

**PENGARUH PEMBERIAN SEDIAAN *CURCUMA* DALAM  
SUSU DAN EMULSI TERHADAP PARAMETER  
FARMAKOKINETIKA PARASETAMOL**

**THE EFFECT OF CURCUMA IN EMULSION AND MILK  
PREPARATION ON PARAMETER OF PHARMACOKINETICS  
OF PARACETAMOL**

Anjar Mahardian Kusuma, Wiranti Sri Rahayu, Siti Maryati,  
Rini Afini Sobarani

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
Email: anjarmahardian@gmail.com

**ABSTRAK**

Penggunaan lebih dari satu macam obat dapat menimbulkan terjadinya interaksi. Pemberian multivitamin dan susu yang mengandung kurkumin, apabila diberikan dengan parasetamol secara bersamaan dimungkinkan dapat menimbulkan interaksi yang dapat berpengaruh terhadap parameter farmakokinetika parasetamol. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian curcuma emulsi dan susu curcuma yang mengandung kurkumin terhadap parameter farmakokinetika parasetamol pada tikus jantan wistar. Jenis metode penelitian yang digunakan yaitu jenis eksperimental dengan rancangan penelitian *posttest only control group design* dan metode analisis data yang digunakan adalah *one way anova*. Parameter farmakokinetika pada tiap kelompok mengalami perubahan. Nilai  $C_{pmax}$  untuk kelompok I dengan pemberian parasetamol peroral dosis 150 mg/kgBB yaitu 4,129  $\mu\text{g/ml}$ , kelompok II dan III dengan pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB dan curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB yaitu 3,904  $\mu\text{g/ml}$  dan 3,894  $\mu\text{g/ml}$ , pada kelompok IV dan V dengan pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB dan susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB yaitu 3,942  $\mu\text{g/ml}$  dan 3,916  $\mu\text{g/ml}$ . Nilai klirens mengalami penurunan, yaitu pada kelompok I 88 ml/menit, pada pemberian curcuma emulsi kelompok II dan III 87 ml/menit dan 84,8 ml/menit, pada kelompok IV dan V dengan pemberian susu curcuma yaitu 87 ml/menit dan 85,2 ml/menit. Penurunan klirens menyebabkan terjadinya peningkatan nilai *AUC* kelompok II, III, IV dan V. Hasil secara statistika menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ( $p>0.05$ ).

**Kata kunci:** curcuma emulsi, susu curcuma, parasetamol, interaksi.

### ABSTRACT

The use of more than one medicine may emerge to the interaction. Curcumin present in the multivitamin and in the milk, however, in the same time with paracetamol addition may create interaction that influence parameter of pharmacokinetic paracetamol. The aim of this research was to reveal the effect of curcuma emulsion and curcuma milk that contains curcumin to the parameter of pharmacokinetic paracetamol on Wistar male rats. The method of this research was experimental with "Posttest only control group design" and "one way anova" as the method of data analysis. Pharmacokinetic parameters in each group made some changes.  $C_{pmax}$  value in group I through oral paracetamol 150 mg/kgBW dosage was 4,129  $\mu\text{g/ml}$ , group II and III with paracetamol 150 mg/kgBW dosage and curcuma emulsion 0,9 mg/kgBW dosage and 1,8 mg/kgBW dosage was 3,904  $\mu\text{g/ml}$  and 3,894  $\mu\text{g/ml}$ , group IV and V with paracetamol 150 mg/kgBW dosage and curcuma milk 0,9 mg/kgBW dosage and 1,35 mg/kgBW dosage was 3,942  $\mu\text{g/ml}$  and 3,916  $\mu\text{g/ml}$ . Clirens value was declining, which lied in group I was 88 ml/minutes while group II and III with curcuma emulsion 87 ml/minutes and 84,8 ml/minutes, group IV and V with curcuma milk was 87 ml/minutes and 85,2 ml/minutes. It influenced to the increasing of AUC value in group II,III, IV and V. In statistic result showed insignificant differences ( $p>0.05$ ).

**Key words:** curcuma emulsion, curcuma milk, paracetamol, interaction.

### PENDAHULUAN

Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat (Wilmana dan Gan, 2008). Bila jalur glukuronidasi dan sulfatasi jenuh, maka akan terjadi peningkatan jumlah NAPQI (*N-Asetil-p-benzoquinon*) melalui jalur oksidasi oleh sitokrom P450. NAPQI akan cepat dieliminasi dengan dikonjugasi oleh *glutathion* dan akan diubah menjadi asam merkapturat yang kemudian di ekskresikan melalui urin. Bila dosis parasetamol berlebih, maka

jumlah *glutathion* pada sel hati akan habis, sehingga jumlah NAPQI yang tinggi akan berikatan dengan sel makromolekul dalam hati yang akan menyebabkan efek hepatotoksik (Goodman dan Gilman, 2006).

Kurkumin pertama kali disintesis oleh Pabon (1964) dengan material awal vanillin, asetilaseton dan borat anhidrat. Kurkumin makin populer secara internasional dan banyak diteliti para ilmuwan. Kurkumin dan beberapa turunannya antara lain mempunyai efek sebagai antiinflamasi, antikoagulan, antibakteri dan antioksidan (Oetari

*et al.*, 1997).

Pemberian multivitamin dan susu yang mengandung kurkumin apabila diberikan dengan parasetamol secara bersamaan dimungkinkan dapat menimbulkan interaksi. Interaksi kurkumin dan parasetamol diduga karena adanya penghambatan daur katalis P450 1A1 oleh kurkumin (Donatus, 1994), dimana enzim mikrosom hati berperan dalam metabolisme parasetamol (Wilmana & Gan, 2008).

Berdasarkan pertimbangan di atas, perlu dilakukan penelitian yang mengkaji interaksi antara kurkumin yang terkandung dalam suatu sediaan seperti curcuma emulsi dan susu curcuma dengan parasetamol ditinjau dari parameter farmakokinetika parasetamol pada tikus jantan wistar terkait dengan penghambatan sitokrom P450 1A1 oleh kurkumin.

## METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah parasetamol baku (PT. Brataco), etilendiamin tetraasetat (Merck), kalium dihidrogen fosfat (Merck), natrium hidroksida (Merck), methanol (Merck), natrium carboxymetilselulosa (PT. Brataco), asetonitril (merck), aquabidestilata pro injeksi (Otsuka), sampel curcuma emulsi dan sampel susu curcuma. Subjek uji yang digunakan

pada penelitian ini adalah tikus putih jantan wistar dengan berat badan sekitar 200 g ( $\pm 10\%$ ), umur sekitar 2-3 bulan dari kandang hewan percobaan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

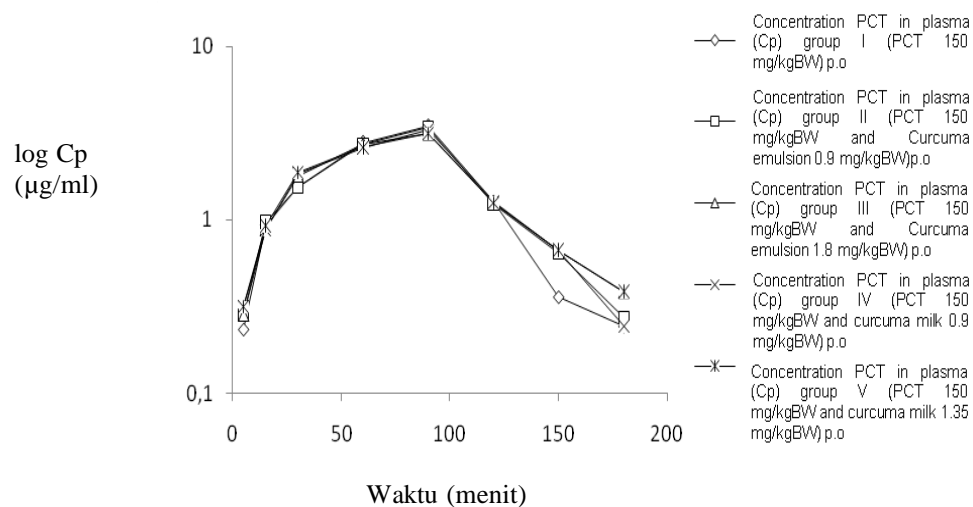
Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat alat kromatografi cair kinerja tinggi (Shimadzu LC-10 A VP) yang menggunakan detektor UV-Vis SPD 10A, shimadzu system controller SCL-10A, dan *Rheodyne loop injector*. Kolom KCKT : Shim-pack CLC-ODS; panjang 25 cm, diameter 4,6 mm, ukuran partikel 5  $\mu\text{m}$ . Kertas whatman, penyaring vakum/tekanan beserta saringan berpori 0,45  $\mu\text{m}$ , neraca analitis (Shimadzu® AY 220), pH meter (Metrohm), sonikator (Branson 1510), jarum suntik ujung tumpul, holder tikus, pisau bedah, vortex, sentrifugator.

Jalannya penelitian meliputi hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I (kontrol) diberikan parasetamol secara peroral dengan dosis 150 mg/kgBB. Kelompok II diberikan parasetamol secara peroral dengan dosis 150 mg/kgBB dan curcuma emulsi secara peroral dengan dosis 0,9 mg/kgBB, Kelompok III diberikan parasetamol secara peroral dengan dosis 150 mg/kgBB dan curcuma emulsi secara peroral dengan dosis

1,8 mg/kgBB, Kelompok IV diberikan parasetamol secara peroral dengan dosis 150 mg/kgBB dan susu curcuma secara peroral dengan dosis 0,9 mg/kgBB, Kelompok V diberikan parasetamol secara peroral dengan dosis 150 mg/kgBB dan susu curcuma dosis 1,35 mg/kgBB. Setelah diberi perlakuan, darah dicuplik 0,5 ml dari vena lateralis ekor pada menit ke-5, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180. Sampel kemudian ditambah EDTA 1% 0,25 ml dan asetonitril sebanyak 0,75 ml, lalu di vortex dan di sentrifugasi, kemudian supernatan diambil dan ditetapkan kadar parasetamol utuh dengan KCKT. Fase gerak yang digunakan adalah dapar fosfat pH 7,8 dan methanol (90:10) (Wahyono, 2006). Kadar parasetamol dalam plasma darah dihitung berdasarkan kurva baku yang diperoleh. Parameter farmakokinetika yang dihitung antara lain  $t_{1/2}$ eliminasi,  $K_a$ ,  $K_{el}$ ,  $t_{max}$ ,  $C_{pmax}$ , AUC dan Klirens (Cl) berdasarkan data kadar parasetamol dalam plasma darah lawan waktu yang diperoleh pada masing- masing kelompok.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada gambar 1, dengan adanya perlakuan curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB, dan perlakuan susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB menunjukkan tidak mempengaruhi profil kurva farmakokinetika parasetamol dalam darah. Gambar 1 menggambarkan kurva hubungan kadar parasetamol dalam darah terhadap waktu setelah pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral (Kelompok I), pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB peroral (Kelompok II) , pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan curcuma emulsi dosis 1,8 mg/kgBB peroral (Kelompok III), pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB peroral (Kelompok IV) dan pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan susu curcuma dosis 1,35 mg/kgBB peroral (Kelompok V) pada tikus jantan (N=5).



**Gambar 1** Kurva hubungan kadar parasetamol dalam darah terhadap waktu

Data nilai parameter-parameter farmakokinetika kelompok I, II, III, IV dan V dapat dilihat pada tabel I. Nilai parameter farmakokinetika parasetamol dalam darah terhadap waktu setelah pemberian parasetamol oral 150 mg/kgBB (kelompok I), pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB peroral (kelompok II), pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan curcuma emulsi dosis 1,8 mg/kgBB peroral (kelompok III), pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB peroral (Kelompok IV) dan pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB peroral dan susu curcuma dosis 1,35 mg/kgBB peroral (Kelompok V) pada tikus jantan (N=5).

Nilai  $t_{max}$  pada pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB

secara peroral tanpa perlakuan curcuma emulsi dan susu curcuma 30,273 menit, kemudian berubah menjadi 31,312 menit dan 31,346 menit setelah diberi perlakuan curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB, setelah pemberian susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB berubah menjadi 30,940 menit dan 30,993 menit. Demikian juga untuk parameter  $C_{p_{max}}$  dan klirens (Cl) pada pemberian curcuma emulsi (Kelompok II dan III) dan pemberian susu curcuma (Kelompok IV dan V) mengalami penurunan, yaitu untuk  $C_{p_{max}}$  pada kelompok I dengan pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB tanpa perlakuan curcuma emulsi dan susu curcuma yaitu 4,129 µg/ml, pada kelompok II dan III dengan perlakuan curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB yaitu 3,904 µg/ml dan 3,894 µg/ml, pada kelompok IV

dan V dengan pemberian susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB yaitu 3,942  $\mu\text{g/ml}$  dan 3,916  $\mu\text{g/ml}$ . Untuk klirens pada kelompok I dengan pemberian parasetamol dosis 150 mg/kgBB tanpa perlakuan curcuma emulsi dan susu curcuma yaitu 88 ml/menit, pada kelompok II dan III dengan pemberian curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB mengalami penurunan yaitu 87 ml/menit dan 84,8ml/menit, pada Kelompok IV dan V dengan pemberian susu curcuma dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB mengalami penurunan pula yaitu 87 ml/menit dan 85,2 ml/menit. Adanya penurunan klirens menyebabkan terjadinya peningkatan nilai *AUC* pada kelompok II dan III dengan

pemberian curcuma emulsi dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB, yaitu 299,046  $\mu\text{g.menit/ml}$  berubah menjadi 304,501  $\mu\text{g.menit/ml}$  dan 307,821  $\mu\text{g.menit/ml}$ , pada Kelompok IV dan V dengan pemberian susu curcuma dengan dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB yaitu 299,046  $\mu\text{g.menit/ml}$  berubah menjadi 302,907  $\mu\text{g.menit/ml}$  dan 309,027  $\mu\text{g.menit/ml}$ .

Perubahan parameter farmakokinetika parasetamol seperti  $t_{1/2}$  eliminasi,  $K_a$ ,  $K_{el}$ ,  $t_{max}$ ,  $C_{pmax}$ , *AUC* dan *Cl* secara statistika dengan menggunakan *One Way ANOVA* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan ( $p>0,05$ ). Perbedaan yang tidak signifikan ( $p>0,05$ ).

**Tabel I :** Harga parameter farmakokinetika parasetamol dalam darah terhadap waktu

Parameter	Kelompok				
	I	II	III	IV	V
$t_{1/2}$ eliminasi (menit)	25,415	26,388	26,678	26,298	26,582
$K_a$ (menit <sup>-1</sup> )	0,042	0,037	0,044	0,036	0,041
$K_{el}$ (menit <sup>-1</sup> )	0,027	0,027	0,026	0,027	0,026
$t_{max}$ (menit)	30,273	31,312	31,346	30,940	30,993
$C_{pmax}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	4,129	3,904	3,894	3,942	3,916
<i>AUC</i> ( $\mu\text{g.menit/ml}$ )	299,046	304,501	307,821	302,907	309,027
<i>Cl</i> (ml/menit)	88	87	84,8	87	85,2

Perbedaan yang tidak signifikan diduga karena enzim sitokrom P450 yang dihambat hanya sitokrom P450 1A1 dan enzim sitokrom P450 jenis lain tidak dihambat oleh kurkumin, dimana menurut Donatus (1994), interaksi kurkumin dan parasetamol diduga karena penghambatan daur katalis P450 1A1 oleh kurkumin.

### KESIMPULAN

Pemberian curcuma emulsi dengan dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,8 mg/kgBB dan pemberian susu curcuma dengan dosis 0,9 mg/kgBB dan 1,35 mg/kgBB bersamaan dengan parasetamol dengan dosis 150 mg/kgBB secara per oral tidak mempengaruhi parameter farmakokinetika parasetamol pada tikus jantan wistar ( $p > 0,05$ ).

### DAFTAR PUSTAKA

- Donatus, I.A., 1994, Antaraksi Kurkumin dan Parasetamol, Kajian terhadap Aspek Farmakologi dan Toksikologi Biotransformasi Parasetamol, *Disertasi*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Goodman dan Gilman's, 2008, *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, McGraw-Hill Companies, Inc, United States.
- Oetari, R.A., Suwaldi, M., Sugiyanto, Samhoedi, R., Vermeulen, N.P.E., 1997, Efek Hambatan Kurkumin (Bis-(4-Hidroksi-3-Metoksifenil)-1,6-Heptadien-3,5-Dion) dan Bis-(4-Metoksifenil)-1,6-Heptadien-3,5-Dion Terhadap Aktivitas Sitokrom P450 Hati Tikus. *Majalah Farmasi Indonesia*, 8(1) : 24-33.
- Wahyono, D, Hakim, A.R., 2006, Pengaruh praperlakuan pentagamavunon-0 terhadap profil farmakokinetika parasetamol pada tikus jantan wistar, *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(4) : 194 – 198.
- Wilmana, P.F., Gan, S., 2008, *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*, Jakarta: Balai Penerbit FKUI : 238.