

Analisa Kualitatif dan Kuantitatif Teofilin dan Metabolitnya dalam Darah Tikus yang Diinduksi Bunga Kubis (*Brassica oleracea var Botrytis L.*)

(Qualitative and Quantitative Analysis of Theophylline and its Metabolites in Blood of Rats Induced with Cauliflowers (*Brassica oleracea var Botrytis L.*))

ENDAH SRI SUNARSIH^{1*}, LUKMAN HAKIM², SUMANTRI²

¹Farmasi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Jl. dr. Sutomo No. 18, Semarang, 50321.

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta, 55281.

Diterima 16 November 2011, Disetujui 12 Juni 2012

Abstrak: Teofilin dikenal sebagai bronkodilator. Perubahan komposisi metabolit teofilin menggambarkan perubahan metabolisme teofilin dalam hepar, akan mempengaruhi perubahan efek. Bunga kubis (*Brassicaceae*) mempunyai aktivitas sebagai induksi enzim. Besarnya fraksi teofilin dan metabolitnya dinyatakan dalam persen kadar teofilin dalam darah yang diinduksi bunga kubis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan metabolit teofilin yang terbentuk. Dua puluh lima ekor tikus dibagi 5 kelompok, kelompok I tikus kontrol diberi teofilin. Kelompok II dan III diberi bunga kubis 100 g/kg bb selama 5 dan 10 hari. Kelompok IV dan V tikus diberi bunga kubis 200 g/kg bb selama 5 dan 10 hari. Semua kelompok diberi teofilin dengan dosis 20 mg/kg bb/sekali. Komposisi teofilin dan metabolitnya dianalisis menggunakan metode KCKT. Pemberian bunga kubis 100 g/kg bb selama 5 hari, menghasilkan metabolit asam 1,3-dimetil urat (83,78%), 3-metil ksantin (15,26%), dan teofilin (0,97%), dan setelah 10 hari menghasilkan berturut-turut (69,03%), (29,40%) dan (1,76%). Pemberian bunga kubis 200 g/kg bb selama 5 hari menghasilkan berturut-turut (68,95%), (24,31%) dan (0,92%), yang selama 10 hari menjadi (83,91%), (25,29%) dan (1,70%). Pemberian bunga kubis mengubah persentase komposisi metabolit teofilin secara nyata ($p > 0.05$).

Kata kunci: teofilin, asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, darah tikus, bunga kubis, KCKT, *Brassica oleracea*.

Abstract: Theophylline is known as bronchodilator. Changes in the composition of theophylline metabolites indicates the changes in its metabolism as well as its bronchodilator effect and its toxicity. Cauliflower is known has activity as enzyme inducers. The amount of theophylline and its metabolites were expressed as percentage of theophylline dose in blood. The study was aimed to examine the changes of theophylline and its metabolites composition in rats with cauliflower induction. Twenty-five rats divided into 5 groups. Group I, as a control. Groups II and III were given cauliflower of 100 g/kg BW, for 5 and 10 days. Groups IV and V were given 200 g/kg BW for 5 and 10 days. All groups were given a single theophylline dose of 20 mg/kg BW. Theophylline and its metabolites were determined by HPLC method. The administration of cauliflower at 100 g/kg BW for 5 days have produced metabolites as 1,3-dimethyluric acid (83,78%), 3-methyl xanthine (15,26%), and theophylline (0,97%); and treatment for 10 days produced metabolites as (69,03%), (29,40%), and (1,76%) respectively. Increase dose of cauliflower to 200 g/kg BW for 5 days has changed metabolites into (68,95%), (24,31%), and (0,92%) respectively; and treatment for 10 days has changed metabolites as (83,91%), (25,29%), and (1,70%). Induction of cauliflower into rats have significantly influenced the composition of theophylline and its metabolites in blood ($p > 0.05$).

Keywords: Theophylline, 1,3-dimethyl uric acid, 3-methyl xanthine, rat blood, cauli flower, HPLC, *Brassica oleracea*.

* Penulis korespondensi, Hp. 08122805430
e-mail: endss2007@yahoo.com

PENDAHULUAN

TEOFILIN adalah derivat metil ksantin yang terbukti masih banyak digunakan sebagai obat bronchodilator untuk penderita asma⁽¹⁾. Penetapan metabolit teofilin pada bahan biologi, jarang dilaporkan. Sampai saat ini metode analisa penetapan metabolit teofilin belum banyak, seperti yang pernah dilakukan oleh Mirfazaelian *et al*, menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)⁽²⁾, namun dalam penelitian ini digunakan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) karena memberikan hasil yang lebih akurat, dengan kesalahan acak maupun kesalahan sistemik kurang dari 5%.

Metabolisme teofilin kurang lebih 90% melalui hepar, 10% diantaranya akan diekskresikan dalam bentuk tak berubah. Di dalam tubuh metabolisme teofilin akan diubah menjadi metabolitnya, seperti asam 1-metil urat, asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin dan teofilin⁽³⁾. Enzim yang berperan dalam metabolisme teofilin adalah CYP 1A2, 2D6, 3A3/4 dan 2E1. Mekanisme metabolisme teofilin melalui 3 jalur utama, yaitu 3-demetilasi membentuk 1-metil ksantin; 1-demetilasi membentuk 3-metil ksantin diperantarai oleh CYP 1A2 dan 8-oksidasi membentuk asam 1,3-dimetil urat diperantarai oleh CYP 3A3/4 dan 2E1. Metabolit 1-metil ksantin akan teroksidasi membentuk senyawa asam 1-metil urat oleh peran enzim ksantin oksidase, dan akan segera diekskresikan⁽³⁾.

Metabolit aktif 3-metil ksantin dibentuk melalui N-demetilasi dan metabolit ini mempunyai 1/3 sampai 1/5 kali potensi teofilin⁽³⁾. Metabolit 3-metil ksantin relatif kurang berkhasiat, dan efek sampingnya kurang berbahaya dibanding senyawa induknya teofilin.

Besarnya komposisi metabolit teofilin yang ditemukan dalam darah akan memberikan gambaran efektivitas metabolisme teofilin yang terjadi di dalam tubuh. Hal ini juga berarti mempengaruhi efek farmakologi teofilin sebagai bronchodilator.

Bunga kubis (*Brassica Oleracea var Botrytis*, L.) merupakan salah satu dari sayuran golongan *Brassicaceae* yang telah diteliti kemanfaatannya yang mengandung senyawa indol dan sulforafan berfungsi untuk menurunkan potensi kanker, karena kemampuan kedua senyawa tersebut dalam mempengaruhi kerja enzim pada sel hepar. Indol dan isotiosianat juga dapat menghambat enzim yang dapat menyebabkan terbentuknya senyawa karsinogen penyebab kanker. Selain itu kedua senyawa tersebut dapat berperan sebagai induktor pada sistem enzim biotransformasi obat fase I pada enzim sitokrom P-450 (CYP)^(4,5), dan biotransformasi

fase II pada sekelompok enzim di dalam hepar seperti UDP-glukuronosil-transferase, sulfo-transferase, dan glutathione-transferase, yang mengkatalisis pada reaksi konjugasi^(6,7).

Beberapa penelitian telah dilakukan terhadap peran bunga kubis, diantaranya peran bunga kubis yang berpengaruh pada metabolisme natrium diklofenat, yang pada akhirnya akan menurunkan efek anti inflamasi diklofenat, pada induksi 3 dan 5 hari pemberian bunga kubis⁽⁸⁾. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian bunga kubis pada perubahan komposisi metabolit teofilin dalam darah tikus.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Subyek penelitian yang digunakan diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu, Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM), hewan uji berupa tikus putih, sebanyak 12 ekor, dengan jenis kelamin jantan, ras Wistar, umur 2,5-3 bulan dengan berat 200-300 gram, yang dipelihara dalam kandang terpisah yang tahan karat, dan jenis ransum yang diberikan dikendalikan, asetronitril KCKT (E.Merck), aqua bidestilata, metanol KCKT (E.Merck); kloroform, *carboxymethyl cellulose* (CMC) (Brataco), heparin untuk anti koagulan, *trichloroacetic acid* (TCA) 10 % (E.Merck) untuk deproteinasi darah, beta hidroksi teofilin (E.Merck), baku pembandingan teofilin (Konimex, Brataco), asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, asam 1-metil urat.

Alat: *vortex mixer* (Barnstead), *centrifuge*, pipet mikro (Socorex, Acura 825, Swiss), tabung penampung sampel darah (Eppendorf), *ultrasonic bath* (sibat), radpak (Water). Tabung penampung urin (*metabolic cage*), seperangkat alat KCKT (kolom 250 x 4,6 mm ultraphere ODS diameter 5 µm, detektor UV 273 nm).

METODE. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi 5 kelompok masing-masing 5 ekor, kelompok I 5 ekor digunakan sebagai tikus kontrol yang hanya diberi teofilin 20 mg/kg berat badan (bb). Kelompok II dan III tikus diberi bunga kubis 100 mg/kg bb selama 5 dan 10 hari. Kelompok IV dan V tikus diberi bunga kubis 200 mg/kg bb selama 5 dan 10 hari. Semua kelompok (I-V) pada hari terakhir diberi teofilin dengan dosis 20 mg/kg bb/sekali. Tikus diambil darahnya lewat vena lateralis mata untuk dianalisa kadar teofilin dan metabolitnya. Penetapan kualitatif jenis metabolit dan kuantitatif pada komposisi teofilin dan metabolitnya yang terbentuk, digunakan KCKT, modifikasi metode Rasmussen and Brosen⁽⁹⁾, fase gerak asetronitril-air (15:85), fase diam ODS C18, detektor UV 273 nm, laju alir 1,0 mL/menit.

Penetapan teofilin dan metabolit dalam darah, metode Rasmussen and Brosen⁽⁹⁾. Preparasi sampel darah dan larutan baku. Sejumlah 500 μ L plasma darah, ditambah 25 μ L 300 μ M *internal standard* β -OH teofilin dalam campuran etanol-air (30:70), ditambah 75 μ L HCl 1 M, dicampur dan tambahkan 5 mL campuran etil asetat-isopropanol (90:10), dikocok selama 10 menit, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 1000 g selama 10 menit, dan didinginkan pada -30°C sampai penetapan berikutnya. Campuran dipindahkan ke dalam plat organik dan diuapkan dibawah aliran gas nitrogen pada suhu 55°C sampai kering, kemudian residu dilarutkan dengan 300 μ L fase gerak metanol-dapar asetat 10 mM pH 4 (9 : 91) lalu disentrifuga kembali pada kecepatan 13.000 g selama 15 menit. Larutan baku teofilin, asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, asam 1-metil urat dan β -OH teofilin, dipreparasi dengan cara yang sama seperti di atas.

Pengukuran. Masing-masing 40 μ L larutan uji dari masing-masing kelompok dan larutan baku diinjeksikan ke dalam KCKT secara seksama. Kadar teofilin dan metabolitnya dalam darah tikus dari masing-masing kelompok dihitung menggunakan kurva baku.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Teofilin di dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi metabolitnya, seperti asam 1-metil urat, asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin⁽³⁾.

Perlakuan secara *in vitro* dan kromatogram teofilin dan metabolitnya digunakan senyawa pembanding teofilin, asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, asam 1-metil urat, standar internal β -OH teofilin. Masing-masing senyawa dilarutkan dalam pelarut fase gerak asetonitril-air (15:85), dengan kecepatan alir 1 mL/menit. Dalam penelitian ini digunakan standar internal β -OH teofilin, dengan asumsi bahwa puncak

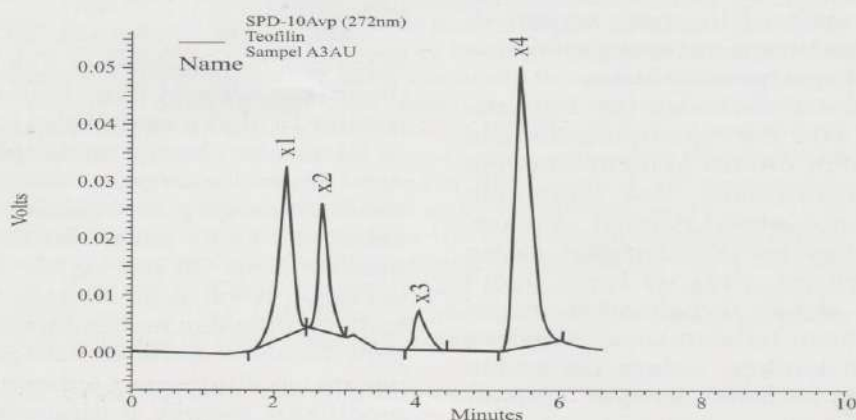
kromatogram yang dihasilkan benar-benar senyawa yang dimaksud /senyawa yang sesuai, dan diharapkan mengeliminasi kesalahan pada waktu preparasi sampel.

Pada analisa kualitatif dengan metode KCKT untuk penetapan teofilin dan metabolitnya dalam darah, dihasilkan metabolit asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, dan teofilin (Gambar 1). Kromatogram teofilin dan metabolitnya dalam darah, menunjukkan 4 puncak kromatogram senyawa yaitu metabolit asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, teofilin dan standar internal β -OH teofilin. Ketiga metabolit asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin, dan teofilin mempunyai waktu retensi rerata berturut-turut 2,16 menit, 2,67 menit dan 4,03 menit. Senyawa baku pembanding memberikan waktu retensi berturut-turut 2,08 menit, 2,76 menit, 3,26 menit dan 4,08 menit.

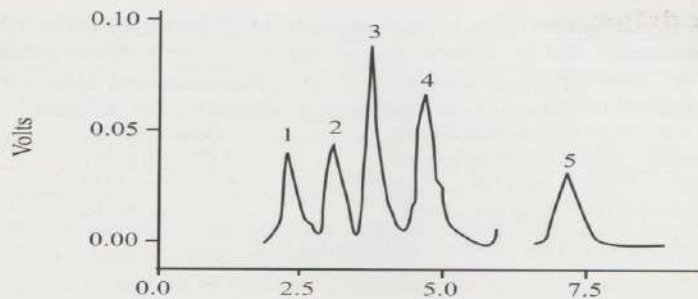
Dalam penelitian ini pada sampel darah tidak ditemukan metabolit 1-metil ksantin. Hal ini sesuai dengan pendapat Dollery, bahwa di dalam hepar metabolit 1-metil ksantin akan mengalami oksidasi membentuk asam 1-metil urat dan akan segera diekskresikan⁽³⁾. Sehingga metabolit asam 1-metil urat tidak ditemukan di dalam darah.

Namun hal ini tidak seiring dengan penelitian Reinhardt, *et al*, yang menemukan bahwa metabolit asam 1-metil urat, selain asam 1,3-dimetil urat, 3-metil ksantin dalam serum anak berumur 9-13 tahun dan berat badan 27-44 kg yang diberikan teofilin 600 mg/hari (18 mg/kg-bb/hari), selama 4 hari⁽¹⁰⁾.

Komposisi metabolit teofilin yang ditemukan dengan kadar 55-65% metabolit asam 1,3-dimetil urat, 20-40% 3-metil ksantin, dan teofilin dalam bentuk tidak berubah sebesar 2-10%. Temuan ini berbeda dengan temuan peneliti sebelumnya yaitu 45-55% metabolit asam 1,3-dimetil urat, 10-15% 3-metil ksantin, 15-20% metabolit 1-metil ksantin, dan teofilin tidak ditemukan⁽³⁾.



Gambar 1 . Kromatogram uji KCKT teofilin dan metabolitnya dalam darah. Keterangan : asam 1,3-dimetil urat (x₁), 3-metil ksantin(x₂), teofilin (x₃) dan β -OH teofilin (x₄).



Gambar 2 . Kromatogram KCKT baku teofilin dan metabolitnya. Keterangan : asam 1,3-dimetil urat (1), 3-metil ksantin (2), 1-metil ksantin (3), teofilin (4) dan β -OH teofilin (5).

Perlakuan dengan bunga kubis selama 5 hari menunjukkan perbedaan komposisi metabolit teofilin, seperti terlihat pada Tabel 1. Pemberian bunga kubis 100 g/kg bb menghasilkan 1,3-dimetil urat sebesar 83,78%, namun peningkatan pemberian bunga kubis menjadi 200 g/kg bb menghasilkan kadar metabolit 1,3-dimetil urat menjadi 68,95% yang lebih rendah. Penurunan kadar metabolit 1,3-dimetil urat di sisi lain meningkatkan kadar metabolit 3-metil ksantin, yang berarti juga perubahan efek teofilin dalam tubuh.

Tabel 2 menunjukkan bahwa pemberian bunga kubis selama 10 hari pada dosis 100 g/kg bb dihasilkan asam 1,3-dimetil urat lebih tinggi dibanding kontrol, dan pada dosis yang lebih tinggi 200 g/kg bb, dihasilkan asam 1,3-dimetil urat lebih tinggi lagi dibanding kontrol. Peningkatan metabolit asam 1,3-dimetil urat, memberikan konsekuensi penurunan kadar metabolit yang lain, 3-metil ksantin dan teofilin.

Pengaruh peningkatan dosis bunga kubis dari 100 g/kg bb menjadi 200 g/kg bb dapat dilihat pada

Tabel 2, pengaruh lama pemberian bunga kubis 5 hari menjadi 10 hari dapat dilihat pada Tabel 3.

Pemberian bunga kubis 100 g/kg bb lebih lama (10 hari) ternyata menghasilkan kadar metabolit asam 1,3 dimetil urat dalam darah lebih rendah dibanding pemberian selama 5 hari. Pemberian bunga kubis 200 g/kg bb lebih lama (10 hari) ternyata menghasilkan metabolit asam 1,3-dimetil urat lebih tinggi dibanding pemberian 5 hari. Dengan demikian dapat diperkirakan bahwa bunga kubis berperan dalam mempengaruhi metabolisme teofilin dalam tubuh. Meningkatnya kadar metabolit 3- metil ksantin pada pemberian bunga kubis 5 dan 10 hari ini akan berdampak dalam menurunkan efek bronkodilator teofilin. Tabel 3 menunjukkan kadar metabolit asam 1,3-dimetil urat yang dihasilkan karena pemberian bunga kubis 100 g/kg bb selama 5 dan 10 hari dibandingkan dengan kontrol memberikan perbedaan yang bermakna, kecuali pada dosis bunga kubis 200 g/kg bb yang diberikan selama 5 hari tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$) dengan kontrol.

Tabel 1. Metabolit teofilin yang ditemukan dalam darah tikus normal dan tikus yang diinduksi bunga kubis dosis 100 dan 200 g/kg bb selama 5 hari.

Komposisi metabolit teofilin dalam darah	Kelompok Kontrol (%)	Kelompok perlakuan bunga kubis 100 g/kg bb (%)	Kelompok Kontrol (%)	Kelompok perlakuan bunga kubis 200 g/kg bb (%)
asam 1,3-dimetil urat	69,03 \pm 1,17	83,78 \pm 1,34	66,63 \pm 0,34	68,95 \pm 3,32
3-metil ksantin	24,66 \pm 1,62	15,26 \pm 1,07	25,13 \pm 2,50	24,31 \pm 1,89
Teofilin	6,83 \pm 0,55	0,97 \pm 0,06	5,19 \pm 1,82	0,92 \pm 0,70

Tabel 2. Metabolit teofilin yang ditemukan dalam darah tikus normal dan tikus yang diinduksi bunga kubis dosis 100 dan 200 g/kg bb selama 10 hari.

Komposisi metabolit teofilin dalam darah	Kelompok Kontrol (%)	Kelompok perlakuan bunga kubis 100 g/kg bb (%)	Kelompok Kontrol (%)	Kelompok perlakuan bunga kubis 200 g/kg bb (%)
asam 1,3-dimetil urat	57,81 \pm 0,97	69,03 \pm 3,39	57,71 \pm 6,19	83,91 \pm 1,25
3-metil ksantin	35,93 \pm 1,50	29,40 \pm 1,19	39,80 \pm 1,22	25,29 \pm 1,47
Teofilin	6,83 \pm 0,81	1,76 \pm 0,70	2,47 \pm 0,97	1,70 \pm 0,22

Tabel 3. Metabolit asam 1,3-dimetil urat yang terbentuk pada pemberian bunga kubis selama 5 dan 10 hari.

Kelompok	Pemberian bunga kubis 5 hari		Pemberian bunga kubis 10 hari	
	Persen asam 1,3-dimetil urat dalam darah dosis 100 g/kg bb	Persen asam 1,3-dimetil urat dalam darah dosis 200 g/kg bb	Persen asam 1,3-dimetil urat dalam darah dosis 100 g/kg bb	Persen asam 1,3-dimetil urat dalam darah dosis 200 g/kg bb
Kontrol	69,03 ± 1,17	66,63 ± 0,34*	57,81 ± 0,97	57,71 ± 6,19
Perlakuan	83,78 ± 1,34	68,95 ± 3,32	69,03 ± 3,39	83,91 ± 1,25

Keterangan : * tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$)

Penurunan efek bronkodilator dari teofilin yang disebabkan oleh meningkatnya jumlah metabolit 3-metil ksantin, seiring dengan pernyataan yang disampaikan Dollery, bahwa metabolit 3-metil ksantin relatif kurang berkhasiat, walaupun efek sampingnya kurang berbahaya dibanding senyawa induknya teofilin⁽³⁾. Temuan ini didukung oleh penelitian Sunarsih, yang menunjukkan bahwa bunga kubis akan menurunkan efek tracheospasmus marmut yang diinduksi histamin pada pemberian teofilin⁽¹¹⁾. Kadar 3-metil ksantin dalam darah, antara kontrol dan pemberian 200 g/kg bunga kubis selama 5 hari tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) (Tabel 4).

Pada Tabel 4 terlihat bahwa pemberian bunga kubis pada dosis 100 g/kg bb dan 200 g/kg bb selama 5 hari dan 10 hari, antara kontrol dan perlakuan, menghasilkan perbedaan kadar 3-metil ksantin yang bermakna, kecuali pada dosis bunga kubis 200 g/kg bb yang diberikan selama 5 hari tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$) dengan kontrol.

Pada Tabel 5 terlihat bahwa pemberian bunga kubis pada dosis 100 g/kg bb dan 200 g/kg bb selama 5 hari dan 10 hari, antara kontrol dan perlakuan, menghasilkan perbedaan kadar metabolit teofilin yang

bermakna, kecuali pada dosis bunga kubis 200 g/kg bb yang diberikan selama 10 hari tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$) dengan kontrol.

Dari Tabel 1 sampai 5, terlihat bahwa pada pemberian dosis tinggi 200 g/kg bb selama 5 hari, akan menghasilkan metabolit dalam kadar yang hampir menyamai kontrol, namun pada pemberian dosis yang sama selama 10 hari, menghasilkan metabolit asam 1,3-dimetil ksantin lebih tinggi dan metabolit 3-metil ksantin tetap sama. Temuan ini dapat dijadikan pertimbangan bagi para klinisi bahwa tidak selamanya hasil interaksi obat dengan bahan alam akan menyebabkan kerugian apabila dosis diperbesar. Mengingat pula bahwa metabolisme suatu obat berperan penting dalam menentukan cara pemberian, memutuskan dosis yang sesuai untuk diberikan dan frekuensi penggunaan obat yang tepat^(1,12). Perubahan metabolisme obat di dalam tubuh karena induksi enzim CYP, akan mengubah pula dosis, cara, dan waktu pemberian suatu obat yang diberikan.

Penemuan persentase teofilin dari hasil metabolisme tidak menunjukkan perubahan yang bermakna dengan peningkatan dosis bunga kubis yang diberikan dari 100 g/kg bb ke 200 g/kg bb maupun peningkatan lama pemberian dari 5 ke 10 hari. Hal ini mengakibatkan

Tabel 4. Metabolit 3-metil ksantin yang terbentuk pada pemberian bunga kubis selama 5 dan 10 hari.

Kelompok	Pemberian bunga kubis 5 hari		Pemberian bunga kubis 10 hari	
	Persen 3-metil ksantin dalam darah dosis 100 g/kg bb	Persen 3-metil ksantin dalam darah dosis 200 g/kg bb	Persen 3-metil ksantin dalam darah dosis 100 g/kg bb	Persen 3-metil ksantin dalam darah dosis 200 g/kg bb
Kontrol	24,66 ± 1,62	25,13 ± 2,50*	35,93 ± 1,50	39,80 ± 1,22
Perlakuan	15,26 ± 1,07	24,31 ± 1,89	29,40 ± 1,19	25,29 ± 1,47

Keterangan : * tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$)

Tabel 5. Metabolit teofilin yang ditemukan pada pemberian bunga kubis selama 5 dan 10 hari.

Kelompok	Pemberian bunga kubis 5 hari		Pemberian bunga kubis 10 hari	
	Persen teofilin dalam darah dosis 100 g/kg bb	Persen teofilin dalam darah dosis 200 g/kg bb	Persen teofilin dalam darah dosis 100 g/kg bb	Persen teofilin dalam darah dosis 200 g/kg bb
Kontrol	6,83 ± 0,55	5,19 ± 1,82	6,83 ± 0,55	2,47 ± 0,97*
Perlakuan	0,97 ± 0,06	0,92 ± 0,13	1,76 ± 0,70	1,70 ± 0,22

Keterangan : * tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$)

metabolit bergeser ke arah metabolit 3-metil ksantin, mengingat pembentukan metabolit 3-metil ksantin dan metabolit asam 1,3-dimetil urat saling berkompetisi. Pada pemberian dosis besar dan lebih lama, pembentukan metabolit 3-metil ksantin stabil dan tidak berubah.

Tidak berubahnya pembentukan metabolit 3-metil ksantin ini, dapat dimengerti bahwa bunga kubis merupakan sayuran/bahan alami yang mengandung senyawa antioksidan seperti indol, sulforafan, vitamin dan mineral yang mampu berperan sebagai antioksidan alami, sehingga kadar tertinggi bunga kubis yang diberikan sampai 200 g/kg bb, belum mampu mengubah pembentukan metabolit 3-metil ksantin. Hal ini didukung beberapa penelitian sebelumnya, bahwa adanya senyawa antioksidan mampu sebagai penghambat kerja enzim mikrosomal hepar seperti CYP yang merupakan enzim yang bertanggung jawab pada metabolisme teofilin⁽¹³⁾.

Dalam penelitian ini tidak ditemukannya metabolit asam 1-metil urat kemungkinan karena pada dosis bunga kubis yang diberikan sampai 200 g/kg bb, peran enzim CYP tidak memadai, sebagaimana ditunjukkan dari penelitian Sunarsih sebelumnya bahwa pemberian bunga kubis sampai dosis 200 g/kg bb tidak meningkatkan kadar enzim CYP⁽¹⁴⁾.

SIMPULAN

Induksi bunga kubis pada tikus yang telah diberikan teofilin dosis tunggal, dapat mengubah komposisi kadar metabolit teofilin, asam 1,3-dimetil urat dan 3-metil ksantin. ($p > 0.05$). Peningkatan dosis bunga kubis yang diberikan selama 5 hari (dari 100 menjadi 200 g/kg bb) menurunkan persen metabolit asam 1,3-dimetil urat, tetapi akan meningkatkan pada pemberian 10 hari. Persen metabolit 3-metil ksantin meningkat dengan peningkatan dosis dan lama pemberian bunga kubis, namun dengan peningkatan dosis, persen teofilin di dalam darah tidak menunjukkan perubahan, dan dalam penelitian ini tidak ditemukan metabolit asam 1-metil urat dalam darah.

DAFTAR PUSTAKA

- Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. 11th ed (international ed). New York: Mc Graw Hill; 2008. 583-604.
- Mirfazaelian A, Goudarzi M, Tabatabaiefar M, Mahmoudian M. A quantitative thin layer chromatography method for determination of theophylline in plasma. *J Pharm Pharmaceut. Sci.* 2002.5(2):131-4.
- Dollery SC. Therapeutic drugs. Vol I & II. Edinburg, London, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill Livingstone; 1991. 732-41.
- Wall M, Tailor H, Perera P, Wani HC. *Journal of Natural Products.* 1988.51(1):129-35.
- Perocco P, Bronzetti G, Canistro D. Glucoraphanin, the bioprecursor of the widely extolled chemopreventive agent sulforaphane found in broccoli, induces phase-I xenobiotic metabolizing enzymes and increases free radical generation in rat liver. *Mutat Res.* 2006. 595(1-2):125-36.
- Woolf TM. Handbook of drug metabolism. New York: Marcel Dekker Inc; 1999. 110-26
- Lee SA, Fowke JH, Lu W, Ye C, Zheng Y, Cai Q, Gu K, Gao YT, Shu XO, Zheng W. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008.87(3):753-60
- Sunarsih ES, Palupi, Hapsari I. Pengaruh pemberian jus bunga kubis (*Brassica Oleracea var botrytis*) terhadap kadar sodium diklofenak pada terapi anti inflamasi, tikus putih jantan. *Majalah Obat Tradisional.* 2011.16(1).
- Rasmussen BB, Brosen K. Determination of theophylline and metabolites in human urine and plasma by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1996.676:169-74.
- Reinhardt D, Berdel, Dheimann G, Kusenbach G, Von Berg A, Jonson E, Steinijas VW, Staudinger H. Steady state pharmacokinetics, metabolism and pharmacodynamic of theophylline in children after unequal twice-daily dosing of a new sustained-release formulation [abstract]. *Chronobiology International.* 1987. 4(3): 369-80.
- Sunarsih ES. Pengaruh pemberian bunga kubis terhadap efek tracheospasmus marmut terisolasi pada pemberian teofilin yang diinduksi histamin. Penelitian. Semarang. 2008. (unpublished data).
- Gibson GG, Skett P. Introduction to drug metabolism, 3th ed. United Kingdom: Nelson Thornes Publishers; 2001. 355-81.
- Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P-450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol.* 2001.14.611-50.
- Sunarsih ES, Hakim L, Sugiyanto, Sumantri. Pengaruh pemberian bunga kubis (*Brassica oleracea var botrytis* L.) terhadap kadar sitokrom P-450 tikus yang diberi teofilin. *Majalah Farmasi Indonesia.* 2011.22(4): 323-9.