

Pharmacokinetic profile of carbamazepine and its metabolites on Javanese and Chinese ethnics in Indonesia

Profil farmakokinetika karbamazepin dan metabolitnya pada sukarelawan sehat etnik Jawa dan Cina di Indonesia

Mulyadi^{1*)}, Sugiyanto², A. Aziz Hubeis³ dan M. Ismadi⁴

¹Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta,

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta,

³Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya,

⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Karbamazepin (KBZ) adalah suatu antikonvulsan yang secara luas digunakan untuk epilepsi. Meskipun demikian penetapan aturan dosis KBZ secara tepat sulit dilakukan karena adanya variasi yang besar dalam profil farmakokinetikanya. Penelitian farmakokinetika KBZ telah dilakukan utamanya pada populasi Kaukasoid. Padahal banyak bukti menunjukkan bahwa perbedaan etnik kemungkinan berpengaruh terhadap farmakokinetik dan dosis yang diperlukan suatu obat. Penelitian dilakukan terhadap 26 etnik Jawa dan 24 etnik Cina dari kedua jenis kelamin dengan umur antara 18-40 tahun dan berat antara 90-110% berat badan normal terhadap tinggi badan. Penelitian farmakokinetik dilakukan setelah pemberian KBZ secara oral dosis tunggal 400 mg. Sampel darah diambil secara serial. Penetapan kadar karbamazepin dan metabolitnya ditetapkan dengan HPLC. Analisis farmakokinetika KBZ dan metabolitnya menggunakan perangkat lunak komputer *Stripe* dan analisis statistik dengan uji t. Hasil penelitian tidak terdapat perbedaan parameter farmakokinetika antara kedua etnik ($p > 0,05$). Nilai $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , dan $t_{1/2}$ karbamazepin pada etnik Jawa berturut-turut antara $652,44 \pm 254,79$ $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, $8,93 \pm 3,57$ $\mu\text{g/mL}$, $11,53 \pm 2,16$ jam, dan $43,70 \pm 12,50$ jam, sedangkan pada etnik Cina berturut-turut antara $830,27 \pm 809,57$ $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, $13,29 \pm 17,46$ $\mu\text{g/mL}$, $9,97 \pm 2,90$ jam, dan $41,27 \pm 13,50$ jam. Namun demikian, terdapat variasi metabolisme KBZ antar individu yang bermakna pada kedua etnik seperti ditunjukkan besarnya variasi dalam rasio metabolit KBZ. Penelitian ini disimpulkan tidak terdapat perbedaan profil farmakokinetika KBZ antara etnik Jawa dan etnik Cina. Namun demikian terdapat variasi profil farmakokinetika antar individu yang bermakna pada kedua etnik ini.

Kata kunci : Karbamazepin, etnik Jawa, etnik Cina, farmakokinetik, epilepsi.

Abstract

Carbamazepine (CBZ) is an anticonvulsant widely used for epilepsy treatment. However, it is difficult to establish suitable dosage regimens for this drug because of the variation on its pharmacokinetics profiles. A lot of evidences indicate that ethnic differences may affect pharmacokinetics and hence dosage requirements. The study was conducted to document pharmacokinetic profile of CBZ and its metabolites on Javanese and Chinese ethnics in Indonesia. The study was carried out in 26 Javanese and 24 Chinese ethnics healthy volunteers, Blood samples were collected serially. Carbamazepine and its metabolites was assayed by HPLC. The results showed that no significant differences in pharmacokinetic parameters were observed between both ethnics. The values of $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , and $t_{1/2}$ CBZ on Javanese ethnic are 652.44 ± 254.79 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$, 8.93 ± 3.58 $\mu\text{g/mL}$, 11.53 ± 2.16 h, and 43.70 ± 12.50 h

respectively, while on Chinese ethnic are $830.27 \pm 809.57 \mu\text{g/mL.h}$, $13.29 \pm 17.46 \mu\text{g/mL}$, $9.97 \pm 2.90 \text{ h}$, and $41.27 \pm 13.50 \text{ h}$, respectively. However, a significant interindividual variation in CBZ metabolism was observed in both ethnics as shown in its large variation in metabolic ratio. The metabolic 10,11-epoxide CBZ and trans-10,11 CBZ concentration ratio on Javanese ethnic are 0.07 ± 0.03 and 0.13 ± 0.14 , while on Chinese ethnic are 0.35 ± 0.99 and 0.14 ± 0.11 . It can be concluded, that the pharmacokinetic of CBZ and its metabolites on Javenes ethnic is not different compared to Chinese ethnic. In addition, there is a significant interindividual variation in pharmacokinetics profile on both ethnics.

Key words : Carbamazepine, Javanese, Chinese, pharmacokinetics, epilepsy

Pendahuluan

Karbamazepin merupakan antiepilepsi pilihan utama yang banyak digunakan dalam klinik untuk mengobati epilepsi dengan bangkitan umum tonik-klonik dan bangkitan parsial sederhana maupun kompleks (Kwan and Brodie, 2000; Chadwick, 1999). Namun demikian, penetapan dosis karbamazepin yang tepat sulit dilakukan karena hubungan dosis dan efeknya buruk, lingkup terapinya yang sempit serta profil farmakokinetikanya yang bervariasi (Chan *et al.*, 2001). Faktor usia, jenis kelamin, sifat otoinduksi karbamazepin, kondisi patologi dan genetik berperan besar dalam terjadinya variasi dalam profil farmakokinetik karbamazepin.

Penelitian farmakokinetika, farmakodinamik, efektivitas dan toksisitas obat umumnya dilakukan pada ras Kaukasoid. Sebagian besar data farmakokinetika yang digunakan untuk penetapan dosis karbamazepin didasarkan hasil penelitian pada ras Kaukasoid (Liu and Delgado, 1994; Chan *et al.*, 2001). Perbedaan ras hingga saat ini belum menjadi pertimbangan di dalam penentuan dosis obat khususnya karbamazepin. Padahal bukti menunjukkan perbedaan ras kemungkinan dapat mempengaruhi profil farmakokinetika karbamazepin sehingga memerlukan penyesuaian dosis karbamazepin yang diberikan. Belum tersedianya data farmakokinetika karbamazepin yang cukup pada ras Mongoloid seperti orang Indonesia atau Cina menjadi alasan utama penetapan dosis karbamazepin masih didasarkan data farmakokinetika ras Kaukasoid. Penelitian farmakokinetika karbamazepin pada setiap ras dengan demikian penting dilakukan dalam usaha menemukan dosis yang lebih tepat untuk setiap populasi. Bukti adanya variasi yang besar

dalam profil farmakokinetika karbamazepin dalam populasi memperkuat pentingnya penentuan dosis karbamazepin dilakukan secara individual didasarkan pada data farmakokinetika yang diperoleh dari masing-masing penderita epilepsi.

Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji profil farmakokinetika karbamazepin dan metabolitnya pada sukarelawan sehat etnik Jawa dan Cina di Indonesia. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan dalam penentuan dosis karbamazepin yang lebih tepat dan rasional pada kedua kelompok populasi tersebut.

Metodologi

Subjek

Penelitian dilakukan menggunakan rancangan antar subjek (*group comparative trial*) terhadap sukarelawan dewasa sehat yang terdiri dari 26 sukarelawan etnik Jawa (14 laki-laki dan 12 perempuan) dan 24 sukarelawan keturunan Cina (19 laki-laki dan 5 perempuan). Sukarelawan berumur antara 18-40 tahun, berat badan antara 51-69 kg dalam keadaan normal sesuai dengan standard WHO dengan nilai Indeks Broca antara 90-110% (Jelliffe, 1966). Sukarelawan dalam keadaan sehat, dibuktikan dengan hasil pemeriksaan klinik dan laboratorik yang meliputi pemeriksaan laboratorium rutin urin dan darah, pemeriksaan fungsi hati dan ginjal. Calon sukarelawan yang pada pemeriksaan kesehatan didapatkan kelainan ginjal, mempunyai riwayat penyakit hati, mempunyai riwayat alergi terhadap karbamazepin atau mempunyai kebiasaan merokok atau minum alkohol tidak disertakan dalam penelitian ini. Setiap sukarelawan menandatangani surat pernyataan tidak keberatan ikut dalam penelitian (*informed consent*). Protokol penelitian telah mendapatkan Surat Kelaikan Etik (*etical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Bahan dan Alat

Bahan yang diteliti adalah cuplikan serum yang diperoleh dari darah subjek penelitian. Sediaan karbamazepin yang digunakan untuk penelitian adalah Tegretol[®] tablet 200 mg produksi Ciba Geigy Pharma Indonesia. Bahan murni karbamazepin, 10,11-epoksi karbamazepin, trans-10,11-dihidroksi, 11-dihidroksi karbamazepin (Ciba Geigy Pharma Indonesia) digunakan sebagai standar untuk penetapan karbamazepin dan metabolitnya dalam serum. Senyawa natrium hidroksida, natrium klorida, etil asetat, kloroform, dietilbutirat, akuabides, natrium sulfat anhidrat semua dengan kualitas pro-analis, dan methanol pro HPLC serta Gas Nitrogen (PT Aneka Gas Indonesia) digunakan untuk keperluan analisis penetapan karbamazepin dan metabolitnya dalam serum. Bahan yang digunakan untuk pengambilan sampel darah adalah etanol 70 %, kain kasa, kapas, plester, larutan fisiologis natrium klorida 0,9 % steril (Otsuka Indonesia).

Alat yang digunakan untuk mengambil dan menyimpan sampel serum adalah jarum suntik sekali pakai ukuran 2,5, 5, 10, dan 20 mL (Nipro[®]), jarum kupu 19G, dan 23G (Nipro[®]), tabung reaksi (Venoject[®]) 10 mL, rak tabung, pipet, dan almari pembeku (*freezer*). Alat untuk keperluan analisis kadar karbamazepin dan metabolitnya dalam serum adalah seperangkat alat *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) merek Shimadzu, terdiri dari kromatograf LC-6A, detektor SPD-6AV UV-VIS, dan kromatopak C-R6A. Kolom HPLC C-18 Bondapack, micro syringe 100 µL Hamilton. Pencampur (*vortex mixer*), pemusing (sentrifus), neraca analitik (listrik), pipet ukur berbagai ukuran.

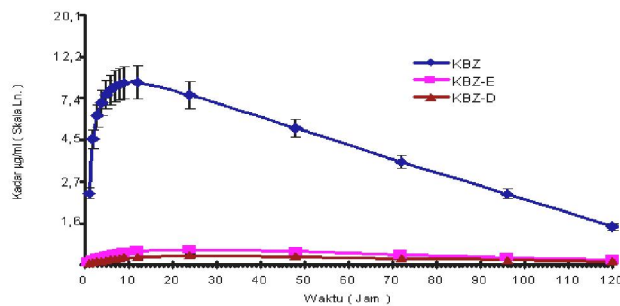
Jalannya Penelitian Pengambilan sampel darah

Paling tidak 2 minggu sebelum dilakukan penelitian kinetik, sukarelawan tidak minum obat apapun, demikian pula selama menjalani uji kinetik. Semalam sebelum dilakukan uji klinik, sukarelawan diminta berpuasa hanya air putih boleh diminum secukupnya. Pada hari saat penelitian dilakukan sukarelawan datang ke ruang uji klnik pada jam 07.00 pagi untuk selanjutnya diberi karbamazepin oral dosis tunggal 400 mg dengan diminum bersama 200 mL air putih. Pengambilan sampel darah sebanyak 5 mL dilakukan pada jam ke 0 (sebelum minum obat) dan jam ke 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 60, 72, 96 dan 120 setelah obat diminum. Makan diberikan setelah pengambilan sampel jam ke 5 dan 12, makan selanjutnya di rumah masing-masing. Selama uji dilakukan, sukarelawan tinggal di dalam ruangan yang disediakan selama 24 jam, selanjutnya sukarelawan pulang ke tempat tinggal masing-masing dan datang kembali pada saat dilakukan pengambilan sampel darah berikutnya.

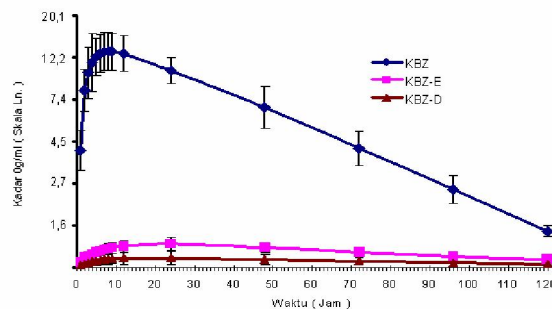
Sampel darah yang diambil pada setiap waktu pengambilan di dipusingkan dengan alat pemusing pada kecepatan 2000 rpm selama 10 menit untuk diambil serumnya. Sampel serum selanjutnya disimpan dalam keadaan beku (-20 °C) sampai analisis kadar karbamazepin dilakukan.

Analisis kadar karbamazepin dan metabolitnya dalam serum

Pengukuran kadar karbamazepin dalam serum dilakukan menggunakan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) menurut metode yang dikembangkan oleh Bonato *et al.* (1992) setelah dilakukan modifikasi. Sebanyak 1,0 mL serum dalam tabung ditambahkan 1,0 mL natrium hidroksida 1,5 M, 125 mg natrium klorida, dan 50 µL standar internal dietil barbiturat 800 µg/mL. Selanjutnya campuran ditambahkan 4 mL campuran etil asetat: kloroform dengan perbandingan 1:1 dan digojog selama 1 menit. Tabung yang berisi campuran selanjutnya dipusingkan dengan alat pemusing dengan kecepatan 2000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya lipiran atas dipindahkan ke tabung lain untuk dikeringkan dengan cara diuapkan dengan pemanas air suhu 40-42 °C dan ditiup pelan-pelan dengan gas N₂ hingga kering.



Gambar 1. Profil kadar karbamazepin (KBZ), 10,11-epoksi karbamazepin (KBZ-E) dan *trans*-10,11-dihidroksi karbamazepin (KBZ-D) dalam serum setelah pemberian dosis tunggal karbamazepin 400 mg pada sukarelawan dewasa sehat etnik Jawa.



Gambar 2. Profil kadar karbamazepin (KBZ), 10,11-epoksi karbamazepin (KBZ-E) dan *trans*-10,11-dihidroksi karbamazepin (KBZ-D) dalam serum setelah pemberian dosis tunggal karbamazepin 400 mg pada sukarelawan dewasa sehat etnik Cina.

Residu yang diperoleh ditambahkan metanol 100 μ L, digojog dan diambil 20 μ L untuk diinjeksikan ke dalam sistem HPLC. Sistem HPLC terdiri dari kolom C-18 dengan fase gerak campuran metanol : air dengan perbandingan 45 : 55, dialirkan dengan kecepatan 1,3 mL/menit, dan dideteksi dengan detektor UV-vis pada λ 213 nM. Hasil penetapan kadar karbamazepin serum dengan metode ini menunjukkan nilai perolehan kembali kadar 0,25-16 μ g/mL berkisar 99,6-107,4 % dengan koefisien variasi berkisar 3,9-4,1 %, untuk metabolit epoksi-karbamazepin kadar 0,1-6,4 μ g/mL berkisar 96,95-106,43 %, dengan koefisien variasi berkisar 3,5-4,6 %, dan untuk metabolit diol-karbamazepin kadar 0,1-6,4 μ g berkisar 98,70-109,51 %, dengan koefisien variasi berkisar 2,1-4,9 %.

Analisis farmakokinetika karbamazepin

Hasil penetapan kadar karbamazepin dan metabolitnya pada setiap waktu pengambilan sampel dari setiap sukarelawan digunakan untuk menghitung nilai parameter farmakokinetik. Parameter farmakokinetika dihitung menggunakan program komputer PC-Nonlin dan dilanjutkan dengan program Stripe. Parameter yang dihitung meliputi tetapan kecepatan eliminasi (Kel), tetapan kecepatan absorpsi (Ka), waktu paro eliminasi ($t_{1/2}$), volume distribusi (Vd), bersihan total (Cl), kadar maksimum (C_{maks}), waktu untuk mencapai kadar puncak (T_{maks}), dan luas daerah di bawah kurva ($AUC_{0-\infty}$). Nilai-nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh dari masing-masing subjek etnik Jawa dan Cina dihitung nilai rata-rata dan SEMnya (*Standard Error of Mean*) dan dibanding uji t dengan taraf kepercayaan 95 %.

Tabel 1. Nilai parameter farmakokinetika karbamazepin, 10,11-epoksi karbamazepin dan *trans*-10,11-dihidroksi karbamazepin (rerata \pm SD) pada sukarelawan sehat etnik Jawa (N= 26) dan Cina (N=24) di Indonesia setelah pemberian karbamazepin dosis tunggal 400 mg.

Parameter farmakokinetika	Karbamazepin		10,11-Epoksi karbamazepin		Trans-10,11-dihidroksi karbamazepin	
	Jawa	Cina	Jawa	Cina	Jawa	Cina
Ka (jam)	0,33 \pm 0,11	0,45 \pm 0,20	0,18 \pm 0,14	0,27 \pm 0,21	0,16 \pm 0,10	0,25 \pm 0,18
Kel (jam)	0,0172 \pm 0,0050	0,0185 \pm 0,0053	0,0123 \pm 0,0045	0,0110 \pm 0,0064	0,0102 \pm 0,0050	0,0073 \pm 0,0047
C _{maks} (μ g/mL)	8,93 \pm 3,58	13,29 \pm 17,46	0,55 \pm 0,42	0,89 \pm 1,24	0,34 \pm 0,19	0,34 \pm 0,66
T _{maks} (jam)	11,53 \pm 2,16	9,97 \pm 2,90	21,60 \pm 8,42	19,94 \pm 10,25	33,64 \pm 48,39	24,81 \pm 22,63
Vd (L/kg)	0,79 \pm 0,29	0,77 \pm 0,33	0,76 \pm 0,48	0,74 \pm 0,41	0,66 \pm 0,55	0,66 \pm 0,38
Cl (mL/jam)	0,71 \pm 0,27	0,82 \pm 0,62	8,22 \pm 3,68	8,36 \pm 6,98	10,15 \pm 4,65	12,39 \pm 10,02
T _{1/2} (jam)	43,70 \pm 12,50	41,27 \pm 13,50	66,77 \pm 32,85	82,36 \pm 47,56	80,90 \pm 51,29	120,40 \pm 105,82
AUC _{0-∞} (μ g/mL.jam)	652,44 \pm 254,79	830,27 \pm 809,57	65,52 \pm 43,15	99,84 \pm 102,35	53,26 \pm 41,20	149,82 \pm 403,89

Tabel 2. Rasio metabolit (AUC metabolit/AUC karbamazepin) \pm SEM setelah pemberian karbamazepin 400 mg secara oral dosis tunggal pada sukarelawan sehat etnik Jawa dan Cina di Indonesia.

Rasio metabolit (AUC metabolit/AUC karbamazepin)	Etnik Jawa	Etnik Cina
10,11-epoksi karbamazepin/karbamazepin	0,07 \pm 0,03	0,35 \pm 0,99
trans-10,11-dihidroksi karbamazepin/karbamazepin	0,13 \pm 0,14	0,14 \pm 0,11

Hasil dan Pembahasan

Profil farmakokinetika karbamazepin dan metabolitnya 10,11-epoksi karbamazepin serta *trans*-10,11-dihidroksi karbamazepin rata-rata pada subjek sehat etnik Jawa dan Cina di Indonesia setelah pemberian karbamazepin dosis tunggal 400 mg disajikan pada Gambar 1 dan 2. Pada Tabel 1 disajikan nilai parameter farmakokinetika karbamazepin dan metabolitnya 10,11-epoksi karbamazepin serta *trans*-10,11-dihidroksi karbamazepin rata-rata pada subjek sehat etnik Jawa dan Cina setelah pemberian karbamazepin dosis tunggal 400 mg. Nilai AUC_{0-∞}, C_{maks}, T_{maks}, dan t_{1/2} karbamazepin pada etnik Jawa berturut-turut berkisar antara 652,44 \pm 254,79 μ g/mL.jam, 8,93 \pm 3,57 μ g/mL, 11,53 \pm 2,16 jam, dan 43,70 \pm 12,50 jam, sedangkan pada etnik Cina berturut-turut berkisar antara 830,27 \pm 809,57 μ g/mL.jam, 13,29 \pm 17,46 μ g/mL, 9,97 \pm 2,90 jam, dan 41,27 \pm 13,50 jam.

Penelitian terhadap profil farmakokinetika karbamazepin telah dilakukan pada

beberapa ras atau bangsa di dunia. Hasil penelitian pada umumnya menunjukkan kadar karbamazepin pada ras Kaukasoid lebih rendah dibandingkan dengan ras Mongoloid seperti ditunjukkan dalam hasil penelitian pada etnik Jawa dan Cina di atas. Homsek *et al.* (2007) mengkaji ketersediaan hayati 2 produk karbamazepin pada subjek sehat Serbia dan melaporkan pada pemberian karbamazepin dosis tunggal 400 mg nilai C_{maks}, T_{maks}, AUC_{0-∞} dan T_{1/2} berturut-turut sekitar 4,34 μ g/mL, 9,7 jam, 220,42 μ g/mL dan 37,08 jam. Penelitian lain yang dilakukan oleh Tothfalusi *et al.* (2007) terhadap 4 formulasi karbamazepin pada orang Kanada melalui pemberian dosis tunggal 400 mg diperoleh nilai C_{maks} rata-rata di bawah 6 μ g/mL. Nilai C_{maks} yang diperoleh dari hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Singapura terhadap etnik Cina dan Melayu yaitu rata-rata sebesar juga menunjukkan rata-rata kadar karbamazepin yang lebih tinggi dengan nilai rata-rata 7,8

$\mu\text{g/mL}$ dengan nilai tertinggi mencapai 20,5 $\mu\text{g/mL}$ (Chan *et al.*, 2001).

Hasil perhitungan nilai parameter farmakokinetika karbamazepin menunjukkan rerata nilai ketersediaan hayati antara etnik Jawa dan Cina tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Hal ini disebabkan adanya variasi yang cukup lebar antar individu terhadap parameter ketersediaan hayati baik pada etnik Jawa maupun Cina. Nilai $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , dan $t_{1/2}$ karbamazepin pada etnik Jawa berturut-turut berkisar antara 287,95-1115,39 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, 5,44-18,10 $\mu\text{g/mL}$, 8,00-16,10 jam, dan 23,57-74,32 jam, sedangkan pada etnik Cina berturut-turut berkisar antara 128,96-3728,35 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, 3,00-83,13 $\mu\text{g/mL}$, 6,00-16,80 jam, dan 24,60-70,23 jam. Hasil yang sama juga terjadi nilai farmakokinetika metabolit karbamazepin baik 10,11-epoksi karbamazepin maupun trans-10,11-dihidroksi karbamazepin. Nilai $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , dan $t_{1/2}$ 10,11-epoksi karbamazepin pada etnik Jawa berturut-turut berkisar antara 28,17-104,76 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, 0,05-1,87 $\mu\text{g/mL}$, 9,20-45,12 jam, dan 32,19-168,56 jam, sedangkan pada etnik Cina berturut-turut berkisar antara 13,83-345,74 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, 0,11-5,36 $\mu\text{g/mL}$, 7,02-44,00 jam, dan 23,78-201,81 jam. Nilai $AUC_{0-\infty}$, C_{maks} , T_{maks} , dan $t_{1/2}$ trans-10,11-dihidroksi karbamazepin pada etnik Jawa berturut-turut berkisar antara 20,90-223,16 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, 0,13-0,79 $\mu\text{g/mL}$, 8,36-266,60 jam, dan 10,34-242,77 jam, sedangkan pada etnik Cina berturut-turut berkisar antara 8,86-419,04 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{jam}$, 0,05-3,36 $\mu\text{g/mL}$, 6,80-48,00 jam, dan 14,73-482,07 jam.

Adanya variasi terhadap farmakokinetika metabolit karbamazepin menyebabkan nilai rasio metabolit juga sangat bervariasi. Hal ini ditunjukkan dengan besarnya nilai SEM dari nilai rasio metabolit seperti ditunjukkan pada Tabel 2.

Adanya variasi antarindividu yang besar pada farmakokinetika karbamazepin telah lama dilaporkan oleh beberapa peneliti. Variasi antarindividu yang besar ini dilaporkan karena adanya variasi dalam ekspresi enzim sitokrom P₄₅₀ CYP3A4 yang berperan dalam metabolisme karbamazepin. Karbamazepin dimetabolisme di hepar oleh CYP 3A4 menghasilkan metabolit aktif 10,11-

epoksikarbamazepin untuk selanjutnya diubah menjadi 10,11-dihidroksi karbamazepin yang tidak aktif oleh enzim MFO (Mixed Function Oxidase) untuk selanjutnya diekskresikan ke dalam urin dalam bentuk bebas dan konjugatnya (Tate *et al.*, 2005; Owen *et al.*, 2001). Adanya variasi ekspresi CYP 3A4 menyebabkan variasi antar individu yang cukup besar terhadap aktivitas metabolisme karbamazepin. Tate *et al.* (2005) melaporkan perbedaan aktivitas metabolisme antar-individu ini dapat bervariasi hingga mencapai 20 kalinya dan berperan penting menentukan kadar karbamazepin dan metabolitnya dalam darah.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan profil farmakokinetika karbamazepin antara etnik Jawa dan etnik Cina yang ada di Indonesia. Namun demikian dijumpai adanya variasi antarindividu yang cukup besar terhadap profil farmakokinetika karbamazepin pada ke dua etnik Jawa dan Cina ini. Pemberian dosis karbamazepin dengan demikian disarankan untuk ditetapkan secara individual pada penderita epilepsi sehingga bisa diperoleh respon klinik yang optimal.

Ucapan Terima Kasih

Makalah ini merupakan sebagian dari penelitian Disertasi penulis pada Program Doktor dalam Bidang Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis

mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Mustofa, MKes., Apt. dari Bagian Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Kedokteran UGM atas kesediaannya memberikan koreksi dan masukan dalam penyusunan makalah ini.

Daftar Pustaka

- Bonato, P. S., Lanchote, V. L., and Carvalho, D. 1992. Measurement of carbamazepine and its main biotransformation products in plasma by High Performance Liquid Chromatography. *J. Anal Toxicol*, 16, 88-92.
- Chadwick, D. 1999. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet*, 354, 13-19.
- Chan, E., Lee, H. S., and Hue, S. S. 2001. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Singapore epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*, 51, 567-576.
- Homsek, I., Parojcic, J., Cvetkovic, N., Popadic, D., and Djuric, Z. 2007. Biopharmaceutical characterization of carbamazepine immediate release tablets. *Drug Res*, 57 8, 511-516.
- Jelliffe, D. B. 1966. *The Assesment of Nutritional Status of The Community*. World Organization, Geneva.
- Kwan, P., and Brodie, M. J. 2000. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med*, 342: 314-319.
- Liu, H. and Delgado, M. R. 1994. Influence of sex, age, weight, and carbamazepine dose on serum concentrations, concentration ratios, and level/dose ratios of carbamazepine and its metabolites. *Ther Drug Monit*, 16, 469-476.
- Owen, A., Pirmohamed, M., Tettey, J.N., Morgan, P., Chadwick, D., and Park, K. 2001. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein, *Br. J. Clin. Pharmacol*, 51, 345-349.
- Tate, S. K., Depond, C., Sisodiya, S. M., Cavalleri, G. L., Schorge, S., Soranzo, N., Thom, M., Sen, A., Shorvon, S. D., Sander, J. W., Wood, N. W., and Goldstein, D. B. 2005. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *PNAS*, 102, 15, 5507-5512.
- Tothfalusi, L., Speidl, S., and Endrenyi, L. 2007. Exposure-response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exist between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 65, 1, 110-122.

^{*)} Koresponden : Mulyadi Djojaputro
Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, UGM
E-Mail : mulyadi.ds@gmail.com