

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xiii</b>
<b>INTISARI .....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
E. Tinjauan Pustaka .....	4
I. Tuberkulosis .....	4
II. Model Analisis .....	5
2.1 <i>PK Solver</i> .....	5
2.2 WinSAAM.....	6
2.3 Monolix .....	7
III. Farmakokinetika .....	8
3.1 Parameter farmakokinetika.....	10
IV. Rifampisin .....	14
4.1 Farmakokinetika Rifampisin .....	15
V. Laktosa.....	16
VI. Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (HPLC) .....	18
F. Keterangan Empirik .....	19

<b>BAB II CARA PENELITIAN</b> .....	<b>20</b>
A. Bahan dan Alat.....	20
I. Bahan Penelitian.....	20
II. Alat Penelitian.....	20
III. Tempat Penelitian.....	21
B. Jalannya Penelitian.....	21
I. Penyiapan Bahan.....	21
a. Pembuatan larutan dapar pospat pH 6,8.....	21
b. Pembuatan fase gerak.....	21
c. Pembuatan larutan stok.....	21
d. Pembuatan suspensi tablet.....	22
II. Uji Pendahuluan.....	22
a. <i>Scanning</i> panjang gelombang maksimum.....	22
b. Penentuan selektivitas.....	22
c. Penentuan nilai LOD, LLOQ, dan LOQ.....	22
d. Penentuan persamaan kurva baku rifampisin dalam fase gerak dan kurva baku rifampisin dalam plasma.....	23
e. Penentuan nilai perolehan kembali dan kesalahan acak.....	24
f. Penetapan besaran dosis uji.....	25
g. Penetapan jadwal <i>sampling</i> .....	25
III. Uji Utama.....	25
a. Pengelompokan hewan uji.....	25
b. Perlakuan hewan uji.....	25
C. Analisis Data.....	26
<b>BAB III HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>27</b>
A. Uji Pendahuluan.....	27
I. <i>Scanning</i> panjang gelombang maksimum.....	27
II. Penentuan selektivitas.....	27
III. Penentuan nilai LOD, LLOQ dan LOQ.....	28
IV. Penentuan persamaan kurva baku rifampisin dalam fase gerak dan kurba baku rifampisin dalam plasma.....	29

V. Penentuan nilai perolehan kembali dan kesalahan acak .....	32
VI. Penetapan besaran dosis uji .....	33
VII. Penetapan jadwal <i>sampling</i> .....	34
B. Uji Utama.....	34
<b>BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>46</b>
A. Kesimpulan .....	46
B. Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>48</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>51</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel I. Data hubungan kadar rifampisin dan luas area kromatogram rifampisin dalam fase gerak dan dalam plasma .....	30
Tabel II. Data nilai perolehan kembali dan kesalahan acak pada pengukuran kadar rifampisin dalam plasma.....	33
Tabel III. Kadar rifampisin pada tiap waktu <i>sampling</i> setelah rifampisin diberikan secara oral 50 ng/kgBB pada tikus Wistar.....	36
Tabel IV. Parameter farmakokinetika rifampisin yang dianalisis menggunakan <i>PK Solver</i> .....	38
Tabel V. Parameter farmakokinetika rifampisin yang dianalisis menggunakan WinSAAM.....	41
Tabel VI. Parameter farmakokinetika rifampisin yang dianalisis menggunakan Monolix .....	43
Tabel VII. Rangkuman nilai parameter farmakokinetika yang dihitung menggunakan <i>PK Solver</i> , WinSAAM, dan Monolix .....	44
Tabel VIII. Data kadar terukur dan luas area kromatogram untuk penentuan LOD, LLOQ dan LOQ.....	52
Tabel IX. Data kadar sebenarnya dan kadar terukur untuk penentuan perolehan kembali .....	53
Tabel X. Data kadar sebenarnya dan kadar terukur untuk penentuan kesalahan acak.....	54
Tabel XI. Data bobot tikus & volume pemberian rifampisin oral dosis 50 mg/KgBB.....	55
Tabel XII. Kadar rifampisin dalam plasma pada dosis 50 mg/kgBB .....	56
Tabel XIII. Luas area kromatogram rifampisin dalam plasma .....	60
Tabel XIV. Kadar rifampisin pada tiap waktu <i>sampling</i> setelah rifampisin diberikan secara oral 50 ng/kgBB pada tikus Wistar orientasi.....	65
Tabel XV. Parameter farmakokinetika tiap tikus menggunakan <i>PK Solver</i> .....	66
Tabel XVI. Parameter farmakokinetika tiap tikus menggunakan WinSAAM ...	66
Tabel XVII. Parameter farmakokinetika tiap tikus menggunakan Monolix.....	67

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kimia Rifampisin .....	15
Gambar 2. Struktur Kimia Laktosa .....	17
Gambar 3. Kurva hubungan luas area kromatogram terhadap kadar rifampisin untuk penentuan kurva baku dalam fase gerak .....	30
Gambar 4. Kurva hubungan luas area kromatogram terhadap kadar rifampisin dalam plasma untuk penentuan kurva baku dalam plasma .....	31
Gambar 5. Kurva hubungan log kadar rifampisin dalam plasma terhadap waktu .....	36
Gambar 6. Profil farmakokinetika rifampisin yang dianalisis menggunakan <i>PK Solver</i> .....	37
Gambar 7. Profil farmakokinetika rifampisin yang dianalisis menggunakan WinSAAM .....	40
Gambar 8. Profil farmakokinetika rifampisin yang dianalisis menggunakan Monolix .....	42
Gambar 9. Kurva hubungan kadar <i>versus</i> waktu tikus 1 .....	56
Gambar 10. Kurva hubungan kadar <i>versus</i> waktu tikus 2 .....	57
Gambar 11. Kurva hubungan kadar <i>versus</i> waktu tikus 3 .....	57
Gambar 12. Kurva hubungan kadar <i>versus</i> waktu tikus 4 .....	58
Gambar 13. Kurva hubungan kadar <i>versus</i> waktu tikus 5 .....	58
Gambar 14. Kurva hubungan kadar <i>versus</i> waktu tikus 6 .....	59
Gambar 15. Kurva <i>scanning</i> panjang gelombang maksimum .....	60
Gambar 16. Kromatogram blanko plasma .....	62
Gambar 17. Kromatogram darah hasil <i>spike</i> rifampisin .....	62
Gambar 18. Kromatogram rifampisin dengan bahan pengisi laktosa setelah pemberian oral .....	63
Gambar 19. Hasil kromatogram blanko .....	64
Gambar 20. Kurva hubungan log kadar rifampisin dalam plasma terhadap waktu pada tikus orientasi .....	65

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan nilai LOD, LLOQ dan LOQ.....	52
Lampiran 2. Perhitungan nilai perolehan kembali dan kesalahan acak .....	53
Lampiran 3. Bobot tikus dan volume pemberian oral.....	55
Lampiran 4. Data observasi kadar rifampisin dalam plasma pada dosis 50 mg/kgBB .....	56
Lampiran 5. Data observasi luas area kromatogram rifampisin dalam plasma ..	60
Lampiran 6. Panjang gelombang maksimum rifampisin .....	61
Lampiran 7. Penentuan selektivitas.....	62
Lampiran 8. Hasil kromatogram blanko .....	64
Lampiran 9. Data hasil orientasi .....	65
Lampiran 10. Parameter farmakokinetika tiap tikus menggunakan tiga model analisis.....	66
Lampiran 11. <i>Certificate of Analysis (CoA) rifampisin</i> .....	68
Lampiran 12. Surat keterangan telah selesai melakukan penelitian di Unit V ...	69
Lampiran 13. Surat keterangan telah selesai melakukan penelitian di Unit III ..	70
Lampiran 14. Surat Kelaikan Penelitian dengan Hewan Uji dari LPPT ( <i>Ethical Clearence</i> ) .....	71

## DAFTAR SINGKATAN

TBC	: <i>Tuberculosis</i>
ADME	: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
AUC <sub>0-∞</sub>	: Area dibawah kurva dari menit ke-0 sampai tak hingga
K <sub>a</sub>	: Kecepatan absorpsi
K <sub>el</sub>	: Kecepatan eliminasi
V <sub>d</sub>	: Volume distribusi
CL	: Volume cairan tubuh (yang mengandung obat) yang dibersihkan dari obat per satuan waktu
C <sub>maks</sub>	: Kadar maksimum obat dalam plasma yang dicapai pada waktu tertentu setelah pemberian obat
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
t <sub>max</sub>	: Waktu ketika obat mencapai kadar maksimum dalam plasma
t <sub>1/2 abs</sub>	: Waktu paruh absorpsi obat
t <sub>1/2 el</sub>	: Waktu paruh eliminasi obat
F	: Ketersediaan oral
F <sub>a</sub>	: Fraksi obat terabsorpsi
F <sub>e</sub>	: Obat utuh yang diekskresi lewat urin
t <sub>R</sub>	: Waktu retensi
N	: <i>Theoretical plate</i> (jumlah lempeng teoritis)
μg	: Mikrogram
μL	: Mikroliter
Kg	: Kilogram

LOD	: <i>Limit of detection</i>
LOQ	: <i>Limit of quantification</i>
LLOQ	: <i>The lower limit of quantification</i>
mL	: Mililiter
mg	: Miligram
SD	: Standar deviasi
UV	: Ultra Violet
WinSAAM	: <i>Windows Simulation Analysis and Modeling</i>
HPLC	: <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IC	: <i>Initial condition</i>
BB	: Berat badan
KCKT	: Kromatografi cair kinerja tinggi