

1. ASTHMA
2. DRUG THERAPY
3. DRUG EVALUATION

WAKTU PARUH ($t \frac{1}{2}$) AMINOFILIN
LEPAS LAMBAT PADA 8 ORANG PENDERITA
ASMA BRONKIAL
UPF. PENYAKIT PARU / RSUD. Dr. SOETOMO

KKU

KK

616 238 061

SaI

w

oleh:

Dr. WBM. Taib Saleh

LABORATORIUM I.P. PARU / F.K. UNAIR
U.P.F.I.P. PARU / RSUD. Dr. SOETOMO

surabaya Juli 1988



1197 / LP / PUA / H / 89

DAFTAR ISI

IR - Pepustakaan Universitas Airlangga

POKOK PERSOALAN	HALAMAN
1. Pendahuluan	1
2. Aminofilin	3
3. Sifat fisika dan Kimia	3
4. Efek Farmakologik	3
5. Kadar terapeutik dalam darah	3
6. Aminofilin lepas lambat	3
7. Keuntungan dan kerugian	4
8. Bahan dan cara penelitian	4
9. Kriteria subjek yang diteliti	4
10. Sediaan obat yang dipakai	5
11. Tehnik sampling darah	5
12. Design penelitian	6
13. Analisa data	7
14. Hasil penelitian	7
15. Tabel-1 Bermacam-macam kadar larutan teofilin untuk penentuan panjang gelombang	9
16. Tabel-2 Nilai absorpsi rata-rata larutan teo- filin pada bermacam-macam panjang ge- lombang untuk pembuatan kurva.	10
17. Grafik regresi-korelasi nilai absorpsi terhadap bermacam-macam kadar teofilin	11
18. Tabel-3 Harga ketetapan eliminasi dan waktu paruh	11
19. Tabel-4 Menjelaskan hasil pengukuran kadar teo- filin pada hari pertama.	12

20. Tabel-5	menjelaskan hasil pengukuran kadar teofilin pada hari ke tiga.	13
21. Tabel-7	Waktu paruh teofilin pada hari pertama penelitian dan hari ke tiga.	14
22. Tabel-8	Waktu paruh aminofilin konvensional dan aminofilin lepas lambat diambil dari penelitian AA.Hubeis dan L.Limbang.	14
23. Diskusi		14
24. Kesimpulan		15
25. Pustaka		15.

IR - Pepustakaan Universitas Airlangga
WAKTU PARUH($t \frac{1}{2}$)AMINOFILIN
LEPAS LAMBAT PADA 8 ORANG PENDERITA
ASMA BRONKIAL DI UPF.PARU/RSUD.DR.SOETOMO

oleh:

Dr.WBM.Taib Saleh.

PENDAHULUAN. (6, 7, 12).

Waktu paruh biologik($t \frac{1}{2}$) suatu obat ialah satuan waktu yang dibutuhkan sehingga kadar obat didalam darah /plasma turun menjadi 50 % setelah fase absorpsi dan keseimbangan distribusi tercapai. Penurunan kadar obat ini disebabkan adanya eliminasi melalui ekskresi air seni dan juga karena proses metabolisme obat didalam tubuh atau melalui jalur eliminasi lain misalnya, melalui paru, kulit dan lain sebagainya.

Karena itu waktu paruh biologik sering pula disebut waktu paruh eliminasi suatu obat. Waktu paruh biologik ini pada seseorang penderita merupakan parameter dan petunjuk yang sangat penting, terutama untuk mengetahui lamanya obat bekerja dan untuk menentukan dosis regimen optimal.

Waktu paruh biologik ini dapat berbeda dari satu individu dengan individu lainnya. Faktor yang dianggap berperan dalam perbedaan ini ialah ras / faktor genetik, faktor lingkungan dan berbagai macam penyakit, umur seseorang individu serta kebiasaan makan sehari-hari yang ada hubungannya dengan diet.

Dengan diketahuinya waktu paruh biologik sesuatu obat, berarti cara pemberian obat dapat diketahui pula. Apakah obat tadi akan diberi 3 kali atau 4 kali sehari atau hanya dua kali sehari.

Teofilina (1.3 dimetil xantina) merupakan salah satu bronkodilator yang masih banyak dipakai di masyarakat. Karena mempunyai harga yang murah dan poten serta efektif.

Selama ini, teofilina diberikan dalam bentuk pil, suntikan maupun supositoria dengan cara 3 atau 4 kali pemberian dalam sehari. Cara pemberian seperti ini tidak menyenangkan. Karena itu beberapa pabrik mencoba membuat bentuk lepas lambat dengan maksud supaya teofilin dapat diberikan 2 kali dalam waktu 24 jam.

Karena waktu paruh suatu obat dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain ras/genetik dan diet, maka untuk orang Indonesia perlu diteliti waktu paruh aminofilin lepas lambat yang banyak beredar dipasar. Apakah pemberian dua kali dalam waktu 24 jam sesuai untuk orang Indonesia.

Terimakasih atas bantuan dan izin dari Drs. Listiana Limbang, DR. Drs. A. Aziz Hubeis dan Drs. Erry f. Saibi sehingga makalah ini dapat diterbitkan.

Dalam penelitian ini, akan dibandingkan pula waktu paruh aminofilin konvensional seperti yang telah diteliti oleh Hubeis dan aminofilin lepas lambat yang telah diteliti oleh Listiana Limbang. (6,7,12).

Metabolisme teofilin terjadi didalam hati dan dilaksanakan oleh enzim oksidatif mikrosomal. Hasil metabolisme umumnya dikeluarkan atau diekskresi melalui ginjal. Beberapa faktor yang mempengaruhi metabolisme teofilin antara lain ras atau faktor genetik dan diet. Kedua faktor ini mempercepat metabolisme teofilin didalam hati.

Umur merupakan faktor lain yang ikut mempengaruhi metabolisme dan kecepatan eliminasi teofilin. Pada anak-anak yang berumur 1 tahun hingga 4 tahun ternyata metabolisme dan kecepatan eliminasi teofilin meningkat, jika dibandingkan dengan umur di atasnya.

Penelitian sarjana lain menunjukkan bahwa kecepatan metabolisme dan eliminasi teofilina meningkat mulai umur 1 tahun hingga 16 tahun. Adapula yang mengatakan bahwa peningkatan itu terjadi antara umur 2 hingga 10 tahun.

Hasil penelitian di atas memberi gambaran kepada kita, bahwa untuk anak-anak aminofilina dapat diberikan dalam dosis yang lebih besar dibandingkan dengan orang dewasa.

Selain dari itu beberapa bahan kimia dapat pula mempengaruhi kecepatan metabolisme dan kecepatan eliminasi teofilina seperti senyawa polisiklik aromatik hidrokarbon yang terdapat didalam asap rokok. Senyawa kimia ini terbukti dapat pula mempengaruhi metabolisme aminofilin.

Hal ini disebabkan 3,4 benzpirena dan 3 metilkolantrena akan menginduksi enzim oksidatif mikrosomal yang berada didalam hati sehingga kecepatan metabolisme menjadi bertambah.

Hasil penelitian Notary(1980), menunjukkan waktu paruh teofilina rata rata 4 jam untuk orang dewasa yang merokok. Beberapa macam obat dapat pula mempercepat metabolisme teofilina seperti bensodiasepina, fenobarbital dan etanol.

Diet tinggi protein (44 %) dan rendah karbohidrat (35 %) serta makan yang mengandung daging sapi yang dibakar dengan arang terbukti meningkatkan metabolisme teofilina.

Metabolisme serta kecepatan eliminasi teofilina dapat menurun pada kegagalan jantung kongestif dan cirrhosis hepatis dan edema paru yang akut dan infeksi saluran pernafasan karena virus.

Beberapa macam obat yang telah terbukti menghambat kecepatan metabolisme serta eliminasi teofilin ialah troleandomisina, eritromisina, simetidina dan allopurinol.

Karena itu harus hati hati, bila obat-obat tadi diminum bersamaan dengan teofilina.

Obat-obatan yang berasal dari derivat atau turunan metilxantina seperti kafein dan teobromina dapat pula menurunkan kecepatan metabolisme dan eliminasi.

AMINOFILIN

SIFAT FISIKA DAN KIMIA (, 17, 20, 21)

Aminofilin dihidrat merupakan serbuk atau granul yang berwarna putih kekuningan dengan bau amonia dan rasanya pahit. Berat molekul 456,5 dan merupakan kombinasi yang stabil dari 78 % sampai 84 % teofilina anhidrat dan kira-kira 13 % sampai 14 % teofilina etilendiamin.

Kelarutan dalam air 1 : 5 pada suhu 25 derajat celsius, praktis tidak larut dalam alkohol 95 % dan eter dan larut dalam air yang mempunyai pH 9,2 sampai 9,6.

EFEK FARMAKOLOGIK. (2, 3, 13, 22).

teofilin (1,3 dimetil xantina) mempunyai efek farmakologi berupa relaksasi otot polos bronki, vasokonstriksi dan diuretika ringan. (Macht & Ting 1921, Hirsch 1922) Walaupun kerja yang tepat dari teofilina sampai sekarang belum diketahui dengan jelas secara keseluruhan. Tetapi yang telah diketahui dengan jelas teofilin dapat menghambat enzim fosfodiesterase sehingga meningkatkan kadar 3,5 adenosin monofosfat. (Butcher, Baird dan Sutherland 1968).

Siklik 3,5 AMP ini bersifat bronkodilator. Penelitian yang dilakukan oleh Turner & Warwick (1975) menunjukkan bahwa bila kadar teofilin dalam plasma lebih besar dari 10 cmg/ml akan memberi perbaikan pada obstruksi saluran nafas pada penderita asma.

KADAR TERAPEUTIK DALAM DARAH(2, 4, 5, 8, 10,)

Penelitian Jenne et al (1972) membuktikan bahwa kadar terapeutik teofilin berkisar antara 10 cmg sampai dengan 20 cmg/ml. bila kadar teofilin dalam plasma melebihi 20 cmg/ml akan timbul efek samping berupa anoreksia, mual, insomnia dan muntah. (Jenne et al 1972, Jacobs 1976). Keracunan teofilin yang lebih berat menimbulkan takikardi, aritmia dan kematian penderita terjadi bila kadar teofilin dalam plasma mencapai 40 cmg/ml. (Kordas 1977, Hendeles 1977).

AMINOFILIN LEPAS LAMBAT(11, 14)

Secara kimiawi aminofilin lepas lambat mempunyai khasiat atau kemampuan yang sama dengan aminofilin konvensional. Perbedaan farmakologiknya secara nyata terletak pada proses lepas lambat.

Yang dimaksud dengan bentuk sediaan lepas lambat ialah suatu bentuk sediaan yang memberikan dosis awal terapeutik yang available setelah pemberian sediaan tersebut, kemudian dilanjutkan dengan pelepasan obatnya secara perlahan lahan dalam waktu yang lebih lama.

Definisi lain yang juga seringkali diberikan untuk sediaan lepas lambat ialah suatu bentuk sediaan obat yang pada mulanya dibuat availabel dalam tubuh dalam jumlah yang cukup untuk menyebabkan permulaan respon terapeutik yang diinginkan secara cepat dan konsisten, selanjutnya respon terapeutik ini dipertahankan pada kadar awal pemberian serta dilanjutkan dalam beberapa waktu lamanya sesuai dengan keinginan si pembuat obat. (4,5,17,19).

Jadi untuk mempertahankan respon terapeutik pada kadar dan waktu yang diinginkan, maka efek konstruksi sediaan dan faktor fisiologik dibuat sedemikian rupa sehingga obat menjadi availabel untuk absorpsi pada kecepatan yang relatif konstan. Dengan kata lain kecepatan absorpsi obat relatif sama dengan kecepatan hilangnya obat dari tubuh sesudah absorpsi (11,17,19).

Bentuk sediaan lepas lambat yang ideal ialah bila pelepasan obat dapat dipertahankan secara konstan, seragam dan terus menerus. Selain dari itu dengan pemberian obat dalam bentuk lepas lambat, kadar obat yang berada dibawah dosis efektif minimal akan dieliminasi spontan sehingga penderita akan menerima jumlah obat yang adekuat secara terapeutik selama waktu yang diinginkan (4,5,12,19)

KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN (4,5,12),

Sediaan lepas lambat, sama dengan obat konvensional lainnya mempunyai keuntungan dan kerugian tersendiri.

Untuk sediaan lepas lambat, keuntungan yang dapat diperoleh ialah:

- a. Meningkatkan efektifitas terapi. Karena kadar obat didalam serum relatif konstan dalam kadar kerapeutik.
- b. Mempermudah penggunaannya bagi penderita. Jika dalam sehari penderita diharuskan minum obat 3 atau 4 kali, maka keteraturan minum obat dapat terganggu dibandingkan bila penderita minum obat hanya satu atau dua kali dalam sehari.
- c. Pemberian obat dapat diatur sehingga tidak mengganggu waktu sibuk penderita.

Kerugian yang sering dijumpai pada sediaan lepas lambat ialah :

- a. Karena sediaan lepas lambat direncanakan untuk sebagian bekerja di lambung dan sebagian lain bekerja di usus halus. Didalam lambung obat / tablet bersalut enterik dibuat bervariasi. Ada yang hancur dalam 1/2 jam, ada yang lebih lama lagi dengan maksimal waktu penghancuran kira-kira 7 jam untuk semua jenis obat.

Sedangkan waktu pengosongan lambung tergantung dari volume makanan, komposisi kimia dari makanan dan masih banyak faktor lainnya.

Dengan demikian obat yang diharapkan berada di lambung dalam waktu yang cukup lama akan berada di usus halus



bersama dengan makanan yang dimakan. Akibatnya jumlah obat yang berada di lambung menjadi sedikit sehingga tidak mencapai dosis terapeutik. Sedangkan obat yang berada di usus halus akan menjadi lebih banyak dan akhirnya dapat mencapai overdosis.

b. Pemberian dosis kurang fleksibel.

Untuk sediaan obat yang telah direncanakan bekerja dalam waktu 8 jam atau 12 jam, pola pelepasan ini tidak dapat dirubah. Sehingga bila diterjadi sesuatu komplikasi atau toksis, maka obat tidak segera dapat dikeluarkan.

c. Selain dari itu masih banyak faktor lain yang memberi kerugian bila obat tadi dibuat dalam bentuk lepas lambat. Antara lain faktor teknis pembuatan obat.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

KRITERIA SUBJEK

1. Dalam penelitian ini dipergunakan 8 subjek yang berumur 20 tahun hingga 40 tahun, penderita tidak merokok dan tidak minum minuman keras.
2. Delapan orang subjek yang diteliti adalah penderita asma yang berada diluar serangan. Penderita tidak boleh minum obat yang mempunyai sifat sebagai bronkodilator dan juga tidak boleh makan/minum bahan yang dapat mempengaruhi matabolisme teofilina seperti kopi, teh, coklat dan cola selama 15 jam sebelum penelitian dilaksanakan.
3. Diet penderita selama dirawat dirumah sakit diusahakan sama, serta mengandung komposisi protein sebesar 78,1 g; karbohidrat 312,5 gram dan lemak 104,2 gram. Pencernaan subjek diasumsikan sempurna dan sama sehingga obat yang diteliti dapat diabsorpsi dengan sempurna.
4. Sebelum menjalani percobaan, penderita menjalani pemeriksaan tubuh dengan mencatat riwayat penyakit dulu yang mungkin dapat mempengaruhi jalannya penelitian. Pemeriksaan badan serta tekanan darah dan dilakukan pula pemeriksaan dengan sinar tembus dan EKG. Penderita/subjek yang mempunyai kelainan disingkirkan dari penelitian ini.
5. Pemeriksaan laboratorium yang dikerjakan antara lain : SGPT, SGOT, albumin, globulin, alkali fosfatase, TTT, Gross. Faal ginjal diperiksa BUN dan Serum Creatinin, pH urine. Semua pemeriksaan fisik maupun laboratorik menunjukkan hasil baik atau masih didalam batas normal.

Penelitian ini akan menentukan waktu paruh aminofilina lepas lambat dari suatu pabrik farmasi yaitu euphylline retard mite yang mengandung setara dengan 175 mg teofilina.

TEHNIK SAMPLING DARAH

1. Penderita disuruh berpuasa 12 jam.
Malalui jam 07.00 - 08.00 malam sampai keesokan harinya.
2. Keesokan harinya sekitar jam 07.00 - 08.00 pagi darah penderita diambil sebanyak 7 cc untuk blanko.
3. Setelah itu penderita/subjek diminta menelan obat dengan bantuan 200 cc air putih.
Euphylli retard mite diberikan setiap 12 jam dan setiap kali diminum dengan air 200 cc.
4. Setelah satu jam kemudian darah penderita/subjek diambil sebagai bahan yang akan diteliti.
Selanjutnya pada jam-jam yang telah ditentukan darah penderita diambil. Setiapkali diambil sejumlah 7 cc.
5. Penderita boleh makan setelah 1,5 jam pemberian obat.
Darah penderita/subjek diambil setelah 1,2,3,4,6,8,10 dan 12 jam obat diminum.
6. Obat diminum samapi hari ke tiga. Pada hari keempat contoh darah untuk diteliti diambil lagi yaitu setelah penelitian memasuki jam ke 72,73,74,75,76 dan 77.
7. Darah blanko maupun darah yang akan diteliti ditambah antikoagulan natrium oksalat (2-3 mg/ml). Setelah disentrifuse, filtrat atau plasma yang tertinggal ditetapkan kandungan teofilin yang ada didalamnya.
8. Jika filtrat tidak segera diperiksa atau dihitung, dapat disimpan didalam lemari es dengan suhu - 20 derajat celsius.
9. Tahapan kerja selanjutnya:
Pembuatan bahan pereaksi di laboratorium yang terdiri dari larutan natrium hidroksida 0,1 N ; larutan asam klorida 0,1 M dan pelarut untuk ekstraksis yang terdiri dari campuran Ikorofom p.a. dan isopropanol p.a. dengan perbandingan 20 : 1.
10. Pembuatan larutan induk teofilina yang mengandung 250 mcg/ml. dan larutan baku kerja teofilin.
11. Dari larutan baku kerja teofilin tadi, ditentukan panjang gelombang (λ) maksimum untuk larutan teofilina dalam natrium hidroksida 0,1 M pada kadar 7,5 ; 10,0 ; dan kadar 12,5 mcg/ml.



Dengan spektrofotometer Shimadzu diukur panjang gelombang antara 230 sampai 310 nm.

12. Hasil perhitungan diatas dibuat kurva baku dari kurva kadar teofilin vs nilai absorpsi rata-rata. Selanjutnya dilakukan penentuan kembali kadar teofilina dalam plasma dengan tujuan untuk menguji ketelitian dan ketepatan kadar teofilina yang sebenarnya.
13. Contoh plasma yang telah diambil ditentukan kadarnya berdasarkan cara Schack dan Waxler yang telah dimodifikasi. Selanjutnya nilai absorpsi dari aminofilin diamati dengan menggunakan spektrofotometer Shimadzu pada panjang gelombang 275 dan 310 nm.

Kadar teofilin kemudian dihitung dengan rumus:

$$(A - B) \times \frac{20}{10} \times \frac{4}{2} \times \frac{100}{R}$$

$$K$$

A = absorpsi ekstraksi contoh plasma pada panjang gelombang 275 nm dikurangi absorpsi ekstraksi contoh plasma pada panjang gelombang 310 nm.

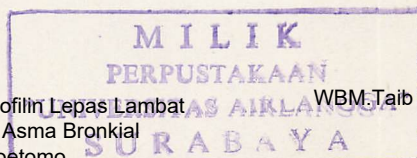
B = absorpsi ekstraksi blanko plasma pada panjang gelombang 275 nm dikurangi absorpsi ekstraksi blanko plasma pada panjang gelombang 310 nm.

K = Koefisien arah dari persamaan garis regresi untuk kurva baku teofilin.

R = harga " recovery " dari teofilin.

DESIGN PENELITIAN

Penelitian ini bersifat penelitian prospektif eksperimental. Yang terdiri dari eksperimental lapangan pada waktu mengambil darah di bangsal UPF. Penyakit Paru dan eksperimental laboratoris pada saat pengukuran kadar teofilina dalam plasma di laboratorium Fakultas Farmasi Unair.



Design yang dipergunakan ialah:

IR - Pepustakaan Universitas Airlangga

One group before - after design atau

Pretest - posttest design.

ANALISA DATA

- a. Data yang dianalisa ialah harga rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) pada hari pertama setelah 12 jam pemberian teofilin per oral dengan harga rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) pada hari kelima dan setelah 77 jam pemberian teofilin.
- b. Data yang diperoleh dalam penelitian ini akan dianalisa dengan menggunakan student t test. Yaitu pada waktu membandingkan hasil peneliytian ini (L.Limbang) dengan hasil penelitian terdahulu dari Hubeis.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$S = \frac{\sqrt{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}}{\sqrt{n_1 + n_2 - 2}}$$

Untuk $n = 8$

$p = 0,05$

HASIL PENELITIAN.

Data yang diperoleh dari penelitian ini diolah kembali untuk mencari tetapan kecepatan eliminasi total (K) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$). Harga $t_{1/2}$ dihitung dari harga K , sedangkan perhitungan harga $t_{1/2}$ dari data-data yang dipereoleh, dibuat kurva kadar obat dalam plasma vs waktu setelah obat mencapai kadar maksimum atau fase eliminasi pada kertas grafik semi logaritma.

Secara regresi korelasi dapat ditentukan persamaan garis lurus dengan koefisien arah:
IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

$$\frac{K}{2,303}$$

Dari harga yang didapat, dihitung harga $t_{1/2}$ dengan persamaan:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K}$$

1. Dari tabel - 1 dibawah ini dapat dilihat penentuan panjang gelombang maksimum pada panjang gelombang 275 nm.
2. Dari tabel - 2 menunjukkan nilai rata-rata absorpsi larutan teofilin didalam larutan natrium hidrosida untuk kadar teofilin tertentu. Yang grafiknya dapat dilihat dibawah ini sebagai kurva baku larutan teofilina pada panjang gelombang 275 nm berupa persamaan garis regresi:
 $y = 0,062 x + 0,007$.
3. Tabel - 3 menunjukkan hasil perhitungan waktu paruh teofilin pada ke delapan subjek yang dipewriksa/diteliti.
4. Tabel-4 dan tabel -5 menunjukkan kadar teofilin didalam plasma pada hari pertama dan hari ketiga pemberian teofilin. Kadar teofilin ini diperiksa pada jam-jam tertentu yang telah ditentukan sebelumnya.

Tabel-1

IR - Pepustakaan Universitas Airlangga

Nilai absorpsi rata-rata larutan teofilina dalam larutan natrium hidroksida 0,1 N dari bermacam - macam kadar untuk penentuan panjang gelombang (λ) maksimum.

nm	nilai absorpsi rata-rata		
	7,5 mcg/ml	10,0 mcg/ml	12,5 mcg/ml
230	0,212	0,268	0,328
240	0,165	0,212	0,267
250	0,169	0,220	0,278
260	0,280	0,372	0,465
270	0,448	0,592	0,738
271	0,460	0,608	0,753
272	0,468	0,619	0,769
273	0,472	0,625	0,777
274	0,478	0,630	0,780
275	0,479	0,631	0,781
276	0,471	0,622	0,772
277	0,465	0,612	0,760
278	0,452	0,600	0,741
279	0,440	0,581	0,720
280	0,425	0,560	0,692
290	0,180	0,231	0,288
300	0,025	0,030	0,038
310	0,000	0,000	0,001

Nilai absorpsi rata-rata larutan teofilin dalam larutan natrium hidroksida 0,1 N dari bermacam-macam kadar obat pada panjang gelombang(λ) untuk pembuatan kurva baru.

nomor	kadar(mcg/ml)	nilai absorpsi rata-rata.
1	2,5	0,160
2	3,0	0,190
3	5,0	0,320
4	7,5	0,478
5	10,0	0,630
6	12,5	0,780

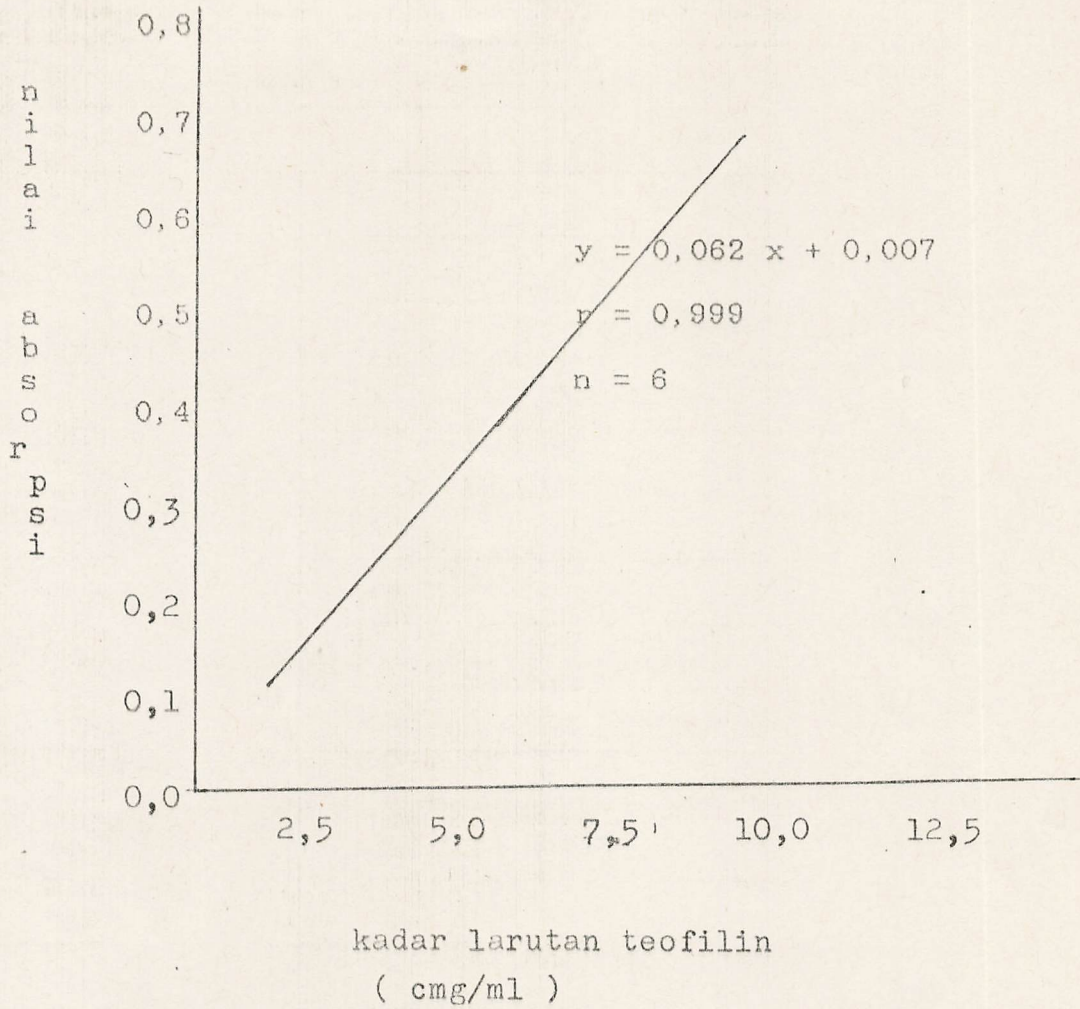
Dengan persamaan regresi korelasi didapatkan koefisien korelasi $r = 0,999$ (tabel $r \geq 0,707$ untuk $n = 6$ dan $p = 0,05$).

Persamaan garis regresi untuk kurva baku ialah:

$$Y = 0,062 X + 0,007.$$

Grafik untuk persamaan regresi diatas ialah:

IR - Pepustakaan Universitas Airlangga



Tabel - 3

Harga tetapan kecepatan eliminasi total (K) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) setelah pemberian tablet amino filin lepas lambat (175 mg aminofilin) per oral pada delapan penderita asma bronkial.

Nama	umur (th)	berat badan (kg)	tinggi badan (cm)	K (jam-1)	$t_{1/2}$ (jam)
SB	39	49	166	0,149	4,67
AR	30	36	147	0,155	4,47
GD	21	34	154	0,154	4,51
SY	22	36	149	0,141	4,91
HN	23	33	154	0,104	6,66
SL	26	41	158	0,128	5,40
AC	31	41	160	0,150	4,63
EL	34	53	159	0,142	4,87
X				0,140	5,02
sd				0,017	0,73

Tabel ini menjelaskan kadar teofilina dalam plasma setelah pemberian dosis pertama(hari pertama) tablet aminofilin lepas lambat(175 mg aminofilin) per oral pada 8 subjek yang diteliti.

Waktu setelah pemberian(jam)							
1	2	3	4	6	8	10	12
3,3	-	4,6	4,8	5,9	5,6	4,4	4,5
3,3	4,4	4,0	4,1	5,7	5,8	4,0	4,0
2,2	2,6	4,4	5,1	6,4	6,4	5,2	5,3
1,5	2,6	3,1	5,0	5,3	6,3	5,4	4,2
1,9	2,8	3,6	5,4	5,8	6,7	5,9	4,2
2,3	3,1	3,7	4,9	6,0	4,7	4,9	4,9
1,6	2,3	3,5	4,7	5,6	6,3	5,8	4,8
2,4	2,9	3,5	5,1	6,1	6,1	4,3	4,4
X	2,31	2,96	3,80	4,89	5,85	5,99	4,54
sd	0,69	0,69	0,50	0,38	0,33	0,62	0,43

Tabel ini menjelaskan kadar teofilina dalam plasma (cmg/ml) setelah pemberian dosis kelima(hari ke tiga) tablet aminofilin lepas lambat(175 mg aminofilin) per oral pada 8 orang subjek.

waktu setelah pemberian obat(jam)								
1	2	3	4	6	8	10	12	
6,4	6,9	6,7	6,4	7,3	5,5	5,9	5,4	
6,5	6,6	6,9	7,9	7,7	6,6	6,7	6,2	
8,5	8,3	8,6	9,5	9,9	8,4	8,9	7,2	
9,4	9,6	9,8	10,2	9,3	8,9	8,5	8,6	
9,3	9,5	10,3	9,1	8,4	8,5	8,4	8,3	
7,9	8,5	9,9	10,1	10,2	8,6	7,8	6,9	
8,1	8,4	8,3	8,5	9,2	7,4	7,7	6,7	
7,8	9,1	9,1	9,3	9,3	8,7	8,4	7,8	
X	7,99	8,36	8,70	8,88	8,91	7,83	7,79	7,14
sd	1,12	1,11	1,35	1,26	1,02	1,22	1,02	1,07

Dalam tabel ini menunjukkan hasil pengukuran waktu paruh rata-rata setelah teofilin diberikan 12 jam dan 77 jam pada 8 subjek asma.

n	12 jam		77 jam	
	X	sd	X	sd
8	4,54	0,43	7,14	1,07

Tabel - 8

Menunjukkan hasil pengukuran waktu paruh teofilin setelah 77 jam pemberian dari penelitian Hubeis dan L.Limbang.

Subjek	n	X	sd
Hubeis	30	5,0	1,8
L.Limbang	8	5,02	0,73

DISKUSI

Teofilin (1,3 dimetil xantin) merupakan alkaloida turunan xantina yang masih banyak dipakai sebagai salah satu obat asma. Malahan untuk Indonesia teofilin dan efidrin merupakan obat-obat bronkodilator yang berada digaris pertama. Penderita asma dikatakan masuk kedalam status astikus, bila dengan pengobatan standar yang memakai obat seperti diatas tidak memberi efek yang memuaskan.

Karena itu membicarakan kelompok obat ini masih relevan

IR - Perpustakaan Universitas Airlangga

dan masih menarik. Sampai sekarang yang beredar dipasar tetap merupakan obat yang standar dan belum ada turunannya yang lebih andal tetapi mengenai teofilin sudah banyak beredar obat turunannya antara lain dalam bentuk aminofilin lepas lambat.

Dengan alasan seperti itulah penelitian ini dilaksanakan disamping itu penelitian terdahulu oleh Hubeis terhadap teofilin konvensional menunjukkan subjek Indonesia mempunyai waktu paruh lebih kecil dibandingkan hasil penelitian penulis lainnya di luar negeri. Menurut hasil penelitian Hubeis, waktu paruh untuk teofilin per oral ialah $5,0 + 1,8$ jam (Hubeis 1979) sedangkan Soeterboek & Jonkman 1979 dan Ogilvie 1978) waktu paruh biologik untuk orang Eropa rata-rata 7 - 8 jam dan penelitian L.Limbang untuk aminofilin lepas lambat $5,02 + 0,73$ jam.

Menurut Vessel 1972 obat-obat yang mempunyai kecepatan eliminasinya telah ditentukan oleh metabolisme oksidasi mikrosoma, maka obat tadi akan mempunyai variasi inter-individual yang luas. Hal ini disebabkan adanya faktor-faktor genetik dan lingkungan. Dari penelitian yang ada dapat disimpulkan, bahwa terdapat perbedaan interindividual yang cukup besar dalam farmakokinetik teofilin pada setiap populasi penderita (Breimer & Danhof 1980). Penelitian Hubeis 1979 menunjukkan bahwa pada subjek Indonesia rata-rata mempunyai kecepatan eliminasi teofilin relatif lebih cepat.

Dengan $t_{1/2} = 5,0 + 1,8$ jam dibandingkan dengan populasi di negara lain yang mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) = 7 - 8 jam pada pemberian per oral.

Untuk pemberian teofilin intravenous waktu paruhnya sekitar $3,8 + 1,4$ jam. Sedangkan hasil penelitian dengan aminofilin lepas lambat diperoleh waktu paruh ($t_{1/2}$) = $5,02 + 0,73$ jam dengan jarak rentang 4,47 jam sampai dengan 6,66 jam dan koefisien variasi sebesar 14,54 %.

Dari data-data yang ada didalam Tabel -7, kalau dianalisa dengan student t test pada derajat kepercayaan 95 % atau dengan $p = 0,05$ diperoleh t hitung = 7,88. t tabel untuk $p = 0,05$ dan $df = 14$ ialah $t = 1,76$.

Berarti ada perbedaan yang bermakna antara waktu paruh teofilin yang dianalisa dari serum penderita yang diambil pada hari pertama dan setelah 12 jam pemberian teofilin dengan waktu paruh teofilin yang dianalisa dari serum penderita yang diambil pada hari ke tiga dan setelah 77 jam pemberian teofilin atau setelah 12 jam pemberian teofilin dosis terakhir.

Dari data-data yang ada di Tabel - 8 sebagai hasil penelitian Hubeis dan L.Limbang. Kalau dianalisa dengan derajat kemaknaan/kepercayaan 95 % dan dengan $p = 0,05$. Diperoleh t hitung = 2,71.

Dari tabel t dapat diketahui untuk $p = 0,05$ dan $df = 36$ diperoleh $t = 1,69$.

Kalau kedua penelitian tadi juga dianalisa dengan cara yang sama, diperoleh hasil yang bermakna. Jadi kedua populasi (sampel dari Hubeis dan sampel dari L.Limbang) memang berasal dari kelompok yang berbeda. Dengan kata lain teofilin konvensional memang mempunyai waktu paruh yang lebih pendek dibandingkan dengan waktu paruh aminofilin lepas lambat.

Analisa komparasi antara hasil penelitian Hubeis dengan L.Limbang memungkinkan untuk dilaksanakan karena semua variabel penting dapat dikontrol kecuali cara pelepasan obat yang berbeda.

Variabel yang sama itu ialah tehnik sampling darah, tehnik analisa kadar teofilin dengan spektrofotometer yang sama. Derajat asma, tempat pengambilan sampel.

KESIMPULAN

1. Subjek Indonesia termasuk eliminasi relatif cepat dibandingkan dengan subjek dari negara lain. Terbukti dari hasil penelitian dengan teofilin per oral, intravenous dan aminofilin lepas lambat.
2. Faktor interindividual yang mempunyai variabilitas cukup besar, mempengaruhi kecepatan eliminasi teofilin. Variabilitas tadi disebabkan faktor genetik, ras, umur, merokok, diet dan penyakit yang diderita subjek serta beberapa jenis obat-obatan.
3. Ada perbedaan yang bermakna perbedaan waktu paruh teofilin yang diperiksa pada hari pertama setelah 12 jam pemberian teofilin dibandingkan dengan waktu paruh setelah hari ketiga pada jam yang sama.
4. Hasil analisa antara penelitian Hubeis dan L.Limbang menunjukkan perbedaan yang bermakna. Yang mempunyai arti, bahwa teofilin konvensional memang berbeda atau mempunyai waktu paruh lebih pendek dibandingkan dengan waktu paruh teofilin lepas lambat.

KEPUSTAKAAN.

1. Breimer, D.D. and Danhof, M. (1980) :
In Towards better safety of drugs and Pharmaceutical Product (D.D. Breimer, ed) ; Interindividual differences in Pharmacokinetics and drug metabolism. Elsevier / No



eth-Holland, Amsterdam , p 117-142.

2. Butcher, RW., Baird, CE., and Sutherland, EW (1968).
Effects of prostaglandins on adenosin 3,5 monophos -
phate levels in isolated fat cells.
J. of Biolog. Chem. 243:1705.
3. Hirsch, S. (1922):
Klinisch und experimenteller beitrags zur kramp flos -
enden werking der purin derivative klinische.
Wochenschrift 1:615 (Ref. Fitz Gerald-1979).
4. Hendeles, l., Burkey, s., Bighley, l., and Richardson R
(1977).
Unpredictability of theophylline saliva measurement
in chronic obstructive pulmonary disease.
J. Allerg. Clin. immunol. 60 : 335 - 338.
5. Hendeles, L., Bighley, l., Richardson, RH., Hepler, Ch. D
and Carmichael J. (1977).
Frequent toxicity from i.v. aminophylline infusions
in critically ill patients.
Drug Intell. and Clin. Phram. 11: 2 - 18.
6. Hubeis A.A, Tjitra Sutedja, Soedjatmoko dan Baswedan F.
(1979).
penentuan parameter farmakokinetik teofilina dosis
tunggal oral dengan menggunakan data plasma dan sa-
liva(penelitian pendahuluan-tidak dipublikasi).
7. Hubeis .A.A. (1983) .
Teofilina - Studi Eksperimental Profil Farmakokenetik.
Disertasi-Fakultas Farmasi Unair.
8. Jenne, JW., Wyze, E., Rood, FS., and Mac Donald, FM., (1972) .
Pharmakokinetics of theophylline; Application to adju
stment of clinical dose of aminophylline. Clin. Pharma -
col. Ther. 13:349 - 360.
9. Jacobs, MH., Senior, RM., and Kessler, G, (1976).
Clinical experience with theophylline; Relation bet-
ween and dosage, serum concentration and toxicity.
JAMA, 235:1983 - 1986.
10. Kordash, TR., Van Dellen, RG., and Mc Call, JT., (1977).
Theophylline concentration in asthmatic patients
after administration of aminophylline.
JAMA, 238:139 - 141.
11. Lachman, L., Lieberman, HA., Kanic, JL., (1976).
The theory and practice of industrial pharmacy, 2 nd
edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, 439 - 464
12. Listiana Limbang (1985)
Farmakokenetik klinik tablet aminofilina lepas lambat
(sustained-release) pada pasien asma bronkhial di

13. Macht, DI. & Ting GC. (1921).
A Study of antispasmodic drugs on the bronchus.
J. of Pharmacol. and exp. Ther., 18:373(Ref. Gerald. (1979)).
14. Niazi, S., (1949).
Textbook of pharmaceutics and clinical pharmacokinetics, Appleton Centory Crofts, New York. 1949, 265.
15. Notary, RE., (1980).
Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics an introduction, 3 rd edition, Marcel Dekker Inc. New York & Basel, 1980, 324 - 329.
16. Ogilvie, RI., (1978).
Clinical Pharmacokinetics of theophylline. Clin. Pharmacokin., 3:267 - 293.
17. Remington's pharmaceutical Sciences, 16 th edition Mack Publishing Company, Easton - Pennsylvania, USA, 1980. 1594 - 1602.
18. Soeterboek, AM., and Mc Gilveray. IJ., (1976).
in proc. of the Symp. on the occasion of the Netherlands Assoc. of Hosp. Pharmacist. Amsterdam, 15 Dec. 1979; clinical pharmacokinetics aspects of theophylline. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford-Princeton, 1980.
19. Sprowls, JB., (1970).
Prescription Pharmacy Dosage Formulation and Pharmaceutical Adjucts, 2 nd edition. J. B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto, 1970. 149 -161.
20. The Merck Index, 9 th edition, Merck 7 Co. inc. New york, USA, 1976, 476.
21. The Pharmaceutical Codex, 11 th edition. (1979). The Pharmaceutical Press, 1979, 30 - 31.
22. Turner - Warwick, M. (1957).
Study of theophylline plasma level after oral administration of new theophylline compounds. British. Med. J., 2: 67 - 69.
23. Vessel, ES., (1972).
Genetic and enviromental factors affecting drug response in man. Federation Proceedings, 21: 1253 - 1269.

----- Surabaya Juli 1988.