

# JURNAL ILMIAH FARMASI

*(Scientific Journal of Pharmacy)*

## **Research**

Pengaruh Susu Kedelai Dosis 25 ml/kgBB terhadap Bioavailabilitas Teofilin pada Tikus Putih Jantan

*Farida Hayati, Arief Rahman Hakim, Tita Anggraeni*

Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum L.*) terhadap Penangkapan Radikal Bebas DPPH

*Hady Anshory, Suparmi, Anif Setiadi Tamimy*

Eksplorasi Sifat Fisikokimia 2-benziliden-sikloheksana-1,3-dion Berdasar Perhitungan Kimia Kuantum Semiempirik

*Enade Perdana Istyastono*

Teratogenic Effects of Bergapten, a New Botanical Pesticide, on Fetuses of White Mice

*Almahdy A*

## **Klinika**

Potensi Kejadian Interaksi Obat pada Penggunaan Obat untuk Pasien Anak yang Dirawat Inap dengan Diagnosa Infeksi Saluran Pernafasan di Salah Satu Rumah Sakit Swasta di Surakarta

*Saepudin, Suci Hanifah, Wachidah Rachmawati*

## **Review**

Aspek Farmakologi Tetrahidrokurkumin: Metabolit Utama Kurkumin

*Agung Endro Nugroho*



Diterbitkan oleh ;  
Jurusan Farmasi Fakultas MIPA  
Universitas Islam Indonesia  
Jogjakarta

**JURNAL ILMIAH FARMASI**  
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

**PIMPINAN UMUM/PENANGGUNG JAWAB**  
Dekan Fakultas MIPA UII

**WAKIL PIMPINAN UMUM/WAKIL PENANGGUNG JAWAB**  
Ketua Jurusan Farmasi Fakultas MIPA UII

**MITRA BESTARI**

Prof. Dr. Sri Kadarsih Soedjono, M.Sc., Ph.D

Dr. Sudibyo Martono, MS., Apt

Dr. Tedjo Yuwono, Apt

Dr. Zullies Ikawati, Apt

**DEWAN EDITOR**

Ketua : Saepudin, M.Si., Apt

Sekretaris : Rochmy Istikharah, S.Farm., Apt.

Anggota : Hady Anshory, S.Si., Apt.

**Penerbit**

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA  
Universitas Islam Indonesia

**Alamat Penerbit**

Jurusan Farmasi FMIPA UII  
Jl. Kaliurang Km 14,4 Jogjakarta  
Telp (0274) 896439, 895920 ext 3033, 3036  
e-mail: [farma\\_komunika@yahoo.com.sg](mailto:farma_komunika@yahoo.com.sg)

## DAFTAR ISI

Daftar Isi	i
Pengantar Dari Dewan Editor	ii
Petunjuk Bagi Penulis	iii
<b>Research</b>	
Pengaruh Susu Kedelai Dosis 25 ml/kgBB terhadap Bioavailabilitas Teofilin pada Tikus Putih Jantan <i>Farida Hayati, Arief Rahman Hakim, Tita Anggraeni</i>	1
Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Rambutan ( <i>Nephelium lappaceum</i> L.) terhadap Penangkapan Radikal Bebas DPPH <i>Hady Anshory, Suparmi, Arif Setiadi Tamimy</i>	9
Eksplorasi Sifat Fisikokimia 2-benziliden-sikloheksana-1,3-dion Berdasar Perhitungan Kimia Kuantum Semiempirik <i>Enade Perdana Istyastono</i>	17
Teratogenic Effects of Bergapten, a New Botanical Pesticide, on Fetuses of White Mice <i>Almahdy A</i>	25
<b>Klinika</b>	
Potensi Kejadian Interaksi Obat pada Penggunaan Obat untuk Pasien Anak yang Dirawat Inap dengan Diagnosa Infeksi Saluran Pernafasan di Salah Satu Rumah Sakit Swasta di Surakarta <i>Saepudin, Suci Hanifah, Wachidah Rachmawati</i>	29
<b>Review</b>	
Aspek Farmakologi Tetrahidrokurkumin: Metabolit Utama Kurkumin <i>Agung Endro Nugroho</i>	37

## PENGANTAR DARI DEWAN EDITOR

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah Ta'ala yang telah menganugerahkan kesempatan dan kekuatan, sehingga edisi kedua Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF) Vol 3. N0. 1. tahun 2006 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat 6 (enam) artikel yang terdiri dari 4 (empat) artikel pada kelompok *Research*, 1 (satu) artikel pada kelompok *Klinika*, serta 1 (satu) artikel pada kelompok *Review*. Artikel-artikel pada kelompok *Research* diantaranya mengetengahkan topik farmakokinetik, yaitu tentang pengaruh susu kedelai dosis 25 ml/kg BB terhadap bioavailabilitas teofilin pada tikus putih jantan, serta skrining bahan alam, yaitu tentang aktivitas antioksidan ekstrak etanol kulit buah Rambutan terhadap penangkapan radikal bebas DPPH. Dua artikel lain pada kelompok *Research* menyajikan topik tentang efek teratogenik bergapten, serta eksplorasi sifat fisikokimia 2-benziliden-sikloheksana-1,3-dion berdasar perhitungan kimia kuantum semiempirik. Artikel yang disajikan pada kelompok *Klinika* mengulas tentang topik potensi kejadian interaksi obat pada penggunaan obat untuk pasien anak-anak yang dirawat inap dengan diagnosa infeksi saluran pernafasan, yang merupakan topik menarik dalam ranah farmasi klinik. Artikel pada kelompok *review* mengulas mengenai aspek farmakologi turunan utama kurkumin, yaitu tetrahidrokurkumin.

Besar harapan kami semua artikel yang disajikan dalam edisi ini dapat memberikan manfaat dan menambah wawasan pembaca mengenai perkembangan penelitian dan wacana di bidang farmasi dan kesehatan. Saran dan kritik membangun dari pembaca sangat kami nantikan. Begitu pula, kami mengundang pembaca untuk berpartisipasi mengirimkan artikel untuk dimuat dalam jurnal ini. Bagi pembaca yang berminat, dapat mencermati aturan pengiriman artikel yang sudah ditetapkan dan segera mengirimkannya ke alamat redaksi.

Akhirnya, kami ucapkan selamat membaca dan selamat mencermati, dan tak lupa kami mohon maaf apabila terdapat kesalahan dan kelalaian dalam penerbitan edisi ini.

Jogjakarta, April 2006

Dewan Editor

## PETUNJUK BAGI PENULIS

1. Naskah dapat merupakan hasil penelitian, survey, atau telaah pustaka yang erat kaitannya dengan bidang kefarmasian, kesehatan, dan lingkungan hidup
2. Naskah berupa penelitian harus belum dan tidak pernah dipublikasikan dalam media cetak lain
3. Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia dengan intisari dalam bahasa Inggris. Naskah berupa ketikan asli dan rekaman dalam disket
4. Sistematika penulisan ditulis dengan urutan sebagai berikut:
  - a. judul diusahakan cukup informatif dan tidak terlalu panjang
  - b. nama (nama-nama) penulis (tanpa gelar) dan institusi/alamat tempat bekerja ditulis lengkap dan jelas
  - c. intisari dan kata kunci dalam bahasa Inggris. Intisari tidak lebih dari 250 kata dan kata kunci (*keywords*) terdiri dari 1-5 kata
  - d. pendahuluan berisi latar belakang, tujuan penelitian, masalah yang mendasari penelitian, dan tinjauan teori
  - e. metode penelitian menguraikan bahan dan alat yang digunakan dan jalannya penelitian
  - f. hasil dan pembahasan
  - g. kesimpulan dan saran
  - h. ucapan terimakasih (bila ada), dan
  - i. daftar pustaka
5. Cara Penulisan: abstrak ditulis dengan jarak 1 spasi dan naskah 2 spasi, panjang naskah 10 sampai 15 halaman, dengan format atas dan kiri berjarak 4 cm, kanan dan bawah 3 cm dari tepi kertas ukuran kwarto/A4
6. Tabel harus utuh dan jelas terbaca dengan judul tabel di bagian atas dengan nomor urut angka Romawi. Gambar serta grafik dicantumkan pada kertas tersendiri (tidak ditempelkan pada naskah), di belakangnya ditulis dengan pensil judul naskah dan penulis, besarnya antara  $\frac{1}{4}$  sampai 1 halaman dengan keterangan gambar/grafik dibagian bawah dengan nomor urut angka Arab
7. Pustaka dalam naskah ditulis dalam sistem nama-tahun. Bila pustaka mempunyai lebih dari dua penulis diikuti *et al.*, lalu tahun.  
Contoh:  
Menurut Thompson (1997), sel kanker kehilangan inhibisi kontak.....  
Genus *Erythrina* menunjukkan aktivitasnya sebagai inhibitor COX II dan anti inflamasi (Pillay *et al.*, 2001)
8. Daftar pustaka disusun dalam urutan abjad secara kronologis:
  - a. Untuk buku: nama pokok dan inisial pengarang, tahun terbit, judul buku, jilid, edisi, nama penerbit, tempat terbit, halaman yang diacu
  - b. untuk karangan dalam buku: nama pokok dan inisial pengarang, tahun, judul karangan, inisial dan nama editor: judul buku, halaman permulaan dan akhir (karangan), nama penerbit, tempat terbit
  - c. untuk karangan dalam majalah atau jurnal: nama pokok dan inisial pengarang, tahun, judul karangan, singkatan nama majalah (*italic*), volume/nomor (*italic*), halaman permulaan dan akhir karangan tersebut  
contoh:  
Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, G., edisi IV, UI press, Jakarta, pp 124-143  
  
Grudee, J., 1986, *The influence of systemic and local factors on the development of atherosclerosis*, dalam J.K Maruki and S. Bagio eds): *Human Atherosclerosis*, pp. 131-164, Academic Press, London  
  
Bryan, T.M., and Chech, T.R., 1999, *Telomerase and the maintenance of Chromosome ends*, *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 11, pp 318-324
9. Apabila diperlukan ucapan terimakasih, supaya dicantumkan di bagian akhir naskah dengan menyebutkan secara lengkap: nama, gelar dan penerima ucapan
10. Redaksi berhak menetapkan tulisan yang akan dimuat, mengadakan perubahan susunan naskah, memperbaiki bahasa, meminta penulis untuk memperbaiki naskah, dan menolak naskah yang tidak memenuhi syarat.
11. Penulis yang naskahnya dimuat akan menerima terbitan dua eksemplar

## PENGARUH SUSU KEDELAI DOSIS 25 ml/kg BB TERHADAP BIOAVAILABILITAS TEOFILIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Farida Hayati<sup>1)</sup>, Arief Rahman Hakim<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Jurusan Farmasi FMIPA UII <sup>2)</sup> Fakultas Farmasi UGM

### ABSTRACT

Research has been conducted to study the effect of soya milk 25ml/kg BW per oral toward theophylline bioavailability when given concomittantly in male white rats. The study was done by using of wistar male white rats, weight 200-300 grams, age 3-4 month. The experimental design used was completely randomized design with two groups treatment, which each group test contained five rats. The first group (control) was given single dose pre-treatment of theophylline (25 ml/kg BW, orally), the second group (treatment) was given theophylline and soya milk (25 ml/kg BW, orally) with theophylline 25mg/kg BW. Blood samples were taken periodically from eye vein of rat in the 0,25; 1; 1,5; 3; 5; 6; 8; 10; and 24 hours. Determination of theophylline levels was done with HPLC by using Orcutt and friends method (1977) modified on the 269 nm wavelength. The concentration of theophylline was determined based on a standard curve. Theophylline bioavailability *i.e.*  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , and  $AUC_{0-inf}$  was determined from the concentration to time data. Bioavailability parameters in the first group were  $t_{max}$   $2,36 \pm 0,44$  hours,  $C_{max}$   $18,97 \pm 2,06$ ,  $AUC_{0-inf}$   $231,48 \pm 34,94$   $\mu\text{g}\cdot\text{hours/ml}$  and bioavailability parameters in the second group were  $t_{max}$   $2,08 \pm 0,17$  hours,  $C_{max}$   $24,11 \pm 1,54$ ,  $AUC_{0-inf}$   $210,13 \pm 7,25$   $\mu\text{g}\cdot\text{hours/ml}$ . The results indicated that soya milk was not found to be able to change theophylline bioavailability ( $P > 0,05$ ).

Key words: Soya Milk, Theophylline, Bioavailability

### PENDAHULUAN

Interaksi obat dengan obat sudah banyak diketahui, tetapi interaksi obat dengan makanan atau minuman belum banyak diketahui. Adanya anggapan bahwa bahan makanan yang dikonsumsi masyarakat bersifat aman akan membuat orang mengacuhkan makanan tersebut terhadap pemakaiannya bersama obat modern. Padahal sangat memungkinkan makanan atau minuman mempengaruhi efek obat yang bersangkutan (Mutschler, 1991)

Kedelai adalah tumbuhan yang sangat unik dalam dunia tumbuh-tumbuhan. Kedelai adalah jenis kacang-kacangan yang terdiri atas 25% lemak, 24% hidrat arang, dan 50% protein. Kedelai juga kaya kalsium, zat besi, kalium, asam amino, vitamin, dan serat. Tidak seperti kebanyakan makanan, kedelai bisa diubah menjadi produk dengan varietas yang sangat luas, mulai dari susu sampai pengganti daging. Kedelai mengandung protein yang tinggi, tetapi kandungan lemak jenuhnya rendah dan sama sekali bebas kolesterol. Lemak dalam kedelai sebagian besar adalah lemak tak jenuh ganda, jadi tidak meningkatkan kadar kolesterol (Salampessy, 2001).

Dalam lemak kedelai terkandung beberapa *fosfolipida* penting, yaitu *lesitin*, *sepalin* dan *lipositol*. Banyak produk makanan yang dibuat dari bahan baku kedelai, di antaranya adalah

susu kedelai yang dibuat dari ekstrak kedelai (Davidson dkk, 2004). Lesitin bersifat sinergis terhadap mekanisme anti oksidan dengan kadar kolesterol darah yang rendah (Anonim, 2004). Kandungan dalam susu kedelai diperkirakan dapat mempengaruhi farmakokinetika obat yang dikonsumsi bersamaan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian susu kedelai mampu meningkatkan absorpsi triasilgliserol pada tikus (Nishimukai dkk, 2003), fosfolipida dalam susu kedelai mampu mengefektifkan kerja hati (Anonim, 2004) dan tingginya kandungan protein diperkirakan dapat mempengaruhi proses distribusi.

Teofilin termasuk salah satu obat yang memiliki indeks terapi sempit (kisaran kadar efektif minimal – kadar toksik minimal dalam darah 10-20 µg/ml) sehingga teofilin merupakan salah satu obat model pada studi interaksi obat. Potensi toksisitas akutnya telah diketahui berhubungan dengan kadar teofilin utuh di dalam darah (>20 µg/ml), terwujud sebagai mual, muntah, perdarahan saluran cerna, asidosis metabolik, hipokalemia, hipotensi, aritmia jantung dan berakhir dengan kematian (Dollery, 1991).

Rasio ekstraksi hepatic (ER) teofilin termasuk rendah yakni 0,09 (Shargel dan Yu, 1993), berarti biotransformasinya di hati bergantung pada kapasitas sistem enzim terkait (terbatas kapasitas tidak peka ikatan). Oleh karena itu, potensi toksisitas akut teofilin diatas ditentukan oleh keefektifan aktifitas sistem sitokrom P-450 di dalam hati (Dollery,1991). Keadaan ini didukung oleh meningkatnya toksisitas akut teofilin akibat antaraksinya dengan senyawa yang mampu menghambat sistem enzim oksidasi untuk teofilin. Misal simetidin mampu menghambat biotransformasi teofilin, sehingga menurunkan klirens teofilin sebesar 20 - 40%, dengan dampak meningkatkan toksisitas akut (angka kematian) bronkodilator tersebut (Grygiel dkk,1984). Demikian pula dampak antaraksi toksikologinya dengan propranolol juga diperantarai oleh hambatan sistem biotransformasi teofilin (Miners dkk,1985). Selanjutnya Donatus (1996) dan Hakim (1998) melaporkan adanya kenaikan toksisitas akut teofilin pada tikus setelah adanya praperlakuan kurkuminoid sebagai akibat menurunnya klirens teofilin ± 40%.

Teofilin merupakan obat bebas yang paling banyak dikonsumsi masyarakat sebagai anti asma. Oleh karenanya interaksi teofilin dengan makanan dan minuman menjadi penting dikaji mengingat range terapetikanya yang cukup sempit. Antaraksi teofilin dengan susu mungkin terjadi karena obat kontak dengan komponen penyusun minuman itu sendiri. Selain mengandung zat nutrisi, dalam susu kedelai juga terdapat zat nimutrisi, dimana zat-zat tersebut ditambahkan dalam susu kedelai untuk suatu tujuan tertentu. Di dalam susu kedelai terdapat protein, sedangkan kadar teofilin dalam tubuh dapat berkurang bila berinteraksi dengan makanan berprotein, akibatnya apnea atau asma mungkin tidak hilang sebagaimana mestinya (Stockley, 1995).

Berdasar hal-hal diatas timbul dugaan akan adanya interaksi teofilin dengan kandungan fosfolipid dalam susu kedelai sangat mungkin terjadi karena keduanya sama-sama dikonsumsi secara oral. Apalagi teofilin adalah golongan obat yang mempunyai indeks terapeutik sempit, sehingga apabila sedikit saja bioavailabilitasnya terganggu, maka dapat menyebabkan efeknya berkurang atau bahkan menjadi toksik. Penelitian ini lebih jauh mengungkap kemungkinan pengaruh pemberian susu kedelai terhadap bioavailabilitas teofilin yang diberikan secara peroral pada tikus putih jantan.

## **METODE PENELITIAN**

### **Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan meliputi Susu kedelai murni diperoleh dari perusahaan rumah tangga "SARIDELE" Jl Timoho 26/6 Yogyakarta, teofilin murni (Brataco, p.a) , teofilin sirup (Bronsolvan, PT Kalbe Farma Tbk), TCA (Merck, p.a), asam asetat glacial (Merck, p.a) , methanol (Merck, p.a), aqua destilata, heparin dari PT. B. Braun Medical Indonesia, tikus putih jantan galur Wistar yang diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Penelitian (UPHP) UGM umur kurang lebih 3 bulan.

### **Alat**

Alat-alat gelas yang lazim digunakan ( gelas beker, gelas ukur, labu takar, batang pengaduk, erlenmeyer ), stopwatch, spuit injeksi 1-10 ml, jarum oral (ujung tumpul), alat timbang, skapel, ependorf, seperangkat alat HPLC Shimadzu CL – 6A; kolom Shim-pack CLC-ODS (C18); detector SPD-6A UV; auto injector SIL-6B; column oven CTO-6A; liquid chromatograph LC-6A; system controller SCL-6B, dan spektrofotometer (Genesys 10 UV-Vis).

### **Cara Penelitian**

#### **1. Pengelompokan hewan uji**

Hewan uji menggunakan tikus putih jantan galur wistar, terdiri dari 3 kelompok, dan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus.

Kelompok I : Tikus diberi teofilin sebagai kontrol dosis 25mg/kgBB

Kelompok II : Tikus diberi susu kedelai dosis 25ml/kgBB bersamaan dengan teofilin dosis 25mg/kgBB

Dosis teofilin dan dosis susu kedelai ditentukan berdasarkan pemakaiannya pada manusia yang dikonversikan ke tikus dengan faktor konversi 0,018 (berat badan manusia 70kg ke berat badan tikus 200g)

#### **2. Mencari jadwal sampling**

Hewan uji ditimbang dan dipuaskan 20 jam, kemudian diberi teofilin dengan dosis 25 mg/Kg BB secara oral, kemudian darah dicuplik dari vena marginalis di ekor pada jam ke 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10; 12; dan 24. Kadar teofilin dalam darah ditetapkan dengan HPLC. Hasil yang diperoleh dibuat kurva kadar teofilin dalam darah terhadap waktu. Lalu ditentukan waktu optimal untuk pencuplikan darah.

#### **3. Penetapan kadar teofilin dalam darah**

Penetapan kadar teofilin dalam darah dengan HPLC mengikuti metode Orcutt dkk yang telah dimodifikasi oleh Donatus (1996), Hakim (2001) dan Hakim (2002). Darah 0,2 ml yang diperoleh ditampung di ependorf yang telah diberi 3-4 tetes heparin. Lalu dihomogenkan dan ditambah 0,2 ml TCA 10%, kemudian disentrifuge 2500 rpm selama 10 menit dan diambil beningannya sebanyak 0,1 ml dan diinjeksikan ke HPLC sebanyak 5 µL. Fase gerak yang digunakan adalah asam asetat, methanol, dan aquades (1:20:79) dengan laju alir 1,5 ml/menit.



#### 4. Penentuan parameter bioavailabilitas teofilin

Parameter bioavailabilitas yang dianalisis adalah : AUC,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ . Parameter didapatkan melalui perhitungan secara manual.

#### 5. Analisis Hasil

Parameter farmakokinetik yang diperoleh pada tiga kelompok perlakuan dianalisis dengan uji t tak berpasangan dengan taraf kepercayaan 95%.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengikuti rancangan acak lengkap pola searah dengan membagi hewan uji secara acak dalam dua kelompok besar, yang masing-masing terdiri atas lima hewan uji. Hewan uji digunakan tikus jantan galur wistar yang sehat. Pengendalian hewan uji dilakukan mulai dari pemilihan (pembatasan umur, berat badan) dan pemeliharaan (pakan, kebersihan kandang), untuk memperkecil kemungkinan pengaruh variasi biologis pada hasil penelitian ini.

Penelitian pendahuluan dilakukan sebelum dimulai pengambilan data farmakokinetik untuk memastikan validasi metode penetapan kadar dan optimasi jadwal sampling, dosis, dan model farmakokinetiknya. Penetapan kadar dilakukan berdasarkan metode Orcutt dkk yang telah dimodifikasi oleh Donatus (1996), Hakim (2001) dan Hakim (2002) dengan instrumen HPLC dan detektor spektrofotometer uv, dengan fase gerak yang digunakan asam asetat, methanol, dan aquades (1:20:79) dengan laju alir 1,5 ml/menit.

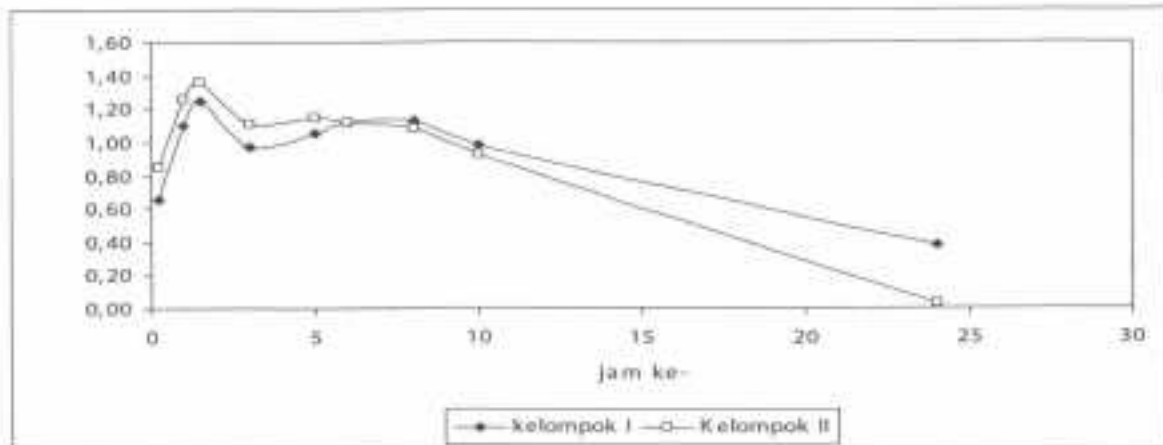
Model farmakokinetik dianalisis secara visual, dengan asumsi bahwa teofilin merupakan obat yang termasuk model satu kompartemen terbuka. Pengambilan sampel dilakukan berdasarkan hasil optimasi waktu sampling, dengan lama sampling 24 jam. Hal ini dilakukan untuk memaksimalkan hasil, dan memenuhi persyaratan waktu sampling 3 – 5 kali  $t_{1/2}$ . Hasil penetapan kadar teofilin dalam darah adalah sebagai berikut :

**Tabel I. Data kadar teofilin ( $\mu\text{g/ml}$ ) dalam darah (mean $\pm$ SE) pada kelompok I dan Kelompok II (n = 5)**

Jadwal Sampling (jam)	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Kelompok I	Kelompok II
0,25	4,50 $\pm$ 0,99	7,08 $\pm$ 0,94
1	12,63 $\pm$ 1,75	18,24 $\pm$ 0,48
1,5	17,57 $\pm$ 1,54	23,04 $\pm$ 1,18
3	9,30 $\pm$ 0,97	12,86 $\pm$ 0,27
5	11,44 $\pm$ 1,15	13,99 $\pm$ 0,32
6	13,02 $\pm$ 1,27	13,26 $\pm$ 0,51
8	13,34 $\pm$ 2,26	12,07 $\pm$ 0,76
10	9,54 $\pm$ 1,48	8,50 $\pm$ 0,70
24	2,4 $\pm$ 0,62	1,07 $\pm$ 0,18

Keterangan : Kelompok I : perlakuan teofilin,  
Kelompok II : perlakuan susu kedelai dengan teofilin

Apabila digambarkan dalam kurva konsentrasi versus waktu, akan didapatkan grafik seperti yang terdapat pada gambar 1.



**Gambar 1.** Grafik konsentrasi versus waktu teofilin ( $\mu\text{g/ml}$ ) dalam darah ( $\text{mean} \pm \text{SE}$ ) pada kelompok I (perlakuan teofilin) dan Kelompok II (perlakuan teofilin dan susu kedelai)

Parameter bioavailabilitas meliputi  $t_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{max}}$  dan  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  didapatkan dari perhitungan secara manual dengan asumsi teofilin mengikuti model satu kompartemen terbuka. Parameter bioavailabilitas teofilin menggambarkan jumlah dan kecepatan teofilin terabsorpsi ke dalam sistemik. Hasil parameter bioavailabilitas  $t_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{max}}$  dan  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  seperti terlihat dalam tabel II, kemudian nilainya dibandingkan dengan uji t tak berpasangan.

**Tabel II.** Harga parameter Bioavailabilitas teofilin ( $\text{Mean} \pm \text{SE}$ ) pada tikus jantan tanpa dan dengan perlakuan bersama 25 ml / kg BB susu kedelai peroral.

No	Parameter	Harga Parameter	
		Kontrol	Perlakuan
1	$t_{\text{max}}$ (jam)	$2,36 \pm 0,44$	$2,08 \pm 0,17$
2	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$18,97 \pm 2,06$	$24,11 \pm 1,54$
3	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ( $\mu\text{g.jam/ml}$ )	$231,48 \pm 34,94$	$210,13 \pm 7,25$

**Tabel III.** Hasil uji t tak berpasangan harga parameter bioavailabilitas teofilin pada tikus kontrol dan perlakuan.

No	Parameter Bioavailabilitas	Perubahan parameter antar kelompok	Nilai signifikansi
1	$t_{\text{max}}$	- 0,28	0,576
2	$C_{\text{max}}$	+ 5,14	0,081
3	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$	- 21,35	0,566

Dari hasil uji statistik, terlihat bahwa perubahan nilai parameter bioavailabilitas  $t_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{max}}$  dan  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Artinya penambahan susu kedelai dosis 25 ml/kgBB tidak

merubah bioavailabilitas teofilin. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian susu kedelai mampu meningkatkan absorpsi triasilgliserol pada tikus (Nishimukai dkk, 2003), fosfolipida dalam susu kedelai mampu mengefektifkan kerja hati (Anonim, 2004) dan tingginya kandungan protein diperkirakan dapat mempengaruhi proses distribusi. Karena keadaan zat-zat tersebut dalam susu kedelai kemungkinan besar dapat mempengaruhi farmakokinetik teofilin dalam tubuh, apabila keduanya dikonsumsi bersama-sama.

Penelitian ini tidak melihat perubahan kinetika teofilin akibat pemberian susu kedelai secara keseluruhan, dan hanya difokuskan pada parameter bioavailabilitas saja. Kandungan karbohidrat yang diperkirakan mempengaruhi terjadinya perubahan parameter bioavailabilitas teofilin, ternyata tidak terihat hasilnya dalam penelitian ini. Hal ini dapat disebabkan karena konsentrasi susu kedelai yang sudah mengalami pengenceran pada proses pembuatan, sehingga dosisnya tidak cukup untuk dapat mempengaruhi perubahan bioavailabilitas teofilin.

## KESIMPULAN

Berdasar hasil penelitian tentang pengaruh susu kedelai terhadap bioavailabilitas teofilin dapat disimpulkan bahwa pemberian 25 ml/kg BB susu kedelai bersama dengan teofilin dengan dosis 25 mg/kg BB secara peroral pada tikus putih jantan tidak mempengaruhi parameter bioavailabilitas teofilin.

## SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan variasi dosis susu yang lebih banyak.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap parameter farmakokinetik yang lain.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2004, Biological Effects of the soybean phospholipids, *Biomed Khim Sep-Oct*, **50(5)**:436-50 (diakses dari <http://www.medscape.com>)
- Dollery S.C., 1991, *Therapeutic drugs*, vol. 2, T32-T40, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Donatus I.A., 1996, Antaraksi kurkuminoid-teofilin : I. hubungan peringkat dosis kurkuminoid dengan toksisitas akut dan kinerja toksikokinetika teofilin pada tikus, *Laporan Penelitian Mandiri*, Lembaga Penelitian UGM, Yogyakarta.
- Grygiel J.J., Miners J.O., Drew R., dan Birkett D.J., 1984, Differential effects of cimetidine on theophylline metabolic pathways, *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, **26**, 335-340
- Hakim A.R., 1998, Hubungan kekerapan dan lama masa praperlakuan kurkuminoid dengan toksisitas akut dan kinerja toksikokinetika teofilin pada tikus, *Laporan Penelitian DPP/ SPP Fak. Farmasi UGM*, Yogyakarta.
- Hakim, A.R., 2001, Perbandingan Cara Penetapan Parameter Farmakokinetika Teofilin Menggunakan Model Kompartemen, stripe dan Pk Function, *Jurnal Farmasi Eksakta*, vol 2, Februari 2001, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta. 11-16
- Hakim, A.R., 2002, Sintesis Kurkumin, bis-demetoksikurkumin, bis-demetoksidehidroksikurkumin dan bis-demetoksikurkumin serta Pengaruhnya pada Farmakokinetika Teofilin pada Tikus, *Tesis*, Pascasarjana UGM, Jogjakarta

- Miners J.O., Wing L.M.H.W., Lilywhite K.J. dan Robson R.A., 1985, Selectivity and dose-dependency of the inhibitory effect of propranolol on theophylline metabolism in man, *British.J.Clin.Pharmacol.*, **20** :219-223.
- Muthcler, Ernest, 1991, *Dinamika Obat*, ITB Press, Bandung. 6-51, 516-517
- Nishimukai, M; Hara, H; Aoyama, Y, 2003, Enteral Administration of soybean lecithin enhanced lymphatic absorption of triacylglycerol in rats, *Br J Nutr* **90(3)**: 565-71
- Salampessy, 2001, *Kacang Kedelai yang Mujarab*, Lucky Publishers, Batam. 3-70
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1993, *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> ed., Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- Stockley, 1995, *Drug Interaction, A Source Book of adverse Interactions Their Mechanism, Clinical Importance and Management*, Third edition, University of Nottingham Medical School, England. 1-14, 81