

PENGARUH PENTAGAMAVUNON-0 TERHADAP FARMAKOKINETIKA TEOFILIN PADA TIKUS

EFFECT OF PENTAGAMAVUNON-0 TO THE THEOPHYLLINE PHARMACOKINETICS IN RATS

Arief Rahman Hakim, Lukman Hakim dan Supardjan A. Margono
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian praperlakuan pentagamavunon-0 terhadap farmakokinetika teofilin pada tikus.

Penelitian mengikuti rancangan acak lengkap pola searah menggunakan tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing terdiri dari 6 ekor hewan. Kelompok I (kontrol) diberikan teofilin oral 25 mg/kg BB dan kelompok II-V (perlakuan) diberikan pentagamavunon-0 peroral 2, 5, 10 dan 40 mg/kg BB 4 jam sebelum diberikan teofilin dengan dosis yang sama. Setelah seluruh hewan mendapatkan perlakuan, pada waktu-waktu 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; dan 12 jam diambil cuplikan darahnya (0,2 ml) dari vena lateralis ekor, guna penetapan kadar teofilin utuh secara HPLC. Kadar teofilin utuh dalam darah dihitung berdasarkan kurva baku. Harga-harga parameter farmakokinetika teofilin (K_a , C_{maks} , t_{maks} , $AUC_{0-\infty}$, V_{dss} , $t_{1/2}$, Cl_t dan MRT) dihitung berdasarkan data kadar teofilin utuh dalam darah lawan waktu.

Hasil penelitian menunjukkan pentagamavunon-0 mampu menurunkan Cl_t teofilin berturut-turut sebesar 40-51% ($P < 0,05$) Akibat penurunan Cl_t teofilin tersebut keberadaan teofilin di dalam tubuh menjadi lebih besar ($AUC_{0-\infty}$ dan C_{maks} naik) dan memperlama tinggalnya di dalam badan ($t_{1/2}$ eliminasi dan MRT naik).

Kata kunci : Pentagamavunon-0, Teofilin, Farmakokinetika

ABSTRACT

The research was aimed to observe pentagamavunon-0 activities to theophylline pharmacokinetics in rats.

The study of interaction pentagamavunon-0 and theophylline was conducted employing a completely randomized design using male Wistar rats which were divided into 5 groups (6 rats for each group). The groups were given a single oral theophylline 25 mg/kg BW as a control group and were administered single oral pentagamavunon-0 2, 5, 10 and 40 mg/kg BW each dose 4 hours before treatment with theophylline. Serial blood samples (0,2 ml) were withdrawn at various interval via the tail vein for HPLC analysis of unchanged theophylline in blood. The concentration of theophylline was determined based on a standard curve. The concentration-time data determines theophylline pharmacokinetics *i.e.* K_a , C_{maks} , t_{maks} , $AUC_{0-\infty}$, V_{dss} , $t_{1/2}$ elimination, Cl_t and MRT.

The results indicated that pentagamavunon-0 was found to be able to decrease theophylline clearance 40-51% ($P < 0,05$). The decrease in clearance causes the prolonged life of theophylline in the body.

Key words : Pentagamavunon-0, Theophylline, Pharmacokinetics

PENDAHULUAN

Menurut Donatus (1996) dan Hakim (1998), praperlakuan kurkuminoid (komponen utama rimpang kunyit = *Curcuma domestica* Val.) pada kisaran dosis antihepatotoksik (0,24 – 3,75 mg/kg BB) mampu meningkatkan toksisitas akut anti-asma tersebut pada tikus. Selain itu, terbukti bahwa yang memerantarai peningkatan toksisitas akut teofilin tersebut akibat kenaikan kadar teofilin utuh dalam plasma (*Area Under the Curve/AUC* naik dan $t_{1/2}$ eliminasi diperpanjang) yang dikarenakan turunnya klirens total teofilin.

Penelitian berikutnya ditujukan kepada komponen utama kurkuminoid tersebut yaitu kurkumin. Ternyata kurkumin mampu menghambat aktivitas sitokrom P-450 1A1/1A2 dan 3A4. Secara kualitatif, keaktifan kurkumin sebagai antaraktan mungkin terkait dengan adanya ikatan rangkap olifena, gugus diketon tak jenuh, dan hidroksi fenolat pada strukturnya (Donatus, 1994; Oetari, 1998).

Teofilin termasuk salah satu obat yang memiliki indeks terapi sempit (8-15 µg/ml darah; Kawai dan Kato, 2000). Potensi toksisitas akutnya telah diketahui berhubungan dengan kadar teofilin utuh dalam darah (>20 µg/ml) (Dollery, 1991). Rasio ekstraksi hepatic teofilin termasuk rendah yakni 0,09 (Shargel dan Yu, 1993), berarti bahwa biotransformasi teofilin di hati bergantung pada kapasitas sistem metabolisme (sitokrom P-450). Oleh karenanya, potensi toksisitas akut teofilin diatas ditentukan oleh keefektifan aktivitas sistem oksidasi sitokrom P-450 di dalam hati (Dollery, 1991).

Aktivitas farmakologi kurkumin telah banyak dipelajari yaitu diantaranya sebagai antiinflamasi, antioksidan, antikanker dan antimutagen. Menurut Majeed dkk. (1995) berdasarkan hasil analisis struktur kurkumin diketahui bahwa aktivitas farmakologi tersebut berhubungan dengan gugus-gugus fungsionalnya seperti ikatan rangkap pada rantai tengah, gugus hidroksi fenolik, dan gugus diketonnya. Mengingat gugus-gugus fungsional aktif tersebut sangat berperan dalam aktivitas farmakologi kurkumin, maka menarik untuk dipelajari peranan gugus-gugus tersebut dalam aktivitasnya terhadap hambatan eliminasi teofilin. Untuk mempelajari gugus-gugus tersebut, maka sebagai antaraktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pentagamavunon-0 (PGV-0) dimana terjadi perubahan pada rantai tengah kurkumin, yaitu perubahan gugus β-diketon menjadi gugus siklopentanon apakah masih memiliki aktivitas dalam menghambat eliminasi teofilin.

METODOLOGI

Bahan

Pentagamavunon-0 (diperoleh dari Proyek MOLNAS, Fak. Farmasi UGM), teofilin mutu farmasetis (PT. Konimex); bahan pensuspensi CMC 0,5% guna mensuspensi bahan uji, heparin untuk antikoagulan, asam trikloroasetat 10% untuk deproteinasi darah dan fase gerak berupa larutan bufer asetat 0,05 M pH 4,00 dan asetronitril mutu *high performance liquid chromatography* (HPLC) guna penetapan kadar teofilin utuh dalam plasma.

Subyek Uji

Tikus putih jantan galur Wistar berbobot antara 180 - 200 g dengan umur 3-4 bulan.

Alat

Alat utama seperangkat HPLC dengan *double pump* LC-6A, *system controller* SCL-6A, detektor UV-Vis SPD-6AV dan integrator C-R3A (Shimadzu) dan dilengkapi kolom HPLC *Cartridge reverse phase* C18, guna penetapan kadar teofilin utuh dalam darah.

Jalannya Penelitian

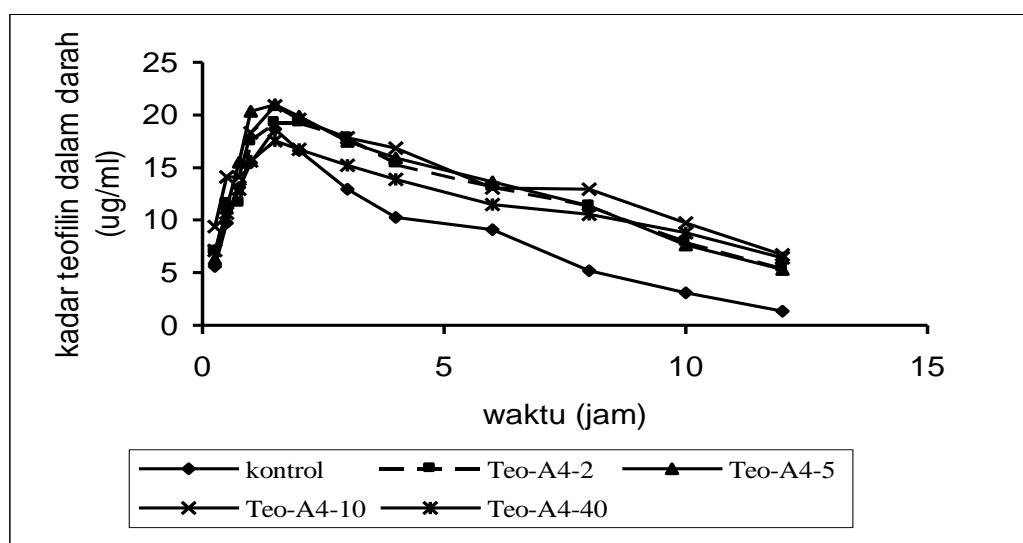
Penelitian ini mengikuti rancangan acak lengkap pola searah (*Randomized completely design*). Sejumlah tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi 5 kelompok masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor : Kelompok I (kontrol) diberikan teofilin oral 25 mg/kg berat badan dan kelompok II-V (perlakuan) diberikan pentagamavunon-0 oral dosis 2, 5, 10 dan 40 mg/kg berat badan 4 jam sebelum diberikan teofilin dengan dosis yang sama pada kelompok kontrol. Setelah semua perlakuan diberikan, darah dicuplik (0,2 ml) dari vena lateralis ekor pada waktu-waktu 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; dan 12 jam untuk penetapan kadar teofilin utuh. Penetapan kadar teofilin utuh dilakukan secara HPLC mengikuti metode Lesko dkk. (1979) dengan modifikasi (Hakim, 2002). Kadar teofilin utuh dalam darah dihitung berdasarkan kurva baku. Harga-harga parameter farmakokinetika teofilin (K_a , C_{maks} , t_{maks} , AUC, Vd_{ss} , $t_{1/2}$, Cl_r) dihitung menggunakan program Stripe (Johnson dan Woollard, 1983) yang dimodifikasi oleh Jung (1984),

berdasarkan data kadar teofilin utuh dalam darah lawan waktu yang diperoleh pada masing-masing kelompok.

Gambar 1. Struktur molekul Pentagamavunon-0

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambar 2 dan tabel I memuat data perubahan kadar purata teofilin dan profil kurva kadar teofilin terhadap waktu setelah pemberian teofilin oral 25 mg/kg bb (kontrol) dan adanya praperlakuan PGV-0 oral dosis 2, 5, 10 dan 40 mg/kg bb 4 jam sebelum pemberian teofilin pada dosis yang sama.



Gambar 2. Kurva hubungan kadar purata teofilin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian teofilin oral 25 mg/kg bb (kontrol) dan setelah praperlakuan PGV-0 oral 2, 5, 10 dan 40 mg/kg bb 4 jam sebelum pemberian teofilin (Teo-A4-2, Teo-A4-5, Teo-A4-10 dan Teo-A4-40).

Praperlakuan PGV-0 tidak berpengaruh pada fase absorpsi teofilin, melainkan berpengaruh nyata pada fase eliminasinya, dimana umumnya kurva fase eliminasi semakin landai (Tabel I dan Gambar 3). Kadar teofilin meningkat setelah praperlakuan PGV-0 terutama pada fase eliminasi. Sebagai contoh untuk t = 10 jam kadar purata teofilin awalnya 3,11 µg/ml kemudian meningkat menjadi 7,92; 7,62; 9,72; 8,79 µg/m berturut-turut setelah praperlakuan PGV-0 dosis 2, 5, 10 dan 40 mg/kg bb. Peningkatan dosis praperlakuan kurkumin terhadap kadar teofilin dalam darah terhadap waktu pada fase eliminasi nampaknya tidak nyata. Hal ini bisa diamati seperti kadar teofilin purata dalam darah pada jam ke-10 di bawah.

Tabel I. Kadar teofilin dalam darah pada waktu tertentu setelah pemberian teofilin oral 25 mg/kg bb (kontrol) dan setelah praperlakuan PGV-0 oral 2,5,10 dan 40 mg/kg bb 4 jam sebelum pemberian teofilin (Teo-A4-2, Teo-A4-5, Teo-A4-10 dan Teo-A4-40)

Waktu (jam)	Kadar teofilin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$)(Purata \pm SEM; n=6)				
	Kontrol	Teo-A4-2	Teo-A4-5	Teo-A4-10	Teo-A4-40
0,25	5,58 \pm 0,72	7,06 \pm 1,00	6,30 \pm 1,00	9,38 \pm 1,01	7,09 \pm 1,71
0,5	9,75 \pm 0,84	11,60 \pm 0,55	11,12 \pm 1,05	14,12 \pm 1,05	10,67 \pm 2,20
0,75	13,10 \pm 0,84	11,63 \pm 1,34	15,50 \pm 1,10	14,11 \pm 1,47	12,93 \pm 2,69
1	15,42 \pm 0,98	17,45 \pm 0,85	20,35 \pm 1,45	18,29 \pm 0,92	15,60 \pm 3,12
1,5	18,66 \pm 1,04	19,31 \pm 1,32	21,00 \pm 1,18	20,86 \pm 1,03	17,51 \pm 3,33
2	16,61 \pm 0,85	19,30 \pm 0,91	19,86 \pm 1,05	19,59 \pm 1,29	16,73 \pm 3,13
3	12,94 \pm 0,84	17,84 \pm 1,21	17,48 \pm 0,94	17,82 \pm 1,69	15,21 \pm 2,84
4	10,28 \pm 1,01	15,34 \pm 1,21	15,94 \pm 0,60	16,84 \pm 1,46	13,90 \pm 2,55
6	9,10 \pm 1,30	13,18 \pm 2,14	13,66 \pm 1,08	13,06 \pm 2,00	11,46 \pm 2,07
8	5,21 \pm 1,24	11,38 \pm 2,21	11,34 \pm 0,99	12,91 \pm 2,16	10,54 \pm 1,87
10	3,11 \pm 0,58	7,92 \pm 1,87	7,62 \pm 0,58	9,72 \pm 1,90	8,79 \pm 1,61
12	1,36 \pm 0,41	5,39 \pm 1,75	5,33 \pm 0,53	6,68 \pm 1,31	6,41 \pm 1,42

Untuk melihat lebih lanjut seberapa besar pengaruh pemberian PGV-0 maka pada tabel II diberikan hasil perhitungan parameter-parameter farmakokinetika teofilin setelah pemberian teofilin oral 25 mg/kg bb dan adanya praperlakuan PGV-0 oral 2, 5, 10 dan 40 mg/kg bb 4 jam sebelum pemberian teofilin.

Praperlakuan kurkumin tidak mengubah secara nyata profil absorpsi dan distribusi teofilin (Tabel II). Hal ini dapat dilihat dari nilai parameter farmakokinetika primer K_a dan V_{dss} . Nilai purata K_a awalnya 1,61 jam^{-1} kemudian berubah menjadi 1,43 (-11,18%); 2,26 (+40,37%); 1,65 (+2,48%) dan 1,66 (+3,11%) jam^{-1} setelah adanya praperlakuan PGV-0 dosis 2, 5, 10 dan 40 mg/kg bb. Perubahan tersebut berbeda tetapi tidak bermakna ($P > 0,05$).

Nilai purata V_{dss} awalnya 1192,44 ml/kg kemudian menjadi 1092,09 (-8,42%), 1100,63 (-7,70%), 1113,16 (-6,65%); 1101,56 (-7,62%) ml/kg setelah adanya praperlakuan PGV-0 dosis 2, 5, 10 dan 40 mg/kg.

Perubahan farmakokinetika teofilin yang nyata akibat praperlakuan PGV-0 terjadi pada parameter-parameter farmakokinetika fase eliminasi. Cl_t teofilin mengalami penurunan bermakna setelah praperlakuan PGV-0, yaitu dari 249,65 ml/jam.kg menjadi 149,10 (-40,28%), 128,75 (-48,43%), 126,16 (-49,47%) dan 121,63 (-51,28%) ml/jam.kg berturut-turut untuk PGV-0 dosis 2, 5, 10 dan 40 mg/kg. Penurunan tersebut berbeda bermakna terhadap kontrol ($P < 0,05$).

Penurunan Cl_t teofilin menyebabkan terjadinya peningkatan nilai $t_{1/2}$ eliminasi, MRT, $AUC_{0-\infty}$ dan C_{maks} . Jadi, keberadaan PGV-0 mampu memperlama keberadaan teofilin dan juga meningkatkan kadar teofilin dalam darah.

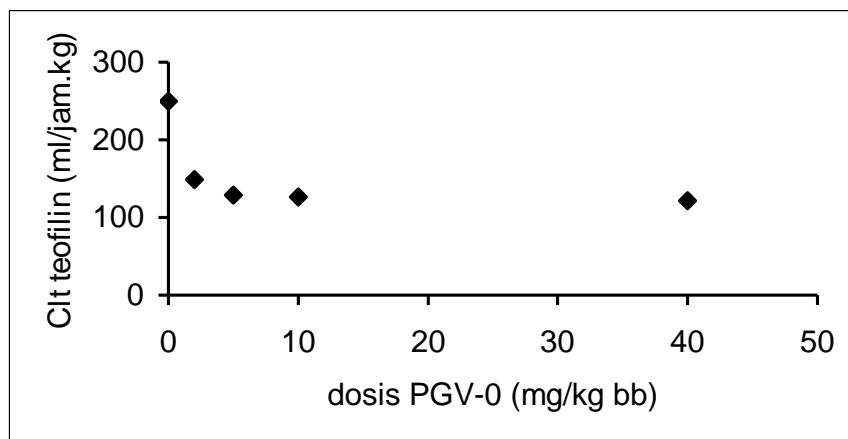
Penurunan Cl_t teofilin maksimal terjadi pada praperlakuan PGV-0 dosis 40 mg/kg yaitu 51,28%. Gambar 3 menunjukkan hubungan antara dosis PGV-0 dengan perubahan nilai Cl_t teofilin. Jika hubungan tersebut dibuat suatu regresi linier dimana X = dosis PGV-0 dan Y = Cl_t teofilin didapatkan persamaan sebagai berikut : $Y = 173,75 - 1,64 X$ ($r = -0,500$; $P > 0,05$).

Dari gambar 3 dan persamaan regresi linier yang didapatkan memperlihatkan tidak adanya hubungan linier antara dosis PGV-0 yang diberikan dengan Cl_t teofilin. Penurunan nilai Cl_t teofilin antara dosis praperlakuan PGV-0 10 dan 40 mg/kg bb tidak menunjukkan perbedaan yang nyata, dan ini menunjukkan bahwa PGV-0 sampai dosis 10 mg/kg bb hambatannya telah maksimal artinya enzim yang memetabolisme teofilin telah terkuras habis diduduki oleh keberadaan PGV-0. Sehingga pemberian PGV-0 dengan dosis yang lebih tinggi (40 mg/kg bb) tidak lagi menunjukkan penurunan Cl_t yang lebih bermakna dibanding dosis 10 mg/kg bb. Oleh karena itu penurunan Cl_t dengan kenaikan dosis praperlakuan PGV-0 menjadi tidak linier.

Tabel II. Nilai parameter farmakokinetika teofilin setelah pemberian teofilin oral 25 ml/kg bb (kontrol) dan adanya praperlakuan PGV-0 oral 2,5,10 dan 40 mg/kg bb 4 jam sebelum pemberian teofilin (Teo-A4-2, Teo-A4-5, Teo-A4-10 dan Teo-A4-40).

Parameter Farmakokinetika	Kelompok perlakuan				
	Kontrol	Teo-A4-2	Teo-A4-5	Teo-A4-10	Teo-A4-40
Ka (jam ⁻¹)	1,61 ±0,23	1,43± 0,16 (-11,18%)	2,26 ±0,35 (+40,37%)	1,65 ±0,23 (+2,48%)	1,66± 0,18 (+3,11%)
T _{maks} (jam)	1,63± 0,06	2,00± 0,13 (+22,70%)	1,73± 0,13 (+6,13%)	1,90 ±0,16 (+16,56%)	1,90±0,15 (+16,56%)
C _{maks} (µg/ml)	16,33 ±1,00	18,93± 0,93 (+15,92%)	20,34± 1,05 (+24,56%)	19,29 ±1,14 (+18,13%)	20,72± 2,42 (+26,88%)
AUC _{0-∞} (µg.jam/ml)	104,02 ±9,00	211,23± 43,04 (+103,07%)	197,83 ±11,87 (90,18%)	239,40 ±35,18 (+130,15%)	245,37 ±53,85 (+135,89%)
Vdss (ml/kg)	1192,44 ±53,41	1092,09 ±41,64 (-8,42%)	1100,63 ±55,94 (-7,70%)	1113,16±55,81 (-6,65%)	1101,56±121,82 (-7,62%)
K (jam ⁻¹)	0,249 ±0,064	0,157± 0,038 (-36,95%)	0,123± 0,008* (-50,60%)	0,120± 0,033* (-51,81%)	0,114 ±0,016* (-54,22%)
T _{1/2el} (jam)	2,92± 0,27	5,98± 1,33 (+104,79%)	5,75± 0,37 (+96,92%)	7,13± 1,03* (+144,18%)	6,70± 0,94* (+129,45%)
Cl _t (ml/jam.kg)	249,65± 21,66	149,10 ±31,37* (-40,28%)	128,75 ±8,02* (-48,43%)	126,16 31,33* (-49,47%)	121,63 ±19,32* (-51,28%)
MRT (jam)	4,90± 0,33	9,15 ±1,80 (+86,73%)	8,66 ±0,56 (+76,73%)	10,44 ±1,39* (+113,06%)	9,94 ±1,35 (102,86%)

* Berbeda signifikan terhadap kontrol



Gambar 2. Hubungan antara dosis PGV-0 dengan Cl_t teofilin

Perubahan rantai tengah kurkumin menjadi siklopentanon pada PGV-0 ternyata tidak mengubah kemampuan menurunkan Cl_t teofilin seperti kurkumin. Kurkumin mampu menurunkan klirens total teofilin 44-63% (Hakim, 2002) sedangkan PGV-0 sebesar 40-51% dan jika dibandingkan hasil keduanya tidak menunjukkan berbeda yang bermakna (P>0,05). Dari hasil tersebut diatas, dapat diberikan kesimpulan bahwa perubahan gugus β-diketon kurkumin menjadi siklopentanon pentagamavunon-0 tidak mempengaruhi kemampuan dalam menurunkan Cl_t teofilin, artinya keberadaan gugus β-diketon pada struktur kurkumin kurang berperan dalam hambatan Cl_t teofilin.

KESIMPULAN

Pentagamavunon-0 mampu menghambat eliminasi teofilin dengan menurunkan Cl_t teofilin (40-51%) sehingga dapat mempertinggi kerja teofilin (meningkatnya AUC dan C_{maks}) dan memperlama tinggalnya teofilin di dalam badan (meningkatnya $t_{1/2}$ eliminasi dan MRT).

Penurunan Cl_t teofilin tersebut tidak tergantung secara proporsional pada dosis pentagamavunon-0 yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- Hakim, A.R., 2002, Sintesis kurkumin, bisdemetoksikurkumin, bisdemetoksi-dehidroksikurkumin dan pentagamavunon-0 serta pengaruhnya pada farmakokinetika teofilin pada tikus, *Tesis*, Pascasarjana UGM, Yogyakarta.
- 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.
- Kawai, M. and Kato, M., 2000, Theophylline for the treatment of bronchial asthma : present status, *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 22 (5) : 309-320
- Lesko, L.J., Canada, A.T., Eastwood, G., Walker, D., and Brousseau, D.R., 1979, Pharmacokinetics and relative bioavailability of oral theophylline capsules, *J. Pharm. Sci.*, 68 (11) : 1392-1394.
- Majeed, M., Badmaev, V., Shirakumar, U., and Rajendrar, R., 1995, *Curcuminoids antioxidant phytonutrients*, 3-80, NutriScience Publisher Inc., Piscataway, New Jersey USA.
- Oetari, R.A., 1998, The interactions between curcumin and curcumin analogues and cytochrome P450, molecular and structure-activity relationships studies, *Disertation*, GMU, Yogyakarta.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1993, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 3th ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.