagamavunon-0 after potassium pentagamavunonat-0 oral administration in rats

Arief Rahman Hakim, Agung Endro Nugroho dan Lukman Hakim

Lab. Farmakologi dan Toksikologi, Bagian Farmakologi & Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta

---

#### Abstrak

Kalium PGV-0 merupakan bentuk garam dari PGV-0 dan sedang dikembangkan sebagai obat baru. Senyawa ini relatif lebih mudah larut dalam air sehingga diharapkan absorpsinya lebih baik dibandingkan PGV-0. Sehubungan hal tersebut perlu dipelajari profil farmakokinetika PGV-0 setelah pemberian Kalium PGV-0 secara oral pada tikus.

Penelitian mengikuti rancangan acak lengkap pola searah, menggunakan tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing 18 ekor, yaitu diberikan K-PGV-0 secara oral dosis 40 dan 80 mg/kg BB. Setelah pemberian K-PGV-0, akan dianalisis profil kadar PGV-0 di dalam darah, distribusi PGV-0 di dalam berbagai organ (hepar, ginjal, paru-paru, dan usus) dan ekskresi PGV-0 di dalam urin dan feses. Kadar PGV-0 didalam darah, jaringan, urin dan feses diukur menggunakan metode HPLC dengan detektor UV-Vis.

Hasil yang diperoleh adalah setelah pemberian K-PGV-0 secara oral, tidak ditemukan PGV-0 di dalam darah sampai menit ke-360 setelah pemberian. Distribusinya di dalam beberapa organ (hati, ginjal, paru dan usus halus), hanya ditemukan di dalam usus halus dan paru dalam jumlah kecil (<5%). Hasil serupa juga ditemukan pada ekskresinya lewat urin dan feses. Tidak terdeteksinya PGV-0 diduga karena metabolismenya yang sangat cepat dan ini didukung oleh fakta PGV-0 yang ditemukan di dalam urin maupun feses sangat kecil.

**Kata kunci** : kalium pentagamavunon-0, pentagamavunon-0, farmakokinetika

#### Abstract

Potassium PGV-0 was a salt form of PGV-0 which has been developed to be a new medicine. The salt form was relatively water soluble and therefore was expected to have better bioavailability and efficacy than the parent compound.

The research aims were to investigate the pharmacokinetics profiles of PGV-0 after the administration of its potassium salt per orally in male rats Wistar. The treatment was done by using a completely randomized design to explore the profiles of PGV-0 in blood, its distribution into primary organs: liver, kidneys, lungs and small intestine, and also its elimination into urine and feces in the animals. Potassium PGV-0 was given single doses per orally at 40 and 80 mg/kg BW. The analytical assay for PGV-0 was conducted by an HPLC method with a UV-Vis detector.

The results shown that according to per oral administration of K-PGV-0 to the rats, there was no PGV-0 found in the blood monitored up to 360 minutes. The compound was not found in the liver nor kidneys, and only

traces (<5% of dose) were found in the lungs or small intestine. Traces amounts of PGV-0 were also found in urine or feces. The extremely rapid disappearance of the compound from the blood may not be due to its rapid distribution into the organs but more likely due to its fast biotransformation in the blood or in the liver. This assumption is also supported by the facts that PGV-0 found in the urine or feces was negligible (< 5% of administered dose).

**Key words** : potassium pentagamavunon-0, pentagamavunon-0, pharmacokinetics

## Pendahuluan

Kurkumin merupakan senyawa alam yang berasal dari *Curcuma longa*, L., (*Curcuma domestica*) dan *Curcuma xanthorrhiza*, R. Senyawa ini banyak digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat. Berdasarkan berbagai penelitian secara ilmiah telah banyak dilaporkan mengenai aktivitas kurkumin, di antaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker (Majeed *et al.*, 1995; Sardjiman, 2000). Dalam perkembangannya dilakukan modifikasi terhadap senyawa tersebut untuk memperoleh senyawa yang lebih poten, stabil, aman, efektif, dan memiliki aktivitas yang lebih spesifik. Pentagamavunon-0 (PGV-0) merupakan salah satu hasil modifikasi dari kurkumin (Sardjiman, 2000). Senyawa ini telah diteliti aktivitasnya sebagai antiinflamasi dan ternyata lebih baik dibanding kurkumin.

PGV-0 mampu menurunkan Cl, teofilin sebesar 40 – 50 %, sehingga keberadaan teofilin di dalam tubuh menjadi lebih besar dan memperlama tinggalnya di dalam badan (Arief *et al.*, 2003).

Namun, hasil penelitian tentang nasib obat dalam tubuh atau farmakokinetika yang telah dilakukan menunjukkan profil kadar PGV-0 dalam darah (seperti halnya kurkumin) yaitu sangat eratik (naik-turun) (Kustaniah, 2001). Baik kurkumin maupun PGV-0 cepat hilang dari peredaran darah dan profil kadarnya dalam darah mengalami fluktuasi pada pemberian oral (Amalia, 2001). Profil farmakokinetika yang kurang baik ini diduga karena sifat Kurkumin maupun analognya yaitu PGV-0 sangat sukar larut dalam air, sehingga mengakibatkan kecepatan dissolusinya dan ketersediaan hayatinya rendah.

Penelitian uji aktivitas farmakologi garam kurkumin menunjukkan bahwa kalium kurkuminat dan natrium kurkuminat memiliki aktivitas antiinflamasi yang lebih baik daripada kurkumin (Ghatak dan Basu, 1972). Natrium

kurkuminat memiliki aktivitas antiinflamasi kurang-lebih 2 kali lebih besar dari kurkumin (Mukhopadyay *et al.*, 1982). Menurut Martin (1993), obat dalam bentuk garam mudah terionisasi, lebih larut dalam air daripada dalam bentuk asam atau basa bebas. Dari kenyataan ini memunculkan gagasan untuk mensintesis garam PGV-0 yaitu Kalium Pentagamavunon-0. Dari uji farmakologi menunjukkan bahwa Kalium PGV-0 mempunyai efek antiinflamasi yang lebih besar dibandingkan PGV-0 baik secara oral maupun intravena (Hadijah, 2003; Rahmatika, 2003)

Hasil uji farmakologi tersebut mengindikasikan bahwa ketersediaan hayati Kalium PGV-0 juga lebih besar dibandingkan PGV-0. Untuk memperkuat kesimpulan tersebut maka akan dipelajari profil farmakokinetikanya, meliputi profil kadarnya dalam darah, pola distribusi dan ekskresi PGV-0 setelah pemberian kalium PGV-0 pada hewan uji tikus.

## Metodologi

### Bahan

Bahan utama adalah Kalium Pentagamavunon-0 yang diperoleh dari proyek Molnas Fakultas Farmasi UGM; Kalium hidroksida pa dan akuabides sebagai pelarut kalium PGV-0; heparin untuk antikoagulan; etil asetat pa dan kloroform pa (E.Merck) sebagai pengekstraksi PGV-0 dalam sampel biologis; dan fase gerak berupa metanol-akuabides (70:30) guna penetapan kadar PGV-0 utuh dalam darah, beberapa organ, feses, dan urin dengan kecepatan alir 1,0 mL/menit.

### Subyek uji

Tikus jantan galur Wistar (usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram).

### Alat

Alat utama seperangkat *High Performance Liquid Chromatography I* (HPLC) dengan *double pump LC-6A*, *system controller SCL-6A*, detektor UV pada 422 nm SPD-6AV dan seperangkat komputer untuk mengolah data, serta dilengkapi fase diam *Cartridge*

LiChroCART® 125-4 LiChrospher® 100 RP-18 (5 µm), guna penetapan kadar PGV-0 utuh dalam darah, beberapa organ, feses dan urin.

### Jalannya penelitian

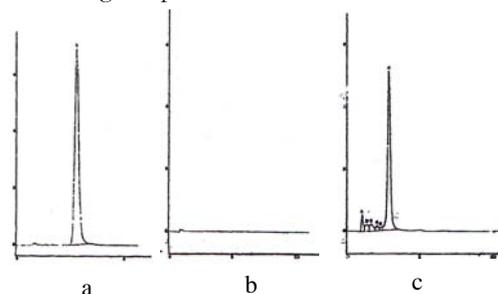
Penelitian ini mengikuti rancangan acak lengkap pola searah (*One Way Randomized completely design*). Sejumlah tikus putih betina galur Wistar dibagi menjadi 6 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor, yaitu kelompok I-III diberikan kalium PGV-0 dengan dosis 40, dan kelompok IV-VI diberikan dengan dosis 80 mg/kg BB secara oral. Kelompok I dan IV diambil cuplikan darah (0,2 mL) dari vena lateralis ekor dilakukan pada menit ke- 0 dan pada menit ke- 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 menit setelah pemberian kalium PGV-0, kemudian ditetapkan kadar PGV-0 utuhnya. Kelompok II dan V tikus dikorbankan pada jam ke-4 dan ke-6 setelah pemberian obat. Organ paru, hati, ginjal dan usus, kemudian dibuat homogenatnya menggunakan ACE Homogenizer (5-10 menit, 3000 rpm) di dalam larutan garam fisiologis (saline). Konsentrasi homogenat organ diseragamkan menggunakan saline sehingga didapatkan kadar 20%. Jumlah PGV-0 diukur di dalam masing-masing homogenat organ tersebut. Kelompok III dan VI dikumpulkan sampel feses dan urin sebelum pemberian obat dan pada interval waktu 0-12, 12-24, 24-36 dan 36-48 jam setelah pemberian obat. Dari cuplikan feses dan urin tersebut diukur jumlah PGV-0nya. Sampel berupa cairan (darah 200 µL dan urine 500 µL), homogenat organ (usus, paru, hati dan ginjal) masing ditimbang 200,0 mg dan feses (100,0 mg), ditempatkan di dalam tabung reaksi Pyrex, kemudian ditambahkan 2,0 mL campuran etil asetat dan kloroform (1:1), divortex selama 2 menit. Kemudian dilakukan pemusingan selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Supernatan (fraksi penyari) diambil 1,0 mL, dimasukkan ke dalam tabung reaksi, diuapkan sampai kering di atas tangas air pada suhu 70 °C. Residu dilarutkan dengan 200 µL campuran metanol : air (70 : 30), divortex 1 menit. Larutan tersebut (20 µL) diinjeksikan ke dalam sistem HPLC dengan detektor uv/vis pada 422 nm. Validasi metode dilakukan dengan mencari perolehan kembali serta kesalahan acaknya. Data yang diperoleh berupa kadar K-PGV-0 dalam darah pada waktu-waktu tertentu. Kemudian dibuatkan kurva kadar K-PGV-0 terhadap waktu pada kertas semilogaritmik. Bila memungkinkan, dianalisis parameter-parameter farmakokinetika PGV-0 ( $K_a$ ,  $C_{maks}$ ,  $t_{maks}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $V_{dss}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl_r$  dan  $K$ ) dihitung menggunakan program Stripe (Johnston dan Woollard, 1983) yang dimodifikasi oleh Jung (1984), berdasarkan data kadar PGV-0 utuh dalam

darah lawan waktu. Data berikutnya adalah untuk melihat pola distribusi PGV-0 yaitu berupa jumlah PGV-0 (mg/g organ atau total PGV-0 dalam organ) pada beberapa organ (hati, paru, ginjal dan usus) dan dihitung prosentasinya terhadap dosis yang diberikan untuk masing-masing organ. Data terakhir yang diperoleh adalah untuk melihat pola ekskresi PGV-0 yaitu jumlah PGV-0 (mg) dari total feses dan urin yang dikumpulkan selama 48 jam dan dihitung prosentasinya terhadap dosis yang diberikan.

## Hasil Dan Pembahasan

### Optimasi metode pengukuran K-PGV-0 dalam sampel biologis Waktu retensi K-PGV-0

K-PGV-0 dalam metanol-akuabides (70:30) dan dalam sampel biologis (darah) memiliki waktu retensi sekitar 2,9 menit. Hasil kromatogram pada Gambar 1



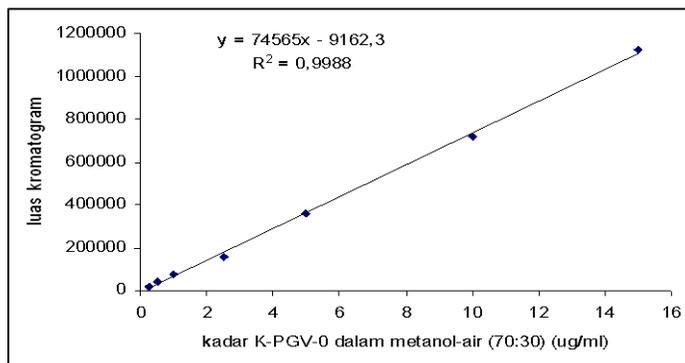
Gambar 1. Hasil kromatogram HPLC : (a) K-PGV-0 dalam metanol-akuabides (70-30); (b) blanko darah; dan (c) K-PGV-0 dalam sampel darah

Kromatogram K-PGV-0 dalam fase gerak menghasilkan satu peak (Gambar 1a), hal ini menunjukkan kemurnian dari K-PGV-0 yang digunakan dalam penelitian ini. Bila dilihat dari kromatogram K-PGV-0 dalam sampel darah terlihat ada 6 peak, dimana peak nomor 6 adalah K-PGV-0, sedangkan peak yang lain ada kemungkinan berasal dari komponen darah atau metabolit dari K-PGV-0 tersebut.

### Kurva baku K-PGV-0 dalam metanol-air (70:30)

Dibuat seri larutan K-PGV-0 dengan kadar 0,25-15,0 µg/mL fase gerak kemudian diinjeksikan (20 µL) ke dalam sistem KCKT dengan detektor UV/Vis 422 nm (Gambar 2).

Persamaan regresi linier yang diperoleh adalah :  $Y = 74565X - 9162$  ( $r = 0,999$ ;  $n = 7$ ) dimana  $Y$  = luas kromatogram KCKT dan  $X$  =



Gambar 2. Kurva garis regresi linier kadar K-PGV-0 dalam metanol-air (70:30) (µg/mL) terhadap luas kromatogram KCKT.

kadar K-PGV-0 (µg/mL) dalam metanol-air (70:30). Kurva baku selalu dibuat baru, dan untuk menghitung kadar PGV-0 dalam spesimen hayati, slope kurva baku tersebut diperhitungkan berdasarkan kurva-kurva baku yang berasal dari spesimen hayati.

**Penentuan perolehan kembali dan kesalahan acak pengukuran K-PGV-0 dalam sampel biologis**

Perolehan kembali merupakan tolok ukur untuk akurasi metode, sedangkan kesalahan acak merupakan tolok ukur untuk presisi metode. Menurut Reid (1978) suatu metode analisis untuk uji farmakokinetika dan biofarmasetika dikatakan memenuhi syarat apabila harga perolehan kembali sebesar 70-100% dengan kesalahan acak maksimal 10%. Tabel I menyajikan harga perolehan kembali dan kesalahan acak untuk K-PGV-0 dalam darah, feses, urin, dan homogenat organ (ginjal, hepar, paru, dan usus).

Tabel I. Harga perolehan kembali dan kesalahan acak pengukuran kadar K-PGV-0 dalam darah, feses, urin, dan homogenat organ.

Sampel hayati	Perolehan kembali (%)	Kesalahan acak (%)
Darah	92,63	4,73
Urin	74,56	7,96
Feses	64,30	4,44
Homogenat organ	71,11	6,74

Berdasarkan harga perolehan kembali dan kesalahan acak (Tabel I), penetapan K-PGV-0 menggunakan prosedur KCKT masih memenuhi syarat.

**Profil Farmakokinetika PGV-0 setelah pemberian K-PGV-0 dosis tunggal peroral pada tikus jantan galur Wistar  
Profil PGV-0 dalam darah**

K-PGV-0 diberikan secara oral dosis tunggal 40 dan 80 mg/kg BB dan telah dilakukan pencuplikan darah lewat vena marginalis ekor tikus pada waktu-waktu 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 300 dan 360 menit setelah obat diberikan.

Berdasarkan hasil pengukuran sampel dalam darah pada waktu-waktu tersebut, ternyata tidak ditemukan sama sekali PGV-0 di dalam darah. Kemungkinan kadarnya terlalu kecil sehingga metode KCKT yang digunakan (batas deteksi 25 ng/mL) tidak mampu mengukur PGV-0 di dalam darah.

Bila dibandingkan dengan penelitian terdahulu (MOLNAS,2001) PGV-0 diberikan dengan cara yang sama dosis 40 dan 80 mg/kg BB pada tikus jantan galur SD , PGV-0 masih dapat terukur pada waktu sampling 15 sampai 360 menit (pengukuran menggunakan metode spektrofotometri visibel 398 nm). Kadar PGV-0 yang terukur didalam darah pada waktu-waktu pengambilan cuplikan sangat eratik, kadar tertinggi ditemukan pada menit ke-120 yaitu 4,47 ± 0,75 µg/mL (dosis 40 mg/kg BB) dan pada menit ke-150 yaitu 3,71 ± 1,00 µg/mL (dosis 80 mg/kg BB).

Hasil penelitian kurkumin oleh Ravindranath dan Chandrasekhara (1980, 1981, dan 1982) kadar kurkumin dalam plasma setelah pemberian oral dosis 400, 80 dan 10 mg [<sup>3</sup>H] kurkumin terlihat bahwa absorpsi kurkumin sangat kecil di saluran cerna. Hasil studi ini juga menunjukkan bahwa selama absorpsi melalui intestinal kurkumin mengalami biotransformasi menjadi senyawa yang lebih polar dan kurang berwarna dibanding kurkumin. Dari penelitian Holder *et al.*, (1978) walaupun kurkumin ditemukan dalam saluran empedu setelah pemberian intravena dosis 50 mg/kg [<sup>3</sup>H] kurkumin pada tikus, kebanyakan yang ditemukan di cairan empedu adalah konjugat glukuronida dari tetrahidro dan heksahidrokurkumin. Pan *et al.*, (1999) menemukan hal yang sama bahwa kebanyakan kurkumin yang diberikan akan mengalami reduksi oleh sistem reduktase endogenus pada tahap pertama, kemudian diikuti konjugasi dengan glukuronida oleh UDP-glukuronil transferase.

Tetrahidrokurkumin (THC) merupakan metabolit utama kurkumin, tetapi aktivitas biologinya masih kontroversi, Sugiyama *et al.*, (1996) melaporkan antioksidan THC lebih kuat dibanding kurkumin secara *in vitro*. Mereka berpendapat bahwa THC dapat menunjukkan aktivitas fisiologi dan farmakologi seperti kurkumin dan dapat menggantikan peran aksi biologi dari bentuk utuhnya (*parent compound*). Selain itu juga telah ditunjukkan bahwa gugus  $\beta$ -diketon dari THC dapat menunjukkan aktivitas antioksidatif dengan cara memecah ikatan C-C pada karbon metilen aktif antara dua karbonil.

Penelitian lain, Huang *et al.*, (1995) menemukan bahwa kurkumin komersial (E. Merck), kurkumin murni dan demetoksikurkumin mampu menghambat sangat kuat perkembangan tumor yang diinduksi oleh TPA,

sedangkan *bisdemetoksikurkumin* dan THC kurang aktif. Berlawanan dengan pendapat Sugiyama *et al.*, penemuan ini menyimpulkan bahwa gugus  $\beta$ -diketon tidak terlibat dalam aktivitas antioksidatif atau sifat antioksidatif gugus tersebut kurang penting dalam hambatan perkembangan tumor.

Wang *et al.*, (1997) melaporkan bahwa kurkumin lebih stabil dalam serum 10% daripada dalam larutan bufer fosfat. Pan *et al.*, (1999) menemukan bahwa THC lebih stabil dibandingkan kurkumin dalam larutan bufer fisiologik pH 7,2 dan pH basa. THC juga lebih stabil di dalam plasma. Pan *et al.*, menyimpulkan bahwa derivat kurkumin glukuronida dan THC adalah bentuk yang ada dari kurkumin secara *in vivo*. Biotransformasi kurkumin dan stabilitas THC berperan penting dalam efek biologi dari kurkumin dan reaksi enzim mikrosomal seperti reduksi dan glukuronidasi berperan untuk mengaktivasi metabolik dari kurkumin.

Dari hasil-hasil penelitian diatas, karena PGV-0 memiliki kemiripan struktur dengan kurkumin, mungkin setelah pemberian oral K-PGV-0, PGV-0 dapat terabsorpsi (meskipun selama proses tersebut PGV-0 mengalami reduksi), sehingga PGV-0 yang tersedia atau yang ada di dalam darah adalah bentuk tereduksi tersebut. Intensitas warna bentuk tereduksi PGV-0 berkurang banyak dibanding PGV-0 utuhnya, sehingga bila dilakukan pengukuran pada daerah visibel menjadi tidak terdeteksi. Hal ini merupakan alasan kenapa setelah pemberian K-PGV-0 secara oral dosis 40 dan 80 mg/kg BB pada tikus jantan, tidak terdeteksi lagi PGV-0 didalam cuplikan darah pada waktu-waktu tertentu.

#### Distribusi PGV-0 pada beberapa organ

Penelitian tentang kadar K-PGV-0 di dalam organ dilakukan pada 12 ekor tikus

Tabel II. Jumlah PGV-0 di dalam paru tikus (purata  $\pm$  SEM) pada 4 dan 6 jam setelah pemberian K-PGV-0 dosis tunggal 40 mg/kg BB secara oral pada tikus

Jam ke-	Jumlah K-PGV-0 yang diberikan (mg)	Organ	Jumlah K-PGV-0 total dalam organ (mg)	% terhadap dosis
4	5,66 $\pm$ 0,34	Paru	0,03 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,01
		Usus halus	0,18 $\pm$ 0,04	3,24 $\pm$ 0,70
6	5,12 $\pm$ 0,39	Paru	0,49 $\pm$ 0,31	0,31 $\pm$ 0,31
		Usus halus	0,06 $\pm$ 0,04	1,17 $\pm$ 0,74

Tabel III. Jumlah PGV-0 dalam feses dan urin selama 48 jam setelah pemberian K-PGV-0 secara oral dosis 40 dan 80 mg/kg BB

Dosis PGV-0 (mg/kg BB)	Sampel hayati	Jumlah total PGV-0 ( $\mu\text{g}$ ) (purata $\pm$ SEM)	% terhadap dosis (purata $\pm$ SEM)
40	Feses	22,42 $\pm$ 0,16	0,45 $\pm$ 0,12
	Urin	11,95 $\pm$ 4,03	0,25 $\pm$ 0,09
80	Feses	306,22 $\pm$ 75,01	2,08 $\pm$ 0,58
	Urin	20,63 $\pm$ 2,42	0,14 $\pm$ 0,02

jantan galur Wistar tiap waktu tertentu setelah pemberian peroral. Dosis yang digunakan 40 mg/kg BB. Preparasi pengambilan organ yaitu paru, ginjal, usus halus dan hepar mulai dilakukan pada jam ke-4 dan ke-6 setelah pemberian obat.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa PGV-0 setelah pemberian K-PGV-0 peroral hanya ditemukan di paru dan usus halus (Tabel II).

PGV-0 yang ditemukan pada jam ke-4 dan 6 setelah pemberian K-PGV-0 dosis 40 mg/kg BB berturut-turut 0,49  $\pm$  0,31 dan 0,31  $\pm$  0,31% untuk organ paru dan 3,24  $\pm$  0,70 dan 1,17  $\pm$  0,74% untuk organ usus halus, atau kurang dari 5% terhadap dosis yang diberikan. Oleh sebab itu dapat dikatakan bahwa PGV-0 hampir tidak ditemukan lagi disemua organ yang telah diteliti yaitu paru, hepar, ginjal dan usus halus.

Penelitian MOLNAS sebelumnya (2001), PGV-0 pada jam ke-1 setelah pemberian PGV-0 secara oral dosis 80 mg/kg BB pada tikus, hanya ditemukan di usus halus yaitu sekitar 0,5% terhadap dosis yang diberikan. Kedua penelitian menunjukkan hasil yang mirip, bahwa setelah pemberian K-PGV-0 maupun PGV-0 sendiri, dapat dikatakan bahwa PGV-0 hampir tidak ditemukan lagi di semua organ yang diteliti.

Hasil ini merupakan bukti lanjut, seperti halnya kurkumin, bahwa PGV-0 mungkin telah berubah menjadi bentuk tereduksinya sehingga PGV-0 utuh tidak terdeteksi oleh metode KCKT yang digunakan. Berdasarkan metode pengukuran yang digunakan baik KCKT untuk K-PGV-0 maupun spektrofotometri untuk PGV-0 (MOLNAS, 2001) dimana pengukuran dilakukan pada daerah visibel, tentu tidak mampu mengukur PGV-0 yang telah tereduksi. Oleh sebab itu bila ingin mendeteksi PGV-0

tereduksi, diperlukan metode lain yang lebih peka dan selektif.

#### Ekskresi PGV-0 dalam feses dan urin

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui seberapa besar bentuk PGV-0 utuh yang terekskresi melalui feses dan urin. Data hasil perhitungan kadar PGV-0 dalam feses dan urin selama 48 jam (Tabel III).

Dari Tabel IV, ekskresi PGV-0 selama 48 jam setelah pemberian K-PGV-0 dosis 40 dan 80 mg/kg BB secara oral pada tikus jantan galur Wistar ditemukan berturut-turut adalah 0,45  $\pm$  0,12 dan 2,08  $\pm$  0,58% (feses), serta 0,25  $\pm$  0,09 dan 0,14  $\pm$  0,02% (urin), atau relatif sangat kecil jika dibandingkan dengan dosis yang diberikan.

Penelitian MOLNAS (2001), menunjukkan bahwa ekskresi PGV-0 selama 72 jam setelah pemberian PGV-0 oral dosis 40 dan 80 mg/kg BB pada tikus betina galur SD, ditemukan berturut-turut adalah 31,34  $\pm$  2,36 dan 30,15  $\pm$  3,43% (feses), serta 0,09  $\pm$  0,01% dan 0,08  $\pm$  0,01% (urin).

Ada perbedaan cukup bermakna, yaitu penemuan PGV-0 di dalam feses. Penelitian sekarang hanya menemukan PGV-0 0,45% dan 2,08% di dalam feses sedangkan penelitian terdahulu (MOLNAS, 2001) menemukan PGV-0 31,24% dan 30,15%. Perbedaan ini dimungkinkan karena perbedaan selektivitas metode analisa.

Ekskresi PGV-0 utuh di dalam urin untuk kedua penelitian hampir sama, dan dapat diabaikan karena sangat kecil. Jadi dapat dikatakan bahwa ekskresi PGV-0 di dalam urin kurang dari 0,5%. Sisanya telah menjadi metabolit PGV-0, yaitu mungkin berbentuk tereduksi PGV-0 yang terkonjugasi dengan glukuronat. Hal ini perlu penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan hasil temuan diatas, dapat dikemukakan beberapa hal sebagai berikut; Setelah pemberian K-PGV-0 secara oral, tidak ditemukan PGV-0 di dalam darah sampai menit ke-360. Distribusinya di dalam beberapa organ hanya ditemukan di dalam usus halus dan paru dalam jumlah yang kecil (<5%) dan tidak ditemukan di hati dan ginjal. Hasil serupa juga dijumpai pada ekskresinya lewat urin dan feses. Adanya kemiripan PGV-0 dengan kurkumin menimbulkan dugaan bahwa jika PGV-0 diberikan secara oral kemungkinan besar mengalami *first pass effect* yang sangat cepat dan hampir sempurna menjadi bentuk aktifnya yang lebih stabil. Bentuk aktif tersebut dapat diduga sebagai PGV-0 tereduksi, yaitu tetrahidropentagamavunon-0. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini tidak berbeda secara kualitatif dengan yang telah dihasilkan oleh penelitian MOLNAS (2001).

## Kesimpulan

Setelah pemberian K-PGV-0 secara oral, tidak ditemukan PGV-0 di dalam darah selama 360 menit pengambilan cuplikan. Distribusinya di dalam beberapa organ (hati, ginjal, paru dan usus halus), hanya ditemukan di dalam usus halus dan paru dalam jumlah yang kecil (<5%). Hasil serupa juga ditemukan pada ekskresinya lewat urin dan feses.

## Ucapan Terima Kasih

Disampaikan terima kasih kepada QUE Project Fakultas Farmasi UGM yang telah memberikan Hibah Project Grant untuk penelitian ini, kepada tim peneliti mahasiswa M. Fakhruddin Yusuf, Robiyanto, Yeni Tri Hastuti, Ebta Dyah Widyastuti, Ika Mayakurniati, dan Chandra Susetiyo yang telah ikut berperan dalam penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- Amalia, E., 2001, Profil Kadar Senyawa 2,5-Bis-(4'-hidroksi-3'-metoksi benzilidin) Siklopentanon dalam Darah setelah Pemberian secara Oral pada Tikus Jantan SD, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta.
- Arief R. H., Lukman H., and Supardjan A.M., 2003, Pengaruh Pentagamavunon-0 Terhadap Farmakokinetika Teofilin Pada Tikus, *Majalah Farmasi Indonesia*, 14 (1), 244 – 249.
- Ghatak, N. and Basu, N., 1972, Sodium Curcumin as an effective Antiinflammatory Agent, *Chemical Abstract*, 77, 122263y.
- Hadijah, S., 2003, Uji Daya Antiinflamasi Kronis Kalium Pentagamavunon-0 (K PGV-0) pada Tikus Putih Jantan Galur SD secara Oral, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta.
- Holder, G.M., Plummer, J.L., and Ryan, A.J., 1978, The Metabolism and Excretion of Curcumin (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in rats, *Xenobiotica*, 8 (12): 761-768.
- Huang, M.T., Ma, W., Lou, Y.R., Chang, R., Newmark, H., and Conney, A.H., 1995, Inhibitory Effect Curcumin on Tumorigenesis in mice, in Pramono S. (Ed.), *Recent Development in Curcumin Pharmacology*, Proceeding of The International Symposium on Curcumin Pharmacology (ISCP), August 29-31, 1995, Jogjakarta.
- Johnson, 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.
- Kustaniah, 2001, Profil Kadar Senyawa 2,5-Bis-(4'-hidroksi-3'-metoksi benzilidin) Siklopentanon dalam Darah setelah Pemberian secara Oral pada Tikus Betina SD, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta.
- Majeed, M., Badmaev, V., Shivakumar, V., and Rajendra, 1995, *Curcuminoids Antioxidant Photonnutrients*, Nutriscience Publisher, Piscataway, New Jersey, 1-78.
- Martin, A., 1993, *Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisika dalam Ilmu Farmasetik*, Ed. III, UI Press, Jakarta.

- MOLNAS, 2001, *Laporan Penelitian Farmakokinetika PGV-0 Setelah Pemberian Injeksi Intravena, Peroral dan Intraperitoneal Pada Tikus Jantan dan Betina*, Proyek MOLNAS I, Kerjasama PT Indofarma dan PT Kalbe Farma dengan Fakultas Farmasi UGM, Buku IV, Jogjakarta
- Mukhopadhyay, A., Basu, N., Ghatak, N., and Gujral, P.K., 1982, Antiinflammatory and Irritant Activities at Curcumin Analogues in Rats, *Agent and Action*, **12**, 508-515.
- Pan, M., Huang, T., and Lin, J., 1999, Biotransformation of Curcumin Through Reduction and Glucuronidation in Mice, *Drug Metab. Dispos.*, **27** (1): 486-494.
- Rahmatika, R., Uji Daya Antiinflamasi Akut Kalium Pentagamavunonat-0 (K PGV-0) pada Tikus Putih Jantan Galur SD secara Intravena, *Skripsi*, Fakultas Farmasi UGM, Jogjakarta.
- Ravindranath, V., and Chandrasekhara, N., 1980, Absorption and tissue distribution of curcumin in rats, *Toxicol.*, **16** : 259-265.
- Ravindranath, V., and Chandrasekhara, N., 1981, *In vitro* Studies on The Intestinal Absorption of curcumin in rats, *Toxicol.*, **20** : 251-255.
- Ravindranath, V., and Chandrasekhara, N., 1982, Metabolism of curcumin: Studies with [<sup>3</sup>H] Curcumin, *Toxicol.*, **22**: 337- 344
- Reid, E., 1978, *Assay of Drugs and Other Trace Compound in Biological Fluids*, North Holland Publishing Company, New York.
- Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxydative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative – Structure Activity Relationships, *Dissertation*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.