

PENKKAJIAN FARMAKOGENETIK PADA HEWAN
MENGUNAKAN MODEL ANJING
ANTARA BANGSA PERANAKAN GEMBALA JERMAN (AGJ)
VS. BALI DEWASA MELALUI
PELACAKAN PROFIL FARMAKOKINETIK
DAN FENOTIP ASETILASI

Ketua Peneliti :

Drh. Mochamad Lazuardi, MSi.

PAMERAN

16 MAY 1998

SELESAI

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Oleh : Proyek Pengkajian dan Penelitian Ilmu Pengetahuan Terapan

DIP Nomor : 292/XVIII/3/--/1996 Tanggal 30 Maret 1996

Kontrak Nomor : 048/P2 IPT/DPPM/LITMUD/V/1996

Ditbinalitabmas, Ditjen Dikti, Depdikbud

Nomor Urut : 03

kkc
kkc

636.089 57

haz

β-1

**PENGAJIAN FARMAKOGENETIK PADA HEWAN
MENGUNAKAN MODEL ANJING
ANTARA BANGSA PERANAKAN GEMBALA JERMAN (AGJ)
VS. BALI DEWASA MELALUI
PELACAKAN PROFIL FARMAKOKINETIK
DAN FENOTIP ASETILASI**

Ketua Peneliti :

Drh. Mochamad Lazuardi, MSi.

300013998 3141



LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Oleh : Proyek Pengkajian dan Penelitian Ilmu Pengetahuan Terapan

DIP Nomor : 292/XXIII/3/--/1996 Tanggal 30 Maret 1996

Kontrak Nomor : 048/P2 IPT/DPPM/LITMUD/V/1996

Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti, Depdikbud

Nomor Urut : 03

DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

PENGAJIAN FARMAKOGENETIK PADA HEWAN
MENGUNAKAN MODEL ANJING
ANTARA BANGSA PERANAKAN GEMBALA JERMAN (AGJ) VS. BALI DEWASA
MELALUI
PELACAKAN PROFIL FARMAKOKINETIK DAN FENOTIP ASETILASI

Oleh

Drh. Mochamad Lazuardi, MSi

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

300 013998 3141



LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh : DP3M-BBI 1996/1997
Kontrak Nomor: 048/P2IPT/DPPM/LITMUD/V/1996
Tanggal : 30 Maret 1996
Nomor : 03

DIREKTORAT PEMBINAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN PADA MASYARAKAT
DITJEN DIKTI, DEPDIKBUD



DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
LEMBAGA PENELITIAN

- | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|--|
| 1. Puslit dan Pembangunan Regional | 4. Puslit Lingkungan Hidup | 8. Puslit Kependudukan dan Pembangunan |
| 2. Puslit Obat Tradisional | 5. Puslit dan Pengembangan Gizi | 9. Puslit Bioenergi |
| 3. Puslit Pengembangan Hukum | 6. Puslit/Studi Wanita | 10. Puslit/Studi Kesehatan Reproduksi |
| | 7. Puslit Olahraga | |

Jl. Darmawangsa Dalam No. 2 Telp. (031) 5342322 Fax. (031) 5342322 Surabaya 60286

IDENTITAS DAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

- =====
1. a. Judul penelitian :
Pengkajian farmakogenetik pada hewan menggunakan model anjing, antara bangsa peranakan gembala jerman (AGJ) vs. Bali dewasa melalui pelacakan profil farmakokinetik dan fenotip asetilasi
- b. Macam penelitian : () Fundamental, () Terapan, (✓) Pengembangan
- c. Katagori penelitian : (✓) I () II () III
2. Kepala proyek penelitian
- a. Nama : Drh. Moch. Lazuardi, MSi
- b. Jenis kelamin : Laki-laki
- c. Pangkat/golongan, NIP : Penata Tk I/IIIB, 131756689
- d. Jabatan sekarang : Asisten ahli
- e. Fakultas : Kedokteran Hewan
- f. Universitas : Airlangga
- g. Bidang ilmu yang diteliti : I. Farmasi-Veteriner
3. Jumlah Tim Peneliti : 1 (satu) orang
4. Lokasi Penelitian : Univ. Airlangga, Surabaya
5. Kerjasama dengan Instansi Lain : Tidak
6. Jangka Waktu Penelitian : 7 (tujuh) bulan
7. Biaya yang diperlukan : Rp. 5.000.000 ,-
8. Seminar Hasil Penelitian :
- a. Dilaksanakan Tanggal : 20 Januari 1997
- b. Hasil Penilaian : () Amat Baik (✓) Baik
() Sedang () Kurang
- =====

Surabaya, 3 Februari 1997

Mengetahui :
Dekan Fakultas Kedokteran Hewan

Kepala Proyek Penelitian

Prof. Dr. H. Rohiman Sasmita, M.S., Drh
NIP: 130355372

Drh. Moch. Lazuardi, MSi
NIP: 131756689

Mengetahui :
Ketua Lembaga Penelitian

Prof. Dr. Noor Cholies Zaini
NIP: 130355372



RINGKASAN

FENKKAJIAN FARMAKOGENETIK PADA HEWAN MENGGUNAKAN MODEL ANJING, ANTARA BANGSA PERANAKAN GEMBALA JERMAN (AGJ) VS. BALI DEWASA MELALUI PELACAKAN PROFIL FARMAKOKINETIK DAN FENOTIP ASETILASI.

(Moch. lazuardi. 1996; 40 halaman)

Di Indonesia studi farmakogenetik keperluan kedokteran hewan sangat jarang ditelaah meskipun diketahui hasil tersebut diperlukan untuk landasan strategi perancangan pemberian obat.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui keadaan umum kemungkinan adanya fenomena polimorfisme pada spesies hewan di Indonesia, khususnya terhadap jenis hewan yang akrab dengan tindakan "in breeding". Lebih lanjut lagi ditujukan untuk mengetahui pola kinetik dan kemampuan pembentukan fenotip metabolit antara dua jenis bangsa pada satu spesies hewan yang hidup dalam lingkungan sama.

Hewan yang dipilih adalah anjing jenis besar dengan bangsa peranakan gembala jerman (AGJ) serta peranakan Bali. Subyek yang digunakan masing-masing 10 ekor, umur 11-12 bulan, jantan, berat 12-17 kg, kondisi sehat. Obat pelacak yang digunakan Sulfametazin dengan dosis 50 mg/kg berat badan secara subkutan. Studi farmakokinetik ke dua subyek dilakukan berdasarkan model satu kompartemen hasil penetapan kadar obat dalam plasma pada cuplikan setiap 30 menit selama 11 kali dan 60 menit selama 3 kali. Sedangkan pemantauan fenotip metabolit, menggunakan cara modifikasi analogi pemantauan fenotip asetil-Sulfonamida pada manusia, dimulai dari cuplikan ke 11. Analisa kadar obat dalam darah serta fenotip metabolit, menggunakan cara Spektrofotometri UV-VIS.

-ii-

Dari hasil penelitian diperoleh data bahwa nilai rata-rata laju absorpsi (alfa) kelompok peranakan AGJ $0,011 \pm 0,004$ /menit, sedangkan kelompok peranakan Bali adalah $0,0129 \pm 0,004$ /menit. Nilai rata-rata laju eliminasi (beta) kelompok peranakan AGJ $0,0009 \pm 0,0005$ /menit, sedangkan kelompok peranakan Bali adalah $0,00098 \pm 0,0006$ /menit. Dengan demikian nilai rata-rata $T_{1/2}$ absorpsi kelompok peranakan AGJ adalah $69,763 \pm 123,226$ menit, sedangkan kelompok peranakan Bali adalah $57,374 \pm 15,634$ menit. Nilai $T_{1/2}$ eliminasi rata-rata kelompok peranakan AGJ $1042,25 \pm 573,795$ menit, sedangkan kelompok peranakan Bali menunjukkan nilai rata-rata $896,775 \pm 413,490$ menit. Nilai rata-rata T maks kelompok peranakan AGJ $271,883 \pm 54,271$ menit, sedangkan nilai rata-rata pada kelompok peranakan Bali adalah $233,727 \pm 58,278$ menit. Nilai rata-rata C maks kelompok peranakan AGJ adalah $65,385 \pm 24,807$ ug/ml, sedangkan kelompok peranakan Bali $83,507 \pm 45,152$ ug/ml. Nilai rata-rata area dibawah kurva kelompok peranakan AGJ adalah $132876,332 \pm 97260,067$ ug/ml.menit, sedangkan nilai rata-rata kelompok peranakan Bali $104990,672 \pm 45763,754$ ug/ml.menit. Nilai rata-rata Volume distribusi kelompok peranakan AGJ $8,581 \pm 2,942$ L, sedangkan rata-rata pada kelompok peranakan Bali $6,345 \pm 1,947$ L. Harga rata-rata "Clearance" kelompok peranakan AGJ adalah $7,397 \pm 6,225$ /ml.menit, sedangkan kelompok peranakan Bali adalah $7,556 \pm 4,393$ /ml.menit. Nilai rata-rata "slope" pembentukan metabolit pada kelompok peranakan AGJ $0,00755$, sedangkan pada peranakan Bali $0,00863$. Dari data parameter kinetik yang diperoleh bila dikomparasikan antar ke duanya didapat hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang nyata $p > 0,05$. Demikian

pula kecepatan pembentukan metabolit antara kedua jenis bangsa anjing juga menunjukkan kesaamaan $P > 0,05$.

Dari hasil penelitian dapat ditarik beberapa saran (1) perlu dilakukan penelitian lanjutan berkaitan dengan sistem metabolisme golongan Sulfonamida ke dua bangsa anjing tersebut, (2) demikian pula tentang kemampuan golongan Sulfonamida berikatan dengan makromolekul yang dimiliki ke dua bangsa anjing tersebut.

(Laboratorium Ilmu Farmasi-Kedokteran, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga. No. kontrak : 048/P2IPT/DPPM/LITMUD/1996, Tanggal 6 Mei 1996).

SUMMARY

STUDY ON THE ANIMALS PHARMACOGENETICS BY DOG MODEL OF THE ADULT MIXED-BREED DOG (GERMAN SHARPED VS. BALI) WITH RESEARCHING ON THE PHARMACOKINETICS PROFIL AND ACETYLATION PHENOTYPE.

(Mochamad Lazuardi. 1996; 40 pages)

The researched on pharmacogenetic sciences for the veterinary medicines in Indonesia was very limited activities although that known it was needed for basic on drug administration strategic's.

This research aims to make finding polimorfism phenomenon of the drug respon on Indonesia animal closed in breed habitual. Particularly, this work aims to provide a kinetic parameters drug character and also metabolite drug producted character in one species of different breed were living in the same enviroment. The kind of the research subyect were choosing on big-breed dog performances (German Sharped mixed-breed vs. Bali mixed-breed).

The ten male healthy adult German Sharped mix-breed and ten male healthy adult Bali mixed-breed were used of pahramacokinetics trials. The drug probe's was using Sulfametazine at usual dose (50 mg/kg body weight) by subcutaneous route of administration. The kinetic parameters analysing was described by a 1-compartment, open pharmacokinetic model on fourteen times plasma blood samples. The phenotype analysing of the drug metabolite produced was starting at 11th sampling number. The plasma blood samples were assayed by spectrophotometric uv-vis.

The result of the trials were as follows : The mean absorbtion rate constant (/minutes) of the German sharped mix-breed dog $0,011 \pm$

-v-

0,004, for Bali mix-breed dog was $0,0129 \pm 0,004$. The mean elimination rate constant (/minutes) of the German sharped mix-breed dog $0,0009 \pm 0,0005$, for Bali mix-breed dog was $0,00098 \pm 0,0006$. The mean absorption half life (minutes) of the German sharped mix-breed dog $69,763 \pm 123,226$, for Bali mix-breed dog was $57,374 \pm 15,634$. The mean elimination half life (minutes) of the German sharped mix-breed dog was $1042,25 \pm 573,795$, for Bali mix-breed dog was $896,775 \pm 413,490$. The mean maximum (peak) plasma drug concentration after single dose administration (ug/ml) of the German sharped mix-breed dog was $65,385 \pm 24,807$, for Bali mix-breed dog was $83,507 \pm 45,152$. The mean time to reach peak or maximum concentration following drug administration (minutes) of the German sharped mix-breed dog was $271,883 \pm 54,271$, for Bali mix-breed dog $233,727 \pm 58,278$. The mean area under curve (ug/ml.minutes) of the German sharped mix-breed dog was $132876,332 \pm 97260,067$, for Bali mix-breed dog was $104990,672 \pm 45763,754$. The mean volume distribution (L) of the German sharped mix-breed dog was $8,581 \pm 2,942$, for Bali mix-breed dog was $6,345 \pm 1,947$. The mean Total Clearance (/ml.minutes) of the German sharped mix-breed dog was $7,397 \pm 6,225$, for Bali mix-breed dog was $7,556 \pm 4,393$. The mean slope of the metabolite produced for German sharped mix-breed dog was $0,00755$, for Bali mix-breed dog was $0,00863$.

The conclusion of this research was not found different character of the pharmacokinetics parameters and produced activities of the drug metabolite between two subject $p > 0,05$.

KATA PENGANTAR

Pertama-tama penulis panjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT., karena hanya berkat rahmat dan hidayah-Nyalah penelitian ini dapat diselesaikan.

Didasari akan miskinnya sumber acuan tentang fenomena variabilitas respon obat keperluan pengobatan pada hewan di Tanah Air, maka penulis mencoba untuk memperkaya sumber acuan melalui studi farmakogenetik pada anjing tergolong populer di Tanah Air. Penulis menyadari apakah arti sebuah sumbangan bila tidak atau kurang dapat dimanfaatkan. Oleh sebab itu penulis berharap terdapat peneliti-peneliti lanjutan yang mengikuti jejak penulis yang secara aktif mengembangkan lebih lanjut penelitian awal ini. Ajakan tersebut semata-mata didasarkan asumsi bahwa karya yang penulis sumbangkan ini ibarat dua tangan yang meraba pada bongkahan gunung es di samudra. Dengan demikian titik sumbangan yang amat-sangat kecil artinya, dapat menjadi besar sebesar . jutaan tangan yang menyentuh gunung es.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan berbagai pihak, maka penelitian ini tidak akan berhasil. Bersama ini pula penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Pihak-pihak tim DP3M Dirjen DIKTI yang berkenan membantu kelancaran penelitian ini baik sebagai sponsor maupun bertindak sebagai penasehat dalam kegiatan pemantauan penelitian.
2. Bapak Rektor Univ. Airlangga yang diwakili oleh Ketua Lembaga Penelitian Univ. Airlangga. dimana dengan sungguh-sungguh

-viii-

membantu kelancaran penelitian ini.

3. Dekan Fakultas Kedokteran Hewan UNAIR, yang telah menyetujui usulan penelitian ini.
4. Direktur Pusat Penelitian Penyakit Tropis Univ. Airlangga yang berkenan mempersilahkan untuk menggunakan peralatan dilingkungan Pusat Penelitian Penyakit Tropis.
5. Kepala Lab. Ilmu Farmasi-Kedokteran FK UNAIR, yang berkenan pula mempersilahkan penggunaan peralatan dilingkungan Lab. Ilmu Farmasi-Kedokteran FK UNAIR.
6. Semua pihak yang secara langsung maupun tak langsung ikut memperlancar keberhasilan penelitian ini.

Akhir kata penulis mengharapkan agar penelitian ini mendapat masukkan oleh semua pihak berkenan dengan pemanfaatan penelitian.

Surabaya, 18 Desember 1996

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN	i
RINGKASAN	ii
SUMMARY	v
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1. Latar belakang masalah	1
2. Rumusan masalah	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
1. Farmakogenetik	5
2. Farmakokinetik Sulfametazin	6
3. Fenotip metabolit Sulfametazin	9
BAB III. TUJUAN PENELITIAN DAN MANFAAT PENELITIAN	11
1. Tujuan penelitian	11
a. Tujuan umum	11
b. Tujuan khusus	12
2. Manfaat penelitian	12
BAB IV. HIPOTESA PENELITIAN	12
1. Hipotesa kerja	12
2. Hipotesa nihil	12
BAB V. METODA PENELITIAN	13
1. Jenis penelitian	13
2. Materi penelitian	13

a. Hewan penelitian	13
b. Bahan penelitian	13
c. Alat penelitian	14
3. Rancangan penelitian	14
4. Identifikasi variabel	15
a. Variabel bebas	15
b. Variabel tergantung	15
c. Variabel kendali	15
d. Variabel moderator	15
5. Definisi operasional variabel	15
a. Sehat	15
b. Penentuan kompartemen	16
c. Cara residual	16
d. Persamaan-persamaan besaran farmakokinetik	16
e. Penghitungan fenotip metabolit	17
6. Jalan penelitian	18
a. Tahap I. Penentuan panjang gelombang maksimum Sulfametazin	18
b. Tahap II. Mencari jangka waktu larutan yang mempunyai resapan tetap	20
c. Tahap III. Membuat kurva baku eksternal dan mencari harga perolehan kembali	21
d. Tahap IV. Pemberian obat dan pengambilan cuplikan darah	22
e. Tahap V. Analisa analit, penghitungan parameter farmakokinetik dan penghitungan rasio metabolit	24
BAB VI. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	27
1. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap I	27
2. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap II	28

3. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap III	28
4. Pembahasan penelitian hasil rangkuman pengerjaan Tahap I,II dan III	32
5. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap IV	32
6. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap V	34
7. Hasil uji Hipotesa	38
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
1. Kesimpulan	40
2. Saran	40
BAB VIII. KEPUSTAKAAN	41

DAFTAR TABEL

	Halaman
TABEL I. JANGKA WAKTU (DETIK) SULFAMETAZIN 50 PPM & 300 PPM YANG MEMPUNYAI RESAPAN (A) TETAP, DISIDIK PADA PANJANG GELOMBANG 545NM	29
TABEL II. NILAI PRESISI SULFAMETAZIN 50 PPM & 100 PPM DALAM LARUTAN CAAMPURAN NATRIUM NITRIT, AMMONIUM SULFAMAT, N-(1-NAFTIL) ETILENEDIAMIN, AQUABIDES DAN ASAM KLORIDA	30
TABEL III. KURVA BAKU EKSTERNAL DAN HARGA PEROLEHAN KEMBALI	31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur molekul Sulfametazin atau N1-(4,6 dimetil-pirimidil)-sulfanilamida, 23 sulfanilamido-4,6-dimetil-pirimidin	7
Gambar 2. Panjang gelombang maksimum Sulfametazin 1000 ppm = 545nm, dalam larutan campuran natrium nitrit, ammonium sulfamat, N-(1-naftil)etilenediamin, aquabides dan asam klorida, disidik menggunakan spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV 160 A)	27
Gambar 3. Grafik kurva baku eksternal dari Sulfa- metazin 25-500 ppm (□) dan harga perolehan kembali 50-500 ppm (▲)	31
Gambar 4. Kadar Sulfametazin (ug/ml) vs. waktu (me- nit) dengan dosis 50 mg/kg berat badan (sub kutan) pada AGJ1 s/d AGJ5 dalam grafik kartesian. AGJ1 (□), AGJ2 (+), AGJ3 (◇), AGJ4 (Δ), AGJ5 (x)	33
Gambar 5. Kadar Sulfametazin (ug/ml) vs. waktu (me- nit) dengan dosis 50 mg/kg berat badan (sub kutan) pada AGJ6 s/d AGJ10 dalam grafik kartesian. AGJ6 (□), AGJ7 (+), AGJ8 (◇), AGJ9 (Δ), AGJ10 (x)	33
Gambar 6. Kadar Sulfametazin (ug/ml) vs. waktu (me- nit) dengan dosis 50 mg/kg berat badan (sub kutan) pada BALI1 s/d BALI5 dalam grafik kartesian. BALI1 (□), BALI2 (+), BALI3 (◇), BALI4 (Δ), BALI5 (x)	34
Gambar 7. Kadar Sulfametazin (ug/ml) vs. waktu (me- nit) dengan dosis 50 mg/kg berat badan (sub kutan) pada BALI6 s/d BALI10 dalam grafik kartesian. BALI6 (□), BALI7 (+), BALI8 (◇), BALI9 (Δ), BALI10 (x)	34
Gambar 8. Diagram tebar T1/2 eliminasi Sulfametazin pemberian 50 mg/kg berat badan secara sub kutan pada peranakan AGJ (□) dan Peranakan Bali (+)	40

	Halaman
LAMPIRAN I. ANALISA REGRESI KURVA BAKU	44
LAMPIRAN II. KADAR SULFAMETAZIN PADA INDIVIDU PERANAKAN AGJ TIAP WAKTU CUPLIKAN	45
LAMPIRAN III. KADAR SULFAMETAZIN PADA INDIVIDU PERANAKAN BALI TIAP WAKTU CUPLIKAN	47
LAMPIRAN IV. UJI KOMPARASI NILAI ALFA DAN BETA ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI	53
LAMPIRAN V. UJI KOMPARASI T _{1/2} ALFA DAN T _{1/2} BETA ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI	54
LAMPIRAN VI. UJI KOMPARASI T MAKS DAN C MAKS ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI	55
LAMPIRAN VII. UJI KOMPARASI AUC ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI	56
LAMPIRAN VIII. UJI KOMPARASI VD DAN CL ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI	57
LAMPIRAN IX. PARAMETER FARMAKOKINETIK SULFAMETAZIN PADA PERANAKAN AGJ	58
LAMPIRAN X. PARAMETER FARMAKOKINETIK SULFAMETAZIN PADA PERANAKAN BALI	60
LAMPIRAN XI. FENOTIP METABOLIT PERANAKAN AGJ DAN BALI	62
LAMPIRAN XII. UJI KOMPARASI "SLOPE" PERSAMAAN FENOTIP METABOLIT MASING-MASING INDIVIDU PERANAKAN AGJ VS. BALI	64
LAMPIRAN XIII. UJI HIPOTESA KERJA PERANAKAN AGJ VS. BALI	65
"CURICULUM VITAE"	66

I. PENDAHULUAN

1. Latar belakang masalah

Dasar penelaahan pada obyek farmakogenetik adalah ditemuinya manifestasi tidak pada umumnya tubuh dari individu di suatu populasi dalam menanggapi hasil kontak obat, dimana terdistribusi secara diskontinyu atau poli modal (bimodal). Keanekaragaman manifes tersebut dapat berupa tanggapan dinamika atau kinetika obat, dimana menurut Budiono Santoso (1991) disebut polimorfisme genetik. Penelaahan farmakogenetik melalui pelacakan profil kinetika obat, hingga saat ini dianggap paling terpercaya dilakukan mengingat tahapan pemantauannasib obat dalam tubuh banyak melibatkan unsur enzimatik yang dikendalikan oleh faktor-faktor genetik.

Data farmakogenetik merupakan data sekunder keperluan perancangan strategi pemberian obat yang umumnya diperoleh dari data eksperimental meskipun keberadaannya sangat langka. Namun demikian tidak menutup kemungkinan perancangan strategi pemberian obat menggunakan data farmakogenetik non-eksperimental walaupun keberadaannya tidak jauh berbeda. Kelangkaan tersebut mengakibatkan kendala tersendiri dalam perancangan pemberian obat. Sebab tidak semua obat memiliki data farmakogenetik untuk bahan pertimbangan perancangan (Budiono Santoso, 1991).

Penelaahan bidang ini dalam perkembangan lebih lanjut dirasa tidak terbatas untuk kondisi penderita terukur atau sehat, tetapi juga kondisi penderita tak terukur atau sakit (Szórády, 1982). Fenomena tersebut yang melatarbelakangi kepeloporan penelitian



farmakogenetik klinik oleh Evans pada subyek manusia, meskipun telah lama diketahui salahsatu pengaruh respon obat akibat faktor genetik (Evans, 1968; La Du, 1971). Menganalogikan tindakan Evans, maka keadaan tersebut juga telah lama ditengarai bila dibandingkan pada bidang kedokteran hewan. Bahkan dirasa lebih kompleks bila dikaitkan dengan aneka variasi spesies sebelum menelaah lebih lanjut pada aneka bangsa dalam satu spesies. Sebagai ilustrasi empirik, adalah pengawalcermatan oleh Desmond Bagot (1992) mengenai perbedaan tanggapan Tibbarbiturat antara anjing "greyhound" dengan anjing "mixed-breed dogs".

Penelaahan farmakogenetik untuk hewan Indonesia, relatif jarang dilakukan. Akan tetapi beberapa peneliti secara tidak langsung telah melakukan penjajakan, meskipun melalui pemantauan kinetika obat pada obyek hewan percobaan secara eksperimental (Lazuardi, 1995a). Adapun penelaahan bidang ini melalui pemantauan tanggapan dinamika obat obyek hewan Indonesia secara tidak langsung, telah banyak. Temuan data-data tak langsung tersebut di Indonesia, belum terkelola dalam satu bidang kajian khusus. Keadaan ini menjadikan kendala tersendiri, manakala terdapat kegiatan yang berupaya merancang strategi pemberian obat pada individu hewan menggunakan suatu obat tertentu.

Ditinjau dari segi objek kajian berkaitan dengan fenomena farmakogenetik, maka faktor keturunan adalah salahsatu alasan dominan perlu diadakannya tindakan penelaahan. Pada manusia telah lama dibuktikan bahwa keturunan ras Asia, Negroid dan Eropa

memiliki perbedaan tajam terhadap daya pengeliminasian suatu obat (Breimer, 1992). Bahkan lebih lanjut dalam satu populasi bangsa, mampu ditemukan pola pengeliminasian obat yang berbeda. Bukti empirik tersebut adalah telah diketahui adanya perbedaan tajam terhadap daya pengeliminasian suatu obat pada kebanyakan subyek (manusia) perokok dibanding non-perokok. Hartono (1991) bahkan menggarisbawahi-bahwa contoh khas timbulnya fenomena variabilitas pada subyek manusia diantaranya adalah adanya kebiasaan perilaku tindakan perkawinan dalam satu keluarga secara horisontal. Penegasan tersebut pada dunia Kedokteran hewan amatlah lazim dilakukan yang dikenal sebagai tindakan "in breeding". Umumnya hewan yang dilakukan tindakan "in breeding" dimaksudkan untuk tujuan mendapatkan faktor-faktor keunggulan pada anak turunannya. Namun demikian tidak mustahil mampu menciptakan generasi yang memiliki penyimpangan-penyimpangan serius (Lazuardi, 1996).

Didasarkan seperti latar belakang tersebut di atas, maka dilakukan penelitian tentang farmakogenetik pada satu spesies hewan Indonesia. Sebagai obyek terpantau dipilih spesies anjing, mengingat jenis hewan tersebut termasuk salahsatu golongan yang akrab dengan tindakan "in breeding". Adapun penjatuhan pilihan jenis adalah yang tergolong besar melalui perwakilan peranakan gembala jerman dan Bali. Penentuan pilihan jenis semata-mata didasarkan asumsi bahwa ke dua bangsa tersebut termasuk kelompok yang selalu "Trend" dibudidayakan oleh sebagian besar masyarakat.

Pemilihan metode pelacakan variabilitas aksi tanggapan obat adalah melalui cara pemantauan kinetika obat dan pemantauan

status fenotipe metabolit merujuk analogi pemantauan status fenotipe asetilator. Pemilihan cara pelacakan melalui kinetika obat, didasarkan asumsi bahwa cara tersebut dianggap cukup tajam sebagai metode pelacak mengingat parameter-parameter kinetik dapat dikuantifikasi seperti analogi pengerjaan Samigun et al. (1990). Adapun dasar pemilihan metode pelacakan lain, dilandasi alasan bahwa cara tersebut cukup sederhana walaupun keberadaan enzim asetiltransferase pada anjing masih bersifat kontroversi (Roesjdi Gawai et al., 1988). Sebagai obat pelacak dipilih golongan Sulfonamida (Sulfametazin) didasarkan beberapa alasan yaitu (1) jenis obat ini masih sering digunakan di bidang kedokteran hewan, (2) mudah didapat, (3) metoda analisa kadar obat dalam darah cukup sederhana tanpa mengurangi bobot kualitas, serta (4) secara teoritik memiliki model kompartemen tunggal yang mana menurut Roesjdi Gawai et al. (1988), mudah dianalisa.

2. Rumusan masalah

Bagaimana profil besaran-besaran kinetika, dan fenotip metabolit obat pelacak yaitu Sulfametazine pada satu spesies hewan Indonesia (anjing) yang berbeda bangsa (peranakan gembala jerman dan peranakan Bali).

Lingkup rumusan masalah sesuai batasan identifikasi variabel dan definisi operasional variabel masing-masing seperti ketentuan pada BAB V. METODE PENELITIAN

II. TINJAUAN PUSTAKA

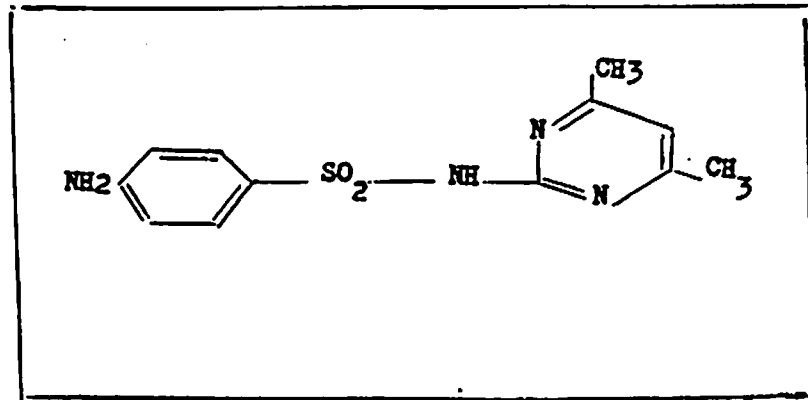
1. Farmakogenetik

Penelaahan farmakogenetik merupakan salah satu cabang ilmu bidang obat dan pengobatan yang mempelajari keanekaragaman pengaruh akibat unsur genetik subseluler. Keanekaragaman tersebut sering disebut manifes fenomena polimorfisme genetik yaitu adanya individu-individu dengan sifat genetik yang berlainan tetapi hidup secara bersamaan dalam populasi, dimana frekuensi masing-masing selalu tetap dan tidak berubah oleh karena adanya mutasi genetik (Budiono Santoso, 1991). Pengkajian manifes variabilitas respon obat akibat pengaruh genetika banyak terkait dengan faktor enzimatik (Williams, 1971; La Du, 1971)). Demikian pula menurut Alastair Monro (1994), dimana peranan dasar molekular P-450 sebagai mediasi biotransformasi pada berbagai spesies, sangat menentukan. Oleh sebab itu Sriwoelan dan Waitimena (1987a), menyiratkan bahwa dengan melakukan pemantauan aktivitas enzimatik, baik keberadaannya, kemampuan kerja maupun hasil kerja, akan dapat menilai kelaziman atau penyimpangan sistem kendali genetik suatu individu. Dengan demikian dapat diprakirakan secara deduksi terhadap kualitas sistem genetik individu tersangka. Siratan pernyataan tersebut pada hakekatnya telah lama diterapkan oleh para penelaah farmakogenetik dengan memantau hasil kerja suatu sistem enzim metabolisme bermanifes pada besaran-besaran parameter farmakokinetik.

Penelaahan farmakogenetik melalui pengkajian variabilitas profil farmakokinetik, telah lama dilakukan. Penelaahan Smith (1968), tentang variabilitas profil eliminasi obat fase konjugasi oleh beberapa spesies, adalah salah satu fakta empirik yang pernah ada. Lebih lanjut Rowlan dan Tozer (1980), serta Van Duijkeren et al. (1994), memaparkan perbedaan waktu paruh eliminasi pada spesies hewan berkaitan dengan kemampuan enzimatis akibat kendali sistem genetik. Demikian pula Bevil et al. (1982) yang memantau variabilitas profil farmakokinetik Sulfadimetoksin pada beberapa ekor babi.

2. Farmakokinetik Sulfametazin

Sulfametazin atau N1-(4,6 dimetil-pirimidil)-sulfanilamida, 23-sulfanilamido-4, 6-dimetil-pirimidin, merupakan salahsatu kemoterapi dari keluarga Sulphonamida yang masih sering digunakan keperluan klinik dimana cukup efektif terhadap kejadian infeksi akibat kuman-kuman seperti gram-positip "Cocci" dan "Diplococci", gram-negatip "Diplococci" serta gram-negatip "Bacilli". Dalam penggunaan sebagai obat dalam pemberian oral, sediaan ini tergolong jenis yang cepat terserap tubuh (\pm 70-100% dari dosis oral) dengan kerja "intermediate acting" (Dipalma, 1971 dan Wilson et al., 1975). Sediaan farmasetik yang ada umumnya berupa serbuk, tak berbau, atau dapat berupa kristal putih sampaidengan kuning-keputihan. Sediaan ini cepat rusak akibat pengaruh sinar, sedikit larut dalam air kecuali dalam air mendidih perbandingan 1:200. Kelarutan dalam alkohol 1:120, dalam aseton 1:30, dalam kloroform 1:600 dan dalam ether 1:2500 (Reynolds, 1993).



Gambar 1. Struktur molekul Sulfametazin atau N1-(4,6 dimetil-pirimidil)-sulfanilamida, 2,3-sulfanilamido-4,6-dimetil-pirimidin.

Penelaahan farmakokinetik sebagian besar golongan sulfonamida sistemik, umumnya dapat dilakukan pada kompartemen tunggal. Meskipun demikian tidak menutup kemungkinan ditemukannya pola kompartemen ganda atau bahkan multikomponen.

Dalam perjalanannya ke seluruh tubuh, sediaan ini mampu mencapai "deep tissue" dengan kualitas distribusi tergantung nilai ikatan obat makromolekul. Ditinjau dari keberadaan kadar obat bebas dalam cairan tubuh, sediaan ini termasuk kelompok Sulfonamida yang memiliki konsentrasi tinggi (mampu mencapai 50-80 %). Demikian pula ketersediaannya dengan pemberian dosis pemeliharaan (pada anjing: 1 gram/lb berat badan), mampu mempertahankan kadar terapeutik selama 24 jam (Milks dan Zeissig, 1949). Oleh sebab itu Bass dan Weinstein (1971) menganggap Sulfametazin dalam kriteria gol. Sulfonamida dengan waktu paruh eliminasi jangka sedang (sekelompok dengan Sulfadiazin).

Metabolisme Sulfametazin pada umumnya subyek pengobatan, terjadi di hati secara konjugasi dan sebagian kecil melalui hidroksilasi pada gugus metil dan cincin pirimidin, serta terdapat bagian sangat kecil yang tak termetabolisme (Van Duijkeren et al., 1994 dan Wilson et al., 1972). Bagian sangat kecil senyawa yang tak mengalami metabolisme, akan dikeluarkan melalui ginjal dalam keadaan tak berubah serta bersifat sulit terabsorpsi. Meskipun demikian golongan Sulfonamida lain (seperti Sulfatiazol), memiliki sebagian kecil produk metabolit yang mampu terabsorpsi kembali. Ditinjau dari susunan molekul Sulfametazin, maka terdapat dua bagian utama dari struktur N1-sulfanilamida yang ada (bagian Sulfanilil atau 4-amino-benzosulfonil, dan bagian dari Sulfanilamido yang tak tersubstitusi lebih lanjut). Bagian Sulfanilil (N4) ini mengalami konjugasi dengan enzim N-asetiltransferase dalam sebagian besar di endogen hati (sel Kupffer dan sebagian sel hati), dan sebagian kecil di sel retikuloendotelial limfa, jantung, usus. Akibat lebih lanjut adalah terbentuknya Sulfa-terasetilasi dimana memiliki kelarutan dalam air sangat rendah. Menurut Schunack et al., (1990), bagian N4 juga terjadi konjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat, demikian pula pada N1, meskipun kejadian itu tidak terlalu penting. Bentuk asetil-Sulfonamida ini lebih banyak terikat pada protein plasma daripada bentuk asalnya. Keberadaan bentuk Asetil-sulfonamida dalam tubuh tergantung pada besarnya dosis, lama pemberian, keadaan fungsi hati dan ginjal penderita. Bentuk Asetil-sulfonamida inilah yang banyak menimbulkan kasus kristal

uri pada subyek pengobatan.

Ekskresi Sulfametazin pada subyek pengobatan, sebagian besar melalui ginjal. Namun demikian sebagian kecil di ekskresikan melalui tinja, empedu dan air susu.

Merujuk parameter kinetik Sulfadiazin pada anjing dimana diketahui waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$ eliminasi) $\pm 5,6$ jam, Volume Distribusi (V_d) ± 422 ml/kg, dan "Clearance" $\pm 0,9$ ml/menit/kg, maka prakiraan parameter kinetik Sulfametazin tak akan berbeda jauh (Desmond Baggot, 1992). Namun menurut Wilson et al., (1979), pada manusia Sulfametazin terekskresi lebih lambat dari pada Sulfadiazine, dengan demikian akan dapat diperkirakan bahwa waktu paruh eliminasi sedikit diatas waktu paruh eliminasi Sulfadiazin. Akan tetapi menurut Papich (1992) dosis lazim oral Sulfametazin pada anjing cukup diberikaan 50 mg/kg berat terbagi tiap 12 jam dalam satu hari. Hal tersebut menyiratkan bahwa diperkirakan waktu paruh eliminasi dapat sangat jauh dari besaran waktu paruh eliminasi milik Sulfadiazin. Demikian pula prakiraan waktu puncak, akan dicapai dalam kisaran waktu seperti saran Papich (1992) saat pemberian ulang atau bahkan lebih dari waktu yang disarankan.

3. Fenotip metabolit Sulfametazin

Pemantauan fenotip metabolit Sulfametazin seperti pada golongan Sulfonamida umumnya, adalah produk metabolit Sulfametazin terasetilasi (Asetil-sulfonamida). Aktifitas metabolisme ini dilakukan oleh sebagian besar enzim endogen N-asetiltransferase yang bertugas mentranfer gugus asetil

Sulfonamida ke substrat (Hsu et Al. 1995). Oleh karena kemampuan dan keberadaan enzim ini bervariasi tiap individu (asetilasi polimorfisme) sehingga menghasilkan akibat yang berbeda-beda (asetilasi fenotip). Fenomena inilah yang lama dicermati oleh Evans akhir 1960an, dimana sebagai obyek adalah manusia (Evans, 1968). Sedangkan obyek lain yang pernah dilaporkan untuk digunakan, diantaranya adalah kelinci, tikus dan kuda. Kesempitan jenis obyek terpilih yang dapat digunakan penelaahan, semata-mata akibat pertimbangan keberadaan enzim N-asetiltransferase dalam individu obyek. Adapun beberapa obyek yang dianggap masih kontroversi diantaranya adalah golongan mamalia lain seperti anjing, kucing, srigala dsb. Kontroversi tersebut didasarkan adanya saling ketidakjelasan antara dugaan ketiadaan vs. keterbatasan enzim tersebut. Sebagai contoh adalah pernyataan Desmon Baggot (1992), dimana memastikan bahwa enzim tersebut tak terdapat pada spesies anjing. Akan tetapi Sone et al. (1991), memaparkan bahwa enzim tersebut terdapat pada mikrosom hati dan sel urotelial pada anjing. Lebih lanjut adalah penelitian oleh Young et al. (1992), yang menyatakan bahwa asetilasi sangat tampak kegiatannya pada kultur jaringan anjing "anterior lobe". Demikian pula halnya Boom et al. (1993) yang telah melakukan penyidikan tentang metabolit N4-asetil dari Sulfasomidin dan Sulfadimetoksin pada anjing, dimana secara tersirat menunjukkan keberadaan enzim itu pada anjing. Sedangkan Sone et al. (1994) menyiratkan bahwa tempat keberadaan enzim ini pada anjing cukup banyak diantaranya pada epitel hati, epitel

kantung kemih, esofagus, lambung depan, kelenjar limfatikus usus halus dan usus besar, tubulus renalis, trakea, prostat, dan sel alveoli paru-paru. Oleh sebab itu Okumura et al. (1995) berani menyatakan bahwa enzim ini pada anjing terdapat dan aktivitasnya dibantu oleh flora usus. Lebih lanjut adalah peneliti Sharer et al. (1995) menyatakan keberadaan enzim ini dibandingkan pada manusia, kera, variasinya relatif kecil.

Namun demikian penelaahan fenotip metabolit golongan Sulfonamida pada populasi subyek yang keberadaan enzimnya masih kontroversi, pada hakekatnya dapat dilakukan meskipun melalui cara analogi pemantauan fenotip Asetilasi-sulfonamida. Oleh sebab itu Sardas et al., (1993) secara tersirat mencobakan cara pemantauan fenotip metabolit pada obyek relawan manusia yang tak mustahil akan ditemui individu dengan ketersediaan enzim sangat sedikit akibat penyimpangan genetik.

III. TUJUAN PENELITIAN DAN MANFAAT PENELITIAN

1. Tujuan penelitian

a. Tujuan umum

Tujuan umum penelitian adalah untuk membedakan besaran parameter kinetika Sulfametazin pada saat fase absorpsi, distribusi, eliminasi dan kemampuan pembentukan metabolit antara dua bangsa dari satu spesies populasi hewan Indonesia (anjing).

b. Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian adalah untuk membedakan besaran-besaran parameter kinetika yaitu nilai tetapan laju absorpsi dan eliminasi (α dan β), waktu paruh absorpsi dan eliminasi ($T_{1/2}$ α dan $T_{1/2}$ β), waktu kadar mencapai puncak (T_{maks}), kadar puncak (C_{maks}), daerah dibawah kurva atau "Area Under Curve" (AUC), Volume distribusi (V_d), "Clearance" (Cl). Adapun perbedaan pembentukan metabolit, dilakukan melalui hasil perbedaan penghitungann rasio metabolit (fenotip metabolit) individu antar kelompok.

2. Manfaat penelitian

- a. Dapat digunakan sebagai pertimbangan "reference" bagi fihak-fihak yang akan melakukan perancangan pemberian obat serta pijakan untuk melacak respon golongan Sulfonamida lebih lanjut pada spesies anjing.
- b. Dapat digunakan sebagai sumber pengetahuan tentang salahsatu pola genetik bangsa anjing Indonesia dalam menanggapi obat golongan Sulfonamida.

IV. HIPOTESA PENELITIAN

1. Hipotesa kerja :

Terdapat perbedaan pola kinetika Sulfametazin dan kemampuan pembentukan fenotip metabolit antar kelompok hewan penelitian.

2. Hipotesa nihil :

Terdapat kesamaan pola kinetika Sulfametazin dan kemampuan pembentukan fenotip metabolit antar kelompok hewan penelitian.

-12-

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

V. METODA PENELITIAN

1. Jenis penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental tersamar ganda, dimana data yang diperoleh merupakan data primer berupa besaran parameter kinetik Sulfametazin serta nilai fenotip metabolit dari setiap hewan penelitian

2. Materi penelitian

a. Hewan penelitian

Hewan penelitian yang digunakan adalah jenis anjing peranakan gembala jerman (AGJ) sepuluh ekor dan peranakan Bali sepuluh ekor, yang dibesarkan dan dipelihara di Kotamadya Surabaya. Batasan peranakan yang digunakan adalah masih memiliki garis keturunan ras AGJ dan Bali, dengan sinyalemen jantan, umur antara 11-12 bulan, berat antara 12 s/d 17 kg, dan sehat. Adapun penentuan peranakan didasarkan semata-mata atas keterangan anamnesa pemilik hewan, serta hasil pengamatan postur fisik. Tingkat perkawinan silang dari garis keturunan asal induk, dibatasi hingga generasi ke empat.

b. Bahan penelitian

Sulfametazin tingkat farmasetik dari Apotik Kimia Farma Jl. Dharmawangsa Surabaya. Plasma buatan dari jenis anjing keturunan Gembala Jerman. Asam trikloroasetat pro analisis Merck (kode katalog K 20821107-512), Natrium nitrit pro analisis Merck (kode katalog C 299849-612), Ammonium sulfamat pro analisis dari Merck (kode katalog L 636620-204), Natrium

Hidroksida pro analisis Merck (kode katalog B 694698-505), Asam klorida pekat pro analisis Merck (kode katalog K 2180581-519), N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida pro analisis Merck (kode katalog K 22451537-546).

c. Alat penelitian

Sentrifus ("Hettich Zentrifugen" EBA8S), Timbangan mikro-analitik (Cryo JP-160), Vibro fix (VF1 "Janke and Kunkel", Labortechnik) dan Hot plate (Sanyo SH13FM). Alat baca Spektrofotometer UV-VIS (model Shimadzu UV 160A), "pipette filler" Aldrich (kode katalog Z 13,646-8), Adapun peralatan lain adalah peralatan gelas yaitu pipet volum (1ml, 2ml, 3ml, 4ml, 5 ml), pipet ukur (1 ml, 5 ml, 10 ml), mikro pipet glukose (0,1 dan 0,2 ml). dan labu ukur (5 ml, 10 ml, 25 ml, 100 ml). Peralatan keperluan pengambilan cuplikan darah adalah siring tuberkulin 1 ml Nipro (jarum 26G x 1,5), dan Neotube "Heparin powder" (kode katalog NT-HE0203). Perangkat lunak "microstat" untuk penghitungan statistik.

3. Rancangan penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan rancangan "time series", dimana data farmakokinetik dan fenotip metabolit, diperoleh dari hasil analisa cuplikan cairan hayati dengan waktu tertentu. Hasil estimasi parameter farmakokinetik masing-masing hewan penelitian dan fenotip metabolit, dihitung secara statistika baik nilai rata-rata ("mean") maupun galat baku (SEM = "standard error of mean"). Lebih lanjut dilakukan komparasi menggunakan cara

uji t ("student's t test") dengan kemaknaan 0,05 %, yang terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas untuk penentuan penggunaan antara "Pooled variance t test" atau "Separated variance t test".

4. Identifikasi variabel

a. Variabel bebas

Obat

b. Variabel tergantung

Nilai besaran parameter-parameter farmakokinetik, serta nilai fenotip metabolit setiap individu

c. Variabel kendali

Dosis obat, rute pemberian obat, jenis hewan. Demikian pula tingkat garis keturunan, jenis kelamin, berat badan, diet dan kondisi sehat. Begitu pula cara preparasi dan analisa analit. Hal lain adalah cara pengambilan, jumlah pengambilan dan waktu pengambilan cuplikn darah. Untuk hal farmakokinetik adalah penentuan kompartemen, penghitungan besaran kinetika melalui persamaan-persamaan garis secara residual. Khusus penghitungan fenotip metabolit adalah tentang rasio metabolit

d. Variabel moderator

Suhu ruang dan kelembaban ruang.

5. Definisi operasional variabel

- a. Sehat : Dimaksudkan adalah hasil pemeriksaan setempat secara non-laboratorik oleh mereka yang berprofesi dokter hewan secara legal bertindak klinisi.

b. Penentuan kompartemen :

Model kompartemen diprakirakan melalui dua cara yaitu (1) didasarkan landasan teoritik bahwa Sulfametazin pemberian ekstrasvaskular umumnya memiliki model kompartemen tunggal, dasar lainnya (2) adalah memprakirakan melalui gambaran rajah kadar Vs. Waktu pada grafik semilog.

c. Cara residual :

Menentukan jumlah "end point phase" (n_1) yang akan diregresikan melalui persamaan $B.e^{-\beta}$ dalam satuan ug/ml, selanjutnya adalah menentukan jumlah koordinat (n_2) fase absorpsi agar dapat dicari persamaan garis $A.e^{-\alpha}$ dalam satuan ug/ml. Adapun penentuan harga korelasi regresi (r) digunakan untuk menilai kemaknaan hubungan korelasi (0,05 %) melalui tabel korelasi regresi. Batas nilai desimal yang dihitung adalah tiga, kecuali terdapat hal-hal khusus sehingga dibatasi hingga empat.

d. Persamaan-persamaan besaran farmakokinetik :

i. Gambaran grafik untuk satu kompartemen ekstrasvaskular : (ug/ml)

$$C_p = B.e^{-\beta} \times A.e^{-\alpha}$$

ii. Harga fraksi terabsorpsi (F_a) dianggap = 1

iii. Laju eliminasi dan laju absorpsi : (/menit)

Harga "slope" masing-masing persamaan

iv. Waktu paruh eliminasi dan absorpsi : (menit)

0.693 : masing-masing harga "slope"

v. Waktu puncak maksimum (T maks) untuk kompartemen tunggal ekstrasvaskular : (menit)

$$\frac{1}{\text{alfa-beta}} \times \text{Ln} \frac{\text{alfa}}{\text{beta}} =$$

vi. Kadar puncak (C maks) : (ug/ml)

Persamaan butir i, dengan waktu T maks

vii. Area dibawah kurva (AUC) : (ug/ml.menit)

Menggunakan cara Trapezoidal

viii. Volume distribusi (Vd) : (L)

$$\frac{\text{Do. Fa}}{\text{B}}$$

v. "Clearance" (Cl) : (/ml.menit)

$$\frac{\text{Do. Fa}}{\text{AUC}}$$

e. Penghitungan fenotip metabolit :

Rasio metabolit adalah harga kadar Sulfonamida total dikurangi kadar Sulfonamida bebas. Nilai pengurangan tersebut sebagai numerator dengan denominator adalah kadar Sulfonamida terhidrolisis, dimana akhirnya dijadikan dalam satuan %. Adapun syarat penghitungan rasio metabolit adalah dilakukan bila hasil

pengurangan kadar Sulfonamida total dengan kadar Sulfonamida bebas tidak bernilai negatif. Penentuan rasio metabolit dimulai dari cuplikan ke 11 hingga cuplikan ke 14.

6. Jalan penelitian

Pelaksanaan penelitian ini terbagi menjadi lima tahap, dimana pemeriksaan obat merujuk cara analisa golongan Sulfonamida oleh Roesjdi Gawai et al., (1983). Adapun untuk mengawali ke lima tahapan tersebut, dilakukan penyediaan larutan pereaksi dalam aquabidest masing-masing sebanyak 100 ml seperti paparan Roesjdi Gawai (1989). Khusus untuk larutan pereaksi NaOH, dibuat dalam aquabides yang bebas Co₂.

Larutan pereaksi yang dimaksudkan adalah larutan asam trikloroasetat 20% (b/v), natrium nitrit 0,1% (b/v), ammonium sulfamat 0,5% (b/v), N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida 0,15% (b/v), NaOH 10 % (b/v), HCL 4 N 30 % (v/v). Larutan-larutan pereaksi tersebut disimpan pada botol gelap dalam ruangan dingin, dengan ketentuan untuk larutan natrium nitrit dan N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida harus selalu dibuat baru setiap tiga hari.

a. Tahap I. Penentuan panjang gelombang maksimum Sulfametazin

Dilakukan pembuatan larutan stok Sulfametazin 1 mg/ml (1000 ppm). Sejumlah 100 mg bahan aktif dilarutkan dalam aquabides bebas Co₂ 100 ml dengan bantuan pelarut NaOH beberapa tetes. Dari larutan stok Sulfametazin diambil 0,1 ml

dan ditambahkan 3,9 ml aquabides dalam tabung reaksi 10 x 1 mm. Selanjutnya ditambahkan larutan asam trikloroasetat 1 ml, segera digojok dan dibiarkan selama 10 menit. Pelaksanaan berikutnya adalah dengan melakukan sentrifugasi (3000 rpm) selama 5 menit. Hasil sentrifugasi dilakukan pengambilan supernatan 2 ml, segera dimasukkan dalam beberapa seri tabung reaksi yang baru untuk dilakukan penambahan 0,1 ml larutan natrium nitrit. Selanjutnya dilakukan penggojokan dan dibiarkan selama 3 menit. Langkah berikut adalah penambahan 0,2 ml larutan ammonium sulfamat, segera gojok serta didiamkan \pm 2 menit. Langkah selanjutnya adalah langkah yang paling menentukan yaitu penambahan 0,2 ml larutan N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida, dimana sebelum menentukan langkah tersebut terlebih dahulu tabung reaksi dilakukan pelapisan dinding tabung dengan kertas karbon. Pengerjaan langkah tersebut harus dilakukan pada tempat gelap, dimana dilanjutkan dengan penggojokan serta pendiaman 5 menit. Untuk menstabilkan larutan yang bakal disidik, dilakukan penambahan 0,2 ml HCL dan 3,8 ml aquadest. Selanjutnya dilakukan penggojokan dan siap dimasukkan dalam kuvet untuk disidik ("scaning") oleh alat penyidik (spektrofotometer) terhadap liku panjang gelombangnya. Pengerjaan Tahap ini, dilakukan secara triplo.

b. Tahap II. Mencari jangka waktu larutan yang mempunyai resapan tetap

Langkah pengerjaan dimulai dengan membuat larutan pengenceran Sulfamtazin 50 ppm dan 300 ppm dalam aquabides bebas Co₂. Selanjutnya masing-masing larutan Sulfametazin diambil 0,1 ml dan diencerkan dengan 3,9 ml aquabides. Langkah selanjutnya adalah dengan penambahan larutan asam trikloroasetat 1 ml, dan segera digojok serta didiamkan hingga 10 menit. Pengerjaan selanjutnya adalah sama seperti pada Tahap I, yaitu dengan melakukan sentrifugasi 3000 rpm (5 menit). Selanjutnya dilakukan pengambilan supernatan 2 ml untuk dimasukkan dalam tabung reaksi yang baru dan segera ditambahkan 0,1 ml larutan natrium nitrit (segera digojok dan didiamkan selama 3 menit). Selanjutnya ditambah 0,2 ml larutan ammonium sulfamat, diteruskan dengan penggojokan serta pendiaman selama 2 menit. Langkah selanjutnya adalah pelapisan dinding tabung dengan menggunakan kertas gelap. Selanjutnya adalah penambahan 0,2 ml larutan N-(1-naftil)-etilendiamin dihidroklorida dan dilakukan penggojokan serta didiamkan 5 menit. Untuk menstabilkan dilakukan penambahan 0,2 ml HCL dan 3,8 ml aquabides untuk dilakukan pembacaan dengan panjang gelombang yang telah ditentukan hasil temuan kerja Tahap I. Pembacaan dilakukan segera setelah langkah pengerjaan terakhir selesai, dengan interval tiap 300 detik selama 4800 detik ($\pm 1,5$ jam). Data hasil pengerjaan tersebut merupakan nilai resapan hasil pembacaan. Nilai resapan yang

tetap merupakan rentang waktu terpilih untuk digunakan sebagai waktu pembacaan pada tahap-tahap selanjutnya.

- c. Tahap III. Membuat kurva baku eksternal dan mencari harga perolehan kembali

Pengerjaan pembuatan kurva baku eksternal diawali dengan terlebih dahulu membuat pengenceran dari stok larutan Sulfametazin yaitu 25 ppm, 50 ppm, 75 ppm, 100 ppm, 150 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm, 500 ppm dalam aquabides. Masing-masing pengenceran Sulfametazin tersebut selanjutnya dilakukan pengerjaan seperti langkah-langkah pada Tahap I. Adapaun panjang gelombang yang digunakan serta waktu pembacaan, diatur seperti temuan pada pengerjaan Tahap I dan II. Dalam masa pengerjaan kurva baku, sekaligus juga dimaksudkan mencari dan menilai trayek kelurusan. Oleh sebab itu rentang pengenceran Sulfametazin yang dibuat $\pm 25\%$ keatas dari prakiraan kadar Sulfametazin dalam analit (cairan biologik) yang bakal dianalisa. Dengan demikian dalam masa pembuatan kurva baku dilakukan secara berulang-ulang. Hal ini dimaksudkan untuk mendapatkan nilai trayek kelurusan dari semua koordinat mendekati 1 dengan "coeficient of determination" (CD) bernilai besar dan ramalan galat baku ("standart error estimate") bernilai kecil. Selanjutnya dilakukan penilaian terhadap batas trayek kelurusan.

Untuk pengerjaan pencarian harga perolehan kembali, terlebih dahulu dilakukan penilaian presisi. Pengerjaan

presisi yang dimaksudkan adalah penilaian dalam larutan non-cairan hayati.

Pengerjaan presisi dilakukan dengan melakukan pembacaan pada larutan Sulfametazin 50 ppm dan 100 ppm yang telah mengalami proses pengerjaan terlebih dahulu seperti pada Tahap I. Pembacaan yang dimaksudkan adalah sebanyak enam kali dengan menggunakan panjang gelombang waktu pembacaan seperti temuan pengerjaan Tahap I dan II.

Pengerjaan harga perolehan kembali dilakukan setelah terlebih dahulu melakukan pembuatan larutan Sulfametazin 50 ppm, 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 400 ppm, 500 ppm dalam cairan hayati (plasma anjing). Selanjutnya dilakukan ekstraksi dengan mengambil 0,1 ml masing-masing pengenceran yang ditambahkan 3,9 ml aquabides. Langkah lebih lanjut adalah seperti yang dilakukan pada Tahap I. Pengerjaan dilakukan secara triplo, dengan waktu pembacaan dan panjang gelombang pembacaan terpilih seperti temuan Tahap I dan II.

d. Tahap IV. Pemberian obat dan pengambilan cuplikan darah

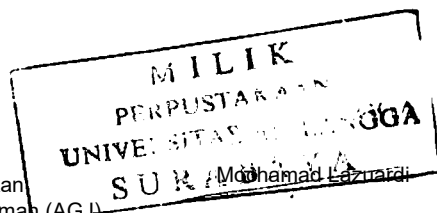
Sebelum dilakukan pengerjaan pada tahap ini, terlebih dahulu dilakukan pembuatan sediaan Sulfametazin injeksi. Dilakukan penimbangan dengan hati-hati ± 2 gram Sulfametazin "powder", selanjutnya dilarutkan dalam NaOH dalam beberapa tetes dan di encerkan menjadi ad 25 ml dengan aquabides. Selanjutnya dilakukan pengaturan pH antara 7,2-7,4 dengan menggunakan larutan HCL. Langkah terakhir adalah pensterilan (sterilisasi basah 110 OC selama 1 jam) calon sediaan injeksi

yang terlebih dahulu dimasukkan dalam vial \pm 30 ml.

Sebelum dilakukan penyuntikkan pada hewan penelitian, terlebih dahulu anjing-anjing tersebut dipuaskan \pm 24 jam. Setelah dilakukan pemuasaan dilakukan penimbangan untuk mendapatkan data berat badan yang bakal digunakan sebagai dasar penghitungan dosis pemberian (50 mg/kg berat badan). Persiapan selanjutnya adalah penyiapan tabung reaksi 2 ml ("neo tube") yang telah berisi antikoagulan ("Heparin powder") dan dilakukan penandaan pada dinding tabung sesuai urutan waktu pengambilan cuplikan. Disediakan pula penentu waktu (jam) sebagai penunjuk saat-saat dilakukan pengambilan cuplikan. Prasarana lain yang disediakan adalah siring disposibel (1 ml) dengan jumlah sesuai kebutuhan serta kapas dan alkohol 70 %. Tindakan lain adalah menggunting bulu-bulu anjing disekitar percabangan Vena Saphena bagian lateral tarsal, hingga buluh darah tersebut nampak jelas.

Penyuntikan dilakukan pada daerah punggung yaitu di bawah kulit (subkutan) dengan dosis yang telah ditentukan. Sebelum penyuntikkan dilakukan pengambilan cuplikan darah ("whole blood") sebanyak 1 ml untuk data "blanko" serta segera dimasukkan dalam "neo tube" dikocok-kocok agar bercampur dengan koagulan dan dibiarkan beberapa menit. Pengambilan cuplikan selanjutnya dilakukan setiap selang waktu 30 menit pasca penyuntikan sebanyak 11 kali (330 menit), dilanjutkan setiap 60 menit selama 3 kali. Sehingga total waktu pengambilan cuplikan adalah sebanyak 510 menit dengan jumlah

-23-



cuplikan 15 sampel. Sampel-sampel darah tersebut selanjutnya dilakukan sentrifugasi 1500 rpm (10 menit), untuk dapat diambil plasma. Plasma yang diperoleh segera dimasukkan dalam vial penyimpan yang telah ditandai sesuai waktu cuplikan. Selanjutnya seluruh vial seri dari satu individu tersebut disimpan dalam satu kantong plastik, untuk selanjutnya disimpan dalam lemari pendingin pada suhu -30°C hingga saat dilakukan analisa analit.

e. Tahap V. Analisa analit, penghitungan parameter farmakokinetik dan penghitungan rasio metabolit

Analisa analit pada hakekatnya banyak diilhami dari penelitian Sardas et al. (1993), demikian pula halnya untuk tujuan penentuan fenotip metabolit dalam plasma yang semata-mata menganalogikan model penentuan Asetilasi-sulfonamida dalam plasma.

Langkah pengerjaan tahap ini, diawali dengan melakukan "thawing" vial sampel yang sebelumnya tersimpan dalam lemari pendingin. Selanjutnya adalah pengambilan masing-masing sampel 0,1 ml yang segera ditambahkan 3,9 ml aquades dalam tabung sentrifus. Berikutnya adalah penambahan 1 ml larutan asam trikloroasetat dan dilakukan penggojokan serta didiamkan ± 10 menit. Kemudian dilakukan sentrifugasi 3000 rpm (10 menit), selanjutnya dilakukan pengambilan supernatan 2 ml. Pengambilan supernatan tersebut dilakukan dengan dua tujuan. Tujuan ke satu adalah sebanyak 2 ml yang digunakan untuk analisa kadar Sulfonamida bebas dan tujuan ke dua adalah

sebanyak 2 ml untuk digunakan analisa kadar Sulfonamida total. Oleh sebab itu didapatkan dua seri tabung analisa (satu seri untuk pengukuran kadar Sulfonamida bebas dan seri lainnya untuk pengukuran kadar Sulfonamida total). Ke dua seri tabung tersebut seluruhnya dilakukan penambahan HCL 0,2 ml.

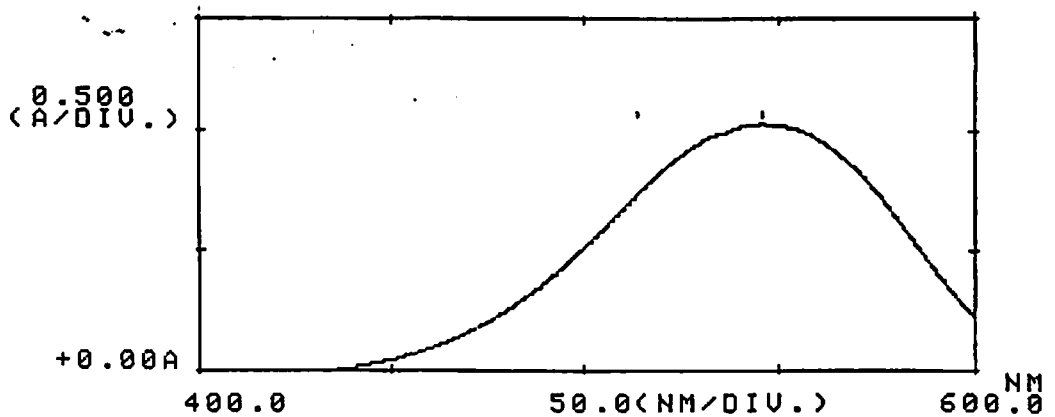
Untuk seri tabung keperluan pengukuran kadar Sulfonamida bebas, sementara dibiarkan. Selanjutnya adalah menandai dengan spidol "water resistant" batas miniskus masing-masing seri tabung keperluan penghitungan kadar Sulfonamida total. Kemudian memasukkan seluruh tabung pada gelas "bekker" yang telah berisi air secukupnya. Langkah berikutnya adalah menutup mulut tabung dengan kelereng, dan segera gelas "bekker" diletakkan pada "hot plate" yang terlebih dahulu dialasi asbes. Pemanasan dilakukan 100 OC selama 30 menit. Selanjutnya dilakukan pendinginan atau dikocok-kocok untuk menurunkan air kondensi dan kalau perlu ditambahkan aquades sesuai tanda batas miniskus. Langkah selanjutnya adalah menambahkan pereaksi natrium nitrit 0,1 ml pada seluruh seri tabung reaksi, dan dilakukan penggojokan serta pendiaman 2 menit. Selanjutnya dilakukan penambahan 0,2 ml ammonium sulfamat pula serta penggojokan dan pendiaman \pm 2 menit. Berikutnya adalah tindakan melapisi dinding tabung seluruh seri tabung reaksi dengan kertas gelap. Kemudian dilakukan penambahan N(-naftil)etilendiamina dihidroklorida 0,2 ml pada masing-masing tabung dari kedua seri tersebut. Langkah terakhir adalah penambahan aquabides 3,8 ml pada seluruh

tabung reaksi dari ke dua seri tersebut. Selanjutnya dilakukan pembacaan seperti Tahap III. Data kadar obat hasil pembacaan Sulfonamida bebas dan total, dicatat dalam tabel penyimpan data untuk digunakan penghitungan nilai parameter farmakokinetik dan fenotip metabolit. Langkah penghitungan besaran-besaran kinetika Sulfametazin sedikit banyak mengacu hasil kerja penelitian orientasi dengan menggunakan persamaan-persamaan seperti ketentuan pada subbab definisi operasional variabel. Untuk penghitungan nilai rasio metabolit masing-masing individu, dikerjakan seperti ketentuan pada subbab definisi operasional variabel perihal penghitungan fenotip metabolit. Hasil nilai % rasio metabolit individu dilakukan penghitungan korelasi Vs. Waktu ($A.e - "slope".t$), dimana nilai "slope" merupakan data (m) untuk penghitungan uji perbedaan antar kelompok.

VI. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN

1. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap I

Dari pengerjaan Tahap I, diperoleh temuan bahwa hasil penyidikan larutan stok Sulfametazin (1000 ppm) menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum temuan adalah 545 nm (Gambar 2).



Gambar 2. Panjang gelombang maksimum Sulfametazin 1000 ppm = 545nm, dalam larutan campuran natrium nitrit, ammonium sulfamat, N-(1-naftil)etilenediamin, aquabides dan asam klorida, disidik menggunakan Spektrofotometer UV-VIS (Shimadzu UV 160A).

Panjang gelombang maksimum tersebut, sama dengan panjang gelombang yang digunakan oleh Roesjdi Gawai (1989), dimana merupakan prakiraan umum panjang gelombang analit golongan Sulfonamida. Ditinjau dari asal zat aktif yang hanya bertingkat Farmasetik berkaitan dengan perolehan panjang gelombang analit, maka masih dapat diprakirakan bahwa kandungan zat tersebut tergolong murni. Dugaan tersebut didasari oleh hasil temuan panjang gelombang analit dimana tidak menghasilkan nilai rentang pembacaan panjang gelombang. Prakiraan tersebut semata-mata merupakan hasil pertimbangan atas analisa Lazuardi (1995b) yang

menduga bahwa salahsatu faktor timbulnya rentang pembacaan adalah akibat derajat kemurnian zat..

2. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap II

Dari pengerjaan Tahap II berhasil ditetapkan, bahwa rentang waktu yang dapat digunakan untuk pembacaan adalah antara 300 detik (5 menit) hingga 2100 detik (35 menit) setelah pengerjaan Tahap II (Tabel I). Penetapan itu didasarkan bukti bahwa, saat pembacaan pada rentang waktu yang dimaksudkan, menghasilkan data pembacaan stabil. Pembacaan diatas nilai rentang waktu tersebut, tak dapat dijamin kestabilannya. Demikian pula pembacaan dibawah 300 detik, dimana juga tak dapat dijamin kemaknaan hasil bacaan mengingat tidak dipunyainya data yang mampu membuktikan.

Perolehan rentang waktu kestabilan tersebut dipengaruhi oleh banyak faktor, salahsatunya adalah kestabilan analit atau bahan yang mengikat analit. Namun demikian melalui pengenceran aquabides setelah penambahan HCL pada langkah terakhir dalam pengerjaan ini, dimaksudkan untuk meningkatkan daya kestabilan bahan yang bakal dianalisa. Hal ini disebabkan hasil penambahan larutan N-(1-naftil)etilendiamin dihidroklorida dalam pengerjaan tersebut, relatif kurang stabil.

3. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap III

Pada pengerjaan Tahap III, didapatkan hasil bahwa nilai % kufisien variasi (kv) presisi Sulfametazin 50 ppm adalah 1 %, sedangkan pengenceran 100 ppm adalah 0,5 % (Tabel II). Makna itu

menunjukkan bahwa derajat kinerulangan metode analisis dan alat baca pada kondisi pelaksanaan normal dalam hari tersebut, cukup baik. Fakta tersebut didasarkan nilai presisi yang relatif kecil, dimana menurut beberapa pernyataan disebutkan nilainya antara 1 permil hingga 1 persen (Anonimus, 1990; Soemadi, 1991). Presisi pada Tahap III ini menunjukkan bahwa kinerulangan tersebut yang dimaksudkan adalah sebelum masuk kedalam matrik biologi.

TABEL I. JANGKA WAKTU (DETIK) SULFAMETAZIN 50 PPM & 300 PPM YANG MEMPUNYAI RESAPAN (A) TETAP, DISIDIK PADA PANJANG GELOMBANG 545NM.

WAKTU (Detik)	RESAPAN (A)	
	50 PPM	300 PPM
300	0,055	0,315
600	0,055	0,315
900	0,055	0,315
1200	0,055	0,315
1500	0,055	0,315
1800	0,055	0,315
2100	0,055	0,315
2400	0,054	0,314
2700	0,054	0,314
3000	0,054	0,314
3300	0,054	0,313
3600	0,054	0,313
3900	0,054	0,313
4200	0,054	0,313
4500	0,054	0,313
4800	0,054	0,313

Pengerjaan kurva baku eksternal didapatkan hasil bahwa dengan persamaan garis lurus adalah $Y = 0,00132 + 0,001 X$ ditemukan harga trayek kelurusan dari semua koordinat $r = 0,99991$ ($p < 0,05$) dengan nilai "Coeficient of Determination" (CD) = 0,999822 dan ramalan galat baku = 2,393215 (Gambar 3, Lampiran I). Data-data

tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan korelasi yang cukup kuat antara kadar vs. resapan (nilai CD tinggi) dengan galat baku relatif kecil. Sedangkan batas kelurusan dalam rentang koordinat yang dibuat menunjukkan hingga pengenceran Sulfametazin 500 ppm masih memiliki nilai trayek kelurusan = 0,999. Hal tersebut mengandung arti bahwa pemantauan analit hingga kadar 500 ppm, masih sesuai dengan hukum yang berlaku dimana intensitas radiasi akan menurun secara eksponensial bila molekul penyerap naik secara aritmatik.

TABEL II. NILAI PRESISI SULFAMETAZIN 50 PPM & 100 PPM DALAM LARUTAN CAMPURAN NATRIUM NITRIT, AMMONIUM SULFAMAT, N-(1-NAFTIL)ETILENEDIAMIN, AQUABIDES DAN ASAM KLORIDA.

Kadar 50 ppm	Resapan (A)	Kadar 100 ppm	Resapan (A)
N1	0.055	N1	0.102
N2	0.055	N2	0.102
N3	0.054	N3	0.103
N4	0.055	N4	0.103
N5	0.054	N5	0.102
N6	0.054	N6	0.102
RATAAN : 0.0545		RATAAN : 0.1023	
NILAI SEM:5.477-04		NILAI SEM:5.046-03	
Koef.Var.: 1 %		Koef.Var.: 0,5 %	

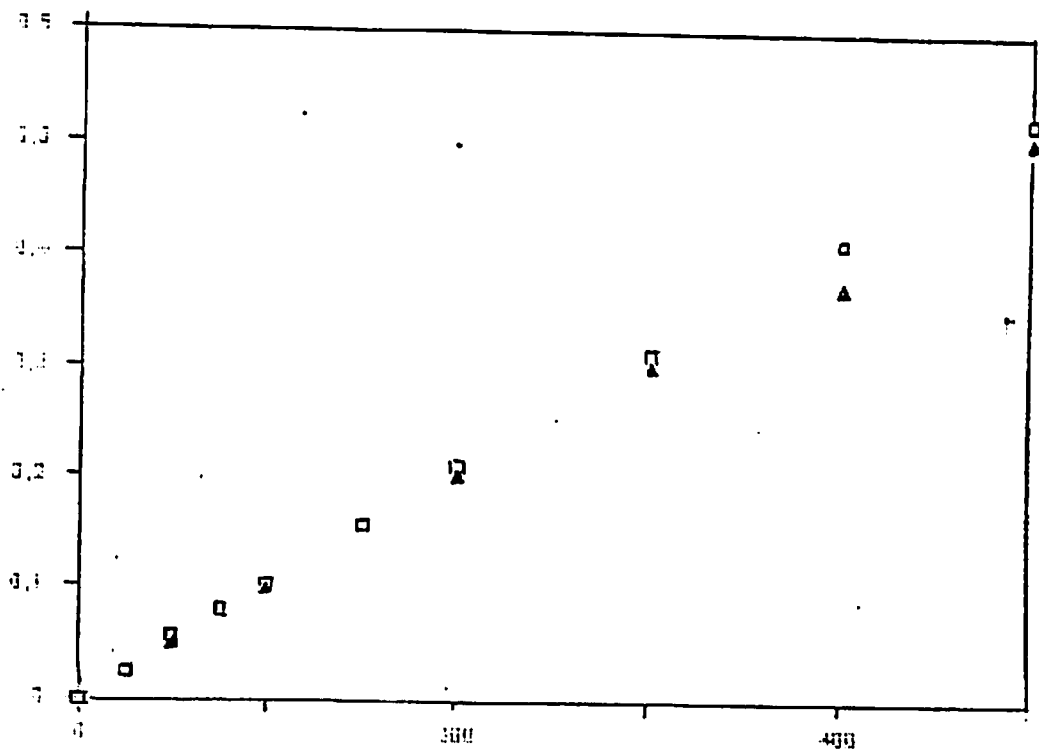
Keterangan : N1-N5 = Jumlah replikat
SEM = Standard error median
Koef. Var = Koefisien Variasi

Adapun harga perolehan kembali dari hasil pengerjaan rata-rata didapat $94.261 \pm 3,38$ % dengan rataan kesalahan $5,74 \pm 3,38$ %. Lebih lanjut rincian harga perolehan kembali seperti tampak pada Tabel III dengan persamaan garis antara kadar vs. rataan resapan adalah $Y = - 0,000387 + 0.00099 X$ terhitung dari koordinat 0, serta tingkat korelasi = 0,9985 (Gambar 3). Nilai harga perolehan tersebut mengandung makna kedekatan hasil yang

diperoleh dari suatu metode analisis dengan kadar yang sebenarnya, cukup tepat. Dinyatakan cukup tepat, mengingat mampu memperoleh harga dalam rentang yang disyaratkan antara 80 s/d 120 % dengan bias yang relatif kecil (Soemadi, 1991).

TABEL III. KURVA BAKU EKSTERNAL DAN HARGA PEROLEHAN KEMBALI

No.	Kadar obat (ppm)	Resapan				Rataan resapan harga perolehan	Simpang baku resapan harga perolehan	Harga perolehan (%)	Kesalahan (%)
		Kurva baku (A)	Harga perolehan						
			(A1)	(A2)	(A3)				
1.	0	Zero	-	-	-	-	-	-	
2.	25	0,026	-	-	-	-	-	-	
3.	50	0,055	0,049	0,050	0,049	0,049	5,773-04	89,091	
4.	75	0,081	-	-	-	-	-	-	
5.	100	0,102	0,096	0,098	0,099	0,098	1,527-03	96,08	
6.	150	0,157	-	-	-	-	-	-	
7.	200	0,212	0,199	0,207	0,200	0,202	4,359-03	95,28	
8.	300	0,311	0,303	0,301	0,300	0,301	1,527-03	96,78	
9.	400	0,412	0,365	0,375	0,384	0,375	9,504-03	91,02	
10.	500	0,521	0,501	0,512	0,509	0,507	5,686-03	97,31	



Gambar 3. Grafik kurva baku eksternal dari Sulfametazin 25-500 ppm (□) dan harga perolehan kembali 50-500 ppm (▲).

4. Pembahasan penelitian hasil rangkuman pengerjaan Tahap I,II dan III

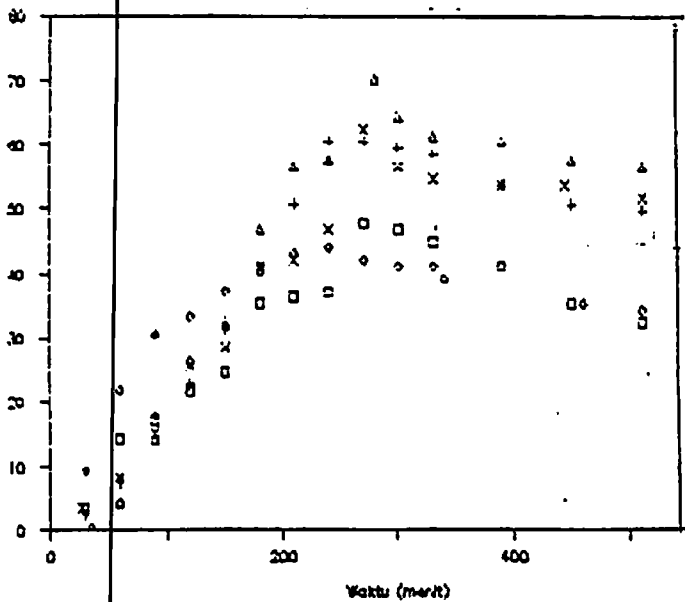
Pemilihan metode analisa yang digunakan pada penelitian ini, cukup bagus. Hal ini disebabkan diperolehnya temuan harga-harga seperti panjang gelombang yang sesuai, saat pembacaan relatif panjang, nilai "inter day precision", trayek kelurusan dan batas trayek kelurusan, serta rata-rata harga perolehan kembali. Model analisa Sulfonamida ini, merupakan sedikit hasil modifikasi dari teknik pengerjaan beberapa peneliti lebih lanjut yang berasal dari teknik pengerjaan peneliti pertama yaitu Brattton dan Marshall di tahun 1939 dengan reaksi diazo teknik "coupling component". Dengan demikian meskipun model analisa terpilih tergolong "sangat kuno", namun tetap menghasilkan nilai bacaan terpercaya. Bahkan menurut Roesjdi Gawai et al. (1988), Badan Kesehatan Dunia tetap menganjurkan cara-cara tersebut dalam kaitannya penentuan status fenotip asetilator untuk obyek manusia.

5. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap IV

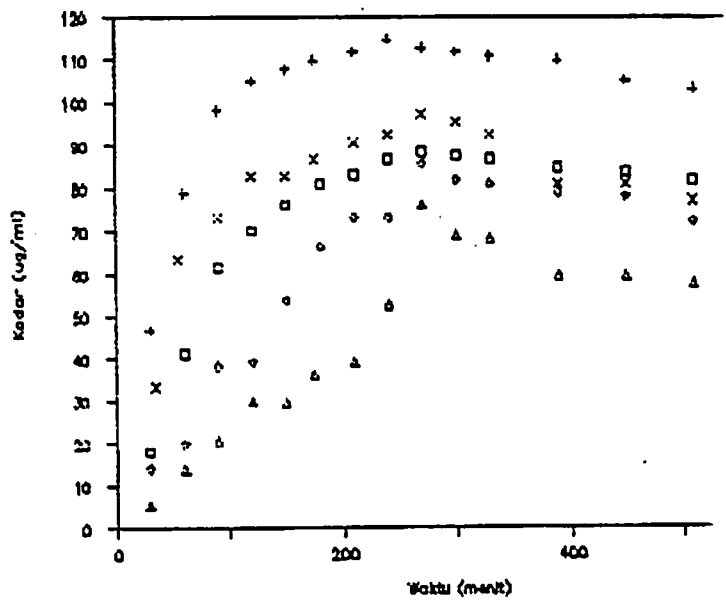
Dari pengerjaan Tahap IV. berhasil ditetapkan kadar setiap waktu pengambilan cuplikan masing-masing individu ke dua jenis hewan seperti terpapar pada Lampiran II dan III. Dengan demikian dapat digambarkan masing-masing individu profil kinetik dalam grafik cartesian seperti Gambar 4 dan 5 (kelompok peranakan AGJ), serta Gambar 6 dan 7 (kelompok peranakan Bali).

Dalam prakteknya terlihat waktu pengambilan cuplikan setiap individu, tidak semuanya sesuai rencana. Sehingga tidak jarang

ditemui individu-individu dengan rentang waktu pengambilan cuplikan yang berbeda. Hal itu dapat dimaklumi, mengingat banyaknya kendala saat dilakukan pengambilan cuplikan. Salahsatu faktor adalah timbulnya sikap berontak dari jenis hewan tersebut. Perbedaan di kelompok peranakan AGJ tampak terjadi pada hewan no. 3, 5 dan 10. Sedangkan kelompok peranakan Bali tampak lebih banyak, yaitu hewan no. 1, 7, 8, 9 dan 10. Kendati demikian jumlah seri data dari masing-masing individu tetap sama (14 cuplikan), kecuali satu ekor dari kelompok peranakan Bali (hewan no. 7, sejumlah 13 cuplikan). Dengan demikian tetap dapat diperhitungkan parameter kinetika Sulfametazin maupun fenotip metabolit.

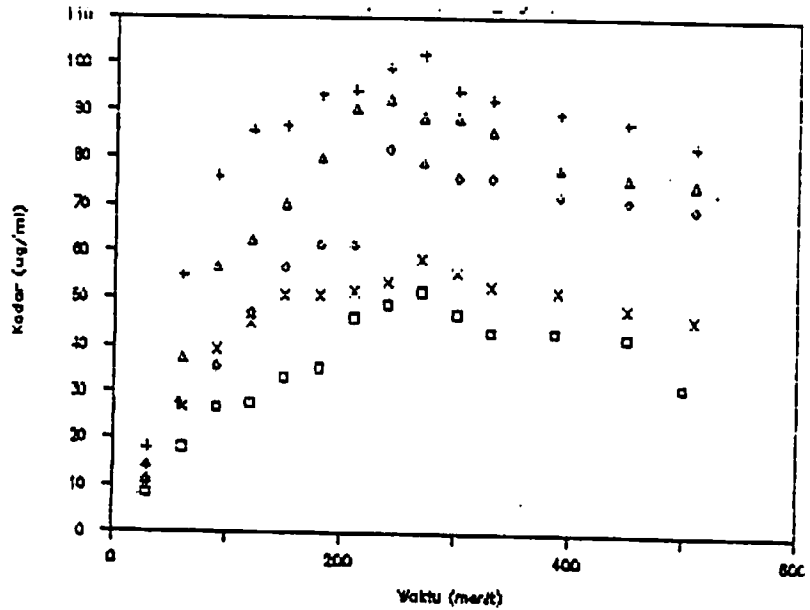


Gambar 4.
Kadar Sulfametazin (ug/ml) vs. waktu (menit) dengan dosis 50 mg/kg berat badan (sub kutan) pada AGJ1 s/d AGJ5 dalam grafik kartesian. AGJ1 (\square), AGJ2 ($+$), AGJ3 (\diamond), AGJ4 (Δ), AGJ5 (\times).

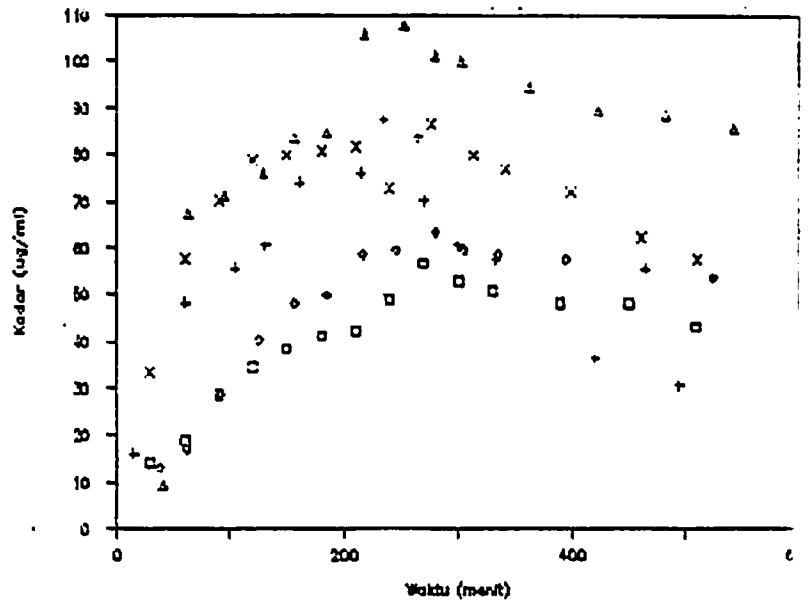


Gambar 5.
Kadar Sulfametazin (ug/ml) vs. waktu (menit) dengan dosis 50 mg/kg berat badan (sub kutan) pada AGJ6 s/d AGJ10 dalam grafik kartesian. AGJ6 (\square), AGJ7 ($+$), AGJ8 (\diamond), AGJ9 (Δ), AGJ10 (\times).

Gambar 6.
Kadar Sulfametazin (ug/ml)
vs. waktu (menit) dengan
dosis 50 mg/kg berat badan
(sub kutan) pada Bali1 s/d
Bali5 dalam grafik karte-
sian. Bali1 (□),
Bali2 (+), Bali3 (◇),
Bali4 (△), Bali5 (×).



Gambar 7.
Kadar Sulfametazin (ug/ml)
vs. waktu (menit) dengan
dosis 50 mg/kg berat badan
(sub kutan) pada Bali6 s/d
Bali10 dalam grafik karte-
sian. Bali6 (□),
Bali7 (+), Bali8 (◇),
Bali9 (△), Bali10 (×).



6. Hasil dan pembahasan penelitian pada pengerjaan Tahap V.

Pengerjaan Tahap V. didapatkan hasil penetapan model kompartemen kinetika Sulfametazin masing-masing individu dari kedua kelompok adalah satu. Hasil penetapan model kompartemen tersebut sangat mendukung paparan dari Roesjdi Gawai et al. (1988), yang menggunakan kompartemen satu pemberian oral pada manusia. Namun demikian tidak berarti Sulfametazin tak mampu

membuat model bi atau multi kompartemen. Hal ini didasarkan analisa hasil laporan Van Duijkeren et al. (1994) terhadap pemberian Sulfadiazin intravaskular dosis besar pada kuda dimana mampu terpantau hingga cairan sinovial ("deep tissue"). Berkaitan dengan rute dan dosis pemberian pada penelitian ini, maka dua hal tersebut menyumbangkan terciptanya kompartemen satu. Hal ini dilandasi alasan atas dasar analogi pandangan Ritschel (1980) maupun Sriwoelan dan Waitimena (1987b), yaitu dengan rute pemberian subkutan, membutuhkan daya penetrasi obat agar mampu melakukan permeasi pada dinding "barier" sel. Dinding "barier" inilah yang pada akhirnya menyebabkan penetrat terabsorpsi secara perlahan-lahan terkendali sehingga mampu menjumbangkan faktor terciptanya kompartemen tunggal. Keadaan ini dibarengi dengan adanya pemberian dosis lazim yang relatif kecil, sehingga tidak terjadi permeasi paksa di fihak obat.

Nilai parameter laju absorpsi (α) pada kelompok peranakan AGJ rata-rata adalah $0,011 \pm 0,004$ /menit, dan $0,0129 \pm 0,004$ /menit untuk kelompok peranakan Bali. Uji komparasi ke dua parameter ini menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Demikian pula uji komparasi masing-masing individu ke dua kelompok terhadap parameter laju eliminasi (β) dimana memiliki makna yang tak berbeda nyata ($p > 0,005$). Adapun nilai rata-rata laju eliminasi kelompok peranakan AGJ adalah $0,0009 \pm 0,0005$ /menit, sedangkan rata-rata laju eliminasi kelompok peranakan Bali adalah $0,00098 \pm 0,0006$ /menit (Lampiran IV). Dari hasil ke dua uji komparasi (α dan β) dapat dinyatakan tentang adanya

kemampuan fisiologi tubuh yang sama ke dua jenis hewan dalam menanggapi obat pada fase absorpsi dan eliminasi.

Parameter kinetik lain yang tak berbeda nyata pada uji komparasi ($p > 0,05$) adalah waktu paruh absorpsi ($T_{1/2}$ alfa) antara kelompok peranakan AGJ (rata-rata $69,763 \pm 123,226$ menit) vs. kelompok peranakan Bali (rata-rata $57,374 \pm 15,634$ menit). Kondisi ini juga terjadi pada parameter kinetika waktu paruh eliminasi ($T_{1/2}$ beta) dimana memiliki makna tak berbeda nyata dengan $p > 0,05$ (Lampiran V), antara nilai masing-masing kelompok peranakan AGJ (rata-rata $1042,25 \pm 573,795$ menit) dibanding nilai masing-masing kelompok peranakan Bali (rata-rata $896,775 \pm 413,490$ menit). Gambaran kesamaan ini ($T_{1/2}$ alfa dan $T_{1/2}$ beta), pada dasarnya dapat diduga sebelumnya, mengingat kesamaan yang terjadi pada alfa dan beta. Prakiraan itu berdasarkan alasan bahwa nilai $T_{1/2}$ berasal dari harga rasio baku $0,693$ dan dibagi besaran alfa atau beta dimana telah terbukti menunjukkan kesamaan.

Uji komparasi perolehan waktu puncak (T_{maks}) masing-masing individu dari ke dua kelompok, juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), dimana rata-rata tercapai $271,883 \pm 54,271$ menit pada kelompok peranakan AGJ, sedangkan kelompok peranakan Bali tercapai dalam rata-rata $233,727 \pm 58,278$ menit. Kadar puncak (C_{maks}) antara masing-masing kelompok peranakan tersebut juga tak menunjukkan perbedaan nyata ($p > 0,05$), dengan nilai perolehan rata-rata $65,385 \pm 24,807$ ug/ml untuk peranakan AGJ dan $83,507 \pm 45,152$ ug/ml untuk rata-rata peranakan Bali

(Lampiran VI). Dari data tentang adanya kesamaan T maks dan C maks ke dua jenis hewan, menunjukkan bahwa waktu pencapaian serta kadar tertinggi pada pemberian dosis 50 mg/kg berat badan secara subkutan ke dua jenis hewan, adalah sama. Dari data tersebut dapat pula diisyaratkan bahwa pada tindakan perancangan pemberian obat untuk salahsatu jenis hewan tersebut, pada hakekatnya berlaku pula pada jenis lainnya.

Uji komparasi Area Dibawah Kurva (AUC) antara masing-masing individu dari ke dua kelompok menggunakan "Separated variance t test", juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), dengan nilai rataan pada kelompok peranakan AGJ $132876,332 \pm 97260,067$ ug/ml.menit, sedangkan nilai rataan pada kelompok peranakan Bali adalah $104990,672 \pm 45763,754$ ug/ml.menit (Lampiran VII). Kesamaan nilai AUC antara 2 jenis hewan tersebut dapat diartikan bahwa luas dibawah kurva pada pemberian 50 mg/kg berat menghasilkan jumlah yang sama, meskipun uji awal terbukti SEM ke duanya berbeda secara bermakna ($F_{hit} > F_{tabel}$ 0,05 dengan derajat bebas numerator 9 dan derajat bebas denumerator 9).

Adapun uji komparasi dari masing-masing individu ke dua kelompok terhadap parameter Volume distribusi (Vd) dan "Clearance" (Cl), juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan $p > 0,05$ (Lampiran VIII), dimana dihasilkan rata-rata nilai Vd kelompok peranakan AGJ $8,581 \pm 2,942$ L, sedangkan nilai rataan kelompok peranakan Bali $6,345 \pm 1,947$ L. Nilai rataan Cl pada kelompok peranakan AGJ adalah $7,397 \pm 6,225$ /ml.menit, sedangkan nilai rataan Cl kelompok peranakan Bali adalah $7,556 \pm 4,393$

/ml.menit. Data kesamaan parameter V_d dan Cl dari ke dua jenis tersebut menunjukkan bahwa, penyebaran obat pada "blood stream" serta besaran bersihan obat dalam tubuh antara ke dua jenis hewan tersebut adalah sama. Lebih lanjut rincian perolehan besaran parameter kinetika Sulfametazin masing-masing dari ke dua kelompok hewan, adalah seperti terpapar pada Lampiran IX,X.

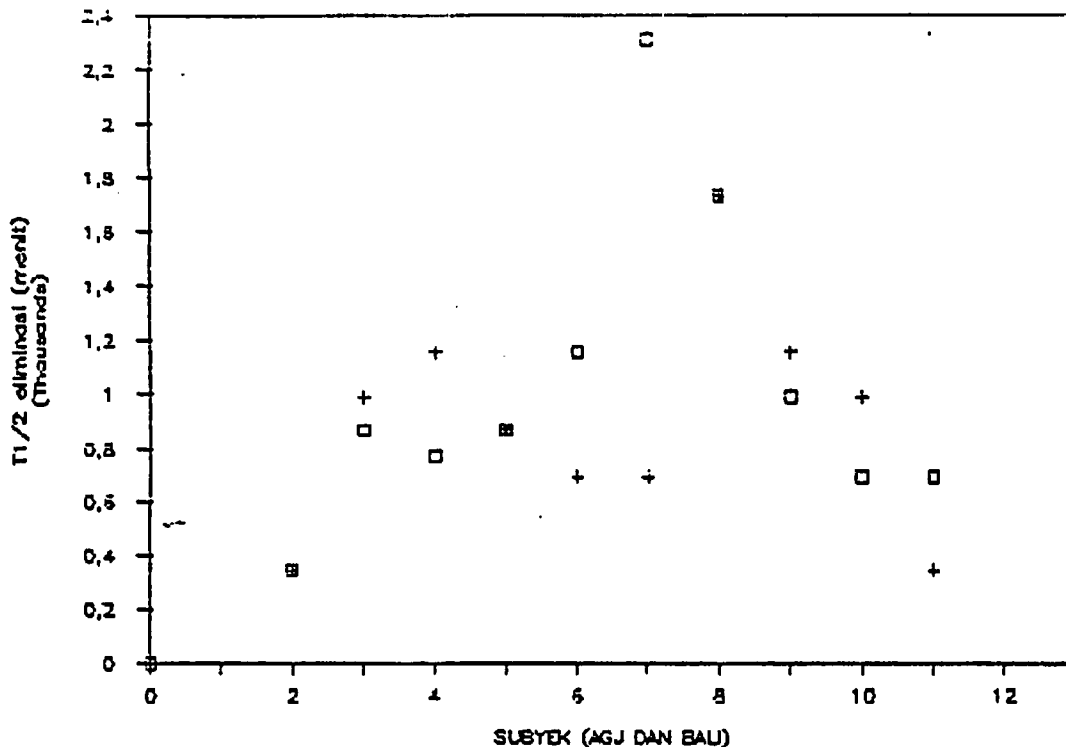
Hasil pemantauan kadar fenotip metabolit menggunakan cara analogi pemantauan Asetil-sulfonamida menghasilkan data seperti terlampir pada Lampiran II dan III. Dengan demikian diperoleh harga % rasio metabolit sesuai waktu cuplikan masing-masing individu ke dua kelompok seperti terpapar pada Lampiran XI. Lebih lanjut didapatkan harga "slope" rata-rata dari persamaan korelasi antara Waktu (X) dan Kadar (Y) pada kelompok peranakan AGJ 0,00755, sedangkan "slope" rata-rata peranakan Bali 0,00863. Analisa komparasi menunjukkan bahwa masing-masing nilai "slope" dari ke dua kelompok tidak menunjukkan perbedaan nyata pada tingkat kemaknaan $p > 0,05$ (Lampiran XII). Lebih lanjut dapat diartikan bahwa jumlah pembentukan metabolit dari waktu-kewaktu, mulai dari cuplikan ke 11, menunjukkan kesamaan antara dua jenis hewan.

7. Hasil uji Hipotesa

Hasil analisa uji hipotesa kerja pada penelitian melalui "program microstat" berupa uji komparasi yang terlebih dahulu diuji homogenitasnya sehingga dapat dilanjutnya ke "Pooled varianc t test", tidak menunjukkan perbedaan yang berarti. Parameter yang diujikan dari ke dua kelompok hewan adalah nilai

dua kelompok hewan dimana nilai AUC dikecilkan menjadi ug/L. menit. (Lampiran XIII). Dengan demikian terjadi penolakan Hipotesa kerja dan penerimaan hipotesa alternatif ($p > 0,05$) dimana memiliki makna terdapat kesamaan pola kinetik dan pembentukan fenotip metabolit antara peranakan AGJ dan peranakan Bali.

Kesamaan pola kinetik serta kemampuan pembentukan fenotip metabolit pada penelitian ini dapat saja terjadi mengingat kemungkinan-kemungkinan (1) bahwa ke dua kelompok hewan tersebut secara genetis memiliki aktivitas enzim metabolisme obat yang sama, (2) individu-individu sampel yang digunakan dari sebagian populasi spesies cukup sehat atau tidak menderita penyimpangan genetik. Kemungkinan pertama dapat terjadi mengingat sampel diambil dari populasi yang hidup dalam lingkungan tak beresiko tinggi timbulnya cacat genetik. Kemungkinan ke dua dapat terjadi mengingat pola pemeliharaan anjing oleh pemilik yang semuanya diperlakukan secara alamiah serta kemungkinan tindakan "in breeding" tak segaris keturunan. Kemungkinan ke dua lain, dapat saja terjadi, mengingat tindakan pemilihan sampel yang bersifat tersamar ganda. Namun tidak berarti dalam satu populasi spesies hewan, tidak ditemukan cacat genetik. Hal ini dapat dianalogikan pada kasus manusia yang telah berhasil dibuktikan dimana meskipun dalam satu ras homogen tetap mampu ditemukan individu menyimpang akibat perbedaan pola hidup (Hartono, 1991; Budiono Santoso, 1991). Untuk mengetahui pola tebaran salah satu besaran kinetik yaitu waktu paruh eliminasi dari ke dua kelompok dapat dilihat pada Gambar No.8. dalam ujud uni modal.



Gambar 8. Diagram tebar T_{1/2} eliminasi Sulfametazin pemberian 50 mg/kg berat badan secara sub kutan pada peranakan AGJ (□) dan peranakan Bali (+).

VII. KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan pola kinetik Sulfametazin dan kemampuan pembentukan fenotip metabolit antar kelompok hewan penelitian

2. Saran

Perlu dilakukan penelaahan lebih lanjut pada ke dua jenis bangsa anjing tersebut tentang:

1. Aktivitas metabolisme obat golongan Sulfonamida pada kondisi terukur (sehat) dan tak terukur yang menyebabkan cacat genetik bawaan maupun perolehan
2. Aktivitas ikatan Sulfametazin vs. makromolekul pada ke dua bangsa pada kondisi terukur (sehat) dimana akrab hidup dalam lingkungan resiko tinggi pencetus cacat genetik.

VIII. KEPUSTAKAAN

- Alastair Monro (1994). Drug Toxicokinetics: Scope and Limitations that arise from species differences in pharmacodynamic and carcinogenic respon. J. Pharmacokin. Biopharm. 22 (1): 41-55.
- Anonimus (1990). Validation of Compendial methods. In: USP XXII (NF XVII). United States Pharmacopeial Convention, Inc, MD, USA. 1710-1712.
- Bass A.D, I. Weinstein (1971). Chemotherapy of Bacterial Infections II: Sulfonamides. In : Joseph R. Dipalma, Ed. Drill's Pharmacology in Medicine. 4th Ed. McGraw-Hill Book Co. New York. 1657-1669.
- Bevil R.F., G.D. Koritz, G. Rudawsky, L.W. Dittert, C.H. Huang, M. Hayashi and D.W.A. Bourne (1982). Disposition of Sulfadimethoxine in Swine: Inclusion of Protein Binding Factors in a Pharmacokinetic Model. J. Pharmacokin. Biopharm. 10 (5): 539-550.
- Boom S,P. Wouterse A.C, Vree T. B, Van Ginneken C.A, Russel F.G (1993). Renal tubular excretion of the N4-acetyl metabolites of Sulphasomidine and Sulphadimethoxine in the dog. J. Pharm. Pharmacol. Jul, 45 (7): 614-617.
- Breimer D.D (1992). Drug Metabolism. In : Pharmacokinetics and New Drug Delivery. (Program and course documentation, Advanced Courses in Pharmaceutical Sciences). Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University, Yogyakarta. 1-8.
- Budiono Santoso (1991). Farmakogenetik. Dalam : Pusat Antar Universitas (PAU) Bidang Ilmu Hayati, Universitas Gadjah Mada (UGM), Ed. Kursus Genetika Biokimia. PAU-UGM, Yogyakarta.
- Desmond Baggot J (1992). Some aspects of Veterinary Pharmacology. In: Katzung G. Beryram, Ed. Basic and Clinical Pharmacology. 5th Ed. Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut, USA. 920-930.
- Evans D.A.P (1968). Clinical Pharmacogenetics. In : D.N Baron, N. Compston and A.M Dowson, Ed. Recent Advances in Medicine. 15th Ed. J and A Churchill Ltd, London. 203-242.
- Hartono' (1991). Sindroma-sindroma genetik. Dalam : Pusat Antar Universitas (PAU) Bidang Ilmu Hayati, Universitas Gadjah Mada (UGM), Ed. Kursus Genetika Biokimia. PAU-UGM, Yogyakarta. 1-30
- Hsu K.J, D.J Song, Y Ho (1995). The influence of pyruvic acid on the pharmacokinetics of sulphadiazine in rabbits. Biopharm. Drug. Dispos. Apr, 16 (3): 233-244.
- La Du B.N (1971). Genetic Factors Modifying Drug Metabolism and Drug Response. In : B.N La Du, H. George Mendel and E. Leong Way, Ed. Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition. 1st Ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Md 21202, USA. 308-364.

- Lazuardi M (1995a). Profil farmakokinetik Suramin pada tikus terinfeksi Tripanosomiasis. *Jurnal Kedokteran YARSI*. (3) No. 1: 39-45.
- Lazuardi M (1995b). Penentuan suramin pada plasma menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) fase terbalik, dengan pasangan ion. *Media Kedokteran Hewan*. (11) NO. 1: 1-7.
- Lazuardi M (1996). Mengambil hikmah timbulnya penyakit "mad cow" di Inggris. *Harian Surya*. 10 April 1996. Hal 6.
- Milks H.J, Zeissig A (1949). *Practical Veterinary Pharmacology, Materia Medica and Therapeutics*. 6th Ed. Bailliere, Tindall and Cox, London. 611-613.
- Okumura F, Ueda O, Kitamura S, Tatsumi K (1995). N-Acetylation and N-Formylation of carcinogenic arylamine and related compounds in dogs. *Carcinogenesis*. Jan, 16 (1): 71-76.
- Papich G.M (1992). Table of Common Drugs : Approximate Dosages. In: Kirk R.W, Ed. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII (small animal practice)*. 12th Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, USA. 1429-1451.
- Reynolds J.E.F (1993). *Martindale : The Extra Pharmacopoeia*. 30th Ed. The Pharmaceutical Press, London : 207.2
- Ritschel W.A (1980). Absorbtion Mechanism. In: *Hand book of Basic Pharmacokinetics*. 2nd Ed. Drug Intelligence Publication, Inc, Hamilton, Illionis, USA. 41-57.
- Roesjdi Gawai et al., (1988). Asetilasi Sulfadiazina. *Berkala Penelitian Pascasarjana UGM*. 3 (1): 447-452.
- Roesjdi Gawai (1989). Pedoman praktek Biofarmasetik dan Farmakokinetik. Dalam : *Kursus Farmakokinetik Berkelanjutan. Lab. Farmasi-Kedokteran, Fakultas Kedoktran UNAIR, Surabaya*. 15-21.
- Rowland M and T.N. Tozer (1980). *Clinical Pharmacokinetics : concepts and application*. Lea and Febiger, Philadelphia, USA. 197-217.
- Samigun et al., (1990). Lowering of theophylline clearance by isoniazid in slow and rapid acetylators. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 29: 570-573.
- Sardas S, Lahijany B, Cok I, Karakaya A. E (1993). N-Acetylation phenotyping with Sulfamethazine in an Iranian population. *Pharmacogenetics*. Jun, 3 (3): 131-134.
- Schunack W, K. Mayer, M. Haake (1990). *Senyawa obat (Buku pelajaran kimia farmasi)*. Edisi 2. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. 696-706.

Sharer J.E, Shpley L.A, Vandenbranden M.R, Brinkley S.N, Wrighton S.A (1995). Comparisons of phase I and phase II in vitro hepatic enzyme activities of human, dog, rhesus monkey, and cynomolgus monkey. *Drug. Metab. Dispos.* Nov, 23 (11): 1231-1241.

Smith J.N (1968). The comparative metabolism of xenobiotics. *Adv. Comp. Physiol. Biochem.* 3: 173-232.

Soemadi (1991). Catatan untuk analisa runtu guna mengendalikan cemaran dan kontaminan kimia. Dalam : The Fourth Congress of Indonesian Chemical Society and International Symposium Chemindo. Indonesian Chemical Society, Surabaya.1-4.

Sone T, Zukowski K, Land S.J, King C.M, Wang C.Y (1991). Acetylation of 2-aminofluorene derivatives by dog hepatic microsomes. *Carcinogenesis.* Oct, 12 (10): 1887-1891.

Sone T, Zukowski K, Land S.J, King C.M, Martin B.M, Pohl L.R, Wang C.Y (1994). Characteristics of a purified dog hepatic microsomal N,O-Acyltransferase. *Carcinogenesis.* Apr, 15 (4): 595-599.

Sriwoelan S dan J.R Waitimena (1987b). Disposisi dan Nasib Obat. Dalam : Dasar-dasar Farmakokinetik - Farmakodinami. Pusat Antar Universitas (PAU) Ilmu Hayati, Institut Teknologi Bandung, Bandung. 40-50.

Sriwoelan S dan J.R Waitimena (1987a). Pemantauan obat dalam terapi. Dalam : Dasar-dasar Farmakokinetik - Farmakodinami. Pusat Antar Universitas (PAU) Ilmu Hayati, Institut Teknologi Bandung, Bandung. 197-204.

Szdrády I (1982). Developmental Pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences.* April: 142-144.

Van Duijkeren E, A.G Vulto, A.S Van Miert (1994). Trimethoprim/sulfonamide combinations in the horse: a review. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* Feb, 17 (1): 64-73.

Williams R.T (1971). Species variation in Drug Biotransformations. In : B.N La Du; H. George Mendel and E. Leong Way, Ed. *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition.* 1st Ed. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, Md 21202, USA. 187-201.

Wilson A, H.O Schil, Walter Modell (1979). *Applied Pharmacology.* 11th Ed. The English Language Book Society and Churchill Livingstone. Edinburgh EH4 3TL. 461-466.

Young D.W, Zerbe C.A, Kemppainen R.J (1992). Molecular forms of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the canine. *Peptides.* Nov-Dec, 13 (6): 1061-1066.

LAMPIRAN I

ANALISA REGRESI KURVA BAKU

----- REGRESSION ANALYSIS -----

HEADER DATA FOR: B:LINIAR LABEL: KURVA BAKU
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

 KURVA BAKU

INDEX	NAME	MEAN	STD.DEV.
1	absorban	.187700	.175072
DEP. VAR.:	kadar	180.000000	169.066062

 DEPENDENT VARIABLE: kadar

VAR.	REGRESSION COEFFICIENT	STD. ERROR	T(DF= 8)	PROB.
absorban	965.608020	4.556629	211.913	.00000
CONSTANT	-1.244625			

STD. ERROR OF EST. = 2.393215

r SQUARED = .999822
 r = .999911

ANALYSIS OF VARIANCE TABLE

SOURCE	SUM OF SQUARES	D.F.	MEAN SQUARE	F RATIO	PROB.
REGRESSION	257204.180157	1	257204.180157	44907.038	.000E+C
RESIDUAL	45.819843	8	5.727480		
TOTAL	257250.000000	9			

LAMPIRAN II
KADAR SULFAMETAZIN PADA INDIVIDU PERANAKAN AGJ
TIAP WAKTU CUPLIKAN

No.	Waktu (Menit)	AGJ1 (ug/ml)		AGJ2 (ug/ml)		AGJ3 (ug/ml)		AGJ4 (ug/ml)		AGJ5 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
1	27	-	-	-	-	-	-	-	-	3,522	-
2	30	3,522	-	2,586	-	9,347	-	-	-	-	-
3	35	-	-	-	-	-	-	0,655	-	-	-
4	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	80	14,176	-	7,415	-	21,902	-	4,518	-	8,381	-
6	90	17,073	-	18,039	-	30,594	-	14,175	-	15,141	-
7	120	21,902	-	22,867	-	33,491	-	26,731	-	25,765	-
8	150	24,799	-	31,560	-	37,354	-	32,525	-	28,862	-
9	175	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	180	35,423	-	41,217	-	40,252	-	47,012	-	41,217	-
11	210	38,388	-	50,875	-	43,149	-	58,870	-	42,183	-
12	240	37,354	-	60,533	-	44,115	-	57,838	-	47,012	-
13	270	47,978	-	60,533	-	42,183	-	-	-	62,465	-
14	280	-	-	-	-	-	-	70,191	-	-	-
15	300	47,012	-	59,567	-	41,217	-	64,396	-	58,870	-
16	330	45,08	94,335	58,601	59,567	41,217	42,183	61,499	72,122	54,738	64,43
17	340	-	-	-	-	39,286	43,189	-	-	-	-
18	390	41,217	103,993	53,772	61,499	-	-	60,533	76,951	53,772	70,191
19	445	-	-	-	-	-	-	-	-	53,772	71,158
20	450	35,423	113,651	50,875	65,362	-	-	57,838	78,883	-	-
21	460	-	-	-	-	35,423	44,115	-	-	-	-
22	510	32,525	113,480	49,909	67,293	34,457	46,048	58,870	97,233	51,841	72,122

Dilanjutkan

LAMPIRAN II (Lanjutan)

No.	Waktu (Menit)	AGJ6 (ug/ml)		AGJ7 (ug/ml)		AGJ8 (ug/ml)		AGJ9 (ug/ml)		AGJ10 (ug/ml)	
		Sebas	Total	Sebas	Total	Sebas	Total	Sebas	Total	Sebas	Total
1	27	-		-		-		-		-	
2	30	18,039		47,012		14,175		5,483		-	
3	35	-		-		-		-		33,491	
4	55									83,43	
5	80	41,217		78,883		19,970		14,175		-	
6	90	81,499		98,198		38,32		20,938		73,088	
7	120	70,191		104,959		39,286		29,828		92,746	
8	150	75,985		107,858		53,772		36,388		86,809	
9	175	-		109,788		-		-		-	
10	180	80,814		-		88,328		39,288		90,472	
11	210	82,748		111,719		73,088		45,08		91,438	
12	240	88,609		114,617		73,088		52,807		92,404	
13	270	88,541		112,685		85,643		75,985		97,233	
14	280	-		-		-		-		-	
15	300	87,575		111,719		81,78		89,225		95,301	
16	330	86,809	90,472	110,754	109,788	80,814	90,472	88,259	87,293	92,404	89,508
17	340	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	390	84,677	92,404	109,788	111,719	78,883	90,472	59,567	88,259	80,814	92,404
19	445	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	450	83,712	93,369	104,959	113,851	77,917	91,438	59,567	71,157	80,814	99,184
21	460	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	510	81,780	96,278	103,027	114,617	72,122	92,404	57,638	82,748	78,951	101,098

**KADAR SULFAMETAZIN PADA INDIVIDU PERANAKAN BALI
TIAP WAKTU CUPLIKAN**

LAMPIRAN III

No.	Waktu (Menit)	BALI1 (ug/ml)		BALI2 (ug/ml)		BALI3 (ug/ml)		BALI4 (ug/ml)		BALI5 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
1	15										
2	30	8,381		18,039		14,175		11,278		10,312	
3	38										
4	41										
5	57					27,696					
6	80	18,039		54,738				37,354		28,731	
7	82										
8	83										
9	90	26,731		75,985		35,423		58,670		39,286	
10	92										
11	95										
12	105										
13	120	27,696		85,643		47,012		62,464		45,08	
14	125										
15	129										
16	131										
17	150	33,491		96,609		56,670		70,191		50,875	
18	158										
19	161										
20	180	35,423		93,369		61,499		79,849		50,875	
21	185										
22	210	46,046		94,335		61,499		90,472		51,841	

Dilanjutkan

LAMPIRAN III (Lanjutan)

No.	Waktu (Menit)	BALI1 (ug/ml)		BALI2 (ug/ml)		BALI3 (ug/ml)		BALI4 (ug/ml)		BALI5 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
23	215										
24	218										
25	218										
26	235										
27	240	48.949		99.164		81.780		92.404		53.772	
28	248										
29	253										
30	285										
31	270	51.841		102.061		78.882		88.541		58.670	
32	277										
33	280										
34	300	47.012		94.335		75.985		88.541		55.704	
35	303										
36	305										
37	314										
38	330	43.149	50.875	92.404	97.233	75.985	89.225	85.643	85.643	52.807	59.587
39	333										
40	335										
41	341										
42	363										
43	387	43.149	50.875								
44	390			89.506	97.233	72.122	73.088	77.917	88.541	51.841	80.533

Dilanjutkan

LAMPIRAN III (Lanjutan)

No.	waktu (Menit)	BALI1 (ug/ml)		BALI2 (ug/ml)		BALI3 (ug/ml)		BALI4 (ug/ml)		BALI5 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
45	395										
46	399										
47	420										
48	423										
49	450	42,183	51,841	87,575	99,164	71,156	74,054	75,985	100,130	47,978	60,533
50	481										
51	485										
52	483										
53	495										
54	500	31,580	58,670								
55	510			82,748	105,925	89,510	75,020	75,02	104,959	46,048	63,43
58	511										
57	525										
58	543										

LAMPIRAN III (Lanjutan)

No.	Waktu (Menit)	BALI6 (ug/ml)		BALI7 (ug/ml)		BALI8 (ug/ml)		BALI9 (ug/ml)		BALI10 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
1	15			16,107							
2	30	14,176								33,491	
3	38					13,210					
4	41							9,347			
5	57										
6	60	19,004		47,978						57,835	
7	62					17,073					
8	63							67,293			
9	90	28,662								70,191	
10	92					28,662					
11	95							71,157			
12	105			55,704							
13	120	34,458								78,883	
14	125					40,252					
15	129							75,985			
16	131			60,533							
17	150	38,32								79,849	
18	156					47,978		83,712			
19	161			74,054							
20	180	41,217								80,814	
21	185					49,909		84,677			
22	210	42,183								81,78	

Dilanjutkan

LAMPIRAN III (Lanjutan)

No.	Waktu (Menit)	BALI6 (ug/ml)		BALI7 (ug/ml)		BALI8 (ug/ml)		BALI9 (ug/ml)		BALI10 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
23	215			75,985							
24	216					58,601					
25	218							105,925			
26	235			87,575							
27	240	48,944								72,950	
28	246					59,567					
29	253							107,856			
30	265			83,712							
31	270	58,670		70,191							
32	277									86,809	
33	280					83,43		101,096			
34	300	52,807		60,533	101,096						
35	303							100,130			
36	305					59,567					
37	314									79,849	
38	330	50,875	53,772								
39	333			57,836	107,856						
40	335					58,601	83,43				
41	341									76,951	76,951
42	363							94,335	91,438		
43	387										
44	390	47,978	54,738								

Dilanjutkan

LAMPIRAN III (Lanjutan)

No.	Waktu (Menit)	BALI6 (ug/ml)		BALI7 (ug/ml)		BALI8 (ug/ml)		BALI9 (ug/ml)		BALI10 (ug/ml)	
		Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total	Bebas	Total
45	395					57,838	64,396				
46	399									72,122	77,917
47	420			36,388	118,479						
48	423							89,506	92,404		
49	450	47,978	58,601								
50	461									62,464	78,883
51	465					55,704	67,293				
52	483							88,541	104,959		
53	495			30,594	123,309						
54	500										
55	510	43,149	72,122								
56	511									57,638	80,014
57	525					53,772	104,980				
58	543							85,843	114,617		

LAMPIRAN IV

UJI KOMPARASI NILAI ALFA DAN BETA ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:AL1-BE2 LABEL: UJI PERBEDAAN ALFA AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN LAJU ABSOBSI GEMBALA JERMAN VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2
MEAN =	.0110	.0129
STD. DEV. =	.0037	.0035
N =	10	10
	DIFFERENCE =	-.0019
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		.0016

T = -1.1761 (D.F. = 18) GROUP 1: ALFA AGJ
 GROUP 2: ALFA BLI

PROB. = .1274

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:BE1-BE2 LABEL: UJI PERBEDAAN BETA AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN LAJU ELIMINASI GEMBALA JERMAN VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2
MEAN =	8.50000E-04	9.80000E-04
STD. DEV. =	4.67262E-04	5.67255E-04
N =	10	10
	DIFFERENCE =	*****
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		*****

T = -.5594 (D.F. = 18) GROUP 1: BE-AGJ
 GROUP 2: BE-BALI

PROB. = .2914

LAMPIRAN V

UJI KOMPARASI T1/2 ALFA DAN T1/2 BETA ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:AL-HALF LABEL: UJI PERBEDAAN ALFA HALF LIFE
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN WAKTU PARUH ABSORBSI AGJ VS. BALI

		GROUP 1	GROUP 2	
MEAN =		69.7627	57.3735	
STD. DEV. =		23.2255	15.6340	
N =		10	10	
		DIFFERENCE =	12.3892	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =			8.8535	
T =	1.3994	(D.F. = 18)		GROUP 1: HF-AGJ GROUP 2: HF-BALI
PROB. =	.0894			

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:BE-HALF LABEL: UJI PERBEDAAN BETA HALF LIFE
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN WAKTU PARUH ELIMINASI AGJ VS. BALI

		GROUP 1	GROUP 2	
MEAN =	1042.2500	896.7750		
STD. DEV. =	573.7953	413.4897		
N =	10	10		
		DIFFERENCE =	145.4750	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =			223.6548	
T =	.6504	(D.F. = 18)		GROUP 1: BE-HALF1 GROUP 2: BE-HALF2
PROB. =	.2618			

LAMPIRAN VI

UJI KOMPARASI T MAKS DAN C MAKS ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:TMAKS LABEL: UJI PERBEDAAN T MAKS AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN WAKTU PUNCAK (T MAKS) AGJ VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2	
MEAN =	271.8843	233.7268	
STD. DEV. =	54.2702	58.2780	
N =	10	10	
	DIFFERENCE =	38.1575	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		25.1825	
T =	1.5152	(D.F. = 18)	GROUP 1: TMAKS1 GROUP 2: TMAKS2
PROB. =	.0735		

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:CMAKS LABEL: UJI PERBEDAAN C MAKS AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN KADAR PUNCAK (C MAKS) AGJ VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2	
MEAN =	65.3850	83.5066	
STD. DEV. =	24.8077	45.1522	
N =	10	10	
	DIFFERENCE =	-18.1216	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		16.2915	
T =	-1.1123	(D.F. = 18)	GROUP 1: CMAKS1 GROUP 2: CMAKS2
PROB. =	.1403		

LAMPIRAN VII UJI KOMPARASI AUC ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI

N	AUC AGJ	AUC BALI
1	35172,19	33726,65
2	83457,1	159602,3
3	55843,98	145718,2
4	93585,37	129446,5
5	106816,7	69085,14
6	309850,6	63725,41
7	308459,7	103063,6
8	134603,2	114479,5
9	81254,56	166633,1
10	119724,5	64425,95
Rataan	132876,3	104990,6
S	97260,06	45763,75
SE	30756,33	14471,77

$$F = \frac{S1^2}{S2^2} = 4,517 \quad F_{tab} = 0,05 (9;9) = 3,18$$

$F_{hit} > F_{tab}$
 H_0 ditolak

Separated variance t test:

$$t = \frac{|Rataan 1 - Rataan 2|}{\sqrt{V \text{ kuadrat SE1-kuadrat SE2}}} = 0,82$$

t tabel hitung = 1,833 $t_{hit} < t$ tabel hitung

H_0 diterima, AUC AGJ = AUC Bali $p > 0,05$

LAMPIRAN VIII

UJI KOMPARASI VD DAN CL ANTARA PERANAKAN AGJ VS. BALI

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:VOL-DIS LABEL: UJI PERBEDAAN VOLUME DISTRIBUSI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN VOLUME DISTRIBUSI AGJ VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2	
MEAN =	8.5813	6.3445	
STD. DEV. =	2.9417	1.9471	
N =	10	10	
	DIFFERENCE =	2.2368	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		1.1156	
T =	2.0051	(D.F. = 18)	GROUP 1: VD-AGJ GROUP 2: VD-BALI
PROB. =	.0301		

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:CL LABEL: UJI PERBEDAAN "CLEARANCE" AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN "CLEARANCE" AGJ VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2	
MEAN =	7.3973	7.5382	
STD. DEV. =	6.2252	4.3453	
N =	10	10	
	DIFFERENCE =	-.1409	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		2.4007	
T =	-.0587	(D.F. = 18)	GROUP 1: CL-AGJ GROUP 2: CL-BALI
PROB. =	.4769		

LAMPIRAN IX
PARAMETER FARMAKOKINETIK SULFAMETAZIN PADA PERANAKAN AGJ

PARAMETER FARMAKOKINETIK	AGJ1 Bb: 15 kg n1=6	AGJ2 Bb: 14 kg n1=7	AGJ3 Bb: 15 kg n1=7	AGJ4 Bb: 16 kg n1=6	AGJ5 Bb: 17 kg n1=6
-beta.t (Pers. I)	78,112.e-0,002 n1=6	75,365.e-0,0008 n1=7	54,493.e-0,0009 n1=7	83,032.e-0,0008 n1=6	69,425.e-0,0006 n1=6
-alfa.t (Pers. II)	95,517.e-0,008 n2=8	112,250.e-0,009 n2=7	93,354.e-0,017 n2=7	114,146.e-0,01 n2=8	91,275.e-0,008 n2=8
r Pers. I	0,992 (db4) p<0,05	0,978 (db5) p<0,05	0,990 (db5) p<0,05	0,91 (db4) p<0,05	0,845 (db4) p<0,05
r Pers. II	0,987 (db6) p<0,05	0,956 (db5) p<0,05	0,973 (db5) p<0,05	0,972 (db6) p<0,05	0,098 (db6) p<0,05
Alfa (/menit)	0,008	0,009	0,017	0,01	0,008
Beta (/menit)	0,002	0,0008	0,0009	0,0008	0,0006
T1/2 alfa (menit)	86,625	77	40,765	69,3	86,625
T1/2 beta (menit)	346,5	866,25	770	866,25	1155
T maks (menit)	231,049	295,167	181,380	274,536	350,036
C maks (ug/ml)	34,165	51,635	42,01	57,402	49,193
Cp (ug/ml)	78,112	75,365	54,493	83,032	69,425
AUC (ug/ml.menit)	35172,199	83457,1	55843,966	93585,371	106811,916
Vd (L)	9,602	9,666	13,765	9,635	12,243
Clt. (/ml.menit)	21,324	0,008	13,43	8,548	7,958

Dilanjutkan

-58-

LAMPIRAN IX (Lanjutan)

PARAMETER FARMAKOKINETIK	AGJ6 Bb: 14 kg	AGJ7 Bb: 13 kg	AGJ8 Bb: 16 kg	AGJ9 Bb: 14 kg	AGJ10 Bb: 14 kg	Rata-rata
-beta.t (Pers. I)	96,433.e-0,0003 n1=6	125,625.e-0,0004 n1=7	99,280.e-0,0007 n1=6	93,08.e-0,001 n1=6	128,354.e-0,001 n1=6	-
-alfa.t (Pers. II)	130,597.e-0,015 n2=8	110,254.e-0,016 n2=7	133,436.e-0,01 n2=8	115,308.e-0,006 n2=8	121,667.e-0,011 n2=8	-
r Pers. I	0,996 (db4) p<0,05	0,983 (db5) p<0,05	0,957 (db4) p<0,05	0,934 (db6) p<0,05	0,97 (db6) p<0,05	-
r Pers. II	0,987 (db6) p<0,05	0,996 (db5) p<0,05	0,979 (db6) p<0,05	0,987 (db6) p<0,05	0,997 (db6) p<0,05	-
Alfa (/menit)	0,015	0,016	0,01	0,006	0,011	0,011±0,004
Beta (/menit)	0,0003	0,0004	0,0007	0,001	0,001	0,0009±0,0005
T1/2 alfa (menit)	46,2	43,312	69,3	115,5	63	67,763±23,226
T1/2 beta (menit)	2310	1732,5	990	693	693	1042,25±573,795
T maks (menit)	266,124	236,467	285,942	358,352	239,790	271,883±54,271
C maks (ug/ml)	86,622	111,804	73,625	55,11	92,284	65,365±24,807
Cp (ug/ml)	96,433	125,652	99,280	98,08	128,354	90,823±23,609
AUC (ug/ml.menit)	309850,625	308459,798	134603,219	81254,565	119724,536	132876,332±97260,067
Vd (L)	7,259	5,173	8,058	6,117	4,675	8,581±2,942
Cit (/ml.menit)	2,259	2,107	5,943	7,384	5,012	7,397±6,225

PARAMETER FARMAKOKINETIK SULFAMETAZIN PADA PERANAKAN BALI

LAMPIRAN X

PARAMETER FARMAKOKINETIK	BALI I Bb: 12 kg n1=6	BALI 2 Bb: 13 kg n1=6	BALI 3 Bb: 13 kg n1=7	BALI 4 Bb: 12 kg n1=7	BALI 5 Bb: 12 kg n1=6
-beta.t (Pers. I)	79,363.e-0,002 n1=6	120,172.e-0,0007 n1=6	92,189.e-0,0006 n1=7	111,755.e-0,0008 n1=7	74,425.e-0,001 n1=6
-alfa.t (Pers. II)	123,314.e-0,012 n2=8	183,711.e-0,017 n2=8	98,476.e-0,008 n2=7	201,486.e-0,016 n2=7	82,869.e-0,011 n2=8
r Pers. I	0,895 (db4) p<0,05	0,952 (db4) p<0,05	0,971 (db5) p<0,05	0,969 (db5) p<0,05	0,963 (db4) p<0,05
r Pers. II	0,939 (db6) p<0,05	0,957 (db6) p<0,05	0,992 (db5) p<0,05	0,931 (db5) p<0,05	0,995 (db6) p<0,05
Alfa (/menit)	0,012	0,017	0,008	0,016	0,011
Beta (/menit)	0,002	0,0007	0,0006	0,0008	0,001
T1/2 alfa (menit)	57,75	40,765	86,625	43,313	63
T1/2 beta (menit)	346,5	990	1155	866,25	693
T maks (menit)	179,176	195,707	350,036	197,088	239,79
C maks (ug/ml)	41,113	98,192	68,738	86,849	52,63
Cp (ug/ml)	79,363	120,172	92,189	111,755	74,425
AUC (ug/ml.menit)	33726,651	159602,331	145718,258	129446,575	69085,145
Vd (L)	7,553	5,409	7,051	5,369	6,062
Cl _t (/ml.menit)	17,79C	4,073	4,461	4,635	8,685

Ditlanjutkan

-60-

AMPIRAN X (Lanjutan)

PARAMETER FARMAKOKINETIK	BALIG Bb: 13 kg	BALI7 Bb: 13 kg	BALI8 Bb: 12 kg	BALI9 Bb: 13 kg	BALI10 Bb: 13 kg	Rata-rata
-beta.t (Pers. I)	72,369.e-0,001 n1=6	230,062.e-0,0004 n1=7	72,067.e-0,0006 n1=6	125,827.e-0,0007 n1=7	138,376.e-0,002 n1=6	-
-alfa.t (Pers. II)	81,728.e-0,009 n2=8	278,770.e-0,012 n2=6	113,823.e-0,013 n2=7	292,062.e-0,019 n2=7	144,613.e-0,012 n2=8	-
r Pers. I	0,976 (db4) p<0,05	0,985 (db5) p<0,05	0,949 (db4) p<0,05	0,967 (db5) p<0,05	0,995 (db4) p<0,05	-
r Pers. II	0,965 (db6) p<0,05	0,981 (db4) p<0,05	0,963 (db5) p<0,05	0,831 (db5) p<0,05	0,982 (db6) p<0,05	-
Alfa (/menit)	0,009	0,012	0,013	0,019	0,012	0,0129±0,004
Beta (/menit)	0,001	0,0004	0,0006	0,0007	0,002	0,00098±0,0006
T1/2 alfa (menit)	77	57,75	53,308	36,474	57,75	57,374±15,634
T1/2 beta (menit)	693	1732,5	1155	990	346,5	896,775±413,490
T maks (menit)	274,653	293,207	248,046	180,389	179,176	233,727±58,278
C maks (ug/ml)	48,089	196,283	57,575	105,739	79,858	83,507±45,152
Cp (ug/ml)	72,369	230,062	72,067	125,827	138,376	111,663±48,216
AUC (ug/ml.menit)	63725,415	103063,679	114479,588	16633,122	64425,953	104990,672±45763,754
Vd (L)	8,982	2,825	8,326	5,166	4,697	6,345±1,947
Cl _t (/ml.menit)	10,2	6,307	5,241	3,901	10,089	7,556±4,393

FENOTIP METABOLIT PERANAKAN AGJ DAN BALI

LAMPIRAN XI

No	PERANAKAN GEMBALA JERMAN									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(Mentol)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
330	-	-								
339	52,213	1,623	2,290	14,729	13,793	4,270	-	10,975	-	-
333										
335										
340			3,353							
337										
390	50,306	11,363	-	21,336	23,392	3,362	1,723	12,126	12,754	11,497
395										
399										
420										
423										
445					24,431					
450	53,332	22,104	-	25,325	-	10,343	7,546	14,707	16,253	15,488
460			19,703							
461										
485										
493										
495										
500										
510	72,546	25,633	25,153	41,717	23,126	15,343	10,112	21,349	30,343	23,333
511										
525										
543										
eA	23,751	0,033	0,133	2,326	4,513	0,523	0,007	2,750	0,71	1,067
St.05e	0,0013	0,014	0,011	0,0055	0,004	0,007	0,015	0,004	0,007	0,005
r	0,382	0,348	0,873	0,934	0,3	0,375	0,33	0,366	0,37	0,393

LAMPIRAN XI
(Lanjutan)

No. Hewan	PENGUKURAN BALOK									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
300							40,123			
330	15,136	4,358	-	-	11,343	15,338	-	-	-	-
333							46,562			
335								7,613		
340										
387	15,113									
390	-	7,947	1,322	11,309	14,353	12,356	-	-	-	-
395								10,437		
399										7,437
420							69,267			
433									2,136	
445										
450	16,633	11,567	3,313	24,114	20,741	13,776	-	-	-	-
460										
481										20,314
485								17,222		
488									15,542	
495							75,133			
500	44,309									
510	-	21,382	7,725	23,524	27,407	40,172				
511										29,531
525								43,763		
543									25,279	
GA	1,336	0,06	0,005	0,762	2,117	0,161	15,283	0,276	0,302	0,061
Stade	0,005	0,013	0,015	0,007	0,005	0,011	0,003	0,003	0,017	0,021
r	0,345	0,357	0,391	0,342	0,397	0,335	0,369	0,363	0,355	0,373

LAMPIRAN XII

UJI KOMPARASI "SLOPE" PERSAMAAN FENOTIP METABOLIT
MASING-MASING INDIVIDU PERANAKAN AGJ VS. BALI

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:FEN-MET LABEL: UJI PERBEDAAN SLOPE FENOTIP METABOLIT
NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI PERBEDAAN SLOPE FENOTIP METABOLIT PERANAKAN AGJ VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2
MEAN =	.0076	.0098
STD. DEV. =	.0044	.0046
N =	10	10
	DIFFERENCE =	-.0023
STD. ERROR OF DIFFERENCE =		.0020

T = -1.1241 (D.F. = 18) GROUP 1: SLOPE1
GROUP 2: SLOPE2

PROB. = .1379

LAMPIRAN XIII

UJI HIPOTESA KERJA PERANAKAN AGJ VS. BALI

DATA UJI HIPOTESA PERANAKAN AGJ VS. BALI

HEADER DATA FOR: B:HIPOTESA LABEL: UJI HIPOTESA PERANAKAN AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

	P-AGJ	P-BALI
1	.01100	.01290
2	.00090	.00098
3	69.76300	57.37400
4	1042.25000	896.77500
5	271.88300	233.72700
6	65.38500	83.50700
7	132.87633	104.99067
8	8.58100	6.34500
9	7.39700	7.55600
10	.00755	.00863

----- HYPOTHESIS TESTS FOR MEANS -----

HEADER DATA FOR: B:HIPOTESA LABEL: UJI HIPOTESA PERANAKAN AGJ VS. BALI
 NUMBER OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

UJI HIPOTESA BESARAN KINETIK & FENOTIP METABOLIT AGJ VS. BALI

	GROUP 1	GROUP 2
MEAN =	159.8155	139.0297
STD. DEV. =	321.7525	276.2701
N =	10	10
DIFFERENCE =	20.7858	
STD. ERROR OF DIFFERENCE =	134.1081	

T = .1550 (D.F. = 18) GROUP 1: P-AGJ
 GROUP 2: P-BALI

PROB. = .4393

DATA DARI HIPOTESIS PERAKSIAN AGJ VS. BALI

DATA FURT: BIPOLARISASI LABEL: DARI HIPOTESIS PERAKSIAN AGJ VS. BALI
 OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

MEAN OF TESTS FOR BEARS

DATA FURT: BIPOLARISASI LABEL: DARI HIPOTESIS PERAKSIAN AGJ VS. BALI
 OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

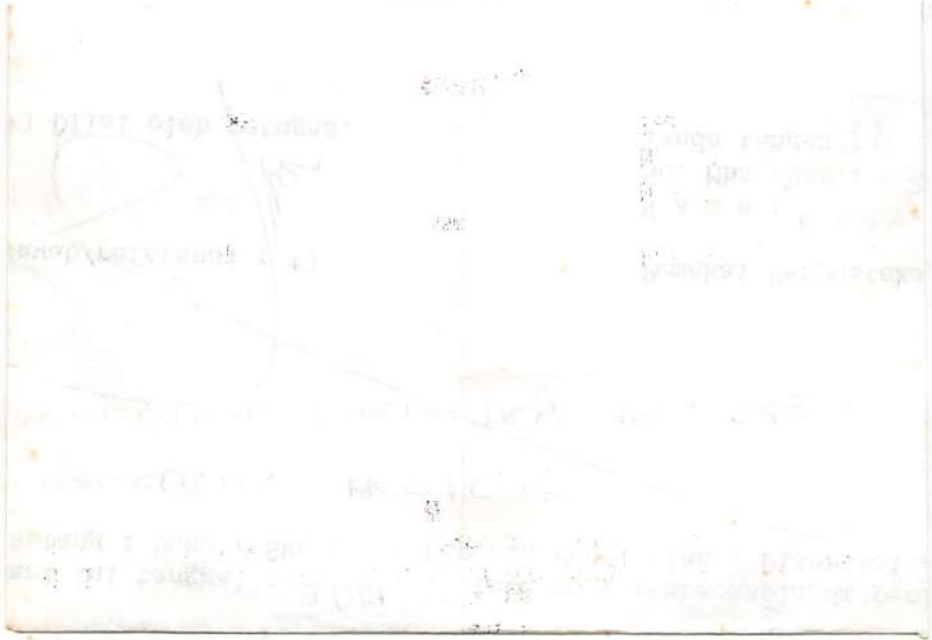
DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

MEAN OF TESTS FOR BEARS

DATA FURT: BIPOLARISASI LABEL: DARI HIPOTESIS PERAKSIAN AGJ VS. BALI
 OF CASES: 10 NUMBER OF VARIABLES: 2

DIFFERENCE BETWEEN TWO GROUP MEANS: POOLED ESTIMATE OF VARIANCE

MEAN OF TESTS FOR BEARS



PAMERAN

16 MAY 1998

"CURICULUM VITAE"

1. Nama : Drh. Mochamad Lazuardi MSi
2. Umur/jenis kelamin/ agama : 38 tahun/Laki-laki/Islam
3. Alamat : Lab. Farmasi-Kedokteran FK UNAIR,
Jl. MayJen (Purn) Prof. Dr. Moestopo
47, Surabaya,
4. Pangkat/Golongan/NIP : Penata muda/IIIIB/131756689
5. Jabatan pokok : Dosen FKH
6. Perguruan tinggi : Universitas Airlangga
7. Tingkat pendidikan :

No.	Macam pendidikan	Tempat	Dari	Sampai	Bidang	Title
1.	Kedokteran hewan	Surabaya	1978	1985	Umum	Drh
2.	Magister Sain	Surabaya	1991	1994	S-2	MSi

Pengalaman penelitian

No.	Tahun	Judul penelitian	Sumber biaya	keterangan
1.	1988	Perbandingan efektivitas AEI & Formalin 0,05 % sebagai inaktivasi virus AE strain O Java 83	Pribadi	Skripsi
2.	1991	Pengukuran kuantitas aneka jenis, sediaan, golongan obat hewan paten di apotik KMS Surabaya	OPF 91/92	LEMLIT UNAIR
3.	1994	Potensi terapi suramin terhadap tripanosomiasis dan keterseediaan hayatinya	TMPD	Thesis

8. Publikasi :

1. Peran ilmu farmasi-kedokteran pada bidang pendidikan kedokteran hewan, Kongres Perhimpunan Farmasi-Kedokteran Indonesia (PEFARDI) ke II, Jakarta 1989.
2. Penentuan Suramin pada plasma menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) fase terbalik, dengan pasangan ion, Media Kedokteran Hewan UNAIR, Vol 11 No. 1 Tahun 1995
3. Profil Farmakokinetik suramin pada tikus terinfeksi tripanosomiasis, Jurnal Kedokteran YARSI (ISSN) 0854-1159, Vol 3 No. 1 (Januari-april) 1995
4. Menentukan puncak analit vs. puncak tak relevan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) fase terbalik dengan pasangan ion, Jurnal Kedokteran YARSI (ISSN) 0854-1159, Vol 4 No. 2 (Mei-Agustus) 1996

