

**PENGARUH INTERVAL PEMBERIAN ISONIAZID YANG  
DIKOMBINASI DENGAN REFAMPISIN DAN ETAMBUTOL  
PADA DAYA HAMBAT PLASMA KELINCI  
TERHADAP BACILLUS SUBTILIS**

**OLEH**  
**YOHANIS ROMBE LAYUK**  
87 03 123



Tgl. terima	24-11-94
Ass. dari	-
Ben. barang	* Exp
Harga	14
No. Inventaris	95 16 03 67
No. Sias	SUR. UUP 94 LAY - P.

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**UJUNG PANDANG**

**1994**

**PENGARUH INTERVAL PEMBERIAN ISONIAZID YANG  
DIKOMBINASI DENGAN REFAMPISIN DAN ETAMBUTOL  
PADA DAYA HAMBAT PLASMA KELINCI  
TERHADAP BACILLUS SUBTILIS**

**OLEH**

**YOHANIS BOMBE LAYUK**

**87 03 123**

**Skripsi Untuk Melengkapi Tugas dan  
Memenuhi Syarat Untuk Memperoleh  
Gelar Sarjana**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
UJUNG PANDANG**

**1994**

SKRIPSI

1

OLEH

YOHANIS ROMBE LAYUK

87 03 123



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

1994

PENGARUH INTERVAL PEMBERIAN ISONIAZID YANG DIKOMBINASI  
DENGAN RIFAMPISIN DAN ETAMBUTOL PADA DAYA HAMBAT  
PLASMA KELINCI TERHADAP BACILLUS SUBTILIS



Disetujui Oleh  
Pembimbing Utama

DRS. M. NATSIR DJIDE, MS

Pembimbing Pertama

DR. ELLY WAHYUDIN

Pembimbing kedua

DRA. EVA FIRMINA SABU, M.Sc

Pada Tanggal : \_\_\_\_\_ 1994

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, atas berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dengan selesainya skripsi ini adalah bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu perkenankanlah penulis menghaturkan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Bapak Drs. M. Natsir Djide, MS, selaku Pembimbing Utama
2. Ibu Dr. Elly Wahyudin, selaku Pembimbing Pertama
3. Ibu Dra. Eva Firmina Sabu, M.Sc, selaku Pembimbing

Kedua

Atas segala bimbingan, dorongan serta petunjuk-petunjuk yang telah diberikan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sama, juga penulis haturkan kepada :

1. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.
2. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. Amran Ilyas Tandjung M.Sc, selaku Penasehat Akademik

4. Kepala Laboratorium Biofarmasi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan alam Universitas Hasanuddin.
5. Kepala Laboratorium Farmasetik Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.
6. Bapak-bapak, Ibu-ibu dosen, karyawan/karyawati Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam serta rekan-rekan mahasiswa.

Atas segala fasilitas dan petunjuk-petunjuk yang telah diberikan kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Teristimewa untuk Ayahanda tercinta, Kakak-kakak dan Adik-adik tersayang, penulis menghaturkan terima kasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya atas segala doa dan jerih payah serta pengorbanan, baik moril maupun materil yang telah diberikan selama menuntut ilmu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, karena itu saran-saran ke arah perbaikannya tetap diharapkan.

Akhirnya penulis mempersembahkan skripsi ini bagi Almamater tercinta, semoga dapat memberikan manfaat bagi kita sekalian.

Ujung Pandang, Agustus 1993

Penulis

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh interval pemberian isoniazid yang dikombinasi dengan rifampisin dan etambutol pada daya hambat plasma kelinci terhadap *Bacillus subtilis*. Cuplikan plasma diambil setelah obat diberikan secara oral pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan, sehat, dewasa, dengan berat badan 2-2,5 kg.

Pada penelitian ini digunakan dua cara kombinasi obat dengan selang waktu yang berbeda. Pertama : rifampisin, isoniazid dan etambutol diberikan sekaligus dalam waktu yang sama dan kedua : isoniazid diberikan 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol. Dosis yang digunakan adalah rifampisin 20 mg/kg berat badan, isoniazid 15 mg/kg berat badan dan etambutol 25 mg/kg berat badan. Pengambilan cuplikan plasma dilakukan melalui vena marginalis telinga pada jam ke ½, 1, 2, 3, 4, 6, 9 dan 12 setelah pemberian obat.

Pengukuran daya hambat cuplikan plasma dilakukan dengan metode difusi menggunakan cakram silinder pada Medium Antibiotik 2 yang diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Data penelitian yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan uji student t.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol lebih efektif dari pada ketiga obat diberikan sekaligus pada waktu yang sama.



## ABSTRACT

The influence of interval of isoniazid oral administration in combination with rifampicin and ethambutol on inhibition effect of rabbit plasma sample against *Bacillus subtilis* has been investigated. The plasma sample were taken out after administering the drugs to male, healthy, mature rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) with 2-2,5 kg of body weight.

In this investigation two modes of drugs combination with different intervals were performed. Firstly, rifampicin, isoniazid and ethambutol were administered together at the same time and secondly, isoniazid was administered 1 hour after rifampicin and ethambutol were given. Doses of rifampicin, isoniazid and ethambutol were 20, 15 and 25 mg/kg of body weight respectively. The plasma samples were taken out from the ear marginalis vein at  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 3, 4, 6, 9 and 12 hours after oral administration of the drugs.

The inhibition effect of the plasma were performed by diffusion methode using cylindrical disc in Antibiotic Medium 2 which incubated at 37° C for 24 hours. The obtained data was analysed statistical by student's test of significance.

The test result showed that the administering of oniazid 1 hour after rifampicin and ethambutol is more effective than the drugs administrating together at the same time.

# DAFTAR ISI

	Halaman
JCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II POLA PENELITIAN.....	4
BAB III TINJAUAN PUSTAKA.....	7
III.1 Penyakit Tuberkulosis Faru.....	7
III.2 Obat Antituberkulosis.....	8
III.2.1 Rifampisin.....	10
III.2.2 Isoniazid.....	12
III.2.3 Etambutol.....	15
III.3 Pengobatan Penyakit Tuberkulosis Faru.....	16
III.4 Pengujian Secara Mikrobiologi.....	17
III.4.1 Metode difusi.....	18
III.4.2 Metode Pengenceran.....	19
III.5 Uraian Bakteri Uji.....	20
III.5.1 Sistematika.....	20
III.5.2 Sifat dan Morfologi.....	20

<b>BAB IV ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
IV.1 Alat-alat Yang Digunakan.....	21
IV.2 Bahan-bahan yang digunakan.....	22
IV.3 Seleksi Hewan Percobaan.....	22
IV.4 Sterilisasi Alat.....	22
IV.5 Pembuatan Suspensi.....	23
IV.5.1 Pembuatan larutan koloidal	
CMC 1%.....	23
IV.5.2 Pembuatan suspensi rifampisin.	24
IV.5.3 Pembuatan suspensi isoniazid..	24
IV.5.4 Pembuatan suspensi etambutol..	24
IV.6 Perlakuan Terhadap Hewan Percobaan...	25
IV.7 Pembuatan Medium Antibiotik 2.....	26
IV.8 Penyiapan Suspensi Mikroba Uji.....	26
IV.9 Penetapan Daya Hambat Cuplikan Plasma	27
IV.9.1 Penyiapan cawan petri.....	27
IV.9.2 Penetapan daya hambat.....	28
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>29</b>
V.1 Hasil Penelitian.....	29
V.2 Pembahasan.....	30
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>35</b>
VI.1 Kesimpulan.....	35
VI.2 Saran.....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>36</b>

<b>BAB IV ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
IV.1 Alat-alat Yang Digunakan.....	21
IV.2 Bahan-bahan yang digunakan.....	22
IV.3 Seleksi Hewan Percobaan.....	22
IV.4 Sterilisasi Alat.....	22
IV.5 Pembuatan Suspensi.....	23
IV.5.1 Pembuatan larutan koloidal	
CMC 1%.....	23
IV.5.2 Pembuatan suspensi rifampisin.	24
IV.5.3 Pembuatan suspensi isoniazid..	24
IV.5.4 Pembuatan suspensi etambutol..	24
IV.6 Perlakuan Terhadap Hewan Percobaan...	25
IV.7 Pembuatan Medium Antibiotik 2.....	26
IV.8 Penyiapan Suspensi Mikroba Uji.....	26
IV.9 Penetapan Daya Hambat Cuplikan Plasma	27
IV.9.1 Penyiapan cawan petri.....	27
IV.9.2 Penetapan daya hambat.....	28
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>29</b>
V.1 Hasil Penelitian.....	29
V.2 Pembahasan.....	30
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>35</b>
VI.1 Kesimpulan.....	35
VI.2 Saran.....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>36</b>

## DAFTAR TABEL

Halaman

TABEL		Halaman
1.	Zona Hambatan Cuplikan Plasma Kelinci Setelah Pemberian Oral Kombinasi Rifampisin, Isoniazid dan Etambutol Bersamaan Terhadap Biakan <i>Bacillus subtilis</i> , Masa Inkubasi 24 jam .....	39
2.	Zona Hambatan Cuplikan Plasma Kelinci yang diberi Isoniazid 1 Jam Setelah Pemberian Rifampisin dan Etambutol Terhadap Biakan <i>Bacillus subtilis</i> , Masa Inkubasi 24 jam. ....	40
3.	Zona Hambatan Cuplikan Plasma Kelinci Setelah Pemberian Oral Larutan Koloidal CMC 1% Terhadap Biakan <i>Bacillus subtilis</i> , Masa Inkubasi 24 jam. ....	41
4.	Zona Hambatan Maksimal Cuplikan Plasma Kelinci Kontrol dan yang Diberi Kombinasi Rifampisin, Isoniazid dan Etambutol Terhadap <i>Bacillus subtilis</i> .....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Kurva hubungan antara waktu pengambilan cuplikan plasma dengan zona hambatan plasma terhadap <i>Bacillus subtilis</i> , setelah masa inkubasi 24 jam pada suhu 37° C.....	43
2. Zona hambatan cuplikan plasma kelinci kontrol dan yang diberi kombinasi rifampisin, isoniazid dan etambutol terhadap <i>Bacillus subtilis</i> setelah masa inkubasi 24 jam.....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
A. Perhitungan Perbandingan Uji t antara Kelompok yang Diberi Rifampisin, Isoniazid dan Etambutol Sekaligus pada Waktu yang Sama dengan Kelompok yang Diberi Isoniazid 1 Jam Setelah Pemberian Rifampisin dan Etambutol .....	44



## BAB I

### PENDAHULUAN

Kemajuan besar dalam pengobatan penyakit tuberkulosis paru ditandai dengan diperkenalkannya rifampisin dalam terapi. Kini, kombinasi antara rifampisin, isoniazid dan etambutol telah dijadikan pengobatan baku di klinik untuk kemoterapi penyakit tuberkulosis paru (terapi kombinasi). Kombinasi ketiga obat ini selain efektif, juga praktis karena dapat diberikan sekali sehari. Paduan obat tersebut telah terbukti menurunkan jangka waktu pengobatan dari 1 - 2 tahun menjadi 6 - 9 bulan (1,2).

Rifampisin merupakan antibiotik semisintetik berspektrum luas yang diturunkan dari rifampisin B, salah satu rifampisin yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Rifampisin efektif melawan *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, bakteri gram positif dan negatif serta beberapa jenis virus (3,4).

Isoniazid (asam isonikotinat hidrazida) diperkenalkan pada tahun 1952 sebagai salah satu obat untuk kemoterapi dan mencegah penyakit tuberkulosis paru. Isoniazid bekerja menghambat sintesis asam mikolat yang merupakan penyusun dinding sel bakteri (3,4).

Etambutol merupakan antituberkulosis sintetik, bersifat bakteriostatik dengan mekanisme yang belum

diketahui. Etambutol adalah turunan etilendiamin yang berkhasiat spesifik terhadap mikrobakteri (3,4).

Kombinasi obat dalam kemoterapi penyakit tuberkulosis paru bertujuan untuk mendapatkan efek yang sinergis dan mencegah timbulnya basil yang resisten (4,6,16). Intensitas respon farmakologik kombinasi obat berhubungan dengan farmakokinetik obat bersangkutan. Berdasarkan data farmakokinetik dapat dirancang selang waktu pemberian kombinasi yang tepat sehingga tercapai pengobatan secara optimal (5).

Selama ini dalam klinik, kombinasi rifampisin, isoniazid dan etambutol selalu diberikan sekaligus pada saat yang sama. Diduga bahwa untuk mendapatkan efek terapeutik kombinasi yang optimal, ketiga obat harus mencapai kadar maksimal dalam plasma pada waktu yang sama. Oleh karena itu perlu ditentukan selang waktu pemberian untuk mencapai hal tersebut. Berdasarkan pada perbandingan waktu untuk mencapai kadar puncak obat dalam plasma ( $t_{maks}$ ) antara rifampisin, isoniazid dan etambutol yakni 2 - 4 jam : 1 - 2 jam : 2 - 4 jam, maka apabila isoniazid diberikan 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol, ketiga obat akan mencapai kadar puncak pada saat yang sama.

Pengukuran daya hambat kombinasi rifampisin, isoniazid dan etambutol di dalam cuplikan plasma

dilakukan secara mikrobiologis dengan mengamati dan mengukur zona hambatan yang dihasilkan pada mikroba uji *Bacillus subtilis*.

Penelitian ini dimaksudkan untuk melihat pengaruh selang waktu pemberian oral isoniazid yang dikombinasi dengan rifampisin dan etambutol pada daya hambat plasma kelinci terhadap mikroba uji *Bacillus subtilis* dengan tujuan dapat memberikan informasi mengenai selang waktu pemberian isoniazid pada kombinasi tersebut yang memberikan efek terapeutik yang optimal.

## BAB II

### POLA PENELITIAN



#### II.1 Penyiapan Alat dan Bahan Penelitian

##### II.1.1 Penyiapan alat

Alat-alat yang digunakan disiapkan sesuai dengan kebutuhan penelitian.

##### II.1.2 Penyiapan bahan

Bahan-bahan yang digunakan adalah bahan dengan kualitas farmasetik.

#### II.2 Seleksi Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah kelinci jantan berjumlah 9 ekor.

#### II.3 Sterilisasi Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan disterilkan sesuai dengan petunjuk dan cara-cara yang disyaratkan

#### II.4 Pembuatan Suspensi Obat

##### II.4.1 Pembuatan larutan koloidal CMC 1%

Larutan koloidal CMC 1% dibuat dengan mensuspensikan natrium karboksimetilselulosa ke dalam 10 ml air suling yang mengandung metil paraben.

##### II.4.2 Pembuatan suspensi rifampisin

Dibuat dengan mensuspensikan rifampisin ke dalam larutan CMC 1%.

### II.4.3 Pembuatan suspensi isoniazid

Dibuat dengan mensuspensikan isoniazid ke dalam larutan koloidal CMC 1%.

### II.4.4 Pembuatan suspensi etambutol

Dibuat dengan mensuspensikan etambutol ke dalam larutan koloidal CMC 1%.

## II.5 Perlakuan Terhadap Hewan Percobaan

Kelinci diberikan suspensi rifampisin, isoniazid dan etambutol secara oral dengan dosis masing-masing 20, 15 dan 25 mg/kg berat badan. Selanjutnya diambil darahnya melalui vena marginalis telinga.

## II.6 Pembuatan Medium Antibiotik 2

Dibuat dengan mensuspensikan medium Antibiotik 2 ke dalam air suling, dipanaskan sampai larut lalu disterilkan.

## II.7 Penyiapan Biakan Mikroba Uji

Diinokulasikan secara aseptis suspensi bakteri *Bacillus subtilis* yang berumur 24 jam ke dalam medium Antibiotik 2 di dalam botol Roux lalu diinkubasikan pada suhu 37° C selama 7x24 jam.

## II.8 Penetapan Daya Hambat Kombinasi Rifampisin, Isoniazid dan Etambutol Dalam Cuplikan Plasma.

Daya hambat cuplikan plasma kelinci yang telah diberi rifampisin, isoniazid dan etambutol dilakukan dengan metode difusi.

## II. 9 Pengamatan dan Pengumpulan Data

Pengamatan dan pengukuran zona hambatan dilakukan setelah masa inkubasi 24 jam pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$ .

## II.10 Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan uji student t.

## II.11 Pembahasan Hasil Penelitian

Pembahasan dilakukan berdasarkan hasil analisis data.

## II.12 Pengambilan Kesimpulan

Kesimpulan diambil berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan.

### BAB III

#### TINJAUAN PUSTAKA

##### III.1 Penyakit Tuberkulosis Paru (1,2,6)

Penyakit tuberkulosis paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh basil tahan asam, *Mycobacterium tuberculosis*. Basil tersebut berbentuk batang, bersifat aerob, mudah mati pada air mendidih dan sinar matahari, tahan hidup berbulan-bulan pada suhu kamar yang lembab. *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalam jaringan paru melalui saluran nafas ("droplet infection"). Dalam banyak hal penyebaran basil akan dihentikan oleh sistem kekebalan tubuh. Pada keadaan dimana sistem kekebalan tubuh menurun basil akan menyebar keseluruh alveoli dan kelenjar getah bening setempat dan terjadilah infeksi primer. Kemudian basil dapat pula tersebar melalui sirkulasi darah ke organ-organ lain dan mengakibatkan kerusakan pada organ tersebut, misalnya pada otak, tulang dan kulit.

Setelah terjadi infeksi primer, tubuh akan membentuk kekebalan spesifik sehingga penyakitnya menjadi tenang, tetapi bakterinya tetap hidup dalam jumlah kecil pada berbagai tempat pada tubuh dan sebagai hasilnya ada ancaman laten untuk

reaktivitas dikemudian hari. Risiko timbulnya penyakit aktif pada setiap bagian tubuh paling besar dalam beberapa bulan pertama. Reaktivitas tuberkulosis dapat terjadi tanpa alasan yang dapat dihubungkan dengan sejumlah masalah kesehatan yang dianggap menekan imunitas selluler. Malnutrisi, infeksi berat, terapi dengan obat-obatan immunosupresi, kemoterapi kanker, radiasi, alkoholisme dan proses penuaan dapat mengubah keseimbangan infeksi laten.

Adanya infeksi laten dapat ditunjukkan dengan uji kulit PPD ("Purified Protein Derivative"). Uji kulit PPD merupakan suatu alat diagnostik yang penting untuk mendeteksi dan menyeleksi calon untuk profilaksi isoniazid. Tes kulit harus memakai PPD berkekuatan setengah (5 Tu); jika negatif, harus digunakan yang berkekuatan kedua (250 Tu). Dalam 48 jam, harus diperhatikan reaksi dan indurasinya diukur. Jika pembengkakan lebih besar dari 10 mm, hal ini dianggap positif.

### III.2 Obat Antituberkulosis (1,3,4,5,6).

Pengobatan penyakit tuberkulosis paru masih merupakan persoalan dan tantangan dalam bidang kemoterapi. Faktor yang mempersulit pengobatan ialah kurangnya daya tahan hospes terhadap mikobakteri, kurangnya daya bakterisid obat yang



ada, timbulnya resistensi kuman terhadap obat dan masalah efek samping obat. Kemajuan awal yang besar dalam kemoterapi tuberkulosis adalah setelah penemuan streptomisin oleh Waksman (1944) kemudian kegunaan asam p-amino salisilat dan akhirnya aktivitas isoniazid (1952).

Obat antituberkulosis dapat dibagi dua golongan yaitu obat pilihan pertama dan obat pilihan kedua. Yang termasuk obat pilihan pertama adalah streptomisin, isoniazid, etambutol dan rifampisin dan yang termasuk obat pilihan kedua adalah p-amino salisilat, pirazinamid, sikloserin, viomisin, kanamisin, tioaseton dan etionamida.

Terapi kombinasi dengan menggunakan dua atau lebih obat antituberkulosis telah didokumentasikan dengan baik untuk mengurangi timbulnya galur *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap obat secara sendiri-sendiri dan telah menjadi praktek pengobatan baku. Pemilihan kombinasi obat antituberkulosis tergantung pada berbagai faktor, meliputi : lokasi penyakit (paru, urogenital, gastrointestinal dan neural), hasil uji kepekaan dan pola resistensi dalam lokasi itu, kondisi fisik dan umur pasien dan toksisitas obat masing-masing.

### III.2.1 Rifampisin

Rifampisin adalah antibiotik semisentetik berspektrum luas yang diperoleh dari rifamisin B, salah satu rifamisin yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Rifampisin bersifat bakterisidal yang aktif terhadap bermacam-macam bakteri, termasuk mikobakteri rentan dalam bentuk laten atau yang bermultiplikasi.

Rifampisin merupakan zat yang digunakan secara klinis paling aktif untuk pengobatan tuberkulosis. Sekecil 5 ug/ml efektif terhadap galur *Mycobacterium tuberculosis*. Akan tetapi resistensi terhadapnya berkembang cepat sekali pada hampir semua spesies bakteri, termasuk basil tuberkel. Karena itu rifampisin hanya digunakan dalam kombinasi dengan obat antituberkulosis lain dan umumnya tidak dianjurkan untuk pengobatan infeksi bakteri jika tersedia antibakteri lain. "In vivo" rifampisin meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

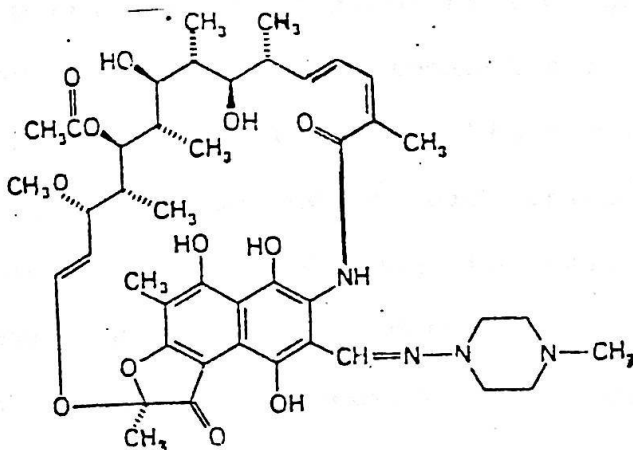
Rifampisin diabsorpsi dengan baik setelah pemberian per oral dan didistribusi keseluruhan tubuh, termasuk



cairan otak. Luasnya distribusi rifampisin terlihat dengan adanya warna merah jingga pada urin, feses, saliva, sputum, air mata dan keringat. Kadar puncak dalam plasma dicapai setelah 2 - 4 jam.

Setelah diserap dari saluran cerna, rifampisin cepat diekskresi melalui empedu kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Obat ini cepat mengalami desasetilasi, sehingga dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada di dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin. Masa paruh eliminasi bervariasi antara 1,5 - 5 jam.

Rifampisin bekerja menghambat aktivitas enzim "DNA tergantung RNA polymerase" yang berperan dalam sintesis RNA. Aktivitas enzim ini terhambat karena terbentuk kompleks enzim-obat yang stabil.  
Rumus bangun :



Nama kimia : 5,6,9,17,19,21 - heksahidroksi  
 23- metoksi-2,4,12,16,18,20,22, heptametil  
 -8- (N-(4-metil -1- piperazinil) formimi-  
 doil) -2,7- epoksi pentadeka (1,18,13)  
 trienimino)- naftol- (2,1-b) -furan -1,11-  
 dion-21- asetat -3- ((4- metil -1 piperazi-  
 nil) iminometil) rifamisin B.

Pemerian :

Serbuk, kristal, jingga sampai coklat  
 kemerahan, tidak berbau, rasa agak pahit.

Kelarutan :

Mudah larut dalam kloroform, dimetilsulfok-  
 sida, larut dalam etil asetat, metanol, agak  
 sukar larut dalam air.

### III.2.2 Isoniazid

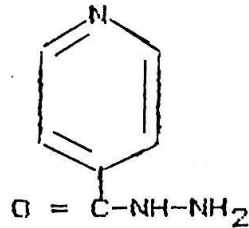
Isoniazid merupakan obat yang sangat  
 efektif dan sekarang dianggap sebagai salah  
 satu obat utama untuk kemoterapi tuberku-  
 losis paru. Isoniazid diabsorpsi dengan baik  
 setelah pemberian oral. Konsentrasi puncak  
 dalam plasma dicapai dalam waktu 1 - 2 jam.  
 Obat ini dengan cepat didistribusi ke  
 seluruh cairan tubuh dan ke dalam sel.  
 Mengalami metabolisme dengan cara ase-  
 tilasi di dalam mikrosom hati, sebagian

dihidrolisis menjadi asam isonikotinat. Antara 75% - 95% dieksekresi dalam waktu 24 jam semuanya dalam bentuk metabolit.

Kecepatan inaktivasi dengan asetilasi merupakan karakteristik yang dikontrol secara genetik. Berdasarkan karakteristik tersebut, maka ada orang yang termasuk asetilator lambat dan ada yang termasuk asetilator cepat. Asetilator lambat didapati pada orang Skandinavia, Yahudi dan Afrika Utara sedang asetilator cepat terutama pada orang Eskimo dan Jepang. Kecepatan metabolisme ini secara bermakna mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan masa paruhnya. Masa paruh eliminasi adalah 0,75 - 1,8 jam untuk asetilator cepat dan 2 - 4,5 jam untuk asetilator lambat.

Aktivitas bakterisid obat ini hanya terlihat pada hasil yang sedang tumbuh aktif (membelah) dan tidak pada bentuk "istirahat". Isoniazid bekerja menghambat sintesis asam mikolat yang merupakan komponen dinding sel mikroba.

Rumus bangun :



Nama kimia : 4-piridin asam karboksilat hidrasida.

Femerian : Hablur tidak berwarna, atau serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa agak pahit.

Kelarutan : Larut dalam 8 bagian air, dalam 40 bagian etanol, sukar larut, dalam kloroform, sangat sukar larut dalam eter.

Efek samping utama dari isoniazid adalah neuritis perifer, yang mirip dengan defisiensi piridoksin. Gejala ini akan hilang bila diberikan piridoksin. Efek samping yang lain adalah hepatotoksik. Hepatitis yang diinduksikan obat ini bersifat selular dan dihubungkan dengan peningkatan enzim hati dan ikterus, jika cedera hati cukup berat.

### III.2.3 Etambutol

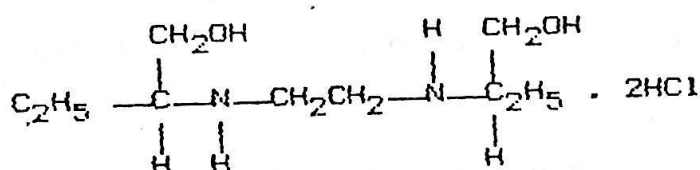
Etambutol adalah turunan etilendiamin yang hanya berkhasiat untuk pengobatan tuberkulosis. Obat ini bersifat tuberkulostatik dengan mekanisme yang belum diketahui. Etambutol berguna sebagai obat gabungan untuk mencegah timbulnya organisme yang resisten selama pengobatan.

Setelah pemberian oral, sekitar 75%-80% diserap dari saluran cerna. Etambutol didistribusi dengan baik keseluruh tubuh termasuk susunan syaraf pusat bila selaput otak meradang. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 25 mg/kg berat badan menghasilkan kadar plasma sekitar 6 µg per mililiter. Waktu paruh eliminasinya sekitar 3-4 jam. Sebagian kecil obat dimetabolisme di dalam hati dan sebagian besar diekskresikan dalam bentuk utuh oleh ginjal.

Etambutol relatif tidak toksik. Efek samping yang utama adalah neuritis optik yang berakibat menurunnya ketajaman penglihatan dan hilangnya kemampuan melihat warna hijau. Gejala ini sangat jarang pada

dosis 25 mg/kg berat badan/hari, tetapi lebih sering terjadi pada pemberian dosis tinggi 50 mg/kg berat badan/hari. Sesudah gejala pertama muncul, gangguan penglihatan berkembang secara progresif sesuai dengan lamanya pengobatan. Penglihatan biasanya pulih kembali setelah pemberian etambutol dihentikan.

Rumus bangunan :



Nama kimia : (+)-2,2-(etilendiamino) di-1- butanol dihidroklorida.

Pemerian : Serbuk atau kristal berwarna putih, tidak berbau, rasa pahit.

Kelarutan : Mudah larut dalam air, sukar larut dalam alkohol.

### III.3 Pengobatan Penyakit Tuberkulosis Paru (5,6,14)

Pengobatan untuk penyakit tuberkulosis paru dapat dibagi dua yaitu pengobatan jangka pendek (9-12 bulan) dan pengobatan jangka panjang (12-18 bulan). Pengobatan jangka pendek diberikan untuk penderita tuberkulosis paru tanpa komplikasi



dan tidak ada kontraindikasi penggunaan rifampisin dan isoniazid. Untuk dewasa dosis rifampisin 600 mg, isoniazid 300 mg dan etambutol 25 mg/kg berat badan diberikan setiap hari selama 9 bulan. Alternatif lain, setelah diberikan setiap hari selama satu bulan, kemudian obat diberikan dua kali seminggu yang terdiri dari rifampisin 600 mg, isoniazid 15 mg/kg berat badan dan etambutol 25 mg/kg berat badan sehari.

Pengobatan jangka panjang diberikan untuk penderita tuberkulosis paru dengan immunosupresi yang berat, dengan komplikasi atau pada keadaan tertentu seperti diabetes melitus, silikosis atau pascagas-trektomi. Untuk dewasa diberikan rifampisin 600 mg/hari, isoniazid 300 mg/hari dan etambutol 15 mg/kg berat badan/hari, selama 20 minggu. Kemudian dilanjutkan dengan isoniazid 300 mg dan etambutol 15 mg/kg berat badan/hari sampai kultur sputum tetap negatif selama satu tahun. Bila kuman resisten digunakan etambutol 25 mg/kg berat badan.

#### III.4 Pengujian Secara Mikrobiologis (8,9,15)

Uji mikrobiologis dikategorikan sebagai suatu pengujian tipe hayati dan secara khas didasarkan pada daya hambat zat yang diuji terhadap pertumbuhan mikroba uji dalam kultur. Uji ini

digunakan untuk pemeriksaan mikrobiologis bahan - bahan kemoterapektik seperti antibiotika, antiseptika dan desinfektansia.

Pada umumnya cara-cara pengujian aktivitas antibiotika dapat dilakukan dengan metode difusi atau pengeceran.

#### III.4.1 Metode difusi

Pada metode ini kemampuan zat antimikroba ditentukan berdasarkan daerah hambatan yang terjadi. Pada dasarnya pangujian zat antimikroba dapat dilakukan dengan:

##### a. Cara difusi pelat silinder

Cara ini didasarkan atas pengukuran daerah hambatan yang dibentuk oleh larutan contoh terhadap pertumbuhan mikroorganisme. Pada cara ini zat yang diperiksa berdifusi dari pencadangan "stainless steel" berdiameter  $6 \pm 0,1$  mm kedalam media agar yang telah diinkubasikan dengan mikroba uji. Setelah diinkubasikan maka hambatan yang terjadi diukur.

##### b. Cara difusi dengan pelat mangkok

Prinsip dan cara kerja cara ini sama

dengan cara pelat silinder. Perbedaanannya adalah disini menggunakan alat berupa "cup plate" yaitu lubang atau semacam mangkok yang dibuat langsung pada media agar.

c. Cara difusi dengan kertas saring.

Cara ini menggunakan kertas saring yang dibuat dengan bentuk dan ukuran tertentu, biasanya berbentuk bulat dengan diameter 0,7 - 1,0 cm. Kertas saring tersebut dicelup ke dalam larutan contoh, kemudian diletakkan diatas media agar yang telah diinokasikan dengan mikroba uji. Pengamatan dilakukan setelah masa inkubasi dengan melihat zona hambatan yang terjadi.

#### III.4.2 Metode Pengenceran

Pada metode ini digunakan sejumlah bahan antimikroba dengan tingkat kadar yang berbeda-beda sesuai yang ditetapkan. pengenceran secara seri dalam kaldu (serial dilution method in broth). Cara ini menggunakan sejumlah tabung yang diisi medium kaldu cair dengan kadar yang berbeda-beda, kemudian diinokulasikan dengan mikroba uji. Potensi antimikroba dapat diketahui dengan

melihat kekeruhan yang terjadi akibat pertumbuhan mikroba uji. Kekeruhan akan berbeda-beda sesuai dengan kadar antimikroba, serta dapat diukur dengan menggunakan fotoelektrik kolorimeter. Kemudian dibandingkan dengan kekeruhan yang terjadi pada zat antimikroba pembanding yang mendapat perlakuan yang sama.

### III.5 Uraian Bakteri Uji (11,12)

#### III.5.1 Sistematika

Divisi	: protophyta
Kelas	: Schizomycetes
Bangsa	: Eubacteriales
Suku	: Bacillaceae
Marga	: Bacillus
Jenis	: Bacillus subtilis

#### III.5.2 Sifat dan Morfologi

*Bacillus subtilis* merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang, bergerak dengan flagel dan menghasilkan spora. Bakteri ini mudah ditumbuhkan pada medium dan dapat menghasilkan antibiotik basitrasin dan subtilin.

## BAB IV

### ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN

#### IV.1 Alat-alat yang digunakan

1. Cawan petri
2. Spoit (26 G) (Terumo)
3. Gelas piala (Pyrex)
4. Gelas ukur
5. Labu erlenmeyer (Pyrex)
6. Batang pengaduk
7. Corong
8. Pipet mikro
9. Labu tentukur (Pyrex)
10. Jarum ose
11. Botol roux
12. Inkubator
13. Oven (Mammert)
14. Otoklaf (Portable)
15. "Laminar air flow" (Enviro)
16. Timbangan analitik
17. Timbangan gram
18. Sendok tanduk
19. "Sentrifuge"
20. Tangas air
21. Termometer
22. Lemari es

- 23. Mistar geser (Tricle Brand)
- 24. Lampu spritus
- 25. Kompur gas
- 26. Pencadang silinder (Stainlesa steel)
- 27. Bola-bola kaca
- 28. pH meter

#### IV.2 Bahan-bahan yang digunakan

- 1. Rifampisin (Kalbe Farma)
- 2. Isoniazid (Kalbe Farma)
- 3. Etambutol dihidrokhlorida (Kalbe Farma)
- 4. Natrium karboksimetilsellulosa
- 5. Kalium oksalat
- 6. Alkohol 96%
- 7. Air suling
- 8. Medium Antibiotik 2 (Difco)
- 9. Metil paraben

#### IV.3 Seleksi Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan, sehat, dewasa, berumur 12 bulan dengan berat badan 2 - 2,5 kg yang diperoleh dari peternak kelinci di Parang Tambung, Ujung Pandang.

#### IV.4 Strerilisasi Alat (10,13,14,15)

Alat-alat yang diperlukan dicuci dengan larutan detergen panas, setelah dingin disikat sampai bersih lalu dibilas dengan air. Selanjutnya



direndam di dalam larutan HCl 1% selama 16 - 24 jam, dibilas kembali dengan air suling sampai netral lalu dikeringkan di dalam oven.

Tabung reaksi, labu erlenmeyer, botol roux disumbat dengan kapas lalu dibungkus dengan aluminium foil ; cawan petri, gelas piala, pencadang, bola-bola kaca dibungkus dengan kertas perkamen kemudian disterilkan di dalam oven pada suhu 180° C selama 2 jam. Labu tentukur, pipet volum disterilkan dengan alkohol 70%. Jarum ose disterilkan dengan pemanasan langsung, dibakar hingga memijar.

#### IV.5 Pembuatan Suspensi

##### IV.5.1 Pembuatan larutan koloidal CMC 1% (7,8)

Ditimbang 50 mg metil paraben, dimasukkan ke dalam 50 ml air suling, dipanaskan sampai suhu 70° C. Setelah metil paraben larut, serbuk CMC 1 g dimasukkan sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan pengaduk elektrik. Setelah terbentuk larutan koloidal yang homogen, volumenya dicukupkan dengan air suling hingga 100 ml. Larutan ini didiamkan 1 hari sebelum digunakan.

#### IV.5.2 Pembuatan suspensi rifampisin

Rifampisin yang digunakan diperoleh dari PT. Kalbe Farma (Produksi China National Medicines & Health Products Import & Export Corp.). Dibuat suspensi dengan konsentrasi 1%. Ditimbang seksama 1 g rifampisin, dimasukkan ke dalam lumpang, dibasahi dengan propilen glikol secukupnya kemudian ditambahkan larutan koloidal CMC 1% sedikit demi sedikit sambil digerus. Setelah homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml lalu dicukupkan volumenya dengan larutan koloidal CMC 1%.

#### IV.5.3 Pembuatan suspensi isoniazid

Isoniazid yang digunakan diperoleh dari PT. Kalbe Farma (produksi Medimpex UK Limited, London). Dibuat suspensi dengan konsentrasi 1%. Ditimbang seksama 1 g isoniazid kemudian dimasukkan ke dalam lumpang. Ditambahkan larutan koloidal CMC 1% sedikit demi sedikit sambil digerus. Setelah homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml lalu dicukupkan volumenya dengan larutan koloidal CMC 1%.

#### IV.5.4 Pembuatan Suspensi Etambutol

Etambutol yang digunakan diperoleh dari PT. Kalbe Farma (produksi Medimpex UK



Limited, London). Dibuat suspensi dengan konsentrasi 1%. Ditimbang seksama 1 g etambutol kemudian dimasukkan ke dalam lumpang. Ditambahkan larutan koloidal CMC 1% sedikit demi sedikit sambil digerus. Setelah homogen, dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml lalu dicukupkan volumenya dengan larutan koloidal CMC 1%.

#### IV.6 Perlakuan terhadap Hewan Percobaan (20,21)

Kelinci yang digunakan dibagi menjadi 3 kelompok. Setiap kelompok terdiri atas 3 ekor kelinci. Sebelum diberi obat, kelinci dipuasakan selama 18 jam lalu ditimbang. Kelompok I diberi suspensi rifampisin, isoniazid dan etambutol sekaligus pada waktu yang sama. Kelompok II diberi suspensi isoniazid 1 jam setelah pemberian suspensi rifampisin dan etambutol. Kelompok III diberi larutan koloidal CMC 1% dengan dosis 6 ml/kg berat badan. Dosis obat yang digunakan adalah rifampisin 20 mg/kg berat badan, isoniazid 15 mg/kg berat badan dan etambutol 25 mg/kg berat badan. Selanjutnya cuplikan plasma diambil melalui vena marginalis telinga pada jam ke  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 3, 4, 6, 9 dan 12 setelah pemberian obat secara oral.

#### IV.7 Pembuatan Medium Antibiotik 2

Komposisi Medium Antibiotik 2 :

Ekstrak beef	1,5 g
Ekstrat yeast	3,0 g
Pepton	6,0 g
Agar	15,0 g
Air suling hingga	1000,0 ml

pH 6,55 ± 0,01

Ditimbang sebanyak 25,5 g Medium Antibiotik 2 lalu disuspensikan dengan air suling hingga 1000,0 mililiter kemudian dididihkan sampai semua bahan larut. Dimasukkan kedalam labu erlenmeyer 1000 ml lalu disterilkan didalam otoklaf pada suhu 121°C, tekanan 2 atmosfer selama 15 menit.

#### IV.8 Penyiapan Suspensi Mikroba Uji (18)

Digunakan strain bakteri *Bacillus subtilis* yang diperoleh dari koleksi Mikrobiologi Farmasi, Laboratorium Farmasetika, Jurusan Farmasi, F.MIPA, Universitas Hasanuddin.

Diinokulasikan secara aseptis 1 ose biakan mikroba uji pada medium agar miring Medium Antibiotik 2 lalu diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Permukaan pertumbuhan dibilas dengan larutan NaCl 0,9% steril menggunakan bola-bola kaca steril. Suspensi dipindahkan kedalam Medium Antibiotik 2 dalam botol roux 250 ml lalu

diinkubasikan pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama  $7 \times 24$  jam. Permukaan pertumbuhan dibilas dengan 50 ml air suling steril. Suspensi dipanaskan pada suhu  $70^{\circ}\text{C}$  selama 30 menit. Selanjutnya disentrifuge selama 30 menit. Filtratnya dibuang, endapan spora dicuci dengan air suling steril sebanyak 3 kali menggunakan volume yang sama. Endapan spora diencerkan dengan air suling steril. Kemudian ditentukan jumlah spora tiap ml dengan cara sebagai berikut : Dipipet 1 ml suspensi spora lalu diecerkan dengan air suling steril hingga diperoleh pengenceran  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  dan seterusnya. Dipipet 1 ml setiap pengenceran dan diinkubasikan pada Medium Antibiotik 2 didalam cawan petri steril. Diinkubasikan pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 24-48 jam. Dihitung jumlah spora tiap mililiter dengan melihat pertumbuhan yang terjadi. Jumlah spora tiap mililiter yang digunakan untuk penetapan adalah  $10 \times 10^6 - 10 \times 10^7$  sel.

#### IV.9 Penetapan Daya Hambat Kombinasi Rifampisin, Isoniazid dan Etambutol di Dalam Plasma.

##### IV.9.1 Penyimpanan cawan petri

Disiapkan cawan petri steril. Ke dalam cawan, dituangkan 15 ml Medium Antibiotik 2 dan dibiarkan hingga memadat. Ditambahkan 0,5 ml suspensi spora bakteri uji ke dalam 5 ml Medium Antibiotik 2 lalu dihomogenkan. Selanjutnya dituang ke dalam cawan yang telah berisi medium di atas. Cawan digoyang-goyang

sampai homogen. Ditutup dan dibiarkan hingga memadat. Dijatuhkan 3 pencadang silinder steril berdiameter dalam 6 mm, diameter luar 8 mm ketas medium yang telah memadat. Diberi tanda pada cawan petri, pencadang yang sesuai dengan kelompok hewan percobaan.

#### IV.9.2 Penetapan Daya Hambat Cuplikan Plasma

Darah kelinci diambil 2 ml lalu ditambahkan 0,2 ml larutan kalium oksalat 2% steril kemudian disentrifuge selama 20 menit filtratnya diambil sebanyak 0,2 ml lalu ditetaskan ke dalam pencadang silinder. Selanjutnya diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Setelah masa inkubasi tersebut, zona hambatan yang dihasilkan diamati dan diukur menggunakan mistar geser. Setiap zona hambatan diukur 3 kali kemudian diambil rata-ratanya. Pengerjaan ini diulangi sebanyak 3 kali untuk setiap sampel darah.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### V.1 Hasil Penelitian

Pada penelitian ini telah dilakukan mengenai pengaruh interval pemberian oral isoniazid yang dikombinasi dengan rifampisin dan etambutol pada daya hambat cuplikan plasma kelinci terhadap *Bacillus subtilis*. Cuplikan plasma diambil setelah obat diberikan pada kelinci jantan, sehat, dewasa dengan berat badan 2 - 2,5 kg. Dari penelitian diperoleh hasil sebagai berikut :

1. Pada pemberian kombinasi rifampisin, isoniazid dan etambutol sekaligus pada waktu yang sama menghasilkan zona hambatan pada jam ke  $\frac{1}{2}$  = 13,47 mm ; 1 = 20,11 mm; 2 = 23,72 mm; 3 = 23,64 mm; 4 = 21,98 mm; 6 = 17,14 mm; 9 = 13,69 mm dan 12 = 12,03 mm. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1.
2. Pada pemberian isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol menghasilkan zona hambatan pada jam ke  $\frac{1}{2}$  = 11,01 mm; 1=17,46 mm; 2=21,62 mm; 3 = 26,98 mm; 4 = 28,29 mm; 6 = 21,45 mm ; 9 = 16,62 mm dan 12 = 13,74 mm. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2.
3. Pada pemberian larutan koloidal CMC 1% menghasilkan zona hambatan pada jam ke  $\frac{1}{2}$  = 7,79 mm; 1 =

8,43 mm; 2 = 7,72 mm; 3 = 7,49 mm; 4 = 6,97 mm; 6 = 7,37 mm; 9 = 8,25 mm; dan 12 = 8,20 mm. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.

## V.2 Pembahasan

Untuk mencegah terjadinya kegagalan dalam kemoterapi penyakit tuberkulosis paru yang disebabkan karena timbulnya basil yang resisten, maka digunakan dua atau lebih obat antituberkulosis. Kombinasi tersebut berguna untuk mencegah timbulnya basil yang resisten terhadap obat secara sendiri-sendiri. (4,16). Salah satu kombinasi yang telah dijadikan pengobatan baku di klinik adalah kombinasi antara rifampisin, isoniazid dan etambutol.

Dalam praktrek, kombinasi ini selalu diberikan sekaligus pada waktu yang sama. Mengacu pada nilai  $t_{maks}$  dimana isoniazid 1 - 2 jam lebih cepat mencapai kadar puncak dalam plasma dari pada rifampisin dan etambutol, maka kemungkinan hal tersebut akan berpengaruh terhadap efek terapeutik kombinasinya. Diduga bahwa kombinasi tersebut akan memberikan efek terapeutik yang lebih baik bila ketiga obat bersamaan mencapai kadar puncak dalam plasma oleh karena pada saat tersebut kadar total obat lebih besar sehingga diperkirakan akan menghasilkan efek sinergis yang lebih besar pula.

Pada penelitian ini digunakan dua cara kombinasi obat dengan selang waktu yang berbeda. Pertama rifampisin, isoniazid dan etambutol diberikan pada waktu yang sama dan kedua : isoniazid diberikan 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol. Cuplikan plasma diambil setelah obat diberikan secara oral pada kelinci jantan.

Pengukuran daya hambat cuplikan plasma dilakukan secara mikrobiologis menggunakan metode difusi, pada medium antibiotik 2 yang diinkubasikan pada suhu 37°C selama 24 jam. Bakteri uji yang digunakan adalah *Bacillus subtilis*.

Data penelitian yang diperoleh, dianalisis secara statistika menggunakan uji student t. Hasil analisis dapat dibahas sebagai berikut :

1. Pada kelompok I (kelompok yang diberi rifampisin, isoniazid dan etambutol pada waktu yang sama)
  - Pada jam ke  $\frac{1}{2}$  - 2 zona hambatan semakin besar. Dalam selang waktu tersebut laju absorpsi lebih cepat dari pada laju eliminasi. Dari tiga kali ulangan percobaan, dua cuplikan plasma diantaranya menghasilkan zona hambatan maksimal pada jam ke 2 dan satu pada jam ke 3. Setelah diratakan ternyata zona hambatan maksimalnya adalah 23,72 mm. Hal ini menunjukkan bahwa pada jam ke 2 - 3, isoniazid mencapai

kadar maksimal dalam plasma. Berdasarkan data literatur (3,14),  $t_{maks}$  isoniazid adalah 1 - 2 jam terhadap manusia. Pergeseran  $t_{maks}$  ini mungkin disebabkan oleh perbedaan faktor biologis, dimana absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi obat pada setiap spesies berbeda.- Pada jam ke 4 dan seterusnya, zona hambatan cuplikan plasma semakin menurun. Hal ini mungkin disebabkan karena semakin banyak obat yang mengalami metabolisme sehingga kadar obat aktif di dalam plasma semakin berkurang.

2. Pada kelompok II (kelompok yang diberi isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol)
  - Pada jam ke  $\frac{1}{2}$  - 4, zona hambatan semakin besar. Hal ini disebabkan karena dalam selang waktu tersebut laju absorpsi lebih cepat dari pada laju eliminasi obat sehingga kadar obat aktif dalam plasma semakin meningkat. Dari tiga kali ulangan percobaan, ketiganya menghasilkan zona hambatan maksimal pada jam ke 4 yakni 28,29 mm. Hal ini menunjukkan bahwa kadar maksimal ketiga obat terjadi pada saat tersebut.
  - Pada jam ke 6 dan seterusnya, zona hambatan cuplikan plasma semakin menurun. Hal ini disebabkan karena semakin banyak obat yang mengalami metabolisme sehingga kadar obat aktif dalam plasma semakin berkurang.



3. Perbandingan zona hambatan maksimal pada kelompok I dan II adalah 23,72 mm : 28,29 mm. Hal ini memberikan indikasi bahwa pemberian rifampisin dan etambutol lebih efektif dari pada ketiga obat tersebut diberikan sekaligus pada waktu yang sama.
4. Pada jam ke  $\frac{1}{2}$ , 1 dan 2 nilai  $t$  hitung masing-masing adalah 3,17, 4,97 dan 3,61. Nilai ini lebih besar dari nilai  $t$  tabel = 2,776. Hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna, dimana cuplikan plasma kelompok I menghasilkan zona hambatan yang lebih besar dari pada kelompok II. Hal ini disebabkan karena pada kelompok II pada jam ke  $\frac{1}{2}$  belum diberikan isoniazid, pada jam ke 1 belum ada isoniazid yang terabsorpsi dan pada jam ke 2, walaupun sudah ada isoniazid yang terabsorpsi, kemungkinan kadarnya masih lebih kecil dari pada kelompok I.
5. Pada jam ke 3, 4, 6, 9 dan 12 nilai  $t$  hitung masing-masing adalah -3,97, -11,15, -4,31, -2,93 dan -2,80. Nilai-nilai tersebut lebih kecil dari nilai  $t$  tabel = -2,776. Hal ini berarti terdapat perbedaan yang bermakna, dimana cuplikan plasma kelompok II menghasilkan zona hambatan yang lebih besar dari pada kelompok I.

Dari hasil penelitian ternyata juga bahwa plasma kelompok hewan percobaan yang diberi

karboksimetilsellulosa 1% (kontrol) juga menghasilkan hambatan pada mikroba uji *Bacillus subtilis*. Hal ini mungkin disebabkan oleh pengawet yang digunakan pada pembuatan larutan koloidal karboksimetilsellulosa 1% atau mungkin disebabkan oleh komponen senyawa yang terdapat dalam plasma, misalnya antibodi, protein dan sebagainya.

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN



#### VI.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Cuplikan plasma kelinci yang diberi rifampisin, isoniazid dan etambutol sekaligus pada waktu yang sama menghasilkan zona hambatan maksimal 23,72 mm terhadap biakan *Bacillus subtilis*.
2. Cuplikan plasma kelinci yang diberi isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol menghasilkan zona hambatan maksimal 28,29 mm terhadap biakan *Bacillus subtilis*.
3. Pemberian isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol lebih efektif dari pada ketiga obat diberikan sekaligus pada waktu yang sama.

#### VI.2 Saran

Untuk membuktikan bahwa pemberian isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol lebih efektif dari pada pemberian rifampisin, isoniazid dan etambutol pada waktu yang sama, perlu dilakukan penelitian secara "in vivo" menggunakan relawan yang menderita penyakit tuberkulosis paru.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Doerge, R.F. (Ed.), (1982), "Textbook of Organic medicinal and Pharmaceutical Chemistry", Eight Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 163 - 171.
2. Amin, M., Alsagaff, H. dan Taibsaleh, W.B.M. (Ed.), (1989), "Pengantar Ilmu Penyakit Paru", Edisi Keenam, Airlangga University Press, Surabaya, 3 - 18.
3. Craig, C.R. dan Stizel, R.E. (Eds.). (1982), "Modern Pharmacology", Second Edition, Little, Brown and Company, Boston, 707 - 712.
4. Lorian, V. (Ed), (1985), "Antibiotic in Laboratory Medicine", Second Edition, Waverly Press Inc., New York, 210 - 213, 381 - 399.
5. Tjay, T.H. dan Raharja, K. (1988), "Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya", edisi Keempat, Ditjen POM, Jakarta, 51 - 56, 126 - 128.
6. Gan, S. (1987). "Farmakologi dan Terapi", Edisi Ketiga, Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, 539 - 549.
7. Martin, E.W. (1971), "Dispensing of Medication", Seventh Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 547.
8. Jenkins, G.L. (1957), "Scoville's The Art of Compounding", Third Edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 298 - 305.

9. Bonang, G dan Koeswadono, E.S. (1982), "Mikrobiologi Kedokteran", penerbit P.T. Gramedia, Jakarta, 101, 105, 134 - 157.
10. Dwidjoseputro, D. (1980), "Dasar-dasar Mikrobiologi", Penerbit Djambatan, Malang, 11 - 40, 112 - 139.
11. Salle, A.J. (1961), "Fundamental Principle of Bacteriology", Fiveth Edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 66 - 99, 106 - 157, 532 - 627.
12. Tjitrosoepomo, G. (1981), "Taksonomi Tumbuhan", Bharata Karya Aksara, Jakarta, 6 - 13.
13. Djide, M.N. dan Gobel, R.B. (1988), "Penuntun praktek Laboratorium Mikrobiologi Umum", Laboratorium Mikrobiologi Farmasi, Jurusan Farmasi, F.MIPA, Universitas Hasanuddin, Makassar, 4 - 11.
14. Baker, F.J. (1967), "Handbook of Bacteriological Technique", Second Edition, Butterworth & Co., London, 28 - 34, 46 - 58.
15. Wibowo, J. dan Ristanto (1988), "Petunjuk Khusus Deteksi Mikroba Pangan", Proyek Peningkatan/Pengembangan Perguruan Tinggi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 30 - 52.
16. Goodman, L.S. dan Gilman, A.(Eds.), (1980), "The Pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Edition, The Macmillan Company, New York, 1913-1339.
17. Danusantoso, H. (1977), "Usaha penyembuhan Massal

Penderita TB Paru Saat ini", *Majalah Medika*, No.1, Tahun III-April, Gabungan Perusahaan Farmasi Indonesia, Jakarta, 34 - 43.

18. Panitia kursus Singkat Mikrobiologi (1990), "Penetapan Potensi Rifampisin Kaplet", Pusat Pemeriksaan Obat dan Makanan, Jakarta, 1 - 4.
19. Nutshler, E. (1991), "Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi", Edisi V, Terjemahan Mathilda B.W. dan Anna Setiadi R., Penerbit ITB, Bandung, 664 - 669.
20. Smith, J.B. (1980), "Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di daerah Tropis", Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, 87, 105 - 107.
21. Sie Kesejahteraan Mahasiswa, Himpunan Mahasiswa Farmasi (1990), "Penuntun Praktikum Bio-farmasi dan Farmakokinetika", Ujung Pandang. 1 - 9.

TABEL 1

Zona Hambatan Cuplikan Plasma Kelinci Setelah  
Fembaran Oral Kombinasi Rifampisin, Isoniazid dan  
Etambutol Bersamaan Pada Biakan *Bacillus subtilis*  
Masa Inkubasi 24 Jam

Nomor Hewan Percobaan	Zona hambatan cuplikan plasma pada jam ke (mm)										
	½	1	2	3	4	5	9	12			
1	12,98	20,61	23,89	22,67	21,89	18,68	13,78	12,08			
2	14,80	19,52	22,95	24,37	22,47	16,87	12,33	11,66			
3	12,63	20,21	24,32	23,89	21,58	15,90	14,97	12,35			
Rata-rata	13,47	20,11	23,72	23,64	21,98	17,14	13,59	12,03			
Simpangan Baku	1,17	0,55	0,70	0,68	0,45	1,40	1,32	0,35			

TABEL 2

Zona Hambatan Cuplikan Plasma Kelinci Setelah  
 Diberi Isoniazid 1 Jam setelah Pemberian Rifampisin  
 dan Etambutol Pada Biakan *Bacillus subtilis*  
 Masa Inkubasi 24 Jam

Nomor Hewan Percobaan	Zona hambatan cuplikan plasma pada jam ke (mm)											
	½	1	2	3	4	5	9	12				
1	11,21	17,09	20,85	25,90	27,30	21,49	15,20	12,24				
2	10,27	16,99	23,73	26,79	29,85	22,29	17,96	14,39				
3	12,55	18,30	22,28	28,19	28,73	20,56	16,71	14,59				
Rata-rata	11,34	17,46	21,62	26,96	29,29	21,45	16,62	13,73				
Simpangan Baku	0,66	0,73	0,72	1,15	0,86	0,87	1,38	1,30				



TABEL 3

Zona Hambatan Cuplikan Plasma Kelinci Setelah  
 Pemberian Orai Larutan Koloidal CMC 1%  
 Pada Biakan *Bacillus subtilis*  
 Masa Inkubasi 24 Jam

Nomor Hewan Percobaan	Zona hambatan cuplikan plasma pada jam ke (mm)											
	½	1	2	3	4	5	9	12				
1	5,99	8,77	8,90	6,08	8,84	5,95	8,04	8,12				
2	8,97	8,04	5,67	8,33	6,24	8,05	8,44	8,40				
3	8,40	8,48	8,58	8,06	5,82	8,12	8,26	8,08				
Rata-rata	7,79	8,43	7,72	7,49	6,97	7,37	8,25	8,20				
Simpangan Baku	1,58	0,73	1,78	1,23	1,64	1,23	0,20	0,16				

TABEL 4

Zona Hambatan Maksimal Cuplikan Plasma Kelinci  
Kontrol Dan Yang Diberi Kombinasi Rifampisin,  
Isoniazid Dan Etambutol Terhadap *Bacillus subtilis*

Kelompok	Jumlah Hewan Percobaan	Daya Hambat Maksimal (mm)
I	3	23,72
II	3	28,29
III	3	8,43

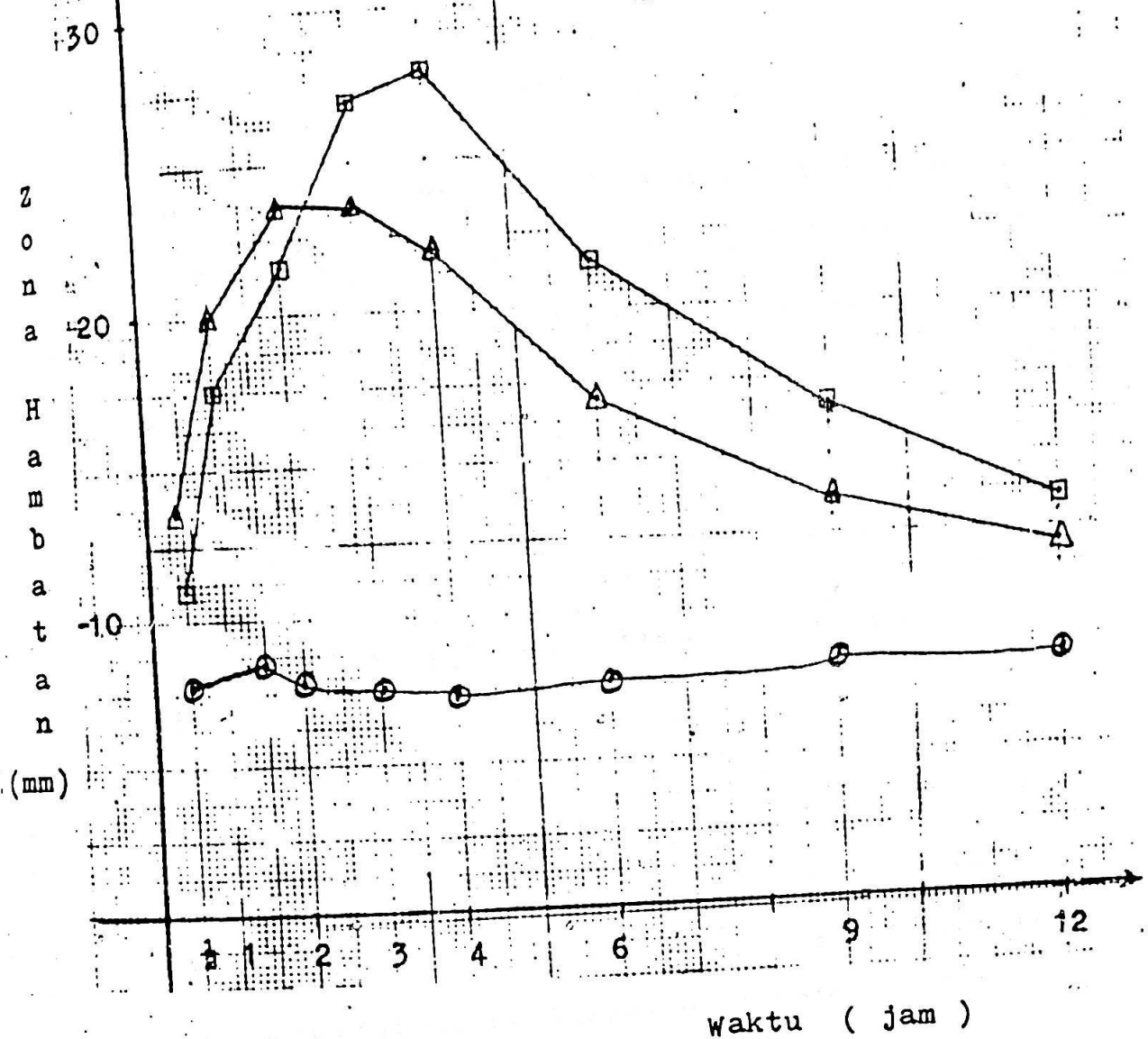
Keterangan

Kelompok I : Diberi rifampisin, isoniazid dan etambutol sekaligus pada waktu yang sama.

Kelompok II : Diberi isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol.

Kelompok III : Diberi larutan koloidal CMC 1% dengan dosis 6 ml/kg berat badan.

Dosis obat yang digunakan adalah rifampisin 20 mg/kg berat badan, isoniazid 15 mg/kg berat badan dan etambutol 25 mg/kg berat badan.



Gambar 1. Kurva hubungan antara waktu pengambilan cuplikan plasma dengan zona hambatan plasma terhadap *Bacillus subtilis*, setelah masa inkubasi 24 jam pada suhu 37°C.

Keterangan :

- : Zona hambatan cuplikan plasma kelinci yang diberi kombinasi rifampisin, isoniazid dan etambutol sekaligus pada waktu yang sama.
- △ : Zona hambatan cuplikan plasma kelinci yang diberi isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol.
- : Zona hambatan cuplikan plasma kelinci yang diberi larutan koloidal CMC 1%.

## LAMPIRAN A

Perhitungan Perbandingan Uji t Antara kelompok yang Diberi Rifampisin, Isoniazid dan Etambutol Pada Waktu yang Sama dengan Kelompok yang Diberi Isoniazid 1 jam Setelah Pemberian Rifampisin dan Etambutol

Rumus yang digunakan adalah :

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 + 2} \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Dimana :

$\bar{X}_1$  = Zona hambatan rata-rata pada kelompok I

$\bar{X}_2$  = Zona hambatan rata-rata pada kelompok II

$n_1$  = Banyaknya replikasi pada kelompok I

$n_2$  = Banyaknya replikasi pada kelompok II

$s_1$  = Simpangan baku pada kelompok I

$s_2$  = Simpangan baku pada kelompok II

Hasil Uji t ini, memberikan dua kemungkinan :

1. Jika nilai t hitung terletak antara  $-t_{\frac{1}{2}\alpha}$  dan  $+t_{\frac{1}{2}\alpha}$  ( $-t_{\frac{1}{2}\alpha} < t_H < +t_{\frac{1}{2}\alpha}$ ), berarti antara kedua perlakuan memberikan hasil yang sama.
2. Jika nilai t hitung terletak diluar  $-t_{\frac{1}{2}\alpha}$  dan  $+t_{\frac{1}{2}\alpha}$  ( $-t_{\frac{1}{2}\alpha} < t_H > +t_{\frac{1}{2}\alpha}$ ), berarti antara kedua perlakuan memberikan hasil yang berbeda.

Perhitungan Uji t

Pada jam ke ½

$$t = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1 + (n_2 - 1)s_2}{n_1 + n_2 + 2} \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$$= \frac{13,47 - 11,01}{\sqrt{\frac{(3-1)(1,17) + (3-1)(0,66)}{3 + 3 + 2} \left( \frac{1}{3} + \frac{1}{3} \right)}}$$

$$= \frac{2,46}{(0,95) (0,82)}$$

$$= 3,17$$

Selanjutnya dengan cara yang sama, diperoleh hasil t hitung sebagai berikut :

Jam ke	Nilai $t_H$
½	3,17
1	4,97
2	3,61
3	-3,97
4	-11,15
6	-4,31
9	-2,93
12	-2,80

Pada penelitian ini digunakan uji t dua sisi, sehingga nilai t kritisnya adalah  $-t_{\frac{\alpha}{2}}$  dan  $+t_{\frac{\alpha}{2}}$ . Pada tabel distribusi t untuk derajat kebebasan ( $dk = n_1 + n_2 - 2 = 3 + 3 - 2 = 4$ ), nilai t tabel sebagai berikut :

1. Pada taraf 1%,  $t = 4,604$ .
2. Pada taraf 2%,  $t = 2,776$ .



Gambar 2. Zona hambatan plasma kelinci kontrol dan yang diberi kombinasi rifampisin, isoniazid dan etambutol terhadap *Bacillus subtilis* setelah masa inkubasi 24 jam pada suhu 37°C.

Keterangan :

- I : Zona hambatan cuplikan plasma kelinci yang diberi rifampisin, isoniazid dan etambutol sekaligus pada waktu yang sama.
- II : Zona hambatan cuplikan plasma kelinci yang diberi isoniazid 1 jam setelah pemberian rifampisin dan etambutol.
- III : Zona hambatan cuplikan plasma kelinci yang diberi larutan koloidal CNC 1% (kontrol).