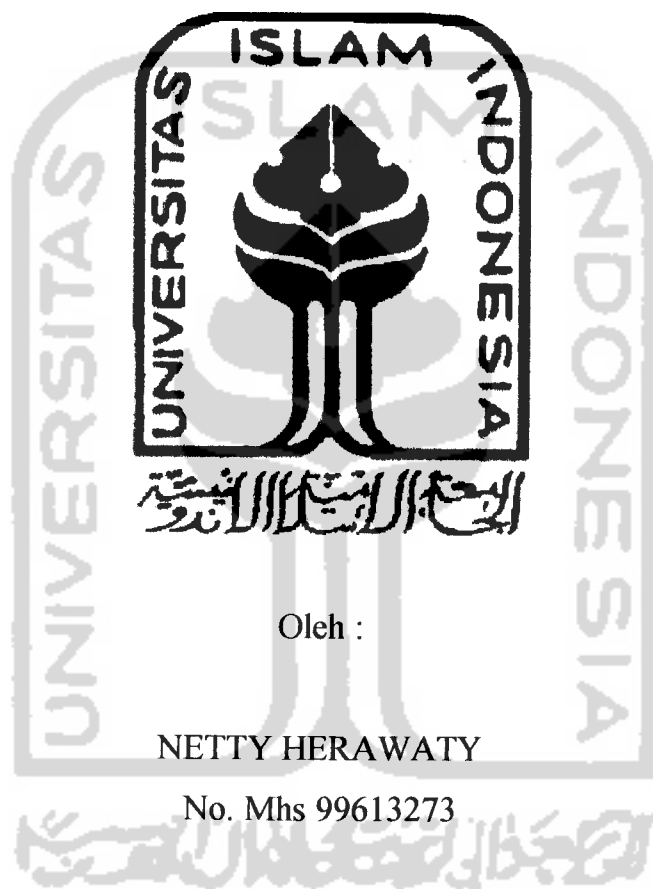


**PENGARUH PRAPERLAKUAN AIR TEH (*Camellia sinensis* L)
TERHADAP FARMAKOKINETIKA SULFAMETAZIN PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

SKRIPSI



Oleh :

NETTY HERAWATY

No. Mhs 99613273

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA**

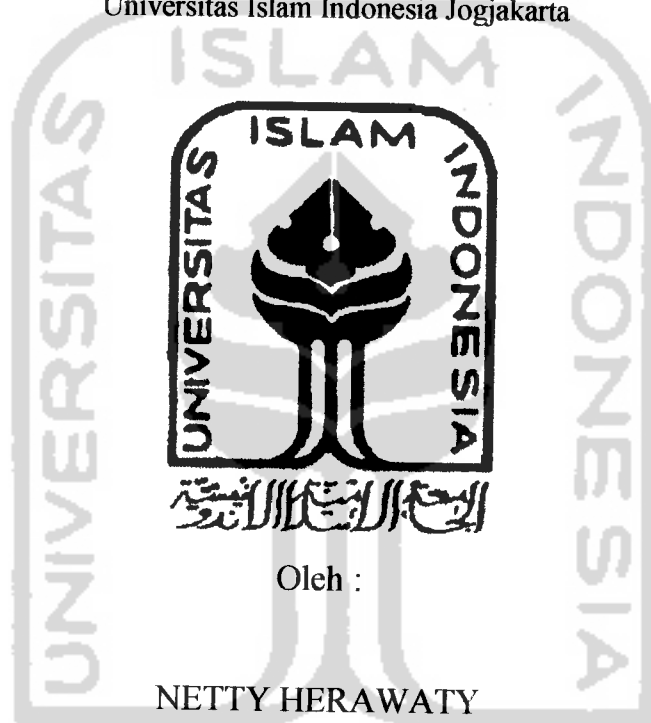
2003

**PENGARUH PRAPERLAKUAN AIR TEH (*Camellia sinensis*.L)
TERHADAP FARMAKOKINETIKA SULFAMETAZIN PADA
TIKUS PUTIH JANTAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

NETTY HERAWATY

No. Mhs : 99613273

NIRM : 990051012807120267

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
2003**

LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

Berjudul

**PENGARUH PRAPERLAKUAN AIR TEH
(*Camellia sinensis* L) TERHADAP FARMAKOKINETIKA
SULFAMETAZIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN**

Oleh :

NETTY HERAWATY

No. Mhs 99613273

NIRM 990651012807120267

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 30 Agustus 2003

Penguji :

1. Farida Hayati, M. Si., Apt
2. Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt
3. Prof. DR. Lukman Hakim, M.Sc., Apt

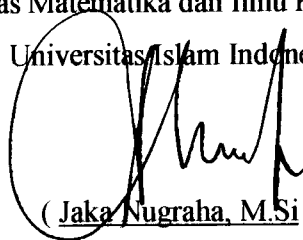
Tanda Tangan :

1.
2.
3.

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia


(Jaka Nugraha, M.Si)

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI (PENELITIAN)

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka.

Jogyakarta, Agustus 2003

Penulis

Netty Herawaty



HALAMAN PERSEMBAHAN

“ Sungguh Allah bersama dengan orang-orang yang sabar ”

(QS. Al Baqarah : 153)

“ Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah menyelesaikan (dari suatu urusan) kerjakanlah dengan sungguh-sungguh urusan yang lain. Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap ”

(QS. Al Insyirah : 6-8)

“ Allah tidak akan membebani hambanya kecuali sesuai dengan kesanggupannya ”

(QS. Al Baqarah : 286)

“ Sesungguhnya Sholatku, Ibadahku, Hidupku dan Matiku hanya untuk Allah, Rabb semesta alam ”

(QS. Al An'am : 162)

MUTIARA HIKMAH

“ Manusia terbaik adalah manusia yang paling banyak memberikan manfaat untuk sesamanya ”

*Dengan segala kerendahan hati dan rasa syukurku atas
selesaiannya karya kecil ini Ku-ucapkan :
Alhamdulillah atas segala nikmat dari-Nya, nikmat Iman....
nikmat Islam....nikmat sehat.....Ilmu dan waktu luang serta
Rizki yang Kau curahkan.
Sholawat dan salam pada junjungan, Uswah dan Qudwahku
Rasulullah Muhammad SAW
Karya Kecil ini kupersembahkan kepada
DIA yang selalu membukakan pintu kemudahan untukku
Ibunda dan Ayahanda tercinta,
Yang selalu mencurahkan cinta, kasih sayang dan do'a-nya
Kak Rien, Kak Dayat dan Fifi Chayank serta seluruh
keluargaku,
yang selalu memberiku semangat!!!
Almamaterku tercinta*

KATA PENGANTAR



Assalamu 'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji kehadiran Allah *Azza wa Jalla* atas limpahan ridho, taufik, dan hidayahNya kepada penyusun, sehingga penyusun dapat menyelesaikan skripsi ini. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah atas Rasulullah SAW, keluarga, sahabat dan para pengikut beliau hingga akhir zaman.

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar kesarjanaan pada jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, yang berjudul “ **Pengaruh Praperlakuan Air Teh (*Camellia sinensis* L) Terhadap Farmakokinetika Sulfametazin pada Tikus Putih Jantan** “.

Tersusunnya skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dorongan, bimbingan, saran serta nasihat dari berbagai pihak. Untuk itu pada kesempatan ini penyusun ingin menyampaikan terima kasih yang sedalam-dalam kepada :

1. Ibu Farida Hayati, M.Si., Apt selaku Pembimbing I, dan Bapak Arief Rahman Hakim, M.Si., Apt selaku Pembimbing II, yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan, petunjuk dan pengarahan selama penelitian hingga selesainya penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Prof. DR. Lukman Hakim, M.Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi ini.
3. Bapak Jaka Nugraha, M.Si selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.

4. Seluruh Dosen dan karyawan jurusan Farmasi FMIPA-UII.
5. Seluruh Guru-ku yang telah memberikan ilmunya.
6. Ibunda dan Ayahanda tercinta yang senantiasa mencurahkan cinta, kasih sayang dan do'a-nya yang selalu menyertai seluruh aktivitasku.
7. Kak Rien beserta keluarga (Kak Fian dan keponakanku Uni chayank), Kak Dayat dan Fifi chayank atas cinta, dorongan dan semangatnya,"Semoga kehadiran dan kebersamaan kita senantiasa membahagiakan Mama dan Bapak".
8. Pak Marno dan Pak Riyanto yang telah banyak membantu selama penelitian,
9. Rekan seperjuanganku Happy dan Ratna-Didik, serta Dahlia-Dayat, atas bantuan dan kebersamaannya selama penelitian
10. Teman-teman kost-ku Rina, Rani, Nining, Shanti, Fatimah, Ratna, Dian, Noer, dan Niken serta Mba' Ita atas do'a, bantuan serta pengertiannya.
11. Sahabat-sahabat KKN R₂ Unit KP-139 yang pernah satu pondokan denganku Wahyu, Yuni, Nisa, Ufik, Budi, Bogi dan Alex , " Terima kasih atas kebersamaannya yang indah selama di Nglingga, betapa banyak hikmah di balik KKN yang bisa kita jadikan sebagai suatu pelajaran "
11. Semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu

Jazakumullah khairan katsiran. Dan akhirnya penyusun berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.

Jogjakarta, Agustus 2003

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tinjauan Pustaka	6
1. Farmakokinetika	6
2. Antaraksi Farmakokinetika	8
2.1. Pengertian	8
2.2. Sifat	10

2.3. Akibat	10
3. Model Kompartemen	16
a. Model satu kompartemen terbuka	17
b. Model dua kompartemen terbuka	20
4. Non Kompartemen	24
5. Sulfametazin	27
6. Teh	28
6.1. Klasifikasi	29
6.2. Uraian Tanaman	29
6.3. Kandungan Kimia	30
B. Landasan Teori	31
C. Hipotesis	32
BAB III. CARA PENELITIAN	33
A. Alat dan Bahan	33
B. Jalannya Penelitian	34
1. Pembuatan larutan pereaksi	34
2. Percobaan pendahuluan	35
3. Optimasi penelitian farmakokinetik sulfametazin	38
C. Analisis Hasil	40
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
A. Percobaan Pendahuluan	42
1. Validasi metode penetapan sulfametazin dalam darah	42
1. a. <i>Operating Time</i>	42

1.b. Panjang gelombang maksimum	45
1.c. Persamaan garis kurva baku sulfametazin	45
1.d. Perolehan kembali dan kesalahan acak sulfametazin dalam darah	46
1.e. Stabilitas sulfametazin dalam darah	47
1.f. Stabilitas sulfametazin dalam TCA 10%	49
1.g. Selektivitas metode penetapan kadar sulfametazin dalam darah terhadap gangguan senyawa dari air teh	50
2. Optimasi penelitian Farmakokinetika	51
2.a. Penetapan Jadwal waktu sampling	51
2.b. Penetapan besaran dosis	54
B. Penentuan Farmakokinetika sulfametazin pada tikus tanpa dan dengan praperlakuan air teh.....	55
C. Pembahasan.....	57
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
A. Kesimpulan.....	64
B. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	67



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kurva kadar obat dalam plasma-waktu yang menunjukkan waktu dan konsentrasi puncak	7
Gambar 2. Model satu kompartemen terbuka cara pemberian ekstrasvaskular	18
Gambar 3. Model dua kompartemen terbuka cara pemberian ekstrasvaskular	20
Gambar 4. Struktur sulfametazin	26
Gambar 5. Struktur sulfametazin dan metabolitnya	28
Gambar 6. Reaksi pembentukan senyawa kopling	44
Gambar 7. Kurva baku kadar obat dalam darah	46
Gambar 8. Kurva kadar rata-rata terhadap waktu pada penentuan jadwal sampling sulfametazin	52
Gambar 9. Kurva kadar rata-rata sulfametazin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian oral tiga besaran dosis sulfametazin	54
Gambar 10. Kurva kadar rata-rata sulfametazin dalam darah lawan waktu pada tikus kelompok kontrol, perlakuan I dan perlakuan II	56

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Ketergantungan parameter farmakokinetika primer pada beberapa ubahan fisiologi	13
Tabel II.	Serapan larutan Sulfametazin dari menit ke 0-60 pada λ 545 nm	42
Tabel III .	Perhitungan persamaan kurva baku sulfametazin dalam darah	45
Tabel IV.	Harga perolehan kembali dan kesalahan acak penetapan kadar sulfametazin dalam darah	47
Tabel V.	Harga persen degradasi sulfametazin terhadap kadar awal pada penentu stabilitas dalam darah ($T=30^{\circ}\text{C}$)	48
Tabel VI.	Harga persen degradasi sulfametazin terhadap kadar awal pada penentuan stabilitas dalam darah + TCA 10 % ($T=5^{\circ}\text{C}$).....	49
Tabel VII .	Perolehan kembali dan kesalahan acak sulfametazin secara <i>in vitro</i> setelah penambahan air teh ke dalam darah yang mengandung sulfametazin	50
Tabel VIII .	Perolehan kembali dan kesalahan acak sulfametazin secara <i>invivo</i> setelah 3 jam praperlakuan air teh secara oral	51
Tabel IX.	Hasil percobaan penentuan jadwal sampling sulfametazin dosis 60 mg/kgBB (N=3)	53
Tabel X.	Purata kadar sulfametazin dalam darah setelah pemberian dosis 45, 60, dan 90mg/kg BB (N=3)	54

Tabel XI. Purata kadar sulfametazin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$) setelah pemberian dosis 60 mg/kgBB dengan dan tanpa praperlakuan air teh pada 6 ekor tikus putih jantan	56
Tabel XII. Harga parameter farmakokinetika sulfametazin (purata \pm SE) setelah pemberian sulfametazin dosis 60 mg/kgBB pada tikus putih jantan	58
Tabel XIII. Harga persen perubahan nilai parameter farmakokinetika sulfametazin pada perlakuan I dan perlakuan II bila dibandingkan terhadap kontrol	59



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kurva panjang gelombang terhadap waktu	67
Lampiran 2. Perhitungan penentuan dosis teh pada manusia yang dikonversikan ke tikus	68
Lampiran 3. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-1	69
Lampiran 4. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-2	70
Lampiran 5. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-3	71
Lampiran 6. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-4	72
Lampiran 7. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-5	73
Lampiran 8. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-6	74
Lampiran 9. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-1	75
Lampiran 10. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-2	76
Lampiran 11. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-3	77
Lampiran 12. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-4	78
Lampiran 13. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-5	79
Lampiran 14. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-6	80
Lampiran 15. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-1	81
Lampiran 16. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-2	82
Lampiran 17. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-3	83
Lampiran 18. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-4	84
Lampiran 19. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-5	85
Lampiran 20. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-6	86

Lampiran 21. Hasil uji ANAVA pada parameter K_a	87
Lampiran 22. Hasil uji ANAVA dan uji <i>Tukey</i> pada parameter V_{dss}	88
Lampiran 23. Hasil uji ANAVA dan uji <i>Tukey</i> pada parameter Cl_T/F	90
Lampiran 24. Hasil uji ANAVA dan uji <i>Tukey</i> pada parameter C_{maks}	92
Lampiran 25. Hasil uji ANAVA dan uji <i>Tukey</i> pada parameter t_{maks}	94
Lampiran 27. Hasil uji ANAVA dan uji <i>Tukey</i> pada parameter AUC	96
Lampiran 28. Hasil uji ANAVA dan uji <i>Tukey</i> pada parameter $t_{1/2}$ eliminasi	98



INTISARI

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh praperlakuan air teh (*Camellia sinensis* L) terhadap farmakokinetika Sulfametazin pada tikus putih jantan. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkapkan antaraksi air teh dengan Sulfametazin.

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan acak lengkap pola searah, menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur Wistar, usia 3-4 bulan, berat 200-300 gram, dengan 3 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok Kontrol diberi larutan Sulfametazin dosis tunggal 60 mg/kg BB secara oral. Sedangkan kelompok Perlakuan I diberi air teh dan sulfametazin secara bersamaan, dan untuk kelompok Perlakuan II diberi praperlakuan air teh satu jam sebelum pemberian sulfametazin secara oral dengan dosis seperti pada kelompok I. Sampling darah dilakukan melalui vena ekor tikus pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, dan 600. Penetapan kadar sulfametazin utuh dilakukan secara spektrofotometri UV menggunakan metode Bratton-Marshall yang dimodifikasi pada panjang gelombang 545 nm. Kurva kadar sulfametazin terhadap waktu dianalisa dengan menggunakan program STRIPE untuk memperoleh harga parameter farmakokinetika sulfametazin pada kelompok kontrol, perlakuan I, dan II.

Hasil perhitungan nilai parameter farmakokinetika pada kelompok kontrol, perlakuan I dan II dibandingkan secara statistik dengan menggunakan analisis varian satu jalan dan jika terdapat perbedaan yang signifikan dilanjutkan dengan uji *Tukey* dengan taraf kepercayaan 95 %.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan air teh memberikan pengaruh terhadap perubahan harga parameter farmakokinetika sulfametazin, meskipun secara statistika tidak semua parameter memberikan perubahan yang bermakna. Praperlakuan air teh ternyata menurunkan harga parameter C_{maks} , t_{maks} , AUC dan $t_{1/2}$ eliminasi, meningkatkan harga parameter V_{dss} dan Cl_T secara signifikan ($p < 0,05$). Sedangkan parameter K_a mengalami penurunan tetapi tidak signifikan ($p > 0,05$).

ABSTRACT

It had been done an investigation about the influence of pretreatment on tea water (*Camellia sinensis* L) to pharmacokinetic of Sulphametazine with male white rats. The present study has purpose to reveal an interaction of tea water with Sulphametazine.

The study was done with the one-direction pattern complete randomized plan by using test animals of Wistar grooved male white rats, age 3-4 months, weights 200-300 gram, with 3 treatment groups. Each group consisted of 6 rats. Group Control were given Sulphametazine solution in single doses of 60 mg/kg BW orally. While the Group Pretreatment I were given tea water and sulphametazine simultaneously. Group Pretreatment II were given pretreatment of tea water one hour before giving of sulphametazine. Blood with drawel on their tails in the minutes of 15, 30, 45, 60,90, 120, 150, 180, 240, 360,and 600. Determination of sulphametazine levels were done with spectrophotometer UV by using Bratton-Marshall method had been modified on the wavelength of 545 nm. Curves of sulphametazine levels to the time analyzed by using the STRIPE program to get the pharmacokinetic parameters values sulphametazine of group control, pretreatment I and II

The calculation outcomes of pharmacokinetic parameter values of group control, pretreatment I and II compared statistically by using one-way variant analysis and if there was any significant differences then it was continued by tukey-test with the confident rate of 95%.

The outcomes of the study showed that the pretreatment of tea water gave an effect against the changes of sulphametazine pharmacokinetic parameter values, though statistically not all parameters gave a meaningful or significant change. Pretreatment of tea water indeed could reduce the parameter values of C_{max} , t_{max} , AUC and $t_{1/2}$ elimination, and it could increase parameters of V_{dss} and Cl_T significantly ($p < 0,05$). Whereas the parameter K_a reduced but not significantly ($p > 0,05$).

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Seduhan air daun teh (*Camellia sinensis* L), telah dikonsumsi manusia sejak dahulu kala. Sesudah air putih, teh adalah minuman yang paling banyak dikonsumsi oleh manusia dalam jumlah kira-kira 120 ml per kapita per hari. Ada dua bentuk produk daun teh yang siap untuk dikonsumsi, yakni teh hitam dan teh hijau. Teh hitam paling banyak dikonsumsi sekitar $\pm 80 \%$ sedangkan teh hijau berkisar 20% saja (Silalahi, 2002).

Teh mengandung banyak senyawa, termasuk campuran berbagai senyawa polifenol yang diyakini memiliki potensi untuk meningkatkan kesehatan dan mencegah berbagai penyakit. Daun teh mengandung kafein (2-3 %), theobromin, theofilin, tanin, xanthine, adenine, minyak atsiri, kuersetin, naringenin, dan natural fluoride. Tanin mengandung zat epigallocatechin galat, yang mampu mencegah kanker lambung dan kerongkongan. Setiap 100 gram daun teh mempunyai kalori 17 kJ dan mengandung 75-80 % air, polifenol 25 %, protein 20%, karbohidrat 4 %, kafein 2,5-4,5 %, serat 27 % dan pectin 6 %. Kafein dapat mempercepat pernapasan, perangsang kuat pada susunan saraf pusat dan aktivitas jantung. Theofilin mempunyai efek diuretik kuat, menstimulir kerja jantung dan melebarkan pembuluh darah koroner (Dalimartha, 1999).

Masyarakat biasanya mengkonsumsi air teh sebagai pengganti dari air putih. Kebiasaan minum teh ini pun kadang dilakukan saat mengkonsumsi obat.

Suatu obat yang diberikan secara ekstrasvaskular dalam tubuh akan mengalami peristiwa absorpsi, distribusi, dan eliminasi. Proses eliminasi meliputi proses biotransformasi (metabolisme) dan ekskresi. Dalam proses eliminasi organ utama yang berperan yaitu hepar dan ginjal. Proses biotransformasi terutama terjadi dalam hati dan hanya dalam jumlah yang sangat kecil terjadi dalam organ lain misalnya usus, ginjal, dan otot (Mutschler, 1991)

Adanya senyawa lain dalam tubuh dapat menyebabkan interaksi dengan obat. Interaksi ini dapat terjadi antara obat dengan obat, atau obat dengan makanan atau minuman. Interaksi obat dapat menaikkan atau menurunkan kadar obat dalam darah. Interaksi dapat terjadi pada fase absorpsi, distribusi, biotransformasi (metabolisme), dan ekskresi (Hussar, 1990)

Interaksi pada proses absorpsi dapat terjadi akibat perubahan pH, perpanjangan atau pengurangan waktu tinggal dalam saluran cerna atau akibat pembentukan kompleks. Interaksi pada proses distribusi terjadi jika kedua senyawa yang berikatan mengalami persaingan dalam ikatan dengan protein plasma. Pengaruh pada proses biotransformasi terjadi karena induksi atau inhibisi enzim. Sementara interaksi pada proses ekskresi melalui ginjal dapat terjadi akibat perubahan harga pH urin atau karena persaingan pada sistem transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif (Hussar, 1990).

Dalam tubuh, interaksi zat gizi atau non gizi dapat terjadi pada tiga tempat. Pertama, dalam bahan makanan (produk pangan); kedua, dalam saluran

pencernaan; dan ketiga, dalam jaringan sistem transport dan jalur ekskresi tubuh. Masing-masing interaksi dapat bersifat positif (sinergis), negatif (antagonis), dan kombinasi diantara keduanya. Yang dimaksud zat gizi adalah pati (gula), protein, lemak vitamin, dan mineral. Semua yang dibutuhkan tubuh untuk tumbuh dan berkembang. Artinya, jika salah satu dari zat gizi itu tidak ada dalam tubuh, maka akan terjadi gangguan. Sedangkan zat non gizi adalah zat selain zat gizi yang ada dalam bahan makanan, biasanya tidak dapat dicerna dengan jalur metabolisme biasa didalam tubuh (Alsuhendra, 2002).

Dalam bahan makanan, suatu zat gizi, misalnya mineral dapat berinteraksi negatif dengan zat non gizi, yaitu asam sitrat dalam sayuran atau umbi-umbian dapat mengikat mineral besi (Fe), seng (Zn), atau magnesium (Mg). Akibatnya mineral-mineral itu tidak dapat diserap oleh tubuh. Begitu juga dengan serat (sayuran), tanin (air teh) yang juga dapat mengikat dan mengganggu penyerapan mineral serta menyamak protein (Alsuhendra, 2002).

Dari hasil penelitian ditemukan bahwa pada teh hitam senyawa polifenol (tanin) yang berperan sebagai antioksidan ternyata telah mengalami oksidasi sehingga dapat mengikat mineral seperti Fe, Zn, dan Ca, serta dapat menyamak protein. Adanya kebiasaan mengkonsumsi makanan bersamaan dengan air teh dapat menyebabkan terjadinya interaksi pada jalur absorpsi yaitu terjadi penghambatan absorpsi dari zat gizi-mineral dalam makanan (Alsuhendra, 2002).

Air teh yang digunakan dalam penelitian ini adalah air teh yang berasal dari teh hitam dengan kadar tertentu. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui



apakah teh yang dikonsumsi bersamaan obat dapat mempengaruhi farmakokinetik obat tersebut.

Obat model yang digunakan dalam penelitian ini adalah sulfametazin, karena obat ini masih digunakan oleh masyarakat dalam bentuk kombinasinya sebagai trisulfa untuk mengobati infeksi saluran kemih. Kelarutan obat ini dan senyawa-senyawa asetil-nya dalam urin lebih baik (Tjay dan Rahardja, 2002). Sulfametazin biasanya digunakan dalam terapi kausal untuk penyakit khususnya pemusnahan bakteri, sehingga pemakaiannya tidak kurang dari tiga hari berturut-turut.

Penelitian ini memiliki arti penting dalam upaya mengungkapkan antaraksi antara obat dan minuman, yang lebih jauh dapat digunakan untuk menilai apakah antaraksi ini menguntungkan atau merugikan bagi efektivitas dan efisiensi pengobatan.

B. PERUMUSAN MASALAH

Dalam penelitian ini permasalahan yang dapat dirumuskan adalah :
Adakah pengaruh pemberian air teh terhadap farmakokinetik sulfametazin ?

C. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengungkapkan sejauhmana pengaruh praperlakuan air teh terhadap farmakokinetik sulfametazin yang diberikan pada tikus.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

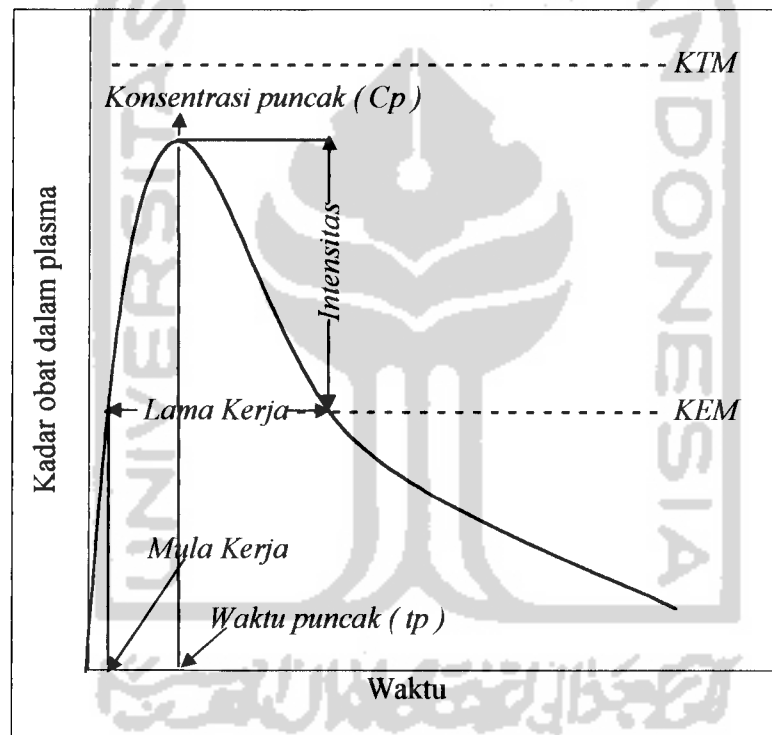
1. Farmakokinetika

Farmakokinetika adalah ilmu yang menelaah nasib obat dalam tubuh yang meliputi studi tentang absorpsi, distribusi dan eliminasi. Harga parameternya akan berubah bila organ yang mengatur proses tersebut terganggu (Shargel dan Yu, 1988). Farmakokinetik mempelajari perubahan-perubahan konsentrasi obat dalam tubuh terhadap waktu. Dimana dan seberapa cepat obat di eliminasi (Mutschler, 1991).

Respon penderita terhadap kerja farmakologi suatu obat terjadi setelah obat tersebut melalui tiga tahap penting yaitu tahap farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika berlangsung. Hasil bersih ketiga proses itu berupa derajat efek farmakologi obat. Bila obat diberikan secara oral, maka efek farmakologi dapat digambarkan sebagai mula kerja (onset), masa kerja (durasi), dan kekuatan (intensitas) efek.

Intensitas efek farmakologi atau efek toksik suatu obat seringkali dikaitkan dengan konsentrasi obat pada reseptor. Interaksi efek farmakologi sebanding dengan jumlah reseptor yang ditempati oleh obat yang dicerminkan dalam pengamatan, dimana konsentrasi obat dalam plasma tinggi menghasilkan respon farmakologi yang lebih besar sampai maksimum. Untuk memperoleh efek

terapi yang diinginkan kadar obat dalam darah harus melampaui batas tertentu yang disebut konsentrasi efek minimum (KEM), yaitu kadar terkecil yang dapat menimbulkan efek. Waktu mula kerja sama dengan waktu yang diperlukan obat untuk mencapai KEM. Lama kerja obat adalah selisih waktu antara waktu mula kerja dan waktu yang diperlukan turun kembali ke KEM (Shargel dan Yu, 1988).



Gambar 1. Kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu yang menunjukkan waktu dan konsentrasi puncak.

2. Antaraksi Farmakokinetik

Kerja suatu obat merupakan hasil dari beberapa proses yang rumit, dan didasari suatu rangkaian reaksi yang dibagi menjadi 3 fase yaitu fase farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika. Fase farmasetika meliputi hancurnya bentuk sediaan obat dan melarutnya bahan obat ditempat absorpsi tertentu untuk diabsorpsi ke dalam peredaran sistemik. Fase farmakokinetika merupakan kinetika obat dalam tubuh meliputi absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi. Fase farmakodinamika merupakan antaraksi obat-reseptor dan proses-proses yang terlibat ditempat terakhir efek farmakologi terjadi (Mutschler, 1991).

Hasil bersih dari ketiga proses diatas berupa derajat farmakologi obat yang meliputi mula kerja (onset), masa kerja (durasi), dan kekuatan (intensitas) efek. Dengan demikian, faktor yang dapat mempengaruhi salah satu atau keseluruhan fase-fase diatas, kemungkinan besar juga dapat mempengaruhi derajat efek farmakologi atau toksikologi obat bersangkutan. Salah satu faktor tersebut adalah antaraksi obat (Donatus, 1994).

2.1. Pengertian

Berdasarkan akibat (luaran), antaraksi obat ditakrifkan sebagai peristiwa manakala efek obat tertentu (obat-obyek) diubah oleh obat lain (antaraktan) yang diberikan sebelum atau bersama-sama dengan obat (Hussar, 1990).

Berdasarkan perantara atau mekanisme kerja, antaraksi obat ditakrifkan sebagai peristiwa yang terjadi manakala dua obat diberikan bersama-sama, saling

mempengaruhi proses farmakokinetika dan / atau farmakodinamika masing-masing obat (Pond, 1984 *cit* Donatus, 1994).

Takrif diatas mengandung makna bahwa : (1) akibat antaraksi dapat berupa pergeseran kinerja farmakologi dan atau toksikologi obat-obyek, (2) perantara antaraksi mungkin pergeseran kinerja farmakokinetika dan atau farmakodinamika obat-obyek, dan (3) penyebab antaraksi mungkin faktor peringkat dosis dan atau lama masa perlakuan antaraktan (Donatus, 1994).

Berkaitan dengan pergeseran efek farmakologi dan atau toksikologi obat hal ini sejalan dengan pernyataan Koch-Weser dan Greenblatt, bahwa bagi dokter dan klinisi antaraksi obat dianggap penting bila akibat yang ditimbulkan mampu mengubah kemanjuran atau keamanan pengobatan. (Donatus, 1994)

Antaraksi dikatakan merugikan bila kerja suatu obat-reseptor dalam diri penderita diperkuat atau dihambat oleh antaraktan tertentu, sehingga yang dialami penderita berupa tanggapan yang tidak menguntungkan. Tanggapan tersebut mungkin terwujud sebagai berkurangnya kemanjuran atau bertambahnya ketoksikan atau keduanya (Ross dan Gilman, 1985 *cit* Donatus, 1994).

Pengetahuan mengenai pengaruh makanan terhadap kerja obat masih sangat kurang. Banyak bahan obat masih belum jelas nasibnya, termasuk bagaimana pengaruh pemberian makanan terhadap kinetika obat (Mutschler, 1991).

2.2. Sifat

Akibat antaraksi obat dapat bersifat merugikan atau menguntungkan. Antaraksi obat dikatakan merugikan bila kerja suatu obat dalam diri penderita diperkuat atau dihambat oleh antaraktan tertentu sehingga yang diperoleh penderita berupa tanggapan yang tidak menguntungkan. Tanggapan tersebut mungkin terwujud sebagai berkurangnya kemanjuran atau bertambahnya ketoksikan atau keduanya (Ross dan Gilman, 1985 *cit* Donatus, 1994). Antaraksi obat yang merugikan lebih mudah terjadi bila obat memiliki lingkup terapi yang sempit, misalnya teofilin oleh hadirnya eritromisin akan menaikkan kadar teofilin dalam serum sehingga meningkatkan ketoksikan teofilin (Hansten, 1973).

Antaraksi obat dikatakan menguntungkan bila akibat yang ditimbulkan mampu memperbaiki terapi, diantaranya potensi yang bertambah besar dengan efek samping yang berkurang, sehingga secara klinik antaraksi ini memang diinginkan. Sebagai contoh antaraksi sulfametoksazol dengan trimetoprim yang akan menaikkan efek antibakterinya dan mengurangi efek samping kerusakan ginjal penderita (Mariana dan Setiabudi, 1995 *cit* Sari, 1999).

2.3. Akibat

2.3.1. Wujud

Pada hakikatnya wujud antaraksi dapat ditelaah dari makna kata dan takrif farmakokinetik. Farmakokinetika adalah ilmu yang mengkaji nasib obat didalam tubuh, meliputi studi tentang absorpsi, distribusi, biotransformasi dan ekskresi

obat dalam kaitannya dengan respon farmakologi, terapi dan toksikologi (Wagner, 1971).

Takrif di atas mengandung pengertian bahwa obyek yang dipelajari dalam farmakokinetika adalah kecepatan perpindahan dan jumlah obat yang dapat dipindahkan di dalam badan. Lebih lanjut kinerja farmakokinetika suatu obat diantaranya dapat digunakan untuk memprakirakan derajat efek farmakologi dan toksikologi obat yang bersangkutan. Akibat antaraksi farmakokinetika dapat terwujud sebagai pergeseran kinerja farmakologi dan atau toksikologi (Donatus, 1994).

2.3.2. Tolok Ukur

Tolok ukur keefektifan ubahan fisiologi terhadap farmakokinetik diacu sebagai parameter farmakokinetik (Reilly, 1974) sebagai besaran yang diturunkan secara matematis dan hasil penetapan kadar obat utuh atau metabolitnya didalam darah atau urin. Pada hakikatnya terdapat 3 jenis parameter farmakokinetika (primer, sekunder, dan besaran turunan lainnya) yang masing-masing memiliki fungsi tersendiri.

Parameter farmakokinetika primer adalah parameter yang harganya dapat dipengaruhi langsung oleh perubahan salah satu atau lebih ubahan fisiologi terkait. Termasuk parameter tersebut diantaranya tetapan kecepatan absorpsi (K_a), fraksi obat yang diabsorpsi (f_a), volume distribusi (V_d), klirens tubuh total (Cl), Kliren hepatic (Cl_H), kliren renal (Cl_R) (Rowland dan Tozer, 1980).

Perubahan parameter farmakokinetika primer akan mengakibatkan perubahan parameter farmakokinetika sekunder, diantaranya tetapan kecepatan ekskresi (K_e), waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$), dan fraksi obat utuh yang dikeluarkan ke urin (f_e). Parameter farmakokinetika sekunder adalah parameter yang harganya dipengaruhi oleh perubahan parameter farmakokinetika primer. Selain terjadi perubahan parameter farmakokinetika sekunder, dapat pula terjadi perubahan luas daerah dibawah kurva kadar obat utuh dalam plasma terhadap waktu (AUC), dan kadar obat pada keadaan tunak (C_{ss}). Parameter AUC dan C_{ss} merupakan besaran turunan lain yang harganya tergantung pada dosis atau kecepatan pemberian obat terkait (Rowland dan Tozer, 1980). Parameter AUC dan C_{ss} bermanfaat guna memprakirakan hubungan nasib obat di dalam tubuh dengan derajat tanggapan farmakologi atau toksikologinya.

Jadi menurut pertimbangan farmakokinetika, parameter farmakokinetika sekunder dan besaran turunan lainnya dapat digunakan sebagai tolok ukur tidak langsung pergeseran kinerja farmakologi atau toksikologi akibat antaraksi, asal kedua kinerja tersebut berkerabat dengan kadar obat ditempat kerja maupun darah. (Sari, 1999).

2.3.3. Perantara antaraksi farmakokinetika

Kajian terhadap mekanisme yang memperantarai antaraksi farmakokinetika berkaitan erat dengan parameter farmakokinetika primer. Perantara antaraksi farmakokinetika dapat ditelaah melalui pengertian

ketergantungan parameter primer pada ubahan fisiologi, sebagaimana teringkas pada tabel I :

Tabel I. Ketergantungan parameter farmakokinetika primer pada beberapa ubahan fisiologi

Parameter farmakokinetika primer	Ubahan fisiologi
Tetapan kecepatan absorpsi	Aliran darah pada tempat absorpsi, pengosongan lambung (oral), gerakan usus (oral)
Klirens hepatic	Aliran darah didalam hati, keaktifan intrinsik sel hati
Klirens renal	Aliran darah-ginjal, ikatan dalam darah, sekresi aktif, pH urin, aliran urin, kecepatan filtrasi glomerulus
Volume distribusi	Ikatan dalam darah, ikatan dalam jaringan, susunan tubuh, ukuran tubuh

Dikutip dari Rowland dan Tozer (1980)

Agar suatu obat mencapai tempat kerja di jaringan atau organ, obat tersebut harus melewati berbagai membran sel. Sebagian besar obat diabsorpsi melalui mekanisme difusi pasif. Kemudahan obat melintasi membran bergantung pada sifat fisikokimia obat, diantaranya ukuran partikel dan kelarutan dalam lipid. Obat mempunyai kelarutan dalam lipid tinggi maka kecepatan absorpsi obat sepenuhnya bergantung pada kecepatan aliran darah, sebaliknya untuk obat yang kelarutan dalam lipidnya rendah lebih dipengaruhi faktor perubahan pH pada absorpsinya.

Harga kecepatan absorpsi juga bergantung pada pengosongan lambung dan gerakan usus. Bila obat diabsorpsi di usus maka kecepatan pengosongan lambung yang meningkat menyebabkan obat terkait cepat berada di usus sehingga segera terabsorpsi (Rowland dan Tozer, 1980). Harga fraksi obat yang diabsorpsi

bergantung pada eliminasi prasistemik. Eliminasi prasistemik adalah biotransformasi obat secara cepat yang diberikan secara ekstrasvaskular sebelum mencapai sirkulasi sistemik (Shargel dan Yu, 1988).

Obat setelah masuk ke dalam pembuluh darah segera mengalami proses distribusi. Distribusi tergantung pada kelarutan dan sifat kimia, pasok darah dari organ dan masing-masing jaringan, permeabilitas membran, dan perbedaan pH antara plasma dan jaringan. Selain itu faktor penting lainnya adalah ikatan obat pada protein(plasma, jaringan, dan sel darah merah). Ikatan antara obat dengan protein yang berkurang akan mengakibatkan meningkatnya konsentrasi obat bebas, akibatnya obat lebih banyak melewati membran sel dan diedarkan ke semua jaringan, sehingga akan memberikan efek farmakologi yang lebih kuat (Shargel dan Yu, 1988).

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi ikatan obat dengan protein diantaranya sifat fisikokimia obat, konsentrasi obat, kuantitas dan kualitas protein, afinitas obat terhadap protein, persaingan obat dengan zat lain pada tempat ikatan protein, dan patofisiologi penderita. Dalam beberapa hal kualitas dan kuantitas protein akan berubah, perubahan kualitas protein misalkan pada gangguan fungsi hati dan atau gagal ginjal maka akan mengurangi afinitas obat terhadap protein. Pada peristiwa persaingan ikatan obat-antaraktan dengan protein, akan berakibat antaraktan mendesak ikatan obat-protein sehingga jumlah obat dalam darah meningkat (Shargel dan Yu, 1988). Persaingan terhadap ikatan protein baru akan berpengaruh bila obat mempunyai ikatan protein yang tinggi, lingkup terapi sempit, dan V_d relatif kecil (Mutschler, 1991).

Metabolisme atau biotransformasi adalah reaksi yang berlangsung didalam sistem biologi merubah obat atau senyawa asing menjadi bentuk yang berbeda aktivitas dan fisikokimianya. Secara kuantitatif hati adalah organ utama yang bertujuan untuk reaksi metabolisme obat walaupun bukan berarti hanya satu-satunya organ yang berperan. Organ lain tempat berlangsungnya metabolisme obat meliputi kulit, saluran pernapasan, flora usus, paru-paru, darah, otak, ginjal, dan plasenta (Gibson dan Skett, 1991). Sebagian besar biotransformasi obat menghasilkan bentuk metabolit yang lebih polar yang secara farmakologi tak aktif dan dieliminasi lebih cepat daripada obat induknya (Shargel dan Yu, 1988).

Jalur biotransformasi obat dibagi menjadi dua kelompok yaitu reaksi fase I dan II. Reaksi fase I ini meliputi oksidasi, reduksi dan hidrolisis. Reaksi fase I ini menciptakan gugus fungsional reaktif pada molekul. Selanjutnya hasil biotransformasi reaksi fase I dapat bertindak sebagai substrat bagi biotransformasi reaksi fase II. Reaksi fase II adalah reaksi konjugasi dengan substrat endogen seperti asam glukoronat, asam amino, sulfat, asam asetat, s-adenosilmetionin, dan asam merkapturat. Hasil biotransformasi fase II ini kelarutan dan polaritasnya dalam air meningkat, sehingga mudah dieliminasi dari tubuh. Reaksi fase II merupakan jalur detoksifikasi yang sebenarnya (Gibson dan Skett, 1991).

Biotransformasi obat dipengaruhi oleh faktor spesies, jenis kelamin, umur, genetik, serta faktor paparan bahan kimia dari lingkungan atau antaraktan (Gibson dan Skett, 1991).

Xenobiotik (termasuk obat) khususnya senyawa-senyawa yang larut baik dalam lemak dengan masa kontak dalam hati yang lama mampu menginduksi peningkatan pembentukan enzim-enzim biotransformasi obat pada berbagai spesies. Tampaknya tak ada hubungan antara struktur dan aktivitas dalam kemampuan berbagai induktor enzim. Induktor yang berbeda tidak meningkatkan metabolisme semua obat sampai tingkat yang sama (Gibson dan Skett, 1991). Proses induksi enzim merupakan proses yang tergantung pada dosis dan waktu. Induksi enzim terjadi setelah pemaparan yang kronis karena mekanismenya terkait dengan sintesis protein penyusun enzim biotransformasi yakni peningkatan sintesis, pengurangan peruraian, aktivitas komponen-komponen yang telah ada sebelumnya atau kombinasi ketiga proses ini. Akibat induksi enzim dapat terjadi penurunan efek farmakologi bila metabolitnya tak aktif, kenaikan efek farmakologi pada *prodrug*, dan kenaikan efek toksik dengan terbentuknya zat antara yang reaktif (Donatus, 1994).

Selain sebagai induktor, senyawa lain dapat mempengaruhi metabolisme obat sebagai inhibisi enzim. Adanya proses inhibisi menyebabkan perpanjangan durasi efek farmakologi atau peningkatan efek toksikologi. Mekanisme inhibisi antara lain melalui terbentuknya ikatan pada pusat aktif Fe heme sitokrom P-450, kompleksasi metabolit antara, atau inaktivasi autokatalitik (Donatus, 1994).

3. Model Kompartemen

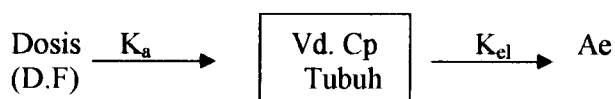
Model kompartemen merupakan struktur hipotesis yang dapat digunakan untuk menerangkan nasib obat dalam sistem hayati pada cara pemberian tertentu

(Ritschel, 1976). Sesungguhnya tubuh merupakan suatu sistem multikompartemen mengingat bahwa obat terdistribusi ke segenap organ dan jaringan tubuh yang beragam. Untuk menginterpretasikan data yang diperoleh, maka sistem multikompartemen tersebut disederhanakan menjadi sistem satu dan dua kompartemen (Ritschel,1976). Yang dimaksud kompartemen disini bukanlah selalu berarti jaringan atau ruang dalam arti harfiah, tetapi berarti jaringan atau sekumpulan jaringan yang memiliki kecepatan aliran darah dan afinitas yang sama terhadap obat (Shargel dan Yu, 1988).

Dalam model kompartemen, tubuh dianggap terdiri atas kompartemen yang saling berhubungan yang masing-masing mengandung sebagian dosis obat. Yang dimaksud kompartemen dalam model ini adalah jaringan atau kumpulan jaringan yang mempunyai kemiripan dalam kecepatan aliran darah dan afinitas terhadap obat. Oleh karena pada akhirnya obat dikeluarkan dari tubuh sebagai bentuk tak berubah dan atau metabolitnya, maka model kompartemen sering pula disebut model kompartemen terbuka.

a. Model satu kompartemen terbuka

Dalam model ini obat masuk ke dalam tubuh dengan cepat terdistribusi dari darah ke jaringan atau cairan tubuh lain. Keadaan keseimbangan diasumsikan terjadi cepat sekali. Dalam pemberian intra vaskular tidak ada absorpsi, sehingga bentuk kurva logaritma kadar obat dalam darah lawan waktu merupakan garis lurus atau satu fase (Ritschel, 1976). Untuk pemberian ektravaskular terjadi absorpsi seperti terlihat pada model berikut (gambar 2)



Gambar 2. Model satu kompartemen terbuka cara pemberian ekstra vaskular

Dimana :

D = dosis pemberian

K_a = tetapan kecepatan absorpsi

C_p = konsentrasi obat dalam plasma

A_e = jumlah obat yang diekskresikan melalui urin

F = Ketersediaan hayati (bioavailabilitas) dalam sirkulasi sistemik

K_{el} = tetapan kecepatan eliminasi

V_d = volume distribusi

Model satu kompartemen terbuka dianggap bahwa setiap perubahan kadar obat dalam darah atau plasma mencerminkan secara proporsional perubahan kadar obat dalam jaringan.

Jumlah obat dalam tubuh tidak dapat ditentukan secara langsung, tetapi suatu cuplikan darah dapat diambil pada jarak waktu secara berkala dan dianalisis kadar obat tersebut. V_d yaitu volume hipotetik dalam tubuh dimana obat terlarut. Volume distribusi merupakan suatu faktor yang harus diperhitungkan dalam memperkirakan jumlah obat tubuh dari kadar obat yang ditentukan dalam kompartemen cuplikan (kompartemen pusat).

Obat yang diberikan secara ekstra vaskular akan mengalami proses absorpsi sebelum mengalami proses-proses selanjutnya dalam tubuh. Untuk model

satu kompartemen terbuka perubahan kadar obat dalam plasma (C_p) terhadap waktu dinyatakan sebagai berikut :

$$C_p = \frac{D.F.Ka}{Vd(Ka - Kel)} \left[e^{-Kel.t} - e^{-Ka.t} \right] \dots\dots\dots(1)$$

atau

$$C_p = B.e^{-Kel.t} - A.e^{-Ka.t} \dots\dots\dots(2)$$

dimana :

$$A = B = \frac{D.F.Ka}{Vd(Ka - Kel)}$$

B : Harga yang diperoleh secara grafik, dinyatakan sebagai intersep dari ekstrapolasi dari garis monoeksponensial fase eliminasi dengan ordinat.

A : Harga yang diperoleh secara grafik, dinyatakan sebagai intersep dari ekstrapolasi dari garis monoeksponensial yang didapat dari metode residual.

Kel : Tetapan kecepatan eliminasi

Ka : Tetapan kecepatan absorpsi

C_p : Konsentrasi obat dalam plasma

F : Ketersediaan hayati (bioavailabilitas) dalam sirkulasi sistemik

Besarnya waktu paruh eliminasi ($t_{1/2\ el}$) dan volume distribusi secara matematis dengan persamaan sebagai berikut :

$$t_{1/2\ el} = \frac{0,693}{Kel} \dots\dots\dots(3)$$

$$Vd = \frac{D.F}{Kel.AUC} \dots\dots\dots(4)$$

$$t_{maks} = \frac{Ln(Ka / Kel)}{Ka - Kel} \dots\dots\dots(5)$$

Luas daerah dibawah kurva (AUC) sebagai ukuran banyaknya obat dalam tubuh diperoleh dengan perhitungan trapezoid dari data kadar obat dalam plasma terhadap waktu (persamaan 6-10). Harga AUC dapat juga dihitung dengan persamaan matematika (persamaan 11) sebagai berikut :

$$[AUC]_0^{\infty} = [AUC]_0^n + [AUC]_n^{\infty} \dots\dots\dots (6)$$

$$[AUC]_0^n = [AUC]_0^t + [AUC]_t^2 + \dots + [AUC]_{t_{n-1}}^n \dots\dots\dots (7)$$

$$[AUC]_{t_{n-1}}^n = \left[\frac{C_{n-1} + C_n}{2} \right] (t_n - t_{n-1}) \dots\dots\dots (8)$$

$$[AUC]_n^{\infty} = \frac{C_n}{K_{el}} \dots\dots\dots (9)$$

$$[AUC]_0^{\infty} = \left[\frac{C_{t_1} - C_{t_0}}{2} \right] (t_1 - t_0) + \dots + \left[\frac{C_{n-1} + C_n}{2} \right] (t_n - t_{n-1}) + \left[\frac{C_n}{K_{el}} \right] \dots\dots\dots (10)$$

atau

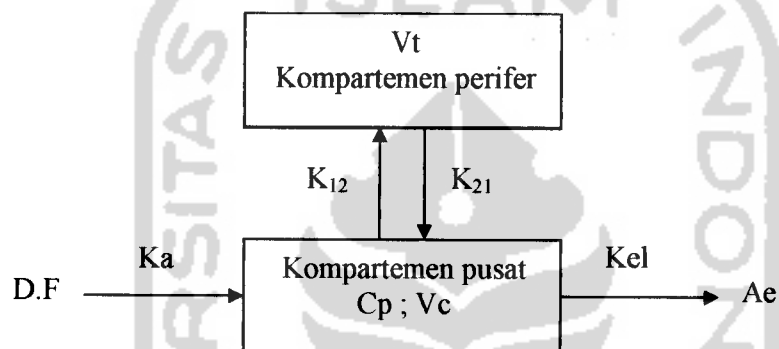
$$AUC_{0-\infty} = \frac{B}{K_{el}} - \frac{A}{K_a} \dots\dots\dots (11)$$

$$Cl_T = \frac{D \cdot fa}{AUC_{0-\infty}} \dots\dots\dots (12)$$

b. Model dua kompartemen terbuka

Obat mengikuti model dua kompartemen (Gambar 3), apabila setelah masuk tubuh tidak terdistribusi dengan cepat. Jadi obat memerlukan waktu tertentu agar terdistribusi ke seluruh tubuh. Keseimbangan tercapai setelah beberapa waktu setelah pemberian obat (Ritschel, 1976).

Obat yang mengikuti model ini dalam tubuh terdistribusi ke dalam dua kompartemen yaitu kompartemen pusat dan perifer, masing-masing dengan kecepatan pergerakan yang berbeda. Yang termasuk kompartemen pusat adalah darah dan jaringan yang perfusinya cepat seperti jantung, hati dan ginjal. Sedangkan yang termasuk kompartemen perifer adalah jaringan-jaringan yang perfusinya lambat seperti otot dan jaringan lemak.



Gambar 3. Model kompartemen terbuka cara pemberian ekstrasvaskular (Ritschel, 1976).

Dimana :

- D = Dosis pemberian
- F = Ketersediaan hayati (bioavailabilitas) dalam sirkulasi sistemik
- Vc = Volume kompartemen pusat
- Vt = Volume kompartemen perifer
- K_{12} = Tetapan kecepatan distribusi untuk perpindahan obat dari kompartemen pusat ke perifer
- K_{21} = Tetapan kecepatan distribusi untuk perpindahan obat dari kompartemen perifer ke pusat
- Kel = Tetapan kecepatan eliminasi
- Ka = Tetapan kecepatan absorpsi
- Ae = Jumlah obat yang diekskresikan melalui urin

Seperti halnya model satu kompartemen terbuka, perpindahan obat yang mengikuti model dua kompartemen terbuka dianggap mengikuti proses reaksi orde satu.

Secara matematis, penetapan model dapat dilakukan setelah harga K_{21} , K_{12} dan K diperoleh. Oleh Notari (1986) dinyatakan bahwa jika tetapan kecepatan distribusi suatu obat harganya jauh lebih besar daripada tetapan kecepatan eliminasinya, maka kinetika suatu obat dinyatakan mengikuti model satu kompartemen satu terbuka (persamaan 13)

$$K_{12} + K_{21} \geq 20 \text{ Kel} \dots \dots \dots (13)$$

Dengan perkataan lain jika tetapan kecepatan distribusi antar kompartemen lebih kecil daripada tetapan kecepatan eliminasinya maka kinetika obat dikatakan mengikuti model multikompartemen terbuka (persamaan 14)

$$K_{12} + K_{21} < 20 \text{ Kel} \dots \dots \dots (14)$$

(Notari, 1986)

Untuk model dua kompartemen terbuka ekstrasvaskular perubahan kadar obat dalam plasma terhadap waktu dinyatakan sebagai berikut :

$$C_p = B.e^{-\beta t} + A.e^{-\alpha t} - I.e^{-K_a t} \dots \dots \dots (15)$$

Dimana :

- I = Intersep dari K_a dengan ordinat
- α = Slope garis mono eksponensial dari fase distribusi
- β = Slope garis mono eksponensial dari fase eliminasi
- K_a = Tetapan kecepatan absorpsi
- A & B = Intersep pada sumbu y untuk masing-masing segmen eksponensial dari kurva kadar obat dalam plasma terhadap waktu

Dalam model dua kompartemen terbuka diketahui bahwa kecepatan perpindahan obat dari kompartemen pusat ke kompartemen perifer (K_{12}) atau sebaliknya (K_{21}) adalah berbeda besarnya harga tersebut dinyatakan oleh Wagner (1975) sebagai berikut :

$$K_{21} = \frac{A.\beta + B.\alpha}{A + B} \dots\dots\dots(16)$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - Kel - K_{21} \dots\dots\dots(17)$$

Waktu paruh dinyatakan dalam waktu paruh distribusi ($t_{1/2 \alpha}$) dan waktu paruh eliminasi ($t_{1/2 \beta}$) berikut :

$$t_{1/2 \alpha} = \frac{0,693}{\alpha} \dots\dots\dots(18)$$

$$t_{1/2 \beta} = \frac{0,693}{\beta} \dots\dots\dots(19)$$

Proses terakhir dari perjalanan obat dalam tubuh adalah fase eliminasi obat konstan. Kecepatan eliminasi obat pada kompartemen sentral dinyatakan sebagai berikut :

$$Kel = \frac{\alpha.\beta}{K_{21}} \dots\dots\dots(20)$$

Klirens merupakan parameter farmakokinetika yang menggambarkan pembersihan obat dari volume distribusi. Klirens yaitu jumlah volume cairan yang mengandung obat yang dibersihkan dari kompartemen tubuh setiap waktu tertentu. Dikenal dua macam parameter klirens yaitu klirens hepatic dan klirens renal, yang berturut-turut menunjukkan organ yang dominan dalam proses metabolisme dan ekskresi obat. Klirens obat besarnya dapat dihitung dengan persamaan berikut :

$$\text{Klirens} = \frac{\text{Laju ekskresi}}{\text{Konsentrasi plasma}} = \frac{dDu/dt}{Cp} \dots\dots\dots(21)$$

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H \dots\dots\dots(22)$$

$$Cl_T = Kel \cdot Vd = \frac{Do \cdot F}{AUC_0^\infty} \dots\dots\dots(23)$$

4. Non Kompartemen

Selain menggunakan model kompartemen untuk menghitung nilai parameter farmakokinetik ada cara untuk memperkirakan nilai tersebut yaitu dengan metode non kompartemen. Model ini dikerjakan atas dasar perkiraan luas daerah dibawah kurva kadar obat dalam darah lawan waktu. Metode ini biasanya digunakan untuk memperkirakan bioavailabilitas, klirens, volume distribusi, dan lain-lain.

Pada metode non kompartemen tidak diperlukan asumsi tentang model kompartemen sehingga dapat digunakan untuk semua model kompartemen. Akan tetapi persyaratan bahwa semua proses harus mengikuti kinetika orde satu masih tetap harus dipenuhi, yang berarti farmakokinetikanya linear (Gibaldi, 1984)

Pada pemberian obat dosis tunggal, sampel darah hanya diambil sampai waktu tertentu (t^*) dengan konsentrasi tertentu (C^*). Oleh karena itu dalam perhitungan luas daerah dibawah kurva dari t_0 sampai t^* ($AUC_0^{t^*}$) mengikuti dua langkah (Gibaldi, 1984)

Langkah pertama adalah menghitung AUC dari t_0 sampai t^* dengan metode trapezoid. Kemudian langkah kedua adalah menghitung AUC dari t^* sampai t dengan persamaan berikut :



$$\int_0^{\infty} C dt = \frac{C^*}{Kel} \dots\dots\dots(24)$$

Dimana Kel = 2,303 x slope fase terminal kurva log kadar obat lawan waktu

Pada metode non kompartemen untuk menghitung luas daerah dibawah kurva momen pertama (AUMC) dari t* sampai t~ adalah :

$$\int_0^{\infty} t.C dt = \frac{t^*.C^*}{Kel} + \frac{C^*}{Kel^2} \dots\dots\dots(25)$$

Klirens yang dipandang sebagai salah satu parameter penting untuk menggambarkan farmakokinetika suatu obat dapat dihitung menggunakan persamaan:

$$Cl = \frac{Div}{AUC} \dots\dots\dots(26)$$

Waktu tinggal rata-rata (MRT) pada metode non kompartemen dapat dianalogikan dengan waktu paruh eliminasi (t_{1/2}). MRT menggambarkan waktu yang dibutuhkan oleh 63,2 % obat yang sudah diberikan sudah dieliminasi. Sedangkan untuk obat yang terdistribusi lambat dan mengikuti sifat multikompartemen adalah mengikuti fungsi dari konstanta kecepatan eliminasi dan distribusi dalam model kompartemen. K[^] adalah konstanta orde satu yang sama dengan rasio klirens dan volume distribusi dalam keadaan tunak.

$$MRT_{iv} = \frac{AUMC}{AUC} = \frac{1}{K^{\wedge}} \dots\dots\dots(27)$$

$$t_{1/2} = 0,693 MRT_{iv}$$

Parameter yang berguna untuk menggambarkan distribusi obat adalah volume distribusi pada keadaan tunak (Vd_{ss}). Untuk obat yang diberikan dengan injeksi intravena cepat dapat dihitung dengan persamaan 28 :

$$Vd_{ss} = Cl.MRT = \frac{Div.AUMC}{AUC^2} \dots\dots\dots(28)$$

Metode moment statistik untuk memperkirakan kecepatan absorpsi setelah pemberian obat secara ekstravaskular didasarkan atas perbedaan pada waktu tinggal rata-rata (MRT).

$$MAT = MRT_{NI} - MRT_{IV} \dots\dots\dots(29)$$

- Dimana : MAT = waktu absorpsi rata-rata
 MRT_{NI} = waktu tinggal rata-rata secara pemberian obat secara lambat (non instaneous)
 MRT_{IV} = waktu tinggal rata-rata setelah pemberian obat secara intra vena cepat

Jika absorpsi obat diterangkan dengan proses orde pertama harga waktu absorpsi rata-rata (MAT) adalah :

$$MAT = \frac{1}{Ka} \dots\dots\dots(30)$$

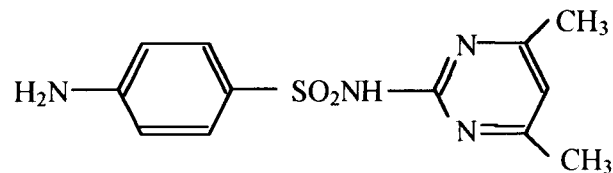
Dimana : Ka = tetapan kecepatan absorpsi orde pertama

Pada kondisi ini waktu paruh absorpsi ($t_{1/2}$ absorpsi) adalah :

$$t_{1/2} abs = 0,693 . MAT \dots\dots\dots(31)$$

(Gibaldi, 1984)

5. Sulfametazin



Gambar 4. Struktur Sulfametazin

Sulfametazin merupakan senyawa turunan sulfonamida yang mempunyai efek antimikroba. Sulfametazin berbentuk serbuk; putih sampai putih kekuningan; dapat menjadi gelap pada pemaparan terhadap cahaya; atau hampir rasa agak pahit; praktis tidak berbau; sangat sukar larut dalam air dan dalam eter; larut dalam aseton; sukar larut dalam etanol (Anonim, 1995).

Sulfametazin mempunyai nama lain sulfamezatin, sulfadimidin atau sulfadimetil-diazin adalah golongan obat sulfonamida yang digunakan sebagai anti infeksi saluran kemih. Di dalam bentuk larutan garam Na- nya, senyawa cepat diabsorpsi lewat dinding usus halus. Setelah diabsorpsi sulfametazin dibawa oleh plasma darah dalam bentuk terikat albumin untuk didistribusikan ke jaringan-jaringan tempat kerja.

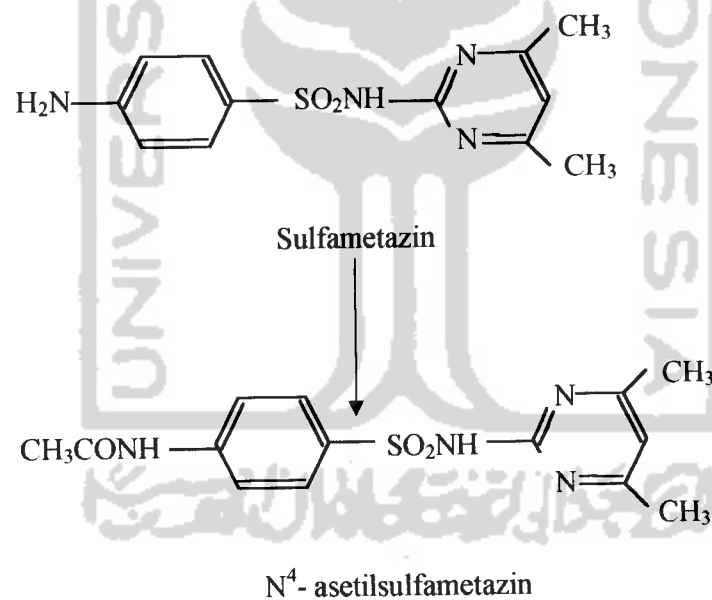
Sulfametazin diabsorpsi hampir seluruhnya dari saluran gastrointestinal dan tidak mengalami metabolisme presistemik. $t_{1/2}$ plasma tergantung pada kecepatan asetilasi, rata-rata 1,5 jam pada asetilator cepat dan 5,5 jam pada asetilator lambat.

Bentuk asetil pada N⁴-sulfametazin merupakan metabolit utama dan sulfametazin yang terasetilasi lebih sukar larut dalam air sehingga sering

menyebabkan kristaluria atau komplikasi ginjal lain. Bentuk asetil ini lebih banyak terikat protein plasma daripada bentuk asalnya (Ganiswara, 1995).

Sulfametazin sebagian besar mengalami metabolisme di hati melalui proses asetilasi dan lebih dari 90 % dari total dosis di ekresi melalui urin dalam bentuk tak berubah atau metabolitnya.

Sulfametazin mempunyai gugus amina primer yang terletak pada cincin aromatis sehingga dapat bereaksi dengan NaNO_2 dalam lingkungan asam mineral encer membentuk garam diazonium. Dengan penambahan N- (1 Naftil)-etilendiamin terbentuk senyawa gabungan (kopling), sehingga kadar sulfametazin dapat ditentukan secara kolorimetri (Higuchi dan Hanssen, 1961).



Gambar 5. Struktur Sulfametazin dan metabolitnya.

6. Teh

6.1. Klasifikasi

Klasifikasi tanaman *Camellia sinensis*.L (Van Steenis, 1975) :

- Divisi : Spermatophyta
- Sub divisi : Angiospermae
- Kelas : Dicotyledonae
- Bangsa : Guttiferales
- Suku : Theaceae
- Marga : Camellia
- Jenis : *Camellia sinensis* (L).O.K.

6.2. Uraian tanaman

Nama sistematis tanaman ini adalah *Camellia sinensis*, walaupun sering disebut *Thea sinensis*. Teh merupakan keluarga theaceae.

Tanaman teh umumnya ditanam diperkebunan, dipanen secara manual dan dapat tumbuh pada ketinggian 200- 2300 meter. Teh berasal dari kawasan India bagian utara dan Cina selatan . Ada dua kelompok varietas yang teh yang terkenal, yaitu varietas *assamica* yang berasal dari India dan varietas *sinensis* yang berasal dari Cina. Varietas *assamica* daunnya agak besar dengan ujung yang runcing. Sedangkan varietas *sinensis* daunnya lebih kecil dan ujungnya agak tumpul (Dalimartha, 1999).

Ada dua bentuk produk daun teh yang siap untuk dikonsumsi, yakni teh hitam dan teh hijau. Teh hitam paling banyak dikonsumsi (80 %) sedangkan teh hijau berkisar 20% saja. Kedua jenis teh ini dapat berasal dari tanaman yang sama, namun yang membedakannya adalah cara pengolahannya. Teh hitam

pengolahannya dimulai dengan membiarkan daun teh segar yang telah dipetik menjadi layu, sampai mencapai kadar air sekitar 55 % dibandingkan dengan kadar air didalam daun segar, sehingga terjadi pemekatan dari polifenol didalam daun teh. Daun yang telah layu kemudian digulung dan diremukkan, untuk memulai proses fermentasi dari senyawa-senyawa polifenol. Proses ini akan memungkinkan terjadinya reaksi oksidasi dari polifenol secara enzimatik oleh enzim polifenoloksidase. Selama proses fermentasi katekin diubah menjadi theaflavin dan thearubigin.

6.3. Kandungan Kimia

Teh mengandung banyak senyawa, termasuk campuran berbagai senyawa polifenol yang diyakini memiliki potensi untuk meningkatkan kesehatan dan mencegah berbagai penyakit. Daun teh mengandung kafein (2-3 %), theobromin, theofilin, tanin, xanthine, adenine, minyak atsiri, kuersetin, naringenin, dan natural fluoride. Tanin mengandung zat epigallocatechin galat, yang mampu mencegah kanker lambung dan kerongkongan. Setiap 100 gram daun teh mempunyai kalori 17 kJ dan mengandung 75-80 % air, polifenol 25 %, protein 20%, karbohidrat 4 %, kafein 2,5-4,5 %, serat 27 % dan pectin 6 % (Dalimartha, 1999).

Biji mengandung saponin yang beracun dan mengandung minyak. Kafein dapat mempercepat pernapasan, perangsang kuat pada susunan saraf pusat dan aktivitas jantung. Theofilin mempunyai efek diuretik kuat, menstimulir kerja jantung dan melebarkan pembuluh darah koroner. Theobromin terutama

mempengaruhi otot. Dari hasil penelitian, flavonoid yang merupakan antioksidan polifenol pada teh mampu memperkuat dinding sel darah merah dan mengatur permeabilitasnya, mengurangi kecenderungan trombosis, dan menghambat oksidasi LDL sehingga mengurangi terjadinya proses atherosclerosis di pembuluh darah yang selanjutnya mengurangi resiko kematian akibat penyakit jantung koroner (Dalimartha, 1999).

B. LANDASAN TEORI

Respon farmakologi suatu obat ditentukan oleh fase farmasetika, fase farmakokinetika, dan fase farmakodinamika. Perubahan salah satu atau keseluruhan fase tersebut dapat mempengaruhi derajat efek farmakologi atau toksikologi obat. Perubahan profil farmakokinetik dapat terjadi karena adanya antaraksi. Antaraksi ini dapat terjadi antara obat dengan obat, atau obat dengan makanan atau minuman. Interaksi obat dapat menaikkan atau menurunkan kadar obat dalam darah sehingga mempengaruhi profil farmakokinetika obat yang bersangkutan.

Farmakinetika adalah ilmu yang menelaah nasib obat dalam tubuh yang meliputi studi tentang absorpsi, distribusi, metabolisme atau biotransformasi dan ekskresi yang melibatkan rumus matematik untuk menganalisis data sehingga diperoleh parameter-parameter farmakokinetik suatu obat. Parameter farmakokinetik ditentukan berdasarkan kadar obat dalam cuplikan hayati. Perubahan farmakokinetik obat dapat disebabkan oleh perubahan variabel

fisiologi, salah satunya adalah terjadinya penghambatan absorpsi karena adanya senyawa lain dalam tubuh yang menyebabkan interaksi dengan obat.

Dalam teh terkandung zat tanin yang dapat mengikat mineral dan menyamak protein yang terdapat dalam bahan makanan sehingga dapat mengganggu proses absorpsi dari bahan makanan itu sendiri jika dikonsumsi secara bersamaan. (Alsuendra, 2002)

Sulfametazin adalah obat golongan sulfonamida yang sering digunakan dalam bentuk trisulfa untuk mengobati infeksi saluran kemih. Obat ini biasanya digunakan dalam terapi kausal untuk penyakit khususnya pemusnahan bakteri, sehingga pemakaiannya tidak boleh kurang dari tiga hari berturut-turut.

Adanya interaksi sulfametazin dengan teh kemungkinan dapat menyebabkan perubahan harga parameter farmakokinetika dari sulfametazin tersebut.

C. HIPOTESIS

Praperlakuan air teh kemungkinan dapat mempengaruhi farmakokinetik sulfametazin pada tikus.

BAB III

CARA PENELITIAN

A. ALAT DAN BAHAN

1. Alat

Dalam penelitian ini alat utama yang digunakan adalah spektrofotometer (Genesis 10 UV-Vis) untuk mengukur kadar sulfametazin dalam darah.

2. Bahan

Subyek uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar, umur 3-4 bulan, berat 200-300 gram.

Bahan-bahan kimia yang digunakan adalah sulfametazin kualitas farmasetis, kemudian bahan yang digunakan berikut berkualitas proanalisis (E. Merck, Darmstadt) : natrium nitrit, natrium hidroksida, asam trikloro asetat, N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorida, ammonium sulfamat ; aquabidestilata (PT. Ika Pharmindo) dan teh Golpara produksi PTP Nusantara VIII, terdaftar di Dep.Kes.RI. No. M.D. 841210003072.

B. JALANNYA PENELITIAN

1) Pembuatan Larutan Pereaksi

a) Pembuatan TCA 10%

Ditimbang 10 gram asam trikloroasetat (TCA) dan dilarutkan dalam aquabides hingga volume tepat 100,0 ml

b) Pembuatan NaNO_2 0,1% (rec. par)

Ditimbang 0,1 gram NaNO_2 dan kemudian dilarutkan dalam aquabides hingga volume tepat 100,0 ml

c) Pembuatan larutan ammonium sulfamat 0,5%

Ditimbang 0,5 gram ammonium sulfamat kemudian dilarutkan dalam aquabides hingga volume tepat 100,0 ml

d) Pembuatan N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorida 0,1% (rec. par)

Ditimbang 0,1 gram serbuk N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorida kemudian dilarutkan dalam aquabides hingga volume tepat 100,0 ml

e) Pembuatan NaOH 0,1 N

Ditimbang 400,0 mg kristal NaOH kemudian dilarutkan dalam aquabides hingga volume tepat 100,0 ml

f) Pembuatan larutan stok Sulfametazin 0,2%

Ditimbang 0,2 gram sulfametazin dilarutkan dalam NaOH 0,1 N hingga larut kemudian ditambah aquabides hingga volume 100,0 ml

g) Pembuatan air teh 0,378% (rec. par)

Ditimbang 0,378 gram teh kemudian diseduh dengan air panas (91-95°C) hingga volume mencapai 100,0 ml, biarkan selama 2-4 menit, kemudian di saring.

2) Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan dalam dua tahap, yaitu optimasi dan validasi metode penetapan kadar sulfametazin dalam darah

a) Prosedur Penetapan kadar sulfametazin dalam darah dengan metode Bratton-Marshall yang dimodifikasi (Hakim, 1993).

Dua ratus mikroliter darah yang diambil dari vena ekor tikus ditambahkan 1 ml TCA 10 % kemudian dipusingkan dengan kecepatan 2500 rpm selama 5 menit. Beningan diambil ditambah 0,5 ml NaNO₂ 0,1 % dan didiamkan selama 3 menit. Kemudian ditambahkan 0,5 ml ammonium sulfamat 0,5 % dan didiamkan 2 menit. Setelah itu tambahkan 2 ml larutan N-(1-Naftil)-etilendiamin dihidroklorida, didiamkan ditempat gelap selama 15 menit kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 545 nm.

b) Validasi metode penetapan kadar Sulfametazin

1. Mencari *operating time*

Digunakan larutan sulfametazin dalam darah dengan kadar 40 µg/ml, diproses dengan cara (a) yaitu prosedur Bratton-Marshall yang dimodifikasi, kemudian diukur absorbansinya pada λ 545 nm selama 60 menit dan dilihat profil absorbansi terhadap waktu.

2. Mencari panjang gelombang serapan maksimum

Larutan sulfametazin dalam darah dengan kadar 40 µg/ml diproses dengan cara (a) diukur pada λ 400-600 nm, kemudian di buat kurva absorbansi terhadap panjang gelombang

3. Mencari persamaan garis kurva baku sulfametazin dalam darah.

Dibuat larutan stok sulfametazin dengan kadar 400 µg/ml, dari larutan tersebut dibuat seri larutan sulfametazin dalam darah dengan kadar bervariasi (10 ; 20 ; 40 ; 60 ; 80 ; 100 ; 120 µg/ml) kemudian diproses dengan cara (a), lalu dibaca serapannya pada λ 545 nm. Setelah itu di buat persamaan kurva baku dari hasil regresi linier antara kadar sulfametazin dengan serapan.

4. Mencari harga perolehan kembali dan kesalahan acak penentuan kadar sulfametazin dalam darah dan urin.

Larutan sulfametazin dalam darah dengan kadar yang mewakili :

kadar terbesar	:	120 µg/ml
kadar tengah	:	60 µg/ml
kadar terkecil	:	10 µg/ml

diproses dengan cara (a), kemudian dibaca serapannya pada λ 545 nm dan dihitung kadarnya berdasarkan persamaan kurva baku. Untuk mencari perolehan kembali dan kesalahan acak digunakan rumus berikut :

$$\text{Perolehan kembali} = \frac{\text{Kadar terukur}}{\text{Kadar sebenarnya}} \times 100\%$$

$$\text{Kesalahan acak} = \frac{\text{Simpangan baku}}{\text{Kadar rata-rata terukur}} \times 100\%$$

5. Stabilitas sulfametazin dalam darah

Larutan sulfametazin dalam darah dengan kadar 40 µg/ml dibiarkan selama 1, 2, 3, dan 24 jam pada suhu kamar ($T = 27^{\circ}\text{C}$), lalu diproses dengan cara (a). Kemudian dihitung % degradasi sulfametazin dengan rumus :

$$\% \text{ Degradasi} = \frac{C_0 - C_1}{C_0} \times 100\%$$

dimana : C_0 = kadar rata-rata sulfametazin terukur pada $t = 0$ jam

C_1 = kadar sulfametazin terukur pada $t = 1, 2, 3$ dan 24 jam

6. Stabilitas sulfametazin dalam TCA 10%

Larutan sulfametazin dalam darah dengan kadar 40 µg/ml ditambah TCA 10%, kemudian disentrifuge 2500 rpm selama 5 menit, diambil beningan sebanyak 1 ml, kemudian dibiarkan selama 1, 2, dan 3 hari (disimpan dalam kulkas suhu 5°C). Kemudian dilanjutkan proses seperti cara (a), dan dihitung % degradasi sulfametazin dengan rumus :

$$\% \text{ Degradasi} = \frac{C_0 - C_1}{C_0} \times 100\%$$

dimana : C_0 = kadar rata-rata sulfametazin terukur pada $t = 0$ hari

C_1 = kadar sulfametazin terukur pada $t = 1, 2$ dan 3 hari

7. Selektivitas metode penetapan kadar sulfametazin dalam darah terhadap adanya gangguan senyawa yang terkandung dalam air teh. Untuk menguji selektivitas metode dilakukan percobaan *in vitro* dan *in vivo*.

Percobaan *in vitro* :

Diambil sebanyak 0,2 ml darah tikus, kemudian ditambah sulfametazin 20 μ l dari larutan stok 400 μ g/ml dan air teh sebanyak 20 μ l. Diproses seperti cara (a). Kemudian dihitung kadar terukur sulfametazin, perolehan kembali dan kesalahan acak terhadap kadar pembanding sulfametazin.

Percobaan *in vivo* :

Tikus diberi air teh secara oral, setelah 3 jam kemudian darah dicuplik sebanyak 0,2 ml. Kemudian tambahkan sulfametazin 20 μ l dari larutan stok 400 μ g/ml, diproses seperti cara (a). Kemudian dihitung kadar terukur sulfametazin, perolehan kembali dan kesalahan acak terhadap kadar pembanding sulfametazin.

c. Optimasi penelitian farmakokinetika sulfametazin

1. Penetapan jadwal sampling

Tiga ekor tikus diberi larutan sulfametazin secara oral (60 mg/kg BB), kemudian darah dicuplik dari vena ekor pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600, dan 720. Setelah dilakukan penetapan kadar sulfametazin dalam darah pada tiap cuplikan ditetapkan harga t_{maks} dan $t_{1/2}$ eliminasi. Kedua parameter ini digunakan untuk menetapkan jadwal sampling sebenarnya.

2. Pemilihan besaran dosis sulfametazin

Tiga kelompok tikus masing-masing terdiri dari 3 ekor, diberi larutan sulfametazin dengan dosis 45, 60, dan 90 mg/kg BB secara oral. Kemudian dilakukan pencuplikan dari vena ekor sesuai dengan jadwal sampling yang telah ditetapkan. Selanjutnya besaran dosis ditentukan berdasarkan profil farmakokinetik yang terbentuk yang menunjukkan kadar sulfametazin sudah dapat terdeteksi dengan baik .

d. Farmakokinetika sulfametazin pada tikus putih jantan

Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap pola searah dengan 3 perlakuan. Digunakan 3 kelompok tikus masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor.

Kelompok Kontrol : Diberi sulfametazin secara oral dengan dosis 60 mg/kg BB.

Kelompok Perlakuan I : Diberi larutan air teh dosis 94,5 mg/kg BB dan sulfametazin (60 mg/kg BB) secara bersamaan, keduanya per oral.

Kelompok Perlakuan II : Diberi larutan air teh dengan dosis 94,5 mg/kg BB satu jam sebelum pemberian sulfametazin (60 mg/kg BB).

Setelah pemberian sulfametazin, darah dicuplik dari vena ekor dan ditampung dalam tabung yang berisi heparin pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, dan 600. Kemudian kadar sulfametazin dalam darah ditetapkan seperti cara (a).

C. ANALISIS HASIL

a) Analisis Data

Data yang diperoleh berupa kadar sulfametazin dalam darah terhadap waktu dianalisis dengan menggunakan program STRIPE untuk menghitung harga parameter - parameter farmakokinetik (AUC , C_{maks} , t_{maks} , K_{el} , K_a , $V_{d_{ss}}$, $t_{1/2}$, dan Cl_T).

Dimana :

- K_{el} : Konstanta kecepatan eliminasi
- Cl_T/F : Klirens total semu
- $V_{d_{ss}}/F$: Volume distribusi semu pada keadaan tunak
- $t_{1/2}$: Waktu paruh eliminasi
- $AUC_{0-\infty}$: Luas daerah dibawah kurva kadar sulfametazin terhadap waktu dari waktu 0 sampai ∞
- C_{maks} : Konsentrasi tertinggi obat dalam plasma
- t_{maks} : Waktu tercapai C_{maks}
- K_a : Tetapan kecepatan absorpsi

b) Analisis Statistik dan aturan pengambilan keputusan

Hasil perhitungan harga parameter-parameter farmakokinetika sulfametazin pada kelompok kontrol dan perlakuan dibandingkan secara statistik dengan menggunakan analisis varian satu jalan (ANAVA) dengan taraf kepercayaan 95 % menggunakan perangkat lunak SPSS versi 10,0. Perbedaan antar kelompok dikatakan signifikan jika harga F hitung lebih besar dari F tabel atau $p < 0,05$. Dan sebaliknya, jika harga F hitung lebih



kecil dari F tabel atau $p > 0,05$ maka perbedaan antarkelompok dikatakan tidak signifikan.

Jika terdapat perbedaan yang signifikan pada saat uji ANAVA tersebut analisis dilanjutkan dengan uji *Tukey* terhadap tiap pasangan kelompok perlakuan dengan taraf kepercayaan 95 %. Perbedaan antarpasangan kelompok perlakuan dikatakan signifikan $p < 0,05$ dan dikatakan tidak signifikan jika $p > 0,05$.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. PERCOBAAN PENDAHULUAN

1. Validasi Metode Penetapan Kadar Sulfametazin dalam darah

a. *Operating Time*

Operating time adalah waktu yang dibutuhkan oleh sulfametazin dalam darah untuk memberikan serapan maksimum yang tetap. Hasilnya seperti pada tabel II.

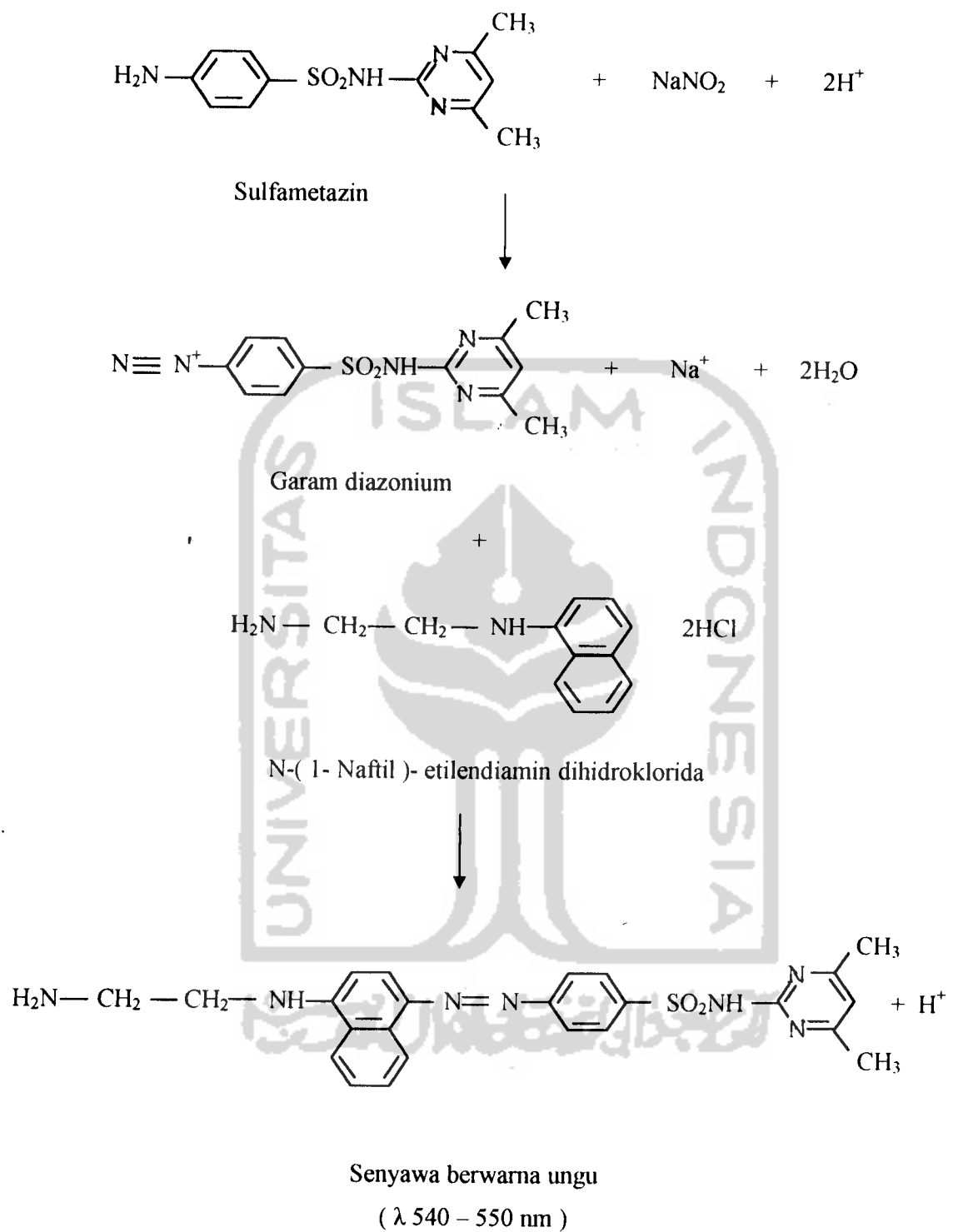
Tabel II. Serapan larutan sulfametazin dari menit ke 0-60 pada λ 545 nm

Waktu (Menit)	Serapan larutan sulfametazin dalam darah (Absorbansi)
5	0,569
10	0,569
15	0,570
20	0,570
25	0,570
30	0,569
35	0,569
40	0,569
45	0,569
50	0,569
55	0,569
60	0568

Dari Tabel II diperoleh hasil bahwa *operating time* dari sulfametazin dalam darah adalah pada waktu 15 - 60 menit, dimana pada waktu tersebut serapan sulfametazin dalam darah relatif stabil.

Prinsip reaksinya adalah reaksi antara gugus p-amino benzen dari sulfametazin dengan NaNO_2 dalam suasana asam menghasilkan garam diazonium. Kemudian terbentuk kompleks antara N-(1-Naftil)-etilendiamin-dihidroklorida dengan sulfametazin membentuk warna yang stabil. Kompleks yang terbentuk tersebut stabil sampai pada menit ke-60. Untuk penelitian selanjutnya pembacaan serapan dilakukan setelah pendiaman 15 menit tetapi tidak lebih dari 60 menit. Karena setelah 60 menit terjadi peruraian gabungan (kopleng) di dalam kompleks sehingga serapan yang diperoleh berkurang.

Gambar 6 memperlihatkan mekanisme terjadinya senyawa kopleng antara sulfametazin dengan N(1-Naftil)-etilen diamin-dihidroklorida.



Gambar 6. Reaksi pembentukan senyawa kopling

b. Panjang gelombang serapan maksimum sulfametazin.

Dari hasil pencarian panjang gelombang dimana sulfametazin dalam darah memberikan serapan maksimum, diperoleh panjang gelombang 545 nm dapat di lihat pada lampiran 1. Pembacaan selanjutnya dilakukan pada panjang gelombang tersebut.

c. Persamaan kurva baku kadar sulfametazin dalam darah

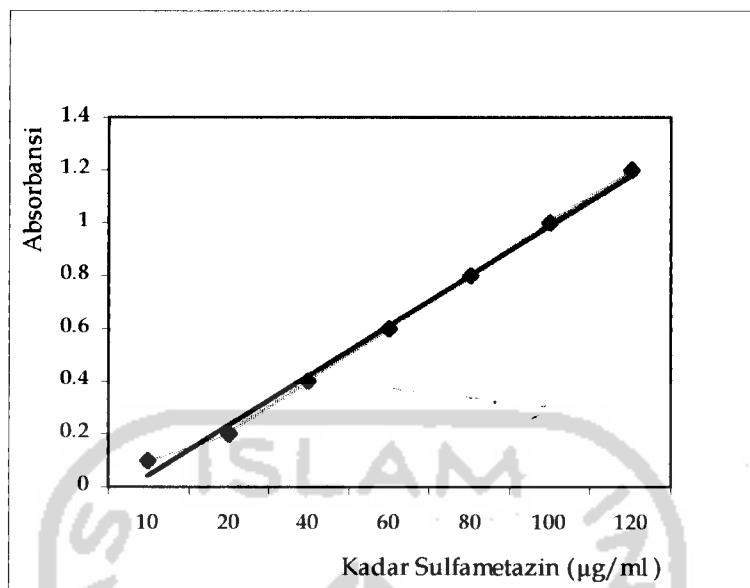
Kurva baku kadar sulfametazin dalam darah adalah kurva baku yang menggambarkan hubungan antara kadar dan serapan. Persamaan kurva baku tersebut diperoleh dari hasil regresi linier antara kadar sulfametazin (x) dengan serapan (y). Perhitungan dengan metode regresi linier untuk mendapatkan persamaan garis kurva baku dapat di lihat pada tabel III

Tabel III. Perhitungan persamaan kurva baku sulfametazin dalam darah (n=7)

Kadar sulfametazin (x) ($\mu\text{g/ml} \times 10^2$)	Serapan (y) (Absorbansi)
0,1	0,259
0,2	0,337
0,4	0,438
0,6	0,604
0,8	0,729
1,0	1,000
1,2	1,105

Persamaan garis kurva baku : $y = 0,8x + 0,16$

($r = 0,99$; $n=7$)



Gambar 7. Kurva baku kadar obat dalam darah

Dari hasil analisis tersebut diperoleh persamaan garis dengan korelasi $r=0,99$. Persamaan kurva baku ini digunakan untuk menghitung kadar sulfametazin dalam sampel darah. Setiap kali pengukuran selalu dibuat satu dari seri kadar untuk memeriksa kejelasan situasi dan kondisi saat pengukuran.

d. Perolehan kembali dan kesalahan acak penentuan kadar sulfametazin dalam darah

Ketepatan dan ketelitian suatu metode analisa berturut-turut dapat dinyatakan dengan perolehan kembali dan kesalahan acak. Dengan menggunakan 3 macam kadar yaitu 10, 60, dan 120 µg/ml dengan masing-masing 3 kali replikasi diperoleh hasil seperti yang tercantum pada tabel IV.

Tabel IV. Harga perolehan kembali dan kesalahan acak penetapan kadar sulfametazin dalam darah

No	Kadar sulfametazin ($\mu\text{g/ml}$)		Perolehan kembali (%)	Kesalahan Acak (%)
	Sebenarnya	Terhitung		
1.	10,00	9,88	98,75	4,06
		9,64	96,40	
		10,43	104,30	
Purata \pm SD : 99,82 \pm 4,06				
2.	60,00	58,02	96,70	1,34
		59,38	98,95	
		58,00	96,67	
Purata \pm SD : 97,44 \pm 1,31				
3.	120,00	121,00	100,83	1,30
		118,00	98,33	
		120,25	100,21	
Purata \pm SD : 99,79 \pm 1,30				

Suatu metode analisis dikatakan memenuhi syarat apabila metode tersebut memberikan harga perolehan kembali yang tinggi (100 % \pm 25 % sampai 100 % \pm 10 %) dengan harga kesalahan acak yang kurang dari 10 % (Pachla, 1986 *cit* Hayati, 1997).

Dengan melihat hasil perolehan kembali dan kesalahan acak pada tabel IV tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa metoda analisa yang digunakan memadai dan sesuai untuk penetapan kadar sulfametazin dalam darah.

e. Stabilitas sulfametazin dalam darah

Hasil percobaan stabilitas sulfametazin dalam darah yang diinkubasikan pada suhu kamar (30 °C) selama 0, 1, 2, 3, dan 24 jam

dimaksudkan untuk mengantisipasi bila sampel tidak memungkinkan untuk segera diproses. Stabilitas dinyatakan sebagai harga persen degradasi terhadap kadar awal (jam ke-0) seperti pada tabel V.

Tabel V. Harga persen degradasi sulfametazin terhadap kadar awal pada penentuan stabilitas dalam darah (T = 30°C)

Jam ke	Kadar sulfametazin terhitung (µg/ml)	Degradasi (%)	Degradasi rata-rata (%) ± SD
0	39,00	0	0
	38,63	0	
	36,75	0	
1	37,98	0,38	0,15 ± 0,20
	38,11	0,03	
	38,11	0,04	
2	37,56	1,48	0,72 ± 0,66
	38,02	0,28	
	37,97	0,41	
3	36,75	3,61	3,34 ± 0,24
	36,87	3,29	
	36,93	3,13	
24	34,81	12,84	11,62 ± 2,54
	33,23	8,70	
	33,05	13,31	

Hasil percobaan menunjukkan bahwa dari jam ke-0 sampai jam ke-3 degradasi sulfametazin relatif rendah (dibawah 10 %), tetapi degradasi sulfametazin menjadi lebih besar setelah masa inkubasi selama 24 jam.

Selanjutnya untuk menghindari kesalahan analisa yang disebabkan oleh degradasi sulfametazin dalam darah, maka sampel harus dianalisis sebelum 3 jam setelah sampling.

f. Stabilitas sulfametazin dalam TCA 10 %

Hasil percobaan stabilitas sulfametazin dalam TCA 10 % diinkubasikan pada suhu 5 °C dalam kulkas selama 0, 1, 2 dan 3 hari, dimaksudkan untuk mengantisipasi bila sampel tidak memungkinkan untuk segera diproses. Stabilitas dinyatakan sebagai persen degradasi terhadap kadar awal (hari ke-0) seperti dapat dilihat pada tabel VI

Tabel VI. Harga persen degradasi sulfametazin terhadap kadar awal pada penentuan stabilitas dalam darah + TCA % (T=5⁰C)

Hari ke	Kadar sulfametazin terhitung (%)	Degradasi (%)	Degradasi rata-rata (%) ± SD
0	39,00	0	0
	38,63	0	
	36,75	0	
1	38,03	0,25	0,43 ± 0,25
	37,85	0,72	
	38,00	0,33	
2	36,18	5,12	4,86 ± 1,51
	36,89	3,24	
	35,75	6,23	
3	33,13	13,12	11,78 ± 2,54
	34,75	8,85	
	33,03	13,36	

Hasil percobaan menunjukkan bahwa dari hari ke-0 sampai hari ke-2 degradasi sulfametazin dalam darah + TCA 10% relatif rendah (dibawah 10 %), tetapi degradasi sulfametazin menjadi lebih besar setelah masa inkubasi selama 3 hari.

Selanjutnya untuk menghindari kesalahan analisa yang disebabkan oleh degradasi sulfametazin dalam TCA 10% , maka sampel harus dianalisis sebelum 3 hari setelah sampling.

g. Selektivitas metode penetapan kadar sulfametazin dalam darah

Metode penetapan kadar yang kurang selektif akan memperbesar kesalahan pada penelitian, sehingga untuk penelitian farmakokinetik akan mengakibatkan kesalahan pada perolehan parameter farmakokinetikanya. Berikut adalah hasil uji selektivitas metode penetapan kadar sulfametazin dalam darah.

Tabel VII. Perolehan kembali dan kesalahan acak sulfametazin secara *in vitro* setelah air teh ditambahkan secara *in vitro* ke dalam darah yang mengandung sulfametazin

Kadar sulfametazin ($\mu\text{g/ml}$)		Perolehan kembali (%)	Kesalahan acak (%)
Pembanding	Terhitung		
36,50	37,87	99,78	0,19
36,75	37,75	99,45	
40,63	37,75	99,45	
Kadar purata pembanding : $37,96 \pm 2,31$			
Purata perolehan kembali \pm SD : $99,56 \pm 0,19$			

Tabel VIII. Perolehan kembali dan kesalahan acak sulfametazin secara *invivo* setelah 3 jam praperlakuan air teh secara oral

Kadar sulfametazin ($\mu\text{g/ml}$)		Perolehan kembali (%)	Kesalahan acak (%)
Pembanding	Terhitung		
50,56	49,52	94,52	0,95
52,06	50,43	95,95	
55,06	49,56	94,29	
Kadar purata pembanding : $52,56 \pm 2,29$			
Purata perolehan kembali \pm SD : $94,92 \pm 0,90$			

Hasil uji spesifitas menunjukkan bahwa adanya senyawa kandungan air teh dalam darah tidak mengganggu penetapan kadar sulfametazin.

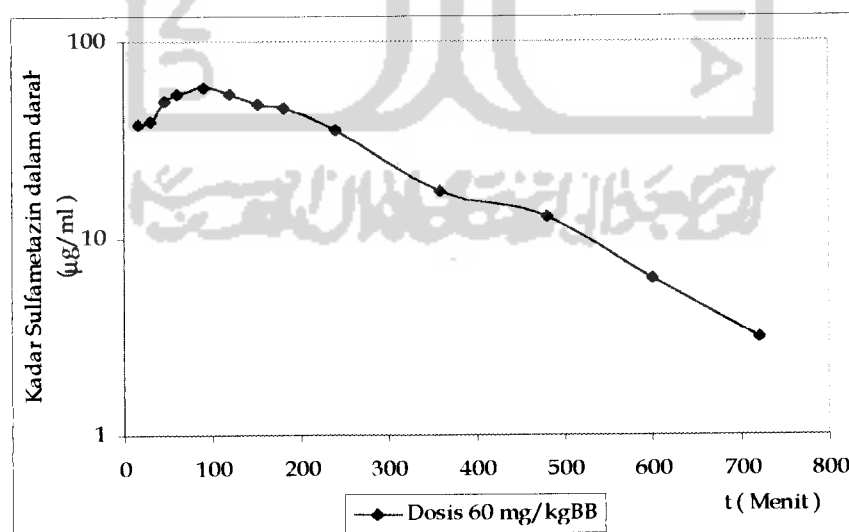
2. Optimasi Penelitian Farmakokinetika

a. Penetapan jadwal sampling

Pada penetapan waktu sampling digunakan dosis 60 mg/kg BB. Hasil yang diperoleh menunjukkan kadar puncak pada menit ke 90, sedangkan waktu paruh eliminasinya 173 menit. Hasil penetapan jadwal sampling dapat di lihat pada tabel IX dan gambar 8.

Tabel IX. Hasil percobaan penentuan jadwal sampling sulfametazin dosis 60 mg/kg BB (N=3)

Waktu (menit)	Kadar sulfametazin ($\mu\text{g/ml}$)
15	$37,88 \pm 3,07$
30	$39,38 \pm 3,24$
45	$50,00 \pm 1,25$
60	$54,38 \pm 1,01$
90	$58,75 \pm 0,43$
120	$54,00 \pm 0,12$
150	$47,38 \pm 0,36$
180	$46,38 \pm 0,99$
240	$35,50 \pm 3,30$
360	$17,45 \pm 2,09$
480	$12,79 \pm 2,18$
600	$6,24 \pm 2,41$
720	$3,13 \pm 0,05$



Gambar 8. Kurva kadar rata-rata sulfametazin terhadap waktu pada penentuan jadwal sampling sulfametazin (N=3)

Menurut Ritschel (1976), fase eliminasi dianggap sempurna untuk data darah bila telah melampaui 3-5 kali $t_{1/2}$ eliminasi. Karena pada waktu tersebut 87,5%-96,88% obat telah tereliminasi dari tubuh. Waktu paruh eliminasi yang diperoleh adalah 173 menit, sehingga secara teoritik waktu sampling seharusnya berakhir sampai dengan menit ke 519 – 766. Pada penelitian ini waktu sampling yang digunakan hanya sampai pada menit ke-600 karena profil farmakokinetika yang dihasilkan sudah menggambarkan fase eliminasi sulfametazin.

Dari hasil penentuan waktu sampling tersebut berturut-turut diambil 4 titik yang masing-masing mewakili fase absorpsi (sebelum puncak), fase distribusi, dan fase eliminasi sebagai berikut : 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, dan 600 menit setelah pemberian obat.

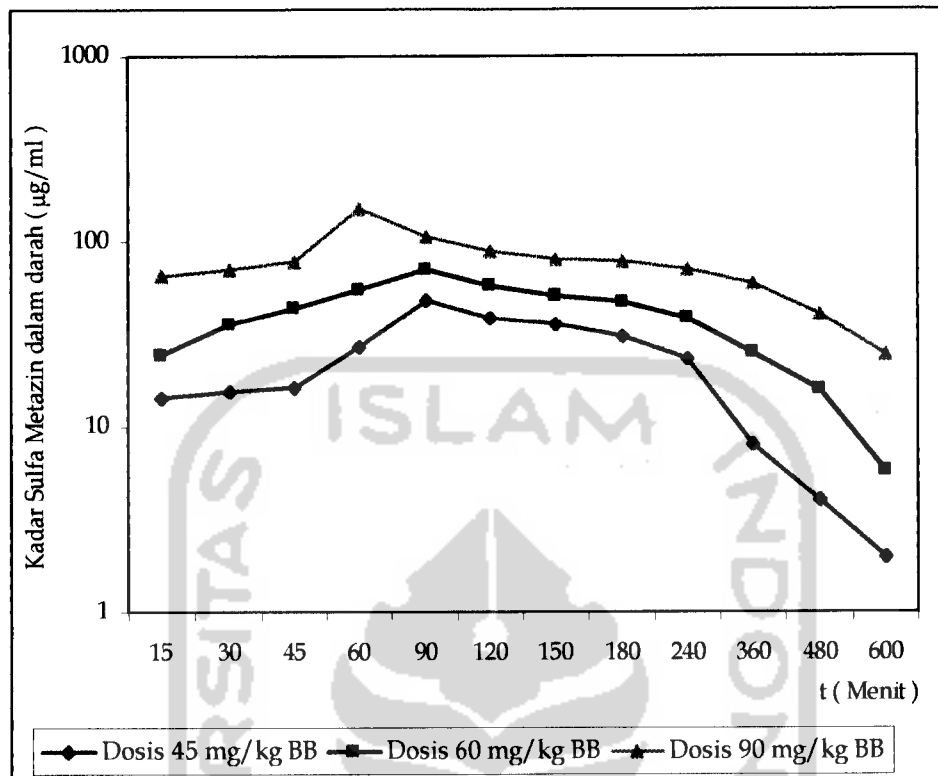
b. Pemilihan besaran dosis sulfametazin dan dosis teh

Dalam penelitian prafarmakokinetik dilakukan penelitian dengan 3 kelompok dosis yaitu dosis 45 mg/kg BB, 60 mg/kg BB dan 90 mg/kg BB. Dosis sulfametazin yang digunakan pada penelitian ini adalah dosis 60 mg/kg BB, karena pada dosis ini menunjukkan profil farmakokinetika yang lebih baik dari pada kedua dosis lainnya yang berarti kadar sulfametazin pada dosis ini sudah dapat terdeteksi dengan baik, seperti dapat dilihat pada gambar 9.

Dosis teh yang digunakan dalam penelitian ini adalah 94,5 mg/kg BB, dimana dosis teh ini ditentukan berdasarkan pada konsumsi manusia untuk sekali minum kemudian dikonversikan ke tikus. Hasil perhitungan dosis teh dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel X. Purata kadar sulfametazin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$) setelah pemberian dosis 45; 60 dan 90 mg/Kg BB (N = 3)

Waktu (menit)	Kadar sulfametazin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$) Purata \pm SE		
	Dosis 45 mg/Kg BB	Dosis 60 mg/Kg BB	Dosis 90 mg/Kg BB
15	14,12 \pm 1,25	24,50 \pm 0,35	65,00 \pm 1,54
30	15,36 \pm 2,35	35,25 \pm 1,65	70,360 \pm 1,85
45	16,120 \pm 0,02	43,13 \pm 1,54	77,43 \pm 2,01
60	27,00 \pm 0,32	53,89 \pm 1,36	150,21 \pm 2,64
90	47,69 \pm 1,25	70,13 \pm 2,14	106,43 \pm 1,54
120	38,25 \pm 1,65	57,25 \pm 0,03	88,14 \pm 0,01
150	35,68 \pm 2,36	50,36 \pm 0,04	80,36 \pm 0,09
180	30,50 \pm 2,85	46,25 \pm 2,54	78,36 \pm 0,98
240	22,96 \pm 0,89	38,25 \pm 2,87	70,29 \pm 0,65
360	7,98 \pm 2,85	24,89 \pm 2,98	58,29 \pm 0,85
480	4,01 \pm 1,52	15,86 \pm 0,32	40,36 \pm 0,65
600	2,00 \pm 1,25	5,67 \pm 1,25	24,35 \pm 1,25



Gambar 9. Kurva kadar rata-rata sulfametazin dalam darah terhadap waktu setelah pemberian oral tiga besaran dosis sulfametazin (N=3)

B. PENENTUAN FARMAKOKINETIK SULFAMETAZIN PADA TIKUS PUTIH JANTAN TANPA DAN DENGAN PRAPERLAKUAN AIR TEH

Hasil penetapan parameter farmakokinetik sulfametazin dengan atau tanpa praperlakuan air teh disajikan dalam tabel XI berikut

Tabel XI. Kadar sulfametazin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$) setelah pemberian dosis 60 mg/kg BB dengan dan tanpa praperlakuan air teh pada 6 ekor tikus putih jantan (purata \pm SE)

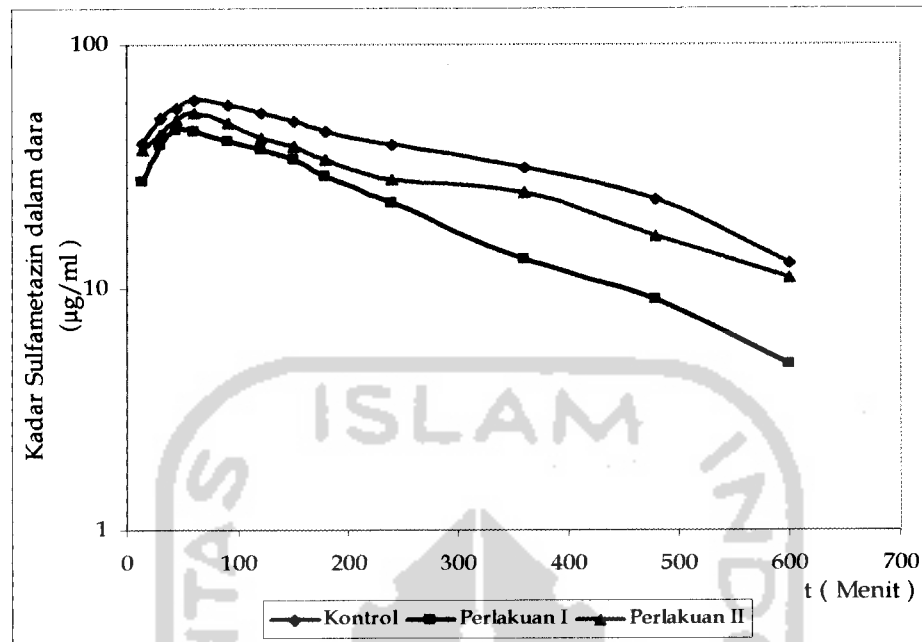
Waktu (menit)	Kadar sulfametazin dalam darah ($\mu\text{g/ml}$)		
	Kontrol	Perlakuan I	Perlakuan II
15	39,28 \pm 1,91	27,40 \pm 1,96	36,67 \pm 1,03
30	50,19 \pm 1,31	38,48 \pm 2,17	42,81 \pm 0,77
45	55,00 \pm 1,22	44,62 \pm 1,19	49,13 \pm 1,45
60	59,77 \pm 1,81	43,97 \pm 1,67	51,88 \pm 1,87
90	56,46 \pm 1,62	39,88 \pm 1,93	47,42 \pm 1,93
120	52,64 \pm 1,97	37,05 \pm 2,09	41,02 \pm 1,85
150	47,92 \pm 1,89	33,34 \pm 1,97	37,98 \pm 2,01
180	44,04 \pm 1,79	28,70 \pm 1,72	33,44 \pm 2,08
240	38,65 \pm 1,61	22,26 \pm 1,94	27,63 \pm 1,25
360	30,81 \pm 1,51	13,04 \pm 1,49	24,54 \pm 1,01
480	22,83 \pm 1,76	8,85 \pm 2,00	16,23 \pm 1,02
600	12,49 \pm 1,71	4,77 \pm 1,20	10,92 \pm 1,15

Ket : Kontrol : Pemberian sulfametazin secara oral dengan dosis 60 mg/kg BB

Perlakuan I : Diberi air teh dosis 94,5 mg/kg BB dan sulfametazin dosis 60 mg/kg BB secara bersamaan (peroral)

Perlakuan II : Diberi air teh dosis 94,5 mg/kg BB satu jam sebelum pemberian sulfametazin dosis 60 mg/kg BB secara oral

Kurva kadar purata sulfametazin dalam darah lawan waktu pada kontrol, perlakuan I, perlakuan II dapat di lihat pada gambar 10 berikut :



Gambar 10. Kurva kadar rata-rata sulfametazin dalam darah lawan waktu pada tikus kelompok kontrol, perlakuan I perlakuan II (N=6)

C. PEMBAHASAN

Penelitian tentang pengaruh perlakuan air teh terhadap parameter farmakokinetik sulfametazin dilakukan dengan menggunakan tikus putih jantan galur Wistar dengan rancangan acak lengkap pola searah. Pemilihan rancangan uji ini dimaksudkan agar variabilitas antar subyek uji bisa diperkecil.

Harga parameter farmakokinetika dihitung dengan analisa model satu kompartemen terbuka. Analisis model kompartemen ini dipilih berdasarkan profil farmakokinetika yang terbentuk setelah memplotkan data kadar obat dalam darah lawan waktu yang secara teoritis mengikuti model satu kompartemen terbuka. Dalam model ini obat masuk ke dalam tubuh dengan cepat terdistribusi dari darah

ke jaringan atau cairan tubuh lain (keadaan kesetimbangan diasumsikan terjadi cepat sekali). Perhitungan harga parameter farmakokinetika dilakukan dengan bantuan program STRIPE sehingga diperoleh harga parameter farmakokinetika seperti yang tertera dalam tabel XII.

Tabel XII. Harga parameter farmakokinetika sulfametazin (purata \pm SE) setelah pemberian sulfametazin dosis 60 mg/kg BB pada tikus putih jantan

Parameter Farmakokinetik	Harga parameter		
	Kontrol	Perlakuan I	Perlakuan II
Ka (menit ⁻¹)	0,040 \pm 0,003	0,044 \pm 0,006	0,053 \pm 0,004
C maks (μ g/ml)	57,66 \pm 1,06	43,96 \pm 1,60	48,25 \pm 3,74
t maks (menit)	74 \pm 2	62 \pm 3	61 \pm 1
Vdss/F (ml/kg)	890,86 \pm 37,41	1179,65 \pm 37,41	1121,92 \pm 34,05
AUC (μ g/ml.menit)	25348,32 \pm 1706,17	13202,47 \pm 1230,56	20326,27 \pm 930,49
Cl _T /F (ml/menit.kg)	2,42 \pm 0,17	4,426 \pm 0,49	2,99 \pm 0,14
t _{1/2} eliminasi (menit)	253 \pm 17	160 \pm 16	251 \pm 12

- Ket : Kontrol : Pemberian sulfametazin secara oral dosis 60 mg/kg BB
 Perlakuan I : Pemberian air teh dosis 94,5 mg/kg BB dan sulfametazin dosis 60 mg/kg BB secara bersamaan (peroral)
 Perlakuan II : Pemberian air teh dosis 94,5 mg/kg BB satu jam pemberian sulfametazin dosis 60 mg/kg BB secara oral

Tabel XIII. Harga persen perubahan nilai parameter farmakokinetika sulfametazin pada perlakuan I dan perlakuan II bila dibandingkan terhadap kontrol

Parameter Farmakokinetika	Perubahan parameter farmakokinetika pada kelompok(%)	
	Perlakuan I	Perlakuan II
Ka (menit ⁻¹)	+ 10,00	+ 32,50
C maks (µg/ml)	- 23,76*	- 16,32*
t maks (menit)	- 16,22*	- 17,57*
Vdss/F (ml/kg)	+ 32,42*	+ 25,94*
AUC (µg/ml. menit)	- 47,92*	- 19,81*
Cl _T /F (ml/menit.kg)	+ 82,59*	+ 23,14
t ½ eliminasi (menit)	- 36,76*	- 0,79

Ket : Perlakuan I : Pemberian air teh dosis 94,5 mg/kg BB dan sulfametazin dosis 60 mg/kg BB secara bersamaan (peroral)

Perlakuan II : Pemberian air teh dosis 94,5 mg/kg BB satu jam sebelum pemberian sulfametazin dosis 60 mg/kg BB secara oral

* : perbedaan signifikan terhadap kontrol (p< 0,05)

+ : menunjukkan peningkatan

- : menunjukkan penurunan

Untuk membandingkan harga parameter farmakokinetika yang diperoleh, dilakukan uji statistik dengan menggunakan analisis variansi satu jalan karena dalam penelitian ini digunakan lebih dari dua kelompok perlakuan yang dibandingkan dengan adanya variasi pada pemberian dosis air teh. Selanjutnya jika terdapat perbedaan yang signifikan dilanjutkan dengan uji *Tukey*.

Dari hasil yang diperoleh seperti tertera pada tabel XIII, setelah diuji statistika dengan analisis varian satu jalan ternyata memberikan perubahan harga



Harga C_{maks} sulfametazin kelompok perlakuan I dan II turun secara signifikan ($p < 0,05$) terhadap kontrol berturut-turut sebesar 23,76% dan 16,32%. Penurunan harga C_{maks} ini terjadi karena kenaikan Cl_T dan V_{dss} obat dari tubuh. Sementara harga t_{maks} pada kelompok perlakuan I dan II dibandingkan terhadap kontrol mengalami penurunan yang signifikan berturut-turut sebesar 16,22% dan 17,57% ($p < 0,05$). Parameter primer farmakokinetika yang menggambarkan distribusi dan eliminasi yaitu V_{dss} dan Cl_T . Dalam penelitian ini V_d dan Cl dinyatakan dalam V_{dss}/F dan Cl_T/F , karena nilai F tidak diketahui.

Obat yang dapat menembus membran sel dan terdistribusi ke jaringan adalah obat dalam bentuk bebas, sedangkan obat yang terikat protein sukar terdistribusi ke dalam jaringan ekstrasvaskular. Derajat ikatan sulfametazin dalam protein plasma sebesar 70% (Tjay dan Raharja, 2002). Dari tabel XIII diketahui harga parameter V_{dss} pada kelompok perlakuan I dan II naik secara bermakna masing-masing sebesar 32,42% dan 25,94% ($p < 0,05$). Fenomena yang mungkin menyebabkan kenaikan harga V_{dss} adalah terjadinya interaksi kompetitif ikatan protein darah dengan sulfametazin dan dengan senyawa yang terkandung dalam air teh. Kemungkinan derajat ikatan yang terbentuk antara protein darah dengan senyawa yang terkandung dalam teh lebih kuat, sehingga ikatan sulfametazin terdesak yang mengakibatkan banyaknya sulfametazin terdapat dalam bentuk bebas dan terdistribusi lebih luas di jaringan perifer sehingga V_{dss} meningkat. Kemungkinan lain teh mengandung senyawa yang dapat mempercepat aliran darah sistemik sehingga memperbanyak penetrasi obat ke jaringan.

Parameter AUC menggambarkan jumlah total obat utuh yang ada dalam tubuh. Harga AUC sulfametazin turun terhadap kontrol pada masing-masing kelompok perlakuan I dan II sebesar 47,92% dan 19,81% ($p < 0,05$). Penurunan harga AUC tersebut terjadi karena kenaikan harga Cl_T/F dan V_{dss}/F .

Kinetika eliminasi sulfametazin dapat dikaji dari parameter $t_{1/2}$ eliminasi dan Cl_T/F . Parameter $t_{1/2}$ eliminasi menggambarkan waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi obat hingga setengahnya. Sedangkan kliren semu total (Cl_T/F) dapat didefinisikan sebagai volume darah yang dibersihkan dari obat oleh organ eliminasi per satuan waktu. Seperti diketahui bahwa organ utama tempat pembersihan obat adalah hepar dan ginjal, walaupun demikian dapat pula terjadi (relatif kecil) disaluran cerna dan jaringan. Dari hasil penelitian diperoleh harga Cl_T/F dari masing-masing kelompok perlakuan I dan II terjadi kenaikan yang signifikan sebesar 82,59% dan 23,14% dibandingkan dengan kontrol

Untuk parameter $t_{1/2}$ eliminasi masing-masing kelompok perlakuan I dan II mengalami penurunan sebesar 36,76% dan 0,79% terhadap kontrol. Perlakuan I turun secara bermakna terhadap kontrol. Penurunan harga parameter $t_{1/2}$ eliminasi disebabkan karena terjadi kenaikan harga Cl_T/F .

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa praperlakuan air teh memberikan pengaruh terhadap perubahan harga parameter farmakokinetika sulfametazin, meskipun secara statistik tidak semua parameter memberikan perubahan yang bermakna. Praperlakuan air teh ternyata menurunkan harga parameter C_{maks} , t_{maks} , AUC dan $t_{1/2}$ eliminasi, meningkatkan harga parameter K_a , V_{dss} , dan Cl . Secara statistik untuk harga parameter C_{maks} , t_{maks} , AUC,

$t_{1/2}$ eliminasi, V_{dss} dan Cl mengalami perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji *Tukey*, sedangkan untuk parameter K_a tidak mengalami perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *Tukey*.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Praperlakuan air teh dapat mempengaruhi parameter farmakokinetika sulfametazin
2. Parameter farmakokinetika sulfametazin pada perlakuan I yang mengalami penurunan secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap kontrol adalah C_{maks} , t_{maks} , AUC, dan $t_{1/2}$ eliminasi, sedangkan $V_{dss/F}$ dan Cl_T/F mengalami kenaikan secara bermakna ($p < 0,05$). Dan untuk parameter farmakokinetika sulfametazin pada perlakuan II yang mengalami penurunan secara bermakna ($p < 0,05$) terhadap kontrol adalah C_{maks} , t_{maks} , dan AUC, sedangkan parameter $V_{dss/F}$ mengalami kenaikan secara bermakna ($p < 0,05$).

B. SARAN

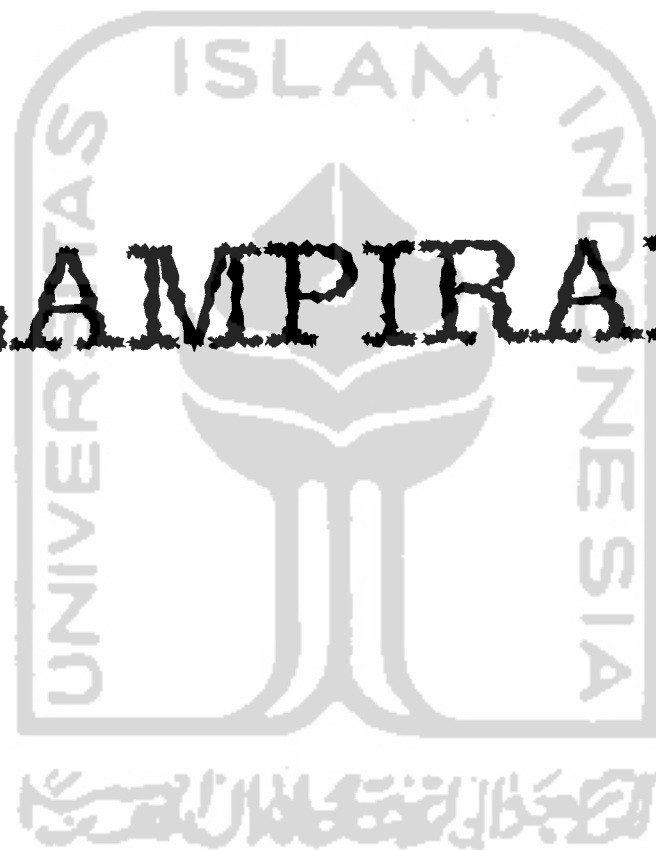
1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian air teh terhadap sulfametazin dengan variasi dosis sulfametazin dan air teh serta spesies hewan uji.
2. Perlu data urin untuk memastikan pengaruh air teh pada ekskresi sulfametazin lewat ginjal (terutama untuk memperoleh parameter Cl_T dan Cl_R).

DAFTAR PUSTAKA

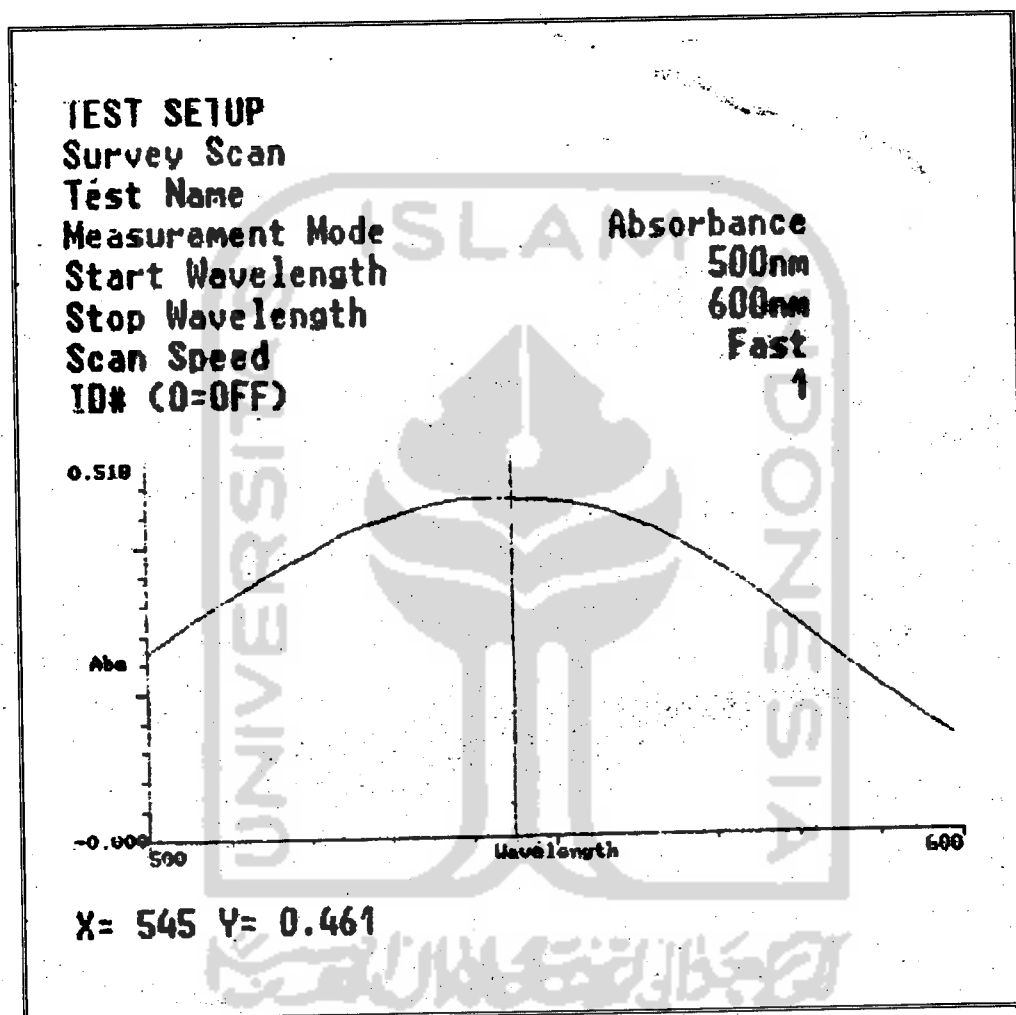
- Alsuhendra. 2002. Makan Nasi Jangan Minum Air Teh. *Intisari*. April 2002 (Edisi Khusus 248 Halaman). No. 465 Tahun XXXVIII. 30-35.
- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. 581. Departemen Kesehatan Republik Indonesia : Jakarta.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. 766. Departemen Kesehatan Republik Indonesia : Jakarta.
- Dalimartha, S.. 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia*. Jilid I. 151-153. Trubus Agriwidya : Jakarta.
- Donatus, I.A.. 1994. *Antaraksi Kurkumin dengan Parasetamol Kajian Terhadap Aspek Farmakologi dan Toksikologi Perubahan Hayati Parasetamol*. Disertasi. UGM : Jogjakarta.
- Ganiswara. 1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. 584 – 586. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : Jakarta.
- Gibaldi, M.. 1984. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 3th Ed. 20-24.. Lea and Febiger: Philadelphia.
- Gibson, G and Skett, P. 1991. *Pengantar Metabolisme Obat*. 211-223. diterjemahkan oleh Is Aisyah, B. Penerbit Universitas Indonesia : Jakarta.
- Hakim,L..1993. *Farmakokinetika Obat Model (Sulfanilamida dan Sulfametizol) pada Tikus Gagal Ginjal*. Laporan Penelitian DPP-UGM. Fakultas Farmasi UGM : Jogjakarta.
- Hansten, P. D.. 1973. *Drug Interactions*. 2nd Ed. 121. Lea and Febiger: Philadelphia.
- Hayati, F.. 1997. *Pengaruh Praperlakuan Air Kencur Terhadap Farmakokinetika Kinidin pada Kelinci*. Skripsi. UGM : Jogjakarta.
- Higuchi, T. and Hanssen, E.B..1961. *Pharmaceutical Analysis*. 157 – 158. Interscience Publisher : New York.

- Hussar, D.A..1990. *Drug Interaction*. In Gennaro, A.R.(Ed) Remington's Pharmaceutical Science. 18th. 1842-1851.. Mark Publishing Company Easton.
- Notari, R.E.. 1986. *Pharmacokinetics Applications In Clinical Practise (Biopharmaceutics And Clinical Pharmacokinetics)*. 4th Ed. Marck Dekker Inc: New York.
- Mutschler,E..1991. *Dinamika Obat*. 5-51. Diterjemahkan oleh Widiyanto, M. B. dan Ranti, A.. Edisi ke-5. Penerbit ITB : Bandung.
- Reilly, W. J. O.. 1974. *Drug Dosage Regimen and Bioavailability*. Part I. 54, 598-640. Elementary Pharmacokinetics: Aust. J. Pharm.
- Ritschel, W.A.. 1976. *Hand Book Of Basic Pharmacokinetic*. 324. 1st Ed. Drug Intelegence Publication Inc: Hamilton.
- Rowland, M.. Tozer, TN.. 1980. *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Application*.16-32, 116-119, 140.. Lea and Febiger: Philadelphia.
- Sari, I. P.. 1995. *Pengaruh makan Brokoli terhadap Farmakokinetik Kinidin pada Kelinci*. Skripsi. UGM: Jogjakarta.
- Sari, I. P.. 1999. *Antaraksi Farmakokinetik Brokoli (Brassica oleracea L. var brotrytis L) – Kinidin Kajian Terhadap Akibat dan Perantara Antaraksi*. Tesis. UGM: Jogjakarta.
- Shargel,L dan Yu, A.B.C..1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. 32-34, 137-139, 255-259,269.. Diterjemahkan oleh Fasich. Edisi ke-2. Airlangga University Press : Surabaya.
- Silalahi,J.. 2002. *Teh Hijau berfungsi Kemoterapi ?*. Kompas Cyber Media (www.kompas.com) tanggal akses 27 Juni 2002.
- Tjay, T. H dan Rahardja, K.. 2002. *Obat-Obat Penting (Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya)*. 136. Elex Media Komputindo : Jakarta.
- Wagner, J.G.. 1971. *Biopharmaceutic and Relevant Pharmacokinetics*. 1st Ed. 237.. Drug Intelligen Company Inc. Hamilton: Illinois.
- Wagner, J. G.. 1975. *Fundamental of Clinical Pharmacokinetics*. 1st Ed. 102-106. Drug Intelligence Publications. Inc : Illinois.

LAMPIRAN



Lampiran 1. Kurva hubungan serapan lawan panjang gelombang larutan sulfametazin dalam darah



Lampiran 2. Perhitungan penentuan dosis teh pada manusia yang dikonversikan ke tikus

- ◆ Dosis teh pada manusia = 1,5 gram / 200 ml
= 0,75 gram / 200 ml

(Dosis teh pada manusia dibuat menjadi 0,75 gram / 200 ml, karena perbandingan pemberian volume air teh - sulfametazin pada kelompok perlakuan I dan II adalah $\frac{1}{2} : \frac{1}{2}$)

- ◆ Dosis teh pada tikus setelah dikonversikan dari manusia :

$$\begin{aligned} \frac{70 \text{ kg}}{50 \text{ kg}} \times 0,75 \text{ g} \times 0,018 &= 0,0189 \text{ gram}/200 \text{ gram} \\ &= 0,0945 \text{ gram/kgBB} \\ &= 94,5 \text{ mg/kg BB} \end{aligned}$$

- ◆ Konsentrasi teh setelah dikonversikan ke tikus (BB Tikus = 200 gram) :

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi teh} &= 0,0189 \text{ gram} / 5 \text{ ml} \\ &= 0,378 \text{ gram} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,378 \% \end{aligned}$$

Lampiran 3. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-1

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Kontrol Tikus-1

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	32.50	35.72	-9.913
30.00	50.00	48.29	3.416
45.00	54.14	53.56	1.074
60.00	54.71	55.09	-0.703
90.00	56.00	53.48	4.507
120.00	50.86	49.88	1.924
150.00	43.71	46.01	-5.272
180.00	40.14	42.31	-5.410
240.00	35.70	35.70	0.000
360.00	27.57	25.39	7.905
480.00	19.30	18.06	6.437
600.00	11.86	12.84	-8.283

A(1) =	-61.645	B(1) =	-0.044
A(2) =	70.586	B(2) =	-0.003
N(1) =	4	r(1) =	-0.992
N(2) =	8	r(2) =	-0.994
AIC =	51.77	SS =	38.394

There is no lag time

Absorption half life = -15.798
Half life = 244.055

AUC (0-T_h) = %18909.22
AUC (0-inf) = %23085.09
AUC (T_h-inf) is 18.09 % of AUC (0-inf)
AUMC = %8472948.00
MRT = 367.03

V_d (ss) = 953.944
Total clearance = 2.59908

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated C_{max} = 55.11
T_{max} = 72.00

Lampiran 4. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-2

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Kontrol Tikus-2

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	41.80	40.46	3.204
30.00	50.43	50.17	0.516
45.00	53.29	55.45	-4.047
60.00	58.71	57.93	1.336
90.00	60.40	58.29	3.496
120.00	56.00	55.84	0.284
150.00	50.29	52.44	-4.276
180.00	47.10	48.83	-3.674
240.00	44.00	41.96	4.638
360.00	35.40	30.75	13.125
480.00	25.71	22.52	12.409
600.00	13.85	16.49	19.059

A(1) =	-54.578	B(1) =	-0.030
A(2) =	78.336	B(2) =	-0.003
N(1) =	4	r(1) =	-0.986
N(2) =	8	r(2) =	-0.977
AIC =	57.55	SS =	62.130

There is no lag time

Absorption half life = 23.227
Half life = 266.890

AUC (0-Tn) = %22434.67
AUC (0-inf) = %27767.49
AUC (Tn-inf) is 19.21 % of AUC (0-inf)
AUMC = %10832039.00
MRT = 390.10

Vd (ss) = 842.924
Total clearance = 2.16080

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 58.65
Tmax = 84.00

Lampiran 5. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-3

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Kontrol Tikus-3

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	44.30	44.88	-1.316
30.00	55.14	54.47	1.222
45.00	59.00	59.21	-0.349
60.00	67.10	61.10	8.944
90.00	62.00	60.61	2.247
120.00	60.40	57.79	4.324
150.00	54.60	54.33	0.500
180.00	50.70	50.81	-0.207
240.00	41.80	44.22	5.798
360.00	34.30	33.41	2.606
480.00	27.50	25.23	8.261
600.00	17.86	19.05	-6.674

A(1) =	-50.470	B(1) =	-0.035
A(2) =	77.565	B(2) =	-0.002
N(1) =	3	r(1) =	-0.998
N(2) =	9	r(2) =	-0.995
AIC =	56.92	SS =	56.953

There is no lag time

Absorption half life = 19.996
Half life = 296.227

AUC (0-Tn) = %23395.20
AUC (0-inf) = %31027.95
AUC (Tn-inf) is 24.60 % of AUC (0-inf)
AUMC = %13659629.00
MRT = 440.24

Vd (ss) = 851.303
Total clearance = 1.93374

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 61.38
Tmax = 78.00

Lampiran 6. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-4

University of Illinois at Chicago College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Kontrol Tikus-4

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	37.50	37.82	0.851
30.00	50.00	49.69	0.612
45.00	54.33	54.41	0.140
60.00	62.00	55.66	10.220
90.00	55.00	54.12	1.607
120.00	50.00	50.98	-1.968
150.00	47.11	47.66	-1.174
180.00	43.20	44.47	-2.942
240.00	36.80	38.67	-5.082
360.00	29.89	29.23	2.214
480.00	24.44	22.09	9.610
600.00	15.67	16.70	-6.554

A(1) =	-56.528	B(1) =	-0.048
A(2) =	67.693	B(2) =	-0.002
N(1) =	3	r(1) =	-1.000
N(2) =	9	r(2) =	-0.993
AIC =	55.98	SS =	54.529

There is no lag time

Absorption half life = -14.463
Half life = 297.114

AUC (0-Tn) = %20520.30
AUC (0-inf) = %27237.18
AUC (Tn-inf) is 24.66 % of AUC (0-inf)
AUMC = %12009003.00
MRT = 440.90

Vd (ss) = 971.257
Total clearance = 2.20287

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 55.66
Tmax = 66.00

Lampiran 7. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-5

University of Illinois at Chicago College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Kontrol Tikus-5

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	43.60	41.42	4.989
30.00	50.56	52.78	4.393
45.00	58.11	57.89	0.374
60.00	59.67	59.53	0.234
90.00	53.56	57.96	-8.216
120.00	51.78	54.06	-4.394
150.00	49.78	49.70	0.162
180.00	44.22	45.47	-2.831
240.00	40.00	37.91	5.220
360.00	31.67	26.29	16.976
480.00	24.00	18.23	24.031
600.00	9.22	12.64	-37.124

A(1) =	-59.940	B(1) =	-0.038
A(2) =	78.861	B(2) =	-0.003
N(1) =	4	r(1) =	-0.995
N(2) =	8	r(2) =	-0.952
AIC =	64.84	SS =	114.090

There is no lag time

Absorption half life = -18.251
Half life = 227.187

AUC (0-Tn) = %20776.72
AUC (0-inf) = %23798.69
AUC (Tn-inf) is 12.70 % of AUC (0 inf)
AUMC = %7815684.00
MRT = 328.41

Vd (ss) = 827.965
Total clearance = 2.52115

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 59.59
Tmax = 72.00

Lampiran 8. Perhitungan STRIPE Sulfametazin kontrol pada tikus-6

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Kontrol Tikus-6

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	36.00	31.46	12.602
30.00	45.00	46.88	-4.174
45.00	51.10	53.50	-4.702
60.00	56.40	55.52	1.565
90.00	51.80	53.59	-3.453
120.00	46.80	49.10	-4.919
150.00	42.00	44.30	-5.467
180.00	38.90	39.77	-2.226
240.00	33.60	31.93	4.957
360.00	26.00	20.56	20.932
480.00	16.00	13.23	17.297
600.00	6.50	8.52	-31.038

A(1) =	77.660	B(1) =	0.042
A(2) =	77.085	B(2) =	-0.004
N(1) =	4	r(1) =	0.981
N(2) =	8	r(2) =	0.973
AIC =	61.90	SS =	89.304

There is no lag time

Absorption half life = -16.586
Half life = 188.801

AUC (0-Tn) = %17403.00
AUC (0-inf) = %19173.49
AUC (Tn-inf) is 9.23 % of AUC (0-inf)
AUMC = %5500515.00
MRT = 286.88

Vd (ss) = 897.744
Total clearance = 3.12932

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 55.57
Tmax = 72.00

Lampiran 9. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-1

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan I Tikus-1

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	24.60	28.69	-16.644
30.00	46.30	42.27	8.705
45.00	46.40	47.81	3.029
60.00	49.10	49.06	0.084
90.00	42.63	46.01	-7.935
120.00	42.38	40.71	3.948
150.00	37.70	35.33	6.277
180.00	29.40	30.47	-3.639
240.00	21.30	22.54	-5.811
360.00	15.13	12.29	18.755
480.00	7.25	6.70	7.546
600.00	3.13	3.66	16.774

A(1) =	75.585	B(1) =	-0.040
A(2) =	75.816	B(2) =	-0.005
N(1) =	4	r(1) =	-0.984
N(2) =	8	r(2) =	-0.992
AIC =	58.30	SS =	66.130

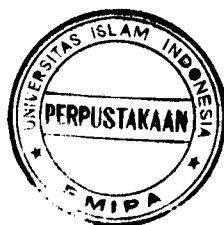
There is no lag time

Absorption half life = -17.402
Half life = 137.157

AUC (0-Tn) = %12474.45
AUC (0-inf) = %13093.80
AUC (Tn-inf) is 4.73 % of AUC (0-inf)
AUMC = %2937576.00
MRT = 224.35

Vd (ss) = 1028.037
Total clearance = 4.58232

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 49.06
Tmax = 66.00



Lampiran 10. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-2

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan I Tikus-2

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	28.63	30.29	-5.794
30.00	38.40	39.69	-3.367
45.00	44.50	42.46	4.582
60.00	41.30	42.08	-1.885
90.00	36.00	37.87	-5.189
120.00	32.30	32.74	-1.367
150.00	29.00	28.00	3.460
180.00	25.50	23.86	6.419
240.00	18.40	17.30	5.974
360.00	10.00	9.09	9.148
480.00	3.38	4.77	-41.146
600.00	3.00	2.51	16.495

A(1) =	-55.533	B(1) =	-0.047
A(2) =	62.746	B(2) =	-0.005
N(1) =	4	r(1) =	-0.965
N(2) =	8	r(2) =	-0.988
AIC =	44.41	SS =	20.781

There is no lag time

Absorption half life = -14.873
Half life = 129.128

AUC (0-T_h) = 9895.57
AUC (0-inf) = %10454.45
AUC (T_h-inf) is 5.35 % of AUC (0-inf)
AUMC = %2231612.80
MRT = 213.46

V_d (ss) = 1225.089
Total clearance = 5.73918

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated C_{max} = 42.56
T_{max} = 54.00

Lampiran 1f. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-3

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan I Tikus-3

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	32.90	30.92	6.005
30.00	38.60	43.17	-11.834
45.00	47.40	46.01	2.928
60.00	45.20	45.52	-0.717
90.00	44.20	41.94	5.111
120.00	42.00	37.96	9.630
150.00	36.25	34.26	5.488
180.00	29.70	30.91	-4.086
240.00	24.00	25.17	-4.856
360.00	13.00	16.68	-28.283
480.00	10.60	11.05	-4.259
600.00	8.70	7.32	15.820

A(1) = -57.332 B(1) = -0.068
A(2) = 56.952 B(2) = -0.003
N(1) = 4 r(1) = -0.946
N(2) = 8 r(2) = -0.980
AIC = 59.10 SS = 70.666

Lag Time = 1.80

Absorption half life = -10.263
Half life = 202.155

AUC (0-Tn) = %13077.75
AUC (0-inf) = %15615.08
AUC (Tn-inf) is 16.25 % of AUC (0-inf)
AUMC = %5058190.50
MRT = 323.93

Vd (ss) = 1244.680
Total clearance = 3.84244

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 46.07
Tmax = 55.80

Lampiran 12. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-4

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan I Tikus-4

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	24.67	26.39	6.988
30.00	34.00	34.91	-2.666
45.00	40.60	38.14	6.048
60.00	37.40	38.45	-2.813
90.00	33.20	35.13	-5.817
120.00	30.00	30.24	-0.784
150.00	26.00	25.44	2.141
180.00	22.10	21.22	3.981
240.00	15.50	14.63	5.604
360.00	7.70	6.91	10.244
480.00	3.56	3.26	8.364
600.00	1.33	1.54	-15.776

A(1) =	-57.146	B(1) =	-0.036
A(2) =	65.720	B(2) =	-0.006
N(1) =	4	r(1) =	-0.972
N(2) =	8	r(2) =	-0.997
AIC =	42.21	SS =	17.308

There is no lag time

Absorption half life = -19.402
Half life = 110.793

AUC (0-Tn) = 8642.03
AUC (0-inf) = 8854.61
AUC (Tn-inf) is 2.40 % of AUC (0-inf)
AUMC = %1674304.75
MRT = 189.09

Vd (ss) = 1281.287
Total clearance = 6.77613

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 38.58
Tmax = 60.00

Lampiran 13. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-5

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan I Tikus-5

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	21.00	28.32	-34.876
30.00	31.60	35.01	-10.790
45.00	41.60	38.77	6.799
60.00	44.80	40.56	9.475
90.00	38.44	40.60	-5.611
120.00	36.22	38.28	-5.691
150.00	33.67	35.09	-4.218
180.00	32.00	31.71	0.914
240.00	27.56	25.40	7.823
360.00	17.67	15.96	9.672
480.00	14.44	9.98	30.867
600.00	4.44	6.24	40.569

A(1) =	48.002	B(1) =	-0.024
A(2) =	65.349	B(2) =	-0.004
N(1) =	5	r(1) =	-0.904
N(2) =	7	r(2) =	-0.956
AIC =	66.68	SS =	132.969

There is no lag time

Absorption half life = -28.429
Half life = 177.082

AUC (0-Tn) = %13553.40
AUC (0-inf) = %14687.71
AUC (Tn-inf) is 7.72 % of AUC (0-inf)
AUMC = %4073002.20
MRT = 277.31

Vd (ss) = 1132.811
Total clearance = 4.08505

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 41.00
Tmax = 78.00

Lampiran 14. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan I pada tikus-6

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan I, Tikus-6

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	32.60	33.18	-1.787
30.00	42.00	42.94	-2.239
45.00	47.20	46.13	2.274
60.00	46.00	46.33	-0.718
90.00	44.80	43.54	2.810
120.00	39.40	39.76	0.905
150.00	37.40	36.06	3.582
180.00	33.50	32.66	2.519
240.00	26.80	26.76	0.151
360.00	14.75	17.96	-21.783
480.00	13.68	12.06	13.126
600.00	8.00	8.09	-1.178

A(1) =	50.280	B(1) =	0.051
A(2) =	59.386	B(2) =	0.003
N(1) =	4	r(1) =	0.986
N(2) =	8	r(2) =	0.989
AIC =	44.16	SS =	20.358

There is no lag time

Absorption half life = 13.530
Half life = 208.685

AUC (0-Tn) = 14100.60
AUC (0-inf) = 16509.15
AUC (Tn-inf) is 14.59 % of AUC (0-inf)
AUMC = 5296482.00
MRT = 320.82

Vd (ss) = 1165.975
Total clearance = 3.63435

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 46.47
Tmax = 60.00

Lampiran 15. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-1

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan II Tikus-1

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	39.13	37.32	4.633
30.00	45.00	46.53	-3.399
45.00	48.88	48.65	0.472
60.00	54.13	48.28	10.808
90.00	46.00	45.58	0.915
120.00	41.63	42.51	-2.123
150.00	38.13	39.59	-3.829
180.00	36.13	36.86	-2.018
240.00	30.25	31.95	-5.610
360.00	23.63	24.00	-1.564
480.00	18.38	18.03	1.909
600.00	13.88	13.54	2.422

A(1) =	-48.505	B(1) =	-0.069
A(2) =	56.610	B(2) =	-0.002
N(1) =	3	r(1) =	-0.983
N(2) =	9	r(2) =	-0.995
AIC =	54.15	SS =	46.779

There is no lag time

Absorption half life = -10.087
Half life = 290.781

AUC (0-T_n) = %16914.75
AUC (0-inf) = %22737.53
AUC (T_n-inf) is 25.61 % of AUC (0-inf)
AUMC = %10042386.00
MRT = 441.67

Vd (ss) = 1165.471
Total clearance = 2.63881

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated C_{max} = 48.70
T_{max} = 54.00

Lampiran 16. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-2

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan II Tikus-2

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	38.63	35.97	6.894
30.00	42.63	45.79	-7.422
45.00	50.25	49.59	1.317
60.00	53.88	50.42	6.424
90.00	50.38	48.53	3.666
120.00	45.75	45.27	1.058
150.00	43.75	41.87	4.290
180.00	36.88	38.65	-4.798
240.00	29.00	32.88	-13.391
360.00	28.88	23.79	17.621
480.00	14.63	17.21	-17.651
600.00	13.25	12.45	6.016

A(1) =	-48.879	B(1) =	-0.046
A(2) =	62.825	B(2) =	-0.003
N(1) =	3	r(1) =	-0.961
N(2) =	9	r(2) =	-0.979
AIC =	61.74	SS =	88.104

There is no lag time

Absorption half life = -14.936
Half life = 256.975

AUC (0-Tn) = %17377.43
AUC (0-inf) = %22289.68
AUC (Tn-inf) is 22.04 % of AUC (0-inf)
AUMC = %8893068.00
MRT = 398.98

Vd (ss) = 1073.978
Total clearance = 2.69183

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 50.42
Tmax = 66.00

Lampiran 17. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-3

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan II Tikus-3

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	35.62	35.94	-0.895
30.00	43.25	42.95	0.702
45.00	45.13	45.21	-0.169
60.00	48.88	45.20	7.531
90.00	45.25	42.60	5.849
120.00	41.00	39.13	4.559
150.00	34.88	35.70	-2.364
180.00	27.00	32.52	-20.453
240.00	24.38	26.96	-10.566
360.00	22.62	18.51	18.165
480.00	14.38	12.71	11.602
600.00	7.62	8.73	-14.555

A(1) =	38.062	B(1) =	0.048
A(2) =	57.164	B(2) =	0.003
N(1) =	3	r(1) =	0.999
N(2) =	9	r(2) =	0.978
AIC =	61.02	SS =	82.956

There is no lag time

Absorption half life = -14.522
Half life = 221.304

AUC (0-Tn) = %14632.95
AUC (0-inf) = %17065.82
AUC (Tn-inf) is 14.26 % of AUC (0-inf)
AUMC = %5612235.00
MRT = 328.86

Vd (ss) = 1156.200
Total clearance = 3.51580

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 45.38
Tmax = 60.00

Lampiran 18. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-4

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan II Tikus-4

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	38.50	34.70	9.883
30.00	44.13	48.49	-9.882
45.00	54.38	53.53	1.568
60.00	58.13	54.49	6.266
90.00	55.63	51.86	6.774
120.00	45.50	47.67	-4.758
150.00	43.68	43.44	0.991
180.00	39.50	39.52	-0.046
240.00	30.00	32.66	-8.868
360.00	26.13	22.30	14.659
480.00	13.13	15.23	15.959
600.00	11.00	10.40	5.497

A(1) =	-67.823	B(1) =	-0.050
A(2) =	70.062	B(2) =	-0.003
N(1) =	3	r(1) =	-0.960
N(2) =	9	r(2) =	0.989
AIC =	62.40	SS =	93.076

There is no lag time

Absorption half life = -13.901
Half life = 217.968

AUC (0-Tn) = %17273.32
AUC (0-inf) = %20732.40
AUC (Tn-inf) is 16.68 % of AUC (0-inf)
AUMC = %7067414.00
MRT = 340.89

Vd (ss) = 986.535
Total clearance = 2.89402

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 54.49
Tmax = 66.00

Lampiran 19. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-5

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

perlakuan II Tikus-5

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	35.50	34.92	1.635
30.00	42.38	42.88	1.191
45.00	45.25	45.15	0.218
60.00	51.25	45.11	11.988
90.00	43.50	42.83	1.529
120.00	38.63	39.99	-3.510
150.00	35.25	37.21	-5.565
180.00	33.38	34.61	-3.685
240.00	29.00	29.93	-3.219
360.00	22.50	22.39	0.491
480.00	17.63	16.75	5.010
600.00	12.38	12.53	1.180

A(1) =	40.468	B(1) =	0.059
A(2) =	53.504	B(2) =	0.002
N(1) =	3	r(1) =	-0.998
N(2) =	9	r(2) =	-0.994
AIC =	54.37	SS =	47.677

There is no lag time

Absorption half life = 11.729
Half life = 286.435

AUC (0-Tn) = %15925.73
AUC (0-inf) = %21041.61
AUC (Tn-inf) is 24.31 % of AUC (0-inf)
AUMC = %9055488.00
MRT = 430.36

Vd (ss) = 1227.171
Total clearance = 2.85149

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 45.29
Tmax = 60.00

Lampiran 20. Perhitungan STRIPE Sulfametazin perlakuan II pada tikus-6

University of Illinois at Chicago - College of Pharmacy
Department of Pharmacodynamics

Perlakuan II Tikus 6

Time	Concentration	Calculated	% Difference
15.00	34.63	34.22	1.187
30.00	41.50	41.93	-1.034
45.00	44.88	44.77	0.235
60.00	50.00	45.20	9.593
90.00	42.75	43.14	-0.924
120.00	37.63	39.96	-6.201
150.00	34.00	36.72	-7.992
180.00	32.75	33.66	-2.775
240.00	28.13	28.24	-0.408
360.00	22.50	19.88	11.656
480.00	19.25	13.99	27.333
600.00	7.38	9.84	-33.389

A(1) = -40.228 B(1) = -0.045
A(2) = 57.034 B(2) = -0.003
N(1) = 3 r(1) = -0.999
N(2) = 9 r(2) = -0.958
AIC = 60.25 SS = 77.829

There is no lag time

Absorption half life = 15.273
Half life = 236.734

AUC (0-Tn) = %15570.07
AUC (0-inf) = %18090.60
AUC (Tn-inf) is 13.93 % of AUC (0 inf)
AUMC = %6120678.00
MRT = 338.33

Vd (ss) = 1122.134
Total clearance = 3.31664

Assumed fraction absorbed = 1.000
Calculated Cmax = 45.22
Tmax = 60.00

Lampiran 21. Hasil Uji ANAVA pada parameter Ka

PARAMETER Ka

Hasil Uji ANAVA

Descriptives

Ka

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	3.9500E-02	6.5038E-03	2.6552E-03
Perlakuan-1	6	4.4333E-02	1.4922E-02	6.0919E-03
Perlakuan-2	6	5.2833E-02	9.3684E-03	3.8246E-03
Total	18	4.5556E-02	1.1658E-02	2.7478E-03

Descriptives

Ka

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	3.2675E-02	4.6325E-02	.030	.048
Perlakuan-1	2.8674E-02	5.9993E-02	.024	.068
Perlakuan-2	4.3002E-02	6.2665E-02	.045	.069
Total	3.9758E-02	5.1353E-02	.024	.069

ANOVA

Ka

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.468E-04	2	2.734E-04	2.325	.132
Within Groups	1.764E-03	15	1.176E-04		
Total	2.310E-03	17			

Lampiran 22. Hasil Uji ANAVA dan Uji *Tukey* pada parameter Vdss**PARAMETER Vdss**

A. Hasil Uji ANAVA

Descriptives

Vdss

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	890.85617	60.51290	24.70429
Perlakuan-1	6	1179.64650	91.64178	37.41260
Perlakuan-2	6	1121.91483	83.39923	34.04759
Total	18	1064.13917	148.58531	35.02189

Descriptives

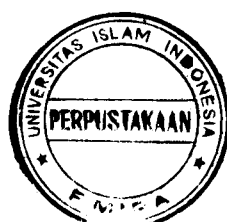
Vdss

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	827.35177	954.36056	827.965	971.257
Perlakuan-1	1083.47435	1275.81865	1028.037	1281.287
Perlakuan-2	1034.39271	1209.43696	986.535	1227.171
Total	990.24943	1138.02890	827.965	1281.287

ANOVA

Vdss

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	280241.82	2	140120.909	22.106	.000
Within Groups	95077.298	15	6338.487		
Total	375319.12	17			



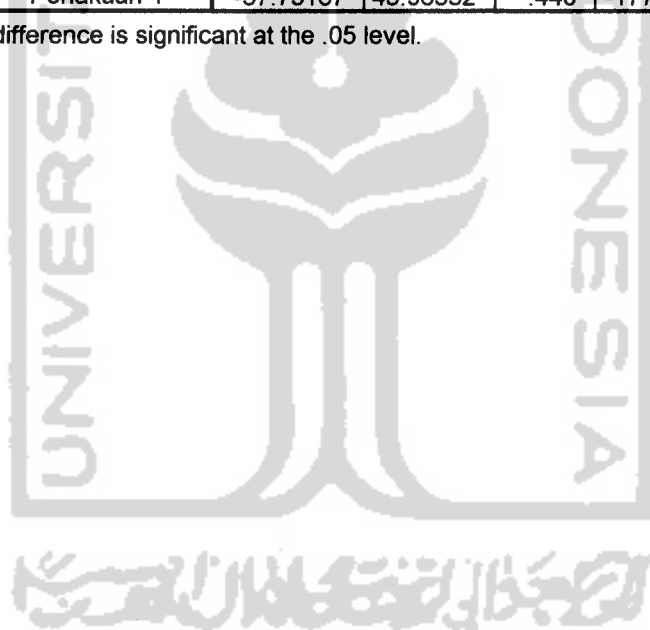
B. Hasil Uji *Tukey***Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Vdss

Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Perlakuan-1	-288.79033*	45.96552	.000	-408.18488	-169.39579
	Perlakuan-2	-231.05867*	45.96552	.000	-350.45321	-111.66412
Perlakuan-1	Kontrol	288.79033*	45.96552	.000	169.39579	408.18488
	Perlakuan-2	57.73167	45.96552	.440	-61.66288	177.12621
Perlakuan-2	Kontrol	231.05867*	45.96552	.000	111.66412	350.45321
	Perlakuan-1	-57.73167	45.96552	.440	-177.12621	61.66288

*. The mean difference is significant at the .05 level.



Lampiran 23. Hasil Uji ANAVA dan Uji *Tukey* pada parameter CI**PARAMETER CI**

A. Hasil Uji ANAVA

Descriptives

CI Total

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	2.424493	.423342	.172829
Perlakuan-1	6	4.425773	1.204803	.491859
Perlakuan-2	6	2.984765	.353166	.144179
Total	18	3.278344	1.126383	.265491

Descriptives

CI Total

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	1.980223	2.868764	1.9337	3.1293
Perlakuan-1	3.161410	5.690137	3.6344	6.7761
Perlakuan-2	2.614140	3.355390	2.6388	3.5158
Total	2.718207	3.838481	1.9337	6.7761

ANOVA

CI Total

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12.791	2	6.396	10.929	.001
Within Groups	8.777	15	.585		
Total	21.569	17			

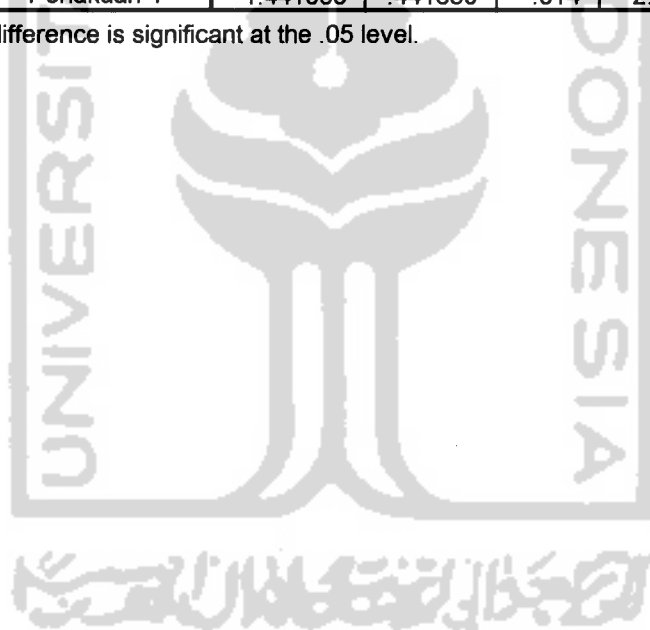
B. Hasil Uji *Tukey***Multiple Comparisons**

Dependent Variable: CI Total

Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Perlakuan-1	-2.001280*	.441650	.001	-3.148459	-.854101
	Perlakuan-2	-.560272	.441650	.433	-1.707450	.586907
Perlakuan-1	Kontrol	2.001280*	.441650	.001	.854101	3.148459
	Perlakuan-2	1.441008*	.441650	.014	.293830	2.588187
Perlakuan-2	Kontrol	.560272	.441650	.433	-.586907	1.707450
	Perlakuan-1	-1.441008*	.441650	.014	-2.588187	-.293830

*. The mean difference is significant at the .05 level.



Lampiran 24. Hasil Uji ANAVA dan Uji *Tukey* pada parameter C maks**PARAMETER C maks**

A. Hasil Uji ANAVA

Descriptives

Cp maks

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	57.6600	2.5851	1.0554
Perlakuan-1	6	43.9567	3.9097	1.5961
Perlakuan-2	6	48.2500	3.7424	1.5278
Total	18	49.9556	6.7274	1.5857

Descriptives

Cp maks

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	54.9471	60.3729	55.11	61.38
Perlakuan-1	39.8537	48.0596	38.58	49.06
Perlakuan-2	44.3226	52.1774	45.22	54.49
Total	46.6101	53.3010	38.58	61.38

ANOVA

Cp maks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	589.524	2	294.762	24.581	.000
Within Groups	179.871	15	11.991		
Total	769.395	17			

B. Hasil Uji *Tukey***Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Cp maks
 Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.
Kontrol	Perlakuan-1	13.7033*	1.9993	.000
	Perlakuan-2	9.4100*	1.9993	.001
Perlakuan-1	Kontrol	-13.7033*	1.9993	.000
	Perlakuan-2	-4.2933	1.9993	.114
Perlakuan-2	Kontrol	-9.4100*	1.9993	.001
	Perlakuan-1	4.2933	1.9993	.114



Lampiran 25. Hasil Uji ANAVA dan Uji *Tukey* pada parameter t maks**PARAMETER t maks**

A. Hasil Uji ANAVA

Descriptives

T maks

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	74.0000	6.1968	2.5298
Perlakuan-1	6	62.3000	8.7396	3.5679
Perlakuan-2	6	61.0000	4.5166	1.8439
Total	18	65.7667	8.7146	2.0541

Descriptives

T maks

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	67.4969	80.5031	66.00	84.00
Perlakuan-1	53.1284	71.4716	54.00	78.00
Perlakuan-2	56.2601	65.7399	54.00	66.00
Total	61.4330	70.1003	54.00	84.00

ANOVA

T maks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	615.160	2	307.580	6.826	.008
Within Groups	675.900	15	45.060		
Total	1291.060	17			

B. Hasil Uji *Tukey***Multiple Comparisons**

Dependent Variable: T maks

Test: Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Perlakuan-1	11.7000*	3.8756	.022	1.6333	21.7667
	Perlakuan-2	13.0000*	3.8756	.011	2.9333	23.0667
Perlakuan-1	Kontrol	-11.7000*	3.8756	.022	-21.7667	-1.6333
	Perlakuan-2	1.3000	3.8756	.940	-8.7667	11.3667
Perlakuan-2	Kontrol	-13.0000*	3.8756	.011	-23.0667	-2.9333
	Perlakuan-1	-1.3000	3.8756	.940	-11.3667	8.7667

*. The mean difference is significant at the .05 level.



Lampiran 26. Hasil Uji ANAVA dan Uji *Tukey* pada parameter AUC**PARAMETER AUC**

A. Hasil Uji ANAVA

Descriptives

AUC

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	25348.315	4179.2454	1706.1698
Perlakuan-1	6	13202.467	3014.2351	1230.5563
Perlakuan-2	6	20326.273	2279.2350	930.4938
Total	18	19625.685	5969.1136	1406.9336

Descriptives

AUC

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	20962.4659	29734.1641	19173.49	31027.95
Perlakuan-1	10039.2209	16365.7124	8854.61	16509.15
Perlakuan-2	17934.3629	22718.1838	17065.82	22737.53
Total	16657.3146	22594.0554	8854.61	31027.95

ANOVA

AUC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4.47E+08	2	223491155.7	21.120	.000
Within Groups	1.59E+08	15	10582205.963		
Total	6.06E+08	17			

B. Hasil Uji *Tukey***Multiple Comparisons**

Dependent Variable: AUC

Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Perlakuan-1	12145.848*	1878.14	.000	7267.4215	17024.275
	Perlakuan-2	5022.0417*	1878.14	.043	143.6148	9900.4685
Perlakuan-1	Kontrol	-12145.85*	1878.14	.000	-17024.28	-7267.4215
	Perlakuan-2	-7123.8067*	1878.14	.005	-12002.23	-2245.3798
Perlakuan-2	Kontrol	-5022.0417*	1878.14	.043	-9900.4685	-143.6148
	Perlakuan-1	7123.8067*	1878.14	.005	2245.3798	12002.234

*. The mean difference is significant at the .05 level.



Lampiran 27. Hasil Uji ANAVA dan Uji *Tukey* pada parameter t 1/2 eliminasi

PARAMETER t 1/2 Eliminasi

A. Hasil Uji ANAVA

Descriptives

T1/2 Eliminasi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error
Kontrol	6	253.37900	42.12962	17.19935
Perlakuan-1	6	160.83333	40.81939	16.66445
Perlakuan-2	6	251.69950	31.77237	12.97101
Total	18	221.97061	57.34386	13.51608

Descriptives

T1/2 Eliminasi

	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
	Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	209.16668	297.59132	188.801	297.114
Perlakuan-1	117.99601	203.67066	110.793	208.685
Perlakuan-2	218.35645	285.04255	217.968	290.781
Total	193.45418	250.48704	110.793	297.114

ANOVA

T1/2 Eliminasi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	33648.363	2	16824.181	11.341	.001
Within Groups	22253.054	15	1483.537		
Total	55901.417	17			

B. Hasil Uji *Tukey***Multiple Comparisons**

Dependent Variable: T1/2 Eliminasi

Tukey HSD

(I) Kelompok Perlakuan	(J) Kelompok Perlakuan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	Perlakuan-1	92.54567*	22.2376	.002	34.78385	150.30749
	Perlakuan-2	1.67950	22.2376	.997	-56.08232	59.44132
Perlakuan-1	Kontrol	-92.54567*	22.2376	.002	-150.30749	-34.78385
	Perlakuan-2	-90.86617*	22.2376	.003	-148.62799	-33.10435
Perlakuan-2	Kontrol	-1.67950	22.2376	.997	-59.44132	56.08232
	Perlakuan-1	90.86617*	22.2376	.003	33.10435	148.62799

*. The mean difference is significant at the .05 level.

