

101/A/1990

FMIPA

ANTARAKSI DIFENILHIDANTOIN DENGAN FENOBARBITAL
DALAM KOMBINASI SEBAGAI ANTIKONVULSAN

O
L
E
H

S U H A T R I

LAPORAN HASIL PENELITIAN

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
1990

ABSTRAK

Telah diteliti antaraksi difenilhidantein dengan fenobarbital dalam dua kombinasi yang mengandung masing-masing 10 mg difenilhidantein dan 16 mg fenobarbital per kilogram bobot badan pada tikus putih Wistas jantan. Kedua kombinasi diberikan secara oral setiap hari selama dua puluh dua hari. Kemampuan kombinasi untuk melindungi tikus terhadap elektroshock maksimum diuji.

Ditentukan pula kadar difenilhidantein dan fenobarbital di dalam darah dan hati tikus dua jam setelah pemberian obat, yaitu saat optimum untuk kerja obat.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek kedua kombinasi berangsur-angsur berkurang dan tidak dapat dinyatakan didalam darah mulai hari kelima belas setelah pemberian obat. Kadarnya didalam hati 4,2 x kadar dalam darah pada hari pertama dan 12,3 x kadar dalam darah pada hari kedelapan. Meskipun kadar hati difenilhidantein mula-mula cenderung turun sampai hari kelima belas tetapi pada hari keduapuluh dua, kadar ini meningkat lagi mendekati kadar hari pertama pemberian obat. Kadar darah dan hati fenobarbital hampir sama dan sampai akhir percobaan dapat dikatakan tidak mengalami perubahan.

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang

Pada pemakaian dua macam obat atau lebih secara bersama-sama sering kali menimbulkan antaraksi, baik antaraksi fisika, kimia maupun farmakologi. Pengaruh dari antaraksi ini yang mungkin merugikan pemakai obat terutama adalah efek antagonis yang mengurangi efek obat atau efek sinergis bila memperkuat efek samping yang tidak dikehendaki atau efek toksik obat. Antaraksi farmakologi dapat bermacam-macam latar belakangnya, tetapi salah satu yang terpenting adalah antaraksi pada fase farmakokinetik obat.

Penggunaan kombinasi difenilhidantoin dengan fenobarbital untuk mengendalikan konvulsi pada penyakit epilepsi terutama jenis grand mal, dikatakan dapat mengakibatkan antaraksi demikian. Kedua obat ini bersifat menginduksi sistem enzim mikrosomal hati yang membiotransformasi obat. Disamping itu fenobarbital dapat menaikkan laju biotransformasi difenilhidantoin dengan menginduksi sistem enzim mikrosomal hati yang membiotransformasinya, tetapi juga mengurangi aktivasi enzim dengan jalan inhibisi kompetitif. Fenobarbital dapat mengurangi absorpsi oral difenilhidantoin. Di-

sisi lain konsentrasi darah fenobarbital kadang-kadang dinaikkan oleh difenilhidantoin (10).

I.2 Tujuan Penelitian

Tujuan berikutnya dari penelitian ini adalah untuk mempelajari secara eksperimental sifat antaraksi farmakologik kombinasi difenilhidantoin dengan fenobarbital sebagai antikonvulsan terhadap elektroshok maksimum pada tikus jantan galur Wistar.

Penelitian ini menggunakan dua bentuk kombinasi difenilhidantoin - fenobarbital yaitu kombinasi I 10-16 mg/kg dan kombinasi II 20,5-10 mg/kg bobot badan. Obat diberikan oral sebagai dosis tunggal setiap hari selama 22 hari.

Pengujian daya proteksi terhadap konvulsi elektroshok maksimum dilakukan pada hari pertama, kedelapan, kelima belas dan hari kedua puluh dua. Kadar darah dan hati difenilhidantoin dan fenobarbital ditentukan tepat setelah penetapan daya proteksi terhadap konvulsi.

BAB V

PERCOBAAN DAN HASIL PERCOBAAN

V.1 Uji Farmakologi

Uji farmakologi meliputi penyiapan hewan percobaan, penentuan nilai ambang elektroshok maksimum yang memberikan respons perentangan tonik kaki belakang hewan, penetapan dosis proteksi (DP_{50}) dan saat proteksi optimum tikus terhadap elektroshok maksimum setelah pemberian obat.

V.1.1 Penyiapan Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus Wistar jantan berbobot antara 200-275 gram. Sebelum digunakan diaklimatisasi selama satu minggu dan setiap hari bobotnya ditimbang. Hanya hewan yang sehat yang dipakai. Pengelompokan hewan untuk percobaan dilakukan secara rawu.

V.1.2 Penelitian Nilai Ambang Elektroshok Maksimum Yang Memberikan Respons Positif Pada Tikus

Jumlah hewan yang digunakan delapan ekor, kuat arus yang digunakan 20 mA, 50 mA dan 60 mA pada masing-masing hewan. Pemberian shok dilakukan dengan mengalirkan listrik melalui elektrode yang dipasang pada kuping tikus, setelah terlebih dahulu dibasahi dengan larutan natrium klorida 0,9% Tikus memberikan respons terhadap elektroshok maksimum bila terjadi perentangan tonik kaki be-

BAB

PEMBAHASAN

Kriteria konvulsi pada elektroshok maksimum adalah perentangan tonik kaki belakang dan kriteria proteksi terhadap elektroshok maksimum ialah tidak terjadinya perentangan tonik kaki belakang hewan. Pergerakan kepala tidak termasuk respons konvulsi. Dengan alat elektroshok yang digunakan, didapat bahwa arus listrik yang dapat menimbulkan respons perentangan tonik kaki belakang pada 100 % hewan adalah 60 mA selama 0,2 detik, frekwensi 6 siklus perdetik. Pada percobaan pendahuluan untuk mencari dosis dan saat proteksi pada tikus oleh difenilhidantoin dosis 4,5 mg/kg, 9 mg/kg, dan 18 mg/kg bobot badan dan fenobarbital 2,25 mg/kg, 4,5 mg/kg dan 9 mg/kg bobot badan terhadap elektroshok maksimum, dengan frekwensi pengujian setiap 15 menit, tidak satupun hewan mengalami proteksi. Tidak adanya proteksi pada hewan percobaan ini mungkin karena hewan terlampau sering distimulasi dengan priode sangat singkat. Pada dosis yang lebih tinggi yaitu 25 mg/kg dan 50 mg/kg bobot badan untuk difenilhidantoin dan fenobarbital 15 mg/kg dan 30 mg/kg bobot badan dengan pengujian proteksi setiap setengah jam, proteksi sudah didapatkan satu jam setelah pemberian obat. Namun efek proteksi hanya berlansung dua jam sesudah pemberian obat. Dengan mengubah frekwensi stimulasi menjadi setiap jam sesudah pemberian difenilhidantoin dengan dosis 12,5 mg/kg, 25 mg/kg dan 50 mg/kg dan feno-

BAB VII
KESIMPULAN

Pemberian berulang kombinasi difenilhidantoin dan fenobarbital dengan dosis 10-16 mg/kg dan 20,5-10 mg/kg bobot badan setiap hari selama jangka waktu tiga minggu sebagai dosis tunggal mengurangi secara berangsur-angsur daya proteksinya terhadap elektroshok maksimum pada tikus Wistar jantan.

Kadar difenilhidantoin dalam darah berkurang secara berangsur-angsur pada pemberian kedua kombinasi dan tidak mencerminkan kadarnya didalam hati. Kadar fenobarbital dalam darah maupun hati hampir sama dan dapat dikatakan tetap.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhattacharya, S, K., dan Surendra S. Parmar., " Prog taglandin D₂ Induced Potentiation of the Anticonvulsant Action of Phenobarbitone and Phenytoin in Rats Role Serotonin ", J. Pharmac Biomed. Sci.,6. 1985, 315-318.
2. Clarke, E.G.C., "Isolation and Identification of Drug " The Pharmaceutical Press, London 1971, 415-421.
3. Counsell, R,E,V. et al, "Potential Organ or Tumor Imaging Agents XV: Radioiodinated Phenytoin Derivatives", J. Pharm. Sci.,65, (2), 1976, 285-287.
4. Crossland,J., "Lewis's Pharmacology, 5th ed., Churchill Livingstone, London, 1980, 513-535.
5. Czuczwar, S.J. et al, "Effect of Combined Treatment of Phenytoin with Diazepam on the Susceptibility of mice to Electroconvulsions", J.Pharm. Pharmacol., 33, 1981, 672-673.
6. Domer, F.R., "Animal Experiments in Pharmacological Analysis" Charles C. Tomas, Springfield, 1971, 319-381.
7. Elliot, P.N.C. et al, " The Effect of Diphenylhydantoin on Central Cathecolamine Containing Neuronal Systems ", J.Pharm. Pharmacol., 29, 1977, 41-42.
8. Foye, W O., "Principless of Medical Chemistry ", 2nd ed., Lea and Febiger Philadelphia, 1981, 183-197.
9. Goldstein,A., et al, "Principless of Drug Action " Harper and Row Publisher, New York, 1969, 224- 481.
10. Goodman.L.and Gilman., "The Pharmacological Basis of Therapeutics ", 6 th ed., Mac Millan Publishing Co. Inc, 1980, 446-470.
11. Goth,A., "Medical Pharmacology ", 10th ed., The CV. Mosby Co., St.Louis, 1981, 900-908.
12. Hansten,D.P., "Drug Interaction ", 3th ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1975, 570-575.
13. Higuchi,T., "Pharmaceutical Analysis ", 1th ed., Interscience Publishers, New York 1961, 512-546.
14. Ionnides, C., and V.P Dennis., " Mechanism of Induction of Hepatic Microsomal Drug Metabolizing Enzymes By Sees of Barbiturates ", J. Pharm. Pharmacol., 27, 1975 736-746.