

PENGARUH PIRIMETAMIN TERHADAP KINETIK ELIMINASI SULFAMETOKSAZOL PADA DOMBA (*Ovis aries*)

THE EFFECT OF PYRIMETHAMINE ON ELIMINATION KINETICS OF SULFAMETHOXAZOLE IN SHEEP (*Ovis aries*)

Ida Tjahajati¹

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada
E-mail: ida_tjahajati@yahoo.com

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pirimetamin terhadap eliminasi sulfametoksazol pada domba lokal. Penelitian menggunakan 10 ekor domba lokal sehat, dengan rancangan sama subyek (*cross over*). Setiap domba dilakukan dua uji dengan selang waktu 15 hari. Uji pertama domba diinjeksi intravena sulfamethoxazole 2 g (10%) dan pada uji kedua diinjeksi intravena sulfamethoxazole sebanyak 2 g (10%) dengan praperlakuan pirimetamin 0,4 g diberikan secara per oral. Sampel darah diambil melalui vena jugularis pada jam ke-0; 0,8; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 9; 12; 18 dan 24 setelah setelah injeksi sulfametoksazol. Kadar sulfametoksazol plasma dianalisis dengan metode Bratton-Marshall. Parameter kinetik eliminasi sulfametoksazol dihitung dengan menggunakan software program Stripe. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pirimetamin menghambat kinetik eliminasi sulfametoksazol pada domba.

Kata kunci: pirimetamin, sulfametoksazol, domba lokal

ABSTRACT

A study has been conducted to identify effect of pyrimethamine towards kinetics elimination of sulfamethoxazole in sheep. The study used 10 healthy sheep and the design was cross-over. Each animal was treated twice with 15 day interval. In the first study, sheep were given 2 g sulfamethoxazole intravenously. In the second study sheep were treated with 0,4 g pyrimethamine orally prior to inject 2 g of sulfamethoxazole. Blood sample were taken from jugular vein in the hour of 0; 0.8; 0.25; 1; 2; 4; 6; 9; 12 and 24 post injection of sulfamethoxazole. Plasma sulfamethoxazole levels were then analyzed using Bratton-Marshall Method. Sulfamethoxazole parameter kinetics was calculated using Stripe program. The result of the study revealed that pyrimethamine inhibited sulfamethoxazole elimination kinetics in sheep.

Key words: pyrimethamine, sulfamethoxazole, local sheep

PENDAHULUAN

Untuk meningkatkan efektivitas dan mencegah terjadinya resistensi obat, dalam praktek pengobatan sering digunakan kombinasi dua atau lebih macam obat (Rollo, 1975; Kucers dan Bennett, 1987). Pirimetamin dalam praktek, sering dipakai secara bersamaan dengan obat-obat golongan sulfa seperti sulfametoksazol. Kombinasi ini sering digunakan untuk pengobatan antiprotozoa baik pada hewan maupun manusia (Santoso, 1988; Okta, 2006). Namun perlu disadari bahwa pemberian kombinasi dua macam obat atau lebih dalam waktu yang bersamaan akan dapat menyebabkan terjadinya peristiwa "interaksi obat" yang merugikan (Hansten, 1987; Santoso, 1988).

Senyawa yang mengandung gugus amino aromatik, di dalam tubuh akan mengalami eliminasi secara metabolisme dengan cara asetilasi dan ekskresi melalui ginjal (Ritschel, 1986). Berdasar struktur kimianya pemberian kombinasi sulfametoksazol dan pirimetamin sangat besar kemungkinannya untuk terjadinya interaksi obat yaitu pada proses metabolisme, hal ini disebabkan karena kedua macam obat tersebut sama-sama memiliki gugus "amino aromatik". Namun sejauh mana pirimetamin dapat mempengaruhi metabolisme dan menghambat proses eliminasi sulfametoksazol pada domba yang sering menggunakan obat tersebut belum pernah diteliti.

Mengingat kombinasi sulfametoksazol dan pirimetamin sangat sering digunakan dalam pengobatan baik pada hewan maupun manusia (Gandahusada, 1990), termasuk pada domba yang rentan terhadap infeksi protozoa, maka perlu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pirimetamin terhadap kinetik eliminasi sulfametoksazol pada domba. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan gambaran pengaruh kombinasi obat yang mempunyai potensi untuk terjadinya interaksi obat di dalam farmakokinetik khususnya dalam proses metabolisme obat, yang sangat berguna sebagai dasar

pertimbangan dalam keputusan pemberian kombinasi kedua obat tersebut.

MATERI DAN METODE

Penelitian menggunakan subyek berupa domba sehat sebanyak 10 ekor, dengan jenis kelamin jantan dan betina, umur 2 tahun, dengan berat badan lebih kurang 20 kg. Penelitian menggunakan rancangan sama subyek (*cross over*), dimana setiap subyek akan menjalani dua kali uji dengan selang waktu 15 hari. Perlakuan yang diterima setiap subyek meliputi: uji pertama berupa injeksi intravena bolus 20 ml sediaan sulfametoksazol 10%, uji kedua injeksi intravena bolus 20 mL sediaan sulfametoksazol 10% dengan praperlakuan 10 mL sediaan pirimetamin 4% secara peroral 1 jam sebelumnya. Sampel darah diambil sebanyak 2 mL pada menit ke-0, 5, 15, 30, dilanjut pada jam ke-1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, dan 24 setelah injeksi sulfametoksazol, kemudian disentrifus untuk diambil plasmanya. Kadar sulfametoksazol plasma diukur secara fotometrik dengan menggunakan metode Bratton-Marshall (Bratton *et al.*, 1939).

Data kadar sulfametoksazol plasma yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan program Stripe untuk menghitung parameter kinetik eliminasinya. Rasio asetilasi dihitung dari perbandingan kadar asetil sulfametoksazol dan kadar sulfametoksazol total (asetil-sulfametoksazol dan sulfametoksazol bebas) dalam plasma dikalikan 100%. Hasil yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji t berpasangan untuk melihat adanya perbedaan antara perlakuan yang diberi praperlakuan pirimetamin dan tidak diberi praperlakuan pirimetamin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya pirimetamin menyebabkan penurunan yang bermakna ($P < 0,05$) pada perhitungan rasio asetilasi sulfametoksazol. Rasio asetilasi sulfametoksazol menggambarkan kemampuan individu dalam memetabolisme sulfametoksazol dalam hal ini pembentukan

asetil sulfametoksazol pada tubuh domba. Dengan adanya penurunan rasio asetilasi sulfametoksazol berarti kemampuan tubuh untuk membentuk asetil sulfametoksazol menurun dengan adanya pirimetamin.

Hasil perhitungan rasio asetil sulfametoksazol dengan dan tanpa praperlakuan pirimetamin disajikan pada Tabel 1. Seperti terbaca pada Tabel 1, dari kesepuluh domba didapatkan nilai rata-rata rasio asetilasi sebesar $0,19 \pm 0,02 \mu\text{g/mL.jam}$ pada pemberian 2 g sulfametoksazol, yang kemudian menurun menjadi $0,13 \pm 0,01 \mu\text{g/mL.jam}$ pada yang diberi perlakuan 2 g sulfametoksazol dengan praperlakuan 0,4 g pirimetamin. Dari nilai rasio asetilasi menunjukkan bahwa dengan adanya pirimetamin kemampuan tubuh untuk memetabolisme sulfametoksazol menjadi menurun. Hal ini terjadi diduga karena sulfametoksazol dan pirimetamin sama-sama mempunyai gugus amino aromatik, sehingga di dalam tubuh akan dimetabolisme dengan cara yang sama yaitu dengan cara asetilasi, dengan kata lain secara farmakokinetik pirimetamin dan sulfametoksazol mengalami proses interaksi obat yaitu pada proses metabolisme.

Enzim yang mengkatalisis proses asetilasi adalah N-asetil transferase. Reaksi asetilasi membutuhkan asetil-koenzim-A sebagai donor dan dikatalisis oleh enzim N-asetil transferase (Weber dan Hein, 1985). Dengan demikian sulfametoksazol dan pirimetamin di dalam tubuh domba akan berkompetitif untuk memperebutkan donor asetil-koenzim-A dalam proses asetilasi. Sebagai akibatnya, adanya pirimetamin dalam tubuh domba akan menurunkan metabolisme secara asetilasi terhadap sulfametoksazol yang ada dalam tubuh domba.

Hasil analisis dengan uji t berpasangan terhadap nilai rata-rata rasio asetilasi sulfametoksazol terhadap sulfametoksazol total pada jam-jam tertentu menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada $P < 0,05$. Hasil perhitungan nilai farmakokinetik sulfametoksazol disajikan pada Tabel 2. Dari hasil tersebut terlihat bahwa dengan adanya praperlakuan pirimetamin, nilai klirens total (Cl_{total} , bersihan total) sulfametoksazol menurun dari $2,52 \pm 0,33 \text{ L/jam}$ menjadi $2,01 \pm 0,16 \text{ L/jam}$. Hasil uji statistik menggunakan uji t berpasangan menunjukkan bahwa terdapat

Tabel 1. Rasio asetilasi pada domba yang diinjeksi 2 g sulfametoksazol dengan dan tanpa perlakuan pirimetamin

Subyek	Rasio asetilasi sulfametoksazol	
	Injeksi intravena 2 g sulfametoksazol tanpa perlakuan pirimetamin ($\mu\text{g/mL.jam}$)	Injeksi intravena 2 g sulfametoksazol dengan praperlakuan 0,4 g pirimetamin ($\mu\text{g/mL.jam}$)
1. Domba a	0,21	0,14
2. Domba b	0,12	0,12
3. Domba c	0,21	0,18
4. Domba d	0,15	0,12
5. Domba e	0,29	0,18
6. Domba f	0,27	0,14
7. Domba g	0,10	0,13
8. Domba h	0,24	0,13
9. Domba i	0,13	0,16
10. Domba j	0,17	0,19
Rata-rata	0,19	0,15
Standar deviasi	0,02	0,01

perbedaan yang bermakna pada $P < 0,05$. Dengan kata lain dengan adanya pirimetamin, eliminasi sulfametoksazol dari tubuh domba menjadi terhambat.

Menurunnya nilai kecepatan eliminasi sulfametoksazol juga didukung dengan meningkatnya $T_{1/2}$ (waktu paruh), yaitu $2,73 \pm 0,17$ jam menjadi $3,24 \pm 0,18$ jam. Menurunnya kecepatan eliminasi dan meningkatnya waktu paruh sulfametoksazol

asetil-KoA dalam proses asetilasi sehingga menurunkan asetilasi sulfametoksazol dalam hati. Hal ini sesuai dengan pendapat Santoso (1988) yang menyatakan bahwa apabila obat memakai sistem enzim yang sama (umumnya memiliki struktur kimia yang hampir mirip) diberikan secara bersamaan, maka molekul-molekul obat tersebut akan bersaing untuk memperebutkan sistem enzim yang spesifik dalam metabolismenya. Contoh obat yang telah

Tabel 2. Nilai farmakokinetik pada domba yang injeksi 2 g sulfametoksazol dengan dan tanpa praperlakuan pirimetamin

Parameter farmakokinetik	Perlakuan	
	Injeksi 2 g sulfametoksazol tanpa perlakuan pirimetamin	Injeksi 2 g sulfametoksazol dengan praperlakuan 0,4 g pirimetamin
1. Cl_{total} (L/jam)	$2,52 \pm 0,33$	$2,01 \pm 0,16$
2. V_d (L)	$9,41 \pm 0,63$	$8,89 \pm 0,67$
3. $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$)	$826 \pm 69,65$	$953,65 \pm 70,42$
4. $T_{1/2}$ (jam)	$2,73 \pm 0,17$	$3,24 \pm 0,18$
5. K_{el} (/jam)	$0,28 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,01$

dengan adanya praperlakuan pirimetamin menunjukkan bahwa pirimetamin menghambat eliminasi sulfametoksazol dari dalam tubuh domba. Hubungan antara Cl_{total} , K_{el} , $T_{1/2}$, menurut Ritschel (1986) secara matematis dapat digambarkan dengan persamaan sebagai berikut:

$$Cl_{total} = V_d \times K_{el}$$

$$= V_d \times \frac{0,693}{T_{1/2}}$$

Eliminasi obat dari dalam tubuh mencakup dua proses yaitu metabolisme di hati dan ekskresi melalui ginjal (Gibaldi, 1977; Rowland dan Tozer, 1980; Shargel dan Yu, 1993). Dengan demikian, penurunan eliminasi sulfametoksazol diperkirakan berkaitan dengan cara metabolisme yang sama yaitu asetilasi, pirimetamin dan sulfametoksazol akan berkompetitif untuk memperebutkan donor

diteliti mengalami interaksi obat pada proses metabolisme adalah allopurinol menghambat metabolisme azatioprin dan 6-merkaptopurin karena mereka sama-sama memakai sistem enzim yang sama yaitu xanthin oksidase (Santoso, 1988; Shargel dan Yu, 1993).

Dari hasil penelitian yang diperoleh, yang menunjukkan bahwa pirimetamin dapat menghambat eliminasi sulfametoksazol dalam tubuh domba, dapat merupakan dasar masukan untuk penggunaan kombinasi kedua macam obat tersebut. Hal ini dapat dipergunakan sebagai pertimbangan pada pasien-pasien yang menderita gagal ginjal atau gangguan fungsi hati. Adanya hambatan eliminasi sulfametoksazol dari dalam tubuh, berarti sulfametoksazol bebas di dalam plasma akan meningkat, dan meningkatnya kadar sulfametoksazol bebas dalam plasma berarti pula meningkatkan resiko terjadinya efek samping obat yang berupa kristaluria dan kemungkinan terjadinya toksisitas.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Prof. Subronto Prodjoharjono, M.Sc., Ph.D., dan dr. Budiono Santoso, Ph.D., DSFK yang telah memberikan bimbingan, masukan, serta saran, demi lancarnya penelitian. Terimakasih penulis sampaikan kepada Kepala Pusat Studi Farmakologi Klinik, Universitas Gadjah Mada, yang telah memberikan sarana dan prasana selama penelitian. Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada PT Kalbe Farma yang telah memberikan bantuan sulfadiazin dan sulfametoksazol untuk bahan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Bratton, A.C., Marshall, E.K., Babbit, D. and Hendrickson, A.R., 1939. A New coupling component for sulfanilamide determination. *J. Biol. Chem.* 128:537-550.
- Gandahusada, S., 1990. Toxoplasmosis: Epidemiologi, Patogenesis dan Diagnostik. Dalam: *Kumpulan Makalah Simposium Toksoplasmosis*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. pp. 1-10.
- Gibaldi, M., 1977. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 2nd ed. Lea and Febiger, Philadelphia. pp. 18-26.
- Hansten, P.D., 1987. Interaksi obat yang penting. Dalam: *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Buku asli berjudul: Basic and Clinical Pharmacology, Katzung, B.G. Ed., diterjemahkan oleh Kotualubun, B.H., Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. pp. 971-982.
- Kucers, A. and Bennett, N.M., 1987. *The Use of Antibiotics A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*. 4th ed. William Heinemann Medical Books, London. pp. 1075-1107, 1118-1175.
- Okta, S., 2006. Sahabat Sanadika Newsletter Bulanan tentang Dukungan untuk Odha <http://www.spiritia.or.id/sah/Sahabat0604.pdf>
- Rollo, I.M., 1975. Drug used in the chemotherapy of malaria. Dalam: Goodman, L.S. and Gillman, A. Ed. *The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 5th ed. Macmillan Publishing Co., Inc., New York. pp. 1045-1058.
- Ritschel, W.A., 1986. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 3rd ed. Drug Intelligence Publication Inc., Hamilton. pp. 142-162.
- Santoso, B., 1988. *Mekanisme dan Makna Klinik Interaksi Obat. Kapita Selekta*, Laboratorium Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. pp. 17-18.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1993. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 3rd ed. Appleton and Lange, United State of America. pp. 35-43.
- Weber, W.W. and Hein, D.W., 1985. N-Acetylation Pharmacogenetics. *Pharmacol. Rev.* 37:25-39.