

## RINGKASAN

Rifampisin adalah obat anti tuberkulose ( TB ) yang terbaru. Dalam pemakaiannya rifampisin dikombinasikan dengan obat-obat anti TB lain guna mengurangi timbulnya resistensi.

Di antara kombinasi yang ada, kombinasi rifampisin dengan INH menunjukkan kelebihan dibanding kombinasi anti TB yang lain. Kelebihan tersebut antara lain adalah efektifitasnya tinggi, sinergisme, bakteriosidis dan keduanya mampu menembus sel ( 1,3 ).

Dari hasil penelitian sebelumnya disebutkan bahwa INH meningkatkan toksisitas rifampisin terhadap hati yang ditandai dengan meningkatnya kadar enzim transaminase ( 8, 9 ). Oleh karena itu kemungkinan adanya interaksi antara rifampisin dengan INH perlu mendapatkan perhatian.

Penelitian berikut ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh INH terhadap parameter farmakokinetik rifampisin dalam tubuh. Dosis yang dipilih 300 mg rifampisin dan 150 mg INH.

Subyek terdiri dari lima orang pria sehat berusia 23 - 25 tahun, berat badan 50 - 60 kg, fungsi hati dan ginjal normal. Tiap subyek mendapat dua kali perlakuan dengan selang waktu satu minggu, yaitu diberi kapsul rifampisin 300 mg atau rifampisin 300 mg dengan INH 150 mg, dengan rancangan acak silang.

Satu minggu sebelum percobaan dan selama percobaan

subyek tidak minum obat apapun selain obat yang diberikan. Obat diberikan dengan air putih 200 ml, dan tiap jam hingga jam ke empat minum 200 ml air putih. Subyek diberi makan pada jam ke tiga. Sampel darah diambil pada jam ke 0 ; 1/4 ; 1/2 ; 3/4 ; 1 ; 1½ ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 ; 8 sesudah pemberian obat. Sampel yang diperoleh dipisahkan serumnya.

Analisis kadar rifampisin dilakukan secara spektrofotometrik menggunakan metode Mc. Connel ( 1979 ). Serum 2 ml diekstraksi dengan heksana : benzena ( 50/50 v/v ) 4 ml dua kali dan 1 ml satu kali. Hasil ekstraksi dikeringkan di bawah aliran gas N<sub>2</sub>. Rifampisin yang tertinggal dilarutkan dengan 4 ml metanol. Kemudian diamati absorpsinya pada panjang gelombang maksimum ( 338 nm ).

Parameter farmakokinetik dihitung dengan asumsi model kompartemen satu terbuka, dalam hal ini diasumsikan bahwa eliminasi obat pada tiap waktu proporsional dengan jumlah obat yang masih tinggal dalam serum ( 36 ). Analisis statistik menggunakan uji "paired t test".

Hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Parameter farmakokinetik rifampisin dosis 300 mg :
  - Tetapan laju eliminasi (  $K_{el}$  ) :  $0,2038 \pm 0,0654 \text{ jam}^{-1}$
  - Waktu paruh biologik (  $t_{\frac{1}{2}}$  ) :  $3,8646 \pm 1,4509 \text{ jam}$
  - $AUC_{0-8 \text{ jam}}$  :  $28,5624 \pm 0,8845$   
mcg.jam/ml
  - Waktu kadar obat mencapai maksimum (  $t_{maks}$  ) :  
 $1,15 \pm 0,436 \text{ jam}$

- Kadar obat mencapai puncak (  $C_{maks}$  ) :  
7,6138 ± 0,7775 mcg/ml
- Tetapan laju absorpsi (  $K_a$  ) : 1,4638 ± 0,6389 jam<sup>-1</sup>

2. Parameter farmakokinetik rifampisin dosis 300 mg yang dikombinasi dengan INH 150 mg adalah sebagai berikut :

- Tetapan laju eliminasi (  $K_{el}$  ) : 0,2196 ± 0,0866 jam<sup>-1</sup>
- Waktu paruh biologik (  $t_{1/2}$  ) : 3,6142 ± 0,7861 jam
- $AUC_{0-8}$  jam : 28,205 ± 4,7302  
mcg.jam/ml
- Waktu kadar obat mencapai puncak (  $t_{maks}$  ) :  
1,50 ± 0,316 jam
- Kadar obat mencapai puncak (  $C_{maks}$  ) :  
7,359 ± 0,5270 mcg/ml
- Tetapan laju absorpsi (  $K_a$  ) : 2,165 ± 0,6389 jam<sup>-1</sup>

Dari hasil perhitungan statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada  $K_{el}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $AUC_{0-8}$  jam,  $t_{maks}$ ,  $C_{maks}$  dari rifampisin 300 mg dengan rifampisin 300 mg yang dikombinasi dengan INH 150 mg pada  $p = 0,05$ .

Dari hasil penelitian terdahulu dinyatakan bahwa pemberian rifampisin dosis 600 mg dan INH 300 mg setelah satu minggu menyebabkan meningkatnya kadar enzim trasaminase, kenaikan ini disebabkan oleh karena hati mengalami beban berat ( hepatic over load ). Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh kombinasi itu baru nampak sesudah satu minggu, sedangkan pemberian dosis tunggal seperti dalam penelitian ini belum menunjukkan adanya perbedaan antara rifampisin

yang dikombinasi dengan INH dengan yang tidak dikombinasi dengan INH.

Untuk meyakinkan ada tidaknya pengaruh pemberian obat kombinasi ini masih diperlukan pengamatan terhadap dosis ganda yang diberikan dalam jangka waktu tertentu dengan pengamatan terhadap parameter farmakokinetik masing-masing obat penyusunnya.

