PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN YANG DIBERIKAN DENGAN TEH HIJAU *(Camellia sinensis)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC)

SKRIPSI

Oleh :

BAIQ LENY NOPITASARI

08613035

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

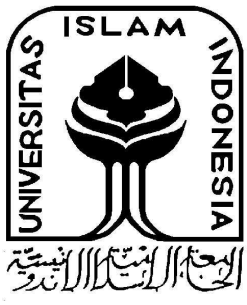
YOGYAKARTA

MEI 2012

PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN YANG DIBERIKAN DENGAN TEH HIJAU *(Camellia sinensis)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC)

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

BAIQ LENY NOPITASARI

08613035

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

MEI 2012

SKRIPSI

PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN DENGAN TEH HIJAU *(Camellia sinensis)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC)

Yang diajukan oleh :

Baiq Leny Nopitasari
08613035

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Dr. Farida Hayati, M.Si., Apt.	Fithria Dyah Ayu S., M.Sc., Apt.

SKRIPSI

PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN
DENGAN TEH HIJAU *(Camellia sinensis)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN
GALUR WISTAR DENGAN METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC)

Oleh:

Baiq Leny Nopitasari
08613035

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal:

Ketua Penguji	:	Dr. Farida Hayati, M.Si., Apt.	(.....)
Anggota Penguji	:	1. Fithria Dyah Ayu S., M.Sc., Apt.	(.....)
	:	2. Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt.	(.....)
	:	3. Dr. Ika Puspita Sari, M.Si., Apt.	(.....)

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Yandi Syukri, M.Si., Apt.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 30 Mei 2012

Penulis

Baiq Leny Nopitasari

MOTTO

“Karena sesungguhnya bersama kesulitan itu pasti ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai dari suatu tugas kerjakanlah dengan sungguh-sungguh tugas yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah kamu memohon dan berharap (Qs. Asy Syarh(94): 5-8)”

EVERY DAY IS RACE

THE LAST BUT NOT THE LIST

“Setiap hari langkah kehidupan begitu cepat, bagaikan pembalap berebut dan melaju menjadi nomor 1, tetapi yang terakhir bukanlah yang terburuk”

SEMANGAT, SABAR DAN BERDOA

“Adalah kunci menuju kesuksesan dan menjadi yang terbaik, dengan selamat penuh ridho atas kehadirat Allah SWT”

THE SECRET

“Doakan, sugestikan keinginannu dalam hatimu, dan selalu gantungkan mimpimu itu tepat 5 cm di depan wajahmu sehingga kamu selalu dapat melihatnya. Agar kelak apa yang kamu inginkan, akan kamu temukan dan dapatkan”

PERSEMBAHAN

DENGAN RASA SYUKUR YANG MENDALAM SKRIPSI INI KUPERSEMBAHKAN KEPADA :

- *Orang tuaku tercinta Bapak Lalu Ichsan, SH. Dan Ibu Hj. Nurhasniati. Terimakasih atas kesabaran, bimbingan, dukungan, motivasi, dan segala pengorbanan yang telah kalian berikan kepada ku. Kalian adalah dua orang yang paling berharga dalam hidup ku. Tanpa kalian aku bukanlah apa-apa. Terimakasih karena selalu memberikan contoh bagaimana menjalani kehidupan dengan penuh kesabaran dan keikhlasan. Aku selalu mengingat kata-kata Ibuku "Apapun yang kamu lakukan, jangan pernah kamu lupa kepada Allah SWT dan kedua orang tuamu". Terimalah skripsi ini sebagai tanda baktiku kepada kalian berdua.*
- *Adik-adikku tersayang Dek Angga dan Dek Uci'. Kalian berdua adalah jagoan buat kakak. Terimakasih karena kalian selalu memberikan warna dalam kehidupan kakak, walaupun terkadang kalian menyebalkan...hehehehe...Tapi kakak bangga kepada kalian berdua karena kalian selalu patuh dan tidak pernah membantah apa yang dikatakan Mama sama Mamiq. Semoga kalian bisa menjadikan kakak sebagai panutan yang baik. Apapun kebaikan yang kakak miliki, kakak harap kalian dapat mengikutinya. Dek,,kita harus selalu bersatu untuk membahagiakan kedua orang tua kita ya.....*
- *Semua keluarga besarku yang tidak mungkin aku sebutkan satu per satu disini. Terimakasih kuucapkan kepada kalian semua.*

*_Salam Sayang dariku_*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah Ya Allah, segenap puji syukur penulis panjatkan atas kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah, dan karunia yang selalu diberikan-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul "Profil Farmakokinetika Teofilin Dengan Teh Hijau *(Camellia Sinensis)* Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Dengan Metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)". Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Proses penyusunan skripsi ini mulai dari awal sampai akhir, sangat dibantu oleh banyak pihak yang selalu senantiasa bersedia memberikan bantuan dan masukan kepada penulis. Semoga Allah SWT kelak membalas kebaikan mereka dengan kebaikan. Penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kedua orang tua yaitu Bapak Lalu Icshan, SH. dan Ibu Hj. Nurhasniati, skripsi ini penulis dedikasikan kepada kalian sebagai persembahan kecil atas segala dukungan, pengorbanan, dan kasih sayang yang selalu kalian berikan kepada penulis.
2. Ibu Dr. Farida Hayati, M.Si., Apt., dan Ibu Fithria Dyah Ayu S., M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing yang selalu senantiasa meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, masukan, dorongan, dan bantuan kepada penulis selama proses penelitian dan proses penyusunan skripsi ini berlangsung.
3. Bapak Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt. dan Ibu Dr. Ika Puspita Sari, M.Si., Apt. selaku dosen penguji skripsi yang telah banyak memberikan masukan dan saran dalam proses penyusunan skripsi.
4. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.

5. Bapak M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.
6. Bapak Sumarna selaku staf Laboratorium Farmakologi Farmasi FMIPA UII, dan Mas Bibit Cahya Karunia selaku operator HPLC Laboratorium Kimia Farmasi FMIPA UII yang selalu bersedia memberikan bantuan kepada penulis selama proses penelitian ini berlangsung, terimakasih banyak atas kerjasamanya selama ini.
7. Semua pihak yang tidak mungkin dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu di dalam penyelesaian penyusunan skripsi ini.

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca. Harapan penulis semoga hasil penenlitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan bagi semua pihak yang membacanya.

Yogyakarta, 30 Mei 2012

Penulis

Baiq Leny Nopitasari

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR ..... **viii**

DAFTAR ISI ..... **xi**

DAFTAR GAMBAR ..... **xiii**

DAFTAR TABEL ..... **xiv**

DAFTAR LAMPIRAN ..... **xvi**

INTISARI ..... **xvii**

ABSTRAK ..... **xviii**

BAB I.PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah 1

B. Perumusan Masalah 3

C. Tujuan Penelitian 3

D. Manfaat Penelitian 3

BAB II.STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka 4

1. Interaksi obat 4
2. Level signifikansi 4
3. Interaksi obat dengan makanan 5
4. Farmakokinetika 6
5. Model farmakokinetika 11
6. Model kompartemen 11
7. Parameter farmakokinetika 12
8. Teofilin 13
9. Tanaman teh 15
10. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*).....16

B. Landasan Teori 18

C. Hipotesis 18

BAB III. METODE PENELITIAN

A. Pengajuan *Ethical Clearance* 19

B. Alat dan Bahan 19

C. Skema Kerja Penelitian 20
D. Cara Penelitian 21
1. Pembuatan larutan pereaksi 21
a. Pembuatan larutan TCA 10% 21
b. Pembuatan larutan buffer 21
c. Pembuatan larutan fase gerak 21
2. Penetapan kadar teofilin dalam darah 21
3. Uji pendahuluan 21
a. Penetapan panjang gelombang maksimum teofilin 21
b. Penetapan waktu retensi dan selektivitas teofilin 22
c. Optimasi perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi 22
d. Penetapan kurva baku teofilin dalam darah 22
e. Penetapan kriteria akurasi 22
f. Penetapan kriteria presisi 23
g. Penetapan batas deteksi dan kuantifikasi kadar teofilin 23
h. Penetapan stabilitas teofilin dalam pelarut TCA 24
i. Penetapan dosis teofilin 24
j. Penetapan dosis dan cara pembuatan sediaan teh hijau 24
k. Optimasi waktu sampling 25
l. Pengelompokkan hewan uji 25
m. Jalur pemejanan hewan uji 26
4. Uji Farmakokinetika 26
a. Kelompok kontrol 26
b. Kelompok perlakuan 26

E. Penentuan Parameter Farmakokinetika teofilin 27
F. Analisis Hasil 27
BAB IV.HASIL DAN PEMBAHASAN
A. Hasil Uji Pendahuluan 28
B. Hasil Uji Farmakokinetika 37
C. Pembahasan 39
BAB V.KESIMPULAN DAN SARAN
A. Kesimpulan 47
B. Saran 47
DAFTAR PUSTAKA 48
LAMPIRAN 51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia teofilin 13
Gambar 2. Contoh seperangkat HPLC modern 17
Gambar 3. Alur penelitian 20
Gambar 4. Kromatogram teofilin 40 µg/mL dalam fase gerak 29
Gambar 5. Kromatogram blanko darah 29
Gambar 6. Kromatogram teofilin 24 µg/mL dalah darah (*in vitro*) 30
Gambar 7. Kromatogram teofilin dalam darah (*in vivo*) sampel jam ke-6 pada tikus perlakuan 2 30
Gambar 8. Grafik kurva baku 32
Gambar 9. Kurva hubungan antara kadar teofilin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian teofilin dosis 54 mg/kg BB secara oral 35
Gambar 10. Grafik kadar teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan 38
Gambar 11. Kromatogram teofilin dalam darah (kriteria selektivitas) 53
Gambar 12. Profil farmakokinetika teofilin optimasi waktu sampling 60
Gambar 13. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol I 62
Gambar 14. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol II 64
Gambar 15. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol III 66
Gambar 16. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol IV 68
Gambar 17. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol V 70
Gambar 18. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan I 72
Gambar 19. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan II 74
Gambar 20. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan III 76
Gambar 21. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan IV 78
Gambar 22. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan V 80

DAFTAR TABEL

Tabel I. Luas area kromatogram teofilin dalam beberapa perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi 31

Tabel II. Luas area kromatogram teofilin dalam darah pada beberapa seri kadar 32

Tabel III. Nilai perolehan kembali, kesalahan sistematik, kesalahan acak, dan HORRAT pada penetapan kadar teofilin dalam darah 33

Tabel IV. Persentase degradasi teofilin setelah dilakukan penyimpanan dalam lemari pendingin 34

Tabel V. Data kadar teofilin dalam darah pada kelompok kontrol dan perlakuan 37

Tabel VI. Data parameter farmakokinetika teofilin dalam darah pada kelompok kontrol dan perlakuan 38

Tabel VII. Penetapan kurva baku dan kriteria sensitivitas 54

Tabel VIII. Hasil perhitungan kriteria presisi dan akurasi 55

Tabel IX. Hasil perhitungan persen degradasi 58

Tabel X. Perhitungan parameter farmakokinetika optimasi waktu sampling 59

Tabel XI. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol I 61

Tabel XII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol II 63

Tabel XIII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol III 65

Tabel XIV. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol IV 67

Tabel XV. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol V 69

Tabel XVI. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan I 71
Tabel XVII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan II 73
Tabel XVIII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan III 75
Tabel XIX. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan IV 77
Tabel XX. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan V 79
Tabel XXI. Data kadar teofilin kelompok kontrol 81
Tabel XXII. Data kadar teofilin kelompok perlakuan 81
Tabel XXIII. Data parameter farmakokinetika teofilin kelompok kontrol 83
Tabel XXIV. Data parameter farmakokinetika teofilin kelompok perlakuan 83

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat kelaikan etik 51
Lampiran 2. Panjang gelombang maksimum teofilin 52
Lampiran 3. Penetapan kriteria selektivitas 53
Lampiran 4. Penetapan persamaan kurva baku teofilin dalam darah dan kriteria sensitivitas 54
Lampiran 5. Penetapan kriteria presisi dan akurasi 56
Lampiran 6. Penetapan stabilitas teofilin dalam pelarut TCA 59
Lampiran 7. Perhitungan parameter farmakokinetika optimasi waktu sampling 60
Lampiran 8. Perhitungan parameter farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan 62
Lampiran 9. Kadar teofilin pada setiap waktu sampling pada kelompok kontrol dan perlakuan 82
Lampiran 10. Hasil perhitungan parameter farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan 83
Lampiran 11. Hasil uji *Kolmogorov-Smirnov* 84
Lampiran 12. Hasil uji t tidak berpasangan 86

PROFIL FARMAKOKINETIKA TEOFILIN DENGAN TEH HIJAU *(Camellia sinensis)* PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR DENGAN METODE *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC)

INTISARI

Teh hijau *(Camellia sinensis)* merupakan salah satu minuman yang sering dikonsumsi bersama obat. Teh hijau banyak mengandung antioksidan polifenol, alkaloid dan kafein. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap profil farmakokinetika teofilin yang diberikan secara peroral pada tikus putih jantan galur Wistar. Hewan uji menggunakan tikus putih jantan galur wistar, terdiri dari 2 kelompok, dan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus kemudian tikus dipuasakan selama 12 jam lalu ditimbang dan diberi perlakuan. Kelompok I tikus diberi teofilin dengan dosis 54 mg/kg BB sebagai kontrol. Kelompok II tikus diberi teh hijau 189 mg/kg BB bersamaan dengan pemberian teofilin 54 mg/kg BB. Pada jam ke-0; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 11,0; dan 23,00 diambil sampel darah kemudian ditetapkan kadar teofilin dalam sampel darah tersebut. Kadar teofilin dalam darah ditetapkan dengan HPLC. Hasil yang diperoleh dibuat kurva teofilin dalam darah terhadap waktu, lalu ditentukan harga parameter farmakokinetika teofilin seperti ka, Vd, Cl_T, $t_{1/2}$, k, $AUC_{0-\infty}$, t_{maks}, dan Cp_{maks}. Parameter farmakokinetika yang diperoleh pada dua kelompok perlakuan dianalisis dengan uji t independent dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian teh hijau dapat meningkatkan Vd secara bermakna ($p<0,05$) sebesar 35,43% dan meningkatkan Cp_{maks} secara bermakna ($p<0,05$) sebesar 17,85%.

Kata kunci : teh hijau (*Camellia sinensis*), teofilin, HPLC, farmakokinetika.

PHARMACOKINETICS PROFILE OF THEOPHYLLINE WITH GREEN TEA (*Camellia sinensis*) IN WHITE MALE WISTAR RATS WITH *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY* (HPLC) METHOD

ABSTRACT

Green tea (*Camellia sinensis*) is one of the drinks are usually consumed with the drug. Green tea contains antioxidant polyphenols, alkaloids and caffeine. The aim of the study is to determine the effect of administration of green tea (*Camellia sinensis*) on the pharmacokinetic profile of orally administered theophylline on white male Wistar rats. Animal trials using white male Wistar rats, consisted of two groups and each group consisted of 5 rats, and rats fasted for 12 hours, then weighed and given treatment. In group I, rats were given a single dose of theophylline 54 mg/kg BW as a control group. In group II, rats were given single dose of green tea 189 mg/kg BW and single dose of theophylline 54 mg/kg BW. blood samples taken at-0, 0.5; 1.0, 2.0, 3.0: 4.0: 6.0: 8.0: 10.0: 11.0, and 23.00, and then specified levels of theophylline in the blood samples. Theophylline levels in the blood determined by HPLC. The results obtained made the curve of theophylline concentration-time, and determines the value of pharmacokinetics parameters of theophylline i.e. ka, Vd, CI_T, $t_{1/2}$, k, $AUC_{0-\infty}$, t_{maks}, and Cp_{maks}. Pharmacokinetic parameters obtained in the two treatment groups were analyzed with independent t test with 95% confidence level. The results showed that administration of green tea can increase Vd ($p<0,05$) of theophylline up to 35,43% and increase Cp_{maks} ($p<0,05$) of theophylline up to 17,85%.

Key word : green tea (*Camellia sinensis*), theophylline, HPLC, pharmacokinetic.

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Interaksi antara obat dengan makanan atau obat dengan obat dapat mempengaruhi farmakokinetika obat yang bersangkutan. Interaksi obat tersebut dapat terjadi pada pemakaian dua atau lebih obat secara bersamaan. Interaksi farmakokinetika obat, yaitu: fase absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi. Interaksi obat tersebut dapat memberikan efek yang merugikan atau menguntungkan[(1)].

Interaksi obat dengan obat sudah banyak diketahui, tetapi interaksi obat dengan makanan atau minuman belum banyak diketahui. Terdapat anggapan bahwa bahan makanan yang dikonsumsi masyarakat bersifat aman membuat masyarakat mengacuhkan interaksi makanan tersebut terhadap penggunaannya bersama dengan obat sintetik, padahal sangat dimungkinkan makanan atau minuman mempengaruhi efek obat yang bersangkutan[(2)].

Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan pH, perpanjangan atau pengurangan waktu tinggal di saluran cerna atau akibat pembentukan kompleks. Interaksi pada proses distribusi dapat terjadi apabila kedua senyawa yang berikatan mengalami persaingan dalam ikatan dengan protein plasma. Pengaruh pada proses biotransformasi terjadi karena induksi enzim atau inhibisi enzim. Sementara interaksi pada proses ekskresi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH urin atau karena persaingan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif[(3)].

Teh hijau merupakan salah satu minuman popular yang sering dikonsumsi oleh masyarakat di seluruh dunia. Teh hijau mempunyai efek yang paling signifikan terhadap kesehatan dibandingkan dengan teh jenis lainnya sehingga teh hijau sering dikonsumsi untuk tujuan kesehatan[(4)]. Teh hijau mengandung polifenol berupa flavanol, flavandiols, flavonoid, dan asam fenolat sebanyak 30%. Sebagian besar polifenol pada teh hijau adalah flavonol, umumnya dikenal sebagai katekin[(5)]. Daun segar teh hijau mengandung rata-rata 3-4% senyawa

alkaloid yang dikenal dengan nama *methylxanthines* seperti kafein, teobromin, dan teofilin[6].

Teh hijau telah menjadi objek penelitian ilmiah dan medis untuk menentukan tingkat khasiatnya, dengan beberapa bukti menunjukkan bahwa orang yang meminum teh hijau secara teratur memiliki kemungkinan yang lebih rendah terkena penyakit jantung dan kanker, karena terdapat senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antikardiogenik. Teh hijau juga mempunyai efek proteksi untuk melawan penyakit degeneratif dan mencegah hepatotoksik akibat proliferasi sel hepatoma yang berlebihan[7].

Kafein merupakan salah satu kandungan teh hijau yang mempunyai efek farmakologi sebagai bronkodilator lemah, mampu mengurangi kelelahan otot pernafasan, dan meningkatkan fungsi dari otot pernafasan. Kafein dimungkinkan juga dapat mengurangi risiko terjadinya serangan asma dan dapat meredakan beberapa gejala asma, seperti mengi dan batuk[8]. Kafein merupakan stimulan yang terdapat dalam kopi, teh, minuman kola, beberapa jenis pil pelangsing yang dijual bebas, sediaan untuk flu dan batuk, nyeri, dan rasa tidak enak waktu haid[9].

Kafein yang terkandung dalam teh hijau dapat berinteraksi dengan obat-obat seperti efedrin, pseudoefedrin, teofilin, dan aminofilin sehingga dapat meningkatkan risiko efek samping dari obat-obat tersebut[10]. Kafein bekerja dengan mekanisme yang mirip dengan teofilin. Kafein juga dapat mengurangi kecepatan eliminasi teofilin dari dalam tubuh. Konsumsi kafein bersama dengan teofilin memungkinkan terjadinya peningkatkan efek terapi, sekaligus efek samping teofilin[11]. Konsumsi teh jangka panjang dapat meningkatkan aktivitas enzim sitokrom P450[12].

Teofilin merupakan golongan obat yang mempunyai indeks terapeutik yang sempit, sehingga sedikit saja bioavailabilitasnya terganggu, maka dapat menyebabkan efek berkurang atau bahkan menjadi toksik. Teofilin sampai saat ini masih digunakan sebagai salah satu terapi asma. Dari penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, menunjukkan bahwa profil farmakokinetika teofilin dapat dipengaruhi oleh penambahan beberapa tanaman obat tradisional, sayur, ataupun buah-buahan seperti jus pisang ambon dan jus jambu biji[13,14].

Berdasarkan hal-hal tersebut timbul dugaan akan adanya interaksi antara teofilin dengan teh hijau. Penelitian ini lebih jauh mengungkapkan adanya interaksi teofilin dengan teh hijau.

B. Perumusan Masalah

Dalam penelitian ini, permasalahan yang dikemukakan adalah : Apakah teh hijau (*Camellia sinensis)* dapat mempengaruhi profil farmakokinetika teofilin yang diberikan secara peroral pada tikus putih jantan galur Wistar?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian teh hijau (*Camellia sinensis)* terhadap profil farmakokinetika teofilin yang diberikan secara peroral pada tikus putih jantan galur Wistar.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dalam penelitian ini adalah mengetahui manifestasi interaksi yang terjadi antara teofilin dengan teh hijau ditinjau dari parameter farmakokinetika teofilin dan untuk melengkapi data farmakokinetika teofilin.

BAB II
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Interaksi Obat

Interaksi obat dapat terjadi antara obat dengan obat, obat dengan makanan atau obat dengan zat kimia lain yang masuk dari lingkungan. Interaksi tersebut dapat menyebabkan peningkatan keberhasilan terapi atau meningkatkan efek samping obat. Interaksi obat dapat dikategorikan menjadi interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika[(15)].

Interaksi farmakokinetika lebih sulit untuk diprediksi dan akan memberikan perbedaan yang besar antar pasien. Pada interaksi farmakokinetika, salah satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi dari obat yang lain. Hasilnya adalah terdapat peningkatan atau penurunan jumlah obat di dalam tubuh, sehingga akan menyebabkan perubahan efek farmakologi. Interaksi obat secara farmakodinamik adalah interaksi antar obat yang mempunyai aksi yang mirip (agonis) atau aksi yang berlawanan (antagonis), interaksi farmakodinamika lebih mudah diprediksi dibandingkan dengan interaksi farmakokinetika[(15)].

2. Level Signifikansi (*Clinical significance*)

Level signifikansi adalah derajat obat yang berinteraksi dapat mengubah kondisi pasien. Interaksi obat berdasarkan signifikansinya dapat diklasifikasikan menjadi 5 yaitu :

a. Level signifikansi 1

   Interkasi dengan signifikansi ini memiliki keparahan mayor dan terdokumentasi *suspected, probable*, atau *established*.

b. Level signifikansi 2

   Interaksi dengan signifikansi kedua ini memiliki tingkat keparahan moderat dan terdokumentasi *suspected, probable*, atau *established*.

c. Level signifikansi 3

   Interaksi ini memiliki tingkat keparahan minor dan terdokumentasi

suspected, *probable*, atau *established*.

d. Level signifikansi 4

   Interaksi ini memiliki keparahan mayor/moderat dan terdokumentasi *possible*.

e. Level signifikansi 5

   Interaksi dalam signifikansi ini dapat dibedakan menjadi dua, yaitu tingkat leparahan minor dan terdokumentasi *possible*, serta keparahan mayor, moderat, minor dan terdokumentasi *unlikely*[16].

Interaksi obat dapat dibedakan menjadi :

a. Berdasarkan level kejadian, interaksi obat terdiri dari *established* (sangat mantap terjadi), *probable* (interaksi obat bisa terjadi), *suspected* (interaksi obat diduga terjadi), *possible* (interaksi obat mungkin terjadi, tetapi belum pasti terjadi), serta *unlikely* (interaksi obat tidak terjadi).
b. Berdasarkan onset, interaksi obat dapat dibedakan menjadi dua, yaitu interaksi dengan onset cepat (efek interaksi terlihat dalam 24 jam) dan interaksi dengan onset lambat (efek interaksi terlihat setelah beberapa hari sampai minggu).
c. Berdasarkan keparahan, interaksi obat dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu mayor (efek fatal, dapat menyebabkan kematian), moderat (efek sedang, dapat menyebabkan kerusakan organ), minor (tidak begitu masalah, dapat diatasi dengan baik)[16].

3. Interaksi Obat dengan Makanan

Pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang, karena itu pada banyak obat masih belum jelas bagaimana pengaruh pemberian makanan yang sama terhadap kinetika obat[17]. Kemungkinan yang dapat menyebabkan terjadi interaksi obat dengan makanan adalah :

a. Perubahan motilitas lambung dan usus
b. Perubahan suplai darah di daerah *splanchinicus* dan mukosa saluran cerna
c. Pengaruh absorbsi obat oleh adsorbsi dan kompleksasi

d. Pengaruh transport aktif oleh makanan
e. Perubahan biotransformasi dan eliminasi[17].

Efek dari interaksi obat adalah :

a. Respon terhadap obat berkurang atau sebaliknya respon terhadap obat justru meningkat.
b. Nutrisi makanan akan berkurang atau justru meningkat[17].

4. Farmakokinetika

Farmakokinetik dapat dimanfaatkan untuk berbagai tujuan, misalnya dalam:

a. Pengembangan obat baru (*new chemical entity*) baik hasil sintesis kimia atau isolat bahan alam, untuk mengetahui bagaimana, berapa banyak, dan kecepatan ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) obat, sehingga akan diketahui hubungan dosis dan kadar obat di dalam spesimen hayati, dan dapat dipertimbangkan untuk modifikasi obat tersebut.
b. Pengembangan formulasi sediaan obat, yaitu pemanfaatan dalam ilmu biofarmasetik, untuk mempertimbangkan bentuk dan formula suatu sediaan yang paling optimal menghasilkan profil ADME (termasuk ketersediaan hayati) obat, sehingga akan diperoleh manfaat terapi yang diharapkan.
c. Industri farmasi, ketika akan menentukan bentuk dan formula baru suatu sediaan serta regimen dosis yang tepat, sehingga menghasilkan ketersediaan hayati dan profil kadar obat di dalam darah optimal untuk populasi penderita.
d. Untuk monitoring kadar obat di dalam spesimen hayati (*Therapeutic Drug Monitoring*/TDM) dan untuk merancang regimen dosis individual dalam berbagai kondisi patologik, sehingga tujuan terapi dapat tercapai.
e. Mencegah dan mengatasi interaksi obat-obat, obat-makanan, dan obat-minuman. Dari studi farmakokinetik dapat diketahui apakah suatu obat boleh diberikan bersama-sama obat lain, makanan, atau minuman, atau diperlukan jarak waktu pemberian.
f. Pengawasan mutu obat oleh lembaga pemerintah[18].

Obat melakukan beberapa proses di dalam tubuh yaitu :

a. Absorpsi

Absorpsi merupakan transfer obat melintasi membran. Pada saat melintasi membran sel obat melakukan dengan dua cara, yaitu transfer pasif dan transfer aktif khusus. Pada transfer pasif membran tidak berperan aktif ketika obat melalui membran tersebut, sedangkan transfer aktif memerlukan energi. Pengangkutan dilakukan dengan mengikat obat zat hidrofil (makromolekul atau ion) pada enzim spesifik (alat pengangkut, misalkan ATP), setelah melintasi membran sel obat terlepas. Zat yang diabsorpsi dengan proses transfer aktif diantaranya: glukosa, asam amino, asam lemak, vitamin (B_1, B_2, B_{12}), dan lain-lain[19].

Sistem penyerapan obat dari gastrointestinal tergantung pada sifat fisikokimia dari obat, formula dosis yang digunakan, anatomi dan fisiologi dari tempat absorpsi. Faktor-faktor seperti luas permukaan dinding usus kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna, dan aliran darah menuju tempat absorpsi, semuanya mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi obat[20].

b. Distribusi

Distribusi adalah proses obat ketika berada dalam cairan tubuh dan jaringan tubuh. Setelah obat diabsorpsi ke dalam aliran darah untuk mencapai tempat aksinya, obat harus melintasi membran sel. Distribusi obat dilakukan di dalam susunan syaraf pusat dan melalui sawar darah otak. Distribusi obat ke dalam susunan syaraf pusat mengikuti prinsip sama seperti perjalanan obat melintasi sel membran lainnya. Sawar darah otak merupakan istilah untuk menggambarkan secara kuantitatif perbedaan dalam permeabilitas pembuluh kapiler di otak dengan pembuluh darah lain di tubuh. Letak sawar darah otak adalah antara plasma dengan ruangan ekstraseluler dari otak[19].

Distribusi obat ke berbagai kompartemen cairan dan jaringan dibatasi oleh ikatan obat dalam protein plasma karena molekul besar seperti komplek protein sukar melewati membran sel, sebaliknya obat bebas yang tidak terikat dan aktif mudah melewati membran sel.

Semakin besar prosentase pengikatan semakin rendah kadar obat bebas. Namun, apabila persentase terikat protein melebihi 80%, maka pengurangan distribusi menjadi sangat nyata. Apabila kadar obat bebas dalam semua jaringan telah sama, distribusi obat terikat telah mencapai keadaan seimbang[20].

c. Biotransformasi

Dalam proses ini umumnya obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi berperan dalam mengakhiri kerja obat. Namun, terdapat beberapa obat yang memiliki metabolit sama aktif, seperti klorpromazin, efedrin dan senyawa benzodiazepin; obat yang memiliki metabolit lebih aktif, misalnya fenasetin dan kloralhidrat (menjadi parasetamol dan dikloroetanol); atau lebih toksis. Selain itu, terdapat juga obat yang merupakan calon obat (*prodrug*) diaktifkan oleh enzim biotransformasi. Sebagian besar obat mengalami biotransformasi di hati. Selain hati sebagai organ transformasi utama, dapat juga terjadi pada beberapa organ lain, seperti di paru-paru, ginjal, dinding usus (asetosal, salisilamid, lidokain), s dalam darah (*succinylcholine*) serta di dalam jaringan (*catecholamine*)[20].

Reaksi biokimia yang terjadi dapat dibedakan atas reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I (reaksi fungsionalisasi) meliputi oksidasi, reduksi, hidrolisis, hidrasi dan isomerasi. Reaksi fase II (reaksi konjugasi) meliputi glukoronidasi/glukorosidasi, sulfasi, metilasi, asetilasi, konjugasi asam amino, konjugasi glutation, konjugasi asam lemak, dan kondensasi[21].

Enzim sitokrom P450 (CYP 450) merupakan enzim yang terdapat di membran retikulum endoplasma halus yang bertanggung jawab dalam proses metabolisme obat. Enzim tersebut mempunyai serapan maksimal pada panjang gelombang 450 nm. Enzim CYP 450 terdiri dari berbagai macam subfamili yang bertugas untuk mengkatalisis metabolisme oksidatif dari berbagai macam bahan kimia eksogen seperti obat, karsinogen, racun, dan senyawa endogen seperti steroid, asam lemak, dan prostaglandin. Subfamili dari enzim CYP 450 diantaranya adalah CYP1A2, CYP3A4,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, dan CYP2E[23].

Metabolisme obat yang terjadi dapat berupa :

(1) Induksi

Hati merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat pada manusia. Beberapa cara telah dikemukakan untuk mengkaji induksi obat pada manusia yaitu :

(a) Meningkatnya klirens obat

(b) Menurunnya waktu paruh obat dalam plasma

(c) Peningkatan *γ-glutail transferase* dalam plasma

(d) Peningkatan *6β- hidroksikortisol* dalam urin, dan

(e) Level bilirubin dalam plasma.

Walaupun mekanisme yang terlibat dalam induksi metabolisme obat pada manusia belum ditentukan secara jelas, tetapi induksi dari enzim-enzim hati yang spesifik memegang peran penting dan mempunyai implikasi-implikasi yang besar dalam farmakologi klinis[21] .

(2) Inhibisi

Inhibisi (penghambatan) enzim bisa menyebabkan interaksi obat yang tidak diharapkan. Inhibisi cenderung terjadi lebih cepat daripada interaksi yang melibatkan induksi enzim, karena inhibisi terjadi segera setelah obat yang dihambat, sedangkan induksi memerlukan waktu yang cukup lama karena membutuhkan proses sintesis enzim sitokrom P450 terlebih dulu. Obat bisa menghambat berbagai bentuk sitokrom P450, sehingga hanya mempengaruhi metabolism obat yang dimetabolisme oleh isoenzim tertentu[22].

d. Ekskresi

Ekskresi adalah pengeluaran obat dari dalam tubuh dalam bentuk metabolit hasil metabolisme atau dalam bentuk obat utuh. Obat dan metabolit yang polar diekskresikan lebih cepat daripada obat larut lemak, kecuali ekskresi melalui paru. Ginjal merupakan organ ekskresi yang terpenting. Ekskresi ginjal terdiri dari tiga proses yaitu filtrasi di glomerulus, sekresi aktif di tubuli proksimal, dan reabsorpsi aktif di tubuli proksimal dan distal. Metabolit obat yang terbentuk di hati diekskresikan

ke dalam usus oleh empedu kemudian dibuang melalui feses. Namun, lebih sering diserap kembali di dalam saluran cerna dan kemudian diekskresikan melalui ginjal[24].

Berkurangnya kadar obat dalam plasma dan lama obat berefek sangat dipengaruhi oleh kecepatan metabolisme dan ekskresi obat. Kedua faktor tersebut menentukan kecepatan eliminasi obat yang dinyatakan dengan *plasma half-life* eliminasi (waktu paruh atau $t_{1/2}$) yaitu rentang waktu dimana kadar obat dalam plasma pada fase eliminasi menurun sampai separuhnya. Waktu paruh atau $t_{1/2}$ juga tergantung dari kecepatan metabolisme dan ekskresi obat. Obat dengan metabolisme cepat mempunyai *half-life* yang pendek, sedangkan obat yang tidak mengalami proses metabolisme, obat dengan siklus enterohepatik, obat yang diresorpsi kembali oleh tubuli ginjal, obat dengan presentase pengikatan pada protein yang tinggi mempunyai plasma *half- time* panjang[20].

5. Model Farmakokinetika

Model farmakokinetik bisa menjelaskan mengenai perjalanan obat dalam tubuh, misal sebagian besar model farmakokinetik menerima bahwa konsentrasi obat di plasma mencerminkan konsentrasi obat dalam semua bagian tubuh.

Model farmakokinetik digunakan untuk :

a. Memprediksi tingkat obat dalam plasma, penyerapan, dan urin dengan berbagai dosis yang diberikan.
b. Menghitung dosis optimal yang diberikan untuk setiap individu pasien.
c. Memperkirakan akumulasi obat dan metabolisme.
d. Menghubungkan konsentrasi obat dengan aktivitas pengobatan dan keracunan.
e. Mengevaluasi perbedaan dalam rentang atau tingkat ketersediaan antara formula.
f. Menjelaskan perubahan fisiologi atau efek penyerapan, penyaluran atau pengurangan obat.

g. Menjelaskan interaksi obat[25].

6. Model Kompartemen

Model kompartemen dibagi menjadi dua yaitu:

a. Model satu kompartemen

Pada model satu kompartemen diumpakan bahwa semua kompartemen tubuh berada dalam keseimbangan yang cepat dengan semua kompartemen pusat (darah), dan bahwa konsentrasi obat di seluruh tubuh adalah konstan. Menurut model kompartemen satu, tubuh dianggap sebagai satu kompartemen tempat terdistribusinya obat dan merata ke seluruh cairan dan jaringan tubuh. Model satu kompartemen terlalu sederhana sehingga untuk kebanyakan obat kurang tepat[18].

b. Model dua kompartemen

Tubuh dianggap terdiri atas dua kompartemen, yaitu kompartemen sentral dan kompartemen perifer. Kompartemen sentral meliputi darah dan berbagai jaringan yang banyak dialiri darah seperti jantung, paru, hati, ginjal dan kelenjar endokrin. Obat tersebar dan mencapai kesetimbangan dengan cepat dalam kompartemen ini. Kompartemen perifer adalah berbagai jaringan yang kurang dialiri darah misalnya otot, kulit, dan jaringan lemak sehingga obat lambat masuk ke dalam kompartemen perifer. Model dua kompartemen pada prinsipnya sama dengan model satu kompartemen, perbedaan terdapat dalam proses distribusi karena adanya kompartemen perifer, tetapi eliminasi tetap dari kompartemen sentral. Model dua kompartemen sesuai untuk banyak obat[18].

7. Parameter Farmakokinetika

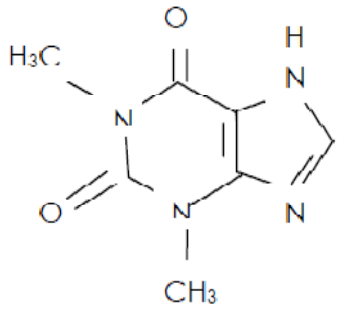
Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari model berdasarkan hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin atau cairan hayati lainnya. Fungsi dari penetapan parameter farmakokinetika suatu obat adalah untuk memperoleh gambaran yang dapat dipergunakan untuk mengkaji kinetika absorpsi, distribusi dan eliminasi di dalam tubuh[26].

Pada prinsipnya ada tiga jenis parameter farmakokinetika yaitu parameter primer, sekunder , dan turunan. Parameter primer adalah parameter farmakokinetika yang dipengaruhi oleh perubahan salah satu atau lebih perubahan fisiologi. Yang termasuk dalam parameter tersebut diantaranya adalah ka (konstanta kecepatan absorpsi), Fa (fraksi obat terabsorpsi), Vd (volume distribusi), Cl_T (*clirens hepatic*). Parameter sekunder adalah parameter farmakokinetika yang bergantung pada parameter primer. Perubahan harga parameter sekunder disebabkan oleh perubahan nilai parameter farmakokinetika primer tertentu sebagai cerminan adalah pergeseran nilai suatu ubahan fisiologi. Yang termasuk parameter faramakokinetika sekunder adalah $t_{1/2}$ (waktu paruh eliminasi), k_e (konstanta kecepatan eliminasi), dan F_e (fraksi obat yang terekskresi). Sedangkan parameter turunan adalah parameter yang tidak hanya bergantung dari harga parameter farmakokinetika primer, tetapi bergantung dari pemberian dosis atau kecepatan pemberian obat terkait[26].

Bioavailabilitas obat ialah jumlah relatif obat atau zat aktif suatu produk obat yang diabsorpsi, serta kecepatan obat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Obat dinyatakan *"available"* bila setelah diabsorpsi obat tersebut tersedia untuk bekerja pada organ/jaringan/sel yang dituju dan memberikan efek farmakologis. Evaluasi jumlah obat dan kecepatan bioavailabilitas obat dilakukan dari pemberian dosis tunggal, atau dosis ganda yang mengikuti dosis tunggal. Tiga parameter yang menentukan bioavailabilitas obat, yaitu waktu yang diperlukan sampai tercapai kadar puncak (t_{maks}), kadar puncak/tertinggi dalam darah yang sesungguhnya (Cp_{maks}), dan area di bawah kurva (AUC)[27].

8. Teofilin

Teofilin merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa pahit dan mantap di udara. Teofilin mengandung tidak kurang dari 98,5 % dan tidak lebih dari 101,5 % $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan[28].



Gambar 1. Struktur kimia teofilin[28].

Kelarutan dari teofilin, yaitu : larut dalam lebih kurang 180 bagian air; lebih mudah larut dalam air panas; larut dalam lebih kurang 120 bagian etanol (95%) p, mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonia encer P[28].

Teofilin [(*3,7-dihidro-1,3-di-metilpurin-2,6-(1H)-dion*] atau 1,3-dimetilxantin salah satu obat yang memiliki indeks terapi sempit, yaitu 8-15 µg/mL darah. Potensi toksisitas teofilin telah diketahui berhubungan dengan kadar teofilin utuh darah, yaitu >20 µg/mL. Rasio ekstraksi hepatik teofilin termasuk rendah, yakni 0,09, oleh karena itu, efek potensial ditentukan oleh keefektifan sistem oksidasi sitokrom P450 di dalam hati[29]. Teofilin dimetabolisme oleh mikrosom hepar yaitu enzim sitokrom P450 atau CYP 1A2. Enzim CYP450 merupakan isoenzim yang dipengaruhi oleh tembakau. Aktivitas merokok dapat menyebabkan peningkatan aktivitas enzim CYP450 sebesar 3 kali lipat, aktivitas tersebut merupakan alasan perokok membutuhkan dosis teofilin lebih tinggi dibandingkan orang yang bukan perokok. Substrat obat yang dapat dimetabolisme oleh enzim CYP450 selain teofilin adalah kafein dan propranolol[23].

Mekanisme kerja teofillin menghambat enzim nukleotida siklik fosfodiesterase (PDE). PDE mengkatalisis pemecahan AMP (adenosin monofosfat) siklik menjadi 5’- AMP dan GMP (guanosin monofosfat) siklik menjadi 5’-GMP. Penghambatan PDE menyebabkan penumpukan AMP siklik dan GMP siklik, sehingga meningkatkan tranduksi sinyal melalui jalur tersebut. Teofilin merupakan suatu antagonis kompetitif pada reseptor adenosin, hubungan dengan asma adalah adenosin dapat menyebabkan bronkokonstriksi pada penderita asma dan memperkuat

mediator yang diinduksi secara imunologis dari sel mast paru-paru[30]. Teofilin merupakan perangsang sistem saraf pusat yang kuat, merelaksasi otot polos terutama bronkus[31].

Dosis pemeliharaan untuk teofilin *non-sustained release* adalah 200-300 mg, 3-4 kali sehari atau 200-400 mg, 2 kali sehari untuk sediaan *sustained released*. Kadar terapetik plasma teofilin adalah 5-20 µg/mL. Konsentrasi serum 10 –20 µg/mL diperlukan untuk menghasilkan respon bronkodilator optimum. Teofilin diabsorbsi dengan cepat dan lengkap, sehingga kadar puncak serum dicapai kira-kira hanya 1 - 2 jam setelah penggunaan oral. Pada berat badan ideal, klirens teofilin rata-rata 0,04 L/kg/hari. Tetapi, sebenarnya angka tersebut sangatlah bervariasi karena banyak hal yang dapat meningkatkannya, seperti kondisi obesitas, merokok, diet dan penyakit hati. Begitu juga dengan $t_{1/2}$ nya pada pasien dewasa mencapai 8 jam[24]. Dosis terapi teofilin untuk manusia dalam sehari maksimal 600 mg[31]. Pada kadar serum sekitar 10 µg/mL yang merupakan efek terapi, pada beberapa orang telah timbul efek samping ringan seperti mual, kadang- kadang muntah atau sakit kepala. Pada kadar di atas 15 µg/mL efek samping menjadi lebih berat, seperti takikardi. Sedangkan di atas 20 µg/mL dapat terjadi konvulsi[30].

Efek makanan terhadap bioavailabilitas teofilin tidak diketahui secara jelas. Secara umum diketahui bahwa lemak atau serat dalam makanan memiliki pengaruh terhadap bioavailabilitas teofilin, sedangkan diet tinggi protein dapat menurunkan waktu paruh teofilin dan diet tinggi karbohidrat dapat meningkatkan waktu paruh teofilin. Perubahan signifikan terhadap bioavailabilitas teofilin terlihat pada pasien yang diberikan nutrisi secara enteral dan nutrisi secara parenteral. Teofilin juga dapat berinteraksi pada fase farmakokinetik dengan beberapa obat-obat seperti turunan azole (*fluconazole dan ketoconazole*), barbiturat (fenobarbital, pentobarbital, dan secobarbital), vaksin BCG, beta bloker (propranolol), kafein, karbamazepin, clopidogrel atau tiklopidin, disulfiram, H-2 bloker (simetidin), antibiotik makrolida, dan antibiotik golongan quinolon[1].

9. Tanaman Teh

Tanaman teh (*Camellia sinensis*) dapat tumbuh dengan baik di daerah pegunungan beriklim sejuk pada ketinggian lebih dari 1.800 meter di atas permukaan laut (dpl). Daun teh berbentuk mangkuk panjang dengan gerigi halus pada pinggirannya. Bunga teh berwarna putih dengan serbuk sari berwarna kuning[32].

Teh hijau diproses dengan cara khusus. Setelah dipetik, daun teh akan mengalami pengasapan. Proses ini akan mengeringkan daun teh, namun tidak sampai mengubah warna daun. Kondisi inilah yang menyebabkan air seduhan daun teh tetap terlihat berwarna hijau muda. Proses ini kemudian terbukti dapat mempertahankan berbagai kandungan nutrisi, antara lain zat antioksidan *polyphenols* pada daun teh[33].

Penggunaan teh hijau dengan dosis lebih dari 300 mg kafein (lima cangkir teh hijau) menimbulkan efek samping, di antaranya gelisah, mudah tersinggung, insomnia atau sulit tidur, vertigo, diare, hilangnya nafsu makan, dan sakit kepala. Jika berinteraksi dengan obat sintetik, teh hijau kemungkinan dapat menghambat absorpsi obat ke tubuh[6].

10. HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

HPLC adalah teknik pemisahan fisik yang dilakukan dalam fase cairan dimana sampel dipisahkan menjadi komponen-komponen penyusunnya (atau analit) dengan mendistribusikan antara fase gerak dan fase diam. Sebuah detektor memantau konsentrasi setiap komponen yang dipisahkan dalam kolom buangan dan menghasilkan suatu kromatogram[34].

HPLC adalah teknik analisis yang paling banyak digunakan untuk analisis kuantitatif obat-obatan, biomolekul, polimer, dan senyawa organik lainnya. Tujuan dari analisis HPLC adalah untuk memisahkan analit dari komponen lain dalam sampel untuk mendapatkan kuantitasi akurat untuk masing-masing analit. Dalam mencapai tujuan ini, terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan :

a. Sampel harus larut.
b. Untuk pemisahan, analit harus dipertahankan dan bermigrasi dalam kolom.

c. Fase gerak mengontrol pemisahan HPLC[34].

HPLC paling sering digunakan untuk: menetapkan kadar senyawa-senyawa tertentu seperti asam-asam amino, asam-asam nukleat, dan protein-protein dalam cairan fisiologis; menentukan kadar senyawa-senyawa aktif obat, produk hasil samping proses sintesis, atau produk-produk degradasi dalam sediaan farmasi; memonitor sampel-sampel yang berasal dari lingkungan; memurnikan senyawa dalam suatu campuran; memisahkan polimer dan menentukan distribusi berat molekulnya dalam suatu campuran; kontrol kualitas; dan mengikuti jalannya reaksi sintesis[34].

Kromatografi merupakan teknik yang mana solut atau zat-zat terlarut terpisah oleh perbedaan kecepatan elusi. Pemisahan solut-solut ini diatur oleh distribusi solut dalam fase gerak dan fase diam. Instrumentasi HPLC pada dasarnya terdiri atas delapan komponen pokok yaitu :

a. Wadah fase gerak.
b. Sistem penghantaran fase gerak.
c. Alat untuk memasukkan sampel.
d. Kolom.
e. Detektor.
f. Wadah penampungan buangan fase gerak.
g. Tabung penghubung.
h. Suatu komputer atau integrator atau perekam[34].



Gambar 2. Contoh seperangkat HPLC modern[35].

B. Landasan Teori

Teh hijau mengandung zat alkaloid seperti kafein, teobromin, dan teofilin[6]. Penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, menunjukkan bahwa profil farmakokinetika teofilin dapat dipengaruhi oleh penambahan beberapa tanaman obat tradisional, sayur, ataupun buah-buahan seperti jus pisang ambon dan jus jambu biji[13,14]. Profil farmakokinetika teofilin juga dapat dipengaruhi oleh pemberian telur rebus yaitu parameter $AUC_{0\text{-}inf}$ mengalami penurunan sebesar 40,73%[36]. Pada penelitian sebelumnya juga membuktikan bahwa praperlakuan dengan teh hijau yang diberikan secara bersamaan dengan parasetamol mempengaruhi parameter farmakokinetik pada kelinci jantan. Parameter yang dipengaruhi antara lain ka, $t_{1/2}$, Cl_T, dan t_{maks} akan mengalami penurunan secara bermakna[37]. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sato dkk (1993) bahwa adanya asupan kafein yang terkandung di dalam makanan atau minuman dapat mengurangi tingkat metabolisme teofilin sehingga terjadi perubahan yang bermakna pada parameter farmakokinetika teofilin yaitu $t_{1/2}$ dan Cl_T[11].

C. Hipotesis

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dikemukakan di atas maka dapat disusun hipotesis bahwa sediaan teh hijau (*Camellia sinensis*) yang diberikan bersamaaan dengan teofilin diduga mengalami interaksi dan mempengaruhi parameter farmakokinetik teofilin pada fase metabolisme.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Pengajuan *Ethical Clearance*

Ethical Clearance atau kelayakan etik adalah keterangan tertulis yang diberikan oleh komisi etik penelitian untuk penelitian yang melibatkan makhluk hidup (manusia, hewan dan tumbuhan) yang menyatakan bahwa suatu proposal penelitian layak dilaksanakan setelah memenuhi persyaratan tertentu[38]. Tata cara pengurusan *ethical clearance* adalah :

1. Meminta surat pengantar untuk melakukan penelitian di bagian Akademik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
2. Membuat *inform concent*.
3. Peneliti mengajukan surat permohonan dan menyerahkan *inform consent* kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada disertai dengan proposal penelitian.
4. Peneliti diminta untuk menyelesaikan administrasi.

B. Alat dan Bahan

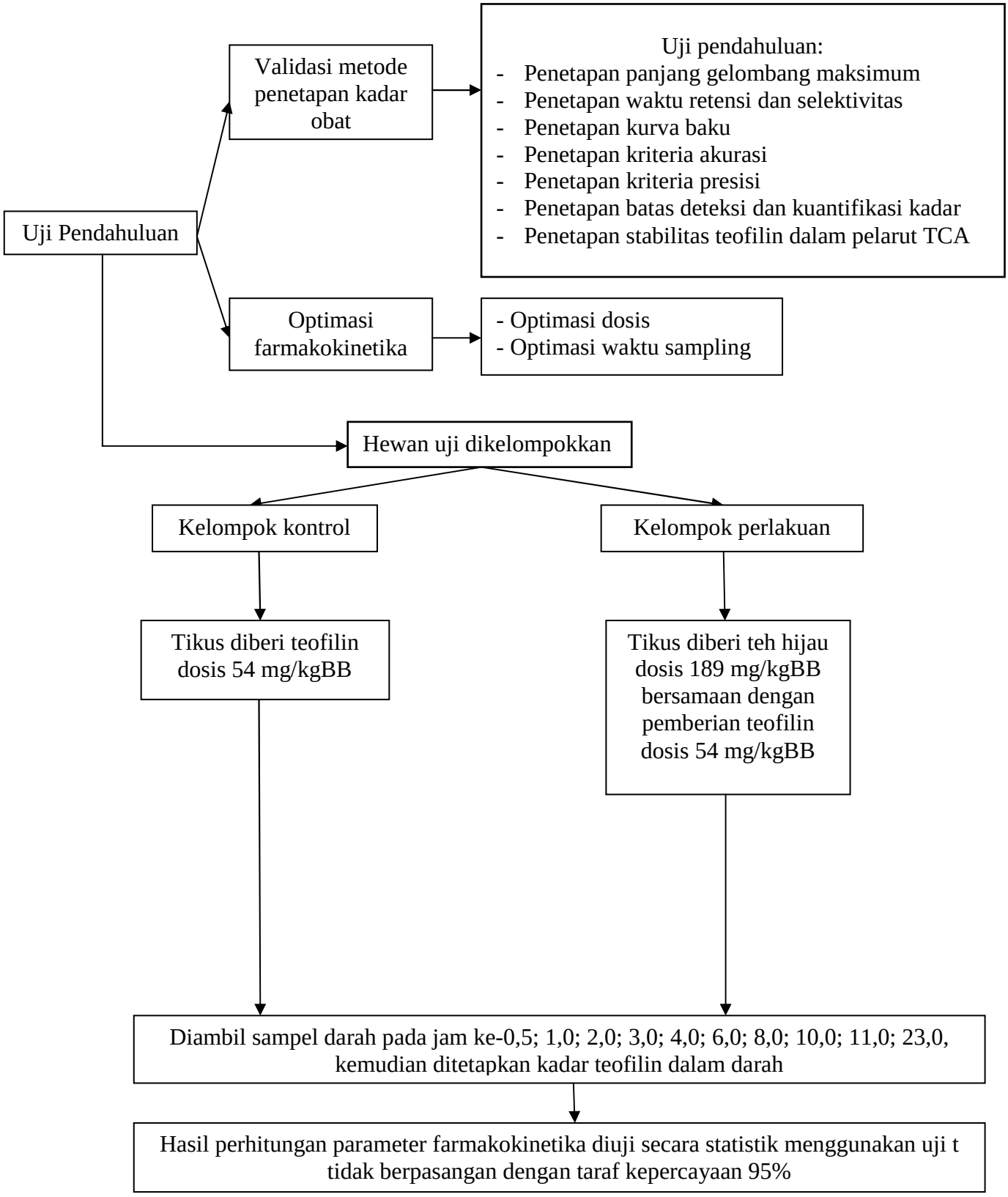
1. Alat

Pada penelitian ini digunakan alat-alat sebagai berikut: alat-alat gelas yaitu, gelas beker, gelas ukur, labu takar, batang pengaduk, erlenmeyer, *stopwatch*, spuit injeksi 1-5 mL, jarum oral (ujung tumpul), alat timbang, skapel, *ependorf*, *sentrifuge*, seperangkat alat HPLC *Alliance Waters* e2695, kolom *Waters Sunfire* C18 5µm, detektor *Waters* 2489 UV/Visible, *auto injector* SM7.

2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan meliputi teh hijau dalam bentuk simplisia yang berasal dari daerah Kaligua Bumiayu Brebes, teofilin murni, asam trikloroasetat (TCA), asam asetat glasial, natrium asetat, asetonitril, aquabidestilata, heparin, tikus putih jantan galur Wistar.

C. Skema Kerja Penelitian



Gambar 3. Alur penelitian.

D. Cara Penelitian

1. Pembuatan larutan pereaksi

a. Pembuatan larutan TCA 10%

Ditimbang 10 gram asam trikloroasetat (TCA) kemudian dilarutkan dengan menggunakan aquades sampai 100 mL.

b. Pembuatan larutan buffer

Ditimbang 1,36 g Na asetat dan dimasukkan kedalam labu ukur 1000 ml dan ditambahkan 100 ml aquabidest, digojog sampai homogen. Ditambahkan 5 ml asam asetat glasial, dilarutkan dengan aquabides sampai tanda batas dan dihomogenkan dengan bantuan alat vortex. Larutan diultrasonifikasi, kemudian disaring dengan menggunakan penyaring buchner sebelum digunakan[(39)].

c. Pembuatan larutan fase gerak

Diambil 35 ml asetonitril dimasukkan ke dalam labu ukur 500 ml, dilarutkan dengan larutan buffer hingga tanda batas dan dihomogenkan dengan bantuan alat vortex. Gas dihilangkan dengan ultrasonifikasi. Larutan disaring dengan penyaring buchner sebelum digunakan[(39)].

2. Penetapan kadar teofilin dalam darah

Penetapan kadar teofilin dalam darah dengan HPLC mengikuti metode Soediono (2007) dengan beberapa modifikasi dari peneliti. Darah sebanyak 0,25 ml ditampung di *eppendorf* yang telah diberi 3-4 tetes heparin lalu dihomogenkan. Darah dipindahkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 0,25 ml TCA 10%, kemudian di*vortex* dan di*sentifuge* selama 15 menit dengan kecepatan 2500 rpm dan diambil beningannya sebanyak 150 µl untuk dimasukkan dalam vial injector dan diinjeksikan ke HPLC sebanyak 20µl secara auto injeksi. Fase gerak yang digunakan adalah asetonitril : buffer asetat (7:93) dengan laju alir 1 ml/menit dan panjang gelombang 271 nm.

3. Uji pendahuluan

a. Penetapan panjang gelombang maksimum teofilin

Teofilin dilarutkan dalam fase gerak asetonitril : buffer asetat (7:93) dengan kadar 40 µg/mL kemudian di baca pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang pada range 200-400 nm.

b. Penetapan waktu retensi dan selektivitas teofilin

Teofilin murni dilarutkan dalam fase gerak hingga konsentrasi 20 µg/mL. Hasil larutan dimasukkan dalam vial injektor, diambil secara autoinjeksi sebanyak 20 µl ke dalam HPLC dengan menggunakan kolom C18, fase gerak asetonitril : buffer asetat (7:93) pada laju alir 1 mL/menit dan panjang gelombang maksimum yang sudah didapatkan sebelumnya, kemudian ditetapkan waktu retensi dan selektivitas teofilin.

c. Optimasi perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi

Dibuat kadar 20 µg/mL teofilin dalam darah dengan tiga macam perbandingan darah dan TCA yaitu (1:1), (1:2), dan (1:3). Masing-masing perbandingan tersebut dibuat sebanyak dua buah, satu untuk disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 15 menit dan sisanya untuk disentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 20 menit, kemudian hasilnya dibandingkan dan dipilih yang terbaik untuk digunakan sebagai perbandingan darah dan TCA serta lama sentrifugasi pada proses-proses selanjutnya.

d. Penetapan kurva baku teofilin dalam darah

Dibuat larutan stok teofilin 100 µg/mL dalam aquabidest dengan cara menimbang 10 mg teofilin murni kemudian dilarutkan dalam aquabidest sampai volume 100 mL. Diambil sejumlah teofilin dari larutan stok kemudian ditambahkan dengan 0,25 mL darah dan ditambahkan TCA 10% sebanyak 0,25 mL. Seri kadar teofilin yang dibuat dalam darah adalah 4, 10, 16, 20 dan 24 µg/mL. Setelah itu, campuran di-*vortex* dan di-*sentrifuge* selama 15 menit pada kecepatan 2500 rpm, dan diambil larutan beningnya. Larutan bening tersebut dimasukkan dalam vial injektor, diambil secara autoinjeksi sebanyak 20 µl ke dalam HPLC dan diukur luas di bawah puncak kromatogramnya, kemudian dibuat regresi linier antara kadar terhadap luas di bawah puncak kromatogram teofilin.

e. Penetapan kriteria akurasi

Kadar teofilin dalam darah dibuat dengan konsentrasi 6, 16, 20, dan 24 µg/mL dengan replikasi 3 kali, kemudian diproses dengan menambahkan TCA 10%. Setelah itu di-*vortex* dan di-*sentifuge* dengan kecepatan 2500 rpm selama 15 menit, beningan diambil dan diinjeksikan sebanyak 20 µl pada

HPLC. Kemudian nilai *recovery* (perolehan kembali) dan kesalahan sistematik dihitung dengan rumus:

$$\text{Perolehan kembali} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar yang diketahui}} \text{ x } 100\% = \text{P}\%$$

Kesalahan sistematik = 100% - P%

Perolehan kembali analit dalam pengujian merupakan suatu respon detektor yang didapatkan dari jumlah analit yang ditambahkan dan diekstraksi dari matriks, dibandingkan dengan respon detektor terhadap konsentrasi sebenarnya dari standar analit murni. Perolehan kembali dari suatu pengujian tidak harus mecapai 100%, tetapi semua nilai perolehan kembali harus konsisten untuk semua kadar yang diujikan, presisi, dan *reproducible*, rentang penerimaan yang diperbolehkan untuk metode HPLC adalah 100±15%[(40)].

f. Penetapan kriteria presisi

Untuk mencari kesalahan acak dari replikasi *recovery* sebanyak 3 kali dicari nilai rata-ratanya sebagai nilai simpangan baku. Kemudian dihitung nilai kesalahan acak dengan rumus :

$$\text{Kesalahan acak } = \frac{\text{simpangan baku}}{\text{harga rata} - \text{rata}} \text{ x } 100\%$$

Presisi merupakan tolak ukur kedekatan hasil analisis yang didapat dari beberapa macam replikasi pengukuran pada kadar yang sama dalam suatu metode. Presisi dicerminkan oleh nilai kesalahan acak yang diperoleh dalam suatu metode. Rentang penerimaan yang diperbolehkan untuk metode HPLC adalah kurang dari 15%[(40)]. Selain itu, penentuan kriteria presisi juga dapat menggunakan perhitungan *Horwitz Ratio* (HORRAT).

$$\text{HORRAT} = \frac{RSD\ obs}{RSD\ calc}$$

g. Penetapan batas deteksi dan kuantifikasi kadar teofilin

Batas deteksi (*Limit of Detection*/LOD) didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasikan. Batas kuantifikasi (*Limit of Quantification/*LOQ) didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan. Batas teredah kuantifikasi

(*Lower Limit of* Quantification/LLOQ) adalah standar terendah pada kurva kalibrasi yang dapat diterima sebagai batas kuantifikasi[41]. LOD, LOQ, dan LLOQ dapat dihitung melalui persamaan regresi linier yang sudah didapat pada penetapan kurva baku.

$$\text{LOD} = \frac{\text{Simpangan baku residual } [S\left(\frac{y}{x}\right)]}{\text{Slope (b)}} \text{ x } 3$$

$$\text{LOQ} = \frac{\text{Simpangan baku residual } [S\left(\frac{y}{x}\right)]}{\text{Slope (b)}} \text{ x } 10$$

$$\text{LLOQ} = \frac{\text{Simpangan baku residual } [S\left(\frac{y}{x}\right)]}{\text{Slope (b)}} \text{ x } 5$$

h. Penetapan stabilitas teofilin dalam pelarut TCA

Dibuat kadar teofilin 34 µg/mLdalam darah dan ditambahkan TCA 10%, kemudian di-*vortex* dan di-*sentrifuge* selama 15 menit pada kecepatan 2500 rpm, diambil larutan beningnya. Larutan bening disimpan dalam lemari pendingin suhu ±5-10^0 C selama 24 dan 48 jam. Setelah itu, ditetapkan kadar teofilin dengan HPLC pada jam ke-0, 24, dan 48. Hasil yang diperoleh dinyatakan sebagai persen degradasi teofilin selama penyimpanan dalam pelarut TCA.

i. Penetapan dosis teofilin

Dosis teofilin yang digunakan dalam penelitian ini adalah 54 mg/kg BB tikus dengan perhitungan sebagai berikut:

Dosis teofilin untuk tikus = 54 mg/kg BB tikus
= 10,8 mg/200 g BB tikus
Volume pemejanan = 1 mL/200 g BB tikus
Larutan stok = dosis : volume pemejanan
= (10,8 mg/200 g BB) : (1 mL/200 g BB)
= 10,8 mg/mL
= 108 mg/10 mL
= 270 mg/25 mL

j. Penetapan dosis dan cara pembuatan sediaan teh hijau

Dosis teh ditentukan berdasarkan pada konsumsi masyarakat indonesia untuk sekali minum kemudian dikonversi ke tikus.

Perhitungan konversi dosis manusia ke tikus:

Dosis sekali minum teh untuk orang Indonesia adalah 1,5 g/50 kgBB[(42)].

Asumsi untuk berat manusia Indonesia adalah 50 kg, maka untuk manusia dengan berat 70 kg digunakan teh : 70/50 x 1,5 g = 2,1 g

Dosis teh untuk tikus = 0,018 x 2,1 g

= 37,8 mg/200 g

= 189 mg/kg BB tikus

Stok, dengan asumsi volume pemejanan 1 mL/200 g

$$= \frac{\text{dosis x BB maks}}{\text{vol.pemejanan}}$$

$$= \frac{37{,}8 \text{ mg/200 g x 200 g}}{1 \text{ mL}}$$

= 37,8 mg/mL

= 378 mg/10 mL

= 945 mg/25 mL = 0,945 g/25 mL

Pembuatan seduhan teh hijau dilakukan dengan cara menimbang sebanyak 0,945 gram simplisia teh hijau, kemudian simplisia tersebut diseduh dengan menggunakan air panas suhu 80^0C dan mengaduknya selama 3-5 menit. Dilakukan penyaringan dan filtrat ditambah dengan aquadest hingga 25 mL.

k. Optimasi waktu sampling

Hewan uji ditimbang dan dipuasakan selama 12 jam, kemudian diberi teofilin dengan dosis 54 mg/kg BB secara oral, kemudian darah dicuplik dari vena lateralis ekor pada jam ke-0; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0;5,0; 6,0; 8,0;9,0; 10,0; 12,0; dan 24,0 jam. Kadar teofilin dalam darah ditetapkan dengan HPLC. Hasil yang diperoleh dibuat kurva teofilin dalam darah terhadap waktu, lalu ditentukan waktu optimal untuk pencuplikan darah.

l. Pengelompokan hewan uji

Hewan uji menggunakan tikus putih jantan galur wistar, terdiri dari 2 kelompok, dan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus kemudian tikus dipuasakan selama 12 jam lalu ditimbang dan diberi perlakuan.

Kelompok I : Tikus diberi teofilin dengan dosis 54 mg/kg BB sebagai kontrol.

Kelompok II : Tikus diberi teh hijau 189 mg/kg BB bersamaan dengan pemberian teofilin 54 mg/kg BB.

m. Jalur pemejanan hewan uji

Jalur pemejanan untuk hewan uji selama penelitian ini selama penelitian ini berlangsung secara oral baik pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan.

4. Uji Farmakokinetika

a. Kelompok kontrol

Sebanyak 5 ekor tikus putih jantan diberi teofilin secara oral dengan dosis 54 mg/kg BB. Pada jam ke-0, sebelum teofilin dipejankan, dilakukan pencuplikan darah tikus terlebih dahulu sebanyak 0,25 mL melalui vena lateralis ekor. Selanjutnya secara serial sampel darah dicuplik pada jam ke-0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0;11,0; dan 23,0. Sampel yang telah diolah kemudian disimpan dalam lemari pendingin hingga dilakukan analisis kadar teofilin.

b. Kelompok perlakuan

Sebanyak 5 ekor tikus putih jantan diberi air seduhan teh hijau dengan dosis 189 mg/kg BB tikus bersamaan dengan pemberian teofilin dosis 54 mg/kg BB tikus. Pada jam ke-0, sebelum teofilin dipejankan, dilakukan pencuplikan darah tikus terlebih dahulu sebanyak 0,25 mL melalui vena lateralis ekor. Selanjutnya secara serial sampel darah dicuplik pada jam ke-0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0;11,0; dan 23,0. Sampel yang telah diolah kemudian disimpan dalam lemari pendingin hingga dilakukan analisis kadar teofilin.

E. Penentuan Parameter Farmakokinetika Teofilin

Parameter fase absorpsi diperoleh dari hasil perhitungan secara manual dengan menggunakan rumus :

ka = metode residual

t_{maks} = Ln (ka/k) / (ka-k)

$Cp_{maks} = Be^{-ktmaks} - Ae^{-katmaks}$

$AUC_{0\text{-}inf} = B/k - A/ka$

Parameter fase distribusi diperoleh dari hasil perhitungan secara manual dengan menggunakan rumus :

$Vd = FD_0ka / A (ka-k)$

Parameter fase eliminasi diperoleh dari hasil perhitungan secara manual dengan menggunakan rumus :

k = pers regresi

$t_{1/2} = 0{,}693 / k$

$Cl_T = FD_0/AUC$, $Cl_T = k\ Vd$

F. Analisis Hasil

Parameter farmakokinetika ditetapkan berdasarkan grafik hubungan kadar obat yang diperoleh dengan waktu sampling. Analisis dilakukan dengan asumsi mdoel kompartemen satu ekstravaskular menggunakan perhitungan dengan bantuan perangkat lunak berupa *Microsoft Excel 2007*. Parameter yang diperoleh pada dua kelompok perlakuan dianalisis statistik dengan bantuan perangkat lunak SPSS versi 16 tahun 2007 dengan uji t tidak berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

Teofilin merupakan salah satu obat yang dapat merelaksasi otot polos bronkus yang sering digunakan dalam pengobatan asma dan penyakit pada saluran pernapasan lainnya. Teofilin memiliki indeks terapi yang sempit yaitu 10-20 µg/mL[30]. Konsentrasi plasma teofilin berkorelasi dengan baik antara efek terapeutik dan efek toksik yang artinya bahwa peningkatan konsentrasi plasma teofilin dapat meningkatkan efek terapeutik sekaligus meningkatkan efek toksik teofilin. Konsentrasi plasma teofilin yang dapat meningkatkan kejadian toksisitas berupa kejang dan aritmia jantung adalah sebesar >35 µg/mL[30]. Oleh karena itu, penggunaan teofilin harus sangat berhati-hati terutama terhadap kemungkinan adanya interaksi obat. Alasan penting untuk mengetahui data farmakokinetika teofilin khususnya berhubungan dengan interaksi farmakokinetika adalah untuk membantu para tenaga kesehatan, terutama apoteker agar dapat memberikan informasi yang tepat kepada pasien yang menggunakan teofilin untuk tujuan terapi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap profil farmakokinetika teofilin yang diberikan secara peroral pada tikus putih jantan galur Wistar. Penelitian ini dimaksudkan untuk melengkapi data tentang interaksi farmakokinetika antara obat dan makanan/minuman yang lebih spesifik ditinjau dari nilai parameter farmakokinetika obat. Penelitian ini juga sudah memenuhi syarat secara etik dan mendapatkan surat kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (lampiran 1).

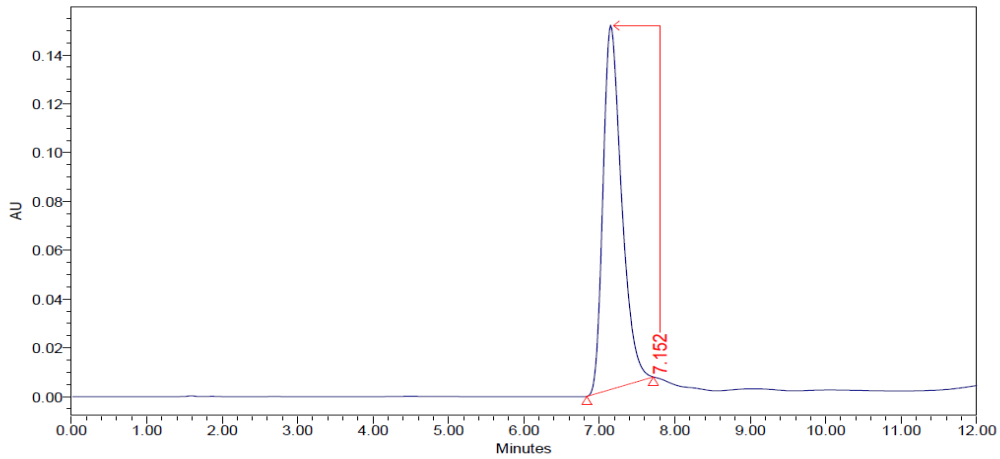
A. Hasil Uji Pendahuluan

1. Penetapan panjang gelombang maksimum teofilin

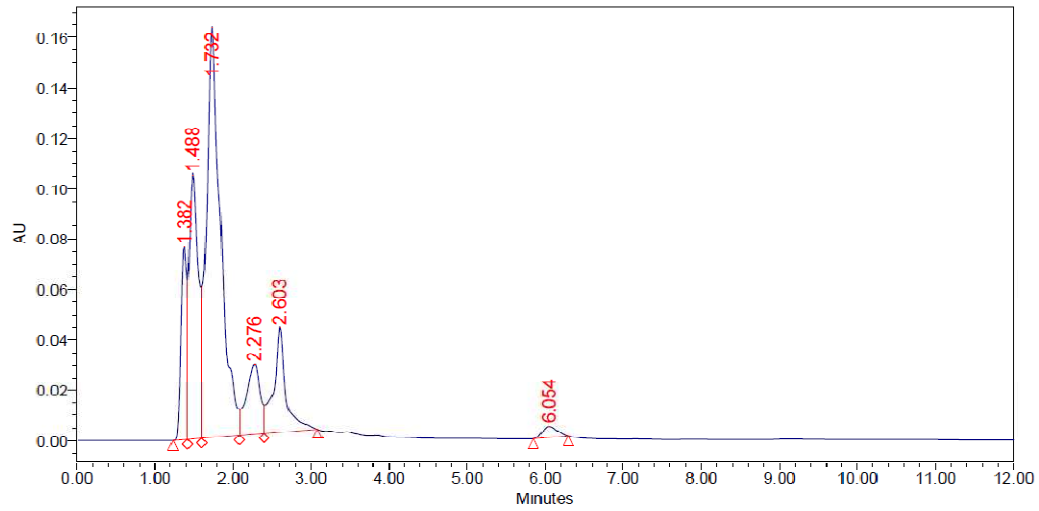
Penetapan panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) teofilin yang dilarutkan dalam fase gerak asetonitril:buffer asetat (7:93) dengan menggunakan kadar 40 µg/mL dibaca dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum teofilin terdapat pada panjang gelombang 271 nm (lampiran 2).

2. Penetapan waktu retensi dan selektivitas metode

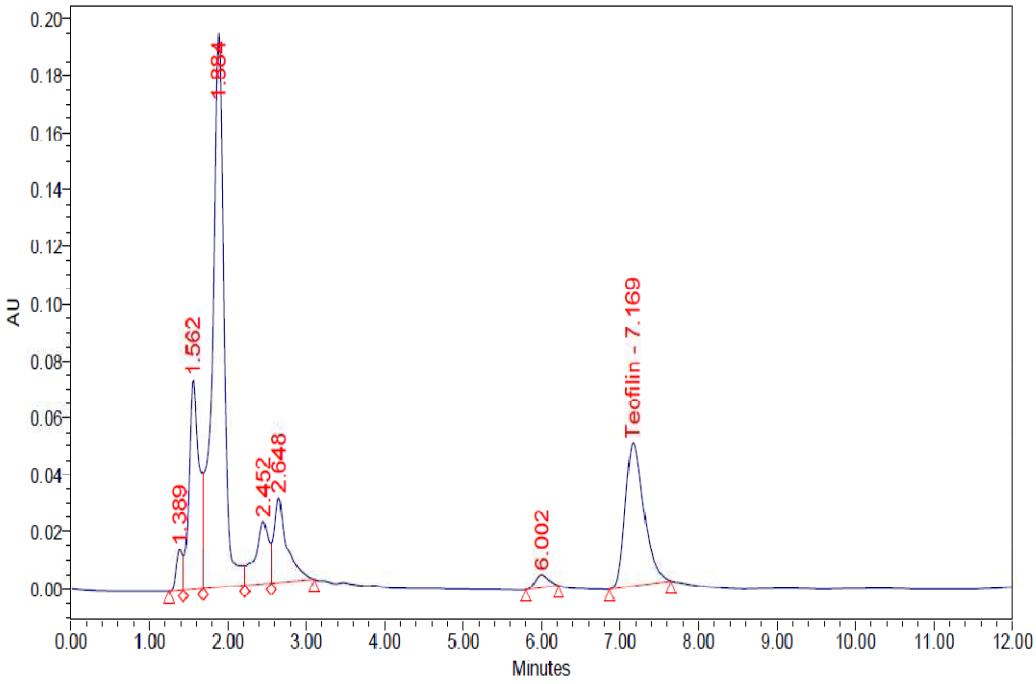
Selektivitas adalah kemampuan dari suatu metode analisis untuk membedakan dan mengkuantifikasi atau mengukur analit dengan adanya keberadaan komponen lainnya dalam sampel[41]. Pada penelitian ini untuk mengetahui selektivitas metode yang digunakan, hal yang dilakukan adalah membandingkan secara visual hasil kromatogram dari blangko darah, teofilin murni yang dilarutkan dalam fase gerak, dan teofilin dalam darah baik in-vitro maupun in-vivo. Parameter dari selektivitas adalah koefisien selektivitas (α).



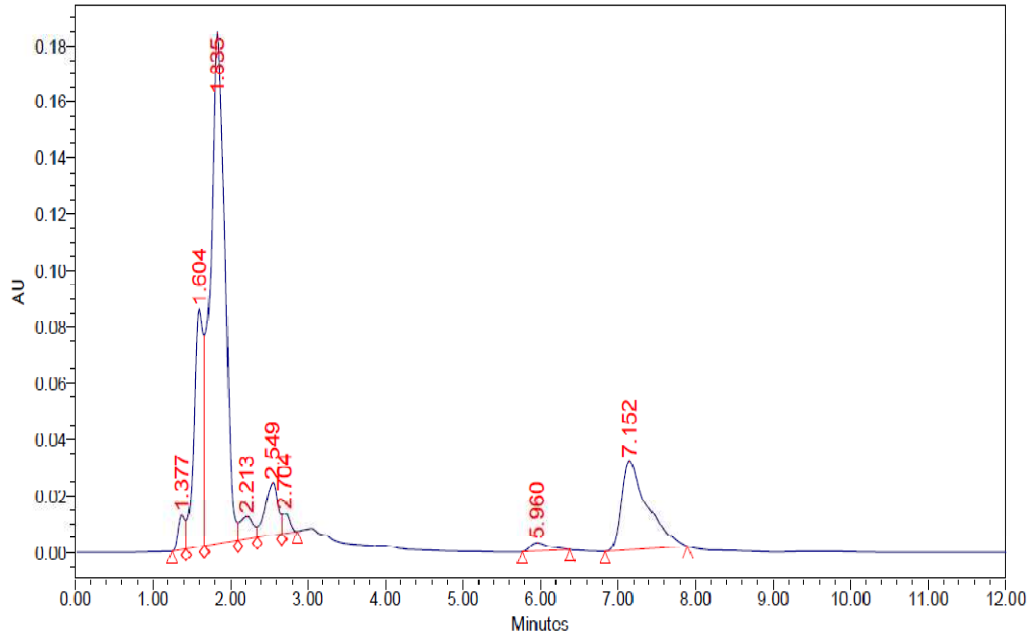
Gambar 4. Kromatogram teofilin 40 µg/mL dalam fase gerak asetonitril:buffer asetat (7:93) dan fase diam C18 5µm.



Gambar 5. Kromatogram blanko darah tikus dalam fase gerak asetonitril:buffer asetat (7:93) dan fase diam C18 5µm.



Gambar 6. Kromatogram teofilin 24 µg/mL dalam darah (*in vitro*) dengan fase gerak asetonitril:buffer asetat (7:93) dan fase diam C18 5µm.



Gambar 7. Kromatogram teofilin dalam darah (*in vivo*) sampel jam ke-6 pada tikus perlakuan 2 dengan fase gerak asetonitril:buffer asetat (7:93) dan fase diam C18 5µm.

Berdasarkan hasil penelitian, waktu retensi teofilin yang dilarutkan dalam fase gerak adalah 7,152 menit (gambar 4). Kromatogram blangko darah memiliki beberapa puncak dengan puncak terakhir memikili waktu retensi 6,054 menit (gambar 5), hal tersebut menunjukkan bahwa pada puncak teofilin tidak terdapat gangguan yang berasal dari komponen endogen yang terkandung dalam darah. Hasil kromatogram teofilin dalam darah secara *in vitro* juga menunjukkan bahwa teofilin terpisah dengan baik dari komponen endogen plasma yang ditunjukkan dengan puncak teofilin memiliki waktu retensi 7,169 menit, sedangkan senyawa endogen darah terdekat memiliki waktu retensi 6,002 (gambar 6). Nilai α (koefisien selektivitas) yang didapatkan sebesar 1,19 menunjukkan bahwa selektivitas metode yang digunakan dalam penelitian ini baik yaitu > 1 (lampiran 3).

3. Optimasi perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi

Optimasi perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi yang paling optimum yang akan digunakan dalam proses penetapan kadar teofilin dalam darah. Optimasi lama waktu sentrifugasi dilakukan pada kecepatan sentrifugasi sebesar 2500 rpm.

Tabel I. Luas area kromatogram teofilin dalam beberapa perbandingan darah dengan TCA dan lama waktu sentrifugasi

Darah (µL)	TCA (µL)	Kadar (µg/mL)	Luas Area	Lama waktu sentrifugasi
250	250	20	262613	15 menit
250	500	20	132898	
250	750	20	92830	
250	250	20	219920	20 menit
250	500	20	88591	
250	750	20	58165	

Hasil dari optimasi yang dilakukan menunjukkan bahwa perbandingan darah dengan TCA (1:1) dan waktu sentrifugasi selama 15 menit pada kecepatan 2500 rpm menghasilkan luas area yang paling baik, sehingga perbandingan inilah yang akan digunakan selama proses penelitian ini berlangsung.

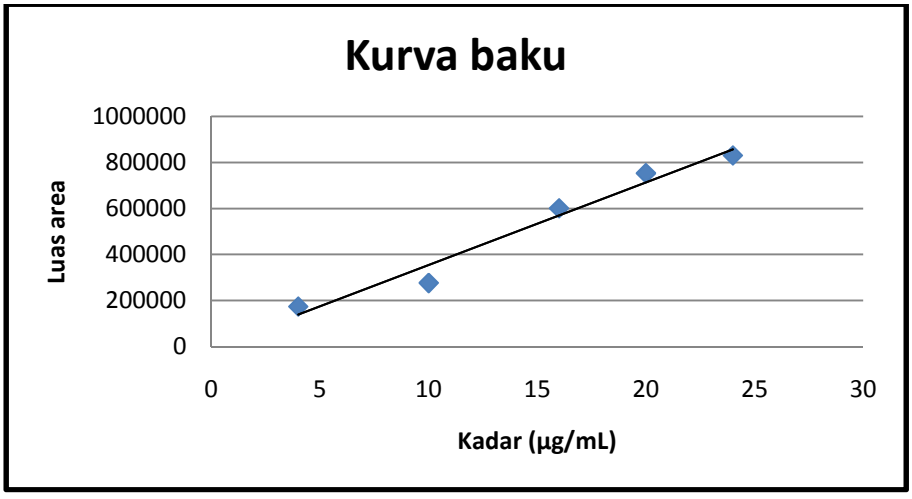
4. Penetapan persamaan kurva baku teofilin dalam darah

Penetapan persamaan kurva baku teofilin dalam darah dilakukan dengan membuat seri kadar teofilin dalam darah yang berbeda-beda yang kemudian diukur luas area di bawah puncak kromatogramnya (lampiran 4).

Tabel II. Luas area kromatogram teofilin dalam darah pada beberapa seri kadar

No	Seri kadar (µg/mL)	Luas area
1	4	173710
2	10	275965
3	16	600609
4	20	752600
5	24	829621

Persamaan kurva baku teofilin yang didapatkan adalah y = 35862,59x – 4265,40; dengan r = 0,984; x adalah kadar teofilin dalam darah sedangkan y adalah luas area di bawah puncak kromatogram teofilin hasil dari pengukuran dengan HPLC.



Gambar 8. Grafik kurva baku.

5. Penetapan kriteria sensitivitas

Sensitivitas adalah kemampuan suatu metode untuk menganalisis atau mendeteksi kadar analit dalam jumlah yang kecil. Metode analisis yang digunakan untuk menganalisis kadar obat yang terkandung pada spesimen biologis harus memiliki sensitivitas (kepekaan) yang tinggi. Kriteria yang digunakan untuk menilai sensitivitas metode pada penelitian ini adalah LOD, LOQ, dan LLOQ.

Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh nilai LOD sebesar 0,97 µg/mL, nilai LOQ sebesar 3,25 µg/mL, dan nilai LLOQ sebesar 1,62 µg/mL (lampiran 4).

6. Penetapan kriteria akurasi dan presisi

Akurasi (kecermatan) metode analisis menggambarkan kedekatan rata-rata hasil uji yang diperoleh dengan nilai sebenarnya (konsentrasi) dari analit. Presisi (keseksamaan) metode analisis menggambarkan kedekatan hasil analisis yang didapat dari beberapa macam replikasi pengukuran pada kadar yang sama dalam suatu metode[43]. Parameter dari akurasi adalah perolehan kembali, kesalahan sistematik adalah parameter dari inakurasi, sedangkan parameter presisi adalah kesalahan acak dan HORRAT (*Horwitz Ratio*). Seri kadar teofilin dalam darah yang digunakan dalam penentuan kriteria akurasi dan presisi adalah 6, 16, 20, dan 24 µg/mL dengan replikasi masing-masing 3 kali. Tabel III menunjukkan nilai dari perolehan kembali, kesalahan sistematik, kesalahan acak, dan HORRAT dari metode penetapan kadar teofilin dalam darah pada penelitian ini.

Tabel III. Nilai perolehan kembali, kesalahan sistematik, kesalahan acak, dan HORRAT pada penetapan kadar teofilin dalam darah

Kadar teofilin		*Recovery* (%)	Kesalahan Sistematik (%)	Kesalahan Acak (%)	HORRAT
Diketahui (µg/mL)	Terukur (µg/mL)				
6	6,11	101,84	-1,84	0,62	0,10
	6,17	102,76	-2,76		
	6,09	101,55	-1,55		
Rata-rata±SD	6,12±0,04	102,05±0,63	-2,05±0,63		
16	16,87	105,42	-5,42	1,12	0,21
	16,84	105,25	-5,25		
	16,53	103,32	-3,32		
Rata-rata±SD	16,75±0,19	104,66±1,17	-4,66±1,17		
20	21,10	105,52	-5,52	0,88	0,17
	21,10	105,51	-5,51		
	20,78	103,92	-3,92		
Rata-rata±SD	20,99±0,18	104,98±0,92	-4,98±0,92		
24	23,25	96,88	3,12	0,91	0,18
	23,00	95,84	4,16		
	22,84	95,16	4,84		
Rata-rata±SD	23,03±0,21	95,96±0,87	4,04±0,87		

Dari tabel III diperoleh data bahwa nilai rata-rata perolehan kembali dan kesalahan acak dari masing-masing seri kadar masih memenuhi rentang yang diperbolehkan, yaitu untuk perolehan kembali sebesar 100±15%, sedangkan untuk kesalahan acak sebesar kurang dari 15% untuk metode yang menggunakan HPLC[40]. Nilai HORRAT yang bernilai sekitar 0,1-0,2 menunjukkan bahwa metode yang digunakan memiliki presisi yang baik, yaitu kurang dari 2 (lampiran 5)[44]. Berdasarkan data presisi dan akurasi, dapat disimpulkan bahwa metode analisis yang digunakan dalam penelitian ini memiliki presisi dan akurasi yang baik, karena nilai presisi dan akurasi memenuhi kriteria nilai yang masih diperbolehkan.

7. Penetapan stabilitas teofilin dalam pelarut TCA

Stabilitas obat dalam spesimen biologis dipengaruhi oleh kondisi penyimpanan, sifat kimia obat, matriks, dan wadah tempat penyimpanan[41]. Penetapan stabilitas teofilin dalam pelarut TCA bertujuan untuk mengetahui kestabilan teofilin yang terkandung didalam spesimen biologis selama beberapa waktu jika disimpan dalam lemari pendingin pada suhu ± 5-10^{0}C. Hal tersebut dilakukan karena sampel darah yang mengandung teofilin yang sudah diproses belum tentu dapat langsung diinjeksikan dan dibaca dengan HPLC pada hari yang sama. Parameter untuk menilai stabilitas teofilin selama proses penyimpanan adalah persentase degradasi.

Tabel IV. Persentase degradasi teofilin setelah dilakukan penyimpanan dalam lemari pendingin

Jam ke-	Luas area	Kadar teofilin dalam darah (µg/mL)	Degradasi (%)
0	1177654	32,96	0
24	1124127	31,46	4,53
48	1093230	30,60	7,14

Pemilihan waktu uji stabilitas selama 48 jam bertujuan untuk mengetahui persentase degradasi teofilin didalam sampel selama 48 jam penyimpanan dalam lemari pendingin sebelum dilakukan penetapan kadar teofilin. Pemilihan waktu selama 48 jam dikarenakan sampel akan dianalisis kadarnya maksimal setelah 48 jam penyimpanan. Penelitian ini menggunakan waktu penyimpanan sampel dalam

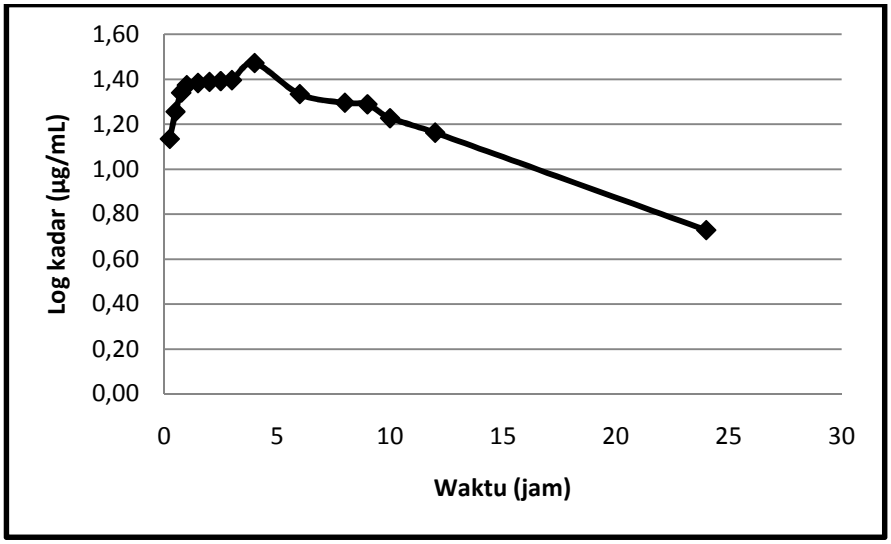
lemari pendingin maksimal selama 24 jam kemudian dilakukan penetapan kadar teofilin dalam sampel dengan menggunakan HPLC dengan tujuan agar kadar teofilin yang terdegradasi adalah sekecil mungkin (lampiran 6).

8. Penetapan dosis penelitian

Dosis teofilin yang digunakan dalam penelitian ini adalah 54 mg/kg BB, dimana dosis tersebut merupakan hasil konversi dari dosis manusia yang masih diperbolehkan untuk sekali minum yaitu, 600 mg[(45)]. Dosis teh yang digunakan dalam penelitian ini berdasarkan pada dosis teh yang biasa dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia untuk sekali minum kemudian dikonversi ke dosis tikus, yaitu sebesar 189 mg/kg BB tikus.

9. Penetapan waktu sampling

Penetapan waktu sampling darah tikus dilakukan setelah pemberian teofilin dosis 54 mg/kg BB secara oral pada tikus. Waktu sampling yang digunakan untuk optimasi adalah jam ke-0; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 9,0; 10,0; 12,0; dan 24,0. Rentang waktu yang tersisa antara jam ke-12 sampai jam ke-24 tidak dilakukan proses sampling karena adanya keterbatasan teknis dalam hal penggunaan laboratorium.



Gambar 9. Kurva hubungan antara kadar teofilin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian teofilin dosis 54 mg/kg BB secara oral.

Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan bahwa $t_{1/2}$ eliminasi teofilin sebesar 8,66 jam, sehingga menurut hasil perhitungan waktu sampling yang ideal untuk teofilin adalah 25,98-43,30 jam (3-5 $t_{1/2}$ eliminasi). Pada uji

farmakokinetika untuk kelompok kontrol dan perlakuan digunakan waktu sampling terakhir yaitu jam ke-23 dengan harapan bahwa pada jam tersebut kadar teofilin masih dapat dikuantifikasi atau kadar > LLOQ (lampiran 4). Waktu sampling yang digunakan untuk kelompok kontrol dan perlakuan pada penelitian ini adalah jam ke-0; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 11,0; dan 23,0.

10. Penetapan model kompartemen

Berdasarkan grafik pada gambar 9, dapat dilihat secara visual bahwa teofilin mengikuti model kompartemen satu ekstravaskular. Selanjutnya perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol dan perlakuan pada penelitian ini mengikuti model kompartemen satu ekstravaskular. Pada grafik model kompartemen satu ekstravaskular terlihat adanya fase absorpsi dan fase eliminasi, tetapi tidak terlihat adanya fase distribusi. Hal tersebut disebabkan karena fase ditribusi terjadi dengan sangat cepat, sehingga tidak tampak pada grafik.

B. Hasil Uji Farmakokinetika

Data hasil penelitian farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan berupa data kadar teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan terdapat dalam tabel V, sedangkan data parameter farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan terdapat dalam tabel VI. Perhitungan parameter farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada lampiran 8. Kelompok kontrol diberikan teofilin secara oral dengan dosis 54 mg/kg BB, sedangkan kelompok perlakuan diberikan teofilin dengan dosis 54 mg/kg BB setelah itu langsung diberikan seduhan teh hijau secara oral dengan dosis 189 mg/kg BB.

Tabel V. Data kadar teofilin dalam darah pada kelompok kontrol (diberikan teofilin dosis 54 mg/kg BB) dan perlakuan (diberikan teofilin dosis 54 mg/kg BB dan teh hijau dosis 189 mg/kg BB) (n=5)

Waktu sampling (jam ke-)	Kadar (µg/mL)	
	Kontrol (Rata-rata±SE)	Perlakuan (Rata-rata±SE)
0,5	19,67±2,28	32,20±0,91
1	29,60±1,48	36,76±1,47
2	31,45±1,16	38,19±1,58
3	33,48±1,44	33,60±1,80
4	27,27±0,82	29,85±1,10
6	22,15±1,22	23,84±0,77
8	19,81±0,94	20,09±0,95
10	15,10±1,63	15,92±0,80
11	12,89±1,18	13,47±1,00
23	2,63±0,25	3,00±0,33

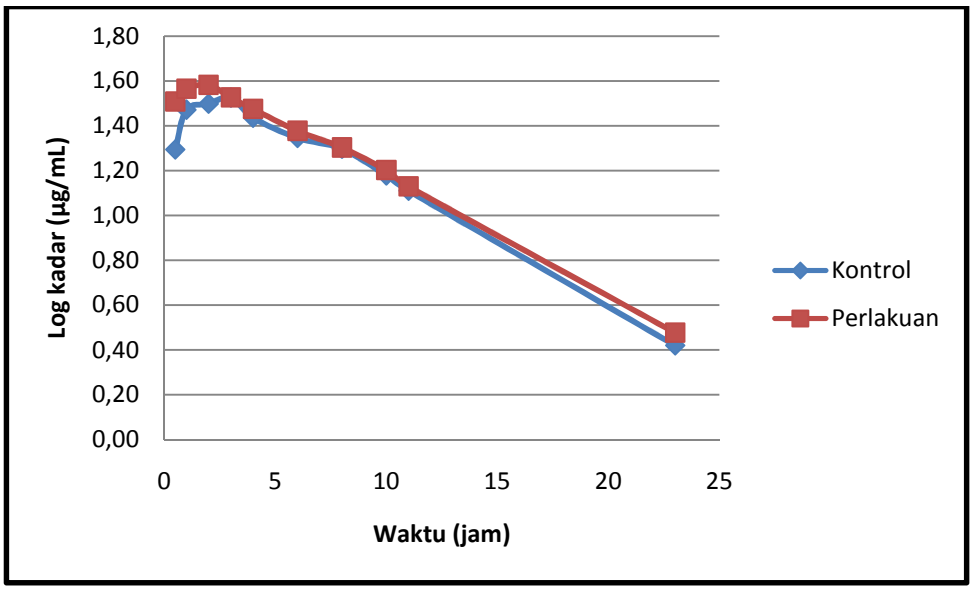
Keterangan :

- Perhitungan kadar teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan menggunakan persamaan kurva baku y = 35862,59x – 4265,40 (lampiran 4).

Tabel VI. Data parameter farmakokinetika teofilin dalam darah pada kelompok kontrol (diberikan teofilin dosis 54 mg/kg BB) dan perlakuan (diberikan teofilin dosis 54 mg/kg BB dan teh hijau dosis 189 mg/kg BB)

Parameter Farmakokinetika	Nilai parameter (Rata-rata±SE)		% Beda	Uji t tidak berpasangan (nilai p)
	Kontrol	Perlakuan		
ka (/jam)	0,79±0,17	0,99±0,15	+25,32	0,409
Vd (mL/kg)	1196,44±72,87	1620,39±173,44	+35,43	0,044*
Cl_T (mL/jam.kg)	160,69±14,00	209,03±24.81	+30,08	0,138
$t_{1/2}$ (jam)	5,22±0,26	5,46±0,26	+4,60	0,539
k (/jam)	0,13±0,01	0,12±0,01	-7,69	0,521
$AUC_{0-\infty}$ (µg.jam/mL)	356,73±24,65	403,72±23,11	+13,17	0,202
t_{maks} (jam)	2,74±0,39	2,47±0,200	-9,85	0,566
Cp_{maks} (µg/mL)	31,65±1,32	37,30±1,84	+17,85	0,037*

Keterangan : * Mempunyai perbedaan yang bermakna (p<0,05)



Gambar 10. Grafik kadar teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan.

Penetapan parameter-parameter farmakokinetika dalam penelitian ini berdasarkan pada penetapan model kompartemen. Penetapan model kompartemen akan mempengaruhi rumus yang akan digunakan dalam proses perhitungan parameter farmakokinetika. Model kompartemen yang didapatkan dalam penelitian ini mengikuti model kompartemen satu ekstravaskular, hal ini ditentukan berdasarkan grafik pada gambar 10 diatas (secara visual). Parameter-parameter farmakokinetika yang akan ditentukan pada penelitian ini berupa tetapan laju absorpsi (ka), waktu dimana obat mencapai kadar maksimal (t_{maks}), kadar obat maksimal dalam tubuh (Cp_{maks}), luas area dibawah kurva ($AUC_{0-\infty}$), volume distribusi (Vd), tetapan laju eliminasi (k), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), dan klirens total (Cl_T). Data-data yang didapatkan pada penelitian ini dihitung secara manual dengan bantuan perangkat lunak berupa *Microsoft Excel 2007* (lampiran 8). Parameter yang diperoleh dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan terlebih dahulu diuji dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk menguji normalitas data. Apabila data sudah terdistribusi normal menurut uji *Kolmogorov-Smirnov*, selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan uji parametrik yaitu uji t tidak berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%.

C. PEMBAHASAN

Parameter farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari hasil pengukuran kadar obat utuh atau metabolitnya dalam darah, urin, atau cairan hayati lainnya. Pengetahuan tentang parameter dalam farmakokinetika diperlukan dalam rangka menginterpretasikan perubahan-perubahan disposisi obat di dalam tubuh seperti yang terwujud dalam perubahan nilai parameter. Setiap perubahan faktor hayati (biokimiawi dan faal), baik karena faktor patologik atau sebab lain, misalnya interaksi obat, dapat mempengaruhi nilai-nilai parameter pada fase absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat[19].

Parameter yang nilainya langsung dipengaruhi oleh faktor hayati disebut sebagai parameter primer, contohnya adalah ka pada fase absorpsi, Vd pada fase distribusi, dan Cl_T pada fase eliminasi. Ka dipengaruhi oleh aliran darah di tempat absorpsi, kecepatan pengosongan lambung, dan motilitas usus. Vd dipengaruhi

oleh ikatan obat dengan protein plasma, partisi obat ke dalam lemak, serta komposisi dan ukuran tubuh. Cl_T dipengaruhi oleh aliran darah ke ginjal, sekresi aktif dan reabsorpsi tubulus, aliran urin, dan kecepatan filtrasi glomerulus[19].

Parameter sekunder adalah parameter yang harganya bergantung pada harga parameter primer. Perubahan harga parameter sekunder disebabkan oleh perubahan harga parameter farmakokinetik primer tertentu, contoh adalah k, $t_{1/2}$, t_{maks}, dan Cp_{maks}. Parameter turunan adalah parameter yang harganya tidak semata-mata bergantung dari harga parameter farmakokinetik primer, tetapi juga bergantung pada dosis dan kecepatan pemberian obat. Contoh parameter turunan adalah $AUC_{0-\infty}$. Berikut akan dibahas satu per satu mengenai parameter farmakokinetika.

1. Tetapan laju absorpsi (ka)

Tetapan laju absorpsi (ka) merupakan parameter farmakokinetika fase absorpsi. Ketika obat diberikan secara oral, maka obat tersebut akan diabsorpsi melintasi membran gastrointestinal (saluran cerna). Absorpsi sistemik suatu obat melalui saluran gastrointestinal atau tempat absorpsi lain tergantung sifat fisikokimiawi obat, bentuk sediaan, dan anatomi fisiologi tempat absorpsi. Faktor-faktor seperti luas permukaan saluran cerna, kecepatan pengosongan obat dari lambung, motilitas gastrointestinal, metabolisme oleh mikroflora usus, dan aliran darah di tempat absorpsi, semuanya dapat mempengaruhi kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi[18]. Laju absorpsi obat akan sangat mempengaruhi onset dari obat tersebut. Apabila laju absorpsi obat cepat, maka kadar obat akan semakin cepat mencapai kadar terapeutiknya, sehingga semakin cepat obat tersebut memberikan efek (onset obat akan semakin cepat), sedangkan apabila laju absorpsi obat lambat, maka kadar obat akan semakin lama mencapai kadar terapeutiknya, sehingga semakin lama pula obat tersebut memberikan efek (onset obat akan semakin lama).

Teh hijau mengandung zat antioksidan polifenol dalam jumlah yang besar. Zat antioksidan ini kemungkinan dapat memperlambat absorpsi atau penyerapan obat ke dalam tubuh, sehingga menurunkan laju absorpsi obat[6]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian teh hijau dosis 189 mg/kg BB bersamaan dengan pemberian teofilin dosis 54 mg/kg BB justru meningkatkan laju absorpsi teofilin

sebesar 25,32% jika dibandingkan dengan kontrol (dapat dilihat pada tabel VI). Hal tersebut mungkin disebabkan karena nilai parameter ka juga tidak hanya dipengaruhi oleh zat antioksidan yang terkandung di dalam teh hijau tetapi sangat dipengaruhi juga oleh faktor fisiologis tubuh seperti luas permukaan saluran cerna, kecepatan pengosongan obat dari lambung, motilitas gastrointestinal, metabolisme oleh mikroflora usus, dan aliran darah di tempat absorpsi. Tetapi adanya pemberian teh hijau bersamaan dengan teofilin tersebut tidak memberikan pengaruh secara signifikan terhadap nilai laju absorpsi teofilin jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

2. Volume distribusi (Vd)

Volume distribusi (Vd) merupakan parameter farmakokinetika fase distribusi. Volume distribusi (Vd) adalah volume hipotesis cairan tubuh yang diperlukan untuk melarutkan jumlah total obat. Volume distribusi juga dapat diartikan sebagai volume cairan dalam tubuh dimana obat terlarut. Volume distribusi menyatakan suatu faktor yang harus diperhitungkan dalam memperkirakan jumlah obat dalam tubuh. Ketika obat sudah mencapai sirkulasi darah, maka obat tersebut akan langsung didistribusikan atau dibawa menuju ke reseptor atau tempat aksinya. Nilai volume distribusi dipengaruhi oleh faktor-faktor fisiologis, seperti ikatan obat dengan protein plasma, vaskularisasi jaringan, dan ukuran tubuh[(18)].

Volume distribusi tidak mempunyai makna secara faal, sehingga tidak berkaitan dengan volume darah, serum, atau cairan tubuh total. Sebagian besar obat mempunyai nilai Vd lebih kecil dari massa tubuh, namun sebagian juga mempunyai nilai Vd beberapa kali lebih besar. Harga Vd tergantung harga kadar obat dalam darah. Jika kadar obat dalam darah besar, maka ikatan obat dengan protein plasma akan kecil, sehingga harga Vd akan semakin besar, sedangkan jika kadar obat dalam darah kecil, maka ikatan obat dengan protein plasma akan besar, sehingga harga Vd akan semakin kecil[(19)]. Volume cairan tubuh juga dapat mempengaruhi harga Vd. Pada keadaan udem di mana cairan tubuh total dan cairan ekstraseluler meningkat dari keadaan normal, harga Vd akan lebih besar dari keadaan normal karena obat terdistribusi lebih banyak di dalamnya. Hal ini akan terjadi untuk obat-obat yang mudah larut dalam air (hidrofilik). Namun

keadaan udem tidak mempengaruhi harga Vd obat-obat yang bersifat lipofilik. Vd obat-obat lipofilik ini akan meningkat pada keadaan kegemukan (obesitas), atau berkurang pada penurunan lemak tubuh[18]. Teofilin berikatan dengan protein plasma pada keadaan normal sebesar 40%[46].

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa distribusi teofilin dapat berubah akibat adanya kafein[47]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian teh hijau bersamaan dengan teofilin dapat meningkatkan Vd teofilin secara signifikan ($p<0,05$) sebesar 35,43% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI).

3. Klirens total (Cl_T)

Klirens total (Cl_T) merupakan parameter farmakokinetika fase eliminasi, diartikan sebagai pembersihan obat dari volume darah (plasma atau serum) per satuan waktu. Klirens tidak diartikan jumlah obat yang dibersihkan, tetapi merupakan volume (plasma, serum, atau sampel hayati lain) yang dibersihkan dari kandungan obat dalam satu periode waktu. Oleh sebab itu, Cl tidak boleh disamakan dengan kecepatan eliminasi obat, karena Cl adalah ukuran kecepatan rata-rata (*flow rate*) yang mempunyai satuan volume per waktu[19]. Klirens tubuh total adalah jumlah total dari seluruh jalur klirens dalam tubuh, termasuk klirens obat lewat ginjal (klirens renal), dan klirens hepar (klirens hepatik)[18]. Klirens dapat berubah pada kondisi patologik, seperti perubahan kecepatan aliran darah sistemik, disfungsi hati, disfungsi ginjal akut atau kronis, atau karena interaksi obat yang terkait dengan kedua organ eliminasi tersebut[19].

Penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa klirens teofilin akan meningkat secara signifikan karena konsumsi diet tinggi protein dan rendah karbohidrat. Adanya diet tinggi protein dan rendah karbohidrat akan meningkatkan eliminasi teofilin dari dalam tubuh dengan mekanisme menginduksi enzim sitokrom P-450[48]. Selain itu, penelitian terdahulu menyebutkan bahwa metabolisme teofilin dapat menurun secara signifikan disebabkan karena konsumsi kafein[11]. Tetapi hasil penelitian justru menunjukkan bahwa pemberian teh hijau bersamaan dengan teofilin meningkatkan Cl_T teofilin sebesar 30,08% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI), namun peningkatan nilai Cl_T tersebut tidak memberikan perbedaan

secara signifikan. Perbedaan hasil penelitian ini dengan hasil penelitian sebelumnya dimungkinkan karena perbedaan dosis kafein yang diberikan, dimana pada penelitian sebelumnya menggunakaan kafein murni dosis tinggi yaitu 300-400 mg[11] sedangkan pada penelitian ini tidak menggunakan kafein murni tetapi menggunakan kafein yang terkandung dalam teh hijau yang jumlah sedikit. Selain itu, nilai parameter Cl_T tidak hanya dipengaruhi oleh adanya kafein yang terkandung didalam teh hijau tetapi juga sangat dipengaruhi oleh faktor fisiologis tubuh.

4. Tetapan laju eliminasi (k)

Tetapan laju eliminasi (k) merupakan parameter farmkokinetika fase eliminasi. Tetapan laju eliminasi (k) adalah tetapan kecepatan eliminasi obat dari dalam tubuh. Tetapan laju eliminasi ini sangat dipengaruhi oleh nilai Cl dan Vd. Oleh karena itu, semakin besar nilai Cl maka nilai k juga akan semakin besar yang berarti bahwa eliminasi obat akan semakin cepat dari dalam tubuh, sedangkan semakin kecil nilai Cl maka nilai k juga akan semakin kecil yang berarti bahwa eliminasi obat akan semakin lama dari dalam tubuh[19].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai tetapan laju eliminasi teofilin yang diberikan bersamaan dengan teh hijau tidak memberikan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI).

5. Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$)

Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) merupakan parameter farmakokinetika fase eliminasi. Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) adalah waktu yang dibutuhkan oleh obat agar konsentrasinya menjadi setengah (50%) dari konsentrasi awalnya. Waktu paruh eliminasi obat menggambarkan interval pemberian obat atau seberapa sering obat tersebut diberikan[19]. Waktu paruh eliminasi sangat dipengaruhi oleh nilai Cl dan nilai k. Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa adanya konsumsi kafein dapat menyebabkan penurunan metabolisme teofilin secara signifikan, hal tersebut memungkinkan terjadinya perpanjangan waktu paruh eliminasi dari teofilin[11].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai waktu paruh eliminasi teofilin yang diberikan bersamaan dengan teh hijau akan meningkat sebesar 4,60% jika

dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI) yang artinya bahwa terjadinya perpanjangan waktu paruh eliminasi dari teofilin, tetapi peningkatan tersebut tidak memberikan pengaruh yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

6. Area di bawah kurva (AUC)

Area di bawah kurva kadar obat dalam plasma-waktu adalah suatu ukuran dari jumlah bioavailabilitas suatu obat. AUC berguna sebagai ukuran dari jumlah total obat utuh atau obat yang tidak berubah yang mencapai sirkulasi sistemik. Nilai AUC bukan merupakan jumlah obat yang diabsorpsi, tetapi menggambarkan jumlah obat yang diabsorpsi dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik[18]. AUC tidak bergantung pada rute pemberian dan proses eliminasi obat selama proses eliminasi obat tidak berubah. Sebagian besar AUC obat akan berubah secara proporsional dengan perubahan dosis obat[19].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai AUC teofilin yang diberikan bersamaan dengan teh hijau mengalami peningkatan sebesar 13,17% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI), tetapi peningkatan tersebut tidak memberikan pengaruh yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

7. Waktu pada saat obat mencapai kadar maksimal dalam darah (t_{maks})

t_{maks} merupakan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimal setelah pemberian obat. Pada t_{maks} absorpsi obat adalah terbesar. Absorpsi masih berjalan setelah t_{maks} tercapai, tetapi pada laju yang lebih lambat. Harga t_{maks} akan menjadi lebih kecil bila laju absorpsi obat menjadi lebih cepat, yang artinya bahwa sedikit waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimal dalam plasma[18]. Harga t_{maks} sangat dipengaruhi oleh harga parameter laju tetapan absorpsi (ka) dan laju tetapan eliminasi (k).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai t_{maks} teofilin yang diberikan bersamaan dengan teh hijau akan mengalami penurunan sebesar 9,85% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI), tetapi penurunan tersebut tidak memberikan pengaruh yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

8. Konsentrasi obat maksimal dalam darah (Cp_{maks})

Cp_{maks} merupakan konsentrasi obat maksimal dalam plasma setelah pemberian obat secara oral. Konsentrasi obat dalam plasma dapat mempengaruhi efek farmakologi suatu obat. Cp_{maks} dapat memberikan suatu gambaran bahwa obat cukup diabsorpsi secara sistemik untuk memberi suatu respon terapeutik. Selain itu, Cp_{maks} juga dapat memberikan petunjuk dari kemungkinan adanya kadar toksik obat[18]. Cp_{maks} sangat penting untuk memonitoring obat-obat dengan indeks terapi yang sempit termasuk teofilin terhadap kejadian ketoksikan.

Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa adanya konsumsi kafein bersama dengan teofilin dapat mengurangi metabolisme teofilin secara signifikan, sehingga kemungkinan dengan berkurangnya metabolisme teofilin maka kadar teofilin didalam darah akan meningkat[11]. Penelitian lain menyebutkan bahwa konsentrasi plasma teofilin akan meningkat akibat adanya kafein setelah pemberian selama 2 minggu pertama[49]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai Cp_{maks} teofilin yang diberikan bersamaan dengan teh hijau akan mengalami peningkatan sebesar 17,85% jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (dapat dilihat pada tabel VI), dimana peningkatan tersebut memberikan perbedaan secara signfikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol

Menurut hasil penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa pemberian teh hijau dosis 189 mg/kg BB bersamaan dengan pemberian teofilin dosis 54 mg/kg BB dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika teofilin secara signifikan yaitu parameter Vd dan Cp_{maks}, sedangkan parameter ka, k, $t_{1/2}$, t_{maks}, $AUC_{0-\infty}$, dan Cl_T tidak terpengaruh secara signifikan akibat adanya pemberian teh hijau. Nilai parameter Vd dan Cp_{maks} mengalami peningkatan pada kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan nilai parameter Cp_{maks} dapat disebabkan karena peningkatan ka walaupun peningkatan ka pada penelitian ini tidak signifikan, dimana ka merupakan parameter primer yang perubahannya sangat dipengaruhi oleh faktor fisiologis tubuh. Hal ini juga berkaitan dengan penurunan nilai t_{maks} walaupun tidak signifikan, apabila nilai ka semakin tinggi berarti kecepatan absorpsi akan semakin meningkat sehingga nilai Cp_{maks} akan semakin tinggi dan nilai t_{maks} akan

lebih menurun yang artinya bahwa t_{maks} semakin cepat. Vd merupakan parameter primer sehingga nilai Vd dapat dipengaruhi oleh sistem fisiologis seperti kecepatan alir darah maupun ikatan obat dengan protein plasma. Parameter Vd dan Cp_{maks} ini mempunyai keterkaitan satu sama lain, apabila Cp_{maks} teofilin meningkat maka konsentrasi plasma teofilin juga akan meningkat sehingga ikatan teofilin dengan protein plasma akan berkurang dan Vd teofilin akan semakin cepat. Hal ini secara langsung dapat mengakibatkan peningkatan efek farmakologi teofilin. Tetapi hal ini juga dapat menimbulkan kekhawatiran karena peningkatan Cp_{maks} juga memungkinkan terjadinya efek toksik dari teofilin mengingat teofilin merupakan obat yang mempunyai indeks terapi yang sempit.

Nilai parameter-parameter farmakokinetika teofilin dapat dipengaruhi oleh banyak faktor khususnya yang bersifat individual. Faktor-faktor seperti usia, merokok, gagal jantung kongestif atau penyakit lain, dan interaksi obat memberikan kontribusi terhadap perubahan parameter farmakokinetika teofilin. Oleh karena itu, dengan adanya faktor-faktor tersebut maka diperlukan penyesuaian dosis untuk mencapai dan menjaga konsentrasi plasma teofilin serta menghindari kejadian toksisitas teofilin. Obat-obat dengan indeks terapi sempit seperti teofilin harus sangat berhati-hati dalam pemberiannya karena sangat berisiko terhadap kejadian interaksi obat baik interaksi dengan obat sintetik lain, dengan obat tradisional, atau dengan makanan dan minuman.

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh pemberian teh hijau dosis 189 mg/kg BB terhadap farmakokinetika teofilin dosis 54 mg/kg BB dapat disimpulkan bahwa teh hijau dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika teofilin secara signifikan yaitu Vd dan Cp_{maks}, dimana Vd mengalami peningkatan sebesar 35,43% ($p<0,05$) dan Cp_{maks} mengalami peningkatan sebesar 17,85% ($p<0,05$).

B. Saran

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, peneliti memberikan saran sebagai berikut :

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk dapat melakukan proses pengambilan sampel sesering mungkin pada titik-titik eliminasi apabila memungkinkan agar didapatkan gambaran fase eliminasi yang lebih tepat.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan bahan makanan atau minuman yang mengandung kafein lebih tinggi seperti kopi karena kandungan kafein pada teh hijau hanya sedikit.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan rancangan *Cross Over Design* untuk mengurangi variabilitas antar hewan uji.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baxter, K., 2008, *Stockley's Drug Interaction,* Eight Edition, Pharmaceutical Press, USA.
2. Ismail, M., 2009, Drug-Food Interaction and Role of Pharmacist, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol.2 Issue 4, October-Desember, 2009.
3. Hussar, D.A., 1990, *Drug Interaction*, In Gennaro A.R (ed) Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., 1820-1858, Mack Publising Company, Pennsylvania.
4. Cabrera, C., Artacho, R., Giménez, R., 2006, Beneficial Effects of Green Tea: A Review, *J Am Coll Nutr*, 25:79-99.
5. Vinson, J.A., 2000, Black and Green Tea and Heart Disease: A Review, *Biofactors*, 13:127-132.
6. Graham, H.N., 1992, Green Tea Composition, Consumption, and Polyphenol Chemistry, *Prev Med*, 21:334-350.
7. Vanessa, C., Gary, W., 2004, A Review of the Health Effects of Green Tea Catechins in In Vivo Animal Models, *J Nutr*, 134:3431S-3440S.
8. Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ. 2010. Caffeine for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), available at HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091514"http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091514 (diakses 14 November 2011).
9. Harkness, R., 1989, *Interaksi Obat*, diterjemahkan oleh Goeswin Agoes dan Mathilda B. Widianto, Penerbit ITB, Bandung, 32-33.
10. Anonim, 2011, Green Tea, available at HYPERLINK "http://www.whfoods.com" http://www.whfoods.com (diakses tanggal 10 Desember 2011).
11. Sato, J., Nakata, H., Owada, E., Kikuta, T., Umetsu, M., Ito, K., 1993, Influence of Usual Intake of Dietary Caffeine on Single-dose Kinetics of Theophylline in Healthy Human Subjects, *Eur J Clin Pharmacol*;44(3):295-298.
12. Maliakal, P.P., Coville, P.F., Wanwimolruk, S., 2001, Tea Consumption Modulates Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in Wistar Rats, *J Pharm Pharmaco*l, 53:569-577.
13. Wulandari, R., 2009, Profil Farmakokinetika Teofilin yang Diberikan Secara Bersamaan dengan Jus jambu Biji (*Psidium Guajava* L.) pada Kelinci Jantan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
14. Handayani, L. S., 2009, Pengaruh Pemberian Jus Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* L.) Terhadap Profil Farmakokinetika Teofilin pada Kelinci Jantan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
15. Mozayani, A., Raymon, L.P., 2004, *Handbook of Drug Interactions:A Clinical and Forensic Guide*, Humana Press, New Jersey.
16. Tatro, D., 2001, *Drug Interaction Facts*, 6th Ed. Facts and Comparison A Wolter Kluwers Company, St. Louis.
17. McCabe, B. J., Frankel, E. H., Wolfe, J. J., 2003, *Handbook of Food-Drug Interactions*, CRC Press LLC, USA.

18. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC, 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, Boston.
19. Hakim, L., 2011, *Farmakokinetik*, Bursa Ilmu, Yogyakarta.
20. Smith, D.A., Waterbemmd, H., Walker, D.K., 2006, *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Second Edition, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
21. Gibson, G.G., Skett, P., 1991, *Pengantar Metabolisme Obat*, Penerbit Iis Aisyah B. 211-213, Penerbit UI Press, Jakarta.
22. Neal, M.J., 2005, *Farmakologi Medis*, Edisi V, Penerbit Erlangga, Jakarta.
23. Badyal, D. K., Dadhich, A. P., 2001, Cytochrome P450 and Drug Interactions, *Indian Journal of Pharmacology*, Vol 33: 248-259.
24. Gibaldi, M., Perrier, D., 2007, *Pharmacokinetics*, Second Edition, Vol.15, Informa Healthcare USA, Inc.
25. Jambhekar, S. J., 2009, *Basic Pharmacokinetics*, Pharmaceutical Press, London.
26. Bauer, L. A., 2008, *Applied Clinical Pharmacokinetics*, Mc Graw Hill, New York.
27. Ionescu, C., Caira, M. R., 2005, *Drug Metabolism Current Consepts*, Spinger, Netherland.
28. Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi 3, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
29. Goodman, Louis S., Hardman, J. G., Limbird, L. E., eds. Goodman & Gilman's, 2000, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. Elmsford, McGraw-Hill, New York.
30. Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G., Wells, B., Posey, L., 2008, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Seventh Edition*, McGraw-Hill Medical Publishing, New York.
31. Barne, P. J., 2006, Drug for asthma, *British Journal of Pharmacology*, Vol 147: S297-S303.
32. Renyaan, 2005, *Teh Menyembuhkan Penyakit*, Cakrawala, Jakarta.
33. Nehlig, A., 2004, *Coffee, Tea, Chocolate, and The Brain*, CRC Press LLC, USA.
34. Gandjar, I. G., Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
35. Dong, M.W., 2006, *Modern HPLC for Practicing Scientists*, Wiley-Interscience, United States of America.
36. Wulandari, B., 2011, Pengaruh Praperlakuan Telur Rebus Terhadap Farmakokinetika Teofilin pada Tikus Putih Jantan, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
37. Oktavia, R. W., 2009, Pengaruh Seduhan Teh Hijau (*Camelia sinensis*) Terhadap Farmakokinetika Parasetamol yang Diberikan Bersama secara Oral pada Kelinci Jantan, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
38. Astuti, P., Nurrochmad, A., 2010, *Manual Prosedur dan Instruksi Kerja*, Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

39. Anonim, 2007, *US Pharmacopoeia 30-NF25*, CRC Press, New York, 3319. 3323.
40. Anonim, 2009, *Guidance for the Validation of Analytical Methodology and Calibration of Equipment used for Testing of Illicit Drug in Seized Materials and Biological Specimens*, United Nations Publication, New York.
41. Anonim, 2001, *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation*, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville.
42. Sulistyawan, W., 2011, Pengaruh Pemberian Air Seduhan Teh Hitam (*Camellia sinensis*) Terhadap Profil Farmakokinetika Parasetamol pada Tikus Jantan Wistar, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
43. Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode Dan Cara Perhitungannya, *Review Artikel*, Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia, Majalah Ilmu Kefarmasian, Vol. I, No.3, 117 – 135.
44. Anonim, 2004, *Definitions and Calculations of HORRAT Values from Intralaboratory Data*, available at http://www.aoac.org/HORRAT_SLV, diakses tanggal 11 April 2012.
45. Anderson, P.O., Knoben, J.E., Troutman, W.O., 2002, *Handbook Of Clinical Drug Data*, 10^{TH} Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division.
46. Lacy, C. F., Amstrong, L. L., Goldman, P., Lance, L. L., 2009, *Drug Information Handbook*, 18th Edition, American Pharmacist Association, USA.
47. Tse, F.L., Valia, K.H., Szeto, D.W., Raimondo, T.J., Koplowitz, B., 1981, Effect of Caffeine on Circulating Theophylline Levels in Beagle Dogs, *J Pharm Sci*. 70(4): 395-9.
48. Kappas, A., Anderson, K.E., Conney, A.H., Alvares, A.P., 1987, Influence of Dietary Protein and Carbohydrate on Antypirine and Theophylline Metabolism in Man, *Clin. Phamacol. Ther.* 20: 643-53.
49. Lonnerholm, G., Lindstrom, B., Paalzow, L., Sedin, G., 1983, Plasma Theophylline and Caffein and Plasma Clearance of Theophylline During Theophylline Treatment in the First Year of Life, *Eur J Clin Pharmacol*. 24(3): 371-4.

Lampiran 1. Surat kelaikan etik

MINISTRY OF NATIONAL EDUCATION
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref : KE/FK/ 219 /EC

Title of the Research Protocol	:	Profil Farmakokinetika Teofilin yang Diberikan dengan The Hijau (Camellia sinensis) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar dengan Metode High Performance Liquid Chromatography (HPLC)
Documents Approved	:	Study Protocol
Principle Investigator	:	Baiq Leny Nopitasari
Name of medically Responsible Physician(s)	:	1. Farida Hayati, S.Si., M.Si., Apt 2. Fithria Dyah Ayu S, M.Sc., Apt
Date of Approval	:	09 APR 2012
Institution(s)/place(s) of research	:	Laboratorium Terpadu UII

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the above protocol meets the ethical principle outlined in the Declaration of Helsinki 1975 and therefore can be carried out.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

Prof.dr.Mohammad Hakimi, Sp.OG (K),Ph.D
Chairman

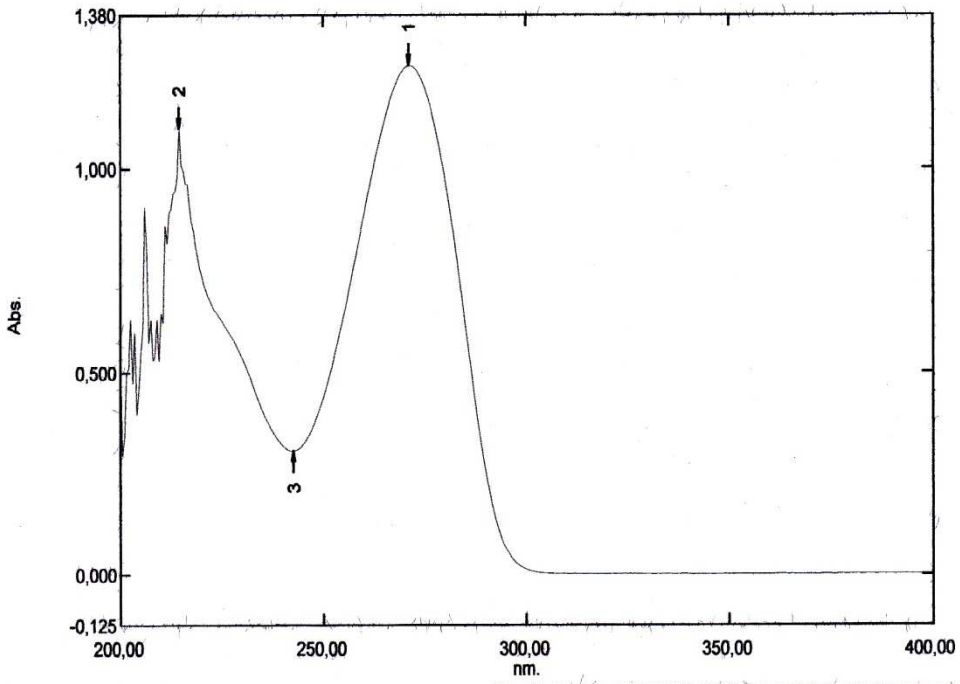
dr. Madarina Julia, Sp.A(K).,MPH.,Ph.D
Secretary

Lampiran 2. Panjang gelombang maksimum teofilin

Spectrum Peak Pick Report

10/01/2008 02:11:37

Data Set: Lamda max Theophylline 20 ppm Baiq - RawData



No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	271,00	1,255	
2	●	214,50	1,097	
3	●	242,50	0,305	

Measurement Properties

Wavelength Range (nm.):	200,00 to 400,00
Scan Speed:	Medium
Sampling Interval:	0,5
Auto Sampling Interval:	Disabled
Scan Mode:	Single

Instrument Properties

Instrument Type:	UV-1800 Series
Measuring Mode:	Absorbance
Slit Width:	1,0 nm
Light Source Change Wavelength:	340,8 nm
S/R Exchange:	Normal

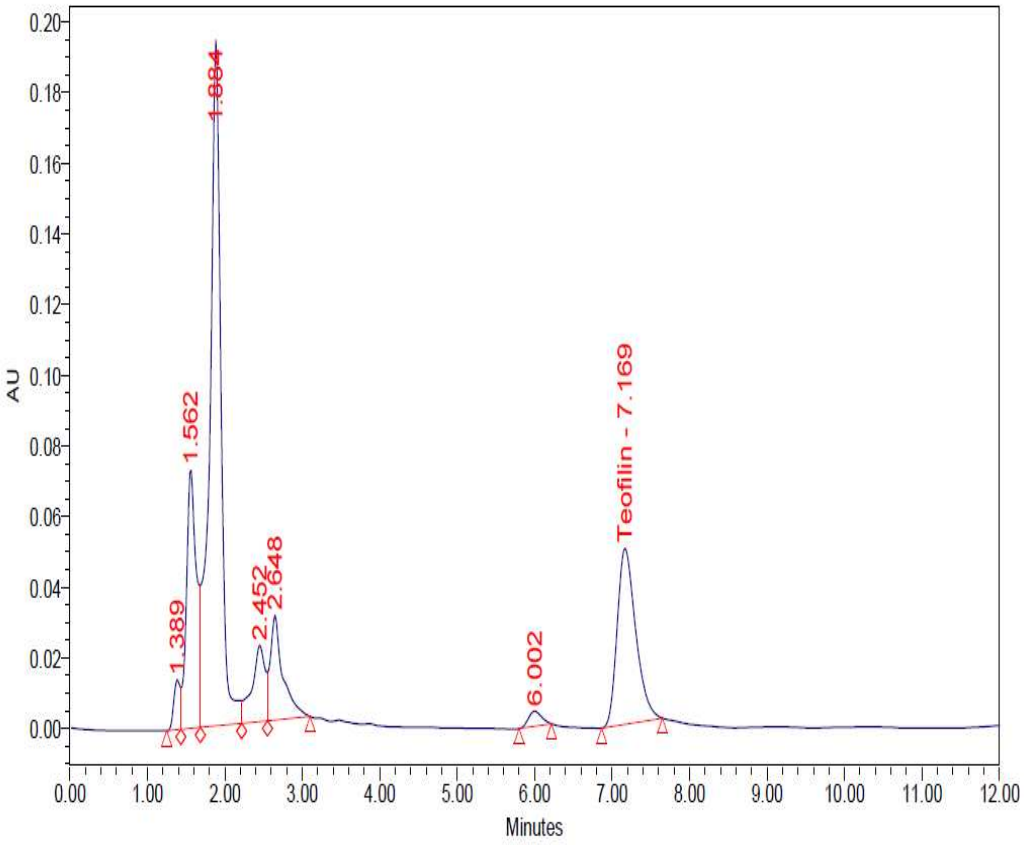
Attachment Properties

Attachment:	None

Sample Preparation Properties

Weight:
Volume:
Dilution:
Path Length:
Additional Information:

Lampiran 3. Penetapan kriteria selektivitas



Gambar 11. Kromatogram teofilin dalam darah dengan fase gerak asetonitril:buffer asetat (7:93) dan fase diam C18 5µm.

Perhitungan α (koefisien selektivitas) :

$$\alpha = \frac{(tR)B - tM}{(tR)A - tM}$$

$$\alpha = \frac{7{,}169 - 0}{6{,}002 - 0}$$

$$\alpha = 1{,}19$$

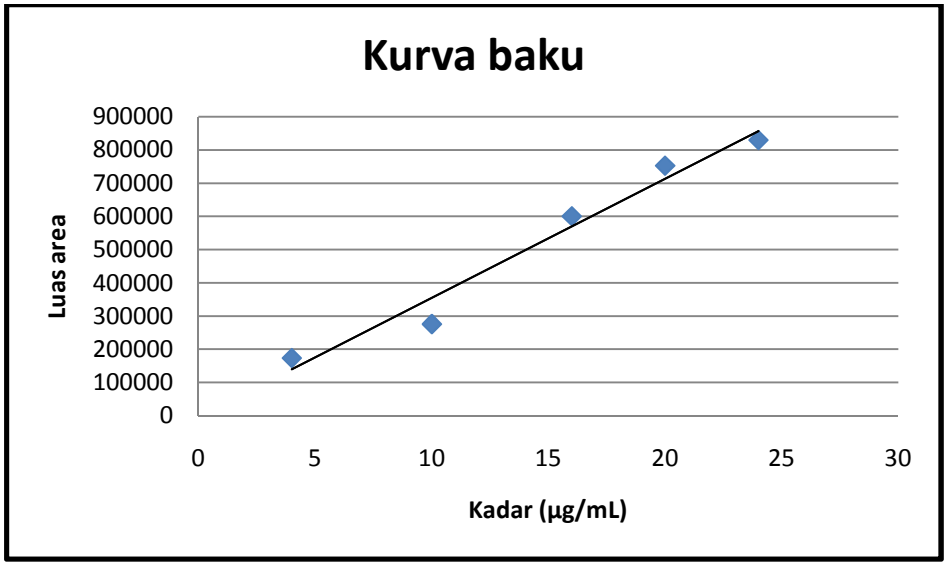
Nilai α yang dapat diterima adalah > 1, semakin besar dari maka selektivitas suatu metode analisis akan semakin baik.

Keterangan : 7,169 (waktu retensi teofilin), sedangkan 6,002 (waktu retensi senyawa endogen darah yang terdekat dengan teofilin)

Lampiran 4. Penetapan persamaan kurva baku teofilin dalam darah dan kriteria sensitivitas

Tabel VII. Penetapan kurva baku

x	Y
4	173710
10	275965
16	600609
20	752600
24	829621
A = -4265,40	
B = 35862,59	
r = 0,984	
y = 35862,59x – 4265,40	



Lampiran 4. (lanjutan)

Tabel VIII. Penetapan kriteria sensitivitas

X	Y	Yi	(y-yi)	$(y-yi)^2$
0,1	5093	2451,52	2641,48	6977427,16
0,5	8877	10887,99	-2010,99	4044080,78
1	26651	21433,58	5217,42	27221471,46
2	33067	42524,76	-9457,76	89449224,22
4	88317	84707,12	3609,88	13031233,61
			Jumlah	140723437,22
A = 342,40				
B = 21091,18				
r = 0,990				
Y = 21091,18X + 342,40				
$S(y/x)^2$ = 46907812,40			LOD = 0,97 µg/mL	
S(y/x) = 6848,93			LLOQ = 1,62 µg/mL	
			LOQ = 3,25 µg/mL	

Contoh perhitungan:

$$S(y/x)^2 = \frac{\sum(y-yi)^2}{n-2} = \frac{140723437,22}{5-2} = 46907812,40$$

$$S(y/x) = \sqrt{S(\frac{y}{x})^2} = \sqrt{46907812,40} = 6848,93$$

$$LOD = \frac{3 \text{ x } S(\frac{y}{x})}{B \text{ (slope)}} = \frac{3 \text{ x } 6848,93}{21091,18} = 0,97 \text{ µg/mL}$$

$$LLOQ = \frac{5 \text{ x } S(\frac{y}{x})}{B \text{ (slope)}} = \frac{5 \text{ x } 6848,93}{21091,18} = 1,62 \text{ µg/mL}$$

$$LOQ = \frac{10 \text{ x } S(\frac{y}{x})}{B \text{ (slope)}} = \frac{10 \text{ x } 6848,93}{21091,18} = 3,25 \text{ µg/mL}$$

Lampiran 5. Penetapan kriteria presisi dan akurasi

Tabel IX. Hasil perhitungan kriteria presisi dan akurasi

Kadar teofilin		*Recovery* (%)	Kesalahan Sistematik (%)	Kesalahan Acak (%)	HORRAT
Diketahui (µg/mL)	Terukur (µg/mL)				
6	6,11	101,84	-1,84	0,62	0,10
	6,17	102,76	-2,76		
	6,09	101,55	-1,55		
Rata-rata±SD	6,12±0,04	102,05±0,63	-2,05±0,63		
16	16,87	105,42	-5,42	1,12	0,21
	16,84	105,25	-5,25		
	16,53	103,32	-3,32		
Rata-rata±SD	16,75±0,19	104,66±1,17	-4,66±1,17		
20	21,10	105,52	-5,52	0,88	0,17
	21,10	105,51	-5,51		
	20,78	103,92	-3,92		
Rata-rata±SD	20,99±0,18	104,98±0,92	-4,98±0,92		
24	23,25	96,88	3,12	0,91	0,18
	23,00	95,84	4,16		
	22,84	95,16	4,84		
Rata-rata±SD	23,03±0,21	95,96±0,87	4,04±0,87		

Contoh perhitungan % recovery :

$$\% \text{ Rec} = \frac{Kadar\ terukur}{Kadar\ diketahui} = \frac{6{,}11}{6} \text{ x } 100\% = 101{,}84\ \%$$

Contoh perhitungan kesalahan sistematik :

Kesalahan sistematik = 100 % - % Rec = 100 % - 101,84% = -1,84%

Contoh perhitungan kesalahan acak :

$$\text{Kesalahan acak} = \frac{SD}{rata-rata} \text{ x } 100\% = \frac{0{,}63}{102{,}05} \text{ x } 100\% = 0{,}62\ \%$$

Lampiran 5. (lanjutan)

Perhitungan RSD (simpangan baku relatif) dan Horwitz Ratio (HORRAT)

Perhitungan RSD dan HORRAT digunakan untuk menilai apakah metode yang digunakan memiliki presisi yang baik atau tidak.

RSD dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$RSD = 2^{(1-0,5 \log C)}$$

Kadar 6 µg/mL

$RSD = 2^{(1-0,5 \log 0,0006)}$

RSD = 6,10%

Kadar 16 µg/mL

$RSD = 2^{(1-0,5 \log 0,0016)}$

RSD = 5,27%

Kadar 20 µg/mL

$RSD = 2^{(1-0,5 \log 0,0020)}$

RSD = 5,09%

Kadar 24µg/mL

$RSD = 2^{(1-0,5 \log 0,0024)}$

RSD = 4,96%

HORRAT

RSD observasi (RSD_{obs}) merupakan hasil perhitungan CV (kesalahan acak).

RSD kalkulasi (RSD_{calc}) merupakan hasil perhitungan RSD.

$$HORRAT = \frac{RSD\ obs}{RSD\ calc}$$

Kadar 6 µg/mL

$$HORRAT = \frac{0,62\%}{6,10\%} = 0,10$$

Kadar 16 µg/mL

$$HORRAT = \frac{1,12\%}{5,27\%} = 0,21$$

Kadar 20 µg/mL

$$HORRAT = \frac{0,88\%}{5,09\%} = 0,17$$

Kadar 24 µg/mL

$$\text{HORRAT} = \frac{0{,}91\%}{4{,}96\%} = 0{,}18$$

Apabila nilai HORRAT < 2, maka metode analisis tersebut memiliki presisi yang baik.

Lampiran 6. Penetapan stabilitas teofilin dalam pelarut TCA

Tabel X. Hasil perhitungan persen degradasi

Jam ke-	Luas area	Kadar teofilin dalam darah (µg/mL)	Degradasi (%)
0	1177654	32,96	0
24	1124127	31,46	4,53
48	1093230	30,60	7,14

Contoh perhitungan :

% degradasi (jam ke-24) = 100% - $\frac{kadar\ jam\ ke{-}24}{kadar\ jam\ ke{-}0}$ x 100%

% degradasi (jam ke-24) = 100% - $\frac{31{,}46}{32{,}96}$ x 100%

% degradasi (jam ke-24) = 100% - 95,47%

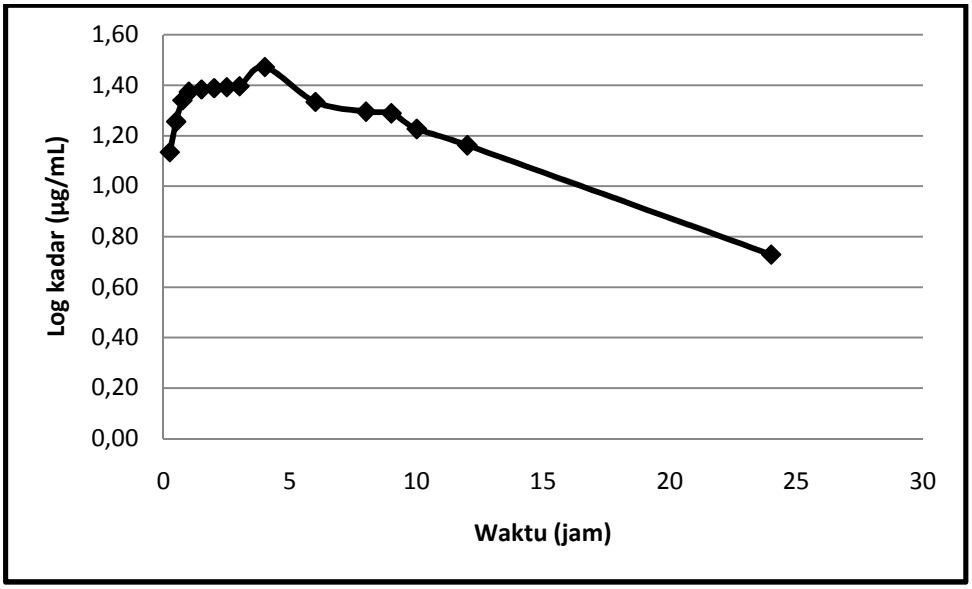
% degradasi (jam ke-24) = 4,53%

Lampiran 7. Perhitungan parameter farmakokinetika optimasi waktu sampling

Tabel XI. Perhitungan Parameter Farmakokinetika Optimasi Waktu Sampling

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,25	483802	13,61	1,13		3,67	39,22	25,61	3,24
0,5	641096	18,00	1,26		3,65	38,40	20,41	3,02
0,75	778933	21,84	1,34		3,63	37,61	15,77	2,76
1	841793	23,59	1,37					
1,5	861065	24,13	1,38					
2	871173	24,41	1,39					
2,5	878546	24,62	1,39					
3	886250	24,83	1,39					
4	1056608	29,58	1,47					
6	767829	21,53	1,33					
8	702376	19,70	1,29					
9	691652	19,41	1,29	2,97				
10	599419	16,83	1,23	2,82				
12	515974	14,51	1,16	2,67				
24	187734	5,35	0,73	1,68				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 3,69	
B = -0,08	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 3,69
Ln Cp = 3,69 - 0,08.t	B = 40,04
	B (-k) = -0,08
	k = 0,08/jam
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 4 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ – Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,49	
B = -0,97	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,49
Ln Cr = 3,49 - 0,97.t	A = 32,79
	B (-ka) = -0,97
	ka = 0,97/jam
$t_{1/2}$ = 8,66 jam	
t_{max} = 2,81 jam	
Cp_{max} = 29,83 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 466,70 µg.jam/mL	
Vd = 1435,90 mL/kg BB	
Cl_T = 114,87 mL/kg.jam	



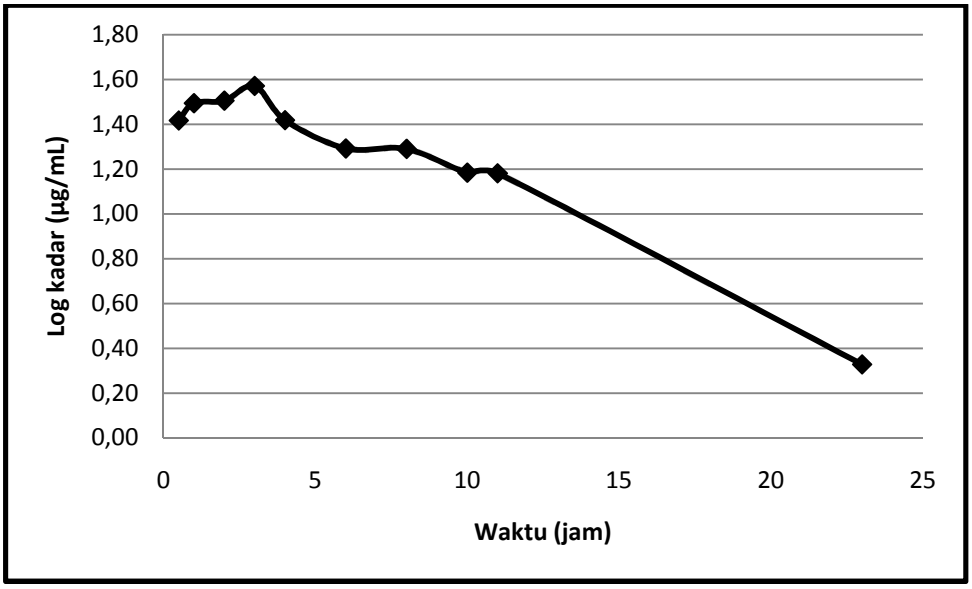
Gambar 12. Profil farmakokinetika teofilin optimasi waktu sampling.

Lampiran 8. Perhitungan parameter farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan

Tabel XII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol I

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C'	C'	Cr	Ln Cr
0,5	931797	26,10	1,42		4,19	65,74	39,64	3,68
1	1113990	31,18	1,49		4,11	60,94	29,76	3,39
2	1142422	31,97	1,50		3,96	52,38	20,40	3,02
3	1329691	37,20	1,57					
4	934808	26,19	1,42					
6	698089	19,58	1,29					
8	694520	19,49	1,29	2,97				
10	542969	15,26	1,18	2,73				
11	539881	15,17	1,18	2,72				
23	72147	2,13	0,33	0,76				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,26	
B = -0,15	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,26
Ln Cp = 4,26 - 0,15.t	B = 70,81
	B (-k) = -0,15
	k = 0,15/jam
Penentuan C' dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C' = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C' - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,87	
B = -0,43	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,87
Ln Cr = 3,87 – 0,43.t	A = 47,94
	B (-ka) = -0,43
	ka = 0,43/jam
$t_{1/2}$ = 4,62 jam	
t_{maks} = 3,75 jam	
Cp_{maks} = 30,79 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 360,58 µg.jam/mL	
Vd = 1383,87 mL/kg BB	
Cl_T = 207,58 mL/kg.jam	



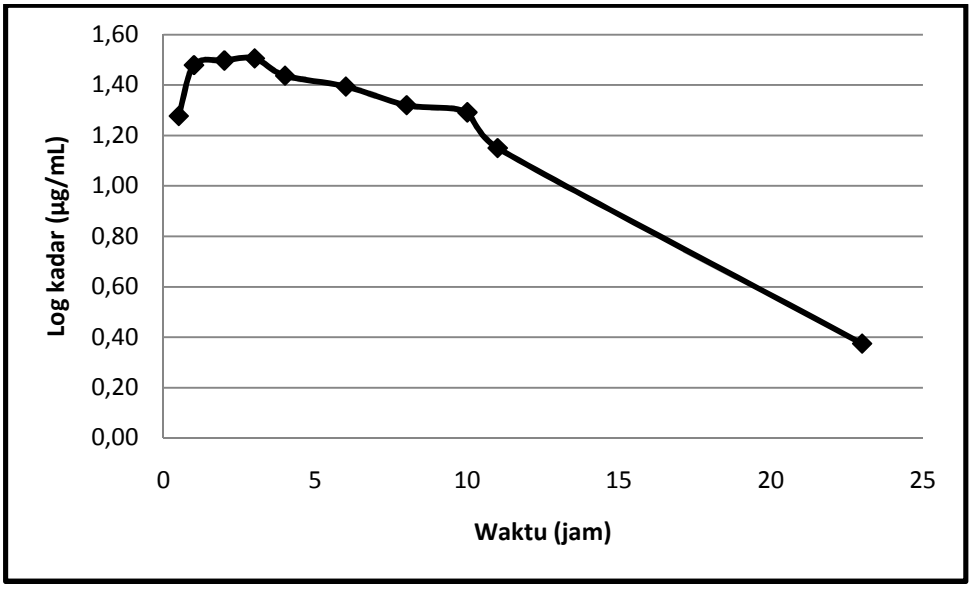
Gambar 13. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol I.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XIII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol II

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	674457	18,93	1,28		4,27	71,25	52,32	3,96
1	1076848	30,15	1,49		4,19	66,08	35,93	3,58
2	1123795	31,46	1,50		4,04	56,83	25,37	3,23
3	1144850	32,04	1,51					
4	977272	27,37	1,44					
6	884660	24,79	1,40					
8	745820	20,92	1,33	3,04				
10	698090	19,58	1,29	2,97				
11	502573	14,13	1,15	2,65				
23	80605	2,37	0,37	0,86				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,34	
B = -0,15	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,34 B = 76,71 B (-k) = -0,15 k = 0,15/jam
Ln Cp = 4,34 - 0,15.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 4,13	
B = -0,46	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 4,13 A = 62,18 B (-ka) = -0,46 ka = 0,46/jam
Ln Cr = 4,13 – 0,46.t	
$t_{1/2}$ = 4,62 jam	
t_{maks} = 3,61 jam	
Cp_{maks} = 32,82 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 376,23 µg.jam/mL	
Vd = 1030,93 mL/kg BB	
Cl_T = 154,64 mL/kg.jam	



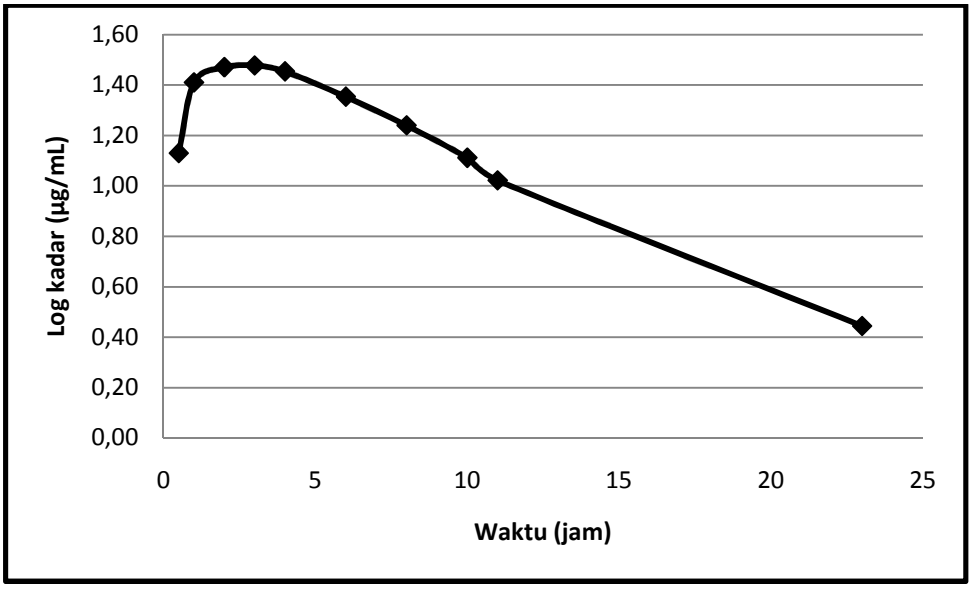
Gambar 14. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol II.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XIV. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol III

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	479484	13,49	1,13		3,69	39,86	26,37	3,27
1	918014	25,72	1,41		3,63	37,55	11,84	2,47
2	1055969	29,56	1,47		3,51	33,34	3,78	1,33
3	1071687	30,00	1,48					
4	1015229	28,43	1,45					
6	805096	22,57	1,35					
8	618812	17,37	1,24	2,85				
10	459234	12,92	1,11	2,56				
11	372784	10,51	1,02	2,35				
23	95510	2,78	0,44	1,02				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 3,74	
B = -0,12	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 3,74 B = 42,10 B (-k) = -0,12 k = 0,12/jam
Ln Cp = 3,74 - 0,12.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ – Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,84	
B = -1,27	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,84 A = 46,52 B (-ka) = -1,27 ka = 1,27/jam
Ln Cr = 3,84 – 1,27.t	
$t_{1/2}$ = 5,78 jam	
t_{maks} = 2,05 jam	
Cp_{maks} = 29,48 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 314,20 µg.jam/mL	
Vd = 1025,53 mL/kg BB	
Cl_T = 123,06 mL/kg.jam	



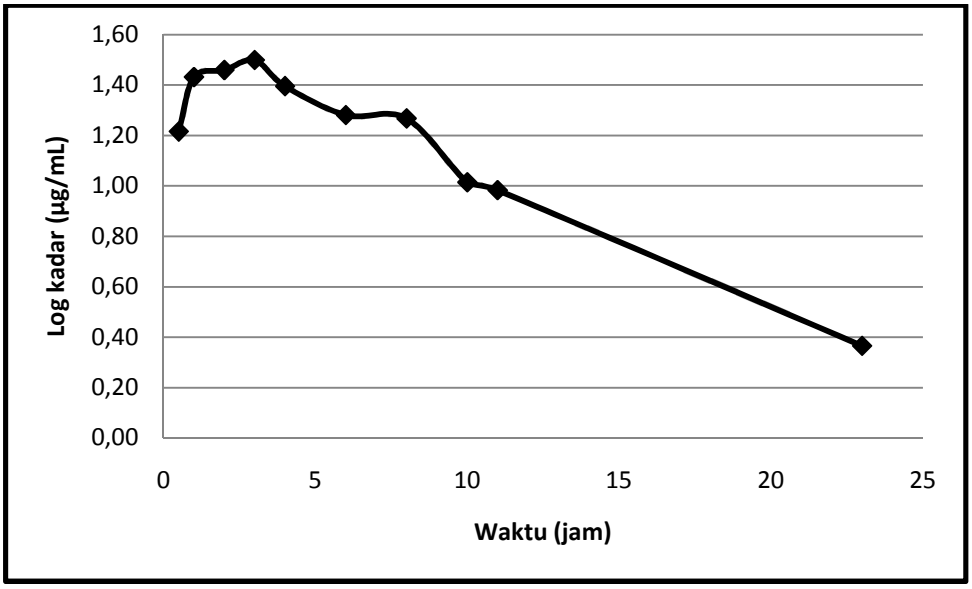
Gambar 15. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol III.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XV. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol IV

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	584685	16,42	1,22		3,69	40,18	23,76	3,17
1	964363	27,01	1,43		3,63	37,68	10,67	2,37
2	1028612	28,80	1,46		3,50	33,14	4,34	1,47
3	1127118	31,55	1,50					
4	887215	24,86	1,40					
6	680283	19,09	1,28					
8	659599	18,51	1,27	2,92				
10	365986	10,32	1,01	2,33				
11	340214	9,61	0,98	2,26				
23	78865	2,32	0,37	0,84				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 3,76	
B = -0,13	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 3,76
Ln Cp = 3,76 - 0,13.t	B = 42,95
	B (-k) = -013
	k = 0,13/jam
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,62	
B = -1,10	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,62
Ln Cr = 3,62 – 1,10.t	A = 37,34
	B (-ka) = -1,10
	ka = 1,10/jam
$t_{1/2}$ = 5,33 jam	
t_{maks} = 2,21 jam	
Cp_{maks} = 28,94 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 296,44 µg.jam/mL	
Vd = 1311,99 mL/kg BB	
Cl_T = 170,56 mL/kg.jam	



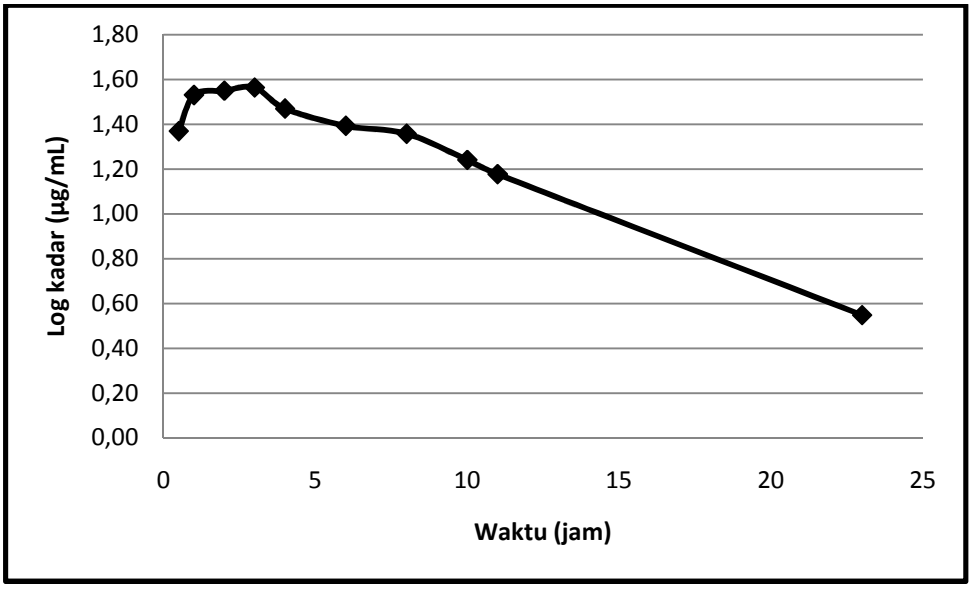
Gambar 16. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol IV.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XVI. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok kontrol V

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	834539	23,39	1,37		4,03	56,22	32,83	3,49
1	1212097	33,92	1,53		3,97	52,86	18,94	2,94
2	1267656	35,47	1,55		3,84	46,73	11,26	2,42
3	1308658	36,61	1,56					
4	1053965	29,51	1,47					
6	882580	24,73	1,39					
8	812598	22,78	1,36	3,13				
10	620248	17,41	1,24	2,86				
11	535175	15,04	1,18	2,71				
23	122388	3,53	0,55	1,26				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,09	
B = -0,12	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,09 B = 59,74 B (-k) = -0,12 k = 0,12/jam
Ln Cp = 4,09 - 0,12.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,75	
B = -0,69	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,75 A = 42,52 B (-ka) = -0,69 ka = 0,69/jam
Ln Cr = 3,75 - 0,69.t	
$t_{1/2}$ = 5,78 jam	
t_{maks} = 3,07 jam	
Cp_{maks} = 36,22 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 436,21 µg.jam/mL	
Vd = 1229,88 mL/kg BB	
Cl_T = 147,59 mL/kg.jam	



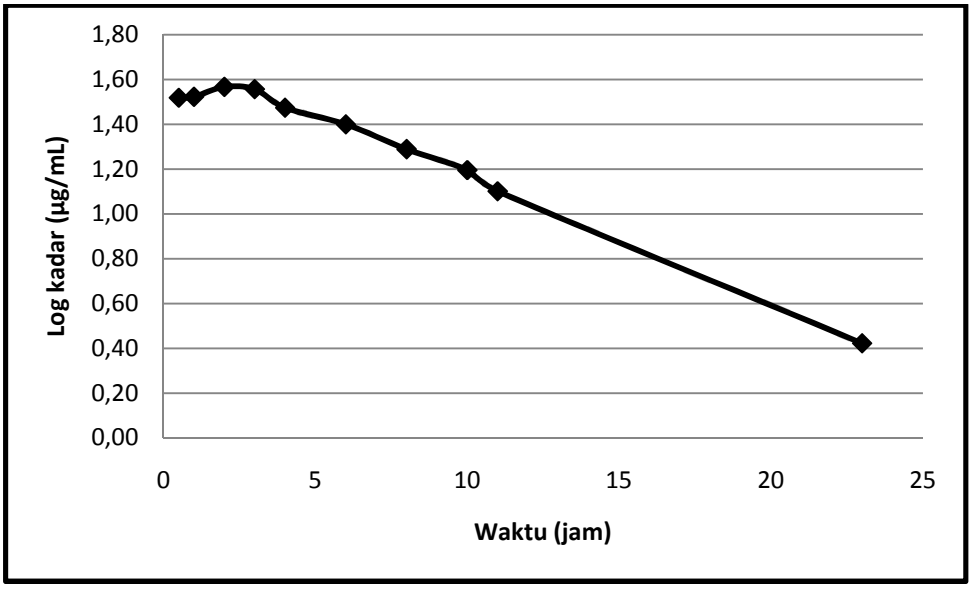
Gambar 17. Profil farmakokinetika teofilin tikus kontrol V.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XVII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan I

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	1176351	32,92	1,52		3,98	53,25	20,33	3,01
1	1188407	33,26	1,52		3,91	49,81	16,56	2,81
2	1315517	36,80	1,57		3,77	43,59	6,78	1,91
3	1285904	35,98	1,56					
4	1061560	29,72	1,47					
6	893794	25,04	1,40					
8	691880	19,41	1,29	2,97				
10	557095	15,65	1,19	2,75				
11	447630	12,60	1,10	2,53				
23	90493	2,64	0,42	0,97				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,04	
B = -0,13	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,04 B = 56,83 B (-k) = -0,13 k = 0,13/jam
Ln Cp = 4,04 - 0,13.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,46	
B = -0,75	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,46 A = 31,82 B (-ka) = -0,75 ka = 0,75/jam
Ln Cr = 3,46 - 0,75.t	
$t_{1/2}$ = 5,33 jam	
t_{maks} = 2,82 jam	
Cp_{maks} = 35,60 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 394,73 µg.jam/mL	
Vd = 1642,30 mL/kg BB	
Cl_T = 213,76 mL/kg.jam	



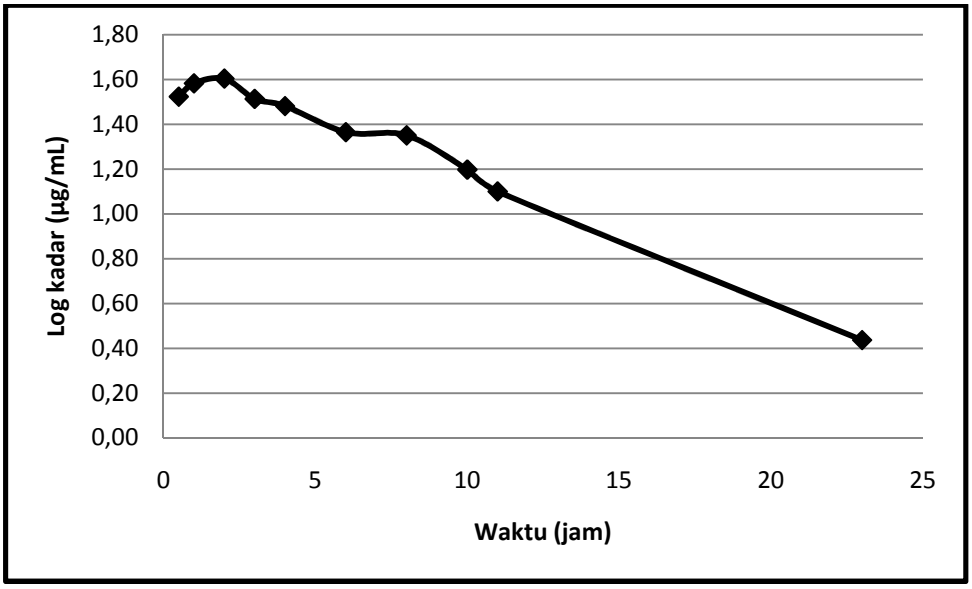
Gambar 18. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan I.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XVIII. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan II

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	1191004	33,33	1,52		4,06	57,71	24,38	3,19
1	1365432	38,19	1,58		3,99	53,90	15,71	2,75
2	1434323	40,11	1,60		3,85	47,03	6,92	1,93
3	1163878	32,57	1,51					
4	1081260	30,27	1,48					
6	825619	23,14	1,36					
8	799034	22,40	1,35	3,11				
10	560573	15,75	1,20	2,76				
11	447093	12,59	1,10	2,53				
23	93884	2,74	0,44	1,01				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,12	
B = -0,14	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,12 B = 61,56 B (-k) = -0,14 k = 0,14/jam
Ln Cp = 4,12 - 0,14.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,60	
B = -0,84	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,60 A = 36,60 B (-ka) = -0,84 ka = 0,84/jam
Ln Cr = 3,60 – 0,84.t	
$t_{1/2}$ = 4,95 jam	
t_{maks} = 2,56 jam	
Cp_{maks} = 38,76 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 396,14 µg.jam/mL	
Vd = 1416,39 mL/kg BB	
Cl_T = 198,29 mL/kg.jam	



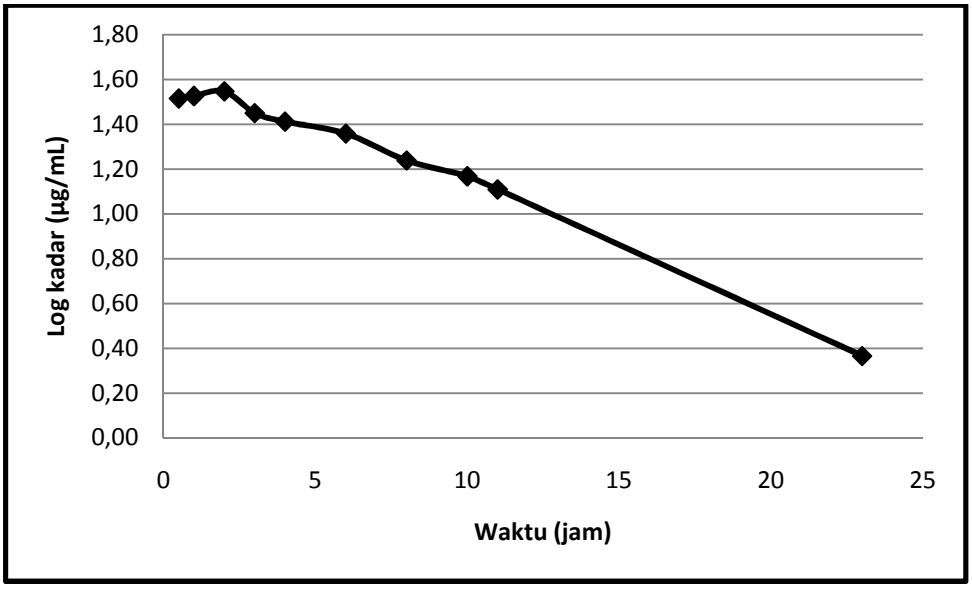
Gambar 19. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan II.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XIX. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan III

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	1167884	32,68	1,51		3,95	52,16	19,48	2,97
1	1197834	33,52	1,53		3,89	48,69	15,17	2,72
2	1256446	35,15	1,55		3,75	42,43	7,28	1,98
3	1004621	28,13	1,45					
4	919453	25,76	1,41					
6	812617	22,78	1,36					
8	615898	17,29	1,24	2,85				
10	523212	14,71	1,17	2,69				
11	456393	12,85	1,11	2,55				
23	79010	2,32	0,37	0,84				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,02	
B = -0,14	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,02 B = 55,70 B (-k) = -0,14 k = 0,14/jam
Ln Cp = 4,02 - 0,14.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,34	
B = -0,67	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,34 A = 28,22 B (-ka) = -0,67 ka = 0,67/jam
Ln Cr = 3,34 – 0,67.t	
$t_{1/2}$ = 4,95 jam	
t_{maks} = 2,96 jam	
Cp_{maks} = 32,92 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 355,74 µg.jam/mL	
Vd = 1935,20 mL/kg BB	
Cl_T = 270,93 mL/kg.jam	



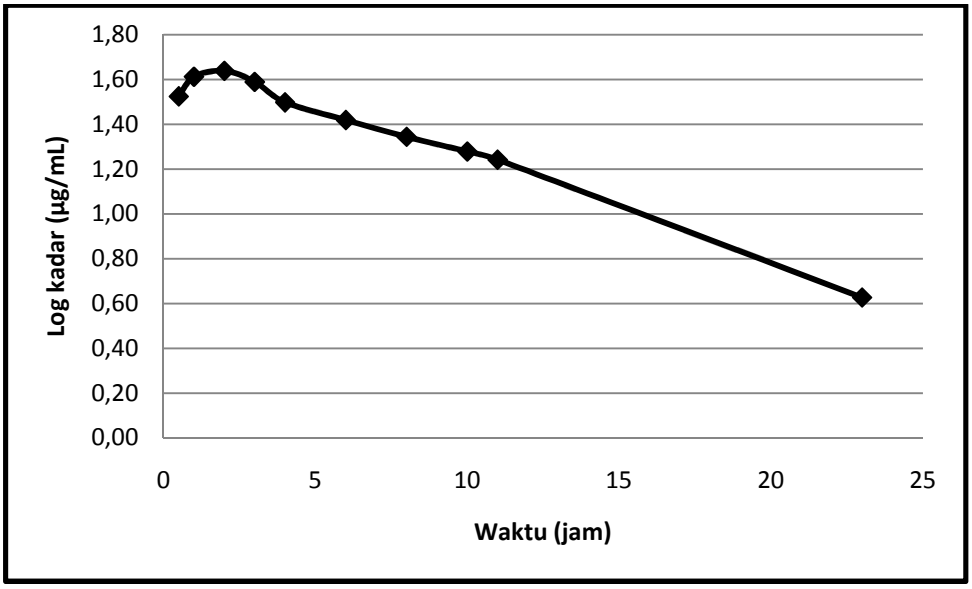
Gambar 20. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan III.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XX. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan IV

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	1195250	33,45	1,52		4,00	54,40	20,95	3,04
1	1464062	40,94	1,61		3,94	51,41	10,47	2,35
2	1554186	43,46	1,64		3,83	45,92	2,46	0,90
3	1387632	38,81	1,59					
4	1123741	31,45	1,50					
6	936021	26,22	1,42					
8	787010	22,06	1,34	3,09				
10	675902	18,97	1,28	2,94				
11	621092	17,44	1,24	2,86				
23	147535	4,23	0,63	1,44				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 4,05	
B = -0,11	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 4,05 B = 57,40 B (-k) = -0,11 k = 0,11/jam
Ln Cp = 4,05 - 0,11.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,77	
B = -1,43	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,77 A = 43,38 B (-ka) = -1,43 ka = 1,43/jam
Ln Cr = 3,77 - 1,43.t	
$t_{1/2}$ = 6,30 jam	
t_{maks} = 1,94 jam	
Cp_{maks} = 43,6 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 491,48 µg.jam/mL	
Vd = 1078,84 mL/kg BB	
Cl_T = 118,67 mL/kg.jam	



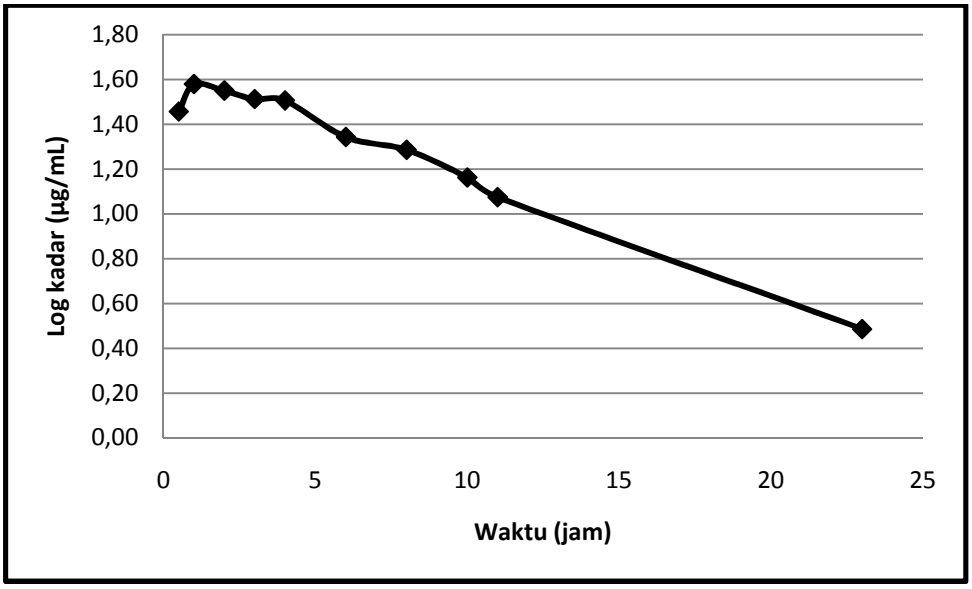
Gambar 21. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan IV.

Lampiran 8. (lanjutan)

Tabel XXI. Perhitungan parameter farmakokinetika untuk kelompok perlakuan V

Jam ke-	Area	Cp	Log Cp	Ln Cp	Ln C’	C’	Cr	Ln Cr
0,5	1021286	28,60	1,46		3,81	45,14	16,54	2,81
1	1354882	37,90	1,58		3,75	42,51	4,61	1,53
2	1266709	35,44	1,55		3,63	37,69	2,25	0,81
3	1160808	32,49	1,51					
4	1144702	32,04	1,51					
6	785455	22,02	1,34					
8	688147	19,31	1,29	2,96				
10	516513	14,52	1,16	2,68				
11	421465	11,87	1,07	2,47				
23	105544	3,06	0,49	1,12				

Persamaan kurva baku untuk menghitung Cp adalah y = 35862,59x – 4265,40	
Persamaan garis eliminasi (LR 1) → t vs Ln Cp titik eliminasi	
A = 3,87	
B = -0,12	
r = -0,999	
Ln Cp = Ln B - K.t	A (Ln B) = 3,87 B = 47,94 B (-k) = -0,12 k = 0,12/jam
Ln Cp = 3,87 - 0,12.t	
Penentuan C’ dengan mengekstrapolasikan 3 titik absorpsi pada LR 1	
Ln C’ = Ln B – K.t	
Penentuan Cr dan Ln Cr	
Cr = C’ - Cp	
Persamaan garis absorpsi (LR 2) → t vs Ln Cr titik absorpsi	
A = 3,16	
B = -1,24	
r = -0,997	
Ln Cr = Ln A – Ka.t	A (Ln A) = 3,16 A = 23,57 B (-ka) = -1,24 ka = 1,24/jam
Ln Cr = 3,16 – 1,24.t	
$t_{1/2}$ = 5,78 jam	
t_{maks} = 2,09 jam	
Cp_{maks} = 35,55 µg/mL	
$AUC_{0-\infty}$ = 380,49 µg.jam/mL	
Vd = 2029,21 mL/kg BB	
Cl_T = 243,50 mL/kg.jam	



Gambar 22. Profil farmakokinetika teofilin tikus perlakuan V.

Lampiran 9. Kadar teofilin pada setiap waktu sampling pada kelompok kontrol dan perlakuan

Tabel XXII. Data kadar teofilin kelompok kontrol

Jam ke-	Kadar teofilin kelompok kontrol (µg/mL)					
	Tikus I	Tikus II	Tikus III	Tikus IV	Tikus V	Rata-rata±SE
0,5	26,10	18,93	13,49	16,42	23,39	19,67±2,28
1	31,18	30,15	25,72	27,01	33,92	29,60±1,48
2	31,97	31,46	29,56	28,80	35,47	31,45±1,16
3	37,20	32,04	30,00	31,55	36,61	33,48±1,44
4	26,19	27,37	28,43	24,86	29,51	27,27±0,82
6	19,58	24,79	22,57	19,09	24,73	22,15±1,22
8	19,49	20,92	17,37	18,51	22,78	19,81±0,94
10	15,26	19,58	12,92	10,32	17,41	15,10±1,63
11	15,17	14,13	10,51	9,61	15,04	12,89±1,18
23	2,13	2,37	2,78	2,32	3,53	2,63±0,25

Tabel XXIII. Data kadar teofilin kelompok perlakuan

Jam ke-	Kadar teofilin kelompok perlakuan (µg/mL)					
	Tikus I	Tikus II	Tikus III	Tikus IV	Tikus V	Rata-rata±SE
0,5	32,92	33,33	32,68	33,45	28,60	32,20±0,91
1	33,26	38,19	33,52	40,94	37,90	36,76±1,47
2	36,80	40,11	35,15	43,46	35,44	38,19±1,58
3	35,98	32,57	28,13	38,81	32,49	33,60±1,80
4	29,72	30,27	25,76	31,45	32,04	29,85±1,10
6	25,04	23,14	22,78	26,22	22,02	23,84±0,77
8	19,41	22,40	17,29	22,06	19,31	20,09±0,95
10	15,65	15,75	14,71	18,97	14,52	15,92±0,80
11	12,60	12,59	12,85	17,44	11,87	13,47±1,00
23	2,64	2,74	2,32	4,23	3,06	3,00±0,33

Lampiran 10. Hasil perhitungan parameter farmakokinetika teofilin pada kelompok kontrol dan perlakuan

Tabel XXIV. Data parameter farmakokinetika teofilin kelompok kontrol

No	Parameter farmakokinetika kelompok kontrol							
	ka (/jam)	Vd (mL/kg)	Cl_T (mL/jam.kg)	$t_{1/2}$ (jam)	k (/jam)	$AUC_{0-\infty}$ (µg.jam/mL)	Cp_{maks} (µg/mL)	t_{maks} (jam)
1	0,43	1383,87	207,58	4,62	0,15	360,58	30,79	3,75
2	0,46	1030,93	154,64	4,62	0,15	376,23	32,82	3,61
3	1,27	1025,53	123,06	5,78	0,12	314,20	29,48	2,05
4	1,10	1311,99	170,56	5,33	0,13	296,44	28,94	2,21
5	0,69	1229,88	147,59	5,78	0,12	436,21	36,22	3,07

Tabel XXV. Data parameter farmakokinetika teofilin kelompok perlakuan

No	Parameter farmakokinetika kelompok perlakuan							
	ka (/jam)	Vd (mL/kg)	Cl_T (mL/jam.kg)	$t_{1/2}$ (jam)	k (/jam)	$AUC_{0-\infty}$ (µg.jam/mL)	Cp_{maks} (µg/mL)	t_{maks} (jam)
1	0,75	1642,30	213,76	5,33	0,13	394,73	35,60	2,82
2	0,84	1416,39	198,29	4,95	0,14	396,14	38,76	2,56
3	0,67	1935,20	270,93	4,95	0,14	355,74	32,92	2,96
4	1,43	1078,84	118,67	6,30	0,11	491,48	43,66	1,94
5	1,24	2029,21	243,50	5,78	0,12	380,49	35,55	2,09

Lampiran 11. Hasil Uji *Kolmogorov-Smirnov*

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
ka	10	.8880	.35112	.43	1.43
cp_maks	10	34.4740	4.50326	28.94	43.66
t_maks	10	2.6060	.66274	1.94	3.75
AUC	10	3.8022E2	56.13117	296.44	491.48
Vd	10	1.4084E3	358.56894	1025.53	2029.21
k	10	.1310	.01370	.11	.15
Clt	10	1.8486E2	50.64650	118.67	270.93
t_setengah	9	5.2956	.57361	4.62	6.30

Lampiran 11. (Lanjutan)

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ka	cp_maks	t_maks	AUC	Vd	k	Clt	t_setengah
N		10	10	10	10	10	10	10	9
Normal Parameters[a]	Mean	.8880	34.4740	2.6060	3.8022E2	1.4084E3	.1310	1.8486E2	5.2956
	Std. Deviation	.35112	4.50326	.66274	5.61312E1	3.58569E2	.01370	5.06465E1	.57361
Most Extreme Differences	Absolute	.154	.149	.225	.188	.191	.189	.125	.171
	Positive	.154	.149	.225	.188	.191	.189	.125	.171
	Negative	-.142	-.110	-.157	-.131	-.143	-.144	-.105	-.134
Kolmogorov-Smirnov Z		.488	.472	.711	.596	.604	.597	.394	.513
Asymp. Sig. (2-tailed)		.971	.979	.692	.870	.858	.868	.998	.955

a. Test distribution is Normal.

Lampiran 12. Hasil uji t tidak berpasangan

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ka	Kontrol	5	.7900	.37914	.16956
	Perlakuan	5	.9860	.33110	.14807
cp_maks	Kontrol	5	31.6500	2.96000	1.32375
	Perlakuan	5	37.2980	4.11455	1.84008
t_maks	Kontrol	5	2.7380	.86355	.38619
	Perlakuan	5	2.4740	.44607	.19949
AUC	Kontrol	5	3.5673E2	55.12674	24.65343
	Perlakuan	5	4.0372E2	51.67641	23.11040
Vd	Kontrol	5	1.1964E3	162.94464	72.87106
	Perlakuan	5	1.6204E3	387.81812	173.43754
k	Kontrol	5	.1340	.01517	.00678
	Perlakuan	5	.1280	.01304	.00583
Clt	Kontrol	5	1.6069E2	31.30622	14.00057
	Perlakuan	5	2.0903E2	57.71144	25.80934
t_setengah	Kontrol	5	5.2260	.58291	.26068
	Perlakuan	5	5.4620	.57989	.25933

Lampiran 12. (Lanjutan)

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
ka	Equal variances assumed	.218	.653	-.871	8	.409	-.19600	.22511	-.71511	.32311
	Equal variances not assumed			-.871	7.858	.410	-.19600	.22511	-.71676	.32476
cp_maks	Equal variances assumed	.507	.497	-2.492	8	.037	-5.64800	2.26677	-10.87517	-.42083
	Equal variances not assumed			-2.492	7.266	.040	-5.64800	2.26677	-10.96858	-.32742
t_maks	Equal variances assumed	11.266	.010	.607	8	.560	.26400	.43467	-.73836	1.26636
	Equal variances not assumed			.607	5.993	.566	.26400	.43467	-.79992	1.32792
AUC	Equal variances assumed	.088	.774	-1.390	8	.202	-46.98400	33.79174	-124.90789	30.93989
	Equal variances not assumed			-1.390	7.967	.202	-46.98400	33.79174	-124.96444	30.99644
Vd	Equal variances assumed	3.103	.116	-2.254	8	.044	-423.94800	188.12435	-857.76353	9.86753
	Equal variances not assumed			-2.254	5.370	.070	-423.94800	188.12435	-897.69527	49.79927
k	Equal variances assumed	.480	.508	.671	8	.521	.00600	.00894	-.01463	.02663
	Equal variances not assumed			.671	7.824	.522	.00600	.00894	-.01471	.02671
Clt	Equal variances assumed	.969	.354	-1.646	8	.138	-48.34400	29.36219	-116.05332	19.36532
	Equal variances not assumed			-1.646	6.167	.149	-48.34400	29.36219	-119.72302	23.03502
t_setengah	Equal variances assumed	.022	.886	-.642	8	.539	-.23600	.36771	-1.08394	.61194
	Equal variances not assumed			-.642	8.000	.539	-.23600	.36771	-1.08394	.61194