

PENGGUNAAN METODE RIA UNTUK MENGUKUR PENGARUH TETRASIKLIN TERHADAP EFEKTIVITAS PIL KB

Endang Kumolowati*, J.R. Wattimena**, Sriwoelan Soebito**
*Pusat Penelitian Teknik Nuklir - Badan Tenaga Atom Nasional
**Jurusan Farmasi - Institut Teknologi Bandung

ABSTRAK

PENGGUNAAN METODE RIA UNTUK MENGUKUR PENGARUH TETRASIKLIN TERHADAP EFEKTIVITAS PIL KB. Telah diteliti kemungkinan terjadinya interaksi antara tetrasiklin dengan pil KB (kontrasepsi oral kombinasi, KOK) pada pemakaian secara bersama-sama, dengan melihat efeknya terhadap kadar estradiol dan progesteron sera. Pada 14 wanita yang telah menggunakan KOK selama minimal empat bulan diberikan tetrasiklin secara oral dalam dosis sehari tiga kali 500 mg selama lima hari berturut-turut. Kadar estradiol dan progesteron sera ditentukan dengan metode "radioimmunoassay" (RIA). Estradiol ditentukan pada hari ke 1,9,10, 11,12, dan 13, sedang progesteron ditentukan pada hari ke 17,19 dan 21 dari siklus menstruasi. Data yang diperoleh dianalisis dengan ANOVA (two factors) dan uji-t. Ternyata tetrasiklin tidak mempengaruhi kadar estradiol, kecuali pada hari ke-13 terjadi penurunan sebesar 28,9% ($p < 0,05$) sedang kadar progesteron tidak dipengaruhi sama sekali.

ABSTRACT

APPLICATION OF RIA METHOD IN DETERMINING TETRACYCLIN INFLUENCE ON CONTRACEPTIVE PILL EFFECTIVENESS. The possibility of interaction between tetracycline and oral contraceptive combination (OCC) used concurrently and its effect on sera estradiol and progesterone concentrations has been studied. Fourteen women had used OCC for at least four months were given tetracycline orally at a dose of 500 mgs three times daily for five consecutive days. The sera concentrations of oestradiol and progesterone were determined by radioimmunoassay (RIA) method. The oestradiol was determined on 1,9,10,11,12 and 13th days, whereas progesterone was determined on 17,19 and 21th days of the same menstrual cycle. The resulting data was analyzed by using ANOVA (two factors) dan t-test. It seems that tetracycline does not exert influence on serum estradiol level, except on the 13th day of the menstrual cycle the decrease was 28,98% (p), whereas the serum concentration of progesterone was not affected at all.

PENDAHULUAN

Dalam pelaksanaan Program Keluarga Berencana Nasional, metode kontrasepsi oral merupakan cara yang paling banyak digunakan dan diketahui, terutama oleh kalangan masyarakat awam. Bahkan pada saat ini di Indonesia telah terdapat kira-kira 14 juta akseptor keluarga berencana dengan perincian sebagai berikut : 42,6% menggunakan obat kontrasepsi oral (pil KB), 34,2% menggunakan alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR), sedang 6,1% diantaranya memilih metode suntikan dan kontrasepsi implantasi. [1,2]

Dalam keadaan ber-KB, mungkin saja para akseptor tersebut terkena penyakit infeksi, karena penyakit infeksi masih mendominasi masyarakat Indonesia. Untuk mengatasinya terapi dengan antibiotika hingga saat ini masih merupakan pilihan. Akibatnya, penggunaan bersama

dari kedua jenis obat tersebut dapat saja terjadi. Sementara itu, interaksi antara keduanya belum menjadikan perhatian dan pertimbangan dalam penulisan resep obat. [3]

Berdasar beberapa pustaka, antibiotika yang telah menunjukkan interaksi serius dengan obat kontrasepsi oral adalah rifampisin, sehingga merupakan kontraindikasi mutlak terhadap kontrasepsi oral [3,4,5,6,7,8,9]. Diduga pula bahwa kelompok penisilin (ampisilin dan amoksisilin), tetrasiklin, neomisin, eritromisin, dan antibiotika spektrum luas lain juga berinteraksi dengan kontrasepsi oral [3,6,7,8,9, 10,11,14]

Penelitian mengenai interaksi antara rifampisin dan ampisilin dengan kontrasepsi oral pada wanita ber-KB pil sudah cukup banyak [5,8,12]. Demikian pula mengenai neomisin,

linkomisin, dan cefoksitin pada hewan percobaan [13,14,17]. Untuk tetrasiklin baru merupakan laporan kasus [10,15] dengan akibat klinis yg. dapat diamati: gangguan siklus menstruasi, terjadinya pendarahan (break through bleeding), bintik darah (spotting), dan kegagalan KB yang menyebabkan kehamilan [3,6,7,8,10,11, 15].

Untuk mengukur seberapa jauh pengaruh tetrasiklin terhadap efektivitas pil KB perlu dilakukan pengujian terhadap kadar estradiol dan progesteron serum. Kedua senyawa ini kadarnya sangat rendah di dalam serum, sehingga sangat sukar mengkuantifikasi senyawa-senyawa tersebut di dalam sistem biologis. Dengan ditemukannya metode radioimmunoassay (RIA) oleh Yellow dan Berson sekitar tahun 1960, hingga kini metode ini telah berkembang sangat luas. Untuk penentuan hormon dalam plasma darah kepekaan metode ini dapat mencapai tingkat nanogram, pikogram bahkan dalam beberapa hal sampai femtogram permililiter plasma atau serum.

Saat ini telah banyak tersedia perangkat Kit RIA yang lengkap dengan pereaksi-pereaksi yang spesifik untuk setiap jenis penentuan. Bahkan telah tersedia peralatan pencacah otomatis yang dilengkapi dengan program dengan penghitungan. Sehingga pengerjaan yang cepat dan sederhana benar-benar dapat dicapai.

METODE DAN TATAKERJA

Metode Penelitian

Pemilihan Subyek Penelitian

Kriteria peserta: wanita/akseptor yang telah menggunakan KOK secara rutin dan teratur selama minimum empat bulan, merupakan pasangan usia subur berumur 20-35 tahun, pernah melahirkan, bobot badan 40-60 kg, kondisi kesehatan umum baik, bersedia menjadi peserta penelitian yang didukung dengan pernyataan tertulis tidak berkeberatan untuk ikut serta dalam penelitian (informed consent), selama mengikuti penelitian disarankan untuk menggunakan kontrasepsi alternatif (kondom) pada 2-3 hari sebelum dan sesudah titik ovulasi tepatnya pada hari ke 11-17 dari siklus menstruasi. Minimum seminggu sebelum dan selama penelitian berlangsung subyek harus bebas dari

obat-obatan yang tidak dipergunakan dalam penelitian. Sedang tetrasiklin diminum sebelum makan atau dalam keadaan lambung kosong.

Uji Kualitas Tablet KOK dan Kapsul Tetrasiklin

Pengawasan mutu sediaan farmasi yang akan digunakan dilakukan melalui penetapan kadar tablet KOK dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) [16], dan untuk kapsul tetrasiklin dengan metode Spektrofluorometri [17].

Rancangan Penelitian

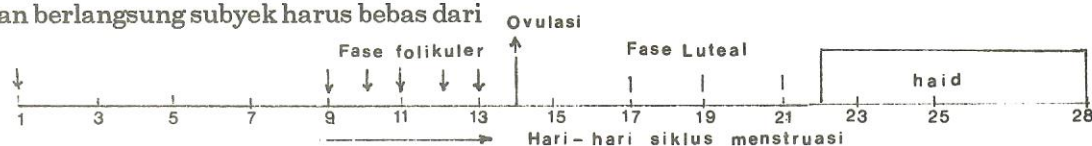
Sejumlah 14 wanita terpilih dikelompokkan ke dalam dua kelompok: (1) terdiri atas enam wanita, pada siklus menstruasi pertama diberi KOK dan tetrasiklin, pada siklus menstruasi kedua diberi KOK dan plasebo (kapsul kosong); (2) terdiri atas delapan wanita, pada siklus menstruasi pertama diberi KOK dan plasebo, pada siklus menstruasi kedua diberi KOK dan tetrasiklin. Secara ringkas dapat dilihat pada Tabel berikut.

Perlakuan: KOK mulai diberikan pada hari Tabel 1. Urutan perlakuan terhadap dua kelompok subyek penelitian selama dua siklus menstruasi.

Kelompok	Waktu	
	Siklus I	Siklus II
6 responden	KOK + Tetra	KOK + Plasebo
8 responden	KOK + Plasebo	KOK + Tetra

pertama menstruasi, sedang kapsul tetrasiklin atau kapsul plasebo diberikan pada hari ke 9, 10, 11, 12, dan 13 dari siklus menstruasi.

Pengambilan darah dilakukan pada lengan bagian bawah sebanyak 5 ml. Untuk penetapan estradiol serum, cuplikan darah diambil pada hari ke 1, 9, 10, 11, 12, dan 13 dari setiap siklus penelitian. Sedang untuk penetapan progesteron serum, cuplikan darah diambil pada hari ke 17,19, dan 21. Diagram pengambilan cuplikan darah dapat dilihat pada Gambar berikut.



Gambar 1. Diagram pengambilan cuplikan darah pada setiap siklus penelitian.

Kadar Estradiol dan Progesteron Sera

Penetapan kadar estradiol dan progesteron sera dilakukan dengan metode RIA dari WHO [18]. Hasilnya diolah dengan paket program komputer "immunoassay WHO" (WHO Immunoassay Programme version 5-3 by PR Edwards, Department of Molecular Endocrinology, Middlesex Hosp. Medical School London WIN 8AA), yang dilanjutkan dengan analisis statistik ANOVA *two factor* dan uji-t.

BAHAN DAN ALAT

Bahan

Bahan baku dan sediaan farmasi yang digunakan meliputi: etinilestradiol dan levonorgestrel (Pabrik Pil KB Kimia Farma Bandung), obat KOK Microgynon ED 30 (PT Schering Indonesia), bahan baku tetrasiklin-HCl dan tetrasiklin-HCl kapsul 500 mg (PT Sanbe Farma).

Pereaksi untuk metode RIA meliputi: pereaksi RIA dari WHO dalam bentuk bulk (serum antiestradiol dan anti-progesteron, baku estradiol dan progesteron, pelacak estradiol-H3 dan progesteron-H3, karbon aktif, dekstran, agar-agar dan dapar steroid), dietileter, dan cocktail sintilasi.

Peralatan

Perangkat RIA meliputi: tabung reaksi gelas, tips kuning dan biru, pipet ependorf, sarung tangan plastik, lemari pendingin 4° C dan -20° C, lemari uap, penangas air, pengocok otomatis, pengaduk otomatis, pemusing berpendingin dan berkecepatan 3000 rpm, pencacah beta (liquid scintillation counter, Beckmann), botol peneraan, dan perangkat komputer pengolah data.

PERCOBAAN

Pengembangan Metode Radioimmuno assay (RIA)

Kadar estradiol dan progesteron sera akibat penggunaan KOK adalah rendah [19], sehingga perlu dicari kondisi percobaan yang sesuai, terutama untuk menentukan volume serum yang akan digunakan serta efisiensi ekstraksi yang dapat dicapai.

Kadar estradiol serum wanita Indonesia yang menggunakan KOK diperkirakan 12 pg/ml [19]. Larutan baku estradiol yang digunakan konsentrasinya: 0, 23, 47, 94, 188, 375, dan 750 fmol/tabung peneraan. Maka volume serum yang diperlukan agar estradiol dapat terdeteksi dan berada dalam batas konsentrasi larutan bakunya adalah 0,5 ml dan 1,0 ml. Percobaan dilakukan terhadap kedua volume tersebut, dan

diekstraksi dengan berbagai volume eter, serta berbagai lama pengocokan.

Sejumlah 0,5 ml dan 1,0 ml volume serum ditambah pelacak estradiol-H3 volume tertentu, dibiarkan seimbang selama 30-60 menit. Ekstraksi dilakukan dua kali dengan eter dalam berbagai volume yang sesuai, dan dikocok dalam berbagai lama waktu pengocokan. Larutan airnya dibekukan sedangkan larutan eternya dipisahkan dengan cara dekantasi ke dalam botol peneraan. Pelarut eter diuapkan dalam penangas air 50°C, dan ekstrak yang diperoleh dilarutkan kembali dengan 0,9 ml dapar steroid yang dikocok dengan pengocok otomatis. Sejumlah 5 ml larutan *cocktail* sintilasi ditambahkan ke dalam setiap botol peneraan tersebut. Larutan diukur dengan alat pencacah beta (liquid scintillation counter). Diperoleh hasil sebagai berikut: volume serum 0,5 ml, volume eter dua kali 2,5 ml dengan lama pengocokan setiap kali 1,5 menit, lihat pada Tabel 2.

Kadar progesteron serum wanita barat yang menggunakan KOK diperkirakan sekitar 0,60-0,62 ng/ml [12], sedang wanita Indonesia diperkirakan 70%-nya yaitu 0,4 ng/ml [19]. Larutan baku progesteron yang digunakan konsentrasinya: 0, 39, 78, 156, 313, 625, dan 1250 fmol/tabung peneraan. Maka volume serum yang diperlukan agar progesteron dapat terdeteksi, serta berada dalam batas konsentrasi larutan bakunya adalah 100 µl dan 0,5 ml. Percobaan dilakukan terhadap kedua volume tersebut, dan diekstraksi dengan berbagai volume eter, serta berbagai lama pengocokan.

Sejumlah 100 µl dan 0,5 ml volume serum ditambah pelacak progesteron-H3 volume tertentu, dibiarkan seimbang selama 30-60 menit. Ekstraksi dilakukan satu kali dengan eter dalam berbagai volume, dan dikocok dalam berbagai lama pengocokan. Selanjutnya dilakukan prosedur seperti pada penetapan kadar estradiol. Diperoleh hasil: volume serum 100 µl, volume eter 1,5 ml, dan lama pengocokan satu menit. Hasil dapat dilihat pada Tabel 3.

Penetapan Kadar Estradiol Serum Secara RIA

Sejumlah 0,5 ml sampel serum dan serum kontrol dalam tabung reaksi sedang (13 ml) diekstraksi dua kali, setiap kali dengan 2,5 ml eter dan dikocok selama satu menit. Larutan air dibekukan, sedang larutan eternya dipisahkan dengan cara dekantasi dan ditampung dalam satu tabung reaksi tertentu. Pelarut eter diuapkan dengan penangas air 50°C, kemudian ditambahkan 600 µl dapar steroid ke dalam

Tabel 2. Efisiensi ekstraksi estradiol bertanda radioaktif di dalam serum darah dengan berbagai volume eter.

Nomor tabung	Vol. serum (ml)	Vol. tracer (μ l)	Vol. eter (ml)	Pengocokan (menit)	Ef. ekstraksi (%)
01 - 08	0,450	50	2 x 2,5	1,5	75,47
09 - 16			2 x 1,5	1	72,79
17 - 20	0,900	100	2 x 2,5	1,5	71,60
21 - 24			2 x 3,5	2	69,94
25 - 27	buffer steroid 0,850	50			100
28 - 30	buffer steroid 0,800	100			100

Tabel 3. Efisiensi ekstraksi progesteron bertanda radioaktif di dalam serum darah dengan berbagai volume eter.

Nomor tabung	Vol. serum (μ l)	Vol. tracer (μ l)	Vol. eter (ml)	Pengocokan (menit)	Ef. ekstraksi (%)
01 - 08	90	10	2	1	86,93
09 - 16			1	1	85,93
17 - 20	450	50	5	2	73,4
21 - 24			3		75,53
25 - 27	buffer steroid 0,890 μ l	10			100
28 - 30	buffer steroid 0,850 μ l	50			100

tabung tersebut dan dikocok dengan pengocok otomatis Larutan dibiarkan 5-10 menit, kemudian dikocok kembali. Sejumlah 0,5 ml larutan tersebut dimasukkan ke dalam tabung reaksi kecil (3 ml) untuk dianalisa.

Tabung ralat pemulihan diisi 0,45 ml serum dan 50 μ l pelacak estradiol-H3, dibiarkan seimbang selama 30-60 menit. Selanjutnya dilakukan seperti prosedur di atas, tetapi eter hasil ekstraksi tidak ditampung dalam tabung reaksi, melainkan langsung dituang ke dalam botol peneraan.

Larutan baku estradiol disiapkan dalam tabung reaksi kecil melalui pengenceran berantai sampai diperoleh larutan dengan konsentrasi: 23, 47, 94, 188, 375, dan 750 fmol/tabung peneraan.

Setelah semua tabung peneraan siap di dalam tabung gelas kecil (tiga ml), kecuali botol peneraan untuk ralat pemulihan, ditambahkan larutan antiserum 100 μ l dan pelacak estradiol-H3 100 μ l ke dalam setiap tabung peneraan dan dikocok. Inkubasi dilakukan selama satu malam (18-24 jam) pada suhu 4°C. Sejumlah 200 μ l pereaksi arang dekstran ditambahkan ke dalam

setiap tabung peneraan (dalam kondisi 4°C), kemudian dikocok dengan cepat. Inkubasi dilakukan selama 15 menit pada suhu 4°C, kemudian semua tabung peneraan dipusingkan dengan kecepatan 500 g pada suhu 4°C selama minimal lima menit. Beningan didekantasi ke dalam botol peneraan dengan kecepatan 2-5 menit untuk seluruh tabung, ditambahkan larutan *cocktail* sintilasi 5 ml ke dalam setiap botol peneraan, dan dibiarkan homogen selama 60 menit. Larutan diukur dengan alat pencacah beta (liquid scintillation counter) dengan lama penghitungan 10 menit untuk setiap botol peneraan. Hasil peneraan dapat dilihat pada Tabel II.3.

kembali. Bila perlu dipanaskan dengan penangas air 50°C selama 15-40 menit.

Tabung ralat pemulihan yang berisi 90 µl serum dan 10 µl pelacak progesteron-H3 dibiarkan seimbang selama 30- 60 menit. Selanjutnya seperti prosedur di atas, tetapi eter hasil ekstraksi langsung dituangkan ke dalam botol peneraan.

Larutan baku progesteron dalam tabung gelas kecil disiapkan yang dibuat dengan pengenceran berantai sampai diperoleh larutan dengan konsentrasi: 39, 78, 156, 313, 625, dan 1250 fmol/tabung peneraan.

Setelah semua tabung peneraan siap di tabung gelas kecil (3 ml), kecuali botol peneraan

Tabel 4. Kadar estradiol serum 14 wanita yang menggunakan KOK dengan perlakuan plasebo dan tetrasiklin µg/ml.

Hari ke	1		9		10		11		12		13	
	KOK +Pl	KOK +Tet	KOK +Pl	KOK +Tet	KOK +Pl	KOK +Tet	KOK +Pl	KOK +Tet	KOK +Pl	KOK +Tet	KOK +Pl	KOK +Tet
1	40,660	127,070	34,390	53,320	47,290	31,930	32,390	29,060	28,320	35,720	33,440	30,480
2	33,310	23,140	29,840	23,400	30,640	21,900	27,790	24,040	19,340	32,140	26,270	22,160
3	24,330	16,940	29,690	22,780	19,180	19,210	13,360	18,990	19,830	19,860	24,810	15,100
4	13,990	1,450	tt	tt	tt	tt	tt	tt	0,180	16,880	tt	7,830
5	46,720	24,680	16,770	tt	10,620	24,760	12,770	11,630	11,630	9,550	5,760	8,100
6	24,590	53,070	12,120	17,660	11,170	13,820	14,640	9,520	9,550	12,980	17,520	8,670
7	20,640	27,920	17,840	11,490	15,360	9,920	10,360	4,520	15,400	6,050	12,730	7,750
8	46,390	22,770	13,200	6,530	13,800	1,070	17,960	4,960	20,550	3,660	16,020	tt
9	33,430	4,430	tt	3,700	tt	6,510	11,370	2,240	1,040	tt	tt	2,270
10	68,080	58,920	10,940	25,750	24,240	19,540	35,250	17,460	18,880	9,630	21,630	18,840
11	53,720	46,640	23,340	tt	12,720	28,840	9,460	34,480	11,600	33,920	20,920	20,500
12	tt	16,450	tt	tt	20,920	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt
13	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt
14	51,450	43,820	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt	tt

Keterangan:

KOK = Kontrasepsi Oral Kombinasi; Pl = Plasebo; Tet = Tetrasiklin; tt = tidak terdeteksi (kadarnya terlalu rendah).

Penetapan Kadar Progesteron Serum Secara RIA

Sejumlah 100 µl serum cuplikan dan serum kontrol dalam tabung reaksi kecil (3 ml) diekstraksi dengan 1,5 ml eter dan dikocok dengan pengocok otomatis selama satu menit. Larutan airnya dibekukan, sedang larutan eternya dipisahkan dengan cara dekantasi dan ditampung dalam tabung reaksi tersendiri. Pelarut eter diuapkan dengan penangas air 50°C, kemudian ke dalamnya ditambahkan 500 µl dapar steroid, dan dikocok homogen. Larutan dibiarkan 5-10 menit, kemudian dikocok

untuk ralat pemulihan, dilakukan penambahan larutan antiserum 100 µl dan pelacak 100 µl ke dalam setiap tabung peneraan, dan dikocok. Larutan diinkubasikan selama satu malam (18-24 jam) pada suhu 4°C. Kemudian ditambahkan dengan cepat pereaksi arang-dekstran 200 µl kepada setiap tabung peneraan dalam kondisi 4°C, dan dikocok. Larutan dibiarkan selama 15 menit pada suhu 4°C, kemudian semua tabung peneraan dipusingkan dengan kecepatan 500 g dan kondisi suhu 4°C. Selanjutnya beningan dituangkan ke dalam botol peneraan dengan

kecepatan 2-5 menit untuk seluruh tabung peneraan. Akhirnya larutan *cocktail* sintilasi 5 ml ditambahkan ke dalam setiap botol peneraan, dan dibiarkan homogen selama 60 menit. Botol-botol peneraan siap dihitung dengan alat pencacah beta (liquid scintillation counter), dan penghitungan dilakukan selama 10 menit untuk setiap botol peneraan. Hasilnya terlihat pada Tabel 5.

ada perbedaan yang bermakna pada kadar estradiol maupun progesteron dalam urutan perlakuan tetrasiklin-plasebo atau sebaliknya. Pemberian tetrasiklin mempengaruhi kadar estradiol tetapi tidak terhadap kadar progesteron. Periode waktu pengambilan cuplikan darah sangat besar pengaruhnya terhadap kadar estradiol dan progesteron serum.

Tabel 5. Kadar progesteron serum 14 wanita yang menggunakan KOK dengan perlakuan plasebo dan tetrasiklin, pg/ml.

Hari ke	17		19		21	
	KOK +Pl	KOK+Tet	KOK +Pl	KOK+Tet	KOK +Pl	KOK+Tet
1	568,810	551,950	627,510	568,310	448,080	419,280
2	675,290	355,540	548,840	621,420	614,420	455,000
3	609,680	422,340	518,450	427,470	460,280	315,420
4	91,510	196,570	89,890	157,390	155,820	192,410
5	176,180	112,950	179,740	87,380	119,030	103,710
6	106,050	95,600	74,690	101,360	82,990	94,050
7	277,160	270,850	543,790	873,780	524,920	749,250
8	528,640	829,750	116,340	565,330	637,700	210,730
9	319,790	370,250	127,750	524,920	510,300	551,520
10	1630,090	985,530	1218,390	600,370	2138,130	222,280
11	110,840	53,080	449,250	36,720	52,630	99,060
12	712,380	256,550	302,390	33,480	608,940	354,460
13	206,400	164,680	386,650	283,580	106,050	134,990
14	181,610	92,290	301,260	117,580	61,430	120,720

Keterangan:

KOK = Kontrasepsi Oral Kombinasi; Pl = Plasebo; Tet = Tetrasiklin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Kualitas Sediaan KOK dan Tetrasiklin

Diperoleh bobot rata-rata tablet KOK: (0,0923 ± 0,006) gram, sedang kadar etinilestradiol 104,3% dan levonorgestrel 108,3% terhadap bobot tablet. Untuk kapsul tetrasiklin bobot rata-rata isi kapsul (0,5886 ± 0,01) gram, dan kadarnya 96,85% terhadap bobot isi kapsul.

Peserta Penelitian

Seluruh peserta mengikuti penelitian ini sampai selesai dan mematuhi petunjuk penelitian dengan baik. Efek terhadap gangguan menstruasi, bintik darah (spotting), dan pendarahan (breakthrough bleeding) tidak tampak pada seluruh peserta.

Hasil Analisis Data RIA

Hasil analisis statistik dari data RIA dengan ANOVA two factor diperoleh bahwa, tidak

Hasil analisis statistik dengan uji-t (p<05) mengungkap lebih jauh, bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar estradiol antara pemberian tetrasiklin dibanding plasebo pada hari ke 1, 9, 10, 11, dan 12. Kecuali pada hari ke-13, yaitu terjadi penurunan kadar estradiol pada siklus pemberian tetrasiklin. Pada siklus pemberian plasebo kadar estradiol mencapai 19,9 pg/ml, sedang pada siklus pemberian tetrasiklin kadarnya hanya mencapai 14,132 pg/ml (Tabel 6), sehingga mengalami penurunan sampai 28,98%. Untuk kadar progesteron, tidak ada perbedaan yang bermakna antara siklus pemberian tetrasiklin dengan plasebo pada hari ke 17, 19, dan 21. Nilai kadar progesteron serum dari seluruh peserta berada di bawah kadar fase luteal normalnya (3000-25000 pg/ml [18]), karena level rata-rata progesteron hasil penelitian adalah 287-357 pg/ml (Tabel 7).

Demikian pula kadar estradiol seluruh peserta, berada di bawah kadar fase folikular normalnya (60-700 pg/ml [18]), sedang kadar rata-rata estradiol hasil penelitian adalah 14-21 pg/ml (Tabel 6).

Tabel 6. Kadar estradiol serum rata-rata dari 14 wanita yang menggunakan KOK pada perlakuan dengan plasebo dan tetrasiklin, pg/ml.

Hari ke	KOK+Pl	KOK+Tet
1	38,1108	35,9461
9	21,3956	20,8263
10	14,71	17,72
11	18,605	15,73
12	14,2136	17,987
13	19,9	14,132

Keterangan:

KOK = Kontrasepsi Oral Kombinasi; Pl = Plasebo;
Tet = Tetrasiklin.

Tabel 7. Kadar progesteron serum rata-rata dari 14 wanita yang menggunakan KOK pada perlakuan dengan plasebo dan tetrasiklin, pg/ml.

Hari ke	KOK+Pl	KOK+Tet
17	442,4521	339,8521
19	391,7814	357,0779
21	465,7543	287,3486

Keterangan:

KOK = Kontrasepsi Oral Kombinasi; Pl = Plasebo;
Tet = Tetrasiklin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Metode radioimmunoassay dapat dipergunakan untuk mengukur pengaruh tetrasiklin terhadap efektivitas pil KB yang digunakan secara bersama-sama. Hanya saja karena kadar progesteron dan estradiol endogen di dalam darah sangat kecil (dalam femtomol) dan volume serum yang dapat dipergunakan juga sangat

terbatas (dalam mikroliter), maka diperlukan ketelitian dan kecermatan yang sangat tinggi di dalam pengerjaannya.

Ternyata pemakaian pil KB bersama-sama dengan antibiotika tetrasiklin tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada kadar estradiol dan progesteron sera. Diduga bahwa tetrasiklin tidak menurunkan efektivitas kerja dari pil KB tersebut. Hal ini terlihat pada kadar estradiol dan progesteron sera yang tidak mengalami peningkatan.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian kadar dasar dari hormon-hormon kelamin endogen wanita, khususnya bagi wanita Indonesia.
2. Perlu dikembangkan Kit RIA untuk penentuan senyawa progesteron dan estradiol endogen yang lebih sederhana dan praktis penggunaannya.
3. Karena Pil KB sudah menjadi bagian dari kehidupan masyarakat Indonesia (suksesnya program KB Lingkaran Biru) dan penggunaannya untuk jangka waktu yang lama (baik periode pemakaian maupun karena tuntutan pembangunan guna mengendalikan laju pertumbuhan penduduk), maka perlu dilakukan penelitian mengenai interaksinya dengan obat-obat lain. Dan dalam hal ini metode RIA dapat membantu untuk penelitian tersebut.
4. Kemungkinan adanya interaksi antara pil KB dengan obat-obat lain yang digunakan secara bersama-sama perlu menjadikan perhatian para klinisi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Disampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada semua pihak, yang karena demikian banyaknya tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan cukup besar bagi terlaksananya penelitian ini. Karena penelitian ini menggunakan pendekatan antar-lembaga (inter-institusi) dan antar-disiplin ilmu (interdisipliner).

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional, "Rekapitulasi Kegiatan Klinik Keluarga Berencana Secara Nasional", Biro Pencatatan dan Pelaporan, Januari 1986.
2. SUHARTI, K.S., dkk., (ed.), Kontrasepsi Steroid Nabati, Kumpulan Naskah Simposium, FKUI-BKKBN, 16 Nopember 1985
3. SHENFIELD, G.M., "Drug Interaction wit Oral Contraceptive Preparations", The Medical Journal of Australia, 144, 17 Februari 1986, 205-210

Demikian pula kadar estradiol seluruh peserta, berada di bawah kadar fase folikular normalnya (60-700 pg/ml [18]), sedang kadar rata-rata estradiol hasil penelitian adalah 14-21 pg/ml (Tabel 6).

Tabel 6. Kadar estradiol serum rata-rata dari 14 wanita yang menggunakan KOK pada perlakuan dengan plasebo dan tetrasiklin, pg/ml.

Hari ke	KOK+Pl	KOK+Tet
1	38,1108	35,9461
9	21,3956	20,8263
10	14,71	17,72
11	18,605	15,73
12	14,2136	17,987
13	19,9	14,132

Keterangan:

KOK = Kontrasepsi Oral Kombinasi; Pl = Plasebo; Tet = Tetrasiklin.

Tabel 7. Kadar progesteron serum rata-rata dari 14 wanita yang menggunakan KOK pada perlakuan dengan plasebo dan tetrasiklin, pg/ml.

Hari ke	KOK+Pl	KOK+Tet
17	442,4521	339,8521
19	391,7814	357,0779
21	465,7543	287,3486

Keterangan:

KOK = Kontrasepsi Oral Kombinasi; Pl = Plasebo; Tet = Tetrasiklin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Metode radioimmunoassay dapat dipergunakan untuk mengukur pengaruh tetrasiklin terhadap efektivitas pil KB yang digunakan secara bersama-sama. Hanya saja karena kadar progesteron dan estradiol endogen di dalam darah sangat kecil (dalam femtomol) dan volume serum yang dapat dipergunakan juga sangat

terbatas (dalam mikroliter), maka diperlukan ketelitian dan kecermatan yang sangat tinggi di dalam pengerjaannya.

Ternyata pemakaian pil KB bersama-sama dengan antibiotika tetrasiklin tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada kadar estradiol dan progesteron sera. Diduga bahwa tetrasiklin tidak menurunkan efektivitas kerja dari pil KB tersebut. Hal ini terlihat pada kadar estradiol dan progesteron sera yang tidak mengalami peningkatan.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian kadar dasar dari hormon-hormon kelamin endogen wanita, khususnya bagi wanita Indonesia.
2. Perlu dikembangkan Kit RIA untuk penentuan senyawa progesteron dan estradiol endogen yang lebih sederhana dan praktis penggunaannya.
3. Karena Pil KB sudah menjadi bagian dari kehidupan masyarakat Indonesia (suksesnya program KB Lingkaran Biru) dan penggunaannya untuk jangka waktu yang lama (baik periode pemakaian maupun karena tuntutan pembangunan guna mengendalikan laju pertumbuhan penduduk), maka perlu dilakukan penelitian mengenai interaksinya dengan obat-obat lain. Dan dalam hal ini metode RIA dapat membantu untuk penelitian tersebut.
4. Kemungkinan adanya interaksi antara pil KB dengan obat-obat lain yang digunakan secara bersama-sama perlu menjadikan perhatian para klinisi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Disampaikan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada semua pihak, yang karena demikian banyaknya tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan cukup besar bagi terlaksananya penelitian ini. Karena penelitian ini menggunakan pendekatan antar-lembaga (inter-institusi) dan antar-disiplin ilmu (interdisipliner).

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Koordinasi Keluarga Berencana Nasional, Rekapitulasi Kegiatan Klinik Keluarga Berencana Secara Nasional, Biro Pencatatan dan Pelaporan BKKBN, Jakarta (Januari 1986).
2. Suharti, K. S., dkk., Kontrasepsi steroid nabati, Kumpulan Naskah Simposium, FKUI-BKKBN, Jakarta (16 Nopember 1985).
3. Shenfield, G. M., Drug interaction with oral contraceptive preparations, The Medical Journal of Australia, 144 (17 February 1986) 205-210.

4. Anonim, American Pharmaceutical Association, Evaluations of Drug Interactions, 2nd. ed., Washington DC (1976) 392.
5. Back, D. J., et. al., The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol in women, *Contraception* 21 (1980) 135-143.
6. Anonim, Drug interaction with oral contraceptive steroids, *Br. Med. J.*, London (12 July 1980) 83.
7. Anonim, Interaction between antibiotics and oral contraceptives, *Drug Therapeutics Bulletin*, 25, 2 (January 1987) 5-6.
8. Back, D. J., et. al., The effect of ampicillin on oral contraceptive steroids in women, *Br. J. clin. Pharmac.* 14 (1982) 43-48.
9. Back, D. J. and Orme, M.L., Interaction between oral contraceptive steroids and broad-spectrum antibiotics, *Clinical and Experimental Dermatology* II (1986) 327-331.
10. Back, D. J., et. al., Evaluation of comites on safety of medicines yellow card reports in oral contraceptive-drug interaction with anticonvulsants and antibiotic, *Br. J. clin. Pharmac.* 25 (1988) 527-532.
11. D'arcy, P. F., Drug interaction with oral contraceptives, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 20, 5 (May 1986) 353-362.
12. Friedman, C. I., et. al., The effect of ampicillin on oral contraceptive effectiveness, *J. of The American College of Obstetricians and Gynaecologists* 55 (January 1980) 1, 33-37.
13. Back, D. J., et. al., The effect of antibiotics on the enterohepatic circulation of ethinylestradiol and norethisterone in the rat, *J. Steroid Biochem.* 9 (1978) 527-532.
14. Back, D. J., et. al., An antibiotics interaction with ethinylestradiol in the rat and rabbit, *J. Steroid Biochem.* 16 (1982) 407-413.
15. Bacon, J.F., Shenfield, G. M., Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives, *Br. Med. J.* 2 (February 1980) 293.
16. Bond, A. M., Heritage, D., Briggs, M. H., Reversed-phase HPLC for the determination of steroid hormones in oral contraceptives, *J. Chromatography* (1984) 315, 313-320.
17. Kelly, R. G., Peets, L. M., Hoyt, K. D., A Fluorometric Method of Analysis for Tetracycline", *Analytical Biochemistry*, 28 (1969) 222-229.
18. Sufi, S. B., Donaldson, A., Jeffcoate, S. L., WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Programme for The Provision of Matched Assay Reagents for The Radioimmunoassay of Hormones in Reproductive Physiology, *Method Manual*, 13th. ed. (January 1989).
19. Sri Gunarti, Studi perbandingan pengaruh dua jenis sediaan kontrasepsi oral terhadap kadar estradiol, Tesis Sarjana Stratum 2, Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Pasca Sarjana, Universitas Airlangga, Surabaya (1988).