

# Efek Analgesik Kombinasi Kurkumin dan Parasetamol pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat menggunakan Isobologram

## *(The Analgesic Effect of Combination of Curcumin and Paracetamol in Acetic acid-induced Mice using Isobolograms)*

Nugroho Priyo Utomo, Cicih Komariah, Yudha Nurdian  
Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121  
Email: cicih.fk@unej.ac.id

### **Abstract**

*Paracetamol is a drug that classified as NSAID and commonly used as analgesic agent. These drugs have toxic effects that lead to liver damage. This effects caused by accumulation the metabolite compound of paracetamol, N-acetyl-p-benzoquinone (NAPQI), by cytochrome P450 enzyme. Some studies reported that curcumin have analgesic effects and inhibit action of cytochrome P450 enzyme. The purpose of this study was to determine the analgesic effect of curcumin and paracetamol combination in 27 acetic-acid induced mice. The result of this study showed that 2358,815 µg of curcumin and paracetamol combination can inhibit pain up to 50%. This result is smaller than paracetamol that need 4200 µg to achieve the same pain inhibition. One Way Annova test showed significant difference between paracetamol group and combination group. Isobolographic analysis results showed curcumin and paracetamol have synergistic properties in mice acetic-acid induced pain.*

**Keywords:** *curcumin, paracetamol, isobolograph*

### **Abstrak**

Parasetamol merupakan salah satu obat golongan NSAID yang sering digunakan sebagai analgesik. Obat ini memiliki efek toksik yang menyebabkan kerusakan hati. Keracunan obat ini terjadi akibat penumpukan metabolit parasetamol, *N-acetyl-p-benzoquinone* (NAPQI), oleh enzim sitokrom P450. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kurkumin memiliki efek analgesik sekaligus menghambat kerja enzim sitokrom P450. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui bagaimana sifat kombinasi kurkumin dan parasetamol pada 27 mencit yang diinduksi nyeri menggunakan asam asetat. Hasil penelitian ini menunjukkan 2358,815 µg kombinasi kurkumin dan parasetamol mampu menghambat nyeri sebesar 50%. Hasil ini lebih sedikit jika dibandingkan dengan parasetamol yang memerlukan 4200 µg untuk mencapai hambatan yang sama. Hasil uji statistik One Way Annova menunjukkan perbedaan yang signifikan antara grup parasetamol dan grup kombinasi. Analisis isobologram menunjukkan kurkumin dan parasetamol memiliki sifat yang sinergis pada mencit yang diinduksi nyeri menggunakan asam asetat.

**Kata kunci:** kurkumin, parasetamol, isobologram

### **Pendahuluan**

Parasetamol merupakan obat yang digunakan sebagai analgesik dan anti-piretik Di Amerika, 24,6 milyar tablet parasetamol terjual

pada 2008 [1]. Namun, pada tahun 2012 Lee melaporkan 51% kegagalan hati akut di Amerika terjadi akibat keracunan parasetamol [2]. Toksisitas obat ini terjadi akibat penumpukan

metabolit parasetamol oleh enzim sitokrom P450 berupa N-acetyl-p-benzoquinone (NAPQI) [3]. Dalam keadaan normal NAPQI dapat berikatan dengan glutathione sehingga efek toksik parasetamol tidak terjadi [4].

Kurkumin merupakan senyawa aktif yang memberikan warna kuning umbi akar kunyit (*Curcuma longa*) [5]. Senyawa ini telah diteliti memiliki efek anti-inflamasi, hepatoprotektor dan inhibisi enzim sitokrom P450 [6-9]. Bioavailabilitas senyawa ini rendah karena sifatnya yang non-polar sehingga senyawa ini aman digunakan dalam jangka pendek maupun panjang [10-11]. Informasi terkait interaksi kurkumin dan parasetamol dalam penurunan rasa nyeri belum pernah dilaporkan sehingga tujuan utama penelitian ini adalah melihat bagaimana kombinasi kurkumin dan parasetamol dalam menurunkan rasa nyeri pada mencit yang diinduksi dengan asam asetat.

## Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *true experimental* dengan posttest only control group design. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dan telah disetujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Kurkumin yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan dari Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Jember dan parasetamol didapatkan dari apotek Bima Jember.

Penelitian ini menggunakan 27 mencit albino jantan yang dibagi dalam 9 kelompok sama besar. Variabel dependen (variabel terikat) dalam penelitian ini adalah reflek geliat mencit berupa kontraksi abdomen dan tarikan kaki ke belakang sedangkan variabel independen (variabel bebas) dalam penelitian ini adalah kombinasi obat parasetamol dan kurkumin yang diberikan.

Refleks geliat dapat digunakan untuk menilai rasa nyeri yang dirasakan oleh mencit [12]. Asam asetat 0,06% diinjeksikan kedalam rongga peritoneal (i.p) sebanyak 0,5 ml yang mengakibatkan gerakan menggeliat ditandai oleh kontraksi abdomen dan tarikan kaki ke belakang yang diartikan sebagai ekspresi nyeri mencit. Kelompok pertama merupakan kelompok kontrol positif yang diberi aspirin 65 µg/gBB mencit. Kelompok kedua diberikan ED50 kurkumin sejumlah 835µg [13]. Kelompok ketiga diberikan ED50 parasetamol sejumlah 4200 µg [14]. Kelompok ke-4 sampai ke-8

menggunakan kombinasi kurkumin dan parasetamol ED50 1:1 sebesar 5035 µg dan diturunkan ½, ¼, 1/8, 1/16 (2517,5 µg; 1258,8 µg; 634,4 µg; 317,2 µg). Kelompok sembilan diberikan CMC 0,5% sebanyak 0,5 ml sebagai plasebo. Semua pemberian dilakukan secara peroral (p.o) 30 menit sebelum induksi asam asetat.

Jumlah geliat yang dihasilkan dari obat tunggal dan kombinasi di setiap kelompok dirata-rata. Kemudian dihitung menggunakan rumus presentase hambatan nyeri

$$P = \left( \frac{1 - W_t}{W_c} \right) \times 100 \text{ sehingga data kelompok}$$

kombinasi dapat disajikan dalam sebuah grafik respon hambatan nyeri terhadap dosis kombinasi.

Dosis kombinasi yang memiliki hambatan geliat 50% ditentukan menggunakan analisis probit. Setelah dosis ini ditemukan langkah selanjutnya adalah menentukan kadungan kurkumin dan parasetamol didalamnya. Kandungan kurkumin dan parasetamol yang diketahui ini kemudian diplotkan kedalam grafik isobologram yang memuat dosis parasetamol sebagai sumbu x dan kurkumin sebagai sumbu y.

Sifat kombinasi kurkumin dan parasetamol ditentukan oleh letak garis hubung ED50 parasetamol dan ED50 kurkumin dan titik ED50 kombinasi. Jika titik plot ED50 kombinasi berada di bawah garis hubung maka kombinasi dinyatakan sinergis, jika berada tepat di garis hubung dinyatakan sebagai sifat aditif, dan jika berada diatas garis hubung dinyatakan sebagai antagonis.

Respon presentase hambatan nyeri terhadap dosis yang diberikan pada masing-masing kelompok dianalisis menggunakan uji statistik One Way Anova dengan LSD sebagai tes lanjutannya.

## Hasil Penelitian

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil geliat masing-masing kelompok, seperti pada tabel 1 dan 2. Berdasarkan tabel 1 dapat diketahui rata-rata geliat kemudian dapat dihitung presentase hambatan geliat seperti disajikan dalam tabel 2 sebagai berikut.

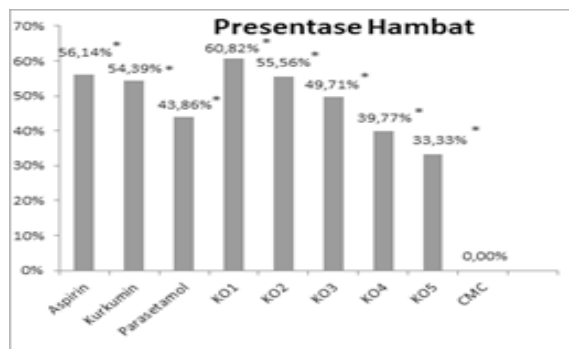
Tabel 1. Hasil Geliat m]asing-masing Kelompok

Kelompok	Sampel		
	1	2	3
Aspirin	24	23	28
Kurkumin	28	27	23
Parasetamol	30	35	31
K1	22	24	21
K2	28	25	23
K3	31	26	29
K4	32	38	33
K5	37	36	41
CMC	54	60	57

Tabel 2. Presentase Hmabatan Nyeri

Kelompok	Rata-Rata Geliat	Presentase Hambatan Geliat
Aspirin	25	56.14%
Kurkumin	26	54.39%
Parasetamol	32	43.86%
KO1	22.33	60.82%
KO2	25.33	55.56%
KO3	28.67	48.71%
KO4	34.33	39.77%
KO5	38	33.33%
CMC	57	0.00%

Setelah data diuji normalitas dan homogenitasnya. Jika uji menunjukkan data homogen dan normal uji dilanjutkan menggunakan One Way Annova. Hasil uji One Way Annova pada presentase hambatan semua kelompok menunjukkan hasil yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dan kemudian dilanjutkan mneggunakan uji LSD seperti Gambar. 1.

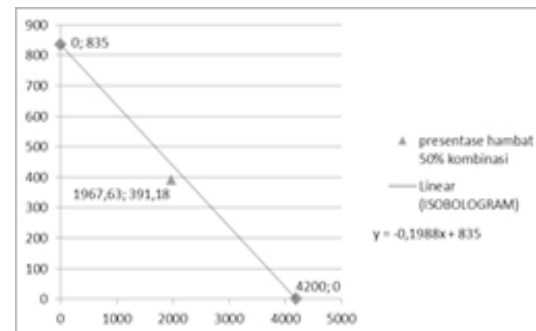


Gambar 1. Respon Hambatan Nyeri terhadap Dosis

Keterangan:

- : ada perbedaan signifikan terhadap kontrol negatif ( $p < 0,05$ )

Analisis probit pada data presentase hambatan kelompok kombinasi menunjukkan dosis kombinasi kurkumin dan parasetamol yang memiliki daya hambat 50% adalah 2358,815 µg. Dosis kombinasi tersebut mengandung kurkumin sebanyak 391,18µg dan parasetamol sebanyak 1967,63µg. Sehingga diplotkan kedalam grafik isobologram seperti Gambar 2.



Gambar 2. Isobologram Kurkumin dan Parasetamol

Grafik isobologram menunjukkan ED50 kombinasi berada dibawah garis hubung ED50 kurkumin dan ED50 parasetamol sehingga sifat interaksi kombinasi kurkumin dan parasetamol sinergis.

## Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa semua perlakuan dalam penelitian ini memiliki makna pengurangan nyeri secara statistik.

Berdasarkan tabel 2 kelompok kombinasi 1, kelompok kombinasi 2, dan kelompok kombinasi 3 memiliki hambatan nyeri lebih baik daripada parasetamol. Bahkan kelompok kombinasi 1 memiliki hambatan nyeri lebih baik jika dibandingkan dengan aspirin. Hal ini menunjukkan penggunaan kombinasi kurkumin dan parasetamol memiliki efek analgesik lebih baik jika di badingkan dengan NSAID yang digunakan secara tunggal.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin dan parasetamol memiliki interaksi yang sinergis. Interaksi sinergis dapat terjadi karena peningkatan bioavailabilitas dari salah satu atau kedua komponen kombinasi [6]. Salah

satu obat dapat mempengaruhi kerja dari obat yang lain dengan cara mempengaruhi absorpsi dari saluran cerna, first pass metabolisme dari hepar, dan/atau eliminasi obat tersebut. Sebuah penelitian in-vitro menunjukkan bahwa kurkumin mampu menekan berbagai macam rekombinan enzim Sitokrom P450 [8,9].

Interaksi sinergis antara kurkumin dan parasetamol dapat digolongkan pada interaksi farmakodinamik. Interaksi sinergis ini dapat terjadi ketika dua obat yang memiliki mekanisme yang berbeda atau komplementer dalam suatu sistem fisiologis yang sama dikombinasikan. Kurkumin dapat memodulasi sistem monoamin desenden dan reseptor opioid sehingga memiliki efek pereda nyeri yang kuat [15]. Parasetamol, sama seperti NSAID yang lainnya, menghambat sintesis prostaglandin pada saat terjadi jejas sehingga tidak terjadi proses transduksi nyeri [3]. Sehingga, diprediksi interaksi kurkumin dan parasetamol dapat terjadi karena pengaruh dari berbagai proses neurofisiologi nyeri [6].

### Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi parasetamol dan kurkumin bersifat sinergis dalam meredakan nyeri pada mencit yang diinduksi asam asetat 0,6%.

Dalam penelitian ini masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kemungkinan rasio lain dalam kombinasi kurkumin dan parasetamol, interaksi farmakokinetik kombinasi kurkumin dan parasetamol, efek protktif kurkumin terhadap efek samping parasetamol.

### Daftar Pustaka

- [1] FDA. Acetaminophen: Background and Overview. 2009.
- [2] Lee WM. Recent Developments in Acute Liver Failure, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012; 26 (1): 3-16.
- [3] Marta Jerzy. Paracetamol : Mechanism Of Action, Applications And Safety Concern. Poland : Polish Pharmaceutical Society. 2014; (1): 11-23.
- [4] Adam D. Review Of N-Acetylcysteine For The Treatment Of Acetaminophen (Paracetamol) Toxicity In Pediatrics. 2008.
- [5] Komarawinata D. Budidaya dan pasca panen tanaman obat untuk meningkatkan kadar bahan aktif. Makalah pada Seminar Status Teknologi Tanaman Obat dan Aromatik. 2006.
- [6] De Paz-Campos Marco A, Ortiz Mario I, Chavez Pina Aracely E, Liliana Zazueta-Beltran, Gilberto Castaneda-Hernandez. Synergistic effect of the interaction between curcumin and diclofenac on the formalin test in rats. *Phytomedicine*. 2014; (21): 1543-1548.
- [7] Girish C, Koner B, Jayanthi S, Ramachandra K, Rajesh B, Pradhan S. Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice. *India: JIPMER*. 2009; (6): 735-45.
- [8] Wang Z, Sun W, Huang C, Wang L, Ia M, Hu G, Wang Z. Inhibitory effects of curcumin on activity of cytochrome P450 2C9 enzyme in human and 2C11 in rat liver microsomes. *China: Epub*. 2014; (4): 613-616.
- [9] Appiah-Opong R, Commandeur JNM, van Vugt-Lussenburg B, Vermeulen NPE. Inhibition of Human Recombinant Cytochrome P450s by Curcumin and Curcumin Decomposition Products. *Toxicology*. 2007; (9): 83-91.
- [10] Aggarwal Bharat B, Bhatt Indra D, Haruyo Ichikawa, Kwang Seok Ahn, Hautam Sethi, Sandur Santosh K, Natarajan Chitra, Seeram Navindra, Shishodia Shishir. Curcumin – biological and medicinal properties. 2006; (10); 298-348
- [11] Anand, Kunnumakkara, Newman, Aggarwal. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *American Chem Soc*. 2007; 4 (6): 807-818.
- [12] Shivaji P Gawade. Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *J Pharmacol*. 2012; (4): 348.
- [13] Al-Tahan, Fraid. Exploration of antinociceptive, antipyretic, and anti-inflammatory activities of curcumin in male rat. *Iraqi J Sci*. 2012; 53 (1): 786-793.
- [14] Lahoti A, Kalra BS, Tekur U. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of fixed dose combination: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental animals. *Indian J Dent Res*. 2014; (5): 551-554.
- [15] Zhao, Xu, Xu Y, Zhao Q, Chen CR, Liu AM, Huang ZL. Curcumin exerts antinociceptive effect in a mouse model of neuropathic pain: descending monoamine system and opioid receptor are differentially involved. *Neuropharmacology*. 2012; 62 (2): 843-854.