

INTISARI

Herb-Drug Interactions (HDIs) pada fase farmakokinetika khususnya metabolisme dapat mempengaruhi aktivitas farmakologi. *Thymoquinone* yang merupakan metabolit utama *Nigella sativa* diketahui memiliki aktivitas sebagai antikoagulan secara *in vitro* dan bersifat induktor/inhibitor enzim CYP450. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji mekanisme interaksi antara *thymoquinone* dengan warfarin melalui kajian farmakokinetika dan farmakodinamika.

Tahapan penelitian terdiri dari *uji in silico* menggunakan *docking molekuler* menggunakan *software MOE*[®] untuk menentukan nilai afinitas dan ikatan antara senyawa *thymoquinone* dan warfarin terhadap reseptor CAR (PDB ID 1XVP) dan PXR (PDB ID 1SKX). Studi *in vitro* pada sel HepG2 dilakukan untuk mengukur ekspresi gen CAR, PXR, CYP2C9; pengukuran konsentrasi warfarin 7-hidroksi HLM (*Human Liver Microsomes*). Studi *in vivo* dilakukan dengan mengukur parameter farmakokinetika warfarin dan warfarin 7-hidroksi pada tikus normal menggunakan metode LC-MS/MS yang optimal dan tervalidasi; ekspresi CAR, PXR, CYP2C9 dari organ hepar tikus normal menggunakan qRT-PCR; serta uji aktivitas farmakologi dilakukan pada tikus normal dengan parameter nilai INR.

Mekanisme interaksi tersebut diprediksi melalui jalur ekspresi CAR dan PXR yang ditunjukkan dari hasil docking; penurunan ekspresi PXR pada sel HepG2 dan ekspresi pada CAR dan PXR organ hepar tikus. Pemberian *thymoquinone* bersama dengan warfarin meningkatkan konsentrasi warfarin 7-hidroksi pada HLM. Pengukuran konsentrasi warfarin dan warfarin 7-hidroksi pada plasma dan perhitungan profil farmakokinetika model non kompartemen dengan analisis *PK solver* menunjukkan perubahan yang tidak signifikan ($p > 0,05$) terhadap parameter farmakokinetika warfarin dan warfarin 7-hidroksi setelah pemberian warfarin bersama *thymoquinone*. Kenaikan nilai C_{max} dan $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ pada warfarin 7-hidroksi serta faktor koagulasi darah diprediksi berdampak terhadap turunya nilai INR tikus pada kelompok kombinasi *thymoquinone* dengan warfarin, dapat menyebabkan menurunnya efektifitas dari pemakaian obat warfarin. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian *thymoquinone* mampu berinteraksi dengan warfarin dengan merubah parameter farmakokinetika warfarin melalui perubahan ekspresi CAR, PXR, dan CYP2C9. Adanya interaksi tersebut dapat dijadikan perhatian potensial HDIs yang berdampak pada efek farmakologi warfarin, dan penggunaan bersama keduanya sebagai anti koagulan perlu dikaji lebih lanjut.

Kata Kunci : *Thymoquinone*, Warfarin, CYP2C9, Farmakokinetik, Farmakodinamik, HDIs

ABSTRACT

Herb-Drug Interactions (HDIs) in pharmacokinetic phases, particularly metabolism, can affect pharmacological activity. Thymoquinone, the main metabolite of Nigella sativa, has been shown to possess anticoagulant activity in vitro and acts as an inducer/inhibitor of CYP450 enzymes. This study aims to investigate the interaction mechanism between thymoquinone and warfarin through pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses.

The research phases include in silico testing using molecular docking with MOE® software to determine the affinity and binding values of thymoquinone and warfarin with the CAR receptor (PDB ID 1XVP) and PXR (PDB ID 1SKX). In vitro studies using HepG2 cells were conducted to measure the gene expression of CAR, PXR, and CYP2C9, and to assess warfarin 7-hydroxy concentration in Human Liver Microsomes (HLM). In vivo studies were performed by measuring pharmacokinetic parameters of warfarin and warfarin 7-hydroxy in normal rats using an optimal and validated LC-MS/MS method. Expression levels of CAR, PXR, and CYP2C9 in rat liver tissue were evaluated using qRT-PCR, and pharmacological activity tests were conducted on normal rats with INR value parameters.

The interaction mechanism is predicted to occur through the CAR and PXR expression pathways, as indicated by the docking results; reduced PXR expression in HepG2 cells, and CAR and PXR expression in rat liver tissue. Co-administration of thymoquinone with warfarin increased the concentration of warfarin 7-hydroxy in HLM. The measurement of warfarin and warfarin 7-hydroxy concentrations in plasma, and pharmacokinetic profile of the non-compartment analysis model using PK solver analysis, showed no significant changes ($p > 0.05$) in the pharmacokinetic parameters of warfarin and warfarin 7-hydroxy after co-administration of warfarin with thymoquinone. The increase in C_{max} and $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ values for warfarin 7-hydroxy, along with alterations in blood coagulation factors, is predicted to contribute to the decrease in INR observed in the thymoquinone-warfarin combination group, potentially reducing the effectiveness of warfarin. The conclusion of this study is that thymoquinone can interact with warfarin by altering its pharmacokinetic parameters through changes in CAR, PXR, and CYP2C9 expression. This interaction highlights a potential HDI that may affect warfarin's pharmacological effects, and further investigation is required regarding their concurrent use as anticoagulants.

Keywords: : **Thymoquinone, Warfarin, CYP2C9, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, HDI**