

**PROFIL FARMAKOKINETIKA SENYAWA SINTETIK *TETRA
HYDROXIL ETHYL DISULPHATE* (THES) YANG DIBERIKAN
SECARA INTRAVENA PADA MARMOT (*Cavia porcellus*),
KELINCI (*Oryctolagus cuniculus*), DAN TIKUS (*Rattus
novergicus*)**

PHARMACOKINETIC PROFILE SINTETIC OF TETRA HYDROXIL
ETHYL DISULPHATE (THES) BY INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN
GUINEA PIG (*Cavia porcellus*), RABBIT (*Oryctolagus cuniculus*), AND
RAT (*Rattus novergicus*)

WAHYU PRAMUDYA



PROGRAM PASCASARJANA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020



TESIS

PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA SINTETIK TETRA HYDROXY ETHYL
DISULPHATE (THES) YANG DIBERIKAN SECARA INTRAVENA PADA MARMOT (CAVIA
PORCELLUS), KELINCI (ORYCTOLAGUS CUNICULUS),
DAN TIKUS (RATTUS NOVERGICUS)

Disusun dan diajukan oleh

WAHYU PRAMUDYA

Nomor Pokok P2500216012

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada Tanggal 15 Juli 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat

Prof. Dr. apt. Ely Wahyudin, DEA

Ketua

apt. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D

Sekretaris

Ketua Program Studi Magister

Farmasi Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Subhan, M.Pharm.Sc., Ph.D

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Prof. apt. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D



TESIS

**PROFIL FARMAKOKINETIK SENYAWA SINTETIK TETRA HYDROXY
ETHYL DISULPHATE (THES) YANG DIBERIKAN SECARA
INTRAVENA PADA MARMOT (CAVIA PORCELLUS), KELINCI
(ORYCTOLAGUS CUNICULUS), DAN TIKUS (RATTUS NOVERGICUS)**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

WAHYU PRAMUDYA

Kepada

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : WAHYU PRAMUDYA
Nomor mahasiswa : P2500216012
Program Studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Juli 2020

Yang menyatakan



Wahyu Pramudya



PRAKATA

AssalamualaikumWr. Wb

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan hidayah dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Tesis ini merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar magister pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Sebagai ungkapan kebahagiaan, penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Prof. Dr. Apt. Elly Wahyudin, DEA., sebagai Pembimbing Pertama
2. Ibu Apt. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D sebagai Pembimbing Kedua
3. Ibu Apt. Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM. Sc., Ph.D., Apt Sebagai Penguji
4. Ibu Dr. Apt. RisfahYulianty., M.Si Sebagai Penguji
5. Bapak Apt. Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D Sebagai Penguji

Atas keihklasannya meluangkan waktu, memberikan petunjuk dan saran, tenaga dan pikiran serta nasehat selama penelitian dan penyusunan tesis ini.

Kepada Penasehat Akademik Ibu Prof. Dr. Apt. Asnah Marzuki., M.Si., penulis haturkan terima kasih yang tak terhingga atas segala perhatian,

dan bantuannya selaku orang tua wali di kampus.

Penulis tak lupa menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya



1. Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
2. Kepala Laboratorium Biofarmaka Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
3. Kepala Laboratorium Biofarmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
4. Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
5. Seluruh staf pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
6. Rekan mahasiswa magister farmasi angkatan 2016
7. Kepala Puskesmas Manisa kabupaten Sidenreng Rappang
8. Para Staf Puskesmas Manisa Kabupaten Sidenreng Rappang

Tak lupa pula terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada almarhum ayah dan ibu tercinta serta kakak dan adik, yang selama ini telah banyak memberikan dorongan moril dan bantuan material serta doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan kelemahan, namun besar harapan kiranya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Sekian dan terima kasih.

WassalamualaikumWr. Wb

Makassar, Juli 2020

Penulis

WahyuPramudya



ABSTRAK

WahyuPramudya. Profil farmakokinetika senyawa Sintetik *Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphat* (THES) yang diberikan secara intravena pada tikus (*Rattus novergicus*), marmot (*Cavia porcellus*), dan kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). (dibimbing oleh Elly Wahyudin dan YusnitaRifai)

THES (*Tetra Hydroxy Ethyl Di Sulphate*) pada dasarnya agen *chelating* sulfat dari kelompok *Hydroxyl Ethyl Di Phosponate* (HEDP). Pengembangan THES sebagai agen pengkhelat adalah memiliki ikatan yang sangat kuat dengan ligan target. Senyawa THES sudah dibuat dalam beberapa produk sediaan farmasi. *Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphate* (THES) dengan pemberian intravena pada tikus (*Rattus novergicus*), marmot (*Cavia porcellus*), dan kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) dianggap perlu dilakukan untuk menetapkan profil farmakokinetik antara lain tetapan kecepatan eliminasi obat (K_e), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), volume distribusi (V_d), dan *Area Under Curve* (AUC).

Metode penelitian ini merupakan eksperimental yang melibatkan hewan uji marmot, kelinci dan tikus yang masing-masing berjumlah 3 ekor dan akan dibagi kedalam 3 kelompok dengan pemberian intravena. Kelompok 1 untuk marmot dalam dosis THES 30 mg/KgBB, kelompok 2 untuk kelinci dalam dosis THES 90 mg/KgBB, dan Kelompok 3 untuk tikus dalam dosis THES 15 mg/KgBB. Interval pengambilan sampel darah ke 0, 0,25, 0,50, 1, 2, dan 4 jam setelah pemberian obat.

Sampel plasma darah kemudian disentrifugasi dan diekstraksi menggunakan asetonitril. Selanjutnya dianalisis menggunakan UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*) dengan perbandingan fase gerak larutan Buffer Phospat : asetonitril (7:3) untuk memperoleh kadar obat. Hasil penetapan parameter farmakokinetik senyawa *Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphat* (THES) yang diberikan secara intravena pada marmot, Kelinci, dan tikus berturut turut yaitu nilai tetapan laju eliminasi (K_e) adalah 0,42, 0,51, dan 0,07 jam⁻¹, waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) adalah 1,65, 1,37, dan 10,10 jam, volume distribusi (V_d) adalah 5,60, 12,31, dan 9,95 L dan *Area Under Curve* (AUC) adalah 3,50, 3,92 dan 3,51 mg jam/L.

Kata kunci : *Tetra Hidroxy Ethyl Disulphate* (THES), Intravena, Parameter Farmakokinetik, UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*)



ABSTRACT

WahyuPramudya. Pharmacokinetic Profile Sintetic of Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphate (THES) by intravenous administration inrat (*Rattus novergicus*), guinea pig (*Cavia porcellus*), and rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). (Supervised by Elly Wahyudin and Yusnita Rifai)

THES (*Tetra Hydroxy Ethyl Di Sulphate*) is basically a sulfate chelating agent from the *Hydroxyl Ethyl group in Phosphonate* (HEDP). The development of THES as a chelating agent is to have a very strong bond with the target ligand. THES compounds have been made in several pharmaceutical preparation products. *Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphate* (THES) by giving intravenous administration to rats (*Rattus novergicus*), guinea pigs (*Cavia porcellus*), and rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) are considered necessary to determine the pharmacokinetic profile including the speed of drug elimination (K_e), the half-life of elimination ($t_{1/2}$), distribution volume (V_d), and Area Under Curve (AUC).

This research method is an experimental study involving guinea pigs, rabbits and mice, each of which amounted to 3 animals and will be divided into 3 groups by intravenous administration. Group 1 for guinea pigs in THES dose of 30 mg / KgBB, group 2 for rabbits in THES dose 90 mg / KgBB, and Group 3 for rats in THES dose of 15 mg / KgBB. Blood sampling intervals to 0, 0.25, 0.50, 1, 2, and 4 hours after drug administration.

The blood plasma sample is then centrifuged and extracted using acetonitrile. Furthermore, it was analyzed using UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*) with a mobile phase comparison of the Buffer Phosphate: acetonitrile (7: 3) solution to obtain drug levels. The result of pharmacokinetic parameter determination of *Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphat* (THES) compound administered intravenously to guinea pigs, rabbits, and mice in a row ie the elimination rate constant value (K_e) was 0.42, 0.51, and 0.07 hours⁻¹, the elimination half-life ($t_{1/2}$) is 1.65, 1.37, and 10.10 hours, the distribution volume (V_d) is 5.60, 12.31, and 9.95 L and the *Area Under Curve* (AUC) are 3.50, 3.92 and 3.51 mg hours / L.

Key words: *Tetra Hidroxy Ethyl Disulfate* (THES), Intravenous, *Pharmacokinetic Parameters*, UFLC(*Ultra Fast Liquid Chromatography*)



DAFTAR ISI

	Hal.
HalamanJudul	I
Prakata	II
Abstrak	IV
<i>Abstract</i>	V
Daftar Isi	VI
Daftar Tabel	VIII
Daftar Gambar	IX
Daftar Lampiran	X
Daftar Arti Lambang dan Singkatan	XI
 Bab I. Pendahuluan	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
 Bab II. Tinjauan Pustaka	
A. Uraian THES (<i>Tetra Hydroxy Ethyl Di-Sulphate</i>)	5
B. Uraian Farmakokinetik	7
C. Uraian Farmakokinetik Antimikroba Dalam Klinik	13
D. Uraian Resistensi Antibiotika	15
E. Uraian Metode UFLC (<i>Ultra Fast Liquid Chromatogram</i>)	17



F. Uraian Hewan Uji	20
G. KerangkaTeori Penelitian	25
H. Kerangka Konsep Penelitian	26
Bab III. Metode Penelitian	
A. Rancangan Penelitian	27
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	27
C. Alat dan Bahan	27
D. Prosedur Kerja	28
E. Skema Kerja	30
Bab IV. Hasil dan Pembahasan	33
A. Hasil Penelitian	33
B. Pembahasan	40
Bab V. Penutup	42
A. Kesimpulan	42
B. Saran	43
Daftar Pustaka	44
Lampiran	46



DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Data kadar THES dalam darah pada hewan uji marmot	35
2.	Nilai parameter farmakokinetik senyawa THES pada hewan uji marmot	36
3.	Data kadar THES dalam darah pada hewan uji kelinci	37
4.	Nilai parameter farmakokinetik senyawa THES pada hewan uji kelinci	38
5.	Data Kadar THES dalam darah pada hewan uji tikus	38
6.	Nilai parameter farmakokinetik senyawa THES pada hewan uji tikus	39



DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1.Struktur senyawa THES dalam bentuk asam dan garam	5
2. Proses Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi (ADME)	7
3. Model kompartemen ganda intravena	11
4. KEM dan KTM	11
5. Sistem UFHC (<i>Ultra Fast High Chromatography</i>)	18
6. Tabel analisis UFLC	19
7. Kelinci (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	20
8. Marmot (<i>Cavia porcellus</i>)	22
9. Tikus (<i>Rattus novergicus</i>)	24
10. Kurva hubungan antara kadar THES dalam plasma terhadap waktu pada hewan uji marmot	35
11. Kurva hubungan antara kadar THES dalam plasma terhadap waktu pada hewan uji kelinci	36
12.Kurva hubungan antara kadar THES dalam plasma terhadap waktu pada hewan uji tikus	38



DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Perhitungan Dosis THES (<i>Tetra Hidroxy Ethyl Di Sulphat</i>)	46
2. Kurva Baku THES	48
3. Penentuan parameter Farmakokinetik THES (<i>Tetra Hidroxy Disulfat</i>) pada hewan uji marmot (<i>Cavia porcellus</i>)	49
4. Penentuan parameter Farmakokinetik THES (<i>Tetra Hidroxy Disulfat</i>) pada hewan uji kelinci (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	50
5. Penentuan parameter Farmakokinetik THES (<i>Tetra Hidroxy Disulfat</i>) pada hewan uji tikus (<i>Rattus novergicus</i>)	51
6 Hasil Kromatogram Sampel Plasma THES Marmot	52
7 Hasil Kromatogram Sampel Plasma THES Tikus	67
8 Hasil Kromatogram Sampel Plasma THES Kelinci	74
9 Lembar Persetujuan Komite Etik Penelitian	75



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
Ke	Tetapan Laju Eliminasi
Vd	Volume Distribusi
T1/2	Waktu paruh obat
Cp	Konsentrasi obat dalam plasma
KEM	Konsentrasi Efek Minimum
KTM	Konsentrasi Toksik Minimum
mg	miligram
Kg	Kilogram
ml	milliter
I	Intersep



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Seiring dengan perkembangan zaman, kebutuhan manusia akan obat juga semakin berkembang. Hal ini sejalan dengan prevalensi penyakit yang semakin sering bermunculan. Usaha penemuan obat baru baik dari bahan alam maupun sintetik terus dilakukan untuk mencapai efektifitas terapi yang optimal. Obat-obat baru diharapkan dapat menjadi obat pilihan dengan efek maksimal, efek samping minimal serta toksisitas yang minimal. Salah satu upaya untuk mengetahui hal tersebut, maka dilakukan berbagai penelitian spesifik tentang obat agar diketahui katakteristik suatu obat baik bagaimana efeknya di dalam tubuh maupun bagaimana nasib obat di dalam badan.

Infeksi mikroba dalam beberapa tahun terakhir menjadi semakin parah dan mulai di luar kendali. Situasi terjadi terutama karena perkembangan resistensi mikroba terhadap obat-obatan, terutama antibiotik dan antiseptik. Hal ini memicu terjadinya resistensi antibiotik. Fenomena resistensi ini membuktikan bahwa hampir semua mikroorganismen mengalami evolusi & proses mutasi pada obat antimikroba.

THES (*Tetra Hydroxyl Ethyl di Sulphate*) pada dasarnya adalah agen *Chelating* sulfat mirip dengan *Ethylene Di Amine Tetra Acetic Acid* (EDTA)

gugus Karboksilat *Chelating* atau Hidroksil Ethyl Di Phosphonate dari gugus fosfat *Chelating*. Pengembangan THES sebagai agen



pengkhelat adalah memiliki ikatan yang sangat kuat dengan ligan target. Ikatan yang sangat kuat ini sebenarnya adalah parameter kunci untuk memperbesar porositas membran dinding sel mikroorganisme (Wardoyo, 2015).

Mekanisme kerja senyawa THES sebagai bakterostatik yaitu dengan membentuk ikatan silang antara gugus sulfat yang terdapat dalam senyawa THES dengan senyawa peptida pada membran protein atau glukosamin pada struktur membrane peptidoglikan. (Wardoyo, 2015)

Berdasarkan mekanisme kerja THES ada beberapa keuntungan dibandingkan dengan agen antimikroba umum seperti di bawah ini (Wardoyo, 2015) :

1. Karakteristik THES yang tidak resisten terhadap hampir semua mikroorganisme karena kondisi kerjanya di luar sel mikroorganisme.
2. Toksisitas relatif rendah atau sangat lemah pada sel mamalia dan jaringan sel lain, sehingga struktur dalam jaringan sel memiliki banyak lapisan membran protein yang tebal dibandingkan dengan dinding sel mikroorganisme yang hanya terdiri dari dua atau tiga lapisan membran.

Studi resistivitas bakteri dilakukan di Sekolah Farmasi ITB, Bandung (tahun 2013) terhadap bakteri *Staphylococcus Aerus* selama 7 (tujuh) bulan di bawah MIC (Minimum Inhibitory Concentration) paparan THES dengan hasil tingkat MIC (Minimum Inhibitory Concentration) stabil. Kecenderungan

fenol stabil dalam periode 7 (tujuh) bulan tersebut dalam



perbandingan bakteri dengan *penicillin*, dan mulai menjadi resisten setelah 2 (dua) bulan kontak di bawah MICnya (Wardoyo, 2015).

Uji toksisitas akut dilakukan di Sekolah Farmasi ITB, Bandung (tahun 1999) pada tikus Swiss Webster memberikan LD50 (Dosis Lesi pada setengah populasi) dari 3.600 mg / Kg berat badan tikus yang setara dengan manusia pada 399 mg / Kg berat badan. Penyebab kematian tikus disebabkan oleh kerusakan pada saraf motorik (Wardoyo, 2015).

Uji toksisitas kronis dilakukan di Sekolah Farmasi ITB, Bandung (tahun 2007) pada tikus Wistar dengan dosis 20 mg / Kg, 100 mg / Kg dan 500 mg / Kg Berat Badan. Parameter yang diamati adalah perilaku tikus terutama dalam aktivitas motorik, gangguan darah, hati, paru-paru, jantung, otak, ginjal dan organ reproduksi dan berat badan tikus. (Wardoyo, 2015).

Senyawa *Tetra Hydorxy Ethyl Disulfate* (THES) sudah dibuat dalam beberapa produk sediaan farmasi. Sehingga penelusuran profil farmakokinetika dengan pemberian secara intravena dianggap perlu dilakukan pada tikus, kelinci, dan marmot. Parameter data farmakokinetika yang diamati antara lain tetapan kecepatan eliminasi obat (K_e), waktu paruh ($t_{1/2}$), volume distribusi (V_d), dan *Area Under Curve* (AUC).

Profil farmakokinetika ini penting dalam rangka menuju 'ketepatan pengobatan' pada pasien, yaitu dalam hal tepat dosis obat untuk mencapai efek farmakologi yang diinginkan dan tepat dalam menentukan frekuensi

saan obat. Oleh karena hal tersebut, peneliti berinisiatif untuk an penelusuran profil farmakokinetika senyawa THES (*Tetra*



Hidroxy Ethyl Di-Sulphate) dengan harapan dapat memberikan informasi sehingga kedepannya dapat menjadi acuan dalam penentuan dosis untuk manusia.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana hasil penelusuran farmakokinetika dari senyawa THES (*Tetra Hidroxy Ethyl Di-Sulphate*) setelah pemberian secara *intravena* (i.v) terhadap kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), tikus (*Rattus novergicus*) dan marmot (*Cavia porcellus*)?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil farmakokinetika berupa kecepatan eliminasi obat (K_e), waktu paruh ($t_{1/2}$), volume distribusi (V_d) dan *Area Under Curve* (AUC) dari senyawa THES (*Tetra Hidroxy Ethyl Di-Sulphate*) terhadap masing-masing hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), tikus (*Rattus novergicus*) dan marmot (*Cavia porcellus*).

D. Manfaat Penelitian

Penelusuran profil farmakokinetika dari THES (*Tetra Hydroxy Ethyl Disulphate*) dengan pemberian secara *intravena* (i.v) diharapkan dapat dijadikan sebagai sumber informasi untuk pengembangan obat baru yang nantinya dapat dikonversikan kedalam dosis manusia.

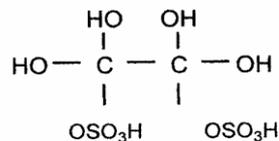


BAB II

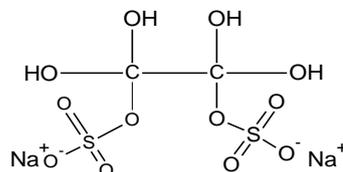
TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian THES (*Tetra Hidroxy Ethyl Di-Sulphate*)

THES (*Tetra Hydroxyl Ethyl di Sulphate*) pada dasarnya adalah agen *Chelating* sulfat mirip dengan *Ethylene Di Amine Tetra Acetic Acid* (EDTA) dari kelompok Karboksilat *Chelating* atau Hidroksil Ethyl Di Phosphonate (HEDP) dari gugus fosfat *Chelating*. Pengembangan THES sebagai agen pengkhelat adalah memiliki ikatan yang sangat kuat dengan ligan target. Ikatan yang sangat kuat ini sebenarnya adalah parameter kunci untuk memperbesar porositas membran dinding sel mikroorganisme. Gambar I menunjukkan struktur kimia THES dalam bentuk asam dan THES dalam bentuk garam. (Wardoyo, 2015)



(i)



(ii)

1. Struktur Senyawa THES dalam bentuk asam (i) dan Senyawa THES dalam bentuk garam (ii)



Proses sintesis senyawa EDTA menjadi THES yaitu dengan mengencerkan 225 gram kristal asam oksalat kedalam 150 ml air dan hasil pengenceran dipanaskan pada suhu 40-50 ° C. Kemudian ditambahkan 250 ml pelarut asam sulfat (H_2SO_4) setetes demi tetes sebagai kontrol suhu. Setelah selesai penambahan asam sulfat (H_2SO_4), dilakukan pemanasan pada suhu mencapai 90 – 100°C selama 180 menit yang kemudian dilanjutkan dengan penguapan pelarut. Proses penguapan ini menghasilkan bahan yang berbentuk kristal putih dengan sifat higroskopik, titik leleh >200 ° C, titik didih >400 ° C, berat jenis = 1,86, dan kelarutan dalam air 48% (Wardoyo, 2015).

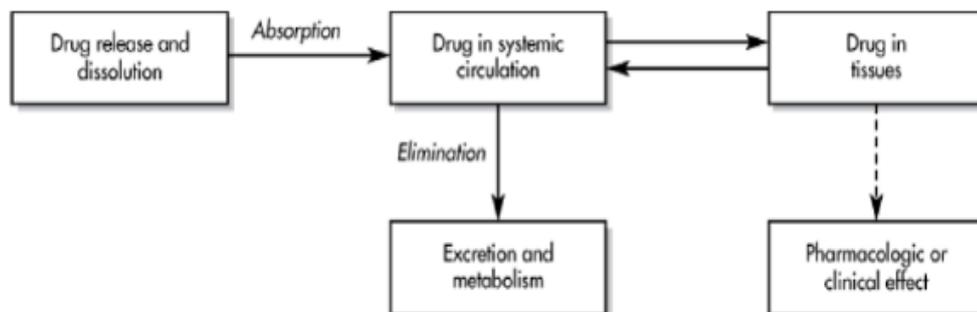
Hal itu tidak didukung secara teoritis, dikarenakan elektronegativitas pada kelompok sulfat dalam substansi tersebut sebagai zat pengkhelat yang akan melonggarkan ikatan hidroksi-hidroksi dari peptidoglikan atau ikatan hidroksi-amin dari protein yang membentuk sel membran atau membran organik. Kemampuan zat ini untuk memperbesar porositas membran dibuktikan dengan membuka membran sel mikroorganisme, yaitu: bakteri, alga, jamur, virus, dll dengan tingkat konsentrasi seperti yang bekerja pada modifikasi membran dinding sel dari semi permeabel menjadi lebih permeabel hingga memungkinkan untuk memasukkan ligan lain ke dalam mikroorganisme. Membran dinding sel yang sangat permeabel

abkan kematian mikroorganisme atau posisi latennya. Telah
i bahwa mekanisme tersebut bekerja untuk semua mikroorganisme
memiliki membran sel (Wardoyo, 2015).



B. Uraian Farmakokinetik

Farmakokinetika atau sering disebut dengan nasib obat dalam tubuh merupakan peristiwa-peristiwa yang dialami obat dalam tubuh. Aksi beberapa obat membutuhkan suatu proses untuk mencapai kadar yang cukup dalam jaringan sasarannya. Dua proses penting yang menentukan kadar obat di dalam tubuh pada waktu tertentu adalah translokasi dari molekul obat dan transformasi senyawa obat. Translokasi obat menentukan proses absorpsi dan distribusi sedangkan transformasi obat menentukan proses metabolisme obat atau proses eliminasi lain yang terlibat dalam tubuh. Farmakokinetika terkait dengan dosis yang menentukan keberadaan obat pada tempat aksinya (reseptor), dan intensitas efek yang dihasilkan sebagai fungsi waktu (Shargel *et al.*, 2005).



Gambar 2. Proses Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi (ADME) (Shargel, *et al.* 2015)

Proses absorpsi dikaitkan dengan perpindahan obat dari permukaan tubuh (termasuk mukosa dan saluran cerna) atau tempat-tempat tertentu organ menuju aliran darah atau dalam sistem pembuluh limfe. Ini dipengaruhi oleh anatomi dan fisiologi tubuh (Shargel & Yu,



1999). Setelah obat diabsorpsi obat akan didistribusikan ke seluruh tubuh melalui aliran darah sistemik. Proses distribusi ini antara lain dipengaruhi oleh sifat fisika kimia dari obat, serta kecepatan aliran darah itu sendiri. Proses distribusi ini berlangsung hingga ke organ bahkan bisa mencapai bagian-bagian jaringan dan menembus otak untuk obat-obat dengan lipofilisitas tinggi (Shargel & Yu, 1999). Fase terakhir setelah obat didistribusikan adalah obat akan dieliminasi dari tubuh. Proses eliminasi sendiri dibagi menjadi dua proses yaitu, metabolisme dan ekskresi. Pada proses metabolisme secara umum obat akan diubah menjadi metabolitnya yang lebih polar sehingga akan lebih mudah untuk diekskresikan baik melalui ginjal maupun organ lain (Gibson & Skeet, 1991).

Farmakokinetika yang mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat diterangkan oleh beberapa parameter untuk mengukur perubahan variabel fisiologi. Parameter yang digunakan dalam konteks tersebut adalah parameter farmakokinetika (khususnya parameter primer) yang diturunkan secara matematis dari hasil penetapan kadar obat utuh atau metabolitnya di dalam darah atau urin. Pada dasarnya terdapat tiga parameter farmakokinetika yaitu parameter primer, sekunder, dan turunan lainnya (Rowland dan Tozer, 2011; Shargel, 2005).

Parameter-parameter tersebut di atas pada dasarnya sangat dipengaruhi langsung maupun tidak langsung oleh variabel fisiologi tubuh.

Parameter diatas tergantung dari parameter yang lainnya. Parameter lainnya dipengaruhi secara langsung oleh satu atau lebih variabel



fisiologi terkait adalah parameter primer. Parameter primer meliputi konstanta kecepatan absorpsi (k_a), fraksi obat terabsorpsi (f_a), volume distribusi (V_d), kliren tubuh total (Cl), kliren hepatic (Cl_H), dan kliren renal (Cl_R) (Rowland dan Tozer, 2011).

Parameter yang harganya dipengaruhi oleh parameter primer dinamakan parameter sekunder. Parameter sekunder meliputi tetapan kecepatan ekskresi (k_e), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$ eliminasi), dan fraksi obat utuh yang diekskresi lewat urin (f_e). Selain itu juga terdapat parameter turunan yang lain, yaitu luas di bawah kurva kadar obat utuh terhadap waktu pengambilan darah (AUC), kadar obat pada keadaan tunak (C_{ss}) dan availabilitas oral (F). Harga parameter AUC berguna sebagai ukuran dari jumlah total obat utuh yang mencapai sirkulasi sistemik. Harga parameter AUC dan C_{ss} tergantung dari dosis dan kecepatan pemberian obat (Shargel, 2005; Rowland dan Tozer, 2011).

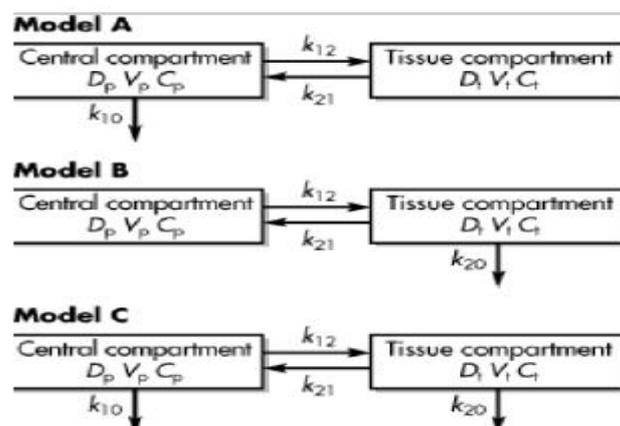
Obat dapat diberikan baik secara ekstravaskuler maupun intravaskuler. Pemberian secara intravaskuler merupakan pemberian obat langsung kedalam darah yang biasanya melalui injeksi intravena atau intraarteri. Pada pemberian intravena tidak ada proses absorpsi sehingga obat langsung masuk ke dalam aliran sistemik. Sedangkan pemberian ekstravaskuler antara lain melalui oral, subkutan, *intramuscular*, pulmonar, per-rektal, bukal dan sublingual. Pada pemberian ekstravaskuler obat harus

psi dulu agar masuk aliran sistemik. (Rowland & Tozzer, 1995).



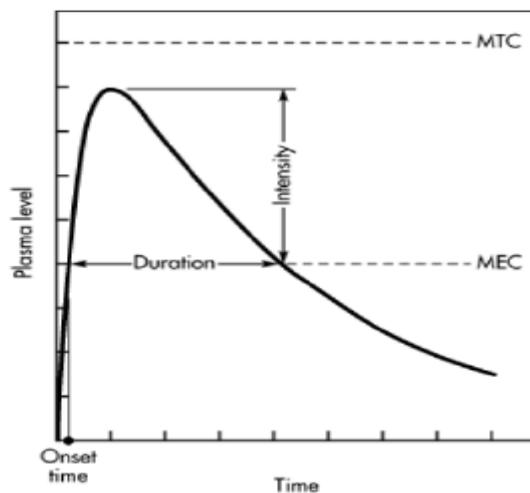
Pemberian secara injeksi intravena banyak memberikan keuntungan diantaranya efek yang timbul akan lebih cepat dibanding pemberian dengan per oral. Selain itu administrasi ini sangat cocok diberikan pada kondisi darurat dan terutama pada pasien yang kurang kooperatif (kondisi tidak sadar). Selain memberikan keuntungan terdapat kekurangan yang dimiliki pada pemberian secara intravena diantaranya adalah diperlukannya tenaga kesehatan dalam pengadministrasiannya (sukar dilakukan sendiri oleh pasien). Selain itu proses penginjeksiannya harus secara aseptis agar terhindar dari kemungkinan kontaminasi (Ganiswara, 1995).

Pada pemberian secara intravena obat yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik dapat mengikuti model kompartemen tunggal maupun kompartemen ganda. Pada model kompartemen tunggal obat dianggap langsung terdistribusi ke sirkulasi sistemik tanpa memasuki kompartemen lain (jaringan). Sedangkan pada model kompartemen ganda obat digambarkan terdistribusi ke berbagai kompartemen seperti pada gambar dibawah ini. (Shargel *et al.*, 2005).



Gambar 3. Model Kompartemen Ganda Intravena (Shargel *et.al.*,2005)

Salah satu aplikasi klinik dari farmakokinetika adalah berguna untuk penentuan nilai konsentrasi efektif minimum (KEM) dan konsentrasi toksik minimum (KTM). Informasi ini penting diketahui pada masing-masing obat guna mengetahui rentang terapeutik dari suatu obat. Informasi mengenai rentang terapi obat dapat digunakan sebagai acuan dalam pemberian regimen dosis obat yang tepat di dalam aplikasi klinik nantinya.



Gambar 4. KEM dan KTM (Shargel, *et al.*, 2005)

Pengetahuan akan farmakokinetika obat memunculkan hubungan dengan farmakodinamika obat. Dalam farmakodinamika, dibahas hubungan antara konsentrasi obat di dalam reseptor (*site of actions*) dengan interaksi yang ditimbulkannya baik secara fisiologi maupun biokimia. Hal ini penting untuk mengetahui lebih dalam mengenai efek

logi suatu obat di dalam badan dan hubungannya dengan konsentrasi yang terukur (*PK-PD relationship*).



Penelitian farmakokinetik suatu zat aktif merupakan penelitian identifikasi dan penetapan konsentrasi obat dalam tubuh sebagai fungsi waktu sehingga dapat menggambarkan model matematik. Model tersebut dapat berupa model satu kompartemen atau multi kompartemen yang sangat tergantung pada proses yang dialami zat aktif selama dalam tubuh (Shargel, 2005).

a. Model satu kompartemen terbuka

Pada model satu kompartemen terbuka, obat hanya dapat memasuki darah dan mempunyai volume distribusi kecil, atau juga dapat memasuki cairan ekstra sel atau bahkan menembus sehingga menghasilkan volume distribusi yang besar (Shargel,2005). Pada model satu kompartemen terbuka terlihat seolah olah tidak ada fase distribusi, hal ini disebabkan distribusinya berlangsung cepat(Shargel,2005).

b. Model dua kompartemen terbuka

Model dua kompartemen terbuka terdiri dari kompartemen pusat dan perifer, biasanya kompartemen pusat adalah darah dan perifernya jaringan lain. Pengelompokan kompartemen pusat maupun perifer tergantung pada obat yang bersangkutan (Shargel,

. Distribusi obat dalam darah ke jaringan lunak dan kedalam



jaringan dalam lain terjadi pada laju yang berbeda-beda. Keadaan tunak yang tercapai akan mengakhiri fase distribusi(Shargel, 2005).

C. Uraian Farmakokinetik Antimikroba Dalam Klinik

Parameter untuk sifat farmakokinetik sebagai antimikroba adalah sama seperti obat terapeutik lainnya. Tidak ada hal khusus dalam pertimbangan farmakokinetik sebagai antimikroba kecuali bahwa target yang diinginkan terletak di tempat infeksi dimana mikroorganisme hidup. Parameter farmakokinetik terkait aktivitas mikrobiologis antibiotik adalah konsentrasi obat total dalam plasma (C_p), waktu paruh ($t_{1/2}$), luas kurva kadar obat utuh terhadap waktu pengambilan darah (AUC), dan periode waktu selama konsentrasi obat melebihi MIC atau MBC (Nightingale dan Murakawa, 2001).

Umumnya ada hubungan terbalik antara nilai MIC organisme dan efektifitas terapi yaitu semakin rendah nilai MIC semakin tinggi tingkat kesembuhannya. Meski parameter farmakodinamik penting dan berguna dalam penatalaksanaan terapi, namun hal itu bukan satu-satunya yang mempengaruhi hasil. Praktik klinis kedokteran masih tetap merupakan seni, bukan sains murni. Prinsip farmakodinamika membantu bergerak secara klinis obat beberapa langkah menuju sisi sains, tapi bukan satu-satunya masalah keprihatinan dalam kedokteran klinis (Nightingale dan Murakawa,



Adapun sifat antibiotik yang sangat penting dalam obat seperti pengikatan protein, PAE, dan volume distribusi. Namun, untuk obat berlisensi atau yang dipasarkan pertimbangan sifat ini jarang terjadi dibutuhkan. Alasan dibalik pernyataan ini terkait dengan proses pemberian lisensi obat. Dengan menggunakan proses pengembangan obat, langkah pertama adalah melakukan studi praklinis kemudian diikuti oleh studi klinis. Penelitian fase I dirancang untuk mengamati dan mendeteksi toksisitas obat, untuk menentukan dosis terapi obat dan pemberian dosis. Langkah selanjutnya, tahap II, adalah melakukan uji klinis skala kecil dengan tujuan adalah untuk mengkonfirmasi keefektifan penggunaan dosis yang berasal dari praklinis dan studi tahap I. Bila sudah dikonfirmasi bahwa obat tersebut aman dan efektif dengan dosis yang dipilih dan rejimen pemberian dosis, perkembangannya menjadi lebih besar uji klinis fase III. Jika rejimen dosis dan dosis ditemukan uji coba fase III yang bisa diterima akhirnya mengarah pada perizinan. Intinya begini obat berlisensi telah ditemukan dapat diterima, berguna, dan tidak beracun pada dasar semua propertinya. Untuk antibiotik ini termasuk farmakokinetiknya dan sifat farmakodinamik, yang melibatkan pertimbangan volume distribusi, waktu paruh, PAE, pengikatan protein, dan penetrasi jaringan (Nightingale dan Murakawa, 2001).

Semua parameter farmakodinamik hanya menghitung angka yang tidak memiliki nilai inherent tersendiri. Agar angka-angka ini memiliki nilai,

ng harus mengkorelasikannya ke sebuah hasil. Karena kan praktisi tertarik untuk merawat pasien yang terinfeksi, korelasi



yang paling banyak diterima adalah antara parameter farmakodinamik dan hasil klinis (Nightingale dan Murakawa, 2001).

D. Uraian Resistensi Antibiotika

Resistensi adalah ketahanan suatu mikroorganisme terhadap suatu antimikroba atau antibiotika tertentu (Djide.N,2008).

Ada dua tipe utama resistensi inang (Pelczar,1998):

- 1 Resistensi spesifik, yang diarahkan terhadap mikroorganisme tertentu
- 2 Resistensi non spesifik atau alamiah. Ada berbagai mekanisme yang menyebabkan suatu populasi kuman menjadi resisten terhadap antibiotika.

Mekanisme tersebut antara lain adalah (Pelczar,1998):

1. Perubahan tempat kerja (target site) obat pada mikroba
2. Mikroba menurunkan permeabilitasnya sehingga obat sulit masuk ke dalam sel
3. Inaktivasi obat oleh mikroba
4. Mikroba membentuk jalan pintas untuk menghindari tahap yang dihambat oleh antimikroba
5. Meningkatkan produksi enzim yang dihambat oleh antimikroba.

Faktor-faktor yang memudahkan berkembangnya resistensi di klinik adalah sebagai berikut (Pelczar,1998):

1. Penggunaan antimikroba yang sering. Terlepas dari penggunaannya

nal atau tidak, antibiotik yang sering digunakan biasanya akan kurang efektivitasnya.



2. Penggunaan antimikroba yang irasional. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antimikroba yang irasional, terutama di rumah sakit, merupakan faktor penting yang memudahkan berkembangnya resistensi kuman.
3. Penggunaan antimikroba baru yang berlebihan
4. Penggunaan antimikroba untuk jangka waktu yang lama, pemberian antimikroba dalam waktu lama memberi kesempatan bertumbuhnya kuman yang lebih resisten (*first step mutant*).
5. Penggunaan antibiotik untuk ternak, kurang lebih separuh dari produksi antibiotik di dunia digunakan untuk suplemen pakan ternak. Kadar antibiotik yang rendah pada ternak memudahkan tumbuhnya kuman-kuman resisten.
6. Lain-lain: beberapa faktor lain yang berperan terhadap berkembangnya resistensi ialah kemudahan transportasi, perilaku seksual, sanitasi buruk, dan kondisi perumahan yang tidak memenuhi syarat.

Untuk mencegah terjadinya resisten maka dalam penggunaan antibiotika harus diingat (Pelczar,1998):

- 1 Jangan menggunakan antibiotika secara sembarangan tanpa mengetahui khasiatnya dengan pasti.
- 2 Antibiotika yang biasa dipakai secara sistemik jangan dipakai sebagai obat lokal (*topical*).

ilah dosis, cara pakai dan lama pemakaian secara benar pada
o penyakit infeksi.



- 4 Lebih baik dipakai kombinasi antibiotika untuk meninggikan khasiatnya
- 5 Gantilah segera antibiotika yang dipakai, bila suatu bibit penyakit resisten terhadap antibiotika yang diberikan.

E. Uraian Metode UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*)

Tetra hydroxy ethyl disulfate (THES) merupakan salah satu senyawa hasil sintesis yang baru ditemukan dan memiliki efek sebagai antibiotik yang dapat mengatasi masalah resistensi pada bakteri dengan mekanisme kerja merusak dinding sel bakteri dengan cara mengikat peptidoglikan yang ada pada dinding sel bakteri dengan ligan sulfat yang ada pada THES. Senyawa THES sangat dibutuhkan saat ini dan potensial untuk diproduksi oleh industri. Namun metode analisis dari senyawa ini belum didapatkan sehingga perlu dilakukan pengembangan metode analisis senyawa *Tetra hydroxy ethyl disulfate* (THES) dengan menggunakan instrumen UFLC (Wardoyo,Haryono. 2015).



Gambar 5. Sistem UFHC (*Ultra Fast High Chromatography*) (Brahma *et al*, 2015)



...n satu instrumen analisis yang cukup banyak digunakan pada saat
 ...ah *Ultra Fast Liquid Chromatography* (UFLC). Alat ini memiliki
 ...lan (Brahma *et al*, 2015):

1. UFLC (*Ultra Fast Liquid Chromatography*) 10 kali lebih cepat dibandingkan dengan kromatografi cair konvensional
2. Memiliki pemisahan tiga kali lebih baik dibandingkan LC konvensional
3. Biaya operasional lebih murah
4. Menggunakan pelarut yang lebih sedikit
5. Menghemat waktu proses pengerjaan, sehingga lebih banyak produk bisa diproduksi dengan sumber daya yang ada.

Kromatografi cair ultra-kinerja (UPLC) adalah teknik yang terkenal yang telah digunakan di Indonesia laboratorium dari 10 tahun terakhir. Faktor Bertanggung jawab atas pengembangan teknik tersebut evolusi bahan kemasan yang digunakan untuk efek pemisahan (Brahma *et al*, 2015).

Kromatografi cair ultra cepat (UFLC) telah ditandai Perubahan radikal dengan membuka pintu baru untuk dianalisis Ambil teknik pemisahan analitis yang cepat tanpa mengorbankan hasil berkualitas tinggi yang diperoleh sebelumnya oleh ultra kromatografi cair kinerja (UPLC) (Brahma *et al*, 2015).

Metode pemisahan yang tak bernoda memiliki banyak kelebihan seperti ketahanan, mudah digunakan sensitivitas berubah dan selektivitas UFLC adalah turunan dari UPLC. UFLC sepuluh kali lebih cepat dan tiga kali lebih baik pemisahan dari UPLC (Brahma *et al*, 2015).



	Column	Mobile phase	Diameter (mm)	Length (mm)	Drugs to be analyzed
UFLC	Shim-pack XR-ODS	Water/Acetonitrile	2.0/3.0/4.0	30/50/75/100	Opioid antagonists and its metabolites.
	Shim-pack XR-ODS II	Water/Acetonitrile/phosphate buffer solution/methanol	2.0/3.0	75/100/150	Catechins in green tea
	Shim-pack XR-ODS III	Water/Acetonitrile	2.0	50/75/150/200	Opioid antagonists
	Shim-pack XR-C8	Methanol	2.0/3.0	30/50/75/100	Fat soluble vitamins
	Shim-pack XR-Phenyl	Phosphate buffer solution/Acetonitrile	2.0/3.0	30/50/75/100	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
	Shim-pack XR-SIL	Hexane/ethanol	2.0/3.0	50/75/100	

Gambar 6. Tabel analisis UFLC (Brahma et al, 2015)

F. Uraian Hewan Uji

1. Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*)



Gambar 7. Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*)

Klasifikasi kelinci menurut Storer dan Usinger (1961) adalah

Kingdom : *Animal*

Phylum : *Chordata*

Sub phylum : *Vertebrata*

Class : *Mammalia*

Order : *Legomorpha*



Family : *Leporidae*
Genus : *Oryctogalus*
Species : *Oryctogalus cuniculus*

Pada saat ini di Indonesia terdapat tiga macam kelinci yaitu kelinci lokal, kelinci unggul, dan kelinci hasil persilangan. Kelinci lokal adalah keturunan kelinci yang masuk ke Indonesia sejak lama yang memiliki ciri-ciri berbentuk dan berbobot kecil (sekitar 1,5 kg), bulu berwarna putih, hitam, belang, dan abu-abu, serta apabila diperhatikan memiliki ciri-ciri keturunan kelinci Belanda (Dutch) dan atau kelinci New Zealand. Kelinci lokal walaupun bukan berasal dari Indonesia asli, terjadi akibat perkawinan silang yang tidak terkontrol dari generasi ke generasi, faktor makanan, faktor cuaca, faktor pemeliharaan dan lain-lain sehingga terjadilah kelinci yang biasa disebut kelinci local. Kelinci crossing merupakan kelinci hasil silang antara kelinci lokal dengan kelinci unggul atau hasil silang dua jenis strain unggul. Kelinci lokal lebih kecil dari kelinci impor, laju pertumbuhannya lebih lambat, tetapi kelinci ini diduga mempunyai toleransi terhadap panas dan tahan terhadap penyakit, sehingga mempunyai angka kematian lebih rendah bila dibandingkan dengan kelinci impor). Kebanyakan jenis-jenis kelinci luar negeri yang terdapat di Indonesia sudah tidak murni lagi karena merupakan hasil perkawinan campuran (blaster) dari beberapa jenis yang ada. Karena di dalam pembibitannya kurang diperhatikan, bentuk dan timbangan kelinci lokal yang ada di Indonesia rata-rata ada dibawah kelinci luar negeri. Sebaliknya, kelinci-



kelinci luar negeri yang dibawa ke Indonesia sudah menyesuaikan diri dengan keadaan iklim dan alam yang ada (Storer dan Usinger, 1961).

2. Marmot (*Cavia Porcellus*)



Gambar 8. Marmot (*Cavia porcellus*)

Menurut Storer dan Usinger (1961), klasifikasi ilmiah marmot adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	: <i>Animalia</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Chordata</i>
<i>Sub-phylum</i>	: <i>Vertebrata</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Mammalia</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Rodentia</i>
<i>Sub-ordo</i>	: <i>Hystricomorpha</i>
<i>Family</i>	: <i>Caviidae</i>
<i>Sub-family</i>	: <i>Caviinae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Cavia</i>
<i>Species</i>	: <i>Cavia porcellus</i> .

Marmot merupakan spesies yang hidup yang berasal di daerah pegunungan seperti Alpen di Eropa, Rocky, Himalaya, Everest di Asia, Sierra Nevada, di Amerika, Kilimanjaro, Sinai di Afrika. Hewan ini juga dapat didomestikasi sebagai hewan peliharaan, dan Hewan



percobaan atau hewan laboratorium adalah semua jenis hewan dengan persyaratan tertentu untuk dipergunakan sebagai salah satu sarana dalam berbagai kegiatan penelitian biokimia dan kedokteran. *Cavia porcellus* berasal dari bahasa Latin, *Cavia* adalah bahasa Latin baru yang diperoleh dari kata *cabiai*, Nama binatang ritual dalam suku Galibi penduduk asli Guyana, Perancis. *Cabiai* adalah adaptasi dari bahasa Portugis *Cavia* (*Savia*) yang diturunkan dari kata tupi *sauja* yang berarti tikus. Di Indonesia, Tikus belanda sering salah disebut sebagai marmot atau marmut. Sedangkan kata *Porcellus* yang artinya Little pig atau babi kecil. *Cavia porcellus* memiliki mantel (rambut) dapat bervariasi dalam warna, panjang, dan tekstur. Bulu rambut marmut dapat bervariasi dalam warna, panjang, dan tekstur. Beberapa warna yang umum adalah putih, hitam, merah, krem, nila, dan coklat, atau beberapa kombinasi dari warna-warna tersebut. karakter badan pendek gemuk dengan kaki pendek. Hewan dewasa panjangnya antara 200 sampai 500 mm. Marmut tidak mempunyai ekor eksternal, mempunyai empat jari pada kaki depan dan tiga jari belakang serta mempunyai kuku yang tajam pada setiap jarinya (Storer, 1961). Marmut adalah hewan yang sangat sosial, yang memilih hidup dalam kelompok yang terdiri dari lima sampai sepuluh ekor. Kadang-kadang kelompok kelompok ini bergabung untuk membentuk satu koloni. Marmut adalah hewan yang menampilkan

bagai suara dengan beberapa tipe vokalisasi yang lantang. Marmut merupakan hewan peliharaan yang baik terutama untuk anak-anak



karena tipikalnya tidak menggigit, bahkan ketika ditangani dengan tidak baik (Storer, 1961). Marmut dapat mempelajari jalur kompleks menuju makanan, hewan ini dapat mengingat dengan akurat jalur yang dipelajari untuk jangka waktu berbulan bulan.

3. Tikus (*Rattus norvegicus*)



Gambar 9. Tikus (*Rattus norvegicus*)

Adapun taksonomi tikus menurut Besselsen (2004) adalah sebagai

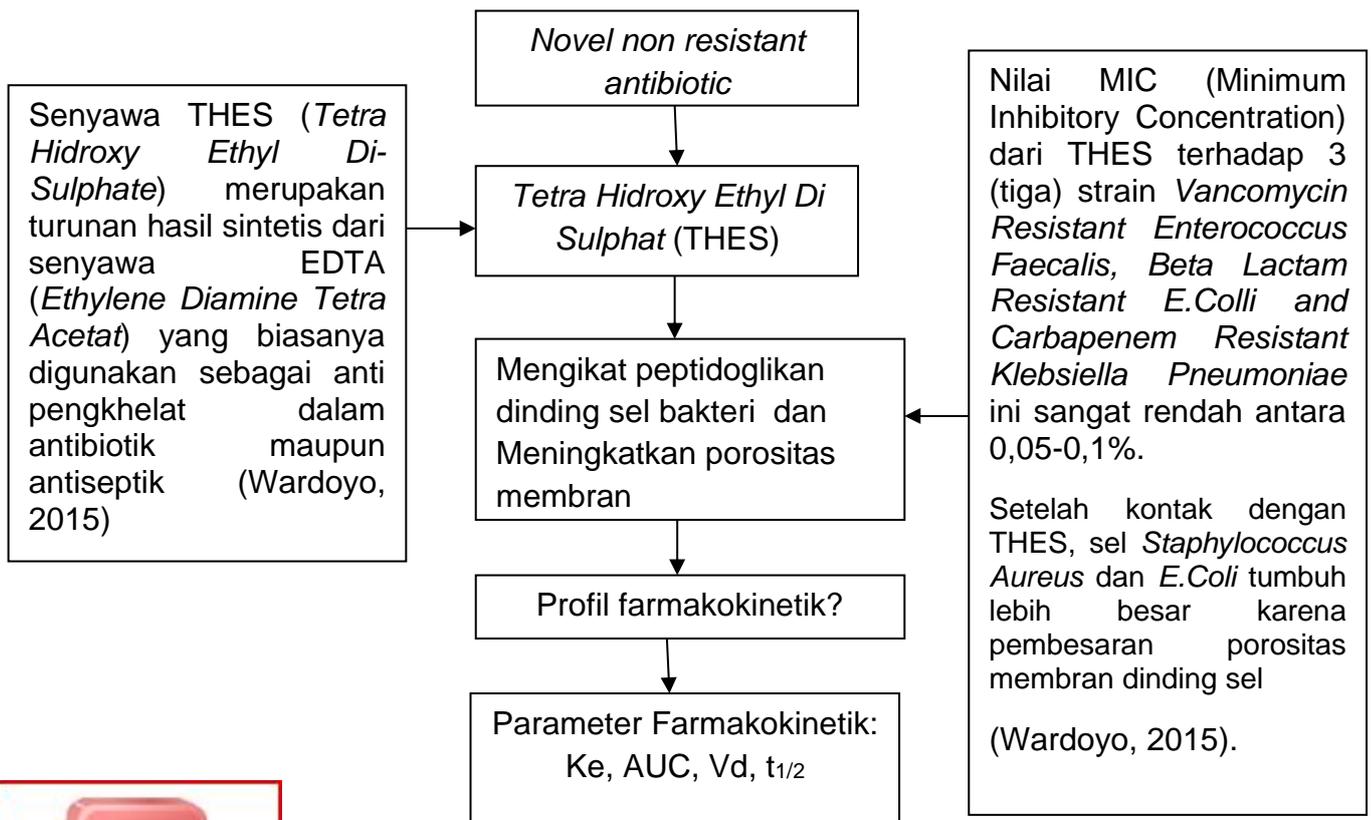
berikut :

<i>Kingdom</i>	: <i>Animalia</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Chordata</i>
<i>Sub-phylum</i>	: <i>Vertebrata</i>
<i>Kelas</i>	: <i>Mammalia</i>
<i>Sub kelas</i>	: <i>Theria</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Rodensia</i>
<i>Sub-ordo</i>	: <i>Sciuromorphi</i>
<i>Family</i>	: <i>Muridae</i>
<i>Sub Family</i>	: <i>Murinae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Rattus</i>
<i>Species</i>	: <i>Rattus norvegicus</i>

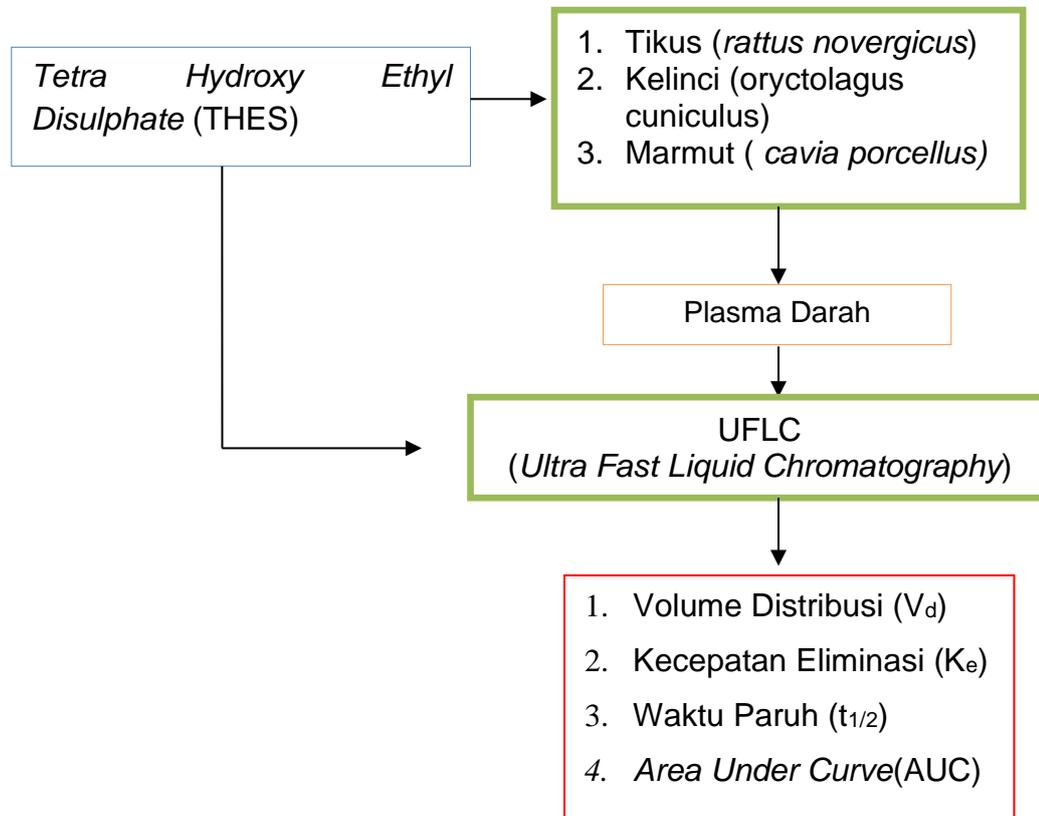


Tikus merupakan hewan mamalia yang paling umum digunakan sebagai hewan percobaan pada laboratorium, dikarenakan banyak keunggulan yang dimiliki oleh tikus sebagai hewan percobaan, yaitu memiliki kesamaan fisiologis dengan manusia, siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi dan mudah dalam penanganan (Moriwaki et al., 1994). Tikus (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa galur yang merupakan hasil persilangan sesama jenis, namun demikian galur yang akan digunakan untuk penelitian ini adalah *Sparaque dawley*.

G. Kerangka Teori Penelitian



H. Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan :



Variabel Bebas



Variabel Terikat



Variabel Antara



Variabel Tergantung

