

**PENGARUH PEMBERIAN OMEPRAZOLE TERHADAP PROFIL
FARMAKOKINETIKA PIROKSIKAM PADA KELINCI
JANTAN *NEW ZEALAND***



Diajukan oleh:

**Iis Sholihah
17113188A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2017

**PENGARUH PEMBERIAN OMEPRAZOLE TERHADAP PROFIL
FARMAKOKINETIKA PIROKSIKAM PADA KELINCI
JANTAN *NEW ZEALAND***



Diajukan oleh:

**Iis Sholihah
17113188A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan judul:

PENGARUH PEMBERIAN OMEPRAZOLE TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA PIROKSIKAM PADA KELINCI JANTAN *NEW ZEALAND*

Oleh:

Iis Sholihah
17113188A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
Pada tanggal :



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing utama

Vivin Nopiyanti, S.Farm., M.Sc., Apt.

Pembimbing pendamping

Wiwin Herdwiani, SF., M.Sc., Apt

Penguji :

1. Lucia Vita Inandha, M.Sc., Apt.
2. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.
3. Titik Sunarni, S.Si., M.Si., Apt
4. Wiwin Herdwiani, SF., M.Sc., Apt

MOTTO

Andai perjuangan ini mudah, pasti ramai yang menyertainya. Andai perjuangan ini singkat, pasti ramai yang istiqomah. Andai perjuangan ini menjanjikan kesenangan dunia, pasti ramai yang tertarik padanya. Tapi hakikat perjuangan bukan begitu. Turun naiknya, sakit-pedihnya, umpama kemanisan yang tidak terhingga.

(Ust. Yusuf Mansyur)

MAN SHABARA ZHAFIRA

(siapa yang bersabar pasti beruntung)

TIDAK ADA HASIL YANG MENGHIANATI USAHA ☺

PERSEMBAHAN

Andai kesusahan adalah hujan dan kesenangan adalah matahari, maka kita butuh keduanya untuk bisa melihat pelangi..

TERIMA KASIH KU

- Teruntuk Allah SWT yang selalu memberikan kenikmatan sehat, kenikmatan sabar, kenikmatan rizki, dan kenikmatan umur..
- Teruntuk mamah dan papa yang selama ini selalu memberikan semangat, perhatian, do'a yang tiada akhir, dorongan moril maupun materil serta selalu sabar hingga sekarang ini..
- Teruntuk saudara ku icha dan didil yang selalu memberikan semangat dan doa..
- Teruntuk kalian yuly, riska, rina yang gak pernah bosan dengan keluhan ku, yang selalu nyemangatin walau beda pulau..
- Teruntuk kos Anton apre, amel, onyet, inul, mia, dan azizah yang selalu menghibur di saat lelah, mendukung setiap saat..
- Teruntuk kalian memet, farid, cenges, adit, angga, rio, agung, kodok, mamel, mas jawa, mas jepang, kalian selalu luar biasa..
- Teruntuk pihak yang selalu membantu tanpa pamrih, sasa, alm. Babe, iie, betty, shinta, mami, zia, dan ichi, tanpa kalian susah rasanya..
- Teruntuk seluruh teman-teman seperjuangan angkatan Farmasi 2011..
- Teruntuk WAPALA EXESS, keluarga keduaku..
- Teruntuk Almamater Universitas Setia Budi, Bangsa dan Negaraku tercinta..
- -Teruntuk pihak-pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Mei 2017



Iis Sholihah

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, rahmat, dan tuntunan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **PENGARUH PEMBERIAN OMEPRAZOLE TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA PIROKSIKAM PADA KELINCI JANTAN *NEW ZEALAND*** Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, maka dengan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu, perhatian dan keikhlasannya dalam memberikan ilmu dan bimbingan sehingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Wiwin Herdwiani, M.Sc., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah banyak membantu penulis dalam memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. Segenap dosen, karyawan, staf perpustakaan dan staf laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran skripsi ini.
6. Penguji skripsi, penulis mengucapkan terimakasih atas masukan, kritik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
7. Untuk ayah, ibu dan teman-teman yang lain terimakasih untuk doa, semangat dan perhatian yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam menyusun skripsi ini, untuk itu kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapa saja yang mempelajarinya.

Surakarta, Mei 2017

Iis Sholihah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
MOTTO.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
SURAT PERNYATAAN.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Piroksikam	4
1. Pemerian dan kelarutan piroksikam.....	4
2. Efek piroksikam.....	5
2.1 Efek anti-inflamasi.....	5
2.2 Efek analgetik.....	5
2.3 Efek antipiretik.....	5
3. Efek samping piroksikam	5
4. Farmakokinetika piroksikam	6

B. Omeprazole.....	7
1. Pemerian dan kelarutan omeprazole	7
2. Efek omeprazole.....	7
3. Efek samping omeprazole	7
4. Farmakokinetika omeprazole	8
C. Farmakokinetika	9
1. Pengertian Farmakokinetika	9
2. Faktor-faktor yang menentukan dalam proses farmakokinetika ..	9
3. Model kompartemen.....	10
3.1 Model kompartemen satu terbuka	10
3.2 Model kompartemen dua terbuka	10
4. Profil farmakokinetika.....	11
4.1 Absorpsi	11
4.2 Distribusi	12
4.3 Eliminasi.....	12
D. Spektrofotometer UV-vis	14
1. Pengertian spektrofotometer UV-vis	14
2. Instrumentasi pada spektrofotometer UV-Vis	15
3. Pelarut	15
E. Hewan percobaan.....	15
1. Sistematika kelinci	15
2. Biologi umum kelinci	16
3. Pengambilan darah kelinci.....	16
F. Penentuan kadar piroksikam.....	17
G. Landasan teori.....	17
H. Hipotesis	20
 BAB III METODE PENELITIAN.....	 21
A. Populasi dan Sampel.....	21
B. Variabel Penelitian.....	21
1. Identifikasi Variabel Utama.....	21
2. Klasifikasi Variabel Utama.....	21
3. Definisi Operasional Variabel Utama.....	22
C. Bahan dan Alat.....	23
1. Bahan	23
2. Alat.....	23
D. Jalannya Penelitian.....	23
1. Hewan Uji	23
2. Pembuatan Kurva Kalibrasi	23
2.1. Pembuatan larutan induk	23
2.2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum piroksikam	24
2.3. Mencari <i>operating time</i>	24
2.4. Pembuatan kurva baku piroksikam dalam darah	24
3. Penetapan Validasi Metode	25
3.1 Penetapan batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ)	25
3.2 Recovery penentuan kadar piroksikam dalam darah.....	25

3.3 Kesalahan sistemik	26
3.4 kesalahan acak	26
4. Efisiensi Metode	27
5. Penetapan besaran dosis.....	27
5.1 Pembagian kelompok hewan uji.....	27
5.2 Penetapan sampling darah dan penetapan parameter	28
6. Cara analisis.....	28
6.1 Analisis data.....	28
6.2 Analisis statistik dan aturan pengambilan keputusan	28
7. Skema Kerja.....	29
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
1. Hewan Uji	30
2. Penentuan Kurva Kalibrasi dan Metode Analisis.....	30
2.1. Penentuan panjang Gelombang serapan maksimum piroksikam.	30
2.2. Penentuan <i>operating time</i>	30
2.3. Kurva baku	31
3. Hasil penetapan validasi metode.....	32
3.1. Hasil penetapan LOD dan LOQ.	32
3.2. Hasil penetapan recovery, kesalahan sistemik, dan kesalahan acak.....	32
4. Besaran Dosis	33
5. Prosedur	34
5.1 Kelompok hewan uji.....	34
5.2 hasil sampling arah dan penetapan parameter	34
5.3 Preparasi Sampel.....	35
6. Analisis Data.....	35
6.1 Analisis Statistik	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
A. Kesimpulan	38
B. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN.....	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia piroksikam	4
Gambar 2. Struktur kimia omeprazole.....	7
Gambar 3. Bagan alat spektrofotometer UV-Vis	15
Gambar 4. Skema penetapan kadar piroksikam	17
Gambar 5. Skema prosedur penetapan kadar oksikam dalam darah	29
Gambar 6. Kurva garis regresi linier hubungan antara konsentrasi piroksikam	31
Gambar 7. Rata-rata piroksikam dalam darah terhadap waktu tanpa penambahan omeprazole (garis hitam) dengan penambahan omeprazole (garis merah)	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Profil farmakokinetika model 1 kompartemen terbuka pemberian ekstrasvaskular.....	13
Tabel 2. Profil farmakokinetika model 2 kompartemen terbuka pemberian ekstrasvaskular.....	13
Tabel 3. Tabel Kurva Baku	30
Tabel 4. Nilai Recovery, akurat, dan presisi	31
Tabel 5. Kelompok Hewan Uji.....	33
Tabel 6. Data nilai mean $\pm$ SD dan uji statistika profil farmakokinetika piroksikam (kontrol positif) dan dengan penambahan omeprazole (perlakuan)	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Hewan Uji.....	41
Lampiran 2. Penentuan panjang gelombang maksimal	42
Lampiran 3. Penentuan <i>operating time</i>	43
Lampiran 4. Kurva baku piroksikam	45
Lampiran 5. Perhitungan LOD dan LOQ.....	46
Lampiran 6. Perhitungan kadar recovery	47
Lampiran 7. Pemilihan besaran dosis	53
Lampiran 8. Pembuatan suspensi CMCNa 1%.....	55
Lampiran 9. Hasil penetapan parameter Farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan <i>New Zealand</i> dengan dan tanpa perlakuan omeprazole.....	56
Lampiran 10. Hasil penetapan parameter Farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan <i>New Zealand</i> dengan perlakuan omeprazole	68
Lampiran 11. Hasil penetapan parameter Farmakokinetika CMC Na 1% pada kelinci jantan <i>New Zealand</i>	80
Lampiran 12. Data kadar piroksikam tanpa perlakuan omeprazole.....	83
Lampiran 13. Data kadar piroksikam dengan penambahan omeprazole	84
Lampiran 14. Uji Statistik.....	85
Lampiran 15. Dokumentasi.....	109

INTISARI

IIS SHOLIAH, 2017. PENGARUH PEMBERIAN OMEPRAZOLE TERHADAP PROFIL FARMAKOKINETIKA PIROKSİKAM PADA KELINCI JANTAN *NEW ZEALAND*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Piroksikam adalah antiinflamasi nonsteroid (AINS) digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi pada rematik arthritis dan osteoarthritis. Obat ini mempunyai efek iritasi pada saluran cerna. Pengobatan gastritis secara klinis yang diakibatkan dari penggunaan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) selama ini menggunakan obat yang bersifat menghambat pompa proton yang menstanspor H^+ keluar dari sel parietal lambung (*proton pump inhibitor*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian omeprazole terhadap profil farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand white* dan mengetahui pengaruh pemberian omeprazole peroral terhadap profil farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*.

Hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 3 ekor hewan uji. Kelompok pertama yaitu kelompok piroksikam tunggal diberikan suspensi piroksikam, kelompok kontrol negatif diberikan CMCNa 1% dan kelompok perlakuan diberikan suspensi piroksikam dan suspensi omeprazole. Darah diambil melalui vena marginalis setiap hari selama 11 hari dengan waktu sampling pada jam ke- 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, dan 240. Penetapan kadar piroksikam dalam darah ditetapkan dengan spektrofotometer UV-Vis.

Hasil penelitian dan analisis data menunjukkan bahwa omeprazole tidak memberikan pengaruh terhadap profil farmakokinetika piroksikam. Pemberian omeprazole tidak mempengaruhi profil farmakokinetika piroksikam, baik terhadap fase absorpsi, distribusi, dan eliminasi piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*.

Kata kunci : piroksikam, omeprazole, spektrofotometer UV-Vis, profil farmakokinetika, kelinci *New Zealand*.

ABSTRACT

IIS SHOLIAH, 2017. THE EFFECT OF OMEPRAZOLE ADMINISTRATION ON PHARMACOKINETIC PROFILE OF PIROXICAM IN NEW ZEALAND MALE RABBIT, THESIS, PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Piroxicam is a nonsteroid anti-inflammation (AINS) used as analgesics and anti-inflammation in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and acute pain in musculoskeletal disorder. This drug). This research aimed to find out the effect of omeprazole administration on pharmacokinetic profile of piroxicam in *New Zealand* male rabbit and to find has irritating effect on gastrointestinal tract. The treatment of gastritis due to non-steroid anti-inflammation drug (OAINS) is done so far using omeprazole to inhibit the proton pump transporting H^+ out of gastric parietal cell (proton pump inhibitor) the effect of per oral omeprazole administration on pharmacokinetic absorption, distribution, and elimination phases of piroxicam in *New Zealand* male rabbit.

The tested animal was divided into 3 groups, each of which consisting of 3 tested animals. The first group was positive control given piroxicam suspension, negative control given CMCNa 1% and treatment group given piroxicam and omeprazole suspension. The blood was taken using marginalis vein everyday for 11 days with sampling time at hours 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, and 120. Piroxicam level of blood was determined using UV-Vis spectrophotometer.

The result of research and statistic test showed that omeprazole affected the pharmacokinetic profile of piroxicam. From the result of research, it could be found that per oral omeprazole improved the pharmacokinetic score of K_a , C_{pmax} , $t_{1/2}$, but did not affect pharmacokinetic profile of piroxicam significantly in *New Zealand* male rabbit.

Keywords: piroxicam, omeprazole, UV-Vis spectrophotometer, pharmacokinetic profile, *New Zealand* white male rabbit.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Seorang yang sakit dengan beberapa gejala akan mendapat beberapa macam obat sekaligus untuk penyakitnya. Obat-obat tersebut dapat berbentuk terpisah-pisah atau terdapat bersama-sama dalam suatu preparat kombinasi. Penggunaan bersama obat ini dapat menimbulkan suatu interaksi yang dapat menghasilkan efek yang menguntungkan tetapi sebaliknya dapat menimbulkan efek yang merugikan atau membahayakan (Anonim 2003).

Banyak obat-obatan yang beredar dipasaran, salah satunya produk obat mengandung piroksikam. Obat-obatan yang mengandung piroksikam sangat populer, masyarakat secara luas menggunakan obat-obatan jenis ini, piroksikam adalah suatu antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang poten dan secara luas digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi pada rematik arthritis, osteoarthritis, serta nyeri akut pada kelainan muskuloskeletal (Dewi 2004). Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) seperti piroksikam, sampai saat ini frekuensi penggunaan obat-obat golongan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) oleh masyarakat masih sangat tinggi, dan termasuk ke dalam golongan obat keras (Ganiswara 1995). Kegunaan yang sesuai dengan indikasinya, obat-obat ini mempunyai efek iritasi pada saluran cerna, ulkus peptik dan metabolisme lintas pertama bila diberikan peroral (Dewi 2004).

Berdasarkan penelitian didapatkan bahwa 15-30% orang dewasa pernah mengalami gastritis dalam beberapa hari. Dari data di negara barat, didapatkan angka

prevalensinya berkisar 7-41%, tetapi hanya 10-20% yang mencari pertolongan medis (Djojoningrat 2006). Pengobatan gastritis secara klinis yang diakibatkan dari penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) selama ini menggunakan obat kimia, yang bersifat menetralkan atau mengurangi asam lambung, seperti golongan antasida (*promag®* dan *mylanta®*), menghambat sekresi asam lambung (*ranitidine* dan *cemitidine*) dan menghambat pompa proton yang menstanspor H^+ keluar dari sel parietal lambung (*proton pump inhibitor*) seperti *omeprazole*, *lansoprazole* dan lain-lain. Obat yang paling konvensional digunakan untuk pengobatan gastritis adalah obat *pompa protoninhibitor (PPI)* seperti *omeprazole* (Ganiswara 1995).

Omeprazole merupakan turunan benzimidazole, yang bekerja menekan sekresi asam lambung dengan menghambat H^+/K^+ ATPase- (pompa proton) pada permukaan kelenjar sel parietal gastrik pada $pH < 4$. Omeprazole yang berikatan dengan proton (H^+) secara cepat akan diubah menjadi sulfonamida, suatu penghambat pompa proton yang aktif (Ganiswara 1995).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penggunaan pemberian omeprazole terhadap profil farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*. Kadar piroksikam diukur dengan metode spektroskopi UV – Visibel sistem dua komponen karena mempunyai dua buah kromofor berbeda dengan kekuatan absorpsi cahaya yang berbeda pada satu daerah panjang gelombang (Sudjadi dan Rohman 2008). Kelinci yang digunakan adalah kelinci jantan, karena memiliki kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan kelinci betina, dan kelinci jantan lebih mudah ditangani serta mempunyai sistem hormonal yang lebih stabil sehingga dapat memberikan percobaan yang lebih baik (Yuliarti 2014).

B. Perumusan Masalah

1. Apakah omeprazole memberikan pengaruh terhadap profil farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*?
2. Bagaimana pengaruh pemberian omeprazole terhadap fase absorpsi, distribusi, dan eliminasi piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian omeprazole terhadap profil farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*.
2. Mengetahui pengaruh yang terjadi pada pemberian omeprazole peroral terhadap fase absorpsi, distribusi, dan eliminasi farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*.

D. Manfaat Penelitian

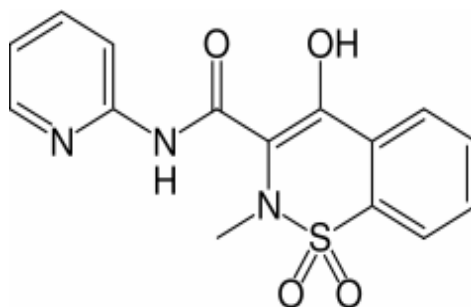
Penelitian ilmiah yang dilakukan diharapkan dapat memberikan pengetahuan lebih kepada masyarakat mengenai kombinasi obat khususnya antara piroksikam dan omeprazole. Manfaat pengetahuan tersebut, pasien dapat mengetahui efek yang dapat terjadi bilamana obat tersebut dikonsumsi sebagai obat tunggal atau kombinasi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Piroksikam

1. Pemerian dan kelarutan piroksikam



Gambar 1. Struktur kimia piroksikam

Piroksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dengan rumus molekul $C_{15}H_{13}N_3O_4S_2$. Nama IUPAC dari piroksikam adalah asam 2-asetilbenzoat. Nama kimia dari piroksikam adalah *4-Hydroxy-2-metil-N2-piridinil-2H-1,2-benzothiazine-3-karboksamida 1,1-dioksida*. Pemerriannya adalah bersifat asam, berbentuk kristal putih, agak larut dalam alkohol dan larutan alkali. Kelarutannya adalah sedikit larut dalam air, alkohol, dan basa (Anonim 2009).

Piroksikam merupakan termasuk obat analgesik enzim cyclooxygenase (COX) non selektif berdasarkan selektivitasnya terhadap siklooksigenase. AINS COX-non selektif yang lainnya adalah asetosal. Enzim siklooksigenase terdapat COX 1 yaitu: pemeliharaan berbagai fungsi fisiologis jaringan, khususnya pada ginjal, saluran cerna dan trombosit, sedangkan COX 2 berupa : stimulus inflamatoar, faktor pertumbuhan, dan proses penarikan (Anonim 2009).

2. Efek piroksikam

2.1 Efek anti-inflamasi. Piroksikam bersifat simptomatik. Pge 2 dan Pgi 2 menyebabkan eritema, vasodilatasi, dan peningkatan aliran darah lokal. Prostaglandin merangsang histamin dan bradikinin sehingga terjadi migrasi sel leukosit ke jaringan radang, dari situ kemudian timbul gejala-gejala inflamasi seperti: *kalor, rubor, tumor, dolor, dan functio laesa*. AINS akan menghambat produksi PG sehingga gejala-gejala inflamasi dapat ditekan (Anonim 2009).

2.2 Efek analgetik. Prostaglandin E₂ (PGE₂) hanya berperan pada nyeri akibat kerusakan jaringan atau inflamasi. Prostaglandin E₂ menyebabkan sensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi (hiperalgesia). Nyeri yang nyata ditimbulkan oleh bradikinin dan histamin. AINS tidak mempengaruhi hiperalgesia atau nyeri akibat efek langsung prostaglandin karena tidak melakukan blokade langsung pada reseptor prostaglandin. AINS hanya menghambat sintesis prostaglandin (Anonim 2009).

2.3 Efek antipiretik. Naiknya suhu tubuh diawali dengan pelepasan zat pirogen endogen seperti interleukin-1 yang memicu pelepasan prostaglandin berlebihan di daerah preoptik hipotalamus. AINS menekan efek zat pirogen endogen (PGE 2) dengan menghambat sintesis (Anonim 2009).

3. Efek samping piroksikam

Efek samping piroksikam yang paling sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik, dapat terjadi gagal ginjal, kerusakan hati, gangguan fungsi trombosit, dan dapat terjadi hipersensitivitas. Beratnya efek samping ini berbeda pada masing-masing obat (Anonim 2009).

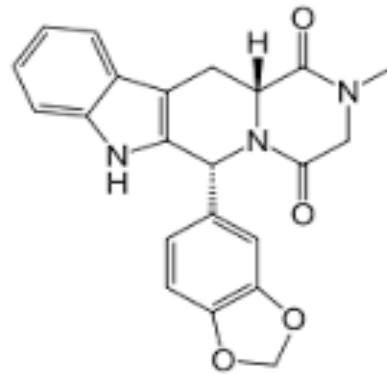
4. Farmakokinetika piroksikam

Piroksikam pada pemberian oral, diserap dengan cepat dalam bentuk utuh di lambung, tetapi sebagian besar dari usus halus bagian atas. Kadar tertinggi tercapai kira-kira dua jam setelah pemberian. Kecepatan absorpsinya tergantung beberapa faktor, terutama kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet, pH pada permukaan mukosa dan waktu pengosongan lambung mempengaruhinya (Ganiswara 2003).

Piroksikam diserap secara lengkap dan konsentrasi maksimum dalam darah dicapai dalam 2-4 jam, piroksikam mengalami sirkulasi enterohepatik dan waktu paruh dalam plasma adalah kira-kira 45 jam, sehingga cukup diberi 1 kali sehari. Obat ini efektif untuk segala macam inflamasi dan memiliki juga khasiat analgesik dan antipiretik namun tidak dibenarkan penggunaannya untuk menurunkan suhu badan seperti obat antiinflamasi non steroid yang lain, piroksikam juga dapat menyebabkan iritasi lambung, piroksikam cepat diabsorpsi di lambung dan dalam 1 jam konsentrasi dalam plasma mencapai 80% dari kadar puncaknya. Keluhan gastrointestinal dialami oleh sekitar 20% penderita, efek buruk lainnya ialah *dizziness, tinnitus*, nyeri kepala dan ruam kulit (Anonim 1995).

B. Omeprazole

1. Pemerian dan kelarutan omeprazole



Gambar 2. Struktur kimia omeprazole

Omeprazole memiliki nama kimia 5 – metoksi -{[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]}1H-benzimidazol. Rumus molekul omeprazole adalah $C_{17}H_{19}N_3O_3$ dengan berat molekul 345,4. Pemeriananya serbuk putih atau hampir putih. Kelarutannya yaitu sangat sukar larut dalam air, larut dalam alkohol, metanol, dan diklorometan, sangat mudah larut dalam larutan alkali (Farmakologi dan terapi 2011).

2. Kegunaan omeprazole

Omeprazole menghambat asam lambung dengan cara menghambat sistem enzim *adenosine trifosfat hydrogen-kalium* (pompa proton) dari sel parietal lambung (Anonim 1995).

3. Efek samping omeprazole

Efek samping omeprazole antara lain demam, bronkospasme, foto sensitivitas, nefritis interstisial, insomnia, berkeringat, dan halusinasi pada sakit yang parah (IONI 2008).

4. Farmakokinetika omeprazole

Omeprazole dimetabolisme secara sempurna terutama dihati, sekitar 80% metabolit diekskresikan melalui urin dan sisanya melalui feses, dalam bentuk garam natrium omeprazole diabsorpsi dengan cepat 95% natrium omeprazole terikat pada protein plasma (Anonim 1995). Mekanisme aksi pompa proton inhibitor, menekan basal lambung dan merangsang sekresi asam dengan menghambat sel parietal H⁺/K⁺ pompa ATP. Farmakokinetika onset kerja antisekretori kurang lebih 1 jam, efek puncak dalam waktu 2 jam, durasi hingga 72 jam; 50% dari efek maksimum pada 24 jam; setelah menghentikan pengobatan, aktivitas sekretori secara bertahap selama 3-5 hari, penyerapan protein yang meningkat cepat mencapai 95%. Metabolisme pada hati melalui CYP2C19 terutama dan pada tingkat lebih rendah melalui cyp untuk hidroksi, desmethyl, dan metabolit sulfone (semua aktif) efek pertama bioavailabilitas lulus sekitar 30% - 40% meningkat pada penderita asia, pasien dengan difungsi hati. Waktu paruh eliminasi adalah 0,5-1 jam. Pengurangan hati kurang dari 3 jam. Waktu puncak plasma 0,5 – 3,5 jam. Ekskresi urin (-77% sebagai metabolit, jumlah yang sangat kecil sebagai obat tidak berubah) (Charles *et al.* 2012).

C. Farmakokinetika

1. Pengertian farmakokinetika

Farmakokinetika adalah suatu ilmu yang mempelajari kinetika absorpsi, distribusi, eliminasi melalui proses metabolisme dan ekskresi obat dalam tubuh serta kaitannya dengan respon farmakologik, terapeutik, dan toksikologi pada hewan dan manusia. Obat dalam tubuh mengalami perjalanan dari organ satu ke organ yang lain, dimana sifat kimia – fisika obat sangat mempengaruhi proses atau nasib obat dalam organ – organ tersebut, oleh karena itu seringkali farmakokinetika juga disebut ilmu yang mempelajari nasib obat dalam tubuh (Soetarno 2009). Parameter farmakokinetika suatu obat dihitung dari konsentrasi obat dalam cuplikan hayati yang sesuai, dapat berupa : darah, urin, air ludah, dahak, cairan lainnya yang relevan atau mengandung obat, tetapi yang paling sering digunakan adalah darah atau urin (Soetarno 2009).

2. Faktor – faktor yang menentukan dalam proses farmakokinetika

Faktor – faktor yang menentukan dalam proses farmakokinetika adalah pertama, sistem kompartemen dalam cairan tubuh, seperti : cairan intrasel, ekstrasel (plasma darah, cairan interstitial, cairan cerebrospinal) dan berbagai fase lipofil dalam tubuh. Kedua, protein plasma, protein jaringan, dan berbagai senyawa biologis yang mungkin dapat mengikat obat, ketiga, distribusi obat dalam berbagai sistem kompartemen biologis, terutama hubungan waktu dan kadar obat dalam berbagai sistem tersebut, yang menentukan kinetika obat. Keempat, dosis sediaan obat dan transport antar kompartemen seperti absorpsi bioaktivasi, biodegradasi, dan ekskresi yang menentukan lama obat dalam tubuh (Siswandono dan Soekardjo 1998).

Obat yang dianalisis dalam cairan hayati perlu memperhatikan hal – hal penting dalam farmakokinetika yang digunakan sebagai parameter – parameter, antara lain yaitu : tetapan absorpsi, volume distribusi yang menghubungkan jumlah obat di dalam tubuh dengan konsentrasi obat (C) di dalam darah atau plasma, laju eliminasi dan waktu paruh dalam plasma ($t_{1/2}$), luas area dibawah kurva dalam plasma (AUC), bersihan (klirens) renal, eksternal dan total serta ketersediaan hayati. Penetapan kadar obat dalam darah (cairan tubuh) metode yang digunakan tergantung sifat fisika kimia obat, konsentrasi yang diukur, jumlah dan sifat cairan biologis (serum dan urin), instrumen yang tersedia, keterampilan analitik dari praktikan. Metode yang digunakan untuk penetapan kadar obat dalam serum hendaknya telah sah, berkenaan dengan spesifitas, linearitas, kepekaan, ketepatan, ketelitian, dan stabilitas sehingga diperoleh hasil yang akurat (Shargel 2005).

3. Model kompartemen

3.1. Model kompartemen satu terbuka. Tubuh dianggap hanya satu kompartemen, dimana obat yang dimasukkan ke dalam tubuh akan segera mencapai setimbang antara obat dalam darah dengan obat dalam jaringan atau cairan tubuh yang lain (Soetarno 2009). Tetapi model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan tersebut adalah sama pada berbagai waktu (Shargel dan Yu 1988).

3.2. Model kompartemen dua terbuka. Model dua kompartemen ini pada prinsipnya sama dengan model satu kompartemen, bedanya terdapat dalam proses distribusi karena adanya kompartemen perifer, eliminasi tetap dari kompartemen sentral. Model ini sesuai untuk banyak obat. Dalam model kompartemen dua

dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen. Kompartemen kesatu dikenal sebagai kompartemen sentral, yaitu darah, cairan ekstraseluler, dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, kompartemen-kompartemen ini secara cepat terdistribusi oleh obat. Kompartemen kedua merupakan kompartemen jaringan, yang berisi jaringan-jaringan yang berkesetimbangan secara lebih lambat dengan obat. Model ini menganggap obat eliminasi dari kompartemen sentral (Shargel dan Yu 1988).

4. Profil farmakokinetika

Profil farmakokinetika adalah suatu besaran yang diturunkan secara matematis dari hasil penetapan kadar obat dalam darah, urin. Parameter farmakokinetika diperoleh dari perubahan konsentrasi bahan obat dan metabolitnya dalam cairan darah dan dalam urin terhadap waktu. Kedua cairan itu mudah dilewati dan konsentrasi dalam darah yaitu transpornya, mencerminkan proses kinetika dalam organisme (Mutschler 1999).

4.1. Absorpsi. Profil farmakokinetika yang di gunakan untuk menilai kinetika absorpsi meliputi tetapan kecepatan absorpsi (K_a), luas daerah di bawah kurva (AUC), dan fraksi obat yang diabsorpsi (f_a). Nilai K_a didapat dari perhitungan dengan metode residual. Dalam kompartemen dua terbuka secara ekstrasvaskuler nilai K_a diasumsikan lebih besar daripada nilai α dan β . Nilai AUC da f_a dipergunakan sebagai tolak ukur nilai ketersediaan hayati suatu sediaan obat. Nilai AUC menggambarkan jumlah obat yang diabsorpsi, dan dihitung dengan rumus $\frac{M}{\beta} + \frac{L}{\alpha}$. Fraksi obat yang diabsorpsi (f_a) adalah jumlah absolut obat yang diabsorpsi dari produk yang di berikan secara ekstrasvaskuler. Nilai f_a merupakan rasio luas daerah

dibawah liku pada pemberian ekstrasvaskuler dengan luas daerah dibawah liku pada pemberian intravaskular, dikoreksi terhadap perbedaan dosis dan perbedaan konstanta kecepatan eliminasi pada cara pemberian intravaskular dan ekstrasvaskular.

4.2. Distribusi. Volume distribusi kompartemen sentral (V_c) berguna untuk menggambarkan perubahan konsentrasi obat, oleh karena kompartemen sentral umumnya merupakan kompartemen yang diambil sebagai kompartemen cuplikan. Volume distribusi keadaan tunak (V_{dss}) menggambarkan laju obat yang masuk ke dalam kompartemen jaringan dari kompartemen sentral adalah sama dengan laju obat yang keluar dari kompartemen jaringan ke dalam kompartemen sentral.

4.3. Eliminasi. Profil farmakokinetika yang digunakan sebagai tolak ukur eliminasi suatu obat meliputi Cl_T (pembersihan total) yang mencerminkan volume kompartemen sentral yang dibersihkan dari obat tiap satuan waktu, dan K_{el} yang mencerminkan fraksi obat tak berubah yang dieliminasi dari kompartemen sentral tiap satuan waktu.

Tabel 1. Profil Farmakokinetika model 1 kompartemen terbuka pemberian ekstrasvaskular
(Tsulis 2011).

Kinetika	Profil	Persamaan	Satuan
Absorbsi	Ka	Residual	menit ⁻¹
	AUC	Trapezoid	mg.menit.ml ⁻¹
	Fa	$\frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$	menit ⁻¹
Distribusi	Vc	$\frac{fa \cdot Do}{Cp}$	Ml
Eliminasi	Cl _T	$\frac{fa \cdot Do}{AUC}$	mg.menit.ml ⁻¹
	Kel	Regresi log Linier	Menit
	t ^{1/2}	$\frac{0,693}{\beta}$	Menit

Tabel 2. Profil Famakokinetika model 2 kompartemen terbuka pemberian ekstrasvaskular
(Tsulis 2011).

Kinetika	Profil	Persamaan	Satuan
Absorbsi	Ka	Residual	menit ⁻¹
	Tmax	$\frac{1}{(K\alpha - \alpha)} \ln \frac{\alpha - K_{21}}{(K\alpha - K_{21})}$	Menit
	AUC	Trapezoid	mg.menit.ml ⁻¹
Distribusi	Fa	$\frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$	menit ⁻¹
	A	Residual	menit ⁻¹
	K ₂₁	$\frac{L \cdot \beta + M \cdot \alpha}{L + M}$	menit ⁻¹
	K ₁₂	$\alpha + \beta - K_{21} - K$	menit ⁻¹
	Vc	$\frac{fa \cdot Dc}{M + L}$	Liter
	Vdss	$\frac{K_{12} + K_{21}}{K_{21}} Vc$	Liter
Eliminasi	B	Regresi Eksponensial	menit ⁻¹
	t ^{1/2} β	$\frac{0,693}{\beta}$	menit ⁻¹
	Cl _T	K.Vc	mg.menit.ml ⁻¹
	K	$\frac{a \cdot \beta}{K_{21}}$	menit ⁻¹

D. Spektrofotometer UV-vis

1. Pengertian spektrofotometer UV-vis

Spektrofotometer sesuai dengan namanya adalah alat yang terdiri atas spektrometer dan fotometer. Spektrometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau yang diabsorpsi. Fungsi dari spektrofotometer digunakan untuk mengukur energi secara relatif jika energi tersebut ditransmisikan, direfleksikan atau diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang (Khopar 1990).

Molekul selalu mengabsorpsi cahaya elektromagnetik jika frekuensi cahaya ini sama dengan frekuensi getaran molekul tersebut. Elektron yang terikat dan elektron yang tidak terikat akan tereksitasi pada suatu daerah frekuensi, yang sesuai dengan cahaya ultra violet dan cahaya yang tampak. Spektrum absorpsi daerah ini adalah sekitar 220-280 nm dan dinyatakan sebagai spektrum elektron. Spektrum ultra violet meliputi daerah bagian ultra violet, spektrum-VIS (VIS = visibel) bagian daerah sinar tampak (Williams 1995).

Keuntungan metode spektrofotometri adalah bahwa metode ini memberikan cara sederhana untuk menetapkan kuantitas zat yang sangat kecil. Keuntungan lainnya yaitu metode ini sensitif, cepat, selektif, obyektif, non-destruktif dan lebih mudah diotomatisasi. Kebanyakan penggunaan spektrofotometri UV-Vis pada senyawa-senyawa organik berdasarkan transisi $\pi - \pi^*$ dan karena itu memerlukan adanya gugus kromofor, yaitu bagian molekul yang mengabsorpsi dalam daerah ultra violet dan daerah sinar tampak. Absorpsi tergeser ke panjang gelombang lebih panjang dalam molekul terkonjugasi (Williams 1995).

2. Instrumentasi pada spektrofotometer UV-Vis

Instrumen yang digunakan untuk mengukur resapan atau emisi dari radiasi elektromagnetik sebagai fungsi dari panjang gelombang disebut spektrometer. Bila digunakan sel fotoelektris sebagai detektor maka disebut spektrofotometer.

Bagian alat spektrofotometer dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Bagan Alat Spektrofotometer UV-Vis

3. Pelarut

Pelarut untuk penetapan spektrofotometri pada daerah ultraviolet dapat digunakan air, etanol, kloroform, eter, amonia encer, larutan natrium hidroksida, asam sulfat, asam klorida, dan lain-lain. Syarat-syarat pelarut yaitu : harus dapat melarutkan cuplikan, dapat meneruskan radiasi dalam daerah panjang gelombang tertentu. Pelarut yang digunakan untuk membuat larutan yang diukur, serta tidak boleh berfluoresensi pada panjang gelombang pengukuran (Anonim 1979).

E. Hewan Percobaan

1. Sistematika kelinci

Jenis yang umum ditanakkan adalah *american chinchila*, *angora*, *belgian*, *californian*, *dutch*, *english spot*, *flernish giant*, *havana*, *himalayan*, *New Zealand red*, *white* dan *black*, *rex america*. Jenis *New Zealand white* dan *Californian* sangat baik untuk produksi daging, sedangkan *angora* baik untuk bulu (Anonim 2011).

Menurut sistem binomial, bangsa kelinci diklasifikasikan sebagai berikut.

Kerajaan : Animalia
Ordo : Lagomorpha
Famili : Leporidae
Sub Famili : Leporine
Genus : Lepus, Orictolagus
Spesies : *Lepus spp*, *Orictolagus spp* (Anonim 2011).

2. Biologi umum kelinci

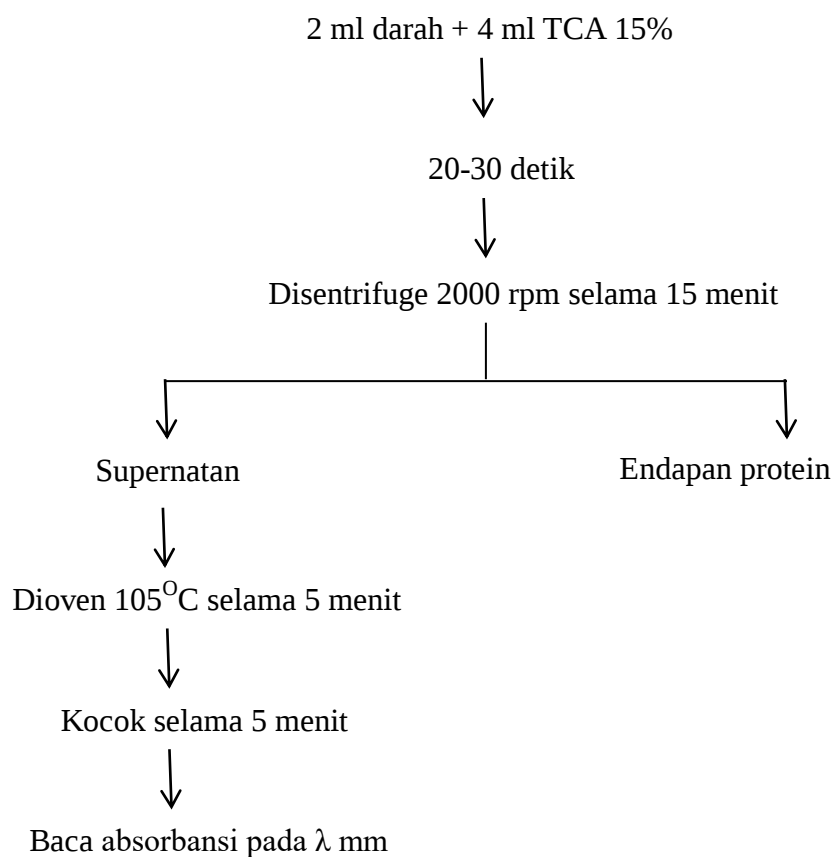
Kelinci ini merupakan kelinci albino, tidak mempunyai bulu yang mengandung pigmen, mata merah dan telinga tegak, Bulunya putih mulus, padat, tebal, dan agak kasar kalau diraba. Bobot anak 58 hari sekitar 1,8 kg. Bobot dewasa rata-rata 3,6 kg. Setelah lebih tua bobot maksimalnya mencapai 4,5-5 kg. Keuntungan menggunakan kelinci adalah memberi kemudahan pengambilan sampel darah melalui vena marginalis, memiliki ketahanan tubuh yang kuat sehingga tahan terhadap penyakit. Tanda-tanda kelinci yang sehat dan baik adalah pandangan mata jernih terang, rambut bulu halus dan rata, kaki kuat dan tidak bengkok, dada lebar pada singset, umur 3-6 bulan, berat badan 2-6 kg.

3. Pengambilan darah kelinci

Hewan uji diadaptasikan terlebih dahulu sebelum dilakukan perlakuan dengan keadaan laboratorium tempat penelitian dilakukan dan dipuasakan namun tetap diberi minum. Pengambilan darah kelinci dilakukan dari vena marginalis di telinga (Sugiyanto 1995).

F. Penentuan Kadar Piroksikam

Penetapan kadar piroksikam dalam darah dengan menggunakan metode “*difference*”. Skema kerja metode “*difference*” dapat dilihat pada gambar 4 (Sari 2011).



Gambar 4. Skema penetapan kadar piroksikam

G. Landasan Teori

Pengobatan dengan beberapa obat sekaligus (polifarmasi) dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat. Kombinasi obat dilakukan untuk meningkatkan kerja obat sehingga lebih cepat menimbulkan efek, tetapi dapat pula berakibat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efek obat yang berinteraksi dan mengurangi efek

samping. Swamedikasi atau pengobatan sendiri yang kini banyak dilakukan juga sangat potensial menimbulkan masalah interaksi obat.

Piroksikam merupakan suatu anti radang non steroid (non steroid anti inflammatory drugs, NSAIDs yang merupakan golongan asam enolat turunan oksikam) (Wilmana 2007). Absorpsi piroksikam pada saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mempunyai waktu paruh dalam plasma lebih dari 45 jam sehingga dapat diberikan satu kali sehari. Obat ini mengalami siklus enterohepatik. Kadar taraf mantap dicapai sekitar 7-10 hari dan kadar plasma kira-kira sama dengan kadar di dalam cairan sinovia (Wilmana 2007).

Pengurangan sekresi asam lambung oleh omeprazole akan berpengaruh terhadap derajat keasaman lambung, dimana suasana akan berubah menjadi alkalis. Terjadinya perubahan suasana keasaman lambung akan sangat mempengaruhi penyerapan obat-obat tertentu, terutama obat-obat yang bersifat relatif polar dan obat yang tempat penyerapannya di lambung, sehingga untuk obat yang bersifat asam seperti piroksikam, perubahan suasana lambung menjadi alkalis karena pengaruh omeprazole ini bisa diperkirakan akan menyebabkan penurunan derajat absorpsi yang berarti akan mengurangi besarnya fraksi obat tersebut yang masuk sirkulasi sistemik (Yudono 1984), farmakokinetika onset kerja antisekretori kurang lebih 1 jam, efek puncak dalam waktu 2 jam, durasi hingga 72 jam; 50% dari efek maksimum pada 24 jam; setelah menghentikan pengobatan, aktivitas sekretori secara bertahap selama 3-5 hari, penyerapan protein yang meningkat cepat mencapai 95%. Metabolisme pada hati terutama melalui CYP2C19 dan pada tingkat lebih rendah melalui cyp untuk hidroksi, desmethyl, dan metabolit sulfone (semua aktif). Efek

pertama bioavailabilitas lulus sekitar 30% - 40% meningkat pada penderita asia, pasien dengan difungsi hati. Waktu paruh eliminasi adalah 0,5-1 jam. Pengurangan hati kurang dari 3 jam. Waktu puncak plasma 0,5 – 3,5 jam. Ekskresi urin (-77% sebagai metabolit, jumlah yang sangat kecil sebagai obat tidak berubah) (Charles *et al.*2012).

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci jantan *New Zealand*. Pengambilan darah kelinci dilakukan melalui vena marginalis. Metode yang dipilih untuk menetapkan kadar piroksikam adalah spektrofotometer UV-Vis dengan pertimbangan bahwa metode ini sensitif, cepat, selektif, obyektif, non-destruktif serta dapat menetapkan kuantitas zat yang sangat kecil (Williams 1995). Piroksikam mengandung inti benzena mengandung gugus nitro yang termasuk gugus kromofor. Terdapat pula gugus –OH yang merupakan gugus auksokrom sehingga dapat dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis jika senyawa yang dianalisis dapat menyerap pada panjang gelombang UV-Vis (Harjadi 1986).

Profil farmakokinetika yang akan diamati pada penelitian ini yaitu K_a (konstanta kecepatan absorpsi), t_{max} (waktu yang diperlukan sampai tercapai kadar puncak), AUC (area di bawah kurva), V_c (volume distribusi kompartemen sentral), V_{dss} (volume distribusi keadaan tukak), K (konstanta kecepatan eliminasi), $t_{1/2}$ β (waktu paruh eliminasi), Cl_T (klirens total), α dan β .

H. Hipotesis

1. Pemberian omeprazole dapat mempengaruhi profil farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*.
2. Pemberian omeprazole peroral dapat mempengaruhi fase absorpsi, distribusi dan eliminasi farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam dan omeprazole. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam dan omeprazole yang di peroleh dari PT. Dexa Medica.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah omeprazole dengan dosis 20 mg. Variabel utama kedua dalam penelitian ini adalah pengaruh pemberian omeprazole terhadap profil farmakokinetika piroksikam.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama yang telah diidentifikasi terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung, variabel terkendali.

Variabel bebas yang dimaksud dalam penelitian ini adalah variabel yang sengaja diubah – ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah omeprazole dengan dosis 20 mg.

Variabel tergantung yang dimaksud dalam penelitian ini adalah titik pusat persoalan penelitian, yaitu profil farmakokinetika piroksikam dosis 20 mg yang dipengaruhi oleh pemberian omeprazole.

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas, sehingga perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapatkan tidak tersebar dan dapat diulang oleh peneliti lain secara tepat. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah berat kelinci, keahlian peneliti, kemurnian bahan pembanding, kondisi laboratorium serta alat.

Variabel tidak terkendali pada penelitian ini adalah variabel yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian, dalam hal ini organ dalam kelinci dan enzim-enzim dalam tubuh kelinci merupakan variabel tidak terkendali yang dapat dikendalikan melalui analisa hayati hewan uji tersebut.

3. Definisi operasional variabel utama

Variabel utama pertama, omeprazole merupakan senyawa yang ingin diketahui pengaruhnya terhadap profil farmakokinetika piroksikam.

Variabel utama kedua, profil farmakokinetika piroksikam adalah senyawa yang ingin di ketahui pengaruhnya terhadap pengaruh pemberian omeprazole.

Variabel utama ketiga, spektroskopi adalah metode yang digunakan pada penelitian ini untuk menentukan kadar piroksikam.

Variabel utama keempat, hewan uji adalah kelinci jantan *New Zealand*, hewan uji coba yang digunakan pada penelitian ini.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam, omeprazole, kelinci Jantan *New Zealand*, aquadest, suspensi CMC Na 1%, TCA 15%.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang kelinci, timbangan analitik, gelas ukur, beker glass 100 ml, pipet volume, pipet tetes, siring, labu takar 5 ml; 10 ml; 25 ml; 50 ml dan 100 ml, tabung reaksi, kertas saring, sentrifuge, alat hitung, serta spektrofotometer UV- Vis *Genesys 10s*.

D. Jalannya Penelitian

1. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan *New Zealand* yang berusia 2-3 bulan dengan variasi berat badan 1,5-2 kg dan sehat. Kelinci jantan *New Zealand* dipilih karena mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibanding kelinci betina (Yuliarti 2014).

2. Pembuatan kurva kalibrasi

2.1. Pembuatan larutan induk. Sebanyak 10 mg piroksikam dimasukkan dalam 10 ml darah ditambah dengan larutan TCA sebanyak 4 ml, disentrifuge 2000 rpm selama 15 menit. Pipet 5 ml beningan masukkan dalam labu takar 50 ml ditambahkan aquadest sampai tanda batas, sebagai larutan induk pada konsentrasi 100 ppm.

2.2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum piroksikam.

Mempipet 5 ml larutan induk dimasukkan ke dalam labu takar 10 ml, ditambahkan aquadest. Mengukur serapan pada panjang gelombang 300-500 nm dengan menggunakan spektroskopi UV-VIS. Menentukan panjang gelombang serapan maksimum piroksikam.

2.3. **Mencari *operating time*.** Mempipet 5 ml larutan induk dimasukkan ke dalam labu takar 10 ml, ditambahkan aquadest sampai tanda batas baca larutan baku internal pada panjang gelombang λ nm serapan maksimum piroksikam mulai menit ke-0 sampai ke menit yang stabil.

2.4. **Pembuatan kurva baku piroksikam dalam darah.** Kurva baku menggambarkan hubungan antara kadar dan absorbansi yang di peroleh dari hasil regresi data antara kadar piroksikam (x) dengan absorbansi (y). Larutan baku dibuat stok piroksikam dalam darah dengan cara: ditimbang 10 mg piroksikam kemudian dimasukkan dalam 10 ml darah tambah larutan TCA sebanyak 4 ml, disentrifuge 2000 rpm selama 15 menit, jadi konsentrasi larutan ini menjadi 1000 ppm. Membuat larutan stok kadar 10 ppm dengan mempipet 5 ml beningan, kemudian masukkan labu takar 50 ml dan tambahkan aquadest sampai tanda batas, kemudian encerkan larutan stok dengan aquadest dan buatlah seri konsentrasi 10, 20, 30, 40, dan 50 ppm dalam labu takar 10 ml, untuk seri konsentrasi 10 ppm diambil 1 ml, 20 ppm diambil 2 ml, 30 ppm diambil 3 ml, 40 ppm diambil 4 ml, dan 50 ppm diambil 5 ml dari larutan induk yang berkonsentrasi 100 ppm. Kemudian seri konsentrasi tersebut dilarutkan dengan aquadest sampai tanda batas. Kemudian dibaca absorbansinya masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimal yaitu λ nm dan *operating*

time. Membuat regresi linier antara konsentrasi (ppm) versus absorbansi ($\text{\AA}$). Dari kedua data tersebut dibuat persamaan kurva baku. Persamaan kurva baku yang benar akan didapat garis lurus dengan nilai regresi lebih dari 0,95.

3. Penetapan validasi metode

3.1 Penetapan batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ). LOD dan LOQ ditentukan melalui kurva baku yang didapat dari seri konsentrasi 10, 20, 30, 40 dan 50 ppm dalam labu takar 10 ml, nilai absorbansi yang didapat dari seri konsentrasi dimasukkan ke dalam rumus :

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{Sx/y}{b}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{Sx/y}{b}$$

Nilai LOD setara dengan $3,3 \times (\text{SD}/b)$ sedangkan LOQ setara dengan $10 \times (\text{SD}/b)$ (Ganjar & Rohman 2007).

3.2 Recovery penentuan kadar piroksikam dalam darah. Menyiapkan 3 ekor kelinci, masing-masing kelinci diambil 10 mL darah kemudian ditambah dengan 3 kadar piroksikam yang berbeda yaitu 8 mg, 10 mg, dan 12 mg. Menimbang 8 mg piroksikam kemudian dimasukkan kedalam 10 ml darah kelinci yang ditambah larutan TCA sebanyak 4 ml untuk kelinci pertama, disentrifuge 2000 rpm selama 15 menit, didapat beningan. Kemudian memipet beningan 2 ml dimasukkan kedalam labu takar 50 ml ditambahkan aquadest sampai tanda batas, dibaca absorbansinya sebanyak 3 kali dan didapatkan hasil. Untuk kelinci kedua, menimbang 10 mg piroksikam kemudian dimasukkan kedalam 10 ml darah ditambah larutan TCA sebanyak 4 ml, disentrifuge 2000 rpm selama 15 menit, didapatkan beningan.

Kemudian memipet beningan 2 ml masukkan kedalam labu takar 50 ml ditambahkan aquadest sampai tanda batas, dibaca absorbansinya sebanyak 3 kali dan didapatkan hasil. Untuk kelinci ketiga menimbang 12 mg piroksikam kemudian dimasukkan kedalam 10 ml darah tambah larutan TCA sebanyak 4 ml, disentrifuge 2000 rpm selama 15 menit, didapatkan beningan. Kemudian memipet beningan 2 ml masukkan kedalam labu takar 50 ml ditambahkan aquadest sampai tanda batas, dibaca absorbansinya sebanyak 3 kali dan didapatkan hasil. Setelah hasil absorbansi didapat dihitung kadar dengan rumus $y=a+bx$. Selanjutnya menentukan perolehan kembali.

Untuk mencari perolehan kembali digunakan rumus berikut:

$$\text{Perolehan kembali: } \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$$

Persyaratan yang dituntut bagi suatu metode analisa adalah jika metode tersebut dapat memberikan nilai perolehan kembali yang tinggi (95%-105%) atau lebih.

3.3 Kesalahan sistemik. Perhitungan kesalahan sistemik didapat setelah menentukan perolehan kembali atau *recovery*. Dari rata-rata *recovery* dapat dimasukkan rumus. Rumus dari kesalahan sistemik adalah :

$$\text{kesalahan sistemik} = 100 - \text{rata-rata}\%$$

3.4 Kesalahan acak (*random analytical error*). Menentukan perhitungan simpangan baku. Nilai absorbansi kurva baku dari seri konsentrasi 10, 20, 30, 40, dan 50. Di hitung menggunakan rumus $y=a+bx$ untuk menentukan kadar. Setelah ditentukan kadarnya dijumlahkan seluruh seri konsentrasi tersebut. Jumlah total dimasukkan rumus simpangan baku.

Rumus dari simpangan baku adalah :

$$\text{Simpangan baku (SD)} = \sqrt{\frac{\sum (y - y')^2}{5 - 2}} =$$

Setelah perhitungan simpangan baku (SD) didapat baru masuk ke rumus perhitungan kesalahan acak.

$$\text{Kesalahan acak} = \frac{\text{simpangan baku}}{\text{harga rata-rata}} \times 100\%$$

Persyaratan yang dituntut bagi suatu metode analisa adalah jika metode tersebut kesalahan acak kurang dari 10%.

4. Penetapan besaran dosis.

Penetapan dosis ini ditentukan berdasarkan faktor konversi dosis manusia ke dosis kelinci. Dosis piroksikam yang digunakan dalam penetapan kadar piroksikam menggunakan spektrofotometer UV-Vis adalah 20 mg dan dosis omeprazole adalah 20 mg. Konversi dosis manusia (70 kg) ke kelinci 1,5 kg adalah 0.07, sehingga dosis piroksikam untuk kelinci dengan berat badan 1,5 kg adalah 1,4 mg dan dosis omeprazole adalah 1,4 mg.

5. Prosedur Hewan uji

5.1 Pembagian kelompok hewan uji. Kelompok hewan uji dibagi menjadi 3 kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 3 kelinci jantan *New Zealand* yaitu : kelompok piroksikam tunggal, kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Pada kelompok piroksikam tunggal kelinci diberi suspensi piroksikam, kelinci pertama diberi dosis piroksikam 1,4 mg, kelinci kedua diberi dosis piroksikam 1,4 mg, dan kelinci ketiga di beri dosis piroksikam 1,5 mg. Pada kelompok kontrol negatif kelinci hanya diberi suspensi CMCNa 1%, dan pada kelompok perlakuan diberi suspensi piroksikam dan suspensi omeprazole, pada

kelinci pertama diberi dosis 1,49 mg, pada kelinci kedua diberi dosis 1,49 mg, dan pada kelinci ketiga diberi dosis 1,5 mg dilakukan secara oral 15 menit sebelum pengambilan darah.

5.2 Penetapan sampling darah dan penetapan parameter farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*. Darah kelinci diambil setiap hari sebanyak 4 ml melalui vena marginalis dan dilakukan selama 11 hari. Setiap darah kelinci dibaca absorbansinya dengan cara : darah 4 ml masukkan kedalam tabung reaksi yang berisi EDTA tambahkan 4 ml TCA 15% digojok selama 20-30 detik, kemudian sentrifuge dengan kecepatan 2000 rpm selama 15 menit. Terbentuk 2 lapisan antara lapisan organik dan endapan protein. Pada lapisan organik diambil 3 ml dan baca absorbansi pada panjang gelombang λ nm untuk mengukur kadar piroksikam. (Skema prosedur hewan uji dapat dilihat pada gambar 5).

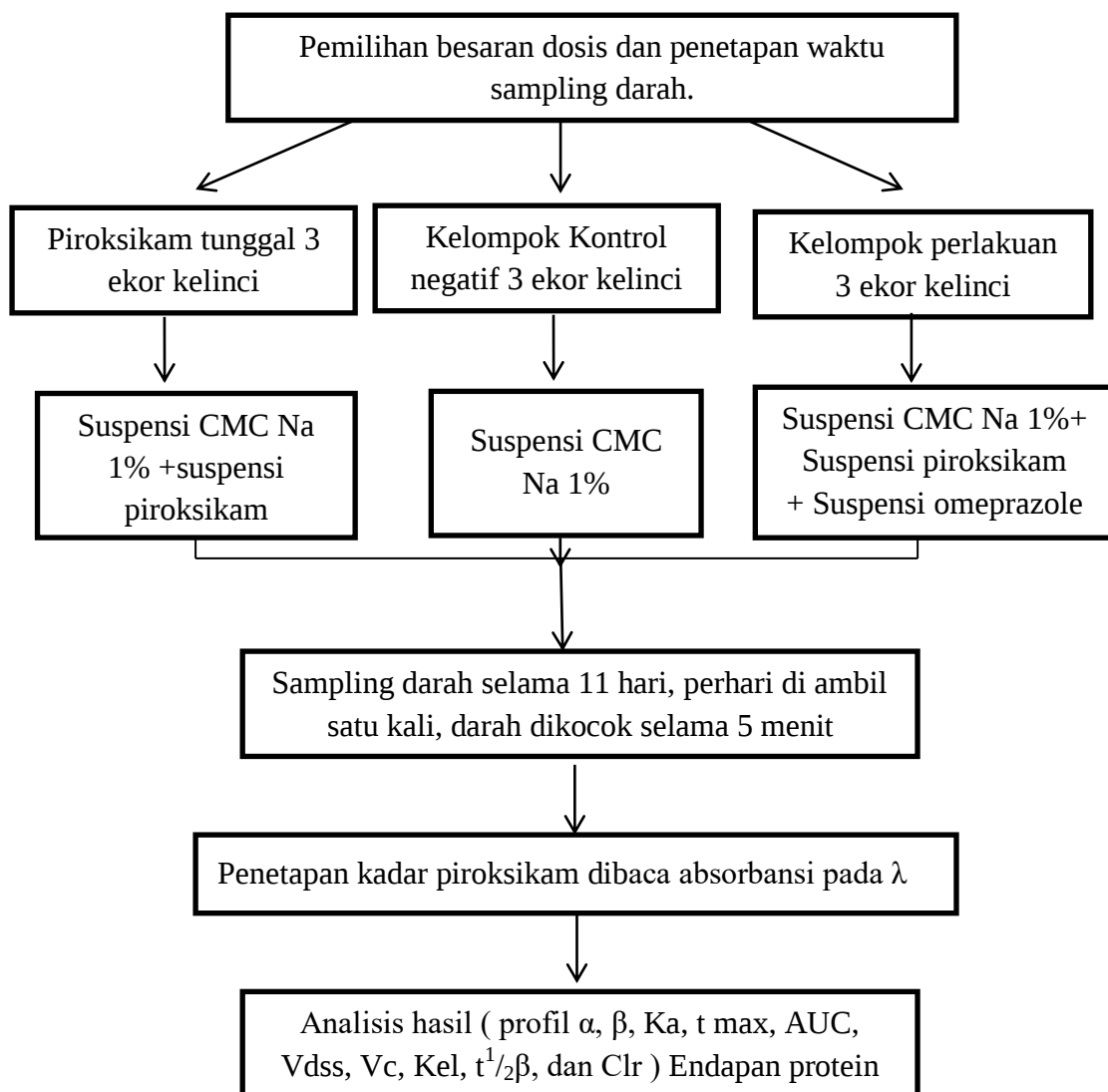
6. Cara analisis

6.1. Analisis data. Data yang diperoleh berupa kadar piroksikam dalam darah terhadap waktu yang dianalisis dengan menggunakan metode residual untuk menghitung harga profil farmakokinetik (α , β , K_a , t_{max} , AUC, V_{dss} , V_c , K_{el} , $t_{1/2}$, β , dan Cl_r) dari pengamatan. Prosedur hewan uji lebih lengkap dapat dilihat pada gambar 5.

6.2. Analisis statistik dan aturan pengambilan keputusan. Analisa data yang digunakan dalam penelitian ini dilihat terlebih dahulu apakah data kadar piroksikam dalam darah terdistribusi normal atau tidak dengan menggunakan uji distribusi normal (kolmogorov smirnov), jika data tidak terdistribusi normal ($P < 0,05$) dilanjutkan dengan metode uji nonparametrik, sedangkan jika data terdistribusi

normal ($P>0,05$) maka dilanjutkan dengan uji parametrik (Independent-Samples T Test).

7. Skema kerja



Gambar 5. Skema prosedur hewan uji penetapan kadar piroksikam dalam darah

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hewan Uji

Kelinci dipelihara dalam kandang dan diadaptasi selama 7 hari di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi dan dipuasakan selama 12 jam dengan tujuan untuk mengosongkan lambung kelinci sehingga absorpsi obat dapat sempurna dan obat tidak berinteraksi dengan makanan di lambung yang dapat mempengaruhi penelitian. Hewan uji telah memenuhi syarat sebagai hewan uji yang dapat digunakan (Yuliarti 20014). (sertifikat hewan uji dapat dilihat pada lampiran 1).

2. Pembuatan kurva kalibrasi

2.1 Panjang gelombang serapan maksimum piroksikam. Setiap zat aktif dan baku dibuat spektrumnya pada konsentrasi 50 ppm, panjang gelombang antara 300-500 nm. Konsentrasi diperoleh absorbansi terbesar pada panjang gelombang 342 nm dengan serapan 0,836. Panjang gelombang tersebut dipilih karena piroksikam memberikan serapan yang relatif besar. Penentuan panjang gelombang guna meningkatkan selektivitas dan sensitivitasnya analisis dari piroksikam (hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum dapat dilihat pada lampiran 2).

2.2 *Operating time*. Hasil *operating time* selama 90 menit menunjukkan kestabilan serapan piroksikam. Dari menit ke 11 sampai keminut 36 absorbansi piroksikam relatif stabil. Kurva waktu (menit) dengan absorbansi pada panjang gelombang 342 nm (gambar *operating time* dapat dilihat pada lampiran 3).

2.3 Kurva baku (dalam darah)

Tabel 3. Kurva baku (dalam darah)

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
10	0,215
20	0,354
30	0,502
40	0,644
50	0,793

Regresi linier : $a = 0,0678$

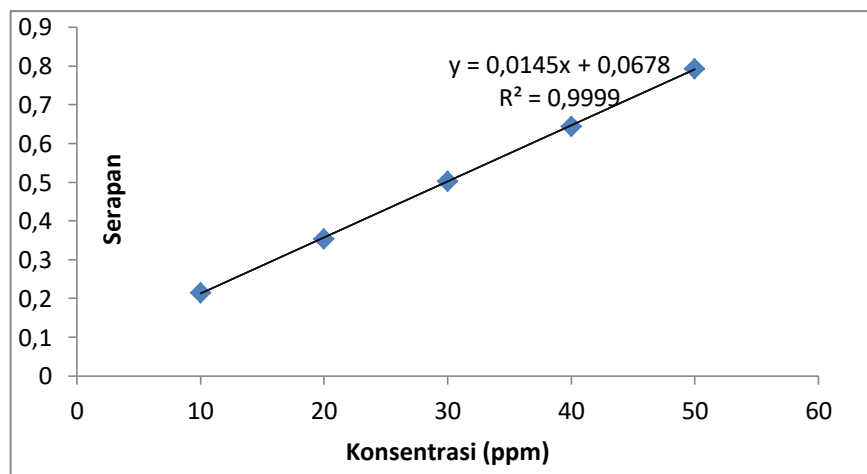
$b = 0,0144$

$r = 0,999$

persamaan garis : $y = a + bx$

$y = 0,0678 + 0,0144x$

Berdasarkan hasil yang tertera pada lampiran 4 menunjukkan bahwa piroksikam dengan kurva baku piroksikam dengan seri konsentrasi 10-50 $\mu\text{g/mL}$ dengan 5 variasi konsentrasi.



Gambar 6. kurva garis regresi linier hubungan antara konsentrasi piroksikam.

Persamaan regresi linier antara konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan serapan diperoleh Persamaan regresi $y = 0,0678 + 0,0144x$ adalah konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$) dan y adalah serapan dengan nilai koefisiensi determinasi sebesar 0,999

3. Validasi metode.

3.1 LOD dan LOQ. Metode spektroskopi UV-Vis yang digunakan mendeteksi keberadaan piroksikam dalam sampel lebih dari samadengan 0,081 ppm (LOD). Konsentrasi terendah dari piroksikam dalam sampel yang masih dapat ditentukan dengan tetap memenuhi syarat akurasi dan presisi yang dapat diterima pada metode ini adalah 0,107 ppm (LOQ). (perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada lampiran 5).

3.2 Hasil penetapan *recovery*, kesalahan sistemik, dan kesalahan acak. Penetapan ini menggunakan 3 konsentrasi 8, 10, dan 12 ppm dengan pengulangan sebanyak 3x. Berdasarkan tabel 3 dapat dilihat dari setiap konsentrasi diperoleh rentang % *recovery* yaitu sebesar 95,565%-99,781% ini dapat diterima karena memenuhi syarat % *recovery* adalah 95-105% (Ganjar dan Rohman 2012). Dapat disimpulkan bahwa metode ini mempunyai akurat dan presisi yang baik. Nilai akurat dan presisi yang baik < 10% (Ganjar dan Rohman 2007).

Tabel 4. Nilai *recovery*, akurat, dan presisi

Kadar sebenarnya (ppm)	Kadar terukur (ppm)	Recovey (%)	Kesalahan acak %	Kesalahan Sistemik %
8	7,645	95,56	0,0122	4,226%
	7,576	94,7		
	7,715	96,437		
Rata-rata $\pm$ SD	7,645 $\pm$ 0,069	95,565 $\pm$ 0,868		
10	9,625	96,25	0,0122	4.334%
	9,659	96,59		
	9,763	97,63		
Rata-rata $\pm$ SD	9,682 $\pm$ 0,071	96,823 $\pm$ 0,718		
12	11,812	98,433	0,0120	2,423%
	11,916	99,3		
	11,194	101,61		
Rata-rata $\pm$ SD	11,640 $\pm$ 0,3903	99,781 $\pm$ 1,642		

Dari hasil pengujian recovery, kesalahan acak dan kesalahan sistemik yang diperoleh ini dapat disimpulkan bahwa metode analisis dengan metode spektroskopi UV-Vis memenuhi syarat validasi metode sehingga dapat digunakan untuk penetapan kadar piroksikam tanpa dengan penambahan omeprazole. (perhitungan recovery, kesalahan sistemik, dan kesalahan acak dapat dilihat pada lampiran 6).

4. Besaran dosis.

Perhitungan dosis :

Piroksikam dengan dosis 20 mg/ 70 kg berat badan manusia dikonversikan ke hewan uji kelinci jantan *New Zealand* dengan berat badan 1,5 kg kelinci menggunakan rumus 0,07.

Perhitungan : $0,07 \times 0,02 \text{ g} = 0,0014\text{g}/1,5 \text{ kg BB kelinci}$

Omeprazole dengan dosis 20 mg/ 70 kg berat badan manusia dikonversikan ke hewan uji kelinci jantan *New Zealand* dengan berat badan 1,5 kg kelinci menggunakan rumus 0,07.

Perhitungan : $0,07 \times 0,02 \text{ g} = 0,0014\text{g}/1,5 \text{ kg BB kelinci}$

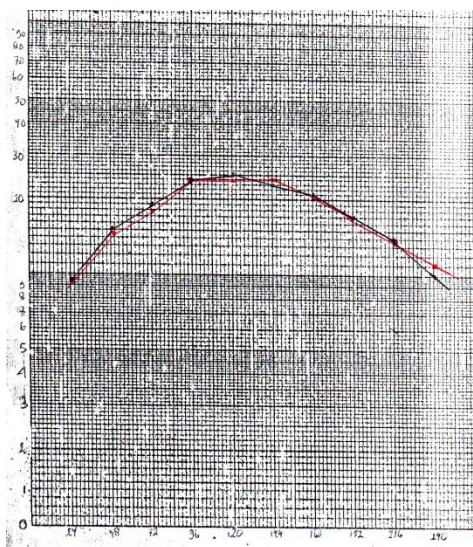
5. Prosedur hewan uji

5.1 Kelompok hewan uji

Tabel 5. Kelompok hewan uji

N o	Kelompok piroksikam tunggal	Kelompok Kontrol Negatif	Kelompok Perlakuan
1	1,68 mg	CMC Na 1%	1,49 mg
2	1,49 mg	CMC Na 1%	1,49 mg
3	1,58 mg	CMC Na 1%	1,4 mg

5.2 Hasil sampling darah dan penetapan parameter farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand*. Hasil kadar piroksikam dalam darah hewan uji tanpa penambahan dengan adanya penambahan omeprazole, hasil dapat dilihat pada gambar 7.



Gambar 7. Rata-rata kadar piroksikam dalam darah terhadap waktu tanpa penambahan omeprazole (garis hitam) dengan penambahan omeprazole (garis merah)

5.3 Preparasi Sampel. Hasil preparasi sampel untuk mengukur kadar piroksikam dalam darah menggunakan metode *difference* yang dimodifikasi dan telah

diuji ketetapan serta ketelitiannya. Profil farmakokinetika piroksikam yang diukur dalam darah, tanpa penambahan omeprazole dan penambahan omeprazole Hasil perhitungan dapat dilihat pada tabel 4. (perhitungan dapat dilihat pada lampiran 9 dan 10).

6. Analisis Data

6.1. Analisis statistik

Tabel 6. Data nilai mean $\pm$ SD profil farmakokinetika piroksikam (kelompok piroksikam tunggal) dan dengan penambahan omeprazole (kelompok perlakuan). (Tsulis :2011)

Parameter farmakokinetika	Piroksikam	Piroksikam + omeprazole
Ka (jam^{-1})	0,016 $\pm$ 0,000707	0,022 $\pm$ 0,00282
Cpmaks (mg/ml)	27,274 $\pm$ 5,219	24,892 $\pm$ 4,712
Tmaks (jam)	72,799 $\pm$ 4,833	76,35 $\pm$ 12,287
AUC mg/ml.jam)	4292,536 $\pm$ 162,898	4185,845 $\pm$ 167,667
Vd (ml)	0,453 $\pm$ 0,113	0,71 $\pm$ 0,035
Kel (jam^{-1})	0,00966 $\pm$ 0,00251	0,00833 $\pm$ 0,00321
Cl (ml/jam)	0,00419 $\pm$ 0,000156	0,0043 $\pm$ 0,000216
$t^{1/2}$ (jam)	75,35 $\pm$ 21,280	90,75 $\pm$ 29,745

Pada kinetika absorpsi, data Ka terjadi peningkatan pada piroksikam dengan perlakuan. Untuk uji t terhadap profil Ka diperoleh nilai sig $>0,05$ yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara piroksikam tanpa dan dengan penambahan omeprazole. Berdasarkan efek omeprazole yang sifatnya menghambat asam lambung dan mempengaruhi efek analgetik dari piroksikam, maka absorpsi piroksikam akan menurun sehingga kadar piroksikam dalam darah kecil.

Penurunan CP_{maks} pada uji t $p > 0,05$ menurun tetapi tidak signifikan, disebabkan oleh pengaruh penambahan omeprazole sehingga bioavailabilitas menurun. Efek yang diinginkanpun semakin lama tercapai.

Pada waktu puncak maksimum mengalami kenaikan, pada uji t diperoleh $sig > 0,05$ meningkat tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan antara piroksikam dengan penambahan omeprazole dan piroksikam tanpa penambahan, harga waktu puncak menjadi lebih besar karena banyak waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak, waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimum tidak bergantung pada dosis tetapi bergantung pada tetapan laju absorpsi dan eliminasi. Dalam hal penambahan omeprazole menjadikan absorpsi lambat dan waktu puncak semakin lama, karena sesuai dengan hipotesis yang terjadi dengan terjadinya peningkatan K_a diikuti oleh kenaikan pada waktu puncak.

Harga luas daerah di bawah kurva (AUC) terjadi penurunan pada nilai piroksikam+omeprazole. Pada uji t , tidak adanya perbedaan yang bermakna nilai AUC piroksikam tanpa dan dengan penambahan omeprazole ($p > 0,05$). Profil ini menggambarkan jumlah ketersediaan hayati dan biasa digunakan sebagai perkiraan kasar jumlah obat diabsorpsi. Dalam penelitian ini AUC dipengaruhi oleh eliminasi, oleh karena itu AUC dalam darah menurun karena konsentrasi dalam darah waktu itu telah turun menjadi konsentrasi yang tidak bermakna, sehingga area dibawah kurva lebih sempit.

Volume distribusi meningkat, pada uji t menunjukkan bahwa meningkat tetapi tidak signifikan $p > 0,05$, peningkatan bisa terjadi dikarenakan konsentrasi obat dalam plasma menurun.

Pada kinetika eliminasi, mengalami penurunan dengan penambahan omeprazole pada piroksikam. Dari hasil uji t, penurunan tetapi tidak signifikan pada piroksikam dengan penambahan omeprazole. Penurunan nilai kecepatan eliminasi dikarenakan obat yang dimetabolisme dihati diubah menjadi metabolit yang polar (larut air) sehingga obat dieliminasi dan obat cepat diekskresikan.

Peningkatan *clirens total* pada uji t diperoleh nilai $\text{sig} > 0,05$ meningkat tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan antara piroksikam tanpa omeprazole dan dengan omeprazole. Peningkatan ini bisa terjadi dikarenakan K_a dari obat tersebut meningkat sehingga berpengaruh pada AUC yang menurun dan *klirens total* yang meningkat karena *klirens total* diperoleh dari pembagian antara dosis dengan AUC.

Waktu paruh eliminasi meningkat pada penambahan omeprazole, pada uji t $p > 0,05$ meningkat tetapi tidak signifikan. Meningkat disebabkan obat dimetabolisme dihati diubah menjadi metabolit yang polar (larut air) sehingga jumlah yang diekskresikan menjadi lebih banyak dan cepat. Waktu untuk kadar obat didalam plasma menjadi semakin cepat (Tsulis, 2011).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Dari hasil penelitian dan analisis data menunjukkan bahwa omeprazole memberikan pengaruh terhadap profil farmakokinetika piroksikam.
2. Dari hasil penelitian ini omeprazole peroral pada absorpsi meningkatkan nilai parameter farmakokinetik k_a , T_{maks} , dan menurunkan nilai C_{pmax} dan AUC, pada distribusi meningkatkan nilai V_d , pada eliminasi meningkatkan nilai Cl , $t^{1/2}$, dan menurunkan nilai kel .

.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian sejenis menggunakan alat lain (HPLC) dan hewan uji lain.
2. Perlu dilakukan penelitian sejenis dengan perbandingan pemberian obat yaitu secara intravaskular dan ekstrasvaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- [Anonim]. 1979. *Farmakope Indonesia. Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Anonim]. 1995. *Farmakologi dan Terapi. Edisi IV*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran.
- [Anonim]. 2003. *Interaksi Obat*,
<http://www.farklin.com/images/multirow3f27254ed84ab.pdf>. [28
2008] agustus
- [Anonim]. 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- [Anonim]. 2009. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbitan FKUI.
- [Anonim]. 2011. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran.
- Chairun. 2006. *Kombinasi Obat*. Universitas Sumatera Utara.
- Charles *et al.* 2012. *Drug information handbook with international trade names index*. Lexicomp.
- Day RA, Underwood AL. 1983. *Analisa Kimia Kuantitatif. Edisi IV*. Fakultas Kedokteran Airlangga Surabaya: Erlangga. Hal 383-404.
- Djojodiningrat D, 2006, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Dispepsia Fungsional, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Drh. Nurheti Yuliarti. 2014. *Tambang Emas dari Kelinci Hias*. Hal 13.
- Ganiswarna SG. 1995. *Farmakologi dan Terapi. Edisi IV*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Gandjar, I.G & Rohman, A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gandjar I.G, & Rohman A. 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 466-497.
- Harjadi. 1986. *Ilmu Kimia Analitik Dasar*. Jakarta: PT Gramedia.
- Khopkar, S.M. 1990. *Konsep Dasar Kimia Analitik*. Saptorahardjo A, penerjemah; Jakarta: UI Press.

- Mutschler, E. 1999. *Dinamika Obat*. Edisi V. Bandung: Penerbit ITB.
- Ni Luh Dewi, A. 2004. *Pengukuran Sifat Fisikokimia Piroksikam Kelarutan dalam Dapar Fosfat dan Log P Oktanol-Dapar Fosfat*. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Roth, HJ, Blaschke G. 1990. *Analisis Farmasi*. Sarjono Kisman, Slamet Ibrahim, penerjemah; Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Bandung. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Shargel L, Yu. 1988. *Biofarmasetikadan Farmakokinetika*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono, Soekardjo HB. 1995. *Kimia Medisinal*. Edisi I & II. Surabaya: Airlangga University Press.
- Soetarno. 2009. *Farmakokinetika Dasar*. Surakarta: UNS Press.
- Sudjadi & Abdul Rohman. 2008. *Analisis Kuantitatif Obat*. Jogjakarta: Universitas Gajah Mada.
- Sugiyanto. 1995. *Petunjuk Praktikum Farmasi*. Edisi IV. Jogjakarta: Laboratorium Farmasi dan Taksonomi. Universitas Gajah Mada Edisi
- Tsulis N.S. 2011. *Profil Farmakokinetika Asetosal Terhadap Pengaruh Pemberian Antasida $Al(OH)_3$ Secara In Vivo Pada Kelinci Jantan New Zealand White*. Solo: Universitas Setia Budi.
- Yudono RH. 1984. *Penurunan Ketersediaan Hayati Omeprazole*. Berkala Ilmu Kedokteran 4.
- Wilmana, P.F. 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya dalam Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Sertifikat Hewan Uji

"ABIMANYU FARM"

✓ Mencit putih jantan ✓ Tikus Wistar ✓ Swis Webster ✓ Cacing
 ✓ Mencit Balb/C ✓ Kelinci New Zealand

Ngampon RT 04 / RW 04. Mojosongo Kec. Jebres Surakarta. Phone 085 629 994 33 / Lab USB Ska

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sigit Pramono

Selaku pengelola Abimanyu Farm, menerangkan bahwa hewan uji yang digunakan untuk penelitian, oleh:

Nama : Iis Sholihah

Nim : 17113188 A

Institusi : Universitas Setia Budi Surakarta

Merupakan hewan uji dengan spesifikasi sebagai berikut:

Jenis hewan : Kelinci New Zealand

Umur : 2-3 bulan

Jenis kelamin : Jantan

Jumlah : 15 ekor

Keterangan : Sehat

Asal-usul : Unit Pengembangan Hewan Percobaan Boyolali

Yang pengembangan dan pengelolaannya disesuaikan standar baku penelitian. Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

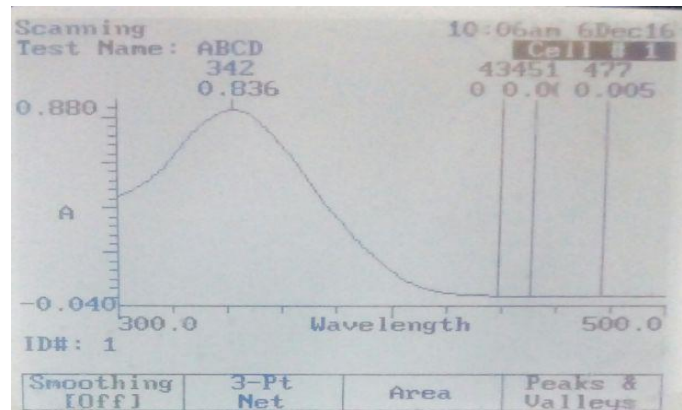
Surakarta, 20 Maret 2017

Hormat kami



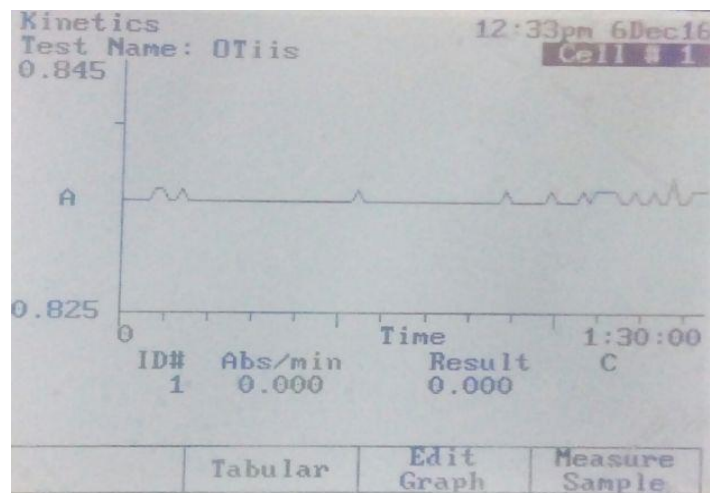
Sigit Pramono

"ABIMANYU FARM"

Lampiran 2. Penentuan panjang gelombang maksimal

Lampiran 3. Penentuan *operating time*

Absorbansi piroksikam dari menit ke 0 sampai ke menit yang stabil pada panjang gelombang 342 nm



Perincian Hasil *Operating time*

HH:MM:SS,"Abs","Delta","Lin"	HH:MM:SS,"Abs","Delta","Lin"	HH:MM:SS,"Abs","Delta","Lin"
0:00:00,"0.836","-----","---	0:41:00,"0.836","0.000","L"	01:23:00,"0.837","0.001","L"
0:02:00,"0.836","0.000","---"	0:42:00,"0.836","0.000","L"	01:24:00,"0.837","0.000","L"
0:03:00,"0.836","0.000","L"	0:43:00,"0.836","0.000","L"	01:25:00,"0.836","-0.001","L"
0:04:00,"0.836","0.000","L"	0:44:00,"0.836","0.000","L"	01:26:00,"0.836","0.000","L"
0:05:00,"0.836","0.000","L"	0:45:00,"0.836","0.000","L"	01:27:00,"0.839","0.003","L"
0:06:00,"0.837","0.001","L"	0:46:00,"0.836","0.000","L"	01:28:00,"0.836","-0.003","L"
0:07:00,"0.837","0.000","L"	0:47:00,"0.836","0.000","L"	01:29:00,"0.837","0.001","L"
0:08:00,"0.837","0.000","L"	0:48:00,"0.836","0.000","L"	01:30:00,"0.837","0.000","L"
0:09:00,"0.837","0.000","L"	0:49:00,"0.836","0.000","L"	ID#,"Abs/min","Result","C" 1,"0.000","0.000",""
0:10:00,"0.837","0.000","L"	0:50:00,"0.836","0.000","L"	
0:11:00,"0.836","-0.001","L"	0:51:00,"0.836","0.000","L"	
0:12:00,"0.836","0.000","L"	0:52:00,"0.836","0.000","L"	
0:13:00,"0.836","0.000","L"	0:53:00,"0.836","0.000","L"	
0:14:00,"0.836","0.000","L"	0:54:00,"0.836","0.000","L"	
0:15:00,"0.836","0.000","L"	0:55:00,"0.836","0.000","L"	
0:16:00,"0.836","0.000","L"	0:56:00,"0.836","0.000","L"	
0:17:00,"0.836","0.000","L"	0:57:00,"0.836","0.000","L"	
0:18:00,"0.836","0.000","L"	0:58:00,"0.836","0.000","L"	
0:19:00,"0.836","0.000","L"	0:59:00,"0.836","0.000","L"	
0:20:00,"0.836","0.000","L"	01:00:00,"0.836","0.000","L"	
0:21:00,"0.836","0.000","L"	01:01:00,"0.837","0.001","L"	
0:22:00,"0.836","0.000","L"	01:02:00,"0.837","0.000","L"	
0:23:00,"0.836","0.000","L"	01:03:00,"0.836","-0.001","L"	
0:24:00,"0.836","0.000","L"	01:04:00,"0.836","0.000","L"	
0:25:00,"0.836","0.000","L"	01:05:00,"0.836","0.000","L"	
0:26:00,"0.836","0.000","L"	01:06:00,"0.836","0.000","L"	
0:27:00,"0.836","0.000","L"	01:07:00,"0.837","0.001","L"	
0:28:00,"0.836","0.000","L"	01:08:00,"0.837","0.000","L"	
0:29:00,"0.836","0.000","L"	01:09:00,"0.836","-0.001","L"	
0:30:00,"0.836","0.000","L"	01:10:00,"0.836","0.000","L"	
0:31:00,"0.836","0.000","L"	01:11:00,"0.837","0.001","L"	
0:32:00,"0.836","0.000","L"	01:12:00,"0.837","0.000","L"	
0:33:00,"0.836","0.000","L"	01:13:00,"0.836","-0.001","L"	
0:34:00,"0.836","0.000","L"	01:14:00,"0.837","0.001","L"	
0:35:00,"0.836","0.000","L"	01:15:00,"0.837","0.000","L"	
0:36:00,"0.836","0.000","L"	01:16:00,"0.837","0.000","L"	
0:37:00,"0.837","0.001","L"	01:17:00,"0.836","-0.001","L"	
0:38:00,"0.837","0.000","L"	01:18:00,"0.836","0.000","L"	
0:39:00,"0.836","-0.001","L"	01:19:00,"0.837","0.001","L"	
0:40:00,"0.836","0.000","L"	01:20:00,"0.837","0.000","L"	

Lampiran 4. Kurva baku piroksikam**Kurva baku (dalam darah)**

Konsentrasi	Absorbansi
10	0,215
20	0,354
30	0,502
40	0,644
50	0,793

Regresi linier : $a = 0,0678$

$b = 0,0144$

$r = 0,999$

persamaan garis : $y = a + bx$

$y = 0,0678 + 0,0144x$

Lampiran 5. Perhitungan LOD dan LOQ

Konsentrasi (µg/ml)	absorbansi (y)	y'	y-y'	y-y' ²
10	0,215	0,212	0,0032	0,00001024
20	0,354	0,356	0,0018	0,00000324
30	0,502	0,500	0,0022	0,00000484
40	0,644	0,644	0,0002	0,00000004
50	0,793	0,788	0,0052	0,00002704
Jumlah total				0,0000454

Nilai y' diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan regresi linier

$y = 0,0144x + 0,0678$ dengan x adalah konsentrasi (µg/mL) dan y adalah absorbansi.

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{N - 2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual

N = jumlah data

$\sum |y - \hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00004540}{5-2}} = 0,003890159$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,003890159}{0,0144}$$

$$= 0,89149 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,081$$

$$\text{LOD} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 10 \times \frac{0,003890159}{0,0144}$$

$$= 2,70149 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,107$$

Lampiran 6. Perhitungan kadar recovery

Perhitungan recovery pada dosis 8 ml

$$y = a + bx$$

$$0,288 = 0,0678 + 0,0144x$$

$$x = \frac{0,288 - 0,0678}{0,0144} = 15,291$$

$$y = a + bx$$

$$0,286 = 0,0678 + 0,0144x$$

$$x = \frac{0,286 - 0,0678}{0,0144} = 15,152$$

$$y = a + bx$$

$$0,290 = 0,0678 + 0,0144x$$

$$x = \frac{0,290 - 0,0678}{0,0144} = 15,430$$

Absorbansi (A ⁰)	Kadar
0.288	15,291
0.286	15,152
0.290	15,430

Perhitungan kadar recovery pada dosis 10 ml

$$y = a + bx$$

$$0,345 = 0,0678 + 0,0144x$$

$$x = \frac{0,345 - 0,0678}{0,0144} = 19,25$$

$$y = a + bx$$

$$0,346 = 0,0678 + 0,0144x$$

$$x = \frac{0,346 - 0,0678}{0,0144} = 19,319$$

$$y = a + bx$$

$$0,349 = 0,0678 + 0,0144x$$

$$x = \frac{0,349 - 0,0678}{0,0144} = 19,527$$

Absorbansi (A ⁰)	Kadar
0.345	19,25
0.346	19,319
0.349	19,527

- Perhitungan kadar recovery pada dosis 12 ml

- $y = a + bx$

- $0,408 = 0,0678 + 0,0144x$

$$x = \frac{0,408 - 0,0678}{0,0144} = 23,625$$

- $y = a + bx$

- $0,411 = 0,0678 + 0,0144x$

$$x = \frac{0,411 - 0,0678}{0,0144} = 23,833$$

- $y = a + bx$

- $0,419 = 0,0678 + 0,0144x$

- $x = \frac{0,419 - 0,0678}{0,0144} = 24,388$

Absorbansi (A ⁰)	Kadar
0.408	23,625
0.411	23,833
0.419	24,388

$$\text{Jumlah terukur} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{faktor pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$\text{Pada dosis 8 mg} = \frac{15,291}{1000} \times 50 \times 10 = 7,645$$

$$\frac{15,152}{1000} \times 50 \times 10 = 7,576$$

$$\frac{15,430}{1000} \times 50 \times 10 = 7,715$$

$$\text{Pada dosis 10 mg} = \frac{19,25}{1000} \times 50 \times 10 = 9,625$$

$$\frac{19,319}{1000} \times 50 \times 10 = 9,659$$

$$\frac{19,527}{1000} \times 50 \times 10 = 9,763$$

$$\text{Pada dosis 12 mg} = \frac{23,625}{1000} \times 50 \times 10 = 11,812$$

$$\frac{23,833}{1000} \times 50 \times 10 = 11,916$$

$$\frac{24,388}{1000} \times 50 \times 10 = 12,194$$

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$$

Dosis	$\frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$	Recovery (%)	Rata-rata (%)
8 mg	$\frac{7,645}{8} \times 100\%$	95,56%	95,565%
	$\frac{7,576}{8} \times 100\%$	94,7%	
	$\frac{7,715}{8} \times 100\%$	96,437%	

Dosis	$\frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$	Recovery (%)	Rata-rata (%)
10 mg	$\frac{9,625}{10} \times 100\%$	96,25%	96,823%
	$\frac{9,659}{10} \times 100\%$	96,59%	
	$\frac{9,763}{10} \times 100\%$	97,63%	

Dosis	$\frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar sebenarnya}} \times 100\%$	Recovery (%)	Rata-rata (%)
12 mg	$\frac{11,812}{12} \times 100\%$	98,433%	99,781%
	$\frac{11,916}{12} \times 100\%$	99,3%	
	$\frac{12,194}{12} \times 100\%$	101,61%	

Perhitungan SD :

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi (y)	y'	y-y'	$\sum (y-y')^2$
10	0,215	0,212	0,0032	0,00001024
20	0,354	0,356	0,0018	0,00000324
30	0,502	0,500	0,0022	0,00000484
40	0,644	0,644	0,0002	0,00000004
50	0,793	0,788	0,0052	0,00002704

Jumlah total = 0,0000454

$$\text{Simpangan baku (SD)} = \sqrt{\frac{\sum (y-y')^2}{n-2}} =$$

$$\begin{aligned}
 \text{Simpangan baku (SD)} &= \sqrt{\frac{0,0000454}{5-2}} \\
 &= \sqrt{\frac{0,0000454}{3}} = \\
 &= \sqrt{0,000015133} \\
 &= 0,003890
 \end{aligned}$$

Perhitungan simpangan baku relatif = $\frac{\text{Simpangan baku}}{\text{rata-rata}}$

$$\text{Rata-rata dosis 8 mg} = \frac{0.003890}{95,565} = 0,00004070527913$$

$$\text{Rata-rata dosis 10 mg} = \frac{0.003890}{96,823} = 0,00004017640437$$

$$\text{Rata-rata dosis 12 mg} = \frac{0.003890}{99,781} = 0,00003898537798$$

Kadar terukur	Kadar sebenarnya	Rata-rata	SD
7,645	8	7,645	0,069
7,576	8		
7,715	8		
9,625	10	9,682	0,071
9,659	10		
9,763	10		
11,812	12	11,640	0,139
11,916	12		
11,194	12		

Perhitungan kesalahan sistemik = 100% -rata-rata%

$$\text{Dosis 8 mg} = 100\% - 95,565\% = 4,435\%$$

$$\text{Dosis 10 mg} = 100\% - 96,823\% = 3,177\%$$

$$\text{Dosis 12 mg} = 100\% - 99,781\% = 0,219\%$$

Perhitungan kesalahan acak = $\frac{\text{simpangan baku}}{\text{harga rata-rata}} \times 100\%$

$$\frac{0,0000454}{97,389} \times 100\% = 0,00004661717442$$

Lampiran 7. Pemilihan besaran dosis

Hewan dan BB rata-rata	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmut 400 g	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 g	1,0	7,0	12,29	27,8	28,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 g	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	60,5
Marmut 400 g	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,06	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,76	0,16	0,32	1,0

Dosis piroksikam 20 mg

Dosis piroksikam 20 mg untuk 1,5 kg kelinci =

$0,07 \times 20 \text{ mg} = 1,4 \text{ mg/1,5 Kg BB kelinci}$

-Dosis omeprazole 20 mg

Dosis omeprazole 20 mg untuk 1,5 kg kelinci =

$0,07 \times 20 \text{ mg} = 1,4 \text{ mg/1,5 Kg BB kelinci}$

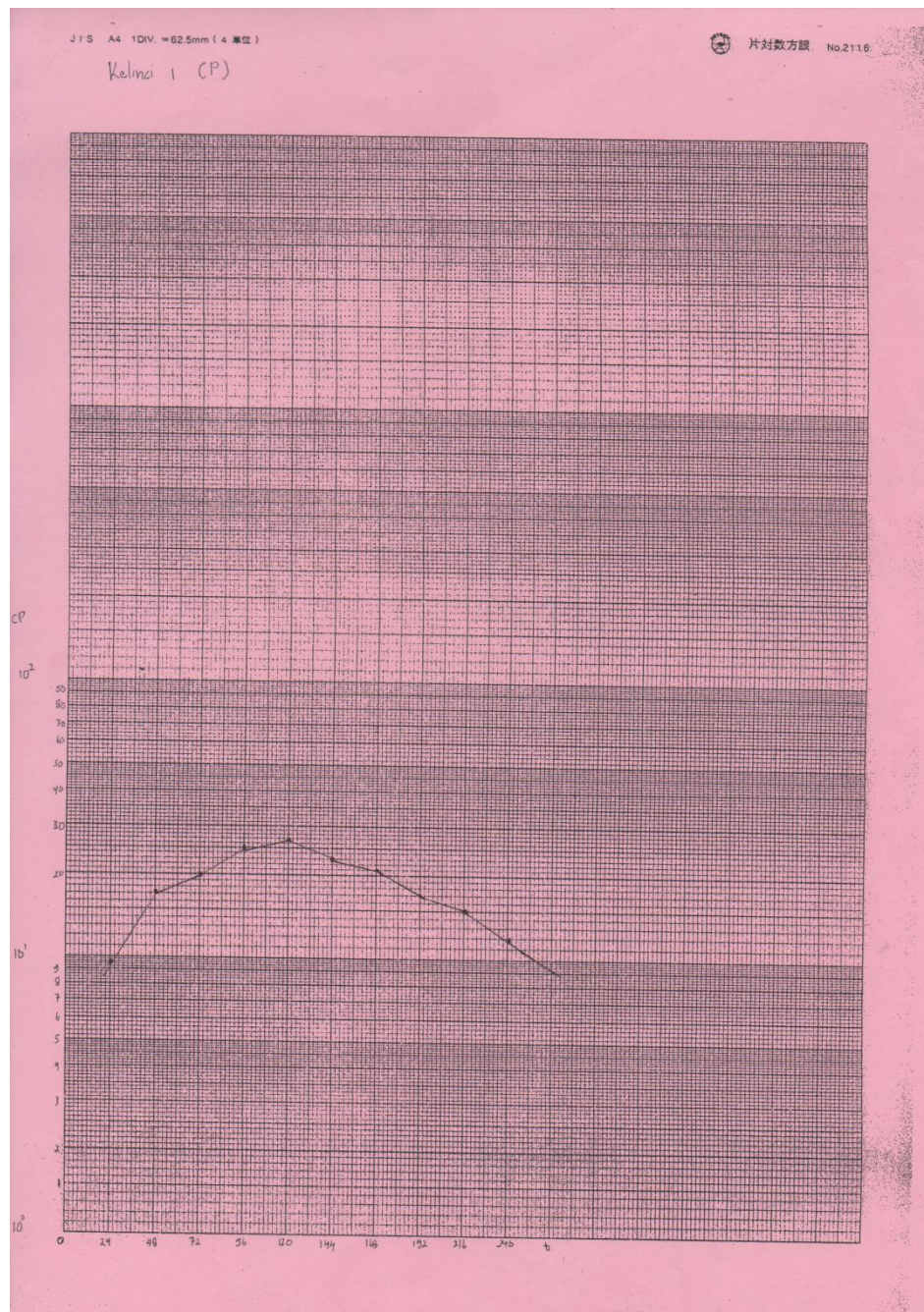
Kelompok Hewan Uji

No	Kelompok piroksikam tunggal	Kelompok Kontrol Negatif	Kelompok Perlakuan
1	Berat badan 1,8Kg $\frac{1,8 \text{ kg}}{1,5 \text{ kg}} \times 1,4 \text{ mg} = 1,68 \text{ mg}$	CMC Na 1%	Berat badan 1,8 Kg $\frac{1,6 \text{ kg}}{1,5 \text{ kg}} \times 1,4 \text{ mg} = 1,49 \text{ mg}$
2	Berat badan 1,6 Kg $\frac{1,6 \text{ kg}}{1,5 \text{ kg}} \times 1,4 \text{ mg} = 1,49 \text{ mg}$	CMC Na 1%	Berat badan 1,6 Kg $\frac{1,6 \text{ kg}}{1,5 \text{ kg}} \times 1,4 \text{ mg} = 1,49 \text{ mg}$
3	Berat badan 1,7 Kg $\frac{1,7 \text{ kg}}{1,5 \text{ kg}} \times 1,4 \text{ mg} = 1,58 \text{ mg}$	CMC Na 1%	Berat badan 1,7 Kg $\frac{1,5 \text{ kg}}{1,5 \text{ kg}} \times 1,4 \text{ mg} = 1,4 \text{ mg}$

Lampiran 8. Pembuatan Suspensi CMCNa 1%

Diambil 250 mg CMCNa ditambah air hangat 25 ml, masukan sebagian air ke dalam mortir, tabur CMCNa tunggu hingga mengembang, aduk tambahkan sisa air sampai terbentuk mucilago (pembuatan masing-masing pada kelompok).

Lampiran 9. Hasil Penetapan Parameter Farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand* dengan dan tanpa perlakuan omeprazole.



Kelinci 1

Waktu Sampling (jam)	CP	CP'	CPR
0	0	75,488	75,488
24	9,875	62,997	53,122
48	17,097	52,574	35,47
72	20,708	43,875	23,167
96	25,013	36,615	11,602
120	27,583	30,557	2,974
144	23,902		
168	21,33		
192	17,583		
216	15,013		
240	12,305		

Fase Eliminasi

fase Absorbsi

Perhitungan regresi eksponen t vs CP

Perhitungan regresi eksponen t vs CPR

$$a = 75,488$$

$$a = 99,780$$

$$b = 0,007$$

$$b = 0,025$$

$$r = 0,999$$

$$r = 0,959$$

Kecepatan Absorbsi

$$K_a = b = 0,025 \text{ jam}^{-1}$$

Kecepatan Eliminasi

$$K_{el} = b = 0,007 \text{ jam}^{-1}$$

Tmaks

$$T_{maks} = \frac{\ln \frac{K_a}{K_{el}}}{K_a - K_{el}}$$

$$= \frac{\ln \frac{0,025}{0,007}}{0,025 - 0,007}$$

$$= \frac{\ln 3,571}{0,018}$$

$$= \frac{1,272}{0,0178}$$

$$= 70,666 \text{ jam}$$

Cpmaks

$$\begin{aligned}
 C_{pmaks} &= B (e^{-k_{el} \cdot T_{maks}} - e^{-K_a \cdot T_{maks}}) \\
 &= 75,488 (e^{-0,007 \times 70,666} - e^{-0,025 \times 70,666}) \\
 &= 75,488 (e^{-0,494} - e^{-1,766}) \\
 &= 75,488 (0,610 - 0,171) \\
 &= 33,139 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

AUC

- $AUC_0^{24} = \frac{(0+9,875)X(24-0)}{2} = 118,5$
- $AUC_{24}^{48} = \frac{(9,875+17,097)X(48-24)}{2} = 323,664$
- $AUC_{48}^{72} = \frac{(17,097+20,708)X(72-48)}{2} = 453,66$
- $AUC_{72}^{96} = \frac{(20,708+25,013)X(96-72)}{2} = 548,652$
- $AUC_{96}^{120} = \frac{(25,013+27,583)X(120-96)}{2} = 631,152$
- $AUC_{120}^{144} = \frac{(27,587+23,902)X(144-120)}{2} = 617,868$
- $AUC_{144}^{168} = \frac{(23,902+21,333)X(168-144)}{2} = 542,82$
- $AUC_{168}^{192} = \frac{(21,333+17,583)X(192-168)}{2} = 466,992$
- $AUC_{192}^{216} = \frac{(17,583+15,013)X(216-192)}{2} = 391,152$
- $AUC_{192}^{240} = \frac{(15,013+12,305)X(240-216)}{2} = 327,816$

$$AUC \text{ sisa} = \frac{12,305}{0,007} = 1757,857$$

$$AUC \text{ total} = 4422,276 \text{ mg.ml/jam}$$

Cl

$$\begin{aligned}
 Cl &= \frac{F \cdot Do}{AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{4422,276} \\
 &= \frac{18}{4422,276} \\
 &= 0,00407 \text{ ml/jam}
 \end{aligned}$$

 $T^{1/2}$

$$\begin{aligned}
 T^{1/2} &= \frac{0,693}{kel} \\
 &= \frac{0,693}{0,007} \\
 &= 99 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Vd

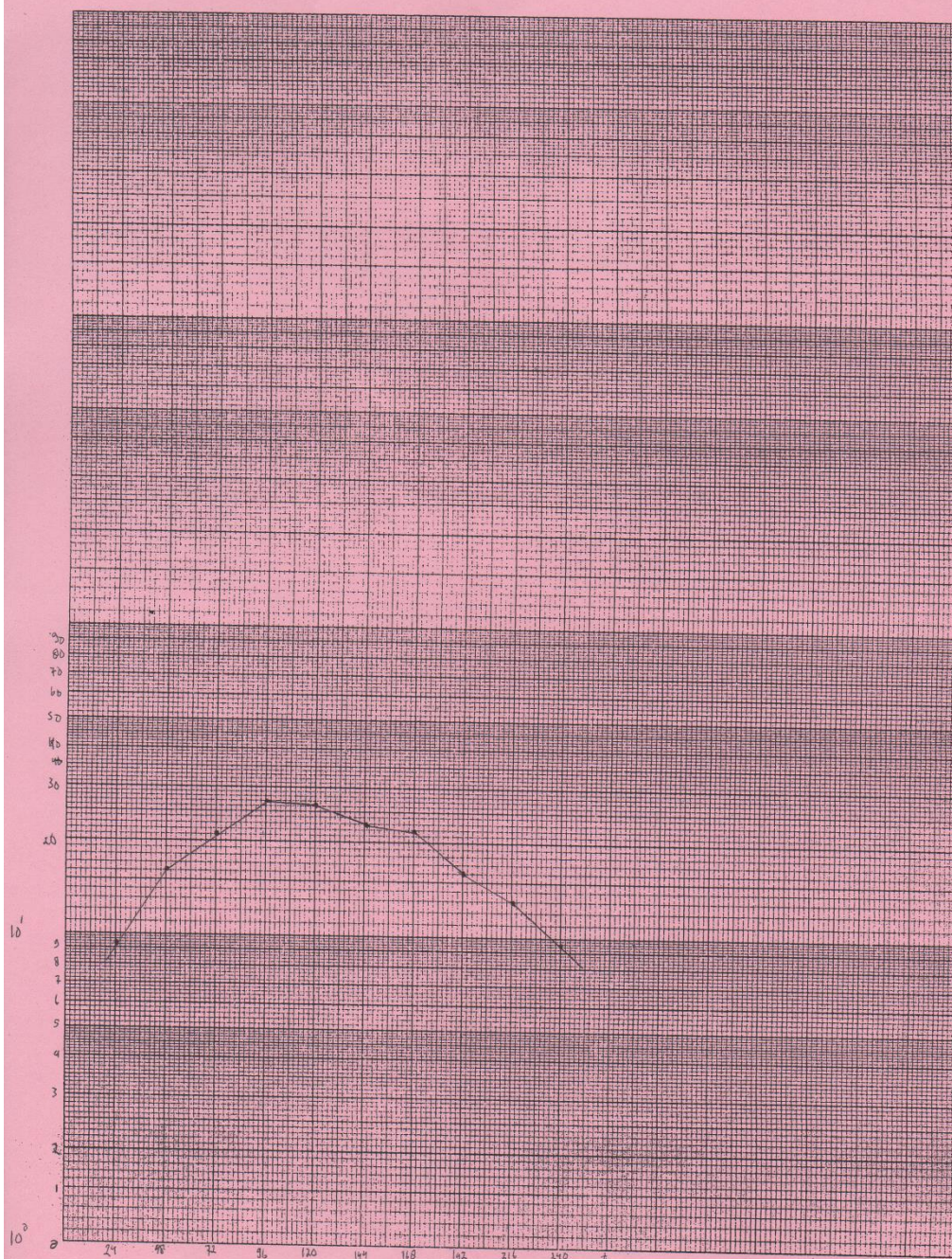
$$\begin{aligned}
 Vd &= \frac{F \cdot Do}{Kel \cdot AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{0,007 \times 4422,276} = \frac{18}{30,955} = 0,581 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

JIS A4 1DIV. = 62.5mm (4 単位)



片対数方眼 No.2116

Kelinci 2 (P)



Kelinci 2

Waktu Sampling (jam)	CP	CP'	CPR
0	0	134,532	134,532
24	9,388	103,772	94,384
48	16,75	80,045	63,295
72	21,263	61,743	40,48
96	27,097		
120	26,055		
144	23,625		
168	22,097		
192	16,125		
216	13,763		
240	9,805		

Fase Eliminasi

fase Absorbsi

Perhitungan regresi eksponen t vs CP

Perhitungan regresi eksponen t vs CPR

$$a = 134.532$$

$$a = 137,665$$

$$b = 0,010$$

$$b = 0,016$$

$$r = 0,991$$

$$r = 0,998$$

Kecepatan Absorbsi

$$K_a = b = 0,016 \text{ jam}^{-1}$$

Kecepatan Eliminasi

$$K_{el} = b = 0,010 \text{ jam}^{-1}$$

Tmaks

$$\begin{aligned}
 T_{maks} &= \frac{\ln \frac{K_a}{K_{el}}}{K_a - K_{el}} \\
 &= \frac{\ln \frac{0,016}{0,010}}{0,016 - 0,010} \\
 &= \frac{\ln 1,6}{0,006} \\
 &= \frac{0,470}{0,006} \\
 &= 78,333 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Cpmaks

$$\begin{aligned}
 C_{pmaks} &= B (e^{-k_{el} \cdot T_{maks}} - e^{-K_a \cdot T_{maks}}) \\
 &= 134,532 (e^{-0,010 \times 78,333} - e^{-0,016 \times 78,333}) \\
 &= 134,532 (e^{-0,783} - e^{-1,253}) \\
 &= 134,532 (0,457 - 0,285) \\
 &= 23,139 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

AUC

- $AUC_0^{24} = \frac{(0+9,388)X(24-0)}{2} = 112,656$
- $AUC_{24}^{48} = \frac{(9,388+16,75)X(48-24)}{2} = 313,656$
- $AUC_{48}^{72} = \frac{(16,75+21,263)X(72-48)}{2} = 456,156$
- $AUC_{72}^{96} = \frac{(21,263+27,097)X(96-72)}{2} = 580,32$
- $AUC_{96}^{120} = \frac{(27,097+26,055)X(120-96)}{2} = 637,824$
- $AUC_{120}^{144} = \frac{(26,055+23,625)X(144-120)}{2} = 596,16$
- $AUC_{144}^{168} = \frac{(23,625+22,097)X(168-144)}{2} = 548,664$
- $AUC_{168}^{192} = \frac{(22,097+16,125)X(192-168)}{2} = 458,664$
- $AUC_{192}^{216} = \frac{(16,125+13,763)X(216-192)}{2} = 358,656$
- $AUC_{192}^{240} = \frac{(13,763+9,805)X(240-216)}{2} = 282,816$

$$AUC \text{ sisa} = \frac{9,805}{0,010} = 980,5$$

$$AUC \text{ total} = 4345,572 \text{ mg.ml/jam}$$

Cl

$$\begin{aligned}
 Cl &= \frac{F \cdot Do}{AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{4345,572} \\
 &= \frac{18}{4345,572} \\
 &= 0,00414 \text{ ml/jam}
 \end{aligned}$$

 $T^{1/2}$

$$\begin{aligned}
 T^{1/2} &= \frac{0,693}{kel} \\
 &= \frac{0,693}{0,010} \\
 &= 69,3 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

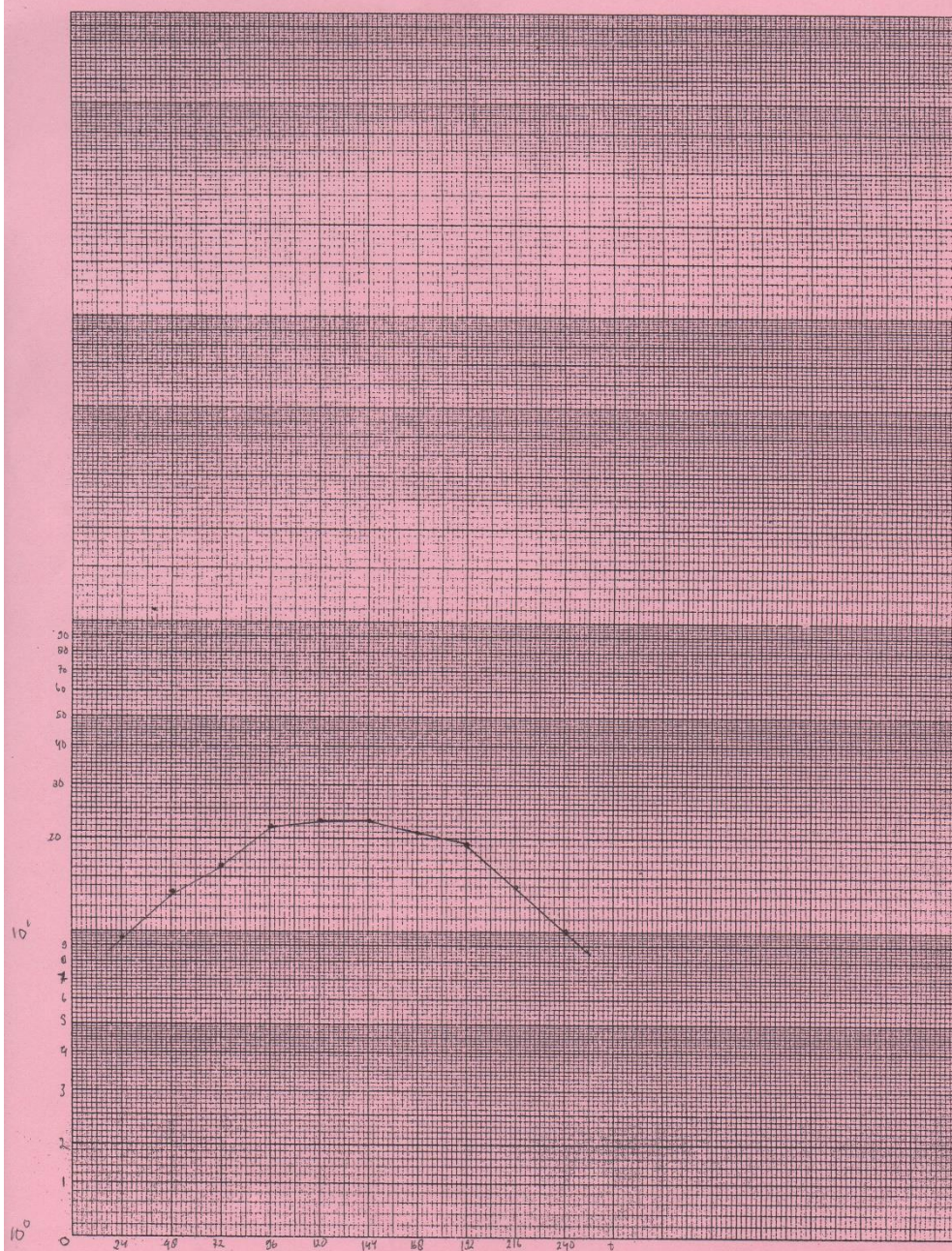
Vd

$$\begin{aligned}
 Vd &= \frac{F \cdot Do}{Kel \cdot AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 20}{0,010 \times 4345,572} = \frac{18}{43,455} = 0,414 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

J1S A4 1DIV. = 62.5mm (4 単位)

片対数方眼 No.2116

Kelinci 3 (P)



Kelinci 3

	Waktu Sampling (jam)	CP	CP'	CPR
	0	0	199,581	199,581
	24	9,875	149,124	139,249
	48	13,765	111,424	97,659
	72	16,888	83,254	66,366
	96	22,027	62,206	40,179
	120	23,763	46,480	22,718
	144	23,625		
	168	21,958		
	192	19,180		
	216	14,8053		
	240	10,708		
Fase Eliminasi			fase Absorbsi	
Perhitungan regresi eksponen t vs CP			Perhitungan regresi eksponen t vs CPR	
a	= 199,581		a	= 215,789
b	= 0,012		b	= 0,017
r	= 0,997		r	= 0,994

Kecepatan Absorbsi

$$K_a = b = 0,017 \text{ jam}^{-1}$$

Kecepatan Eliminasi

$$K_{el} = b = 0,012 \text{ jam}^{-1}$$

Tmaks

$$\begin{aligned}
 T_{maks} &= \frac{\ln \frac{K_a}{K_{el}}}{K_a - K_{el}} \\
 &= \frac{\ln \frac{0,017}{0,012}}{0,017 - 0,012} \\
 &= \frac{\ln 1,416}{0,005} \\
 &= \frac{0,347}{0,005} \\
 &= 69,4 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Cpmaks

$$\begin{aligned}
 C_{pmaks} &= B (e^{-k_{el} \cdot T_{maks}} - e^{-K_a \cdot T_{maks}}) \\
 &= 199,581 (e^{-0,012 \times 69,4} - e^{-0,017 \times 69,4}) \\
 &= 199,581 (e^{-0,832} - e^{-1,179}) \\
 &= 199,581 (0,435 - 0,307) \\
 &= 199,581 (0,128) \\
 &= 25,546 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

AUC

- $AUC_0^{24} = \frac{(0+9,875)X(24-0)}{2} = 118,5$
- $AUC_{24}^{48} = \frac{(9,875+13,765)X(48-24)}{2} = 283,68$
- $AUC_{48}^{72} = \frac{(13,765+16,888)X(72-48)}{2} = 367,836$
- $AUC_{72}^{96} = \frac{(16,888+22,027)X(96-72)}{2} = 466,98$
- $AUC_{96}^{120} = \frac{(22,027+23,763)X(120-96)}{2} = 549,48$
- $AUC_{120}^{144} = \frac{(23,763+23,625)X(144-120)}{2} = 568,656$
- $AUC_{144}^{168} = \frac{(23,625+21,958)X(168-144)}{2} = 546,996$
- $AUC_{168}^{192} = \frac{(21,958+19,180)X(192-168)}{2} = 493,656$
- $AUC_{192}^{216} = \frac{(19,180+14,805)X(216-192)}{2} = 407,82$
- $AUC_{192}^{240} = \frac{(14,805+10,708)X(240-216)}{2} = 306,156$

$$AUC \text{ sisa} = \frac{10,708}{0,012} = 892,333$$

$$AUC \text{ total} = 4109,76 \text{ mg.ml/jam}$$

Cl

$$\begin{aligned}
 Cl &= \frac{F \cdot Do}{AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{4109,76} \\
 &= \frac{18}{4109,76} \\
 &= 0,00437 \text{ ml/jam}
 \end{aligned}$$

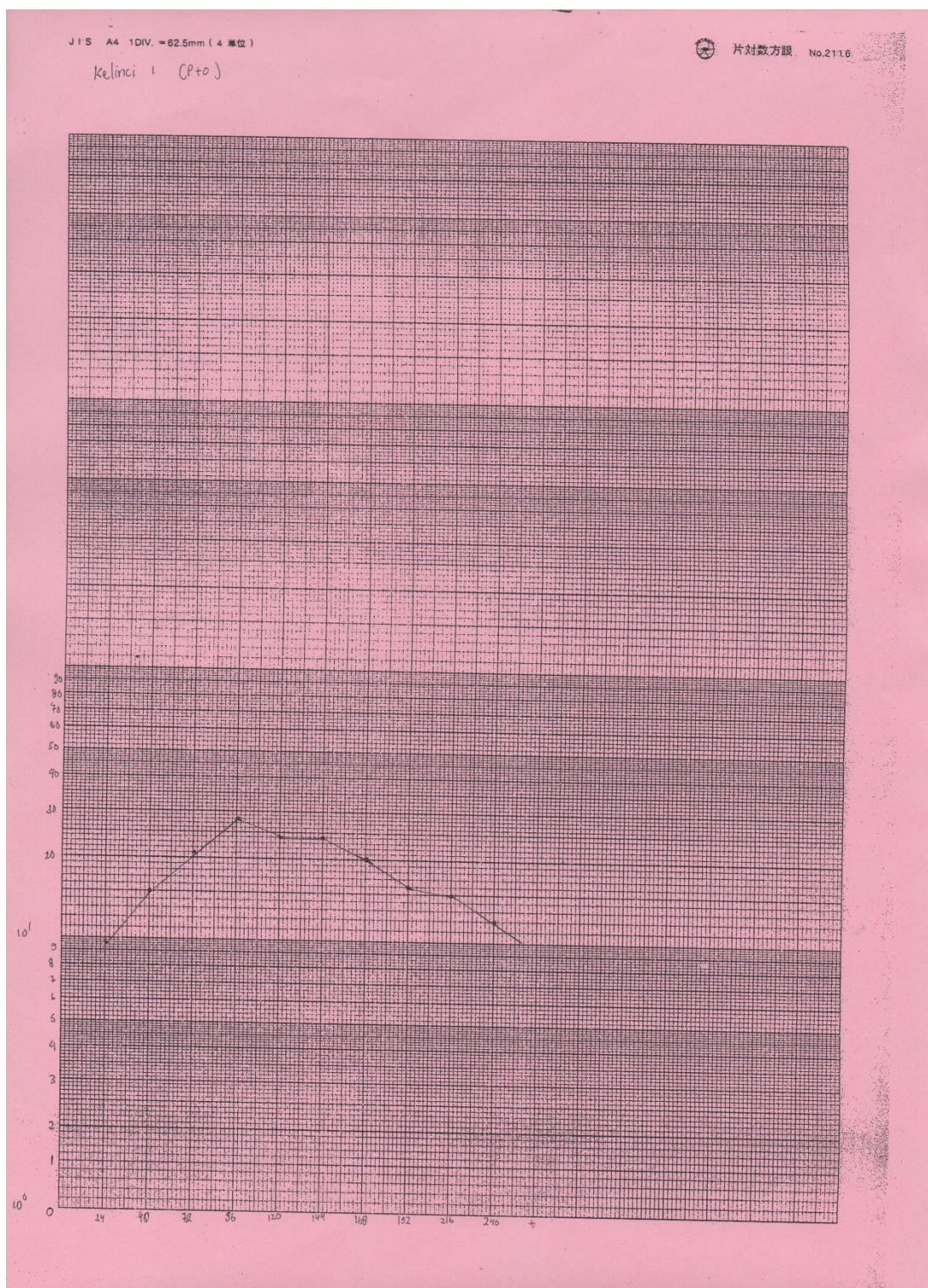
 $t^{1/2}$

$$\begin{aligned}
 T^{1/2} &= \frac{0,693}{kel} \\
 &= \frac{0,693}{0,012} \\
 &= 57,75 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Vd

$$\begin{aligned}
 Vd &= \frac{F \cdot Do}{Kel \cdot AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 20}{0,012 \times 4109,76} = \frac{18}{49,316} = 0,364 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Lampiran 10. Hasil Penetapan Parameter Farmakokinetika piroksikam pada kelinci jantan *New Zealand* dengan perlakuan omeprazole.



Kelinci 1

Waktu Sampling (jam)	CP	CP'	CPR
0	0	66,086	66,086
24	9,319	55,981	46,662
48	15,222	47,421	32,199
72	21,125	40,169	19,044
96	28,416	34,027	5,611
120	24,527		
144	24,736		
168	20,569		
192	16,998		
216	15,291		
240	12,513		

Fase Eliminasi

fase Absorbsi

Perhitungan regresi eksponen t vs CP

Perhitungan regresi eksponen t vs CPR

$$a = 66,086$$

$$a = 81,547$$

$$b = 0,006$$

$$b = 0,024$$

$$r = 0,996$$

$$r = 0,957$$

Kecepatan Absorbsi

$$K_a = b = 0,024 \text{ jam}^{-1}$$

Kecepatan Eliminasi

$$K_e = b = 0,006 \text{ jam}^{-1}$$

Tmaks

$$\begin{aligned}
 T_{maks} &= \frac{\ln \frac{K_a}{K_e}}{K_a - K_e} \\
 &= \frac{\ln \frac{0,024}{0,006}}{0,024 - 0,006} \\
 &= \frac{\ln 4}{0,018} \\
 &= \frac{1,386}{0,018} \\
 &= 77 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Cpmaks

$$\begin{aligned}
 C_{pmaks} &= B (e^{-k_{el} \cdot T_{maks}} - e^{-K_a \cdot T_{maks}}) \\
 &= 66,086 (e^{-0,006 \times 99,5} - e^{-0,024 \times 99,5}) \\
 &= 66,086 (e^{-0,597} - e^{-2,388}) \\
 &= 66,086 (0,550 - 0,091) \\
 &= 66,086 (0,459) \\
 &= 30,333 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

AUC

- $AUC_0^{24} = \frac{(0+9,319) \times (24-0)}{2} = 111,828$
- $AUC_{24}^{48} = \frac{(9,319+15,222) \times (48-24)}{2} = 294,492$
- $AUC_{48}^{72} = \frac{(15,222+21,125) \times (72-48)}{2} = 436,164$
- $AUC_{72}^{96} = \frac{(21,125+28,416) \times (96-72)}{2} = 594,492$
- $AUC_{96}^{120} = \frac{(28,416+24,527) \times (120-96)}{2} = 635,316$
- $AUC_{120}^{144} = \frac{(24,527+24,736) \times (144-120)}{2} = 591,156$
- $AUC_{144}^{168} = \frac{(24,736+20,569) \times (168-144)}{2} = 543,66$
- $AUC_{168}^{192} = \frac{(20,569+16,958) \times (192-168)}{2} = 450,324$
- $AUC_{192}^{216} = \frac{(16,958+15,291) \times (216-192)}{2} = 386,988$
- $AUC_{192}^{240} = \frac{(15,291+12,513) \times (240-216)}{2} = 333,648$

$$AUC \text{ sisa} = \frac{12,513}{0,0069} = 1813,478$$

$$AUC \text{ total} = 4378,068 \text{ mg.ml/jam}$$

Cl

$$\begin{aligned}
 Cl &= \frac{F \cdot Do}{AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{4378,068} \\
 &= \frac{18}{4378,068} \\
 &= 0,00411 \text{ ml/jam}
 \end{aligned}$$

 $t^{1/2}$

$$\begin{aligned}
 t^{1/2} &= \frac{0,693}{kel} \\
 &= \frac{0,693}{0,006} \\
 &= 115,5 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

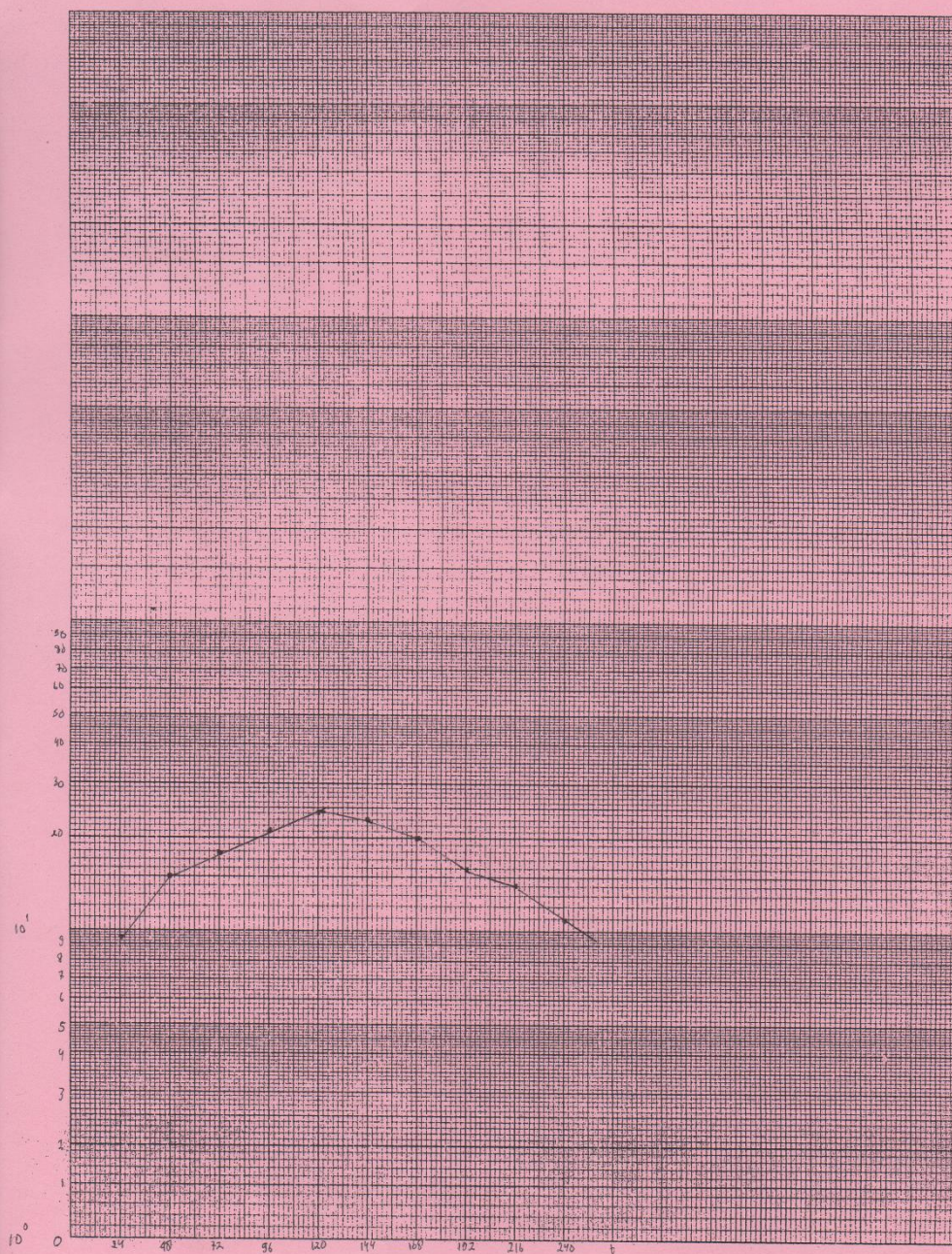
Vd

$$\begin{aligned}
 Vd &= \frac{F \cdot Do}{Kel \cdot AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 20}{0,006 \times 4378,068} = \frac{18}{26,268} = 0,685 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

JIS A4 1DIV. = 62.5mm (4 単位)

No. 2 (P + 0)

片対数方眼 No. 2116



Kelinci 2

Waktu Sampling (jam)	CP	CP'	CPR
0	0	69,720	69,720
24	9,458	58,376	48,918
48	15,083	48,877	33,794
72	18,208	40,924	22,716
96	21,680	34,265	12,585
120	24,111		
144	23,763		
168	20,430		
192	16,680		
216	14,319		
240	11,680		
Fase Eliminasi		fase Absorbsi	
Perhitungan regresi eksponen t vs CP		Perhitungan regresi eksponen t vs CPR	
a = 69,720		a = 73,722	
b = 0,007		b = 0,017	
r = 0,998		r = 0,993	

Kecepatan Absorbsi

$$K_a = b = 0,017 \text{ jam}^{-1}$$

Kecepatan Eliminasi

$$K_e = b = 0,007 \text{ jam}^{-1}$$

Tmaks

$$\begin{aligned}
 T_{\text{maks}} &= \frac{\ln \frac{K_a}{K_e}}{K_a - K_e} \\
 &= \frac{\ln \frac{0,017}{0,007}}{0,017 - 0,007} \\
 &= \frac{\ln 2,42}{0,01} \\
 &= \frac{0,883}{0,01} \\
 &= 88,3 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Cpmaks

$$\begin{aligned}
 C_{pmaks} &= B (e^{-k_{el} \cdot T_{maks}} - e^{-K_a \cdot T_{maks}}) \\
 &= 69,720 (e^{-0,007 \times 88,3} - e^{-0,017 \times 88,3}) \\
 &= 69,720 (e^{-0,618} - e^{-1,501}) \\
 &= 69,720 (0,539 - 0,222) \\
 &= 69,720 (0,317) \\
 &= 22,101 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

AUC

- $AUC_0^{24} = \frac{(0+9,458)X(24-0)}{2} = 113,496$
- $AUC_{24}^{48} = \frac{(9,458+15,083)X(48-24)}{2} = 294,492$
- $AUC_{48}^{72} = \frac{(15,083+18,208)X(72-48)}{2} = 399,492$
- $AUC_{72}^{96} = \frac{(18,208+21,680)X(96-72)}{2} = 478,656$
- $AUC_{96}^{120} = \frac{(21,680+24,111)X(120-96)}{2} = 549,492$
- $AUC_{120}^{144} = \frac{(24,111+23,763)X(144-120)}{2} = 574,488$
- $AUC_{144}^{168} = \frac{(23,763+20,430)X(168-144)}{2} = 530,316$
- $AUC_{168}^{192} = \frac{(20,430+16,680)X(192-168)}{2} = 445,32$
- $AUC_{192}^{216} = \frac{(16,680+14,319)X(216-192)}{2} = 371,988$
- $AUC_{192}^{240} = \frac{(14,319+11,680)X(240-216)}{2} = 311,988$

$$AUC \text{ sisa} = \frac{11,680}{0,007} = 1668,571$$

$$AUC \text{ total} = 4069,728 \text{ mg.ml/jam}$$

Cl

$$\begin{aligned}
 Cl &= \frac{F \cdot Do}{AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{4069,728} \\
 &= \frac{18}{4069,728} \\
 &= 0,00442 \text{ ml/jam}
 \end{aligned}$$

 $t^{1/2}$

$$\begin{aligned}
 t^{1/2} &= \frac{0,693}{kel} \\
 &= \frac{0,693}{0,007} \\
 &= 99 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

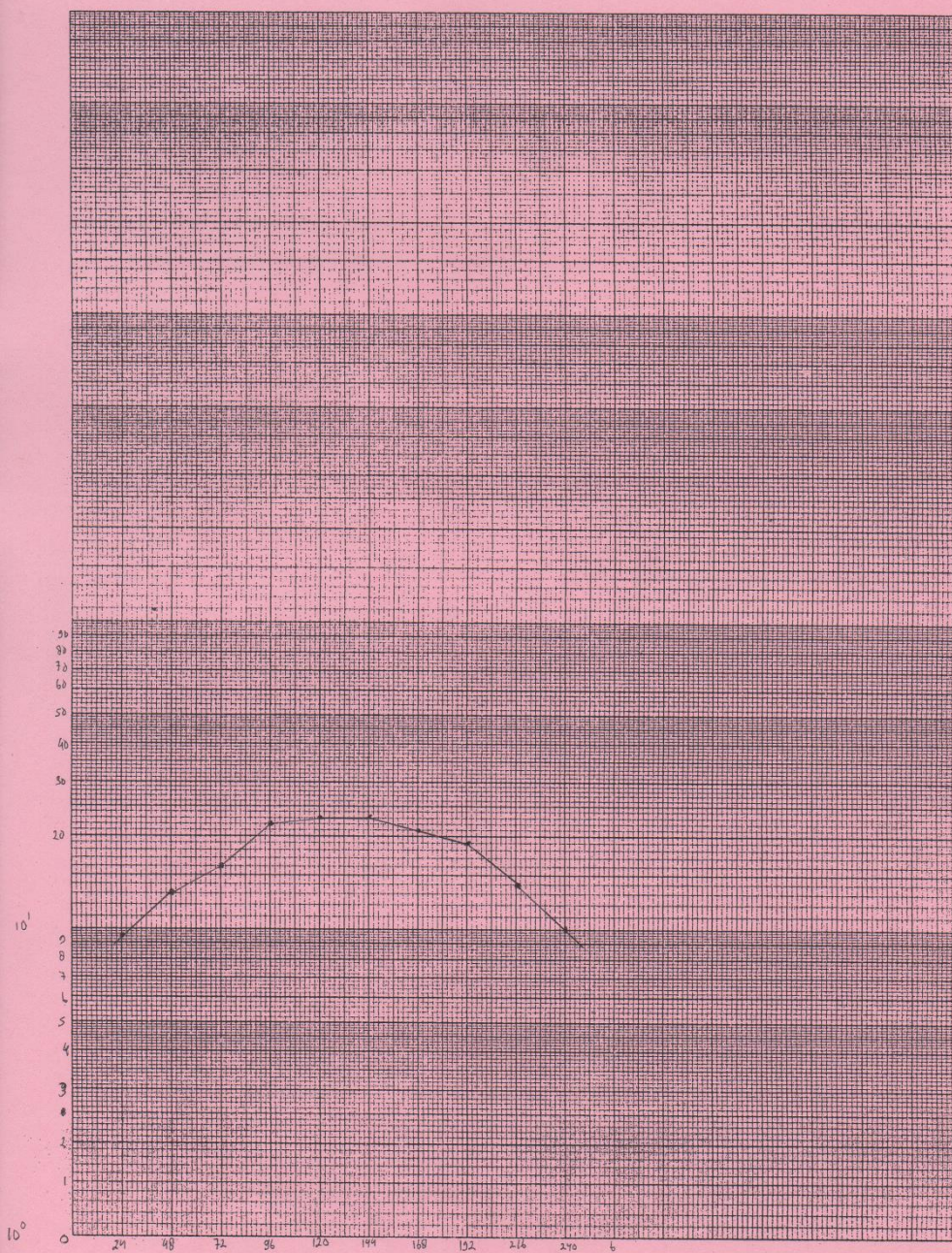
Vd

$$\begin{aligned}
 Vd &= \frac{F \cdot Do}{Kel \cdot AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 20}{0,007 \times 4069,728} = \frac{18}{28,488} = 0,735 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

JIS A4 1DIV. = 62.5mm (4 単位)

Relinci 3 (P+O)

片対数方眼 No.2116



Kelinci 3

Waktu Sampling (jam)	CP	CP'	CPR
0	0	199,581	199,581
24	9,875	149,124	139,249
48	13,763	111,424	97,661
72	16,888	83,254	66,366
96	22,027	62,206	25,719
120	23,763		
144	23,625		
168	21,958		
192	19,180		
216	14,805		
240	10,708		

Fase Eliminasi

fase Absorbsi

Perhitungan regresi eksponen t vs CP

Perhitungan regresi eksponen t vs CPR

$$a = 199,581$$

$$a = 225,674$$

$$b = 0,012$$

$$b = 0,020$$

$$r = 0,999$$

$$r = 0,971$$

Kecepatan Absorbsi

$$K_a = b = 0,020 \text{ jam}^{-1}$$

Kecepatan Eliminasi

$$K_{el} = b = 0,012 \text{ jam}^{-1}$$

Tmaks

$$\begin{aligned}
 T_{maks} &= \frac{\ln \frac{K_a}{K_{el}}}{K_a - K_{el}} \\
 &= \frac{\ln \frac{0,020}{0,012}}{0,020 - 0,012} \\
 &= \frac{\ln 1,666}{0,008} \\
 &= \frac{0,510}{0,008} \\
 &= 63,75 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Cpmaks

$$\begin{aligned}
 C_{pmaks} &= B (e^{-k_{el} \cdot T_{maks}} - e^{-K_a \cdot T_{maks}}) \\
 &= 119,581 (e^{-0,012 \times 63,75} - e^{-0,020 \times 63,75}) \\
 &= 119,581 (e^{-0,759} - e^{-1,265}) \\
 &= 119,581 (0,468 - 0,282) \\
 &= 119,581 (0,186) \\
 &= 22,242 \text{ mg/ml}
 \end{aligned}$$

AUC

- $AUC_0^{24} = \frac{(0+9,875)X(24-0)}{2} = 118,5$
- $AUC_{24}^{48} = \frac{(9,975+13,763)X(48-24)}{2} = 284,856$
- $AUC_{48}^{72} = \frac{(13,763+16,888)X(72-48)}{2} = 367,812$
- $AUC_{72}^{96} = \frac{(16,888+22,027)X(96-72)}{2} = 466,98$
- $AUC_{96}^{120} = \frac{(22,027+23,763)X(120-96)}{2} = 549,48$
- $AUC_{120}^{144} = \frac{(23,673+23,625)X(144-120)}{2} = 567,576$
- $AUC_{144}^{168} = \frac{(23,625+21,958)X(168-144)}{2} = 546,996$
- $AUC_{168}^{192} = \frac{(21,958+19,180)X(192-168)}{2} = 493,656$
- $AUC_{192}^{216} = \frac{(19,180+14,805)X(216-192)}{2} = 407,82$
- $AUC_{192}^{240} = \frac{(14,805+10,708)X(240-216)}{2} = 306,156$

$$AUC \text{ sisa} = \frac{10,708}{0,012} = 892,333$$

$$AUC \text{ total} = 4109,741 \text{ mg.ml/jam}$$

Cl

$$\begin{aligned}
 Cl &= \frac{F \cdot D_o}{AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 2,0}{4109,741} \\
 &= \frac{18}{4109,741} \\
 &= 0,00437 \text{ ml/jam}
 \end{aligned}$$

 $t^{1/2}$

$$\begin{aligned}
 t^{1/2} &= \frac{0,693}{kel} \\
 &= \frac{0,693}{0,012} \\
 &= 57,75 \text{ jam}
 \end{aligned}$$

Vd

$$\begin{aligned}
 Vd &= \frac{F \cdot D_o}{Kel \cdot AUC \text{ total}} \\
 &= \frac{0,9 \times 20}{0,012 \times 4109,741} = \frac{18}{49,316} = 0,364 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Lampiran 11. Hasil Penetapan Parameter Farmakokinetika CMCNa 1% pada kelinci jatan *New Zealand*

Replikasi 1

Waktu Sampling (jam)	Kadar (ppm)	CP	CP'	CPR
0	0	0		
24	0,206	10,291		
48	0,200	9,180		
72	0,202	16,888		
96	0,202	22,027		
120	0,204	23,763		
144	0,200	23,625		
168	0,193	21,958		
192	0,190	19,180		
216	0,185	14,805		
240	0,188	10,708		

CP (kadar) =

$$24 = \frac{0,216 - 0,0678}{0,0144} = 10,291$$

$$144 = \frac{0,408 - 0,0678}{0,0144} = 23,625$$

$$48 = \frac{0,200 - 0,0678}{0,0144} = 9,180$$

$$168 = \frac{0,384 - 0,0678}{0,0144} = 21,958$$

$$72 = \frac{0,311 - 0,0678}{0,0144} = 16,888$$

$$192 = \frac{0,344 - 0,0678}{0,0144} = 19,180$$

$$96 = \frac{0,385 - 0,0678}{0,0144} = 22,027$$

$$216 = \frac{0,281 - 0,0678}{0,0144} = 14,805$$

$$120 = \frac{0,410 - 0,0678}{0,0144} = 23,763$$

$$240 = \frac{0,222 - 0,0678}{0,0144} = 10,708$$

Replikasi 2

Waktu Sampling (jam)	Kadar (ppm)	CP	CP'	CPR
0	0	0		
24	0,204	9,458		
48	0,206	9,597		
72	0,203	9,388		
96	0,204	9,458		
120	0,202	9,319		
144	0,200	9,180		
168	0,201	9,25		
192	0,198	9,041		
216	0,195	8,833		
240	0,192	8,625		

CP (kadar) =

$$24 = \frac{0,204 - 0,0678}{0,0144} = 9,458$$

$$144 = \frac{0,200 - 0,0678}{0,0144} = 9,180$$

$$48 = \frac{0,206 - 0,0678}{0,0144} = 9,597$$

$$168 = \frac{0,201 - 0,0678}{0,0144} = 9,25$$

$$72 = \frac{0,203 - 0,0678}{0,0144} = 9,388$$

$$192 = \frac{0,198 - 0,0678}{0,0144} = 9,041$$

$$96 = \frac{0,204 - 0,0678}{0,0144} = 9,458$$

$$216 = \frac{0,195 - 0,0678}{0,0144} = 8,833$$

$$120 = \frac{0,202 - 0,0678}{0,0144} = 9,319$$

$$240 = \frac{0,192 - 0,0678}{0,0144} = 8,625$$

Replikasi 3

Waktu Sampling (jam)	Kadar (ppm)	CP	CP'	CPR
0	0	0		
24	0,208	9,736		
48	0,205	9,527		
72	0,203	9,388		
96	0,201	9,25		
120	0,203	9,388		
144	0,200	9,180		
168	0,196	8,902		
192	0,194	8,763		
216	0,190	8,486		
240	0,188	8,347		

CP (kadar) =

$$24 = \frac{0,208 - 0,0678}{0,0144} = 9,736$$

$$144 = \frac{0,200 - 0,0678}{0,0144} = 9,180$$

$$48 = \frac{0,205 - 0,0678}{0,0144} = 9,527$$

$$168 = \frac{0,196 - 0,0678}{0,0144} = 8,902$$

$$72 = \frac{0,203 - 0,0678}{0,0144} = 9,388$$

$$192 = \frac{0,194 - 0,0678}{0,0144} = 8,763$$

$$96 = \frac{0,201 - 0,0678}{0,0144} = 9,25$$

$$216 = \frac{0,190 - 0,0678}{0,0144} = 8,486$$

$$120 = \frac{0,203 - 0,0678}{0,0144} = 9,388$$

$$240 = \frac{0,188 - 0,0678}{0,0144} = 8,347$$

Lampiran 12. Data kadar piroksikam tanpa perlakuan omeprazole

Persamaan : $y = a + bx$

$$y = 0,0678 + 0,0144x$$

Sampel	Time (jam)	Kadar (ppm)	Rata-rata kadar	SD
Piroksikam	24	9,875	9,712	0,281
		9,388		
		9,875		
	48	17,097	15,870	1,831
		16,75		
		13,765		
	72	20,708	19,619	2,381
		21,263		
		16,888		
	96	25,013	24,712	2,548
		27,097		
		22,027		
	120	27,583	25,800	1,922
		26,055		
		23,763		
	144	23,902	23,717	0,159
		23,625		
		23,625		
	168	21,333	21,796	0,406
		22,097		
		21,958		
	192	17,583	17,629	1,528
		16,125		
		19,180		
	216	15,013	14,527	0,669
		13,763		
		14,805		
	240	12,305	10,939	1,265
		9,805		
		10,708		

Lampiran 13. Data kadar piroksikam dengan penambahan omeprazole

Persamaan : $y = a + bx$

$$y = 0,0678 + 0,0144x$$

Sampel	Time (jam)	Kadar (ppm)	Rata-rata kadar	SD
Piroksikam + omeprazole	24	9,319	9,550	0,289
		9,458		
		9,875		
	48	15,222	14,689	0,805
		15,083		
		13,763		
	72	21,125	18,740	2,168
		18,208		
		16,888		
	96	28,416	24,041	3,792
		21,680		
		22,027		
	120	24,527	24,133	0,382
		24,111		
		23,763		
	144	24,736	24,041	0,605
		23,763		
		23,625		
	168	20,569	20,985	0,844
		20,430		
		21,958		
	192	16,958	17,606	1,370
		16,680		
		19,180		
	216	15,291	14,805	0,486
		14,319		
		14,805		
	240	12,513	11,633	0,903
		11,680		
		10,708		

Lampiran 14. Uji Statistik

14.1. Uji statistik untuk Ka

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	0,016	0,024
2	0,017	0,020
Rata-rata	0,016	0,022
SD	0,000707	0,00282

- Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kadar	6	,0198	,00387	,02	,03

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,0198
	Std. Deviation	,00387
Most Extreme Differences	Absolute	,268
	Positive	,268
	Negative	-,193
Kolmogorov-Smirnov Z		,657
Asymp. Sig. (2-tailed)		,782

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

Ka		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar	Piroksikam	3	,0193	,00493	,00285
	Piroksikamomeprazole	3	,0203	,00351	,00203

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Kadar	Equal variances assumed	,847	,409	-,286	4
	Equal variances not assumed			-,286	3,613

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Kadar	Equal variances assumed	,789	-,00100	,00350
	Equal variances not assumed	,790	-,00100	,00350

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Kadar	Equal variances assumed	-,01071	,00871
	Equal variances not assumed	-,01113	,00913

14.2. Uji statistik untuk Cpmaks

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	33,139	30,333
2	23,139	22,101
3	25,546	22,242
Rata-rata	27,274	24,892
SD	5,219	4,712

- Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kadar	6	26,0833	4,63497	22,10	33,14

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	26,0833
	Std. Deviation	4,63497
Most Extreme Differences	Absolute	,237
	Positive	,237
	Negative	-,195
Kolmogorov-Smirnov Z		,581
Asymp. Sig. (2-tailed)		,888

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

Cpmax		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar	piroksikam	3	27,2747	5,21931	3,01337
	piroksikamomeprazole	3	24,8920	4,71257	2,72080

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Kadar	Equal variances assumed	,035	,860	,587	4
	Equal variances not assumed			,587	3,959

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Kadar	Equal variances assumed	,589	2,38267	4,05995
	Equal variances not assumed	,589	2,38267	4,05995

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Kadar	Equal variances assumed	-8,88956	13,65489
	Equal variances not assumed	-8,93576	13,70109

14.3.Uji Statistik Tmaks

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	70,666	77
2	78,333	88,3
3	69,4	63,75
Rata-rata	72,799	76,35
SD	4,833	12,287

- Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kadar	6	74,5748	8,57462	63,75	88,30

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	74,5748
	Std. Deviation	8,57462
Most Extreme Differences	Absolute	,176
	Positive	,176
	Negative	-,112
Kolmogorov-Smirnov Z		,431
Asymp. Sig. (2-tailed)		,993

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

Tmax	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Piroksikam	3	72,7997	4,83363	2,79070
piroksikamomeprazole	3	76,3500	12,28790	7,09442

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Kadar	Equal variances assumed	1,384	,305	-,466	4
	Equal variances not assumed			-,466	2,604

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Kadar	Equal variances assumed	,666	-3,55033	7,62357
	Equal variances not assumed	,678	-3,55033	7,62357

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Kadar	Equal variances assumed	-24,71676	17,61609
	Equal variances not assumed	-30,03557	22,93490

14.4. Uji statistik untuk AUC

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	4422,276	4378,068
2	4345,572	4069,728
3	4109,76	4109,741
Rata-rata	4292,536	4185,845
SD	162,868	167,667

Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kadar	6	4239,1908	158,96619	4069,73	4422,28

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4239,1908
	Std. Deviation	158,96619
Most Extreme Differences	Absolute	,292
	Positive	,292
	Negative	-,248
Kolmogorov-Smirnov Z		,716
Asymp. Sig. (2-tailed)		,685

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

AUC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Piroksikam	3	4292,5360	162,86858	94,03222
piroksikamomeprazole	3	4185,8457	167,66732	96,80277

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
	F	Sig.	t	df
Kadar Equal variances assumed	,015	,907	,791	4
Equal variances not assumed			,791	3,997

Independent Samples Test

	t-test for Equality of Means		
	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Kadar Equal variances assumed	,473	106,69033	134,95494
Equal variances not assumed	,473	106,69033	134,95494

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Kadar	Equal variances assumed	-268,00464	481,38531
	Equal variances not assumed	-268,12921	481,50987

14.5. Uji statistik untuk Vd

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	0,581	0,685
2	0,414	0,735
3	0,364	
Rata-rata	0,453	0,71
SD	0,113	0,035

Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kadar	6	4239,1908	158,96619	4069,73	4422,28

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4239,1908
	Std. Deviation	158,96619
Most Extreme Differences	Absolute	,292
	Positive	,292
	Negative	-,248
Kolmogorov-Smirnov Z		,716
Asymp. Sig. (2-tailed)		,685

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

AUC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Kadar Piroksikam	3	4292,5360	162,86858	94,03222
piroksikamomeprazole	3	4185,8457	167,66732	96,80277

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Kadar	Equal variances assumed	,015	,907	,791	4
	Equal variances not assumed			,791	3,997

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Kadar	Equal variances assumed	,473	106,69033	134,95494
	Equal variances not assumed	,473	106,69033	134,95494

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Kadar	Equal variances assumed	-268,00464	481,38531
	Equal variances not assumed	-268,12921	481,50987

14.6 Uji Statistik untuk Kel

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	0,007	0,006
2	0,010	0,007
3	0,012	0,012
Rata-rata	0,00966	0,00833
SD	0,00251	0,00321

Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kadar	6	,0090	,00268	,01	,01

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,0090
	Std. Deviation	,00268
Most Extreme Differences	Absolute	,272
	Positive	,272
	Negative	-,202
Kolmogorov-Smirnov Z		,666
Asymp. Sig. (2-tailed)		,767

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

Kel	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadar Piroksikam	3	,0097	,00252	,00145
piroksikamomeprazole	3	,0083	,00321	,00186

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
kadar	Equal variances assumed	,450	,539	,566	4
	Equal variances not assumed			,566	3,782

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
kadar	Equal variances assumed	,602	,00133	,00236
	Equal variances not assumed	,603	,00133	,00236

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
kadar	Equal variances assumed	-,00521	,00788
	Equal variances not assumed	-,00536	,00803

14.7 Uji statistik untuk CI

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	0,00407	0,00411
2	0,00414	0,00442
3	0,00437	0,00437
Rata-rata	0,00419	0,0043
SD	0,000156	0,000166

Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kadar	6	,0042	,00016	,00	,00

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,0042
	Std. Deviation	,00016
Most Extreme Differences	Absolute	,285
	Positive	,253
	Negative	-,285
Kolmogorov-Smirnov Z		,699
Asymp. Sig. (2-tailed)		,713

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

Cl	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadar piroksikam	3	,0042	,00016	,00009
piroksikamomeprazole	3	,0043	,00017	,00010

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
kadar	Equal variances assumed	,032	,867	-,808	4
	Equal variances not assumed			-,808	3,986

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
kadar	Equal variances assumed	,465	-,00011	,00013
	Equal variances not assumed	,465	-,00011	,00013

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
kadar	Equal variances assumed	-,00047	,00026
	Equal variances not assumed	-,00047	,00026

14.8 Uji Statistik untuk $t^{1/2}$

Replikasi	Piroksikam	Piroksikam + Omeprazole
1	99	115,5
2	69,3	99
3	57,75	57,75
Rata-rata	75,35	90,75
SD	21,280	29,745

Uji distribusi data

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
kadar	6	83,0500	24,62133	57,75	115,50

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kadar
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	83,0500
	Std. Deviation	24,62133
Most Extreme Differences	Absolute	,241
	Positive	,212
	Negative	-,241
Kolmogorov-Smirnov Z		,591
Asymp. Sig. (2-tailed)		,875

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Group Statistics

Tsetengah		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadar	piroksikam	3	75,3500	21,28010	12,28607
	piroksikamomeprazole	3	90,7500	29,74580	17,17374

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
kadar	Equal variances assumed	,488	,523	-,729	4
	Equal variances not assumed			-,729	3,622

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
kadar	Equal variances assumed	,506	-15,40000	21,11599
	Equal variances not assumed	,510	-15,40000	21,11599

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
kadar	Equal variances assumed	-74,02738	43,22738
	Equal variances not assumed	-76,51913	45,71913

Lampiran 15. Dokumentasi



Dokumentasi 1. Alat Spektrofotometer UV-Vis



Dokumentasi 2. Alat Sentrifuge



Dokumentasi 3. Timbangan analitik



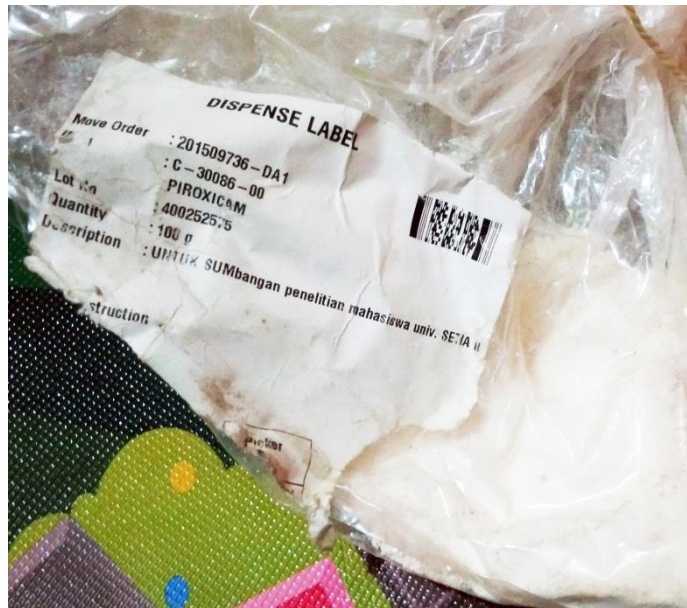
Dokumentasi 4. Obat Omeprazole



Dokumentasi 5. Pengambilan Sampel Darah Hewan Uji



Dokumentasi 6. Pemberian Obat Pada Hewan Uji



Dokumentasi 7. Obat Piroksikam