

PENGARUH RIFAMPISIN TERHADAP ONSET DAN DURASI ANATESI TIOPENTAL PADA TIKUS
SPRAGUE DAWLEY

INFLUENCE OF RIFAMPICIN ON ONSET AND DURATION ANASTETIC OF THIOPENTAL IN *SPRAGUE*
DAWLEY RATS

Susila Eka Yuwana

Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Hewan UGM

RINGKASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh pemberian rifampisin terhadap onset dan lama anestesi tiopental sodium pada tikus putih. Enam puluh ekor tikus putih jantan ras *Sprague Dawley* (umur \pm 2 bulan; berat badan \pm 250 gram) digunakan dalam penelitian ini. Tikus dibagi secara random ke dalam 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 15 ekor. Tikus kelompok I (kontrol) diberi NaCl fisiologis 10 ml/kg berat badan tiap hari, sedangkan tikus kelompok II, III dan IV berturut-turut diberi rifampisin dengan dosis 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per hari. Setiap kelompok dibagi lagi menjadi 3 subkelompok sesuai dengan lama pemberian rifampisin, yaitu 1, 2 dan 4 minggu. Setiap subkelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Banyaknya pakan yang dikonsumsi ditimbang setiap hari sebelum, selama dan sesudah pemberian rifampisin. Tiopental sodium (dosis 50 mg/kg berat badan; intraperitoneal) diberikan 1 hari sesudah perlakuan berakhir. Pengukuran dilakukan terhadap onset anestesi dan durasi (lama) anestesi. Dari hasil penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa (1) tikus akan mengalami gangguan konsumsi pakan selama pemberian rifampisin dan gangguan ini bersifat reversible; (2) pemberian rifampisin akan memperlama onset anestesi dan durasi anestesi; (3) efek dari rifampisin tergantung pada dosis dan lama pemberian.

Kata kunci : rifampisin tiopental sodium tikus *Sprague Dawley*

ABSTRACT

The research aims to study the influence of dose and duration of administration of rifampicin on onset and duration sleeping time of thiopental in rats. Sixty male *Sprague Dawley* rats (\pm 2 months of age; weighing \pm 250 g) were divided randomly into 4 groups of 15 animal each. The first group was given physiological saline 10 ml/kg b.w. everyday (control); whereas the second, third and fourth groups were given rifampicin at the respective daily dose of 50, 100 and 200 mg/kg b.w. Each group was then divided into 3 subgroup, which each consisted of 5 rats, according to the length of treatment (i.e. 1, 2 and 4 weeks). The food consumed by each rat were weighed everyday starting from two weeks before treatment until two weeks after. Sodium thiopental (50 mg/kg b.w.; intraperitoneal) was given a day after each particular treatment ended. The parameter used to evaluate thiopental performance included onset and duration of sleeping time. The result have shown that rifampicin has been observed to decrease the animal food consumption. The rifampicin has also prolonged the onset and duration of sleeping time ($P < 0,05$). It can concluded from this research that : (1) rifampicin decreases food consumption of rats, and prolongs thiopental performance, (2) the effect of rifampicin is dose-dependent and also depends on the time of administration.

Key word : rifampicin thiopental *Sprague Dawley* rats

PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru-paru sering terjadi pada negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, tuberkulosis menduduki tempat ke lima pada urutan sepuluh penyakit utama. Pengobatan untuk tuberkulosis memerlukan waktu yang lama dan kontinyu, sehingga timbulnya resistensi dan efek samping masih merupakan masalah utama dalam pengobatan tuberkulosis (Kucers et al, 1987).

Rifampisin merupakan antibiotika yang sering digunakan pada pengobatan tuberkulosis, lepra serta beberapa jenis virus. Rifampisin juga dapat menghambat pengambilan dan ekskresi bilirubin sehingga dapat menyebabkan luka kholestatik (Suryawati, 1995). Selain menyebabkan gangguan fungsi hati baik yang berupa hepatitis maupun *cholestatic*, rifampisin juga sering menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti rasa mual, muntah serta rasa sakit pada mulut dan lidah (Widodo, 1988).

Rifampisin merupakan salah satu contoh obat yang mampu berinteraksi dengan obat lain sehingga akan mempengaruhi kadar plasma obat tersebut dengan akibat terjadinya perubahan toksisitas atau penurunan efektifitas obat tersebut (Rang dan Dale, 1987). Rifampisin merupakan *inducer* enzim mikrosomal hati (*cytochrom P-450*) yang memetabolisme obat-obat lainnya, serta rifampisin sendiri bersifat *auto-induktif*. Dampak induksi enzim ini adalah peningkatan total protein dan berat hati serta *cytochrom P-450* meningkat 3-4 kali normalnya (Weinstein, 1990). Tiopental merupakan salah satu obat anastesi yang kerjanya sangat cepat. Metabolisme utama tiopental dengan system enzim mikrosomal hati *cytochrom P-450* (Harvey, 1990).

Melihat kenyataan bahwa metabolisme tiopental terjadi di mikrosomal hati dan membutuhkan *cytochrom P-450*, maka praperlakuan rifampisin mungkin dapat memperpendek waktu kerja tiopental. Di lain pihak, keadaan malnutrisi karena efek samping rifampisin diduga akan memperlama kerja tiopental. Kedua efek samping rifampisin yang saling bertentangan inilah yang sangat menarik dipelajari. Hasil penelitian ini akan sangat bermanfaat dalam pertimbangan pengambilan keputusan besarnya dosis tiopental yang harus diberikan pada pasien-pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan rifampisin.

MATERI DAN METODE

Penelitian ini menggunakan 60 ekor tikus ras *Sprague Dawley* jantan umur \pm 2 bulan¹⁾ dengan berat

badan berkisar 250 gram. Pakan yang diberikan berupa parGe²⁾. Rifampisin³⁾ yang dipakai berupa serbuk yang kemudian dilarutkan menjadi suspensi tween 80 dengan konsentrasi 2%. Tiopental⁴⁾ yang diberikan berupa serbuk yang dilarutkan dengan konsentrasi 5% NaCl fisiologis. Kandang yang digunakan adalah kandang individual yang dilengkapi dengan tempat makan dan penampungan urin serta tinja.

Enam puluh ekor tikus setelah melalui masa adaptasi dibagi secara random ke dalam 4 kelompok, masing-masing 15 ekor. Kelompok I sebagai kelompok kontrol diberi NaCl fisiologis 10 ml/kg berat badan. Kelompok II diberi rifampisin dengan dosis 50 mg/kg berat badan; kelompok III diberi rifampisin dengan dosis 100 mg/kg berat badan serta kelompok IV diberi rifampisin 200 mg/kg berat badan. Pemberian rifampisin dan NaCl fisiologis secara oral dan diberikan 2 jam sebelum makan. Setiap kelompok dibagi lagi menjadi 3 sub kelompok (masing-masing 5 ekor) menurut lama pemberian, yaitu sub kelompok 1, 2 dan 4 minggu. Pakan yang dikonsumsi ditimbang setiap hari sejak 2 minggu sebelum pemberian rifampisin, selama pemberian rifampisin dan 2 minggu setelah pemberian rifampisin dihentikan. Konsumsi pakan dihitung dari pakan yang disediakan, yaitu 25 gram dikurangi pakan yang tersisa. Satu hari setelah perlakuan terakhir, setiap ekor tikus disuntik dengan tiopental natrium 50 mg/kg berat badan secara intraperitoneal, kemudian dihitung onset tidur (waktu sejak penyuntikan sampai hilangnya *righting reflex*) dan lama tidur (waktu sejak hilangnya *righting reflex* sampai kembalinya *righting reflex*).

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Konsumsi pakan

Pengukuran terhadap konsumsi pakan dilakukan mulai hari pertama penelitian, yaitu satu minggu setelah adaptasi sampai akhir penelitian, yaitu 14 hari setelah selesainya perlakuan (rifampisin dan NaCl fisiologis). Rerata konsumsi pakan dikelompokkan menjadi sebelum perlakuan (selama 14 hari), selama perlakuan (selama 1, 2 atau 4 minggu) dan sesudah perlakuan (selama 14 hari). Hasil rerata \pm SE konsumsi pakan disajikan pada tabel 1, sedangkan grafik konsumsi pakan per hari tikus percobaan sebelum, selama dan sesudah percobaan disajikan pada gambar 1.

Dari data di atas dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian rifampisin menurunkan konsumsi pakan tikus (besarnya penurunan sesuai dengan lama

1) Balai Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta

2) PT Comfeed, Jakarta

3) PT Indofarma, Bekasi

4) PT Kimia Farma, Jakarta

Tabel 1. Hasil rerata ± SE konsumsi pakan per hari (gram) pada tikus *Sprague Dawley* jantan (tiap subkelompok 5 ekor) setelah pemberian rifampisin 0 mg (NaCl fisiologis 10ml/kg berat badan), 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per oral selama 1, 2 dan 4 minggu.

Perlakuan (per kg berat badan)	Lama perlakuan	Sebelum perlakuan	Selama perlakuan	Sesudah perlakuan
NaCl 10 ml	1 minggu	19,4 ± 0,40	19,4 ± 0,39	19,0 ± 0,60
	2 minggu	18,2 ± 0,58	19,2 ± 0,49	18,8 ± 0,20
	4 minggu	16,4 ± 0,93	20,2 ± 0,20	20,0 ± 0,30
Rifampisin 50 mg	1 minggu	18,8 ± 0,58	13,8 ± 0,59	18,6 ± 0,80
	2 minggu	19,4 ± 0,51	12,0 ± 1,00	17,4 ± 0,30
	4 minggu	20,2 ± 0,37	9,4 ± 0,40	16,6 ± 0,90
Rifampisin 100 mg	1 minggu	19,4 ± 0,50	14,0 ± 0,60	17,0 ± 0,60
	2 minggu	18,6 ± 0,50	10,2 ± 0,70	17,4 ± 1,10
	4 minggu	15,8 ± 0,40	6,8 ± 0,40	13,6 ± 1,00
Rifampisin 200 mg	1 minggu	19,0 ± 0,30	10,6 ± 0,70	17,6 ± 0,70
	2 minggu	17,6 ± 0,50	9,4 ± 0,90	18,0 ± 0,30
	4 minggu	16,0 ± 0,90	6,8 ± 0,40	13,6 ± 1,00

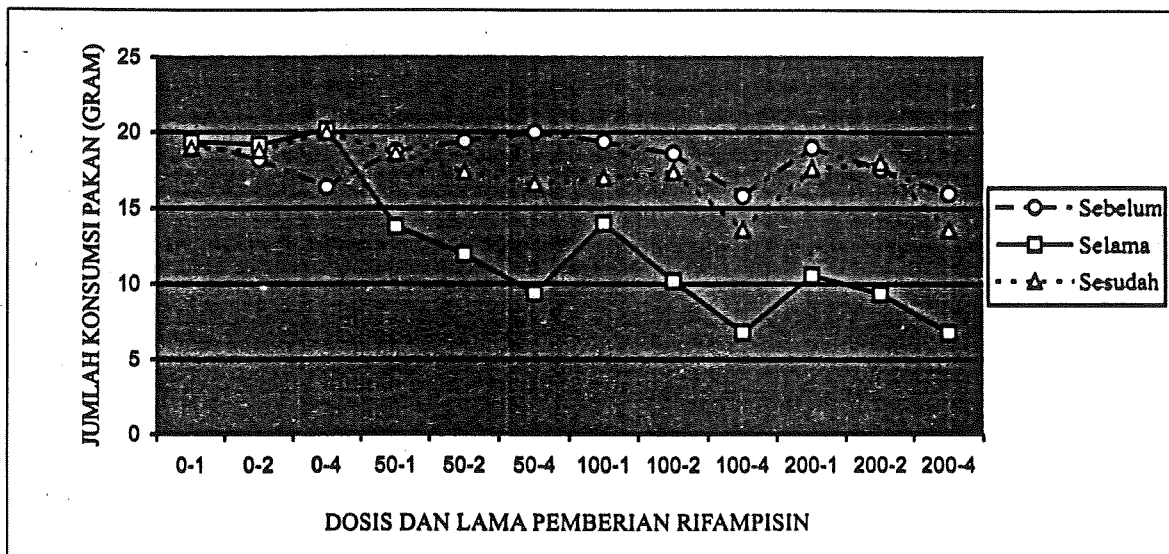
pemberian serta besarnya dosis rifampisin) dan meningkat kembali setelah pemberian rifampisin dihentikan. Dari analisis statistik diperoleh suatu gambaran bahwa konsumsi pakan tikus *Sprague Dawley* sebelum, selama dan sesudah perlakuan berbeda secara signifikan karena adanya variasi dosis dan lama pemberian rifampisin ($P < 0,05$).

b. Onset anestesi

Satu hari setelah perlakuan terakhir (baik dengan NaCl fisiologis maupun rifampisin) setiap ekor tikus disuntik dengan tiopental natrium) 50 mg/kg berat badan (intraperitoneal) dengan kecepatan suntikan 10 detik. Hilangnya *righting reflex* pada tikus ditandai dengan hilangnya refleks untuk bangun ke posisi semula (diatas 10 detik) setelah tikus ditelentangkan.

Onset anestesi adalah waktu sejak teranestesi (ditandai dengan hilangnya *righting reflex*) dikurangi waktu saat penyuntikan. Onset anestesi tiopental disajikan pada tabel 2, sedangkan grafik onset anestesi disajikan pada gambar 2.

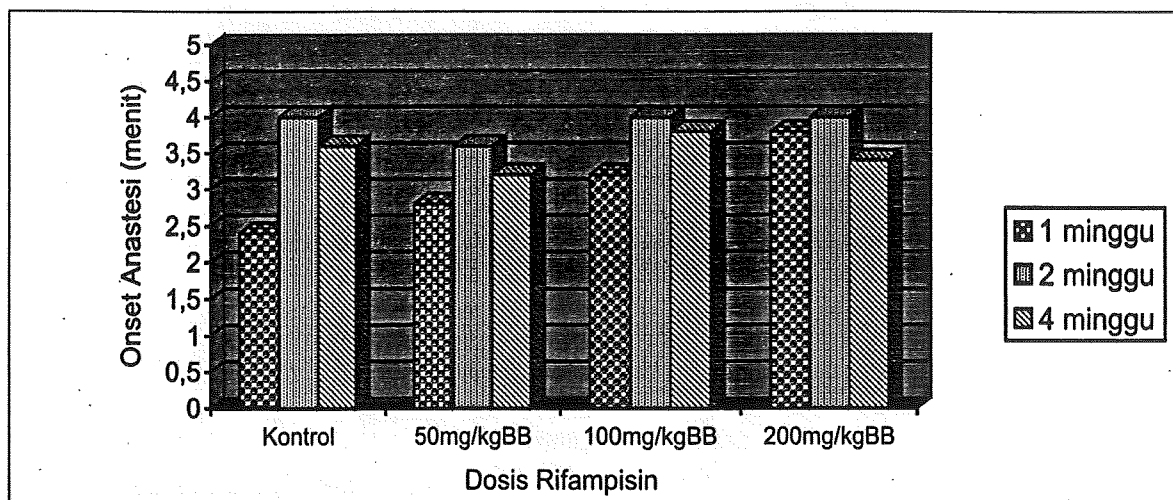
Rerata onset anestesi pada kelompok rifampisin 50, 100 dan 200 mg menunjukkan peningkatan sebesar 16,6; 33,3 dan 58,3% dibanding kelompok kontrol (subkelompok 1 minggu). Sedangkan onset anestesi kelompok rifampisin 100 dan 200 mg/kg berat badan selama 2 minggu tidak menunjukkan peningkatan (0%) dibandingkan kontrolnya. Bahkan onset anestesi kelompok kelompok 50 mg/kg berat badan mengalami penurunan sebesar 10% dibandingkan dengan kelompok kontrolnya. Demikian juga onset anestesi



Gambar 1. Konsumsi pakan per hari (gram) pada tikus *Sprague Dawley* jantan (tiap subkelompok 5 ekor) setelah pemberian rifampisin 0 mg (NaCl fisiologis 10ml/kg berat badan), 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per oral selama 1, 2 dan 4 minggu.

Tabel 2. Hasil rerata ± SE onset anestesi (menit) tiopental pada tikus *Sprague Dawley* jantan setelah pemberian rifampisin 0 mg (NaCl fisiologis 10 ml/kg berat badan), 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per oral selama 1, 2 dan 4 minggu.

Jenis perlakuan (per kg berat badan)	Pemberian 1 minggu	Pemberian 2 minggu	Pemberian 4 minggu
NaCl 10 ml	2,4 ± 0,5	4,0 ± 0,3	3,6 ± 0,5
Rifampisin 50 mg	2,8 ± 0,2	3,6 ± 0,4	3,2 ± 0,4
Rifampisin 100 mg	3,2 ± 0,4	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,2
Rifampisin 200 mg	3,8 ± 0,4	4,0 ± 0,4	3,4 ± 0,2



Gambar 2. Onset anestesi (menit) tiopental sodium (50 mg/kg berat badan, intraperitoneal) pada tikus *Sprague Dawley* jantan setelah pemberian rifampisin 0 mg (NaCl fisiologis 10 ml/kg berat badan), 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per oral selama 1, 2 dan 4 minggu.

kelompok rifampisin 50 dan 200 mg/kg berat badan selama 4 minggu juga mengalami penurunan sebesar 11,1 dan 5,6% dibandingkan kelompok kontrolnya, tetapi untuk kelompok rifampisin 100 mg mengalami kenaikan sebesar 5,6%. Onset anestesi subkelompok 2 minggu lebih tinggi dibandingkan dengan subkelompok 4 minggu dan 1 minggu.

Dari Analisis statistic dengan menggunakan *Multifactorial Randomized Design* diperoleh gambaran bahwa onset anestesi tikus *Sprague Dawley* dipengaruhi secara signifikan oleh besaran dosis dan lama pemberian rifampisin ($P < 0,05$).

c. Lama anestesi (durasi tidur)

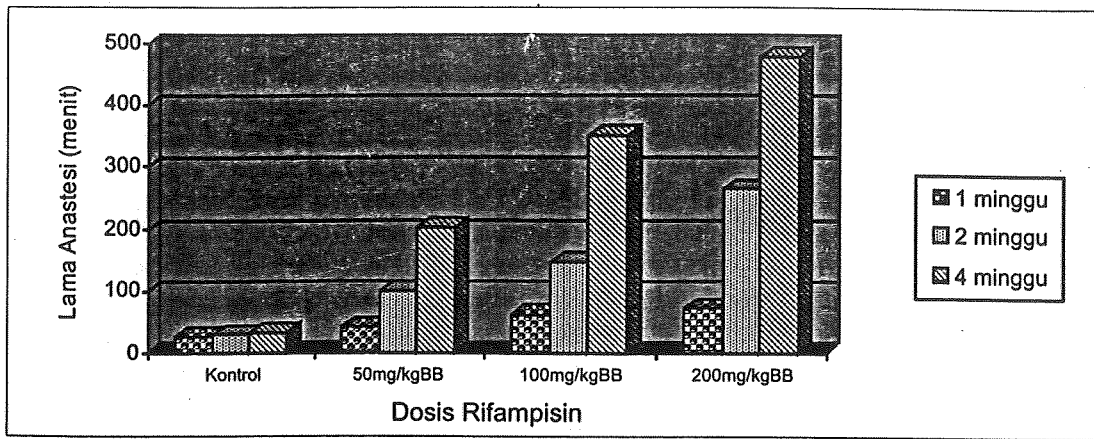
Lama tidur merupakan waktu sejak hilangnya *righting reflex* sampai kembalinya refleks tersebut. Hasil rerata ± SE lama tidur tikus percobaan disajikan dalam tabel 3, sedangkan grafik lama tidur disajikan pada gambar 3.

Dari tabel dan gambar tampak bahwa lama tidur kelompok kontrol relatif sama dan tidak terpengaruh oleh pemberian NaCl fisiologis. Hal ini berarti bahwa perlakuan fisik tidak mempengaruhi lama tidur tikus yang diberi tiopental sodium. Pada perlakuan selama 1 minggu, kelompok tikus yang diberi rifampisin 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan, menunjukkan peningkatan tidur (berturut-turut 72,6; 241,4 dan 535,2%) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan peningkatan lama tidur pada pemberian selama 2 minggu kelompok rifampisin 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan adalah 148,4; 410,3 dan 998,7%. Demikian pula pada pemberian selama 4 minggu, kelompok rifampisin 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan juga menunjukkan peningkatan sebesar 187,1; 805,5 dan 1401,3%.

Dari analisis statistik diperoleh gambaran bahwa lama tidur tikus *Sprague Dawley* karena besaran dosis

Tabel 3. Hasil rerata ± SE lama anestesi (menit) tiopental pada tikus *Sprague Dawley* jantan setelah pemberian rifampisin 0 mg (NaCl fisiologis 10 ml/kg berat badan), 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per oral selama 1, 2 dan 4 minggu.

Jenis perlakuan (per kg berat badan)	Pemberian 1 minggu	Pemberian 2 minggu	Pemberian 4 minggu
NaCl 10 ml	24,8 ± 1,5	29,0 ± 1,0	31,8 ± 2,1
Rifampisin 50 mg	42,8 ± 1,8	99,0 ± 1,2	202,0 ± 4,5
Rifampisin 100 mg	61,6 ± 4,0	148,0 ± 3,5	349,4 ± 12,4
Rifampisin 200 mg	71,2 ± 1,5	262,6 ± 4,6	477,4 ± 8,1



Gambar 3. Onset anastesi (menit) thiopental natrium (50 mg/kg berat badan, intraperitoneal) pada tikus *Sprague Dawley* jantan setelah pemberian rifampisin 0 mg (NaCl fisiologis 10 ml/kg berat badan), 50, 100 dan 200 mg/kg berat badan per oral selama 1, 2 dan 4 minggu.

dan lama pemberian rifampisin berbeda secara signifikan ($P < 0,05$). Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa: (1) Rifampisin memperpanjang lama tidur tikus karena pemberian thiopental, (2) besarnya dosis dan lama pemberian rifampisin mempengaruhi lama tidur tikus.

Menurut Krishnaswamy (1978) pada keadaan malnutrisi, kemampuan eliminasi obat menurun sedang kemampuan absorpsi meningkat. Peningkatan kemampuan absorpsi menyebabkan peningkatan kadar obat dalam darah. Pada tikus yang kekurangan protein kemampuan kapasitas pemetabolisasi oksidatifnya berkurang. Pengurangan ini sebagian disebabkan karena berkurangnya protein mikrosom dan sebagian lagi karena efek spesifik enzim-enzim yang masih tersisa. Asam lemak esensial juga dibutuhkan untuk interaksi substrat (rifampisin atau tiopental) dengan sisi aktif sitokrom P-450. Akibatnya keadaan defisiensi lemak akan menurunkan metabolisme obat yang melibatkan sitokrom P-450 (Gibson dan Skett, 1991).

Menurut Curry (1980) dan Gibson dan Skett (1991), ada 3 komponen utama pada system oksidasi fungsi campur (*mixed-function oxidase*), yaitu :

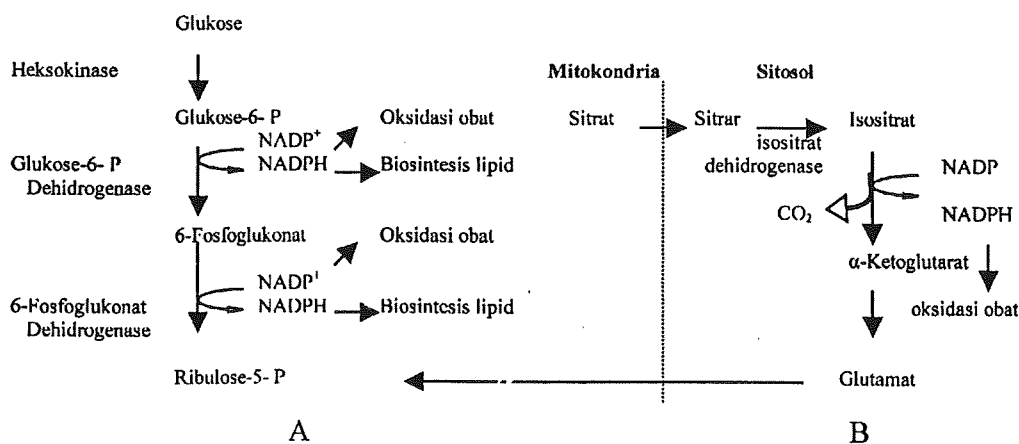
NADPH sitokrom P-450 reduktase, sitokrom P-450 dan lipid. NADPH sitokrom P-450 reduktase bertanggungjawab untuk oksidasi obat dalam hal flavoprotein mentransfer ekivalen pereduksi dari $NADP + H^+$ menjadi sitokrom P-450 seperti pada persamaan ini :



NADPH hepatic diturunkan dari semua sumber yaitu jalur pentosa fosfat atau disebut juga sebagai jalur heksosa monofosfat shunt (sebagai jalur utama) serta ekivalen pereduksi yang diturunkan dari translokasi mitokondrial dari NADPH seperti pada gambar 4.

Setiap reaksi yang dikatalisis oleh enzim, maka jumlah enzim aktif sangat berpengaruh terhadap keseluruhan reaksi. Pada proses metabolisme yang melibatkan enzim sitokrom P-450, maka jumlah dari enzim tersebut sangatlah penting untuk proses metabolisme tersebut.

Dengan adanya penurunan konsumsi pakan pada kelompok tikus yang diberi rifampisin, maka ketiga komponen utama pada oksidasi fungsi campur, yaitu : NADPH sitokrom P-450 reduktase, sitokrom P-450 dan lipid akan menurun. Karena metabolisme



Gambar 4. Biosintesa NADPH yang digunakan dalam oksidasi obat. A). jalur pentosa fosfat. B) Mata rantai NAD^+ , isositrat dehidrogenase.

thiopental membutuhkan sitokrom P-450 sedangkan komponen-komponen sitokrom P-450 berkurang sebagai akibat penurunan konsumsi pakan, maka kemampuan metabolisme thiopental tikus menurun. Penurunan konsumsi pakan inilah yang diduga memiliki peranan besar untuk memperlama kerja thiopental.

Menurut Weinstein (1990) proses pemacu enzim metabolisme tidak berlangsung terus menerus, tetapi akan berhenti pada tingkat maksimum yang dapat terjadi beberapa hari sampai beberapa minggu. Rifampisin menyebabkan induksi metabolisme terhadap rifampisin sendiri (auto-induksi) sehingga eliminasinya meningkat pada pemberian berulang. Menurut Van Scoy dan Wilkowke (1983), rifampisin mengalami metabolisme di hepar terutama dengan desasetilasi pada atom C nomor 25 membentuk desasetil-rifampisin.

Pada penelitian ini, peningkatan enzim metabolisme (jika ada) karena pemberian rifampisin diduga dipakai sendiri oleh rifampisin (auto-induksi). Bahkan, karena metabolisme rifampisin dan thiopental sama-sama membutuhkan sitokrom P-450, maka terjadi persaingan memperebutkan enzim tersebut. Dalam persaingan ini nampaknya dimenangkan oleh rifampisin, sehingga memperlama kerja thiopental. Dugaan ini diperkuat oleh kenyataan bahwa semakin besar dan semakin lama pemberian rifampisin, semakin lama pula kerja thiopental.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian terhadap tikus *Sprague Dawley* jantan (usia \pm 2 bulan; berat badan \pm 250 gram) dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian rifampisin : (1) menurunkan konsumsi pakan dan (2) akan memperpanjang onset dan lama anestesi thiopental pada tikus yang mengalami gangguan konsumsi pakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Drs. Lukman Hakim, M.Sc., Ph.D., Apt atas bimbingannya selama ini dan PT Indofarma atas bantuannya dalam pengadaan rifampisin.

DAFTAR PUSTAKA

- Curry, S.H., 1980, *Drug Disposition and Pharmacokinetics*, 3rd ed., pp. 225-240, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Gibson, G.G. and Skett, P., 1991. *Introduction to Drug Metabolism*, alih bahasa Iis Aisyah B., 1 ed., pp. 42-84, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Krisnaswamy, K., 1978. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Malnutrition*. Clin. Pharmacokinet. 3:216-240.
- Kucers, A., Benett, N.M., Kemp, R.J., 1978. *The Use of Antibiotics*, 4th ed., pp. 924-951, J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
- Rang, H.P. and Dale, M.M., 1987, *Pharmacology*, 1st ed., pp. 73-78, 94-97, Churchill Livingstone, Edinburgh, London.
- Suryawati, S., 1995. *Efek Samping Obat*, 2 ed., pp. 95, 266-267, Gadjah Mada University Press.
- Van Scoy, R.E. & Wilkowske, C.J., 1983. Antituberculous Agents: Rifampicin, Sterptomycin, Ethambutol and Pyrazinamide. *Mayo. Clin. Proc.* 58:233-240.
- Weinstein, L., 1990. *Antimicrobial Agent: Drugs Used in Chemotherapy of Tuberculosis and Leprosy* in Goodman, L.S. and Gillman, A (ed.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., pp. 1-45, The Mac Millan Company, New York.
- Widodo, U., 1988. Kumpulan Data Klinik Farmakologik, 1 ed., hal. 1-12, 451-452, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.