

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
INTISARI.....	xvii
<i>ABSTRACT</i> .....	xviii
Latar Belakang.....	1
Rumusan Masalah Penelitian.....	5
Tujuan Penelitian.....	6
Manfaat Penelitian.....	6
Keaslian Penelitian.....	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	11
Farmakokinetik.....	11
Absorpsi.....	11
Distribusi.....	12
Metabolisme.....	12
Ekskresi.....	13
Norfloksasin.....	14
Aktivitas dan Struktur Norfloksasin.....	14
Farmakokinetik Norfloksasin.....	15
Absorpsi.....	15
Distribusi.....	16
Metabolisme.....	17

	Halaman
Ekskresi .....	17
Tilosin .....	18
Aktivitas dan Struktur Tilosin .....	18
Farmakokinetik Tilosin.....	20
Absorpsi.....	20
Distribusi.....	20
Metabolisme .....	21
Ekskresi .....	21
Kombinasi Antibiotik Norfloksasin-Tilosin.....	21
Penggunaan Antibiotik pada Ayam Broiler.....	23
Parameter Farmakokinetik dan Hubungannya dengan Farmakodinami pada Ayam Broiler .....	24
Model Analisis Parameter Profil Farmakokinetik.....	29
Infeksi Penyakit Bakterial pada Ayam Broiler .....	31
<i>Escherichia coli</i> (kolibasilosis).....	32
<i>Salmonella spp.</i> (salmonellosis).....	32
<i>Clostridium pefringens</i> ( <i>Necrotic enteritis</i> ).....	32
<i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>Staphylococcosis</i> ).....	33
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> ( <i>Chronic Respiratory Disease</i> ).....	33
<i>Pasturella multocida</i> ( <i>Fowl cholera</i> ) .....	33
Studi Farmakokinetik Kombinasi Antibiotik Terhadap Kebijakan Residu Antibiotik dan <i>Antimicrobial Resistance</i> .....	34
Landasan Teori .....	35
Hipotesis.....	37
Kerangka Pemikiran Penelitian .....	38
<b>BAB III MATERI DAN METODE.....</b>	<b>39</b>
Alat dan Bahan Penelitian .....	39
Hewan Percobaan.....	40
Kelayakan Etik/ <i>Ethical clearance</i> .....	40
Metode Penelitian .....	40

	Halaman
Penelitian Tahap I .....	41
Penelitian Tahap II .....	42
Penelitian Tahap III .....	45
Penelitian Tahap IV .....	46
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>50</b>
Validasi Metode Penetapan Kadar Kombinasi Norfloksasin dan Tilosin Murni. 50	
Linearitas .....	50
Akurasi.....	51
Spesifisitas dan Sensitivitas.....	52
Presisi .....	53
<i>Limit of Detection</i> (LOD) atau Batas deteksi.....	54
<i>Limit of Quantification</i> (LOQ) atau Batas kuantifikasi.....	55
Validasi metode Penetapan Kadar Kombinasi Norfloksasin-Tilosin Murni	
<i>Spiking</i> pada Jaringan Hati, Ginjal dan Otot dada .....	55
Hasil Pengukuran Kadar Kombinasi Norfloksasin-Tilosin dalam Hati, Ginjal, dan Otot Dada Ayam Broiler .....	63
Penentuan Parameter Profil Farmakokinetik pada Hati, Ginjal, dan Otot Dada. 69	
Analisis Efektivitas Norfloksasin-Tilosin pada Hati, Ginjal, dan Otot Dada .....	74
Analisis Residu Norfloksasin-Tilosin pada Hati, Ginjal, dan Otot Dada.....	86
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>91</b>
Kesimpulan .....	91
Saran .....	92
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>93</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>102</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>110</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>120</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Perbedaan dan persamaan dengan penelitian sebelumnya.....	9
Tabel 2. Kadar hambat minimal (MIC <sub>90</sub> ) norfloksasin terhadap beberapa bakteri .....	13
Tabel 3. Kadar Minimum Inhibitory Concentration (MIC) tilosin pada beberapa bakteri .....	17
Tabel 4. Karakteristik norfloksasin-tilosin .....	20
Tabel 5. Aktivitas anti bakterial berdasarkan parameter PK/PD .....	24
Tabel 6. Parameter farmakokinetik norfloksasin dan tilosin.....	25
Tabel 7. Kondisi dan Pengaturan pada Kromatografi Cair Kinerja Tinggi .....	40
Tabel 8. Hasil Penghitungan Akurasi.....	50
Tabel 9. Data perhitungan presisi hasil kromatogram norfloksasin dan tilosin dengan lima konsentrasi bertingkat .....	52
Tabel 10. Hasil pengukuran nilai akurasi norfloksasin-tilosin pada jaringan .....	58
Tabel 11. Hasil pengukuran nilai presisi norfloksasin-tilosin pada jaringan .....	59
Tabel 12. Kadar norfloksasin dalam jaringan broiler .....	62
Tabel 13. Kadar tilosin dalam jaringan broiler .....	63
Tabel 14. Nilai Parameter Farmakokinetik kombinasi norfloksasin-tilosin pada jaringan ayam broiler.....	69
Tabel 15. Rasio Cmaks/MIC norfloksasin terhadap beberapa bakteri.....	73
Tabel 16. Rasio AUC/MIC norfloksasin terhadap beberapa bakteri .....	76
Tabel 17. Rasio Cmaks/MIC tilosin terhadap beberapa bakteri .....	78

Halaman

Tabel 18. Rasio AUC/MIC tilosin terhadap beberapa bakteri .....	79
Tabel 19. Persentase T>MIC tilosin terhadap beberapa bakteri .....	81
Tabel 20. Kadar norfloksasin-tilosin setelah 5 hari .....	84

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia norfloksasin .....	12
Gambar 2. Struktur Kimia Tilosin (Riviere dan Papich, 2018) .....	17
Gambar 3. Kerangka Pemikiran Penelitian .....	36
Gambar 4. Skema Alur Penelitian .....	47
Gambar 5. Grafik Linearitas Validasi norfloksasin.....	49
Gambar 6. Grafik Linearitas Validasi Tilosin.....	49
Gambar 7. Kromatogram sampel blank dan kombinasi norfloksasin-tilosin .....	51
Gambar 8. Hasil kromatogram norfloksasin-tilosin pada blanko hati, ginjal dan otot dada (spiking) .....	55
Gambar 9. Grafik Linearitas Norfloksasin pada jaringan .....	56
Gambar 10. Grafik Linearitas Tilosin pada jaringan .....	57
Gambar 11. Kurva Hubungan Kadar Norfloksasin pada Jaringan .....	66
Gambar 12. Kurva Hubungan Kadar Tilosin pada Jaringan. ....	67

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> .....	118
Lampiran 2. Publikasi ilmiah pada jurnal nasional terakreditasi (Sinta 4) .....	119
Lampiran 3. Publikasi ilmiah pada jurnal nasional terakreditasi (Sinta 3) .....	124
Lampiran 4. Publikasi Ilimiah terbit pada Jurnal internasional bereputasi (Q2 terindeks SJR dan scopus).....	129
Lampiran 5. Publikasi Ilimiah dengan status <i>Accepted</i> pada Jurnal internasional bereputasi (Q2 terindeks SJR dan scopus).....	138
Lampiran 6. Artikel yang telah disubmit di The 3rd International Conference of Advanced Veterinary Science and Technologies for Sustainable Development (ICAVESS) (Proceeding yang terindeks Scopus) ....	164
Lampiran 7. Pemeliharaan, Perlakuan, dan Analisis Sampel pada Ayam .....	176
Lampiran 8. Hasil perhitungan matematis untuk memperoleh parameter farmakokinetik norfloksasin dalam hati. ....	179
Lampiran 9. Hasil perhitungan matematis untuk memperoleh parameter farmakokinetik norfloksasin dalam ginjal. ....	180
Lampiran 10. Perhitungan matematis untuk memperoleh parameter farmakokinetik norfloksasin dalam otot dada. ....	181
Lampiran 11. Perhitungan matematis untuk memperoleh parameter farmakokinetik tilosin dalam hati. ....	182
Lampiran 12. Perhitungan matematis untuk memperoleh parameter farmakokinetik tilosin dalam ginjal. ....	183

Lampiran 13. Perhitungan matematis untuk memperoleh parameter farmakokinetik tilosin dalam otot dada. ....	184
Lampiran 14. Produk Tyflox® kombinasi norfloksasin dan tilosin .....	185

## DAFTAR SINGKATAN

°C : Derajat Celcius

AUC: *Area Under Curve*

BMR: Batas Maksimum Residu

Cmaks: Kadar Maksimum

DNA: *Deoxyribonucleic Acid*

DOC: *Day Old Chicken*

FKH UGM: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*

KCKT: Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

LOD: Limit of Detection

LOQ: Limit of Quantification

MIC: *Minimum Inhibitory Concentration*

MRL: *Maximum Residue Limits*

PK/PD: *Pharmacokinetics/Pharmacodynamics*

RNA: *Ribonucleic acid*/Asam Ribonukleat

Tmaks: Waktu Maksimum

UP4MKU: Unit Pelaksana Penelitian Perunggasan dan Pelatihan Manajemen Kesehatan Unggas