

1. ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN DALAM SERUM PADA SUKARELAWAN SEHAT

(Handayani dan Rahmatini, 2004, 23 halaman)

Asma bronchial dan Penyakit Paru Obstruktif Menahun (PPOM) banyak di masyarakat, sementara teofilin merupakan salah satu obat asma yang mempunyai nilai ekonomis, karena harga yang relatif murah dan dapat diberikan 1 sampai 3 kali sehari bila diperlukan. Karena mempunyai kisaran terapi yang sempit, dosis harus diberikan secara individual dengan tujuan mengoptimalkan terapi dan mencegah efek samping. Vitamin C sering digunakan karena mempunyai efek anti oksidan, tetapi dari beberapa literature dikatakan vitamin C dapat meningkatkan metabolisme obat.

Penelitian dilakukan secara *randomized cross over design*, subyek menjalani dua kali uji, sebagai kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Sebagai kelompok kontrol, subyek mendapat teofilin oral dosis tunggal 130 mg. Sebagai kelompok perlakuan, subyek sebelumnya diberikan vitamin C 500 mg 1 kali sehari, selama 7 hari sebelum mendapat teofilin oral 130 mg dosis tunggal. Sampel untuk pengukuran kadar teofilin dikumpulkan secara serial selama 24 jam. Kadar teofilin dalam serum ditetapkan dengan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC). Parameter farmakokinetik teofilin ditetapkan dengan asumsi 1 kompartemen menggunakan metode standar.

Kata kunci : vitamin C-teofilin-farmakokinetika-HPLC

ABSTRACT

THE EFFECT OF VITAMIN C ON THE PHARMACOKINETIC PROFILE OF THEOPHYLLINE IN SERUM IN HEALTHY VOLUNTEERS

(Handayani and Rahmatini, 2004, 23 pages)

Asthma bronchial and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) are considerably common disease in community, while theophyllin bronchodilator which is relatively inexpensive, is used once until three times a day. Because of it's narrow therapeutic range, dosage must be individualized in order to optimize the treatment and prevent side effects. Vitamin C is commonly used, because it has antioxidant properties while from several references vitamin c may increase metabolism of drugs.

Using randomized cross over design, volunteers were divided randomly into two groups, control and pretreatment group. To Control group was given oral administration of theophylline as a single dose 130 mg. Before starting the experiment, pretreatment group was given 500mg vitamin C orally which should be taken daily for 7 days before administration of theophylline. In both groups after an oral single dose of theophylline, the sample were collected serially for 24 hours to analyzed blood theophylline using

HPLC. Theophylline pharmacokinetic parameters were calculated with the assumption of one compartment model using a standard method.

The results have shown that there were no significant changes in values of T_{max} , C_{max} , K_a , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$, kinetics of elimination i.e the value of half-life ($t_{1/2}$), elimination rate constant (K_{el}), and Clearance (Cl) between control and pretreatment groups ($p > 0,05$).

In conclusion, pretreatment with vitamin C 500 mg daily for 7 days did not change the pharmacokinetic parameters of theophyllin 130 mg in serum.

Key words : vitamin C-theophylline-pharmacokinetic-HPLC

2. PENDAHULUAN

Peristiwa saling mempengaruhi antara satu obat dengan obat lain atau antara obat dengan makanan yang diberikan bersama (interaksi) merupakan konsekuensi yang harus dipertimbangkan dalam setiap pengobatan. Disatu sisi interaksi bisa memberikan manfaat klinik, tetapi disisi lain mungkin terjadi kerugian dalam segi terapi maupun dalam timbulnya efek toksik suatu obat (Albert, 1998; Ito *et al.*, 1998; Limon, 2000).

Untuk obat dengan batas keamanan lebar, kenaikan atau penurunan kadar obat dalam darah mungkin tidak berpengaruh secara klinik. Namun demikian untuk obat dengan batas keamanan yang sempit, seperti digoksin dan teofilin setiap perubahan kadar obat dalam tubuh akan disertai konsekuensi klinik yang bermakna (Santoso, 1986; Stockley, 1995).

Sesak nafas merupakan keluhan utama dan sangat mempengaruhi kemampuan fungsional kualitas hidup penderita asma bronchial. Hasil survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1995 melaporkan bahwa penyakit saluran nafas termasuk asma bronchial menempati urutan ketiga penyebab kematian utama di Indonesia setelah penyakit system sirkulasi dan infeksi (Siantari *et al.*, 2002). Salah satu bronkodilator yang efektif, dengan harga relatif terjangkau dan banyak digunakan untuk terapi asma bronchial adalah teofilin (Lipworth, 1999; Murphy and Platts, 1998; Kawai & Kato, 2000).

Pada penderita asma kadar efektif teofilin dalam darah berkisar antara 5-10 $\mu\text{g/ml}$, sedangkan efek toksik pada beberapa pasien mulai terlihat diatas kadar 15 $\mu\text{g/ml}$. Karena itu pada pengobatan asma diusahakan kadar teofilin tidak melebihi 15 $\mu\text{g/ml}$ dan tidak kurang dari 5 $\mu\text{g/ml}$ (Kawai & Kato, 2000).

Selama ini pengobatan dengan teofilin di Indonesia hanya didasarkan pada pola konvensional yang empiris berupa "titrasi klinis" dari hasil pengalaman, tanpa didukung oleh dasar-dasar metode pendekatan farmakokinetika. Dengan cara ini dikhawatirkan akan timbul berbagai problem terapeutik mulai dari respon terapi yang tidak adekuat sampai terjadinya efek toksik karena kadar yang terlalu tinggi. Hubeis (1983) melaporkan bahwa subyek Indonesia rata-rata mengeliminasi teofilin relatif cepat dibandingkan populasi negara lain (Loi *et al.*, 1991; Pelegrin, 2001).

Sediaan vitamin C banyak dijual bebas di pasaran. Di klinik vitamin C diindikasikan terutama untuk pencegahan dan pengobatan skorbut dan sebagai

antioksidan, meskipun kenyataannya efektifitas tidak jelas dan tidak terbukti (Marcus & Coulston, 1996; Murray *et al.*, 1996; Atkinson, 1998).

Teofilin di metabolisme oleh enzim mikrosomal hepar yaitu sitokrom P450 CYP 1 A2, 2D6, 3A3/4 dan 2E1 menjadi 3 metil santin, 1 metil santin dan 1,3 asam dimetil urat (Ohnishi, 2000). Vitamin C dosis tinggi pada hewan coba terbukti dapat meningkatkan jumlah dan aktifitas enzim sitokrom P450 yang berperan dalam oksidasi molekul obat (Roomi *et al.*, 1998). Pada beberapa penelitian laboratorium terlihat bahwa keadaan defisiensi vitamin C pada hewan coba menyebabkan penurunan metabolisme berbagai obat seperti asetanilid, anilin, dan antipirin. Bila keadaan defisiensi diperbaiki maka metabolisme obat akan kembali normal (Zannoni & Sato, 1975). Pemberian vitamin C bersama warfarin juga dapat menyebabkan penurunan kadar serum warfarin (Stockley 1995). Pemberian vitamin C dengan teofilin kemungkinan dapat mempengaruhi metabolisme teofilin.

a. Perumusan Masalah

Apakah pemberian vitamin C berpengaruh pada profil farmakokinetika teofilin pada sukarelawan sehat yang diambil dari sample serum.

b. Tinjauan Pustaka

Farmakokinetika adalah ilmu yang mempelajari nasib obat dalam tubuh yang terdiri dari absorpsi, distribusi dan eliminasi obat. Parameter farmakokinetika didefinisikan sebagai besaran yang diturunkan secara matematis dari pengukuran kadar obat dalam darah pada sederatan waktu tertentu (Shargel & Yu, 1992; Holford & Tett, 1996).

Parameter farmakokinetika obat

I. Absorpsi

Absorpsi adalah transfer suatu obat dari tempat pemberian ke dalam aliran darah. Parameter farmakokinetika absorpsi terdiri dari (Shargel & Yu, 1992; Benet *et al.*, 1996)

a. Tetapan Kecepatan Absorpsi (K_a)

Menggambarkan kecepatan obat masuk ke sirkulasi sistemik dari tempat pemberiannya. Perhitungannya dengan menggunakan metode residual, setelah dilakukan perhitungan tetapan kecepatan eliminasi.

b. Kadar Puncak (C_{maks})

Kadar puncak adalah kadar obat tertinggi dalam darah

c. Waktu Mencapai Kadar Puncak (T_{maks})

Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kadar tertinggi pada sirkulasi sistemik.

d. Luas Area di Bawah Kurva (AUC)

Menggambarkan jumlah obat dalam sirkulasi sistemik. Nilai parameter ini dihitung dengan memakai rumus trapezoid dari waktu 0 sampai ∞

$$\infty AUC_{0-\infty} = (AUC_{0-t}) + (AUC_{t-\infty})$$

2. Distribusi

Distribusi adalah proses suatu obat secara reversibel meninggalkan aliran darah dan masuk ke interstisial, cairan intra sel dan atau ke sel-sel jaringan.

$$V_d = x / c$$

x = jumlah obat dalam tubuh

c = kadar obat dalam plasma atau dengan rumus

$$V_d = \frac{F \times \text{dosis peroral}}{K_{el} \times AUC_{0-\infty}}$$

F = Fraksi dosis obat yang terabsorpsi

3. Eliminasi

Eliminasi adalah suatu proses yang bertujuan untuk mengakhiri keberadaan obat dalam tubuh (Hollenberg & Brody, 1998; Olson, 1998).

a. Klirens

Klirens adalah volume plasma yang dibersihkan dari obat persatuan waktu (ml/menit).

$$Cl = \frac{\text{Dosis oral}}{AUC}$$

$$Cl_{total} = Cl_R + Cl_H + Cl_O$$

Cl_R = Klirens renal

Cl_H = Klirens hepar

Cl_o = Klirens organ lain

b. Tetapan Kecepatan Eliminasi

Kecepatan penurunan kadar obat setelah obat mencapai keseimbangan.

$$K_{el} = Cl / V_d$$

c. Waktu Paro Eliminasi

Waktu yang diperlukan untuk turunnya kadar obat dalam plasma atau serum menjadi separonya.

$$T_{1/2} = 0,693 / K_{el}$$

Interaksi Obat

Interaksi obat didefinisikan sebagai kejadian dimana efek suatu obat berubah oleh karena adanya obat lain. (Stockley, 1995).

Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan atas tiga, yaitu interaksi farmasetika atau inkompatibilitas, interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika. (Donatus, 1998; Albert, 1995; Ito *et al.*, 1998).

Interaksi farmakokinetika terjadi bila salah satu obat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. (Albert, 1997; Limon, 2000).

Sitokrom P450 terdapat pada retikulum endoplasmic sel, terutama pada hepar dan usus halus. Enzim ini berperan pada proses oksidasi (fase I) beberapa senyawa termasuk obat. Adanya proses interaksi obat menyebabkan terjadinya perubahan pada profil farmakokinetika obat yang terpengaruh. Perubahan profil farmakokinetika ini dapat menyebabkan kurang efektifnya suatu obat atau terjadinya peningkatan efek toksik (Stockley, 1995; Ito *et al.*, 1998; Albert, 1998).

Teofilin dan Vitamin C

Teofilin (1,3 dimetil santin) merupakan derivat santin, yang lain yaitu kafein dan teobromin. Teofilin menyebabkan relaksasi otot polos, terutama otot polos bronkus, merangsang susunan saraf pusat, otot jantung dan meningkatkan diuresis (Murphy & Platts, 1998; Sunaryo, 2000).

Pada orang dewasa, hampir 85-90% teofilin dimetabolisme dalam hepar oleh enzim oksidasi sitokrom P450 (CYP) dan hanya 10% diekskresi lewat ginjal dalam

bentuk tidak berubah. Laporan terakhir menyebutkan bahwa tidak hanya CYP 1A2 saja yang terlibat dalam metabolisme teofilin, CYP 2D6, 3A3/4 dan 2E1 juga terlibat dalam metabolisme teofilin. N-demetilasi menjadi 1-metil santin (15-20%) dan 3-metil santin (10-15%) diperantarai oleh CYP 1A2 sementara 8-hidroksilasi membentuk 1,3dimetil asam urat (45-55%) diperantarai oleh CYP 3A3/4 dan 2E1.

Hasil Penelitian yang dilaporkan oleh Hubeis (1983), subyek Indonesia mengeliminasi teofilin relatif cepat dengan waktu paro rata-rata $4,8 \pm 0,8$ jam. Hasil ini agak berbeda dengan hasil para peneliti di negara lain yang menunjukkan eliminasi yang agak lambat dengan waktu paro rata-rata $7,0 \pm 1,2$ (Jonkman & Borgstroom, 1998), $8,7 \pm 0,7$ jam (Loi *et al.*, 1991) dan $10,6 \pm 2,1$ jam (Cerasa *et al.*, 1998).

Karena variasi yang cukup besar dalam kecepatan eliminasi teofilin, maka dosis teofilin perlu ditentukan secara individual berdasarkan pemantauan kadarnya dalam plasma. Karena indeks terapi yang sempit dan respon individual yang bervariasi, teofilin perlu diawasi penggunaannya dalam TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*) (Holford & Tett, 1996; Sunaryo, 2000).

Asma Bronchial

Asma bronchial merupakan penyakit saluran nafas yang ditandai oleh peningkatan daya responsive pereabangan trakeobronkial terhadap berbagai jenis stimulus atau rangsangan (Mcfadden, 1998; Sianturi *et al.*, 2002). Manifestasi klinis asma bronchial berupa penyempitan yang meluas pada saluran udara pernapasan yang dapat sembuh spontan atau sembuh dengan terapi dan secara klinis ditandai oleh serangan mendadak sesak nafas (*dispnea*), batuk dan mengi. (Serafin, 1996, Mcfadden, 1998).

Vitamin C berperan sebagai kofactor dalam sejumlah reaksi hidroksilasi dan amidasi, dengan memindahkan elektron ke enzim yang ion metalnya harus berada dalam keadaan tereduksi. (Marcus & Coulston, 1996; Atkinson, 1998).

Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa keadaan defisiensi vitamin C pada hewan coba, menyebabkan penurunan metabolisme obat seperti asetamilid dan antipirin. Pada hewan coba yang mengalami defisiensi vitamin C tersebut, terjadi pengurangan komponen fase I dan fase II metabolisme. Pengurangan komponen fase I adalah terjadinya penurunan jumlah dan aktivasi sitokrom P450. Bila keadaan defisiensi

diperbaiki dengan suplementasi vitamin C selama 4 minggu akan terjadi peningkatan jumlah dan aktivitas sitokrom P450 sehingga metabolisme obat akan kembali normal seperti dilaporkan oleh Roomi (1998).

Penelitian yang dilaporkan oleh Zannoni dan Sato (1975), pada hewan coba dengan defisiensi vitamin C terjadi penurunan jumlah sitokrom P450, bila keadaan defisiensi diperbaiki dengan suplementasi vitamin C kadar sitokrom P450 akan kembali normal. Kembalinya kadar sitokrom P450 kearah normal sebanding dengan efek pemberian fenobarbital yang sudah dikenal sebagai induser semua enzim sitokrom (Buck, 1997).

Dengan hasil beberapa penelitian diatas dapat dihubungkan, karena vitamin C sebagai inducer enzim sitokrom P450, maka vitamin C berkemungkinan dapat mempengaruhi metabolisme teofilin.

c. Tujuan Penelitian

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mempelajari nasib teofilin dalam tubuh dengan membentuk model farmakokinetika teofilin akibat pengaruh pemberian vitamin C pada sukarelawan sehat. Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh pemberian vitamin C terhadap profil farmakokinetika teofilin menggunakan sample serum pada sukarelawan sehat orang Indonesia.

d. Manfaat Penelitian

Untuk memberikan gambaran farmakokinetika teofilin pada sukarelawan sehat Indonesia dan dapat memberikan informasi mengenai interaksi antara vitamin C dan teofilin, sehingga dapat membantu meningkatkan rasionalitas terapi.

3. METODE PENELITIAN

Subyek Penelitian

Subyek Penelitian terdiri dari 6 orang sukarelawan sehat laki-laki dan 6 orang perempuan yang berumur antara 20-42 tahun. Kriteria inklusi yaitu; sukarelawan dalam keadaan sehat yang dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan laboratorium, tidak

merokok, tidak minum alkohol, tidak ada riwayat gangguan saluran cerna dan tidak ada riwayat hipersensitif terhadap obat. Kriteria eksklusi yaitu; merokok, ada riwayat penyakit asma bronchial, lambung, hepar dan ginjal. Untuk wanita yaitu dalam keadaan hamil dan memakai kontrasepsi oral. Sebelum penelitian dilaksanakan, harus mendapatkan (*Ethical Clearance*) izin dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, yang menilai apakah penelitian yang dilakukan memenuhi syarat etik untuk dilaksanakan. Sebelum penelitian dilaksanakan subyek menandatangani surat keterangan tidak keberatan untuk ikut dalam penelitian (*informed consent*).

Bahan Penelitian

Bahan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah teofilin kapsul 130 mg (produk interbat), vitamin C 500 mg (produk Takeda), larutan NaCl 0,9%, larutan ringer laktat, alcohol, adrenalin, deksametason, aquades, aquabides, asetoneitril (Merek), Metanol PA (Merek), betadine, serum β hidroksietilteofilin dan teofilin murni (produk Brataco).

Alat Penelitian

Alat Penelitian yang digunakan terdiri dari : alat pengukur tinggi badan, timbangan badan, tensimeter, stetoskop, timbangan elektronik, jarum suntik 10 cc (produksi terumo), jarum suntik 5 cc (produksi terumo), jarum kupu-kupu (wing needle) produksi nipro, mikro pipet, kasa steril, kapas alcohol 70%, plester micropore, rak tabung, tabung reaksi 10 cc, tabung reaksi 5 cc, ependorf 1,5 cc, label, sentrifuge, vorteks dan tempat penyimpanan beku (*freezer*). Seperangkat alat kromatografi cair kinerja tinggi atau HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dari Shimadzu untuk analisis kadar teofilin dalam serum, kolom Bondapak C 18 dari Waters panjang 25 cm.

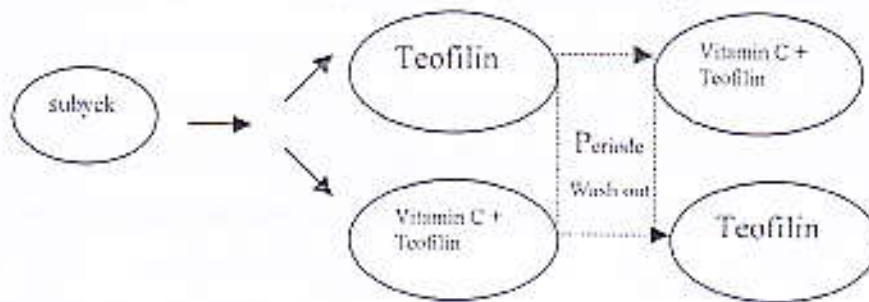
Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian adalah *cross over design* blok lengkap, dimana setiap subyek akan menjalani 2 macam uji, yaitu uji untuk kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok menerima perlakuan yang sama dalam waktu yang berbeda, dengan masa pembersihan (*wash out periode*) 14 hari (Santoso, 1985; Sastroasmoro, 1995).

obat pada uji pertama. Kelompok kontrol diberi kapsul teofilin 130 mg dosis. Diambil sample darah pada waktu-waktu tertentu dan ditetapkan kadarnya. Parameter

farmakokinetika obat selanjutnya ditetapkan dengan asumsi model 1 kompartemen dengan metode standar. Kelompok perlakuan sebelum diberi teofilin 130 mg, diberi perlakuan dengan tablet vitamin C 500 mg 1 kali sehari selama 7 hari.

Pemberian teofilin dan pengambilan sample darah dilakukan di Bagian Farmakologi Dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta, kecuali untuk pengambilan sample pada jam ke 12 dan jam ke 24 dilaksanakan di rumah sukarelawan. Obat diberikan secara oral dan diminum dengan 1 gelas air putih (200 ml). Secara skematis rancangan penelitian digambarkan seperti dibawah ini :



Jalannya Penelitian

1. Dua minggu sebelum penelitian dilakukan, subyek tidak boleh minum obat apapun, minum-minuman beralkohol, minum teh, kopi dan coklat.
2. Delapan sampai sepuluh jam sebelum penelitian, subyek dipuaskan sampai mulai penelitian (jam 06.00 pagi).
3. Sesaat sebelum diberikan kapsul teofilin, dilakukan pengukuran tanda vital yang terdiri dari tekanan darah, nadi, nafas dan suhu.
4. Teofilin kapsul 130 mg diminum dengan 1 gelas air putih (200 ml).
5. Cuplikan darah untuk pengukuran kadar teofilin dalam serum diambil pada jam ke 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 12 dan jam ke-24 melalui kanula intravena, kecuali untuk pengambilan pada jam ke12 dan 24 dengan *sputum disposable*.
6. Pada jam ke-5 setelah pengambilan sample pertama subyek diberi makan siang.
7. Selanjutnya tanda vital (tekanan darah, nadi, nafas) diukur pada jam ke-1,2,4,6,8,12 dan 24.
8. Keluhan subyek diamati secara seksama bila ada keluhan yang berarti segera diatasi.
9. Makan malam di berikan setelah pengambilan cuplikan pada jam ke-12

Analisis Kadar Teofilin

Analisis kadar teofilin ditetapkan dengan seperangkat alat HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) yaitu dengan menggunakan detector UV (*Ultraviolet*) panjang gelombang 272 nanometer, fase diam Bondapak C 18 panjang 25 cm, fase gerak air:asetonitril dengan perbandingan 92:8, kecepatan aliran 17 milimeter/menit dengan volume injeksi sebesar 15 μ l.

Preparasi sample dilakukan dengan mengambil sebanyak 200 μ l serum lalu dimasukkan kedalam tabung reaksi. Selanjutnya ditambahkan 10 μ l larutan standar internal β hidroksietilteofilin kadar (25 μ g/ml) kemudian ditambahkan 500 μ l asetonitril. Campuran ini divorteks selama 10 detik kemudian di sentrifuge selama 10 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Supernatan diambil dan dipisahkan kedalam tabung ependorf. Selanjutnya diinjeksikan kedalam HPLC sebanyak 15 μ l.

Analisis Nilai Parameter Farmakokinetika

Parameter farmakokinetika teofilin dihitung dengan menggunakan asumsi model 1 kompartemen terbuka (Shargel & Yu, 1992).

4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Karakter Subyek Penelitian

Subyek yang diikutkan dalam penelitian berjumlah 12 sukarelawan sehat, terdiri dari 6 orang laki-laki dan 6 orang perempuan yang sesuai dengan anjuran (*U.S Department of Health & Human Services Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research*). Sukarelawan dinyatakan sehat berdasarkan pemeriksaan klinik oleh dokter maupun pemeriksaan laboratorium yang meliputi darah rutin dan kimia darah yang hasilnya secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1,2 dan 3.

Tabel 1. Karakteristik Subyek berdasarkan pemeriksaan klinik

Subyek	Sex	Umur (th)	BB (kg)	TB (cm)	IMT	TD (mmHg)	Nadi s/mnt	R s/mnt	C/P	H/L	Riw. Penyakit Lambung, Ginjal, Hati
War	P	38	50	152	21,6	110/70	70	16	Dbn	Ttb	Tidak ada
Est	P	27	41	150	18,3	100/70	72	16	Dbn	Ttb	Tidak ada
Ari	P	24	65	158	26,0	110/70	72	18	Dbn	Ttb	Tidak ada
Lik	P	19	50	153	21,4	110/70	66	16	Dbn	Ttb	Tidak ada
Yti	P	33	55	153	23,5	110/70	70	18	Dbn	Ttb	Tidak ada
Sas	P	24	61	155	25,4	110/70	68	16	Dbn	Ttb	Tidak ada
Agg	L	26	73	172	24,4	110/70	68	16	Dbn	Ttb	Tidak ada
Ann	L	32	60	161	23,2	120/70	70	18	Dbn	Ttb	Tidak ada
Sri	L	35	67	173	22,4	120/80	72	18	Dbn	Ttb	Tidak ada
Spr	L	42	54	161	20,9	110/70	66	16	Dbn	Ttb	Tidak ada
Pri	L	42	60	160	23,4	120/80	70	18	Dbn	Ttb	Tidak ada
Bdi	L	25	69	155	25,4	120/70	70	16	Dbn	Ttb	Tidak ada

Keterangan : BB=Berat Badan, TB=Tinggi Badan, IMT=Indeks Massa Tubuh, TD=Tekanan Darah, R=Respirasi, C/P=Cor/Pulmo, H/L=Hepar/ Limpa, Dbn= Dalam batas normal, Ttb= Tidak teraba

Sekarelawan berumur antara 20-42 tahun, karena pada usia tersebut diasumsikan fungsi organ-organ tubuh masih berada dalam keadaan normal. Berat badan subyek berkisar antara 41-73 kg dengan IMT berkisar antara 18,3-26,0. Pemeriksaan tekanan darah, frekuensi nadi, respirasi, jantung dan pulmo dalam batas normal. Tidak ada subyek yang menunjukkan pembesaran hepar maupun lien, serta tidak ada subyek yang mempunyai riwayat penyakit lambung, hati dan ginjal.

Tabel 2. Karakteristik subyek berdasarkan pemeriksaan laboratorium darah rutin

Subyek	Hb (gr%)	Leuko (/mm ³)	LED (mm/jam)		Hitung jenis leukosit (%)					
			Jam-1	Jam-2	Eos	Bas	Btg	Seg	Limf	Mono
War	15,4	8400	8	15	1	0	0	48	48	3
Est	16,9	7800	9	18	3	0	1	56	39	2
Ari	13,9	8700	37	69	1	0	0	65	33	1
Lik	14,6	4900	5	10	1	0	0	54	43	2
Yti	11,4	9110	10	21	1	0	1	60	36	2
Sas	13,2	7200	6	10	2	0	0	48	47	3
Agg	14,6	7200	2	4	0	0	1	61	36	2
Ann	14,2	7400	6	12	2	0	2	60	35	1
Sri	16,2	6900	13	25	0	0	2	64	34	0
Spr	14,8	4900	4	8	0	0	2	58	38	2
Pri	14,6	7100	2	4	2	0	0	54	43	1
Bdi	16	5300	2	3	1	0	1	63	34	1

Keterangan : Hb=Hemoglobin, Leuko=Leusit, LED=laju endap darah, Eos=eosinofil,

Bas=Basofil, Btg=batang, Seg=segmen, Limf=limfosit, Mono=Monosit

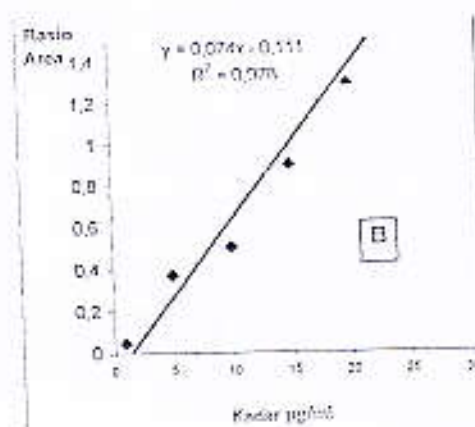
Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin, pada sebagian besar subyek berada dalam batas normal (Tabel 2). Pada tabel 3, dibawah ini terlihat bahwa hasil pemeriksaan laoratorium kimia darah yang merupakan gambaran fungsi hepar dan ginjal, berada dalam batas normal.

Tabel 3. Karakteristik subyek berdasarkan pemeriksaan laboratorium kimia darah

Subyek	Ureum (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
War	33	0,9	26	28
Est	37	0,9	14	6
Ari	34	0,9	15	14
Lik	14	0,8	15	14
Yti	28	0,8	15	13
Sas	23	0,9	14	18
Agg	20	0,8	26	24
Amn	25	1,1	8	20
Srt	36	0,9	25	23
Spr	37	1,0	22	20
Prn	31	0,8	21	25
Bdi	26	0,9	22	23

Kurva Baku Teofilin

Metode yang digunakan untuk menetapkan kadar teofilin dalam serum pada penelitian ini adalah dengan HPLC, seperti yang digunakan oleh Thakker (1982) setelah dilakukan beberapa modifikasi. Dengan metode ini didapatkan waktu retensi untuk teofilin 3,0 menit dan untuk β hidroksi etilteofilin (standar internal) 4,7 menit. Limit deteksi teofilin adalah 220 ng/ml. Untuk menetapkan kadar teofilin dalam serum adalah sebagai berikut : sebelumnya dibuat suatu kurva baku dari larutan teofilin murni dalam serum dengan kadar 0; 1; 5; 10; 15; 20 dan 30 $\mu\text{g/ml}$. Selanjutnya diukur luas area kromatogram teofilin dan luas area kromatogram β hidroksi etilteofilin sebagai standar internal. Dari kedua data tersebut dibuat persamaan regresi linier, dimana x adalah kadar teofilin dalam serum dan y adalah perbandingan luas kromatogram teofilin dengan β hidroksi etilteofilin. Persamaan garis regresi linear kurva baku teofilin terlihat pada gambar 1 dibawah ini.



Gambar 9. Kurva baku serum

Validasi Metode Analisis Teofilin Dalam Serum

Validasi metode penetapan kadar dimaksud untuk mengetahui ketepatan dan ketelitian metode analisis, yang dinyatakan dengan perolehan kembali (recovery) dan koefisien variasi. Dari hasil penelitian didapatkan nilai perolehan kembali teofilin kadar 1 µg/ml dalam serum sebesar 96,4-97,7 % dengan koefisien variasi sebesar 1,29-1,34 %. Untuk kada 30 µg/ml nilai perolehan kembali adalah 97,1-97,5 % dengan koefisien variasi sebesar 1,02-1,11%.

Stabilitas Teofilin

Pengujian stabilitas teofilin dimaksudkan untuk mempersiapkan penyimpanan dan stabilitas zat sampai batas waktu tertentu untuk ditetapkan kadarnya. Hal ini diperlukan karena fasilitas penyimpanan yang terbatas, sementara penetapan kadar tidak dapat dilakukan secara langsung atau segera setelah sampling. Sampel serum sebelum dipreparasi dan ditetapkan kadarnya, disimpan dalam freezer dengan suhu 20 C. Penguraian teofilin setelah 2 minggu sebesar 1,3 % dan setelah 4 minggu 3,4 %.

Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Kadar Teofilin Dalam Serum

Sukarelawan secara random menjalani 2 kali uji dengan wash out periode selama 14 hari. Kadar teofilin serum sukarelawan sehat setelah pemberian teofilin oral dosis tunggal 130 mg pada kelompok kontrol disajikan pada Tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Kadar teofilin serum (µg/ml) setiap waktu pada kelompok kontrol setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal

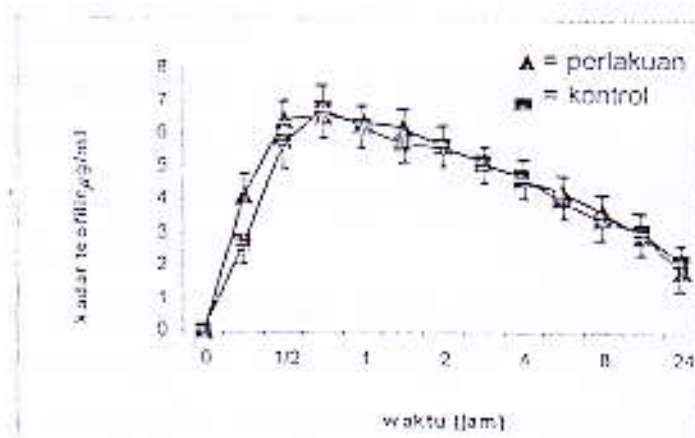
Subyek	Pengambilan jam ke-											
	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	24
War	6,22	7,64	10,85	8,41	6,42	6,15	5,76	4,83	3,79	3,13	4,12	1,78
Est	4,37	9,87	7,71	7,84	7,38	8,37	6,96	6,66	7,12	6,94	6,62	3,50
Ari	1,50	3,65	5,00	5,89	6,47	5,70	4,17	5,08	3,40	3,18	2,26	1,50
Lik	3,25	6,99	10,83	8,36	8,08	9,11	9,04	7,50	4,77	4,94	3,71	3,43
Yü	1,50	3,19	5,60	5,12	5,09	5,46	5,38	4,95	4,41	3,42	2,65	2,11
Sas	2,18	6,19	8,38	6,62	6,50	6,46	6,11	5,85	5,22	4,18	3,80	2,73
Apr	2,24	6,11	6,76	5,75	5,18	4,48	4,36	3,77	3,67	2,54	2,53	1,79
Amn	5,09	7,07	6,61	6,30	4,17	4,83	4,39	3,97	3,74	2,55	2,51	2,01
Sri	1,50	4,40	4,33	4,14	4,52	4,22	4,02	3,45	3,13	2,50	2,36	1,50
Spr	1,50	4,51	4,95	5,11	4,54	4,19	3,84	3,01	2,21	1,86	1,70	1,50
Prn	1,72	7,39	6,14	6,09	5,58	4,19	3,97	3,49	3,26	3,19	1,93	1,50
Bdi	1,50	1,78	6,45	5,12	4,28	4,00	3,35	3,39	2,95	2,52	2,50	2,66
SUM	32,57	68,79	82,81	74,75	68,21	67,16	61,35	55,95	47,67	40,95	36,69	26,01
Mean	2,714	5,733	6,901	6,229	5,684	5,597	5,113	4,663	3,973	3,413	3,058	2,168
SEM	0,475	0,657	0,583	0,394	0,369	0,487	0,473	0,410	0,371	0,399	0,390	0,214

Pada tabel 4 terlihat kadar maksimum terjadi pada pengambilan jam ke-0,75 dan kadar terendah pada jam ke-24. Kadar maksimum yaitu 6,091 $\mu\text{g/ml}$ dengan SEM 0,583 dan kadar terendah 2,167 $\mu\text{g/ml}$ dengan SEM 0,214.

Tabel 5. Kadar Teofilin serum ($\mu\text{g/ml}$) setiap waktu pada kelompok Perlakuan setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal

Subyek	Pengambilan jam ke-											
	0,25	0,50	0,75	1	1,5	2	3	4	6	8	12	24
War	1,50	6,03	5,94	8,10	6,99	5,72	5,43	5,35	3,66	3,65	2,73	1,87
Est	6,05	8,11	7,10	8,18	9,99	9,09	8,86	7,76	7,93	7,63	5,79	2,48
Ari	5,31	7,09	6,86	6,52	6,11	4,69	4,86	4,54	4,26	3,18	2,83	1,50
Lik	9,23	6,76	6,29	6,68	6,06	6,86	6,75	5,90	5,68	4,18	3,56	2,40
Yli	6,26	9,17	8,97	8,50	7,05	7,48	6,76	6,94	6,57	5,63	4,27	2,74
Sas	4,99	8,44	9,51	7,53	7,68	7,41	5,43	4,89	3,96	4,01	2,27	2,11
Ags	1,50	6,11	7,37	5,73	5,36	5,06	3,53	3,03	2,93	2,96	2,62	1,88
Ann	1,50	3,11	5,90	6,24	6,99	4,43	4,93	4,17	3,69	2,85	2,77	1,50
Set	3,84	4,12	3,91	3,87	3,72	3,43	3,38	2,92	2,88	2,34	2,21	1,50
Spr	3,80	5,67	4,64	4,49	4,21	3,98	3,64	3,31	2,77	2,38	2,10	1,76
Pri	3,22	6,02	5,96	5,70	5,86	4,83	4,32	3,40	3,68	2,88	2,24	1,50
Bdi	1,82	6,35	6,04	4,73	4,39	4,22	3,71	3,33	2,93	2,49	2,13	1,74
SUM	49,27	77,48	79,24	77,27	75,91	69,47	64,60	59,54	56,94	44,18	35,52	22,98
Mean	4,106	6,457	6,603	6,439	6,346	5,789	5,383	4,962	4,745	3,682	2,960	1,915
SEM	0,693	0,495	0,459	0,441	0,498	0,496	0,477	0,460	0,473	0,450	0,317	0,124

Pada tabel 5 terlihat bahwa kadar maksimum juga terjadi pada pengambilan ke-0,75 yaitu 6,603 $\mu\text{g/ml}$ dengan SEM 0,441 dan kadar terendah pada pengambilan jam ke-24 yaitu 1,915 $\mu\text{g/ml}$ dengan SEM 0,124.



Gambar 2. Kurva kadar teofilin serum pada kelompok kontrol dan perlakuan setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal.

Tampak pada gambar 2, kurva kadar teofilin serum vs waktu pada kedua kelompok mempunyai fase absorpsi dan eliminasi yang hampir berimpit. Tapi pada

kelompok perlakuan saat akhir eliminasi kadar teofilin serum menurun lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Tabel 6. Parameter farmakokinetika serum pada kelompok kontrol dan perlakuan setelah pemberian teofilin oral 130 mg dosis tunggal

Nomor	Parameter	Kontrol (mean ± SEM)	Perlakuan (mean ± SEM)
1	Ka (jam ⁻¹)	5,63 ± 0,72	5,36 ± 0,74
2	T maks (jam)	0,83 ± 0,10	0,81 ± 0,11
3	C maks (6,90 ± 0,48	6,60 ± 0,46
4	AUC 0-24	80,84 ± 7,74	80,78 ± 7,40
5	AUC ∞	93,09 ± 8,31	90,56 ± 7,33
6	Vd (ml/kg)	290,80 ± 27,85	312,26 ± 29,88
7	T 1/2 (jam)	7,20 ± 0,57	7,55 ± 0,58
8	Cl (L/jam)	1,39 ± 0,21	1,44 ± 0,23
9	Kel (jam ⁻¹)	0,10 ± 0,07	0,09 ± 0,07

Pada tabel 6 terlihat bahwa tidak ada perbedaan yang begitu nyata pada parameter farmakokinetika teofilin serum pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Bila hasil penelitian ini dibandingkan dengan hasil para peneliti dari negara lain, terlihat bahwa secara rata-rata waktu paro biologik ($t_{1/2}$) pada obyek orang Amerika lebih panjang dari subyek Indonesia yaitu ($10,6 ± 2,1$ jam) dari hasil penelitian Cerasa *et al* (1988). Sementara subyek Indonesia waktu paro biologiknya lebih kecil yaitu ($4,8 ± 0,8$ jam). Dalam penelitian ini didapatkan waktu paro biologik serum kelompok kontrol $7,2 ± 0,57$ jam dan perlakuan $7,55 ± 0,58$.

Terlihat bahwa pemberian vitamin C 1 kali sehari 500 mg selama 7 hari tidak mempengaruhi kinetika absorpsi, sedikit meningkatkan kinetika eliminasi teofilin serum dosis tunggal 130 mg. Namun demikian peningkatan nilai kinetika eliminasi ini tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

Walaupun vitamin C disebutkan dapat menginduksi enzim mikrosom yang berperan dalam metabolisme obat, dalam penelitian ini kita tidak dapat melihat efek itu secara jelas. Hal ini mungkin disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya lama pemberian vitamin C diberikan. Roomi (1998) melaporkan bahwa suplementasi vitamin C dosis tinggi selama 4 minggu pada Guenia pig terbukti dapat meningkatkan jumlah dan aktivitas enzim sitokrom P 450. Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Zaroni & Sato (1975) yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan jumlah dan aktivitas enzim sitokrom P 450 setelah suplementasi vitamin C selama 8-10 hari pada hewan coba yang sebelumnya mengalami defisiensi vitamin C. Peningkatan jumlah sitokrom P 450 setelah

suplementasi vitamin C tersebut sebanding dengan pemberian fenobarbital yang sudah dikenal sebagai induser enzim sitokrom yang poten.

Menurut Stockley (1995) pemberian vitamin C dosis tinggi dengan warfarin dapat menyebabkan penurunan kadar serum warfarin. Disisi lain warfarin dan teofilin, metabolismenya sama-sama melibatkan sitokrom P 450 1A2 (Buck, 1997). Dapat dianalogikan vitamin C dapat mempengaruhi metabolisme teofilin, karena vitamin C diketahui dapat menginduksi enzim sitokrom P 450. Sebaliknya, teofilin tidak mempengaruhi kadar sirkulasi vitamin C (Shimizu, 1996)).

Berdasarkan literatur yang relatif baru, dikatakan bahwa teofilin tidak hanya dimetabolisme oleh enzim sitokrom P 450 isoenzim 1A2, tetapi juga oleh isozim 2D6, 3A3/4 dan 2E1. CYP 1A2 hanya terlibat pada reaksi N-demetilasi menjadi 1-metil santin (15-20 %) dan 3-metil santin (10-15 %), sementara isozim yang lain terlibat dalam reaksi 8-hidroksilasi membentuk 1,3-dimetil asam urat yang jumlahnya 45-55 %. Dengan demikian CYP 1A2 hanya sekitar 25-35 % terlibat dalam metabolisme teofilin. Dari kenyataan diatas, faktor ini juga cukup berperan, dalam hal tidak nyatanya pengaruh pemberian vitamin C dalam memacu metabolisme teofilin.

Kesimpulan

Pemberian vitamin C 1 kali sehari 500 mg selama 7 hari tidak mempengaruhi profil farmakokinetika teofilin oral dosis tunggal pada serum

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap profil metabolit teofilin setelah pemberian vitamin C, sehingga dapat dikaji secara spesifik isoenzim sitokrom P 450 yang kemungkinan dipengaruhi oleh pemberian vitamin C

DAFTAR PUSTAKA

- Albert, P., 1998, The Scientific basis of drugs-drugs interaction: Mechanism and pre clinical evaluation, *Drug Inform. J.*, 32 : 657-664.
- Atkinson, R.L., 1998, Nutritional aspect of pharmacology, in Michael Brown, (eds): *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, 3rd edition, pp,35-46, Mosby Year Book Inc, USA.

- Benet, L.Z., Kroetz, D.L., Shiner, L.B., 1996, Pharmacokinetics. The dynamic of drug absorption, distribution, and elimination in J.G. Hardman & L.E. Limbird, (eds); *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition, pp.3-27, Mc Graw Hill Company, New York.
- Buck, M.L., 1997, Cytochrome P-450 enzyme system and effect on drug metabolism, *Ped. Pharmacol. Ther.*, 3 (5) : 1-7.
- Casner, P.R., Reilly, R., Ho, H., 1993, A randomized control trial of computerized pharmacokinetic theophylline dosing versus empiric physician dosing, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 53 (6) : 684-689.
- Cerasa, L.A., Bertino, J.S., Elizabeth, A., 1988, Lack of effect atenolol on the pharmacokinetics of theophylline, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, (26) : 800-802.
- Donatus, I.A., 1989, Analisis Farmakokinetik bagian I, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Holford, N.H.G., Tett, S., 1996, Therapeutic drug monitoring : the strategy of target concentration intervention in T.M. Speight & N.H.G. Holford (eds), *Avery's Drug Treatment*, 4th edition, pp.225-255, ADIS International Limited, New Zealand.
- Hollenberg, P.F., Brody, T.M., 1998, Absorption, distribution, metabolism and elimination, in M. Brown, (eds); *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, 3rd edition, pp.35-46, Mosby Year Book Inc, USA.
- Hubeiss, A.A., 1983, *Theofilin studi eksperimental profil farmakokinetik*, Disertasi Airlangga University Press, Surabaya.
- Ito, K.U., T., Kanamitsu, K., 1998, Prediction of pharmacokinetic alteration caused by drug-drug interaction: Metabolic interaction in the liver, *Pharmacol Rev.*, 3 : 387-410.
- Kawai, M and Kato, M., 2000, Theophylline for the treatment of bronchial asthma during the first year of life. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 54:351-359.
- Loi, C.M., Wei, X., Vestal, R.E., 1991, Inhibition of theophylline metabolism by mexiletine in young male and female non smokers, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 49:571-580.
- Limón, L., 2000, *Drug interaction: Decreasing the risk*. American Pharmaceutical Association Annual Meeting, Medscape, USA.
- Lipworth, B.J., 1999, Modern drug treatment of chronic asthma, *Br. Med. J.*, 318:380-384.
- Marcus, R and Coulston, M., 1996, Vitamin B complex and ascorbic acid, in J. G. Hardman & L.E. Limbird, (eds); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition, pp.659-682, Mc. Graw-Hill Company, New York.
- Mcfarlane, E.R. 1998, Asthma Bronchial, in E.A.S. Fauci, K.J. Braunwald, J.D. Isselbacher, J.B Wilson, D.L. Martin, S.L. Kasper, D.I. Hauser, Longo (eds) *Harrison's, Principles of internal medicine*, 14th edition, pp.1311-1318, Mc Graw-Hill companies, Toronto.
- Murphy, A.W., Platt-Mills, T.A.E., 1998 Drugs used in asthma and obstructive lung disease in Michael Brown, (eds) : *Human Pharmacology; Molecular to Clinical*, 3th edition, pp.797-810, Mosby Year Book Inc, USA.
- Murray, R k., Granner, D.K., Majes, P.A., 1996, *Harpers Biochemistry*, Appleton & Lange, London.
- Ohrishi, A., 2000, A review of clinical use of theophylline in acute asthma : Factors influencing kinetic disposition and drug interaction, *Meth Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 22(4) 253-258.
- Olson, J., 1998, *Clinical pharmacology made ridiculously simple*, Med Master Inc, Miami.

- Roomi, M.W., Nerke, S., Tsao, C., 1998, Modulation of drug metabolizing enzymes in guinea pig liver by high intake of ascorbic acid, *Int. Jpn. Vit and Nutr.*, 68: 1-3.
- Santoso, B., 1986, Makna klinik interaksi obat, *Medika*, 1(12):94-98.
- Satroasmoro, S., Ismael, S., 1995, Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, Binurupa Aksara, Jakarta.
- Shargel, L. & Yu, A.B.C., 1992, *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics*, Appleton & Lange, East Norwalk.
- Shimitzu, T., Maeda, S., Arakawa, H., Mochizuki, H., Tokoyama, K., Morikawa, A., 1996, Relation between theophylline and circulating vitamin level in children with asthma. *Pharmacol.* 53 (6): 384-389.
- Sianturi, A., Mangkunegoro, H., Nawas, A., 2002, Efikasi teofilin lepas lambat pada penderita penyakit paru obstruktif kronik di RSUP Persahabatan Jakarta, *J. Respir. Indo.*, 22(1):16-29.
- Sitar, S.D., 1989, Human drug metabolism *in vivo*, *Pharm. Ther.*, 43:363-375.
- Stocley, I.V., 1995, Drugs interaction: *A source book of adverse interaction, their mechanism clinical importance and management*, Blackwell Science, Paris.
- Sunaryo, 2000, *Perangsang susunan saraf pusat dalam farmakologi dan terapi*, hal.223-233, FKUI, Jakarta.
- Zannoni, U.G., Sato, P.H., 1975, Effect of ascorbic acid on microsomal drug metabolism, in C.G. King and J.J. Burns (eds): *Seventh conference on vitamin C*, pp.121-131, Academy of Sciences, New York.