



DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI

Sertifikat

Nomor : 1088/D3/PL/2009

di berikan kepada:

I Made Agus Gelgel Wirasuta
UNIVERSITAS UDAYANA

yang telah berpartisipasi aktif pada:

Seminar Hasil Penelitian Fundamental Tahun 2009

yang diselenggarakan oleh DP2M-Ditjen Dikti, Depdiknas.

Tanggal 30 Juli s.d. 1 Agustus 2009 di Jakarta

Sebagai:

Penyaji

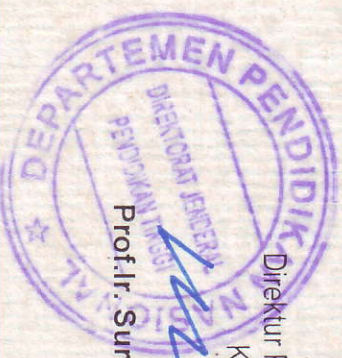
Jakarta, 31 Juli 2009


Direktur Penelitian dan Pengabdian

Kepada Masyarakat

Prof. Ir. Suryo Hapsoro Tri Utomo. Ph.D

NIP. 131 471 476







STUDI INTRA-INDIVIDUAL FARMAKOKINETIK ASETIKODEIN, HEROIN DAN METABOLITNYA

Oleh
I Made Agus Gelgel Wirasuta^{1,2}

¹Jurusan Farmasi – FMIPA – Universitas Udayana



Pendekatan Pemecahan Masalah



Jika orang menggunakan Heroin-jalanan, maka:

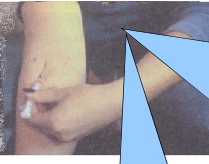
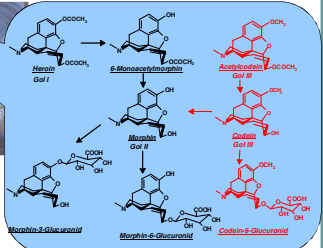
1. Reaksi metabolisme Heroin, Acetilkodein, Morfin dan Kodein berlangsung pada sistem biologi yang sama, → sehingga diduga laju metabolisme hanya ditentukan oleh sifat fisikokimia opiate

Abstrak

Telah diteliti metode uji skrining dan determinasi morfin, kodein, heroin, asetilkodein, dengan teknik TLC-densitometrik. Uji determinasi meliputi: penetapan batas deteksi dan batas kuantisasi masing-masing analit dengan HPTLC, pengembangan sistem ekstraksi morfin dan kodein dari plasma dan penetapan prosen perolehan kembalinya. Metode analisis yang dikembangkan telah digunakan untuk menentukan laju eliminasi morfin dan kodein di dalam tubuh kelinci.

Uji skrining dan konfirmasi terhadap morfin dan kodein dengan TLC-densitometrik berdasarkan perbandingan data hRf terkoreksi dan spektrum UV insitu analit belum memberikan hasil yang memuaskan. Diperoleh variasi batas deteksi dan batas kuantisasi analit yang sangat besar antar plat HPTLC walaupun memberikan persamaan regresi yang hampir sama. Uji invitro diduga laju hidrolisis heroin dan kodein tidak berbeda secara berarti, sedangkan uji farmakokinetik morfin dan kodein pada kelinci diperoleh, bahwa laju eliminasi morfin enam kali lebih cepat dari morfin.

Pendekatan Pemecahan Masalah

Jika orang menggunakan Heroin-jalanan, maka:

2. Laju desasetilasi Asetilkodein dan 6-Monoasetilmorfin akan sebanding
3. Perbedaan jumlah gugus –OH pada Morfin dan Kodein berakibat laju glukuronidasi Morfin > Kodein


Latarbelakang Masalah

- Konsekuensi hukum penyalahgunaan Narkotika jenis Opiat menurut UU 22 th 1997 tentang Narkotika

Pasal 85

Barang siapa tanpa hak dan melawan hukum

- a. menggunakan narkotika **Golongan I** bagi diri sendiri, dipidana dengan pidana penjara paling lama **4 (empat) tahun**;
- b. menggunakan narkotika **Golongan II** bagi diri sendiri, dipidana dengan pidana penjara paling lama **2 (dua) tahun**;
- c. menggunakan narkotika **Golongan III** bagi diri sendiri, dipidana dengan pidana penjara paling lama **1 (satu) tahun**.



Biomarker pengguna Heroin-Jalanan

- Rasio [COD]/[M],
 - STICHT, G., et al. (1985), Schmit et al. (1998), Ceder dan Jones (2001)
 - *Kelemahan didasarkan analisis statistik terhadap pengempaan hasil*
- Deteksi 6-monoasetil morfin atau asetilkodein
 - BOGUSZ, M.J., et al (2001), BRENNISEN, R., et al. (2002), O'neal dan Poklis 1998, Staub et al. 2001, Szoguz et al. 2001
 - *Kelemahan: jarang dideteksi di urin atau di darah*
- Pendekatan sifat farmakokinetik
 - WIRASUTA, I.M.A.G., THOBEN, M., DUCHSTEIN, H.-J. and KJUEWSKI H. (2003), "Rechnerische Simulation der Pharmakokinetik der Opiate im menschlichen Körper zur Unterscheidung einer Codeinaufnahme von einem Straßenheroinkonsum", (Abstract), Rechtsmedizin, 13: 242
 - WIRASUTA, I.M.A.G.I. (2004), "Untersuchung zur Metabolisierung und Ausscheidung von Heroin im menschlichen Körper. Ein Beitrag zur Verbesserung der Opiabefundinterpretation", Coville Verlag, Göttingen.
 - WIRASUTA, I.M.A.G.2, THOBEN, M., DUCHSTEIN, H.-J. and KJUEWSKI H. (2004), "Rekonstruktion der individuellen Pharmakokinetik des Morphins, Codeins, und deren Glucuronide nach Straßenheroinkonsum", Oral Presentation in 83th International Conference of German Legal Medicine Society in Göttingen, Germany, 2004
 - WIRASUTA, I.M.A.G.3 THOBEN, M., DUCHSTEIN, H.-J. and KJUEWSKI H. (2004), "Study of the morphine's and codeine's pharmacokinetics after illicit heroin consumption", Poster presentation in 3rd Indonesian Biotechnology Conference, 2004
 - WIRASUTA, I.M.A.G. (2005), "Hambatan dalam penegakan Undang-Undang No 22 th 1997 tentang Narkotika, khususnya gada penyalahgunaan narkotika golongan opiat ditinjau dari sifat farmakokinetiknya", dalam Wirasuta, dalam WIRASUTA, I.M.A.G., et al. (Ed.) (2005), Peran kedokteran forensik dalam penegakan hukum di Indonesia. Tantangan dan tuntutan di masa depan, Penerbit Udayana, Denpasar

Pembuktian Hipotesa

- Melakukan studi intra-individual farmakokinetik asetilkodein, heroin, dan metabolitnya guna lebih mendekati pada kondisi kenyataan dengan pengguna heroin ilegal.
- Kendala etika, dilakukan uji farmakokinetik ini dilakukan pada kelinci sebagai hewan percobaan

Studi intra-individual farmakokinetik heroin, asetilkodein, dan metabolitnya pada hewan percobaan

```

    graph TD
      A[Persiapan Kelinci Percobaan] --> B[Uji intra-individual farmakokinetik Morfin dan kodein]
      B --> C[Uji laju hidrolisis heroin dan asetilkodein]
    
```

Metode Penelitian

```

    graph TD
      A[Pengembangan analisis HPTLC-TLC Scanner CAMAG III] --> B[Studi laju hidrolisis heroin dan asetilkodein in-vitro]
      B --> C[Studi intra-individual farmakokinetik Morfin dan Kodein pada Kelinci]
      C --> D[Pemodelan farmakokinetik pada pengguna heroin ilegal dan kodein]
    
```

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1: Hasil Uji Penapisan Heroin, Asetilkodein Morfin, dan Kodein dengan TLC-Si 60 GF₂₅₄

No	Loading Sample	hRfc	Hit Factor	
			hRfc±7	hRfc±7 vs <i>r</i> >0,9
1	Morfin ^a	8	61	6
2	Kodein ^a	18	65	7
3	Heroin ^b	15	180	12
4	Astilkodein ^b	25	132	4

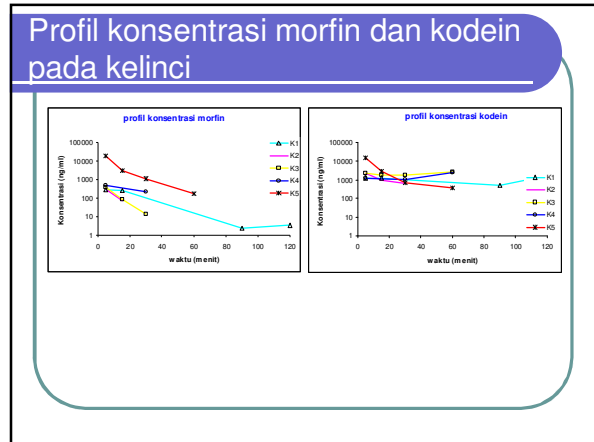
^a) Fg: toluen:aseton:etanol:amonia pekat (45:5:7:3)
^b) Fg: sikloheksan:toluen:dietilamin (75:15:10)

Pengembangan metode analisis dengan HPTLC-TLC Scanner CAMAG III

Hasil dan Pembahasan

Tabel 2: Batas Deteksi 'LOD' dan Kuantisasi 'LOQ', (ng/noda) Heroin, Asetilkodein Morfin, dan Kodein (HPTLC-Si GF₂₅₄)

No	Senyawa	LOD ± Sd (KV%)	LOQ ± Sd (KV%)
1	Heroin	56 ± 33 (59)	187 ± 111 (59)
2	Asetilkodein	78 ± 13 (16)	261 ± 43 (16)
3	Morfin	48 ± 16 (34)	163 ± 55 (34)
4	Kodein	70 ± 43 (61)	234 ± 143 (61)



Model Metabolit-kinetik dari Heroin

$D_i \rightarrow H \rightarrow 6\text{-MAM} \rightarrow \dots$

Profil konsentrasi heroin setelah injeksi intravenus

$$[H](s) = D_H \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i}{s + \lambda_i}$$

Fungsi input metabolit primer (T_{10}) dari Heroin

$$I_{6\text{-MAM}}(s) = D_H F_{H,6\text{-MAM}} CL_H \Psi_{H,6\text{-MAM}}(s) \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i}{s + \lambda_i}$$

$$\Psi_{H,6\text{-MAM}}(s) = \frac{\lambda_{H,6\text{-MAM}}}{s + \lambda_{H,6\text{-MAM}}}$$

Profil konsentrasi dari 6-MAM:

$$[6\text{-MAM}](s) = I_{6\text{-MAM}}(s) \sum_{i=1}^n \frac{\alpha_i}{s + \lambda_i}$$

D	= Dosis	I_v	= Pemberian secara intravenus
H	= Heroin	6-MAM	= 6-Monosasetilmorfin
t	= Waktu	(s)	= Fungsi Waktu dalam Daerah Laplace
λ_i	= Konsentrasi	α_i, λ_i	= Parameter Disposisi
I	= Fungsi input	F_d	= Fungsi Disposisi
CL	= Clearance	$F_{H,6\text{-MAM}}$	= Fraksi dari Heroin, yang berubah menjadi 6-MAM

Hasil dan Pembahasan

Tabel 3: Waktu paruh laju hidrolisis heroin dan asetilkodein dan waktu paruh eliminasi morfin dan kodein pada kelinci

No	Senyawa	$t_{1/2} \pm Sd$ (menit)
1	Heroin	$13,9 \pm 0,05^a$
2	Asetilkodein	$21,7 \pm 7^a$
3	Morfin	$11,7 \pm 6,8^b$
4	Kodein	$58,7 \pm 34,4^b$

^{a)} waktu paruh hidrolisis dalam air
^{b)} waktu paruh eliminasi pada kelinci

Data Literatur

Simulasi pada Model Disposisi mono-exponential

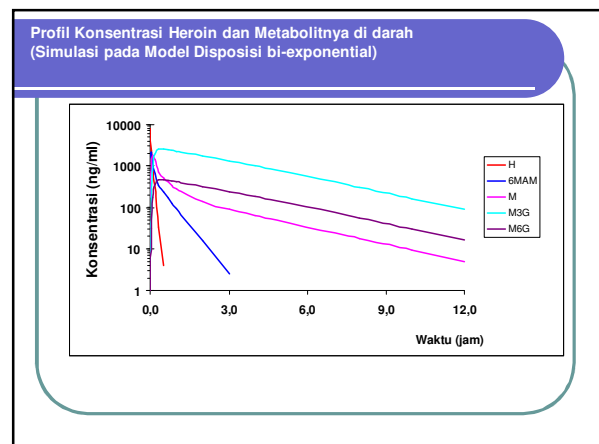
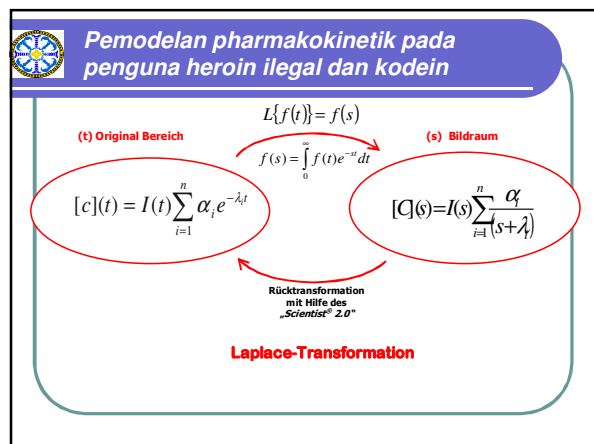
Parameter Farmakoklinik	Heroin	6-MAM	Morfin	M6G
V_d (l/kg)	0,4	2,1	3,3	0,2
$t_{1/2}$ (min)	3	23	132	92
t_{max} (min)		10	60	120

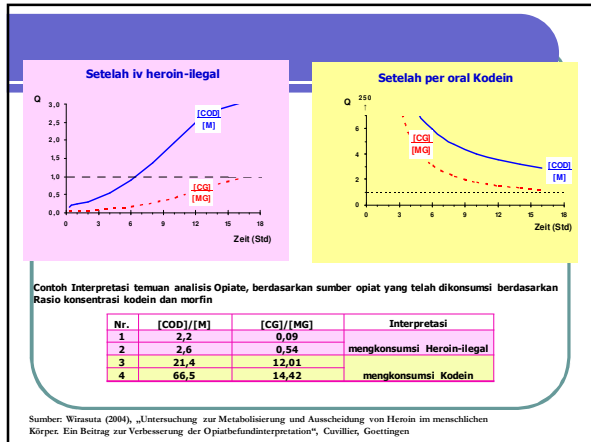
Simulasi pada Model Disposisi bi-exponential

Pharmakokinetische Parameter	Heroin	6-MAM	Morfin	M6G
$t_{1/2}$ (min)	3	23	132	92
t_{max} (min)		2	5	20

Data Literatur (Bourquin et al. 1999, Gyr et al. 2000, Rentsch et al. 2001)

Pharmakokinetische Parameter	Heroin	6-MAM	Morfin	M6G
$t_{1/2}$ (min)	$2,8 \pm 0,3$	$23,4 \pm 13,4$	150	90
t_{max} (min)		$2,5 \pm 1,6$	$7,0 \pm 7,6$	$64, 5 \pm 31$





Dibiayai oleh Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, Sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Hibah Penelitian Nomer: 027/SP2H/PP/DP2M/III/2008, tanggal 6 Maret 2008, FMIPA / JURUSAN FARMASI, UNIVERSITAS UDAYANA, 2008

Matur Suksme

- ### Simpulan
- Uji skrining dan konfirmasi menggunakan metode TLC-densitometrik, berdasarkan (hRfc dan spektrum UV-insitu) belum dapat memastikan identitas analit.
 - Terdapat variasi yang besar dari nilai batas deteksi dan batas kuantisasi analit antar plat TLC, walaupun dengan pengimpangan persamaan regresi linier yang sangat kecil.
 - Uji invivo menunjukkan bahwa morfin dieliminasi jauh lebih cepat (dalam kelinci 6 kali lebih cepat) dari laju eliminasi kodein.

- ### Saran
- Perlu dikembangkan lebih lanjut suatu metode uji skrining dan konfirmasi berdasarkan teknik TLC-densitometrik sehingga mendapat kepastian yang tinggi.