

Penghambatan reaksi anafilaksis kutaneus aktif oleh Kalium Gamavuton-O (K-GVT-O)

Active cutaneous anaphylaxis-inhibitory activity of Gamavuton-O potassium (K-GVT-O)

Agung Endro Nugroho^{1*)}, Nunung Yuniarti¹⁾, Enade Perdana Istyastono³⁾, Supardjan²⁾ dan Lukman Hakim¹⁾

¹⁾ Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM

²⁾ Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi UGM

³⁾ Bagian Kimia Farmasi Fakultas Farmasi USD

Abstrak

Kalium gamavuton merupakan bentuk garam dari senyawa 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on atau dikenal sebagai gamavuton-O. Upaya modifikasi struktur menjadi bentuk garam tersebut bertujuan untuk meningkatkan kelarutan gamavuton-O sehingga dapat memperbaiki ketersediaan hayatinya. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari efek penghambatan senyawa tersebut pada reaksi anafilaksis kutaneus aktif yang diinduksi ovalbumin.

Penelitian ini menggunakan metode anafilaksis kutaneus aktif, kemudian dilanjutkan dengan pengamatan histopatologi. Subjek uji disensitisasi dua kali pada hari ke 0 dan 7 dengan pemberian ovalbumin (OVA) dan Al(OH)₃ secara subkutan, kemudian pada hari ke 14 diberikan ovalbumin tunggal untuk menginduksi reaksi anafilaksis kutaneus aktif. Pada pengamatan histopatologi, untuk mendeteksi keberadaan sel mast digunakan pengecatan *Alcian blue* 0,1 % (pH 0,3) dan *nuclear fast red*. Dengan menggunakan mikroskop, sel mast akan nampak sebagai granul biru dengan latar belakang merah muda pucat.

Hasil penelitian menunjukkan kalium gamavuton-O dosis 20 dan 40 mg/kg BB menghambat area pigmentasi vaskuler pada kulit punggung tikus. Ini menunjukkan bahwa kalium gamavuton-O mempunyai efek penghambatan terhadap anafilaksis kutaneus aktif dengan nilai ED₅₀ sebesar 28,26 mg/kg BB. Namun, efek tersebut masih lebih rendah dibandingkan dengan narium kromolin, obat penghambat degranulasi sel mast. Berdasarkan pengamatan histopatologi, mekanisme penhambatan tersebut kemungkinan besar diperantarai oleh penghambatan proses degranulasi sel mast, yang bertanggungjawab terhadap pelepasan mediator-mediator inflamasi seperti histamin, serotonin dll.

Kata kunci : kalium gamavuton-O, anafilaksis, sel mast, ovalbumin

Abstract

Potassium Gamavuton-O is a salt form of 1,5-bis(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione or gamavuton-O. Structure modification to a salt form is expected to result in a soluble compound which should have a better bioavailability. The purpose of this experimental study was to evaluate the inhibitory effects of potassium gamavuton-O on active cutaneous anaphylaxis reaction induced by ovalbumin as an antigen.

The study was performed using an active cutaneous anaphylaxis method followed by histopathological observation. The rats were subcutaneously sensitised by ovalbumin (OVA) and Al(OH)₃ twice on the days of 0 and 7, and finally were challenged by ovalbumin on the day of 14 to induce active cutaneous anaphylaxis reaction. In order to determine the mast

cells on the inflammation tissues, the specimens were stained with 0.1 % Alcian Blue (pH 0.3) and nuclear fast red. Under light microscopy, mast cells were identified as blue granules against a pale red background.

The results showed that potassium gamavuton-0 at the doses of 20 and 40 mg/kg BW could inhibit the pigmentation area of vascular permeability on rats dorsal skin. It indicated that this compound has the inhibitory effect on active cutaneous anaphylaxis reaction with ED₅₀ value of 28.26 mg/kg BW. Nevertheless, inhibitory effect of potassium gamavuton-0 was still lower than that of cromolyn sodium, a mast cell degranulation inhibitory drug. Histopathologically, the mechanism of inhibitory effect of potassium gamavuton-0 on active cutaneous anaphylaxis reaction is suggested through the inhibition on mast cell degranulation process responsible for releasing inflammation mediators such as histamine, serotonin.

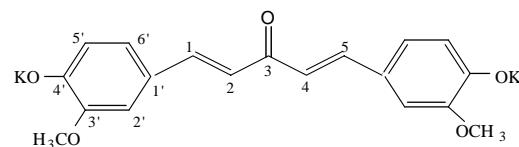
Key words: Gamavuton-0 potassium, anaphylaxis, mast cell, ovalbumin

Pendahuluan

Senyawa gamavuton (GVT-0), dengan nama kimia 1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on, merupakan salah satu senyawa analog kurkumin. Secara alami, senyawa tersebut diisolasi dari rimpang *Curcuma domestica* (Masuda, et al., 1993) dan *Curcuma longa* L. (Park dan Kim, 2002). Senyawa tersebut mirip dengan kurkumin karena sama-sama mempunyai gugus hidroksi dan gugus metoksi pada rantai aromatiknya. Perbedaan bahwa senyawa tersebut mempunyai kerangka 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-on sedangkan kurkumin adalah 1,7-difenil-1,6-heptadien-3,5-dion. Modifikasi kurkumin menjadi senyawa GVT-0 dimaksudkan untuk memperbaiki stabilitas kurkumin, yang dipengaruhi oleh pH dan cahaya. Kurkumin lebih stabil dalam pH asam, sedangkan pada pH basa mudah mengalami dekomposisi. Produk utama dekomposisinya adalah : asam ferulat dan 4-fenil-3-butena-2-on, yang secara cepat mengalami kondensasi retro-aldol menjadi vanilin dan aseton. Disamping itu, cahaya juga bisa mendekomposisi kurkumin menjadi ferulat aldehid, asam ferulat, adihidroksinaftalen, vinilguaiacol, vanilin dan asan vanilat. Faktor penyebab dekomposisi kurkurmin ini disebabkan oleh gugus metilen aktifnya. Sehingga modifikasi gugus ini menjadi gugus lain diharapkan mampu memperbaiki kelemahan kurkumin (Tonnesen dan Karlsean, 1985). Pada struktur kimia GVT-0, hilangnya gugus metilen dan gugus karbonil menjadi 1,4-pentadien-3-on, menghasilkan suatu senyawa yang lebih stabil dibandingkan dengan kurkumin. Di samping itu, senyawa tersebut dilaporkan mempunyai aktivitas penghambatan

terhadap autooksidasi asam linoleat yang lebih tinggi dibandingkan kurkumin, aktivitas antiinflamasinya tidak berbeda bermakna bila dibandingkan kurkumin (Masuda, et al., 1993).

Kurkumin merupakan senyawa yang sulit dalam air, sehingga dengan sifat tersebut mengakibatkan ketersediaan hayatinya juga kurang bagus. Ravindranath dan Chandrasekhara (1980-1982) mempelajari absorpsi, metabolisme dan distribusi kurkumin dalam jaringan pada pemberian oral [³H] kurkumin, menyimpulkan bahwa kurkumin sulit diabsorpsi di usus akibat sifatnya yang sukar larut dalam air tersebut. Upaya modifikasi struktur untuk memperbaiki kelarutan kurkumin antara lain pembuatan garam kurkumin (Ghatak and Basu, 1972; Rao, et al., 1984), ataupun glukosilasi pada kurkumin menjadi senyawa glukosilkurkumin (Mohri, et al., 2003). Dikarenakan struktur kimia GVT-0 mirip dengan kurkumin, diyakini bahwa senyawa tersebut juga mempunyai sifat kelarutan yang kurang bagus dalam air. Oleh karena itu upaya memperbaiki kelarutan GVT-0 dilakukan dengan cara modifikasi GVT-0 menjadi bentuk garam menghasilkan garam kalium GVT-0 (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur kimia dari kurkumin dan senyawa kalium GVT-0

Reaksi inflamasi merupakan respon terhadap suatu cidera yang disebabkan benda asing, kerusakan jaringan, toksin maupun faktor-faktor fisik. Reaksi inflamasi tersebut akan merangsang reaksi vaskuler dalam tubuh untuk penyediaan cairan, senyawa-senyawa terlarut maupun sel-sel menuju jaringan cidera. Reaksi tersebut melibatkan beberapa mediator inflamasi diantaranya prostaglandin, prostasiklin, tromboksan, sitokin, serotonin, histamin. Reaksi Inflamasi dibagi menjadi dua yaitu inflamasi imunologis dan inflamasi non-imunologis (Dale, *et al.*, 1994). Reaksi imflamasi imunoogi disebabkan karena keterlibatan suatu komplek imun (antigen-antibodi), imuno-globulin E (IgE) maupun sel (kenaikan reaktivitas terhadap antigen spesifik oleh sel T). Sangkan reaksi inflamasi non-imunologis disebabkan oleh rangsangan non imunologis (cidera fisik, benturan, sinar UV, radiasi ion) sehingga dapat memicu aktivitas sel-sel inflamasi ataupun kerusakan jaringan (luka) sehingga sel-sel inflamasi melepaskan mediator-mediator yang terkandung di dalamnya (Terr, 1991).

Kurkumin dilaporkan mempunyai aktivitas antiinflamasi non-imunologis melalui penghambatan sikloksigenase, maupun aktivitas antiinflamasi imunologis pada penelitian terhadap *human leukemic mast cells* (HMC-1) (Baek *et al.*, 2003) maupun *rat basophilic leukemia cells* (RBL-2H3) (Suzuki, *et al.*, 2005). Pada penelitian *in vivo*, kurkumin mampu menghambat hiperaktivitas saluran permafasan maupun kontrakrsinya yang diinduksi oleh ovalbumin (Ram, *et al.*, 2003). senyawa kalium 1,5-*bis*(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on atau KGVT-0 yang mempunyai struktur yang mirip dengan kurkumin, diharapkan juga mempunyai aktivitas antiinflamasi imunologi sepertinya halnya kurkumin. Untuk menguji aktivitas senyawa tersebut pada reaksi inflamasi imunologi maka dilakukan penelitian dengan menggunakan metode Henson (1993), yaitu reaksi anafilaksis kutaneus aktif.

Metodologi

Bahan

Bahan yang digunakan antara lain ovalbumin, Evans blue, Alcian blue, nuclear fast red diperoleh dari Sigma Chemical, Al(OH)₃, kloroform, asam asetat diperoleh dari E. Merck sedangkan senyawa

kalium gamavuton atau kalium 1,5-*bis*(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on diperoleh dari penelitian Nugroho dkk., (2005). Natrium kromolin sebagai kontrol positif diperoleh dari PT. Sanbe Farma.

Cara kerja

Penyediaan larutan uji, senyawa kalium gamavuton dilarutkan dalam CMC Na 0,5 %, dan dosis yang digunakan adalah 10, 20 dan 40 mg/kg BB. Rancangan percobaan yang digunakan pada penelitian ini adalah rancangan acak lengkap pola searah.

Metode reaksi anafilaksis kutaneus aktif mengacu pada penelitian Shimada *et al.*, 2004. Duapuluhan lima ekor tikus jantan galur wistar dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok (masing-masing 5 ekor). Satu kelompok digunakan untuk kontrol negatif, satu kelompok diberi perlakuan natrium kromolin 2,16 mg/kg BB (kontrol postif), dan 3 dosis selanjutnya adalah perlakua senyawa uji dengan dosis 10, 20 dan 40 mg/kg BB. Semua tikus disensitisasi secara aktif dengan injeksi suspensi ovalbumin dan Al(OH)₃ dalam larutan NaCl fisiologis secara subkutan. Tujuh hari kemudian, dilakukan sensitasi yang kedua dengan injeksi yang sama. Pada hari keempatbelas, tikus dicukur bagian punggungnya seluas 2,5 x 4 cm, kemudian disuntik dengan larutan Evans Blue secara intra vena melalui vena ekor sebagai indikator warna untuk menunjukkan adanya pembekaan lokal dan kemerahan pada daerah tersensitisasi. Selanjutnya tikus disuntik dengan larutan ovalbumin saja secara subkutan untuk menginduksi reaksi anafilaksis kutan. Reaksi anafilaksis kutaneus ditandai dengan munculnya bentolan berwarna biru di punggung tikus. Pengukuran diameter dilakukan tiap jam selama 8 jam, dimulai setelah pembangkitan reaksi inflamasi.

Selain itu, daerah imflamasi juga dilakukan pengamatan histopatologi dengan mengambil cuplikan jaringan terinflamasi kemudian dibuat preparat histopatologi dengan pewarnaan menggunakan *alcian blue* pH 2,5. Untuk menimbulkan kontras, pada pengamatan histopatologi, preparat ditetes *nuclear fast red* dan dibiarkan selama 2 menit.

Analisis data

Data percobaan berupa diameter area anafilaksis atau area pigmentasi daerah terinflamasi, yang kemudian diubah menjadi data luas area pigmentasi, untuk selanjutnya dibuat kurva hubungan antara luas area pigmentasi terhadap waktu pengamatan (8 jam). Dari kurva tersebut kemudian dihitung luas area pigmentasi dari jam ke-0 hingga 8 (=luas di bawah kurva masing-masing

individu subjek atau AUC), untuk selanjutnya dibuat rata-rata hasilnya tiap kelompok. Perbedaan hasil AUC (mean \pm SEM) antar kelompok dianalisa menggunakan statistika. Uji statistika yang digunakan adalah analisa varian (ANOVA) satu jalan dilanjutkan dengan uji t LSD.

Hasil Dan Pembahasan

Pada penelitian ini metode yang digunakan yaitu reaksi anafilaksis kutaneus aktif mengacu pada penelitian Shimada, *et al.*, 2004. Anafilaksis kutaneus aktif, dilakukan dengan menyuntikkan suatu antigen ke dalam kulit hewan uji yang telah disensitisasi, kemudian akan menimbulkan reaksi anafilaksis lokal. Reaksi ini terdiri dari pembengkakan lokal dan kemerahan. Kenaikan permeabilitas vaskuler lokal yang merupakan ciri khas reaksi ini dapat ditunjukkan dengan menggunakan larutan *Evans blue* (Henson, 1993).

Pengaruh terhadap area anafilaksis kutaneus

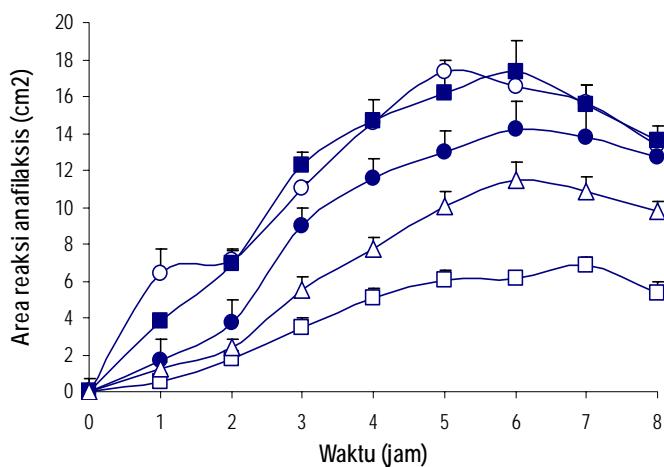
Hasil uji aktivitas senyawa garam kalium gamavuton terhadap reaksi anafilaksis kutaneus aktif adalah disajikan pada gambar 2.

Pada Gambar 2, kurva luas area pigmentasi (anafilaksis) kelompok kontrol negatif nampak paling besar dibandingkan kelompok yang lain. Ini menunjukkan bahwa sensitiasi maupun pembangkitan inflamasi imunologi oleh ovalbumin berhasil. Di lain

pihak, setelah perlakuan narium kromolin dosis 2,16 mg/kg BB (kontrol positif), luas area pigmentasi dari waktu ke waktu jauh lebih kecil dibandingkan kontrol negatif. Ini menunjukkan bahwa pemberian narium kromolin mampu menghambat pigmentasi akibat inflamasi yang ditimbulkan karena induksi (sensitisasi dan pembangkitan) ovalbumin yang dalam hal ini berperan sebagai antigen.

Pada perlakuan senyawa KGVT-0 khususnya dosis 20 dan 40 mg/kg BB, kurva yang dibentuk nampak di bawah kurva kontrol negatif (Gambar 2), namun masih berada di atas kurva setelah perlakuan narium kromolin dosis 2,16 mg/kg BB (kontrol positif). Sedangkan kurva dari dosis 10 mg/kg BB berhimpitan dengan kurva kelompok kontrol negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa perlakuan senyawa uji yaitu KGVT-0 dosis terendah 10 mg/kg BB belum mampu menghambat reaksi anafilaksis, sedangkan dosis 20 dan 40 mg/kg BB dapat menghambat reaksi tersebut yang ditimbulkan karena induksi (sensitisasi dan pembangkitan) ovalbumin.

Selanjutnya untuk melihat potensi penghambatan reaksi anafilaksis kutaneus aktif maka dihitung prosentase penghambatan reaksi anafilaksis seperti ditunjukkan pada Tabel I. Pada Tabel I nampak jelas bahwa perlakuan kalium gamavuton dosis 20 dan 40 mg/kg BB mampu menghambat reaksi anafilaksis kuta-



Gambar 2. Kurva hubungan luas area pigmentasi terhadap waktu pengamatan setelah perlakuan kalium gamavuton ($n=5$). ○ = kontrol negatif, □ = kontrol positif (narium kromolin 2,16 mg/kg BB), ■ = KGVT-0 10 mg/kg BB, ● = KGVT-0 20 mg/kg BB, △ = KGVT-0 40 mg/kg BB.

Tabel I. Potensi penghambatan KGT-0 terhadap reaksi anafilaksis kutaneus aktif terinduksi ovalbumin sebagai antigen.

Kelompok Perlakuan	AUC ₀₋₈ (cm ² .jam)	Penghambatan reaksi anafilaksis (%)
Kontrol negatif	93,53 ± 2,50	-
Natrium kromolin (0,432 mg/200 g BB) (Kontrol Positif)	32,55 ± 4,45*	65,20 ± 4,76
KGVT-0 dosis 10 mg/kg BB	93,57 ± 6,33	-0,05 ± 6,77
KGVT-0 dosis 20 mg/kg BB	73,37 ± 3,62*	21,56 ± 3,87
KGVT-0 dosis 40 mg/kg BB	54,25 ± 2,17*	42,00 ± 2,33

ED₃₀ terhitung : 28,26 mg/kg BB

Data AUC₀₋₈ yang ditampilkan merupakan nilai rata-rata ± SEM (n=5)

*Berbeda bermakna dibandingkan kontrol negatif ($p<0,05$)

neus aktif yang terinduksi ovalbumin sebagai antigen, masing-masing sebesar 22 dan 42 %. Namun demikian, perlakuan kalium gamavuton tersebut masih lebih rendah dibandingkan perlakuan natrium kromolin 0,432 mg/200 g BB, dengan nilai penghambatan pada reaksi anafilaksis kutaneus aktif sebesar 65 %. Seperti dikehui bahwa natrium kromolin merupakan obat antialergi dengan mekanisme menstabilkan membran sel mast sehingga menghambat proses degranulasinya. Dari penelitian ini dapat diketahui potensi KGVT-0 dalam menghambat reaksi anafilaksis kutaneus aktif, yaitu dengan nilai ED₃₀ sebesar 28,26 mg/kg BB.

Gambaran histopatologi jaringan terinflamasi

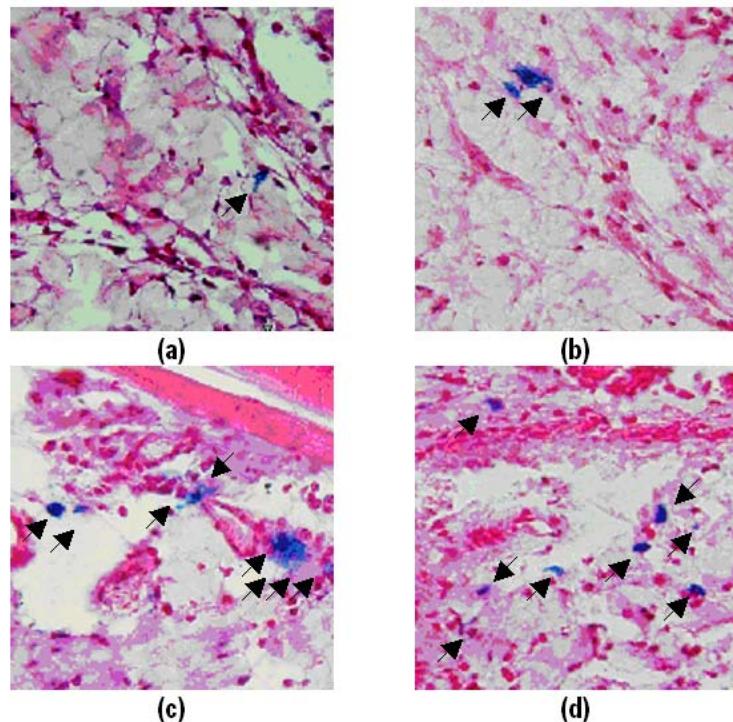
Pengamatan histologi pada jaringan tikus terinflamasi digunakan untuk menyakinkan gambaran mikroskopis jaringan kulit tikus setelah terkena inflamasi akibat induksi ovalbumin. Pengamatan histologi ini meliputi pengamatan keberadaan sel mast pada jaringan terinflamasi akibat perlakuan senyawa uji. Reaksi anafilaksis kutaneus aktif ditandai dengan jumlah sel mast yang sedikit pada jaringan akibat sel tersebut telah mengalami degranulasi dengan melepaskan mediator-mediator inflamasi, sedangkan apabila terjadi hambatan pada reaksi tersebut maka pada jaringan akan teramatidanya sel mast. Semakin banyak sel mast utuh yang dapat diamati menunjukkan senyawa uji yang lebih poten sebagai antiinflamasi.

Dari pengamatan histologi (Gambar 3), pada jaringan kulit tikus normal terlihat

sejumlah sel mast yang masih utuh (tidak mengalami degranulasi), sel mast terlihat sebagai suatu sel yang berwarna biru dengan suatu inti ditengahnya. Hal ini menunjukkan keberadaan sel mast pada jaringan kulit individu normal. Sebaliknya akibat sensitiasi dan pembangkitan reaksi inflamasi dengan ovalbumin, terdapat sel mast dalam jumlah yang sangat sedikit pada jaringan terinflamasi tersebut (Gambar 3a). Hal ini terjadi karena hampir semua sel mast pada jaringan tersebut mengalami degranulasi. Gambaran serupa ditunjukkan pada jaringan inflamasi dengan perlakuan KGVT-0 10 mg/kg, yang pada percobaan sebelum dilaporkan tidak dapat menghambat reaksi anafilaksis kutaneus (Gambar 3b). Pada percobaan sebelumnya, KGVT-0 20 atau 40 mg/kg (Gambar 3c), atau narium kromolin 0,432 mg/200 g BB mampu menunjukkan penghambatan pada reaksi anafilaksis kutaneus aktif (Gambar 3d). Pada pengamatan histologi, kondisi sel mast pada jaringan terinflamasi dengan perlakuan KGVT-0 20 atau 40 mg/kg terlihat lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol negatif meskipun relatif sedikit jika dibandingkan dengan kondisi sel mast akibat perlakuan natrium kromolin.

Diskusi hasil penelitian

Reaksi anafilaksis kutaneus aktif melibatkan produksi imunoglobulin E oleh limfosit B akibat sensitiasi ovalbumin. Proses ini kemudian akan memstimulasi terbentuknya limfosit pengingat yang bersirkulasi ke seluruh tubuh, yang menyebabkan sel tersebut



Gambar 3. Pengamatan histopatologi terhadap sel mast pada jaringan terinflamasi akibat pemberian ovalbumin sebagai antigen, dengan menggunakan pewarnaan alcian blue-NFR. (a) kontrol negatif, (b) perlakuan KGVT-0 10 mg/kg BB, (c) perlakuan KGVT-0 40 mg/kg BB, (d) perlakuan natrium kromolin 0,432 mg/200 g BB. Perbesaran yang digunakan adalah 200x. Sel mast teramat sebagai daerah pada jaringan yang berwarna biru (↗).

mempunyai ingatan terhadap antigen (ovalbumin) sehingga sensitiasi ovalbumin yang kedua menyebabkan pembentukan IgE yang lebih cepat. Imunoglobulin E yang diproduksi kemudian menempel pada permukaan membran sel mast pada reseptor Fc ϵ RI pada sel mast. Setelah proses pembangkitan reaksi inflamasi oleh ovalbumin mengakibatkan ovalbumin tersebut segera berikatan dan membentuk jembatan antara 2 molekul IgE yang menempel pada sel mast (*crosslinking*) yang kemudian akan mengaktifkan tirosin kinase dan mengaktifkan fosfolipase C. Selanjutnya, fosfolipase C lalu menghidrolisis fosfatidil inositol (PI) menjadi inositol trifosfat (IP₃) dan 1,2-diasilglicerol (DAG). Inositol trifosfat akan menghasilkan peningkatan kadar ion kalsium intraseluler baik dari intracellular Ca²⁺ pool maupun influxus Ca²⁺, sehingga mengakibatkan degranulasi sel mast. Sedangkan 1,2-diasilglicerol mengaktifkan

protein kinase C (PKC), kemudian secara sinergis juga merangsang degranulasi sel mast. Degranulasi terjadi melalui proses eksositosis, yang akhirnya melepaskan beberapa mediator (Kresno, 2001; Subowo, 1993). Sel mast pada tikus terdapat pada 2 jaringan utama yaitu jaringan ikat dan mukosa. Sel mast jaringan ikat melepaskan histamin, serotonin dan metabolit asam arakhidonat berupa prostaglandin, sedangkan sel mast mukosa melepaskan amina vasoaktif yaitu histamin, serotonin serta produk lipoksigenase seperti leukotrien (Dale, *et al.*, 1994; Ikawati, dkk., 2001).

Dari penelitian dapat diketahui bahwa pemberian kalium gamavuton (KGVT-0) dapat menghambat reaksi anafilaksis kutaneus aktif yang diinduksi oleh ovalbumin sebagai antigen, dengan mekanisme aksi menghambat proses degranulasi sel mast dalam upaya melepaskan mediator-mediator inflamasi.

Namun, mekanisme molekuler dalam upaya menghambat degranulasi sel mast tersebut masih perlu ditelusuri lebih lanjut mengingat proses degranulasi sel mast melibatkan proses molekuler yang kompleks dalam sel mast. Berdasarkan hasil penelitian kemampuan KGVT-0 dalam menghambat reaksi anafilaksis kutaneus aktif masih lebih rendah dibandingkan dengan kontrol positifnya yaitu natrium kromolin. Natrium kromolin merupakan senyawa dengan dua gugus kromon dengan aksi menstabilisasi membran beberapa sel misalnya sel mast, neutrofil dan eosinofil, sehingga menghambat pelepasan mediator-mediator vasoaktif misalnya histamin, serotonin maupun leukotrin (Konig dan Grigg, 2000; Tjay dan Rahardja, 2002). Menurut Alton dan Norris (1996), senyawa tersebut menghambat influks kalsium sehingga mengakibatkan kalsium intraseluler berkurang. Dalam hal ini, ion kalsium intraseluler (baik dari *intraceluler pools* maupun influks ion kalsium) sangat penting di dalam proses degranulasi sel mast untuk melepas mediator vasoaktif termasuk histamin. Sehingga jika terjadi penurunan kadar ion

kalsium intraseluler secara drastis akan mengakibatkan penghambatan proses pelepasan histamin dari mast sel (Pernas-Sueiras, *et al.*, 2005).

Kesimpulan

Pemberian kalium gamavuton (KGVT-0) dapat menurunkan reaksi anafilaksis kutaneus aktif yang diinduksi ovalbumin, dengan mekanisme penghambatan terjadinya degranulasi sel mast dalam upaya melepaskan mediator-mediator inflamasi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih terhadap DIKTI yang telah membiayai penelitian ini melalui Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi sesuai Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian Hibah Bersaing XII Nomor: 018/P4PT/DPPM/PHB XII/III/2004, Tanggal 1 Maret 2004, Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional.

Daftar Pustaka

- Alton, E.W., and Norris, A.A., 1996, Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 98(5 pt 2) : S102-105.
- Baek, O.S., Kang, O.H., Choi, Y.A., Choi, S.C., Kim, T.H., Nah, Y.H., Kwon, D.Y., Kim, Y.K., Kim, Y.H., Bae, K.H., Lim, J.P., and Lee, Y.M., 2003, Curcumin Inhibits Protease-activated Receptor-2 and -4-mediated Mast Cell Activation, *Clin Chim. Acta*, 338: 1-2.
- Dale, M.M., Foreman, J.C., and Fan, T.D., 1994, *Textbook of Immunopharmacology*, Edisi Ketiga, 21-34, Blackwell Scientific Publication, Oxford.
- Ghatak, N., and Basu, N., 1972, Sodium curcuminate as an effective anti-inflammatory agent, *Indian J Exp Biol.*, 10(3):235-236.
- Henson, P.M., 1993, Mekanisme Injuri Jaringan yang Dihasilkan oleh Reaksi Imunologik, dalam Bellanti, J.A., *Immunologi III*, diterjemahkan oleh Wahab, A.S., 234-279, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Ikawati, Z., Nose, M., dan Maeyama, K., 2001, Do Mucosal Mast Cells Contribute to the Immediate Asthma Response?, *Jpn. J. Pharmacol.*, 86: 38-48.
- Konig, P., and Grigg, C.F., 2000, Cromolyn sodium or nedocromil in childhood asthma : does it matter?, *Clin. Exp. Allergy*, 30, 164-171.
- Kresno, S.B., 2001, *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, 137-145, Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Masuda, T., Jitoe, A., Isobe, J., Nakatani, N., and Yonemori, S., 1993, Antioxidative and Anti-inflammatory Curcumin-Related Phenolics from Rhizomes of Curcuma domestica, *Phytochemistry*, 32(6): 1557-1560.
- Mohri, K., Watanabe, Y., Yoshida, Y., Satoh, M., Isobe, K., Sugimoto, N., and Tsuda, Y., 2003, Synthesis of Glycosylcurcuminoids, *Chem. Pharm. Bull.*, 51(11): 1268—1272

- Nugroho, A.E., Supardjan, A.M., Hakim, L., Istyastono, E.P., dan Yuniarti, N., 2005, Synthesis And Biological Activities Of New 1,5-Bis(4'-Hydroxy-3'-Methoxyphenyl)-1,4-Pentadien-3-One Derivatives, *Research Report*, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia.
- Park, S.Y., and Kim, D.S.H.L., 2002, Discovery of Natural Products from Curcuma longa that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease, *J. Nat. Prod.*, 65(9): 1227-1231.
- Pernas-Sueiras, O., Alfonso, A., Vieytes, M.R., and Botana, L.M., 2005, Mast cell exocytosis can be triggered by ammonium chloride with just a cytosolic alkalinization and no calcium increase, *J Cell Physiol.*, 204(3):775-84.
- Ram, A., Dass, M., and Ghosh, B., 2003, Curcumin attenuates allergen-induced airway hyperresponsiveness in sensitized Guinea pigs, *Biol Pharm Bull*, 26(7) : 1021-1024.
- Rao, T.S., Basu, N., Seth, S.D., and Siddiqui, H.H., 1984, Some aspects of pharmacological profile of sodium curcuminate, *Indian J Physiol Pharmacol*, 28(3):211-215.
- Ravindranath, V. and Chandrasekhara, N., 1980, Absorption and Tissue Distribution of Curcumin in Rats, *Toxicology*, 16 : 259-265.
- Ravindranath, V. and Chandrasekhara, N., 1981, In Vitro Studies on The Intestinal Absorption of Curcumin in Rats, *Toxicology*, 20 : 251-257.
- Ravindranath, V. and Chandrasekhara, N., 1982, Metabolism of Curcumin-studies with [³H]Curcumin, *Toxicology*, 22 : 337-344.
- Shimada T, Cheng L, Yamasaki A, Ide M, Motonaga C, Yasueda H, Enomoto K, Enomoto T, and Shirakawa T., 2004, Effects of lysed Enterococcus faecalis FK-23 on allergen-induced serum antibody responses and active cutaneous anaphylaxis in mice, *Clin Exp Allergy*, 34(11):1784-178.
- Subowo, 1993, *Imunologi Klinik*, 9-35, Angkasa, Bandung.
- Suzuki, M., Nakamura, T., Iyoki, S., Fujiwara, A., Watanabe, Y., Mohri, K., Isobe, K., Ono, K., and Yano, S., 2005, Elucidation of anti-allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to their anti-oxidative activities, *Biol Pharm Bull*, 28(8) : 1438-1443.
- Terr, 1994, Inflammation, dalam Stties, D.P., Terr, A.I., dan Parslow, T.G., *Basic & Clinical Immunology*, Edisi VIII, 137-150, Appleton & Lange, Connecticut.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-sifek Sampingnya*, Edisi V, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Tonnesen, H.H., and Karlsen, J., 1985, Studies on curcumin and curcuminoid. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution, *Z Lebensm Unters Forsch*, 80(5):402-404.

* Korespondensi : Agung Endro Nugroho, S.Si., M.Si., Apt..
Bagian Farmakologi, Fakultas Farmasi UGM
Jl. Sekip Utara Yogyakarta, Telepon : 6492660
E-mail : agungendronugroho@yahoo.com