

PRAPERLAKUAN RIFAMPISIN TERHADAP KINETIKA ELIMINASI METRONIDAZOL PADA SUKARELAWAN SEHAT

The Effects of Doses and Pre-treatment with Rifampicin on the Elimination Kinetics of Metronidazole

Mulyadi Dojosaputro¹, Imono Argo Donatus²
dan Budiono Santoso¹

Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Fakultas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada

ABSTRACTS

Metronidazole is a widely used antimicrobial, mainly eliminated by microsomal oxidation in the liver (Loft et al., 1986). Interactions with other drugs affecting the hepatic drug metabolism, therefore can be anticipated. This study was designed to investigate the effects of doses and pre-treatment with rifampicin on the elimination kinetics of metronidazole.

The result shows that after 1000 mg dose, there was slight (9,9%) but statistically significant ($p < 0,05$) reduction of metronidazole clearance compared to that after 500 mg, indicating the existence of dose-dependent elimination kinetics. Pretreatment with rifampicin accelerates the elimination of metronidazole clearance (45-50%), either after 500 mg or 1000 mg doses of metronidazole.

In summary, the elimination kinetics of metronidazole appear to be dose-dependent, but not likely to be of clinical importance. Pretreatment with rifampicin significantly and substantially accelerates metronidazole elimination and most likely to be of clinical importance.

Keywords: *metronidazole -- rifampicin -- drug interaction*

PENGANTAR

Interaksi adalah peristiwa di mana efek yang dihasilkan oleh suatu obat, berubah tidak sebagaimana mestinya karena adanya pengaruh, baik secara langsung atau tidak langsung dari obat lain yang diberikan bersamaan. Dampak negatif peristiwa interaksi obat dapat berupa timbulnya efek samping atau efek toksik obat, maupun tidak tercapainya manfaat klinik yang sesuai (kegagalan pengobatan). Secara umum meningkatnya efek samping obat dapat terjadi karena meningkatnya kadar suatu obat oleh obat lain. Sebaliknya

1: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

2: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

uak disebabkan kadar obat yang bersangkutan tidak mencapai kadar minimal terapeutik yang diperlukan oleh karena pengaruh obat lain (Santoso, 1988).

Interaksi obat yang terjadi dalam tubuh diantaranya meliputi interaksi farmakokinetik terjadi bila salah satu obat dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain, sehingga kadar obat tersebut meningkat atau menurun.

Interaksi obat pada proses metabolisme dapat disebabkan oleh berbagai obat yang bersifat mempercepat metabolisme (senyawa pemacu) atau memperlambat metabolisme (senyawa penghambat). Menurut Ritschel (1986), senyawa pemacu dan penghambat metabolisme salah satunya mempengaruhi pembentukan kapasitas enzim mikrosomal hati. Senyawa pemacu mungkin meningkatkan kapasitas enzim mikrosomal hati, sehingga mempercepat metabolisme obat, sedang senyawa penghambat memperlambat metabolisme obat. Salah satu obat yang poten sebagai pemacu enzim adalah rifampisin (Onhaus dan Park, 1979). Rifampisin merupakan antibiotika yang banyak digunakan untuk pengobatan penyakit tuberkulosis, lepra, gonorea dan lain-lain (Kucers dkk, 1987). Rifampisin dilaporkan berinteraksi dengan kurang lebih 70 obat lainnya (Shinn dkk, 1985). Di antara 70 obat tersebut belum ada peneliti yang melaporkan interaksi rifampisin dengan metronidazol.

Metronidazol adalah suatu antimikroba dan antiparasit yang secara intensif mengalami metabolisme dalam sistem mikrosomal hati. Sedangkan rifampisin merupakan antibiotika yang juga sebagai pemacu enzim metabolisme dalam sistem mikrosomal hati. Kedua obat tersebut secara intensif dimetabolisir oleh enzim sitokrom P-450 "MFO" hati yang sama. Selain itu Loft dkk (1986) menyatakan bahwa ada pengaruh dosis dan cara pemberian pada kinetika eliminasi metronidazol dan metabolit utamanya (dose-dependent), yang diteliti pada sukarelawan sehat dengan dosis 500 mg dan 2000 mg. Di Indonesia pemberian metronidazol untuk profilaksi, lazim diberikan dengan dosis 500 mg 3 kali sehari atau 1000 mg 1 kali sehari.

Dari berbagai uraian tersebut di atas, timbulah masalah yang menarik untuk diteliti: (1) apakah kinetika tergantung dosis dari metronidazol sudah nampak pada dosis sampai 1000 mg, (2) apakah profil kinetika metronidazol dapat dipengaruhi oleh praperlakuan rifampisin.

Karena itu perlu dilakukan penelitian ini mengingat hasilnya dapat digunakan sebagai sumber tentang adanya kinetika tergantung dosis dari metronidazol, khususnya dalam kisaran dosis terapi yang lazim digunakan di Indonesia. Selain itu, bukti interaksi farmakokinetik antara rifampisin dan metronidazol, akan berguna sebagai sumber informasi tentang kerasionalan kemungkinan penggunaan metronidazol setelah pemakaian rifampisin jangka panjang.

CARA PENELITIAN

Bahan Penelitian

Subyek. Sukarelawan sehat berumur 18-40 tahun dengan berat badan normal sebanyak 12 orang, pria dan wanita disertakan dalam penelitian ini. Keadaan sehat subyek, dibuktikan dengan hasil pemeriksaan klinik dan laboratorik meliputi pemeriksaan tekanan darah, EKG, pemeriksaan rutin darah dan urin, fungsi ginjal dan hati.

Kriteria sehat meliputi sukarelawan tidak menderita penyakit antara lain, kardiovaskular, ginjal, hepar, saluran cerna, infeksi kronis, psikosis. Subyek penelitian tidak perokok atau peminum alkohol dan secara sukarela menyetujui ikut berpartisipasi dalam penelitian dengan mengisi *informed consent*. Di samping itu penelitian ini akan dimintakan *ethical clearance* dari komisi etik penelitian biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Pereaksi. Dalam penelitian ini digunakan berbagai pereaksi, meliputi: buffer fosfat 10^{-3} M (pH 4,0); asetonitril 8%.

Alat. Alat yang digunakan meliputi; pemusing jenis H-100 BC; almari pendingin (freezer); tabung penyimpanan cuplikan; infus set; indwelling kanula; alat suntik dan berbagai alat gelas; HPLC, Shimadzu LC-6A, detektor SPD-6AV UV-VIS, Integrator C-3RA; komputer PC-XT.

Jalan Penelitian

Penelitian terdiri dari 4 uji yang dilakukan dengan rancangan acak silang (*Randomized Cross Over Design*) dimana secara acak setiap sukarelawan akan menjalani 4 kali uji dengan selang waktu antar-perlakuan 2 minggu. Perlakuan yang akan diterima setiap pasien meliputi:

Uji I: metronidazol 500 mg, IV, 20 menit, tunggal.

Uji II: metronidazol 1.000 mg, IV, 40 menit, tunggal.

Uji III: metronidazol 500 mg, IV, 20 menit, tunggal dengan praperlakuan rifampisin 450 mg/hari selama hari.

Uji IV: metronidazol 1000 mg, IV, 40 menit, tunggal dengan praperlakuan rifampisin 450 mg/hari selama 7 hari.

Cara Kerja

- 1) Kurang lebih 2 minggu sebelum dilakukan penelitian, pasien tidak diperkenankan merokok, mendapat pengobatan apapun dan minum minuman beralkohol.
- 2) Pada pagi hari sebelum penelitian pasien diperbolehkan sarapan pagi. Selama penelitian pemberian makan dilakukan pada jam 11.00 dan jam 16.00.

- 3) Tanpa praperlakuan rifampisin (uji I dan uji II). Sampel darah diambil sebanyak 7 ml pada jam ke-0; 5'; 10'; 15'; 45'; 1 jam; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; dan 48 jam terhitung dari mid-point pada waktu pemberian obat, setelah pemberian metronidazol intravena (infus) 500 mg (20 menit) dan 1.000 mg (40 menit).
- 4) Dengan praperlakuan rifampisin (uji III dan uji IV). Semua pasien sebelum dilakun uji III dan IV diberikan praperlakuan dengan rifampisin per oral selama 7 hari dengan dosis 450 mg/hari. Pada hari ke 7, satu jam setelah minum tablet rifampisin yang terakhir, pasien diberi metronidazol intravena dosis 500 mg (20 menit) dan dengan dosis 1.000 mg (40 menit). Sampel darah diambil sebanyak 7 ml pada menit ke-0, 5, 10, 15, 30, 45, dan jam ke-1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 dan 48 jam terhitung dari mid-point pada waktu pemberian obat.
- 5) Pengambilan sampel darah antara jam ke 0-12 dilakukan dengan kanula intravena (Indwelling Cannula R/ Nipro 19 G) pada vena besar di lengan bawah, sedangkan pengambilan jam ke 24 dan 48 dilakukan langsung dengan jarum suntik sekali pakai (*disposable spuit*).
- 6) Setiap sampel darah dipusingkan dengan alat pemusing dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit, kemudian diambil serum darahnya, dan disimpan dalam almari pendingin sampai dianalisa kemudian.

Metode penetapan kadar metronidazol di dalam serum

Kadar metronidazol dalam serum dilakukan dengan metode yang dianjurkan oleh Marques dkk, (1978) yaitu dengan *High Performance liquid Chromatography* (HPLC).

Analisis Kinetika

Parameter farmakokinetika metronidazol yang akan dihitung meliputi:

- 1) Pembersihan total (P_t)
- 2) Tetapan kecepatan eliminasi (K_{el})
- 3) Waktu paroh ($t_{1/2}$)
- 4) Volume distribusi (V_d)
- 5) Luas daerah dibawah liku dari kadar obat dalam serum versus waktu (LDDLo-).

Analisis Hasil

Hasil perhitungan parameter farmakokinetika metronidazol di analisis di antara kelompok perlakuan secara statistik menggunakan uji t berpasangan, dengan taraf kepercayaan 95%, 99% dan 99,99%. Perbedaan diantara masing-masing perlakuan dinyatakan bermakna jika harga t_0 lebih besar daripada harga t untuk taraf kepercayaan 95% ($t_{0,05}$), 99% ($t_{0,01}$) dan 99,99% ($t_{0,001}$). Sebaliknya perbedaan di antara masing-masing perlakuan dinyatakan

tidak bermakna jika harga t_0 lebih kecil daripada harga t untuk taraf kepercayaan 95% ($t_{0,05}$), 99% ($t_{0,01}$) dan 99,99% ($t_{0,001}$).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

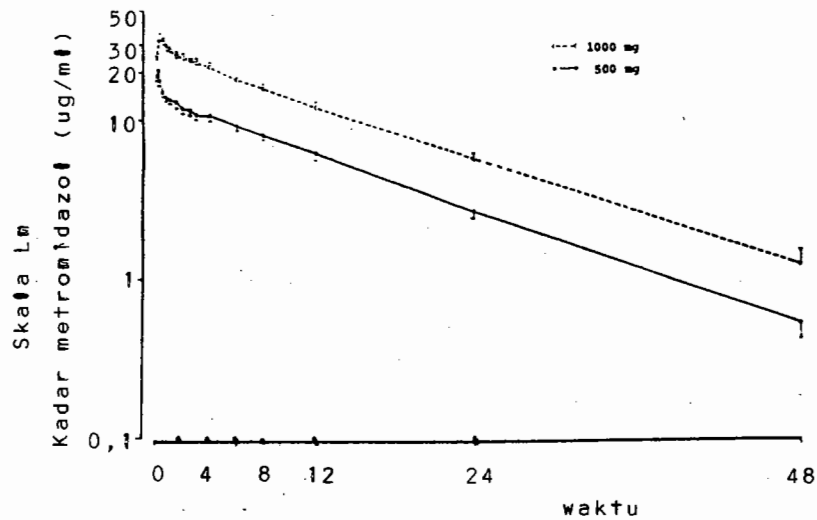
Penelitian dilakukan pada 10 sukarelawan sehat yang diberikan metronidazol intravena dosis tunggal 500 mg dan 1000 mg, tanpa dan dengan praperlakuan rifampisin 450 mg perhari selama 7 hari. Seperti telah disebutkan di atas bahwa pengukuran kadar metronidazol di dalam plasma dilakukan dengan HPLC. Perhitungan nilai-nilai parameter farmakokinetik dilakukan dengan komputer program PC-Nonlin dengan anggapan model dua kompartemen terbuka.

Profil kurva kadar metronidazol serum lawan waktu

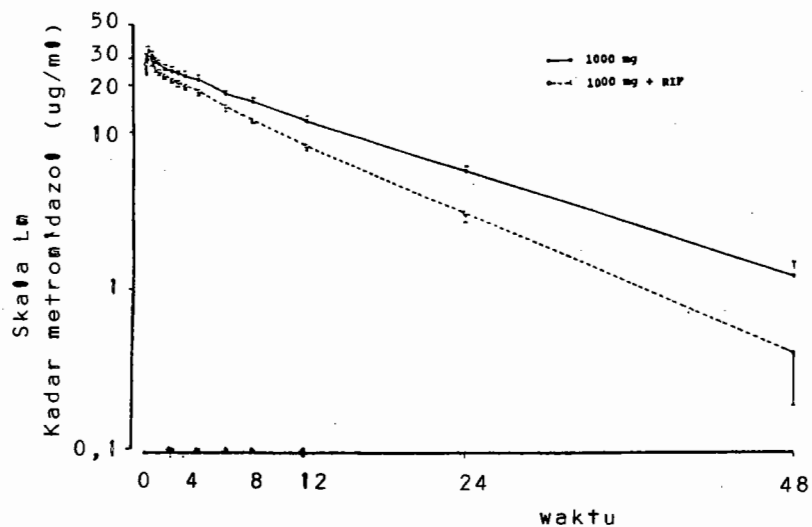
Profil kurva rata-rata (Mean \pm SEM) kadar metronidazol dalam serum lawan waktu sesudah pemberian dosis tunggal intravena 500 mg dan 1000 mg, dengan dan tanpa praperlakuan rifampisin pada ke 10 sukarelawan sehat, berturut-turut disajikan pada gambar 1, 2 dan 3.

Pola grafik dari hasil penelitian ini menunjukkan adanya penurunan kadar metronidazol dalam darah sebagai fungsi waktu mengikuti model dua kompartemen terbuka, yang ditandai dengan adanya gambaran liku bifasik, dimana tetapan kecepatan disposisi cepat yang selalu lebih besar daripada tetapan kecepatan disposisi lambat.

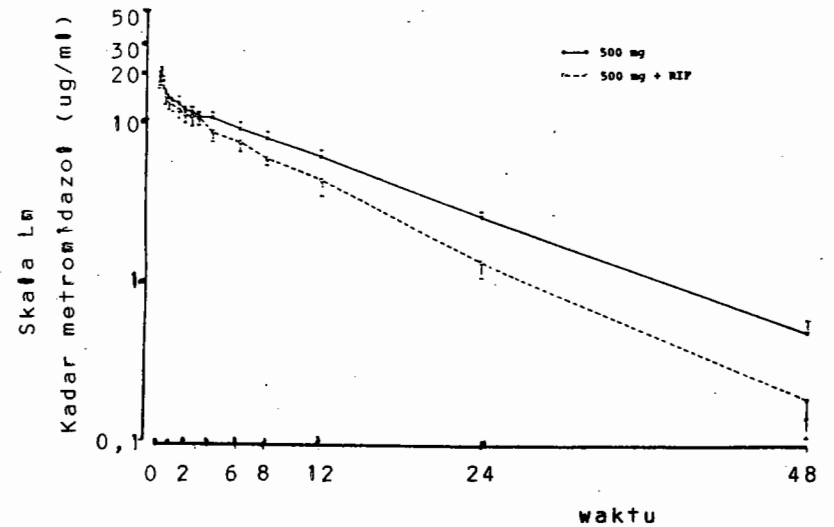
Profil kurva kadar metronidazol serum lawan waktu umumnya terjadi kenaikan kadar metronidazol serum pada menit-menit awal hingga mencapai maksimum kemudian baru terjadi penurunan biekponensial. Dari profil kurva rata-rata tersebut terlihat gambaran yang konsisten bahwa kadar metronidazol sesudah pemberian dosis 1000 mg lebih tinggi dari waktu ke waktu dibandingkan dengan sesudah pemberian dosis 500 mg baik tanpa maupun dengan praperlakuan rifampisin. Pada fase eliminasi terlihat laju penurunan rata-rata kadar metronidazol serum praktis sama sesudah pemberian dosis 500 mg dan 1000 mg baik tanpa maupun dengan praperlakuan rifampisin.



Gambar 1. Kurva kadar metronidazol dalam serum rata-rata lawan waktu sesudah pemberian intravena dosis tunggal 500 mg dan 1000 mg pada 10 sukarelawan sehat.



Gambar 2. Kurva kadar metronidazol dalam serum rata-rata lawan waktu sesudah pemberian intravena dosis tunggal tanpa dan dengan praperlakuan rifampisin dengan dosis 1000 mg pada 10 sukarelawan sehat.



Gambar 3. Kurva kadar metronidazol dalam serum rata-rata lawan waktu sesudah pemberian intravena dosis tunggal tanpa dan dengan praperlakuan rifampisin dengan dosis 500 mg pada 10 sukarelawan sehat.

Pengaruh dosis terhadap kinetika eliminasi metronidazol

Nilai pembersihan total (P_t) (ml/menit/kg). Nilai pembersihan total sesudah pemberian dosis 500 mg ($0,8 \pm SEM 0,05$) dan dosis 1000 mg ($0,73 \pm SEM 0,03$) mempunyai penurunan nilai sebesar kira-kira 9,9% dan uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan uji t-pasangan, $p < 0,05$.

Nilai tetapan kecepatan eliminasi (K_{el}) (jam^{-1}). Nilai tetapan kecepatan eliminasi sesudah pemberian dosis 500 mg ($0,11675 \pm SEM 0,01371$) dan dosis 1000 mg ($0,101133 \pm SEM 0,00759$) tidak bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan, $p > 0,05$.

Nilai waktu paroh ($t_{1/2}$) (jam). Nilai waktu paroh sesudah pemberian dosis 500 mg ($10,21 \pm SEM 0,73$) dan dosis 1000 mg ($10,50 \pm SEM 0,76$) tidak bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan, $p > 0,05$.

Nilai volume distribusi (V_d) (l/kg). Nilai volume distribusi sesudah pemberian dosis 500 mg ($0,40 \pm SEM 0,003$) dan dosis 1000 mg ($0,44 \pm SEM 0,003$) tidak bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan, $p > 0,05$.

Nilai luas daerah dibawah liku kadar metronidazol dalam serum versus waktu (LDDLo.) (ug/ml jam). Nilai luas dibawah liku sesudah pemberian dosis 1000 mg ($469,34 \pm SEM 32,56$) jauh lebih besar dibandingkan dengan dosis 500 mg ($204,40 \pm SEM 1,76$). Perbedaan ini bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan, $p < 0,001$.

Pengaruh praperlakuan rifampisin terhadap kinetika eliminasi metronidazol

Nilai pembersihan total (P_t) (ml/jam/kg). Hasil yang didapat tanpa praperlakuan rifampisin (kontrol) dibandingkan dengan praperlakuan rifampisin (+RIF), pada dosis 500 mg ($0,81 \pm \text{SEM } 0,05$ dibandingkan $1,11 \pm \text{SEM } 0,10$) terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,05$. Demikian pula dosis 1000 mg ($0,73 \pm \text{SEM } 0,05$ dibandingkan $1,08 \pm \text{SEM } 0,06$) terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,001$.

Nilai tetapan kecepatan eliminasi (K_{el}) (jam^{-1}). Hasil yang didapat tanpa praperlakuan rifampisin (kontrol) dibandingkan dengan praperlakuan rifampisin (+ RIF), pada dosis 500 mg ($0,1675 \pm \text{SEM } 0,01371$ dibandingkan $0,20103 \pm \text{SEM } 0,01327$) terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,001$. Demikian pula dosis 1000 mg ($0,10113 \pm \text{SEM } 0,00759$ dibandingkan $0,13643 \pm \text{SEM } 0,00860$) terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,001$.

Nilai waktu paroh ($t_{1/2}$) (jam). Hasil yang didapat tanpa praperlakuan rifampisin (kontrol) dibandingkan dengan praperlakuan rifampisin (+ RIF), pada dosis 500 mg ($10,21 \pm \text{SEM } 0,73$ dibandingkan $7,84 \pm \text{SEM } 0,82$), terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,001$. Demikian pula dosis 1000 mg ($10,50 \pm \text{SEM } 0,76$ dibandingkan $7,88 \pm \text{SEM } 0,68$) terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,001$.

Nilai volume distribusi (V_d) (l/kg). Hasil yang didapat tanpa praperlakuan rifampisin (kontrol) dibandingkan dengan praperlakuan rifampisin (+RIF), pada dosis 500 mg ($0,40 \pm \text{SEM } 0,00$ dibandingkan $0,36 \pm \text{SEM } 0,003$), terlihat adanya perbedaan yang tidak bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p > 0,1$. Demikian pula dosis 1000 mg ($0,44 \pm \text{SEM } 0,003$ dibandingkan $0,49 \pm \text{SEM } 0,003$) terlihat tidak adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p > 0,05$.

Nilai luas dibawah kurva (LDDLo.) (ug/ml jam). Hasil yang didapat tanpa praperlakuan rifampisin (kontrol) dibandingkan dengan praperlakuan rifampisin (+RIF), pada dosis 500 mg ($204,40 \pm \text{SEM } 13,76$ dibandingkan $148,34 \pm \text{SEM } 19,35$) terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,01$. Demikian pula dosis 1000 mg ($469,34 \pm \text{SEM } 32,56$ dibandingkan $299,91 \pm \text{SEM } 19,56$), terlihat adanya perbedaan yang bermakna secara statistik dengan uji t-pasangan $p < 0,001$.

Hasil nilai parameter kinetika eliminasi metronidazol sesudah peningkatan dosis menjadi 1000 mg adalah terjadinya penurunan pembersihan total (P_t) sebesar 9,9% dan secara statistik bermakna ($p < 0,05$), dan terjadi peningkatan nilai luas daerah dibawah liku (LDDLo.) sebesar 129,62% ($p < 0,001$). Demikian pula nilai parameter kinetika eliminasi metronidazol sesudah praperlakuan dengan rifampisin, terjadi peningkatan nilai waktu paroh ($p < 0,001$); tetapan kecepatan eliminasi ($p < 0,001$); pembersihan total ($p < 0,01$), serta nilai luas daerah dibawah liku ($p < 0,001$). Ringkasan dari hasil nilai-nilai tersebut di atas, dapat terlihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Nilai-nilai parameter kinetika eliminasi metronidazol sebelum (kontrol) dan sesudah praperlakuan rifampisin (+RIF)

| Parameter kinetika | 500 mg | | 1000 mg | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| | K | +RIF | K | +RIF |
| P_t (ml/menit/kg) | $0,81 \pm 0,05$ | $1,11 \pm 0,10^*, c$ | $0,73 \pm 0,05^a$ | $1,08 \pm 0,06^*, c$ |
| K_{el} (jam^{-1}) | $0,12 \pm 0,01$ | $0,20 \pm 0,01^*$ | $0,10 \pm 0,01$ | $0,13 \pm 0,01^*$ |
| $t_{1/2}$ (jam) | $10,21 \pm 0,73$ | $7,84 \pm 0,82^*$ | $10,50 \pm 0,76$ | $7,88 \pm 0,68^*$ |
| V_d (L/kg) | $0,40 \pm 0,03$ | $0,36 \pm 0,03\#$ | $0,44 \pm 0,03$ | $0,49 \pm 0,03\#$ |
| LDDLo- (ug/ml.jam) | $204,40 \pm 13,76$ | $148,34 \pm 19,35^*$ | $469,34 \pm 32,56$ | $299,91 \pm 19,56^*$ |

Keterangan: * = student's t-test, $p < 0,01$ dibanding kontrol
 $\#$ = student's t-test, $p > 0,05$ dibanding kontrol
 a = student's t-test, $p < 0,05$
 b = student's t-test, $p < 0,001$
 c = student's t-test, $p > 0,05$

PEMBAHASAN

Pengaruh dosis terhadap kinetika eliminasi metronidazol

Seperti terlihat pada tabel 6, peningkatan dosis metronidazol dari 500 mg menjadi 1000 mg, menyebabkan penurunan yang bermakna nilai P_t sebesar 9,9%. Meskipun demikian, parameter eliminasi lainnya (K_{el} dan $t_{1/2}$) tidak mengalami perubahan yang bermakna. Hasil ini sesuai dengan yang ditemukan oleh Loft dkk (1986), dimana peningkatan dosis metronidazol dari 500 mg menjadi 2000 mg juga menurunkan nilai P_t kurang lebih 9%, namun tidak merubah parameter eliminasi lainnya.

Menurut Ritschel (1984), sesuatu obat dikatakan mengikuti kinetika tergantung dosis, bila dengan meningkatnya dosis terjadi perubahan salah satu atau lebih parameter farmakokinetiknya. Dengan demikian, karena terjadi penurunan nilai P_t dan peningkatan nilai LDDLo. metronidazol dengan meningkatnya dosis, maka kinetika metronidazol dapat dinyatakan mengikuti kinetika tergantung dosis. Secara matematis, hubungan antara P_t dan LDDLo. dapat dikaji dari persamaan:

$$\text{LDDLo.} = (\text{dosis}) / (P_t)$$

atau

$$P_t = (\text{Dosis}) / (\text{LDDLo.})$$

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dengan meningkatnya dosis metronidazol dari 500 mg menjadi 1000 mg (2x lipat), terjadi peningkatan LDDLo. dari 204,40 menjadi 469,34 (lebih dari 2x lipat).

Eliminasi meliputi metabolisme dan ekskresi. Bila demikian penurunan P_t metronidazol mungkin berkaitan dengan penurunan efektivitas metabolisme dan atau ekskresinya.

Pengaruh rifampisin terhadap kinetika eliminasi metronidazol

Kinetika eliminasi terutama dikaji dari nilai pembersihan total (P_t) atau clearance. Pada tabel 1 terlihat bahwa pemberian rifampisin menyebabkan peningkatan dari harga P_t sebesar 38,94% pada dosis 500 mg dan sebesar 49,00% pada dosis 1000 mg, kedua peningkatan ini menunjukkan perbedaan yang bermakna $p < 0,05$. Nilai K_{el} juga meningkat sebesar 72,19% pada dosis 500 mg dan sebesar 34,90% pada dosis 1000 mg dan kedua dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna $p < 0,001$. Dengan demikian dapat dimengerti apabila setelah praperlakuan rifampisin terjadi peningkatan dari nilai P_t dan K_{el} . Terjadi juga penurunan nilai LDDLo pada praperlakuan rifampisin sebesar 27,43% pada dosis 500 mg dan sebesar 36,10% pada dosis 1000 mg dan kedua dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna $p < 0,0$ untuk dosis 500 mg dan $p < 0,001$ untuk dosis 1000 mg. Sedangkan pada nilai waktu paroh ($t_{1/2}$) setelah praperlakuan rifampisin juga terjadi penurunan nilai sebesar 23,21% pada dosis 500 mg dan sebesar 24,95% pada dosis 1000 mg dan kedua dosis menunjukkan perbedaan yang bermakna $p < 0,001$.

Dari hasil di atas baik pada dosis 500 mg maupun dosis 1000 mg, kinetika eliminasi metronidazol meningkat akibat praperlakuan rifampisin (K_{el} , P_t , $t_{1/2}$).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa:

1. Sampai dengan dosis 1000 mg, metronidazol menunjukkan kinetika tergantung dosis, dengan menurunnya kemampuan eliminasi metronidazol yang ditandai dengan menurunnya nilai P_t sebesar 9,9% dan meningkatnya nilai LDDLo sebesar 129,64%.
2. Fenomena kinetika tergantung dosis metronidazol relatif kecil, sehingga mungkin tidak akan meningkatkan efek samping, kecuali bila digunakan dalam jangka panjang.
3. Praperlakuan rifampisin, meningkatkan kinetika eliminasi metronidazol, yang ditunjukkan dengan peningkatan nilai K_{el} dan P_t serta penurunan nilai $t_{1/2}$ yang bermakna.
4. Akibat peningkatan kemampuan eliminasi metronidazol karena praperlakuan rifampisin, menyebabkan berkurangnya keberadaan metronidazol di dalam badan, yang ditandai dengan berkurangnya harga LDDLo.
5. Makna klinis antaraksi farmakoinetik antara rifampisin dan metronidazol kemungkinan berupa berkurangnya efektivitas antiparasit metronidazol, sehingga dalam praktek terapi perlu penyesuaian dosis.

Saran

Seperti yang tertulis dalam tujuan penelitian ini maka untuk mengkaji profil kinetika eliminasi metronidazol terhadap pengaruh dosis dan praperlakuan rifampisin agar lebih jelas perlu diadakan penelitian lebih lanjut penentuan kadar metabolit-metabolit metronidazol dalam urine. Di samping itu perlu menyarankan pada para klinisi agar menyesuaikan dosis bila dalam pengobatannya mereka menggunakan kombinasi metronidazol dengan rifampisin.

DAFTAR PUSTAKA

- Accocella, G., 1978, Clinical Pharmacokinetic of Rifampicin, *Clin. Pharmacokin.*, 3, 108-127.
- Corella, M.A., and Castagnoli, N., 1984. *Basic Clinical Pharmacology*, 2ndEd., Lange Medical Publications, Los Angeles - California., pp. 36-43.
- Curry, S.H., 1980, *Drug Disposition and Pharmacokinetics*, 3rdEd., Blackwell Scientific Publications, Oxford., pp. 255-240.
- Gibaldi, M., and Perrier, D., 1982, *Pharmacokinetics*, 2ndEd., Marcel Dekker, Inc., New York.
- Gibson, G.G., and Skett, P., 1986, *Introduction to Drug Metabolism*, Chapman and Hall, London - New York, pp. 82-112.
- Goldstein, J.A., 1984, Mechanism of induction of hepatic drug metabolizing enzymes, *TIPS*, pp. 290-292.
- Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F., 1985, *The Pharmacological Basis of Therapeutic*, 7thEd., Macmillan Publ. Co., New York.
- Hunter, J., and Chasseaud, L.F., 1976, Clinical Aspects of Microsomal Enzyme Induction., *Progress and Drug Metabolism*, John Wiley and Sons, London - New York, 1, 130-191.
- Kucers, A., Benett, N.M., Kemp, R.J., 1987, *The Use of Antibiotics*, 4thEd., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 924-951.
- Loft, S., Dossing, M., Poulsen, H.E., Sonne, J., Olesen, K.L., Simonsen, K., Andreasen, P.B., 1986, Influence of Dose and Route of Administration on Disposition of Metronidazole and its Major Metabolites, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 30, 467-473.
- Loft, S., Sonne, J., Poulsen, H.E., Petersen, K.T., Jorgensen, B.G., and Dossing, M., 1987, Inhibition and Induction of Metronidazole and Antipyrine Metabolism, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 32, 35-41.
- Marques, R.A., Stafford, B., Flynn, N., and Sadee, W., 1978, Determination of metronidazole and misonidazole and their metabolites in plasma and urine by high - performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, 146, 163-166.
- Mitchel, J.R., and Horning, M.G., 1984, *Drug Metabolism and Drug Toxicity*, Raven Press, New York, pp. 1-20.
- Okey, A.B., Roberts, E.A., Harper, P.A., Denison, M.S., 1986, Induction of Drug - Metabolizing Enzymes : mechanisms and Consequences, *Clinical Biochemistry*, 19, 132-141.
- Onhaus, E.E., and Park, B.K., 1979, Measurement of Urinary 6-Beta Hydroxycortisol Excretion as an In Vivo Parameter in the Clinical Assessment of the Microsomal Enzyme - Inducing Capacity of Antipyrine, phenobarbitone and Rifampicin, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 15, 139-145.
- Park, B.K., and Breckenridge, A.M., 1983, Enzyme Implication of Enzyme Induction and Enzyme Inhibition, *Handbook of Clinical Pharmacokinetics*, Section II, ADIS Science Press, Melbourne., pp. 248-262.

- Reynold, J. and Prasad, M., 1982, *Martindale The Extra Pharmacopoea*, 28th Ed., The Pharmaceutical Press, London, pp. 446- 469 and 1577-1582.
- Ritschel, A.W., 1986, *Handbook of Basic Pharmacokinatics*, 3th Ed., Drug Intelligence Publications, Inc., hailton.
- Rowland, M., and Tozer, T.N., 1980, *Clinical Pharmacokinetics*, Concepts and Applications, Lea & Febriger, Philadelphia.
- Santoso, B., 1988, Mekanisme dan Makna Klinik Interaksi Obat, *Kapita Selekta*, Laboratorium farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta.
- Shinn, A.F., Hogan, M.J., Hebel, S.K., 1985, *Evaluations of Drug Interactions*, The C.V. Mosby Company, St. Louis - Toronto - Princeton.
- Suryawati, S., 1989, *Komunikasi Pribadi*.