

ABSORBSI AMOXICILLIN PADA TIKUS GALUR WISTAR DAN GALUR *SPRAGUE DAWLEY*

Rizkyana Efendi¹⁾, Wirasti²⁾, Ainun Muthoharoh³⁾

^{1, 2, 3} Program Studi S1 Farmasi, STIKES Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan

E-mail : rizkyana.efendi@consultant.com

ABSTRAK

Keturunan adalah sebagian besar penyebab dari perbedaan yang nyata dan tersamar diantara individu, termasuk banyak variasi dalam respon obat yang diberikan. Farmakogenetik dapat memberikan dasar untuk membenaran dosis individual untuk berbagai obat yang memiliki berbagai efek. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui absorpsi amoxicillin pada galur wistar dan *sprague dawley* dan mengetahui nilai signifikansi absorpsi pada kedua galur tikus yang berbeda. Percobaan ini menggunakan spektrofotometri UV-Vis untuk menentukan tingkat absorpsi amoxicillin pada dua galur tikus yaitu galur wistar dan galur *sprague dawley*. Aqua Pro Injection (API) digunakan sebagai pelarut dalam percobaan ini. Larutan plasma darah terdeteksi pada panjang gelombang 365.5 nm. Hasil dari data yang diperoleh dari spektrofotometri kemudian diolah menggunakan Tes “t” pada sistem SPSS versi 16. Hasil analisis absorpsi amoxicillin pada kedua galur tikus menghasilkan nilai signifikansi 0.000, hasil tersebut menunjukkan bahwa absorpsi amoxicillin pada kedua galur tikus berbeda signifikan. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan absorpsi amoxicillin pada kedua galur tikus, dan galur wistar memiliki daya absorpsi lebih baik dibandingkan dengan absorpsi pada galur *sprague dawley*.

Kata kunci : *Absorpsi Amoxicillin, Wistar, Sprague Dawley, Genetik, Farmakogenetik*

ABSTRACT

Heredity is the cause of most tangible and disguised of differences between individuals, including many variations in drug response which given. Pharmacogenetic can provide a basis for justifying individualized dose for several drugs which have variety of effects. The aim of this experiment are knowing the amoxicillin absorption in wistar strain and *sprague dawley* strain & knowing significance absorption value in two different strains of mice. This experiment use UV-Vis spectrophotometry to determine level of amoxicillin absorbed from two strains of mice which are wistar strain and *sprague dawley* strain. Aqua Pro Injection (API) was used for solvent in this experiment. Blood plasma solution was detected at a wavelength of 365.5 nm. The result of the data obtained from spectrophotometry then processed using test "t" on SPSS system version 16. The result of amoxicillin absorption analysis in both mouse strains is 0.000 significance value, the result showed that the amoxicillin absorption in both strains of mice was significantly different. It can be concluded that there is a difference of amoxicillin absorption in both mice strains, and wistar strain has better absorption than *sprague dawley* strain has.

Keywords : *Amoxicillin absorption, Wistar, Sprague Dawley, Genetic, Pharmacogenetic*

I. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi banyak terjadi di Indonesia, seperti infeksi saluran napas, gonorrhoe, diare dan pneumonia. Mayoritas masyarakat mengenal amoxicillin sebagai antibiotik untuk mengatasi penyakit infeksi tersebut (Hartayu *et al.*, 2013). Keberhasilan terapi ditentukan oleh kadar obat dalam plasma yang dipengaruhi oleh faktor farmakokinetik yaitu absorpsi. Genetik merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi absorpsi obat.

Farmakogenetik merupakan dasar pembenaran pendosisan individual untuk obat yang diketahui efeknya sangat bervariasi, seperti halnya antibiotik. Dalam penelitian ini farmakogenetik dapat memberi gambaran klinis absorpsi amoxicillin dalam dua galur yaitu galur wistar dan galur *sprague dawley*.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui absorpsi amoxicillin pada galur wistar dan *sprague dawley* dan mengetahui nilai signifikansi absorpsi pada kedua galur tikus yang berbeda.

2. METODE PENELITIAN

Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup keilmuan penelitian ini meliputi bidang farmasi dan toksikologi.

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah spektrofotometri UV-Vis tipe UV mini-1240 merk SHIMADZU, pH meter, neraca analitik, mikropipet 1000 μ L, pipa kapiler dan alat-alat gelas.

Bahan-bahan yang digunakan adalah amoxicillin murni 10 g dari Laboratorium Farmasi Universitas Indonesia, Trikloroasetat dan Na_2EDTA dari BRATACO, dan Aqua Pro Injeksi (API) merk Otsuka.

Hewan Uji

Hewan uji dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar dari

Laboratorium Farmakologi STIKES Muhammadiyah Pekajangan sebanyak 3 ekor dan tikus putih jantan galur *sprague dawley* dari LPPT Unit IV UGM sebanyak 3 ekor, berat badan tikus adalah ± 200 g dan berumur ± 3 bulan, dan tikus dipuasakan 3 jam sebelum percobaan dan hanya diberi minum.

Pembuatan Larutan

1. Pembuatan larutan TCA 5%

Sebanyak 5 g TCA ditimbang seksama, dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL kemudian dilarutkan dengan API sampai tanda.

2. Pembuatan larutan Na_2EDTA 5%

Sebanyak 5 g Na_2EDTA ditimbang seksama, dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL kemudian dilarutkan dengan API sampai tanda (Sari, 2015).

3. Pembuatan larutan baku

Ditimbang seksama 4 mg amoxicillin, dilarutkan dengan Aqua Pro Injeksi dalam labu ukur 100 mL (0.04 mg/mL) dan diencerkan sampai diperoleh kadar 0.02 mg/mL; 0.005 mg/mL dan 0.002 mg/mL.

4. Pembuatan seri larutan

Ditimbang seksama 250 mg baku amoxicillin, dilarutkan dengan API dalam labu ukur 100 mL (2,5 mg/mL) dan diencerkan sampai diperoleh kadar 2 mg/mL; 1,5 mg/mL; 1 mg/mL; 0,5 mg/mL; 0,3 mg/mL; 0,2 mg/mL.

Penetapan panjang gelombang serapan maksimum dan kurva baku

Larutan baku amoxicillin kadar 0.04 mg/mL; 0.02 mg/mL; 0.005 mg/mL dan 0.002 mg/mL dipipet masing-masing 1 mL kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Masing-masing tabung ditambah dengan plasma sebanyak 1 mL dan ditambahkan dengan API sebanyak 3 mL. Plasma darah didapat dari 0.5 mL darah tikus yang dicampur dengan larutan

Na₂EDTA 5% sebanyak 1.5 mL kemudian dicampur dengan TCA 5% sebanyak 4 mL dan disentrifugasi 8000 rpm selama 30 menit. Setelah larutan plasma dengan API dicampur, kemudian larutan di-*vortex*. Setelah dilakukan *vortexing*, baca menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Kemudian ditentukan panjang gelombang maximumnya. Sesudah didapatkan panjang gelombang maximum, diukur serapan setiap seri larutan amoxicillin. Lalu dibuat kurva hubungan konsentrasi amoxicillin *versus* serapannya dan ditentukan persamaan garis regresi linier serta koefisien korelasinya.

Prosedur Perlakuan Hewan Uji

1. Perhitungan dosis tikus

Dosis yang akan digunakan adalah 500 mg pada manusia. Untuk dosis tikus/200 g
 Dosis tikus 200 g = 500 mg x 0,018 = 9 mg

$$\text{Dosis tikus percobaan} = \frac{200 \text{ g}}{200 \text{ g}} \times 9 \text{ mg} = 9 \text{ mg}$$

2. Aklimatisasi hewan uji

Hewan uji diaklimatisasi selama satu bulan. Pada tahap ini dilakukan pengamatan terhadap keadaan umum, seperti penimbangan berat badan, tikus yang sakit tidak diikuti dalam percobaan (Harahap, *et al.*, 2006).

3. Perlakuan hewan uji

Hewan uji dipisah berdasarkan galurnya. Kelompok tikus galur *Sprague dawley* dan galur Wistar diberi perlakuan yang sama yaitu dengan pemberian amoxicillin 9 mg/ 200 g (per oral). Masing-masing tikus ditimbang dan atur pemberian dosis sesuai dengan berat tikus. Masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus. Darah tikus diambil pada periode waktu 15 menit, 30 menit, 45 menit, 60 menit.

Penetapan Kadar Amoxicillin dalam Darah Tikus

1. Pengambilan sampel

Diambil 0,5 mL darah dari masing-masing galur tikus yang telah diberikan amoxicillin secara oral dosis 9 mg/ 200 g (per oral).

2. Penetapan kadar amoxicillin dalam sampel darah kedua galur tikus

Tabung yang sudah berisikan darah dan Na₂EDTA 1,5 mL ditambahkan TCA 5% sebanyak 4 mL kemudian disentrifugasi selama 30 menit dengan kecepatan 8000 rpm, diambil bagian plasmanya. Sebanyak 1 mL sentrat dimasukkan kedalam tabung reaksi.

Kemudian ditambah dengan API sebanyak 3 mL. Setelah tercampur, lakukan *vortexing*. Setelah divortex dilakukan pembacaan serapan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dilakukan penetapan blanko. Kadar amoxicillin dalam darah dihitung menggunakan persamaan garis regresi linier yang diperoleh dari penetapan kurva baku amoxicillin (Roosita, 2007).

Analisis Data

Data hasil penelitian akan diolah dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Data dari absorbansi dan perhitungan kadar obat dalam plasma yang diperoleh akan dianalisis menggunakan tes “t” pada program SPSS versi 16 dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil dan Pembahasan

1. Karakteristik Penelitian

Penelitian tentang absorpsi amoxicillin pada tikus galur wistar dan galur *sprague dawley* merupakan penelitian eksperimental, dilakukan dengan metode Spektrofotometer UV-Vis dilaksanakan selama 6 bulan di Laboratorium Farmakologi Farmasi

STIKES Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan. Hewan uji diperoleh dari dua tempat, yaitu tikus galur wistar diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Farmasi STIKES Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan dan tikus galur *sprague dawley* diperoleh dari LPPT unit IV Universitas Gajah Mada. Standar amoxicillin diperoleh dari Laboratorium Kimia Farmasi Universitas Indonesia. Panjang gelombang maksimum plasma darah yang mengandung amoxicillin adalah 365.5 nm. Selanjutnya digunakan untuk mengukur darah kedua galur tikus. Tikus yang sudah diberi amoxicillin melalui per oral dengan dosis konversi diambil darahnya pada menit ke 15, 30, 45, 60. Pengambilan sampel darah tikus melalui vena mata tikus menggunakan pipa kapiler sebanyak 0,05 ml. Pada penelitian digunakan masing-masing 3 tikus untuk setiap galur tikus dengan jenis kelamin jantan dan berat badan rata rata >200g.

2. Hasil Penelitian

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, seperti fungi, yang dapat menghambat atau membasmi mikroba jenis lain. Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotik dibagi dalam lima kelompok : (1) Mengganggu metabolisme sel mikroba (2) Menghambat sintesis dinding sel mikroba (3) Mengganggu permeabilitas membran sel mikroba (4) Menghambat sintesis protein sel mikroba (5) Menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba. Amoxicillin merupakan antibiotik yang bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel mikroba. Amoxicillin masuk dalam golongan aminopenisilin berspektrum luas. Amoxicillin sangat efektif untuk beberapa bakteri seperti *H. influenza*, *N. Gonorrhoe*, *E. Coli*, *Pneumococci*,

Streptococci dan beberapa strain dari *Staphylococci*. Jumlah amoxicillin yang diabsorpsi pada pemberian oral dipengaruhi besarnya dosis yang diberikan. Dari hasil penelitian ini, diharapkan dapat memberi gambaran klinis absorpsi amoxicillin pada galur yang berbeda. Sehingga diharapkan pengobatan dengan amoxicillin dapat memiliki respon terapeutik yang optimal dan pendosisan obat dapat dilakukan secara individual hingga menjadi lebih teliti dan menghasilkan perbaikan dalam respon terapeutik serta toleransi obat yang lebih baik.

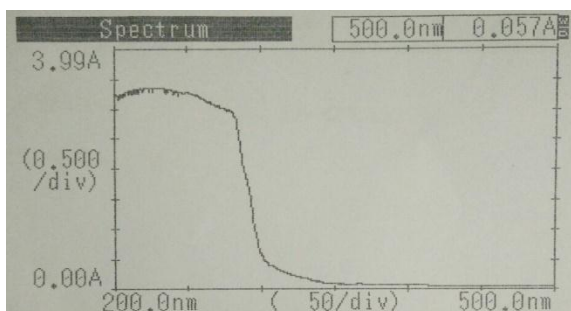
i. Hasil Panjang Gelombang Maksimum Larutan Plasma Darah dan Standar Amoxicillin

Untuk mencari panjang gelombang maksimum dibuat terlebih dahulu larutan baku amoxicillin. Pada penelitian ini dibuat larutan baku amoxicillin kadar 0.04 mg/mL, 0.02 mg/mL, 0.005 mg/mL dan 0.002 mg/mL dipipet masing-masing 1 ml kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 10 mL. Pelarut baku amoxicillin dibuat dengan menggunakan API. Digunakan API karena API bersifat netral sehingga tidak mengganggu pH dari larutan baku, selain itu API mudah untuk ditemui dan praktis digunakan. Setelah masing-masing larutan baku masuk kedalam tabung reaksi, masing-masing ditambah plasma darah tikus sebanyak 1 mL dan tambahkan dengan API sebanyak 3 mL. Plasma darah yang digunakan adalah plasma darah tikus galur *sprague dawley*, digunakan plasma darah galur tersebut karena ketersediaannya yang banyak untuk penelitian. Setelah penambahan API pada plasma darah, dilakukan *vortexing*, hal tersebut dilakukan agar plasma dan pelarut API dapat tercampur dengan baik. Setelah *vortexing* dilakukan pembacaan

absorbansi untuk masing-masing kadar. Kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Dari beberapa kadar, kadar 0.005 mg/mL diperoleh serapan maksimum amoxicillin pada panjang gelombang 365.5. Berikut hasil panjang gelombang maksimum larutan baku amoxicillin.

Tabel 4. Panjang Gelombang Maksimum Amoxicillin

Sampel yang Diukur	Panjang Gelombang Maksimum
Amoxicillin + Plasma Darah Tikus	365.5 nm



Gambar 1. Spektrum panjang gelombang maksimum amoxicillin+plasma pada kadar 0.005 mg/mL

Dari Tabel 4. terlihat bahwa panjang gelombang serapan maksimum standar amoxicillin yang mengandung amoxicillin secara *in vitro* adalah 365.5 nm. Hasil inilah akan menjadi patokan panjang gelombang maksimum yang digunakan untuk pembacaan absorbansi setiap sampel darah kedua galur tikus secara *in vivo*. Digunakan hasil tersebut karena pada penelitian Sari, *et al* (2015) yang berjudul “Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi untuk Penetapan Kadar Amoxicillin dalam Plasma Secara *In Vitro*” digunakan panjang gelombang 230 nm sebagai panjang gelombang maksimum namun panjang gelombang tersebut diperoleh dari pembacaan larutan amoxicillin dalam metanol tanpa adanya plasma.

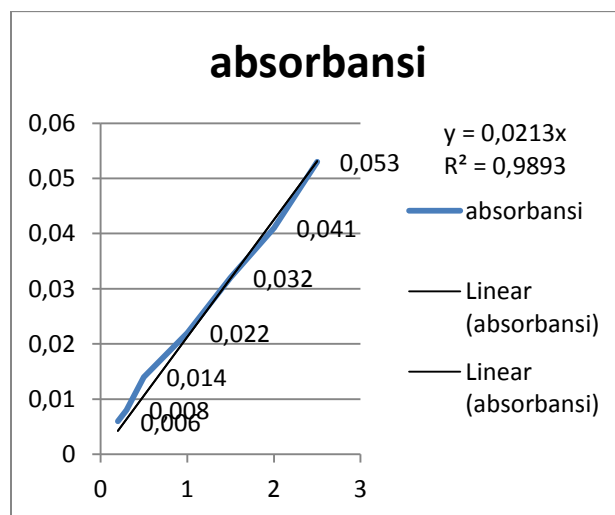
Panjang gelombang tersebut digunakan pula sebagai panjang gelombang maksimum untuk pembacaan sampel amoxicillin dalam plasma secara *in vitro*. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa hasil kadar amoxicillin dalam plasma secara *in vitro* sangat rendah. Berpedoman pada penelitian sebelumnya, maka pada penelitian ini digunakan panjang gelombang maksimum 365.5 nm dari hasil pembacaan larutan amoxicillin yang telah mengandung plasma darah tikus.

ii. Kurva Baku

Setelah didapatkan panjang gelombang maksimum, dilakukan pengukuran seri larutan amoxicillin yang akan menjadi data kurva baku untuk penelitian ini.

Tabel 5. Kurva Baku

Kadar (mg/mL)	Absorbansi
0.2	0.006
0.3	0.008
0.5	0.014
1	0.022
1.5	0.032
2	0.041
2.5	0.053



Gambar 2. Absorbansi Kurva Baku

Dari hasil pembacaan absorbansi setiap konsentrasi larutan amoxicillin, didapat persamaan regresi linier yaitu $Y = 0.021X$ dan $R^2 = 0.989$. Dari persamaan regresi linier yang didapat, akan digunakan untuk menghitung kadar obat dalam plasma kedua galur tikus.

iii. Analisis Tes “t” Absorbansi Kedua Galur Tikus

Pada penelitian ini data diolah menggunakan tes “t”. Tes “t” digunakan untuk menilai apakah *mean* dan keragaman dari dua kelompok berbeda secara statistik satu sama lain. Pada tes “t” ini digunakan analisis *Paired Sample T Test*. *Paired Sample T test* adalah analisis dengan melibatkan dua pengukuran pada subjek yang sama terhadap suatu pengaruh atau perlakuan tertentu, dalam penelitian ini suatu pengaruh tersebut adalah perbedaan galur tikus.

a. Out Put Paired Samples Statistics (Absorbansi)

Tabel 6. Paired Samples Statistics

ABSORBANSI	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
SD	0.003917	12	0.0025746	0.0007432
WISTAR	0.019833	12	0.0049879	0.0014399

Pada Tabel 6. menampilkan *mean* SD¹ (*Sprague Dawley*) 0.0039 dan *mean* wistar 0.0198, sedangkan N untuk masing-masing sel adalah 12. Sedangkan Standar Deviasi untuk SD¹ 0.0025 dan Standar Deviasi untuk wistar 0.0049. *Mean standar error* untuk SD¹ 0.0007, sedangkan untuk wistar 0.0014. Nilai *mean* atau rata-rata pada tikus galur SD¹ adalah 0.0039, ini berarti secara umum rata-rata absorbansi pada tikus galur SD¹ adalah 0.0039, sedangkan rata-rata absorbansi tikus galur wistar adalah 0.0198. Besarnya *mean* ini diperoleh dari jumlah keseluruhan absorbansi dibagi dengan banyaknya sampel (N) yaitu 12.

Standar deviasi adalah selisih atau simpangan seluruh absorbansi dengan

nilai rata-rata pada masing-masing galur tikus. Standar deviasi untuk tikus galur SD¹ 0.0025 sedangkan standar deviasi untuk wistar 0.0049. Semakin besar standar deviasi absorbansi maka data semakin heterogen, sebaliknya semakin kecil standar deviasi absorbansi maka data semakin homogen. Dari hasil dapat disimpulkan bahwa absorbansi kedua galur tikus homogen. *Mean standar error* adalah standar deviasi dari nilai rata-rata. *Mean standar error* untuk SD¹ 0.0007, sedangkan untuk wistar 0.0014, sama seperti standar deviasi, semakin besar *mean standar error* absorbansi maka data semakin heterogen, sebaliknya semakin kecil *mean standar error* absorbansi maka data semakin homogen. Dari hasil dapat disimpulkan bahwa absorbansi kedua galur tikus homogen.

b. Out Put Paired Samples Correlation (Absorbansi)

Tabel 7. Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
ABSORBANSI SD & WISTAR	12	0.933	0.000

Pada Tabel 7. menampilkan besarnya korelasi antara kedua sampel, dimana terlihat angka korelasi keduanya adalah sebesar 0.933 dengan angka signifikasinya 0.000. Besarnya angka signifikansi 0.000 jauh lebih kecil dari 0.005 yang berarti hipotesis yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara absorbansi SD¹ dan absorbansi wistar ditolak. Dengan kata lain antara absorbansi SD¹ dan absorbansi wistar memiliki hubungan yang signifikan.

c. *Out Put Paired Samples Test*
(Absorbansi)

Tabel 8. Paired Samples Test

	Paired Differences					T	Df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
ABSORBANSI SD - WISTAR	-0.01591666	0.0027455	0.0007926	-0.0176611	-0.0141722	-20.083	11	0.000

Pada Tabel 8. menampilkan hasil analisis perbandingan dengan menggunakan test t. Out Put menampilkan *mean* absorbansi SD¹ dan absorbansi wistar adalah -0.0159 dan Standar Deviasinya 0.0027, *Mean Standar Error*nya -0.0007. Perbedaan terendah keduanya -0.0176, sementara perbedaan tertinggi -0.0141. Hasil uji test t = -20.083 dengan df = 11 dan signifikasi 0.000. Interpretasi terhadap t₀ dilakukan dengan berpedoman pada besarnya angka signifikasi. Dengan angka signifikasi 0.00 berarti lebih kecil dari 0.05, maka berarti hipotesis nihil yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan absorbansi antara galur SD¹ dan galur wistar ditolak.

d. Kesimpulan Tes “t” (Absorbansi)

Dari hasil analisis Tes “t” dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara absorbansi galur SD¹ dengan absorbansi galur wistar. Perbedaan *mean* menunjukkan absorbansi wistar lebih baik dibandingkan absorbansi pada galur SD¹. Absorbansi yang diperoleh digunakan untuk menghitung besarnya kadar obat yang diserap oleh kedua galur tikus. Dari hasil perhitungan dapat diketahui absorpsi amoxicillin pada masing-masing galur berdasarkan konsentrasi amoxicillin pada plasma kedua galur tikus.

iv. Analisis Tes “t” Kadar Obat dalam Darah Kedua Galur Tikus

a. *Out Put Paired Samples Statistics*
(Kadar Obat Dalam Plasma)

Tabel 9. Paired Samples Statistics

Kadar	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
SD	0.186458	12	0.1225892	0.0353885
WISTAR	0.944400	12	0.2375147	0.0685646

Pada Tabel 9. menampilkan *mean* kadar SD¹ 0.1864 dan *mean* kadar wistar 0.9444, sedangkan N untuk masing-masing sel ada 12. Sedangkan Standar Deviasi untuk kadar SD¹ 0.1225 dan Standar Deviasi kadar wistar 0.2375. *Mean standar error* untuk kadar SD¹ 0.0353, sedangkan untuk kadar wistar 0.0685. Nilai *mean* atau rata-rata pada tikus galur SD¹ adalah 0.1864, ini berarti secara umum rata-rata kadar amoxicillin pada tikus galur SD¹ adalah 0.1864, sedangkan rata-rata kadar amoxicillin pada tikus galur wistar adalah 0.9444. Besarnya *mean* ini diperoleh dari jumlah keseluruhan absorbansi dibagi dengan banyaknya sampel (N) yaitu 12. Standar deviasi adalah selisih atau simpangan seluruh absorbansi dengan nilai rata-rata pada masing-masing galur tikus. Standar deviasi untuk tikus galur SD¹ 0.1225 sedangkan standar deviasi untuk wistar 0.2375. Semakin besar standar deviasi kadar amoxicillin maka data semakin heterogen, sebaliknya semakin kecil standar deviasi kadar amoxicillin maka data semakin homogen. Dari hasil dapat disimpulkan bahwa kadar amoxicillin pada kedua galur tikus homogen. *Mean standar error* adalah standar deviasi dari nilai rata-rata. *Mean standar error* untuk SD¹ 0.0353, sedangkan untuk kadar wistar 0.0685, sama seperti standar deviasi, semakin besar *mean standar error* kadar amoxicillin maka data semakin heterogen, sebaliknya semakin kecil

mean standar error kadar amoxicillin maka data semakin homogen. Dari hasil dapat disimpulkan bahwa kadar amoxicillin kedua galur tikus homogen.

b. *Out Put Paired Samples Correlation*
(Kadar Obat dalam Plasma)

Tabel 10. Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
KADAR SD & WISTAR	12	0.933	0.000

Pada Tabel 10. menampilkan besarnya korelasi antara kedua sampel, dimana terlihat angka korelasi keduanya sebesar 0.933 dan angka signifikansi 0.000. Pengambilan keputusan didasarkan pada hasil probabilitas yang diperoleh. Besarnya angka signifikansi 0.000 jauh lebih kecil dari 0.05. Hasil tersebut mempunyai arti bahwa hipotesis yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara kadar SD¹ dan kadar wistar ditolak, dengan kata lain antara kadar SD¹ dan kadar wistar memiliki hubungan yang signifikan.

c. *Out Put Paired Sample Test* (Kadar Obat dalam Plasma)

Tabel 11. Paired Samples Test

Paired Differences								
Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		T	Df	Sig. (2-tailed)	
			Lower	Upper				
KADAR								
SD -	-0.75794167	0.1307499	0.0377443	-0.8410162	-0.6748671	-20.081	11	0.000
WISTAR								

Pada Tabel 11. menampilkan hasil analisis perbandingan dengan menggunakan tes t. Out Put menampilkan *mean* kadar SD¹ dan wistar adalah -7.5794, Standar Deviasinya 0.1307, *Mean Standar Error*nya 0.0377 Perbedaan terendah keduanya -0.8410, sementara perbedaan tertinggi -0.6748. Hasil uji tes t = -20.081 dengan df = 11 dan signifikansi 0.000. Interpretasi terhadap t₀ dapat

dilakukan dengan berpedoman pada besarnya angka signifikansi. Dalam hal ini keputusan diambil dengan ketentuan bahwa angka signifikansi 0.000 berarti lebih kecil dari 0.05, maka berarti hipotesis nihil yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan absorpsi amoxicillin pada tikus galur SD¹ dan tikus galur wistar ditolak.

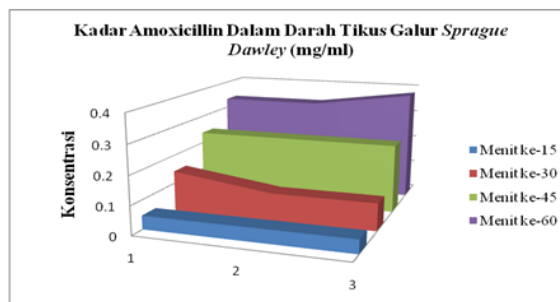
d. Kesimpulan Tes “t” (Kadar Obat dalam Plasma)

Dari hasil analisis tes “t” dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kadar obat dalam plasma pada tikus galur SD¹ dan galur wistar. Perbedaan *mean* menunjukkan bahwa absorpsi obat pada tikus galur wistar lebih baik dibandingkan absorpsi pada tikus galur SD¹.

v. **Gambaran Absorpsi Amoxicillin pada Kedua Galur Tikus Tiap Interval Waktu**

Tabel 12. Kadar Amoxicillin dalam Darah Tikus Galur Sprague Dawley (mg/mL)

Tikus	Menit ke-15	Menit ke-30	Menit ke-45	Menit ke-60
1	0.0476	0.1428	0.238	0.3333
2	0.0476	0.0952	0.238	0.3333
3	0.0476	0.0952	0.238	0.3809



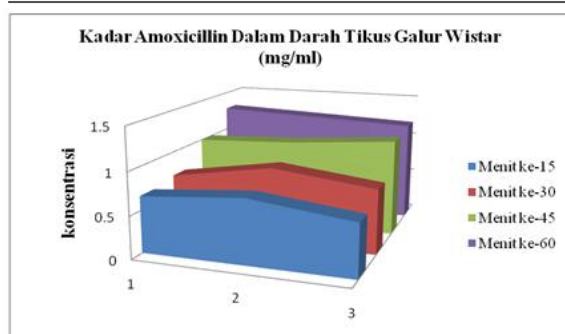
Gambar 3. Kadar Amoxicillin dalam Darah Tikus Galur Sprague Dawley Tiap Interval Waktu

Dari Tabel 12. dan Gambar 3. dapat dilihat gambaran absorpsi amoxicillin pada tikus galur SD¹. Pada menit 15 kadar amoxicillin dalam darah pada tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 0.0476 mg/mL,

0.0476 mg/mL, 0.0476 mg/mL. Pada menit 30 kadar amoxicillin dalam darah tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 0.1428 mg/mL, 0.0952 mg/mL, 0.0952 mg/mL. Pada menit 45 kadar amoxicillin dalam darah tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 0.238 mg/mL, 0.238 mg/mL, 0.238 mg/mL. Pada menit 60 kadar amoxicillin dalam darah tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 0.3333 mg/mL, 0.3333 mg/mL, 0.3809 mg/mL.

Tabel 13. Kadar Amoxicillin dalam Darah Tikus Galur Wistar (mg/mL)

Tikus	Menit ke-15	Menit ke-30	Menit ke-45	Menit ke-60
1	0.6666	0.7142	1	1.2857
2	0.7619	0.9047	1.0476	1.238
3	0.619	0.7619	1.1428	1.1904



Gambar 4. Kadar Amoxicillin Dalam Darah Tikus Galur Wistar Tiap Interval Waktu

Dari Tabel 13. dan Gambar 4. dapat dilihat gambaran absorpsi amoxicillin pada tikus galur wistar. Pada menit 15 kadar amoxicillin dalam darah pada tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 0.6666 mg/mL, 0.7619 mg/mL, 0.619 mg/mL. Pada menit 30 kadar amoxicillin dalam darah tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 0.7142 mg/mL, 0.9047 mg/mL, 0.7619 mg/mL. Pada menit 45 kadar amoxicillin dalam darah tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 1 mg/mL, 1.0476 mg/mL, 1.1428 mg/mL. Pada menit 60 kadar amoxicillin dalam darah tikus 1, 2 dan 3 berturut-turut adalah 1.2857 mg/mL, 1.238 mg/mL, 1.1904 mg/mL.

vi. Persentase Waktu Paruh Absorpsi Amoxicillin pada Kedua Galur Tikus

Pada profil farmakokinetik amoxicillin, diketahui bahwa absorpsi oral sebesar 75-90%, pada waktu paruh 1 jam, dapat disimpulkan kadar amoxicillin dalam darah mencapai setengah dari 75-90% yaitu 38-45%. Namun dari Tabel. 14 dapat dilihat persentase waktu paruh absorpsi amoxicillin pada kedua galur tikus dibawah persentase yang seharusnya dapat dicapai. Walaupun tidak mencapai persentase kadar seharusnya, namun dapat dilihat pada tabel, bahwa persentase absorpsi amoxicillin pada waktu paruh 1 jam dari tikus galur wistar lebih tinggi yaitu 11.95%, 9.21% dan 11.65%. Tidak tercapainya persentase kadar yang seharusnya dicapai dapat karena faktor ikatan amoxicillin dengan protein dalam tubuh tikus, karena diketahui bahwa besarnya ikatan amoxicillin dengan protein dapat mencapai 20%.

Tabel 14. Persentase Waktu Paruh Absorpsi Amoxicillin pada Kedua Galur Tikus (%)

Galur	Tikus	Interval Waktu (Menit)	$T^{1/2}$ (%)
Sprague Dawley	1	15	0.50
		30	1.51
		45	2.52
		60	3.53
	2	15	0.47
		30	0.94
		45	2.36
		60	3.31
	3	15	0.42
		30	0.85
		45	2.12
		60	3.40
Wistar	1	15	6.19
		30	6.64
		45	9.29
		60	11.95

2	15	5.67
	30	6.73
	45	7.79
	60	9.21
3	15	6.06
	30	7.45
	45	11.18
	60	11.65

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, data hasil analisis menunjukkan bahwa absorpsi amoxicillin terhadap dua galur tikus yang berbeda yaitu galur *sprague dawley* dan galur wistar adalah berbeda signifikan. Absorpsi amoxicillin pada tikus galur wistar lebih baik dibandingkan absorpsi amoxicillin pada tikus galur *sprague dawley*.

Banyak ditemui penelitian bidang farmakogenetik/farmakogenomik terkait obat dengan indeks terapeutik sempit seperti obat jantung dan saraf. Penelitian bidang farmakogenetik/farmakogenomik terkait obat dengan indeks terapeutik lebar masih jarang ditemui. Penelitian sebelumnya yang relevan dengan penelitian ini adalah penelitian oleh Sampurno (2015) yang berjudul “Tinjauan Farmakogenomik Rifampisin Dalam Pengobatan Tuberkulosis Paru”, didapat hasil bahwa efektivitas rifampisin terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb.) bergantung pada konsentrasi rifampisin dalam plasma. Peningkatan dosis rifampisin akan diikuti dengan peningkatan konsentrasi rifampisin dalam plasma. Konsentrasi rifampisin dalam plasma antar pasien TB menunjukkan variasi yang lebar. Variasi antar pasien ini erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing pasien tersebut. Rifampisin adalah derivat semisintetik rifamisin B, bekerja dengan menghambat pertumbuhan berbagai kuman Gram-positif dan Gram-negatif. Antibiotik ini sangat aktif terhadap *N. meningitides*. Hasil penelitian ini bila dikaitkan dengan hasil penelitian Sampurno, bahwa amoxicillin merupakan golongan antibiotik sama seperti rifampisin walaupun berbeda golongan, keduanya

memiliki spektrum yang luas dalam efektivitas terhadap bakteri. Hasil dari penelitian Sampurno yang telah dijelaskan diatas bahwa konsentrasi rifampisin dalam plasma antar pasien TB menunjukkan variasi yang lebar. Variasi antar pasien erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing pasien tersebut sama halnya dengan hasil penelitian ini bahwa konsentrasi amoxicillin pada kedua galur tikus yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan signifikan terhadap konsentrasi amoxicillin dalam plasma kedua galur tikus.

Hasil dari penelitian Sampurno dijelaskan bahwa rifampisin digunakan untuk pengobatan TB dan aktivitas rifampisin terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb.) bergantung pada konsentrasi rifampisin dalam plasma. Penurunan konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma akan berpengaruh terhadap konsentrasi hambat minimal (MIC) sehingga berpengaruh terhadap respon rifampisin sebagai antibiotik yang diindikasikan dengan tidak mengalami konversi dahak. Konsentrasi maksimum rifampisin dalam plasma antar pasien TB memiliki variasi yang lebar. Dari variasi antar pasien ini erat kaitannya dengan perbedaan genetik dari masing-masing pasien tersebut. Seperti halnya rifampisin, amoxicillin juga digunakan untuk pengobatan beberapa penyakit seperti infeksi saluran kemih, infeksi telinga, infeksi hidung, infeksi tenggorokan, infeksi saluran pernapasan dan infeksi saluran pencernaan. Aktivitas antibiotik amoxicillin terhadap *H. influenza*, *N. Gonorrhoe*, *E. Coli*, *Pneumococci*, *Streptococci* dan *Staphylococci* juga bergantung pada konsentrasi amoxicillin dalam plasma untuk mencapai keoptimalan dalam terapi. Dari hasil penelitian, konsentrasi amoxicillin dalam plasma antar galur memiliki variasi. Dari variasi antar galur ini juga erat kaitannya dengan perbedaan genetik. Hal ini

membuktikan bahwa perbedaan gen juga mempengaruhi absorpsi amoxicillin. Penggunaan amoxicillin sebagai lini pertama terapi infeksi masih digunakan, walau menurut beberapa penelitian resistensi amoxicillin terhadap beberapa bakteri telah ditemukan, amoxicillin nyatanya masih efektif dan dipilih sebagai obat terapi lini pertama beberapa penyakit infeksi. Dari hasil penelitian Nugroho, *et al.* (2011) terkait penggunaan amoxicillin sebagai obat terapi penyakit infeksi yang berjudul “Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Penyakit Pneumonia di Rumah Sakit Umum Daerah Purbalingga” menyatakan bahwa antibiotik yang paling banyak digunakan dalam pengobatan pneumonia di RSUD Purbalingga yaitu golongan penisilin (ampisilin dan amoxicillin). Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa dari 100 sampel pada pasien yang terdiagnosa ISPaA di RS X tahun 2016, pasien yang menggunakan antibiotik amoxicillin sebanyak 11 kasus. Namun sangat disayangkan bahwa ketepatan dosis dari penggunaan antibiotik ini hanya 2% (Sadewa, 2017). Dosis penggunaan amoxicillin untuk tiap individu harus diperhatikan, karena pada semua antibiotik, pemberian dosis yang salah berakibat pada kegagalan terapi, meningkatkan resiko efek samping obat, biaya pengobatan yang meningkat, dan resistensi bakteri terhadap antibiotik (Nurmala dan Adriani, 2015). Penggunaan antibiotik dengan dosis kurang akan mengakibatkan kegagalan terapi, resistensi bakteri serta biaya pengobatan meningkat, sedangkan jika dosis antibiotik yang diberikan berlebih akan mengakibatkan peningkatan efek samping obat dan toksisitas obat (Sadewa, 2017). Dari hasil penelitian dapat disimpulkan perbedaan genetik mempengaruhi absorpsi amoxicillin, maka perlu dilakukan individualisasi dosis amoxicillin untuk tiap individu, sehingga dapat tercapai efek

terapeutik yang optimal, penurunan toksisitas dan resistensi obat.

3. Kesimpulan Dan Saran

i. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data penelitian, dapat disimpulkan bahwa

1. Terdapat perbedaan pada absorpsi amoxicillin pada tikus galur wistar dan galur *sprague dawley*.
2. Perbedaan absorpsi kedua galur tikus yang berbeda ini adalah signifikan yaitu memiliki nilai signifikansi 0.000 yang mempunyai arti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antar kadar obat dalam plasma pada tikus galur SD dan galur wistar. Absorpsi amoxicillin pada tikus galur wistar lebih baik dibandingkan absorpsi amoxicillin pada tikus galur *sprague dawley*.

ii. Saran

- a. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui secara pasti bagaimana absorpsi amoxicillin pada ras manusia yang berbeda. Hal ini dimaksudkan untuk memaksimalkan terapi obat menggunakan amoxicillin agar dicapai hasil terapi yang optimal.
- b. Dapat dilakukan pengukuran kadar amoxicillin dalam plasma darah pada tikus dengan galur yang berbeda selain wistar dan *sprague dawley*.
- c. Dilakukan pengukuran kadar amoxicillin dalam plasma darah pada ras berbeda menggunakan metode pengukuran yang berbeda seperti menggunakan KCKT.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. (2012). *Farmakologi Dan Terapi*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Badan Penerbit FKUI. Hal. 664.
- Emery, Alan E.H. (2003). *Dasar-Dasar Genetika Kedokteran*. Yogyakarta: Yayasan Essentia Medica. Hal: 152
- Evans WE, Johnson JA. (2001). *Pharmacogenomics: The inherited basis for interindividual differences in drug response*. Annu Rev Genom Hum Genet 2:9-39.
- Evans WE, Relling MV. (1999). *Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics*. Science 286:487-491.
- Filipitsova, Kobets M.N dan Kobets Yu.N. (2015). Some aspects of genetics and pharmacogenetics understanding by pharmacy students in Ukraine. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 16, 61–66.
- Gandjar, Ibnu Gholib dan Abdul Rohman. (2012). *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal: 220
- Harahap, Yahdiana, Umar Mansur dan Theresia Sinandang. (2006). Analisis Glimepirida Dalam Plasma Tikus. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. III, No. 1, 22-37.
- Harmita. (2015). *Analisis Fisikokimia: Potensiometri dan Spektroskopi*. Jakarta: EGC. Hal: 19
- Hartayu, Titien Siwi, Yosef Wijoyo dan Lucia Wiwid Wijayanti. (2013). *Pemahaman Masyarakat Kecamatan Mergangsan, Gondokusuman, Umbulharjo dan Kotagede Yogyakarta Terkait Antibiotik*. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. Vol.10 No.1.
- Hartono. 2016. *SPSS 16.0 Analisis Data Statistika dan Penelitian Edisi ke-2 Cetakan VII*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Halm: 147.
- McLeod HL and Evans WE. (2001). *Pharmacogenomics: Unlocking the human genome for better drug therapy*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41:101-21.
- Meyer UA. (2000). *Pharmacogenetics and adverse drug reactions*. Lancet 356:1167-1171.
- Ningrum, Anita Ratna. (2011). *Skrining Panjang Gelombang Serapan Maksimum Tablet Amoksisilin Yang Dijual Dipasar Pramuka Dengan Spektrofotometer UV-Vis*. *Skripsi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah*.
- Nugroho, Fendi, Pri Iswati Utami dan Ika Yuniastuti. (2011). *Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Penyakit Pneumonia di Rumah Sakit Umum Daerah Purbalingga*. *PHARMACY*. Vol.08 No. 01.
- Nurmala V. and Adriani D.F. (2015). Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak tahun 2011-2013. *Resistensi dan Sensitivitas Bakteri*. 3 (1), 21–27.
- Pingale, et al. (2012). Determination of amoxicillin in human plasma by LC-MS/MS and its application to a bioequivalence study. *WSEAS TRANSACTION on BIOLOGY and BIOMEDICINE*. Issue 1, Vol. 9.
- Priyanto. (2008). *Farmakologi Dasar*. Depok: LESKONFI. Hal. 42

- Roses AD. (2000). *Pharmacogenetics and future drug development and delivery*. Lancet 355:1355-1361.
- Roses AD. (2001). *Pharmacogenetics*. Hum Mol Genet 10:2261-2267.
- Roosita, Arnie. (2007). Validasi Metode Spektrofotometri Visibel Untuk Penetapan Kadar Ampisilin Menggunakan Pereaksi Asetilaseton dan Formalin. *Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma*.
- Sadee W. (2002). *Pharmacogenomics: The implementation phase*. AAPS News Lell.
- Sadewa, Sahertian Galih. (2017). Evaluasi Penggunaan Antibiotik pada Pasien Infeksi Saluran Pernapasan Atas Akut (ISPaA) di Instalasi Rawat Inap RSUD Ungaran Kabupaten Semarang Tahun 2016. *Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Sampurno, Ondri Dwi. 2015. Tinjauan Farmakogenomik Rifampisin Dalam Pengobatan Tuberkulosis Paru. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*. Vol.4.2.2015:59-70.
- Sari, Ni Nyoman Puspita, Fatimawali dan Max Revolta John Runtuwene. (2015). Validasi Metode Analisis Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Untuk Penetapan Kadar Amoxicillin Dalam Plasma Secara In Vitro. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol. 4 No. 3.
- Shargel, Leon, Susanna WU-PONG and Andrew B.C. YU. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Siswandono dan Bambang Soekardjo. (2000). *Kimia Medisinal*. Surabaya: Airlangga University Press. Hal: 10
- Sugiyono. (2009). *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif Dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Tozer, Thomas N dan Malcolm Rowland. (2012). *Farmakokinetik Dan Farmakodinamik: Dasar Kuantitatif Terapi Obat*. Jakarta: EGC.
- Trihendradi, C. 2008. *Step by Step SPSS 16 Analisis Data Statistik*. Yogyakarta: ANDI.
- Voora, Deepak dan Geoffrey S. Ginsburg. (2012). Clinical Application of Cardiovascular Pharmacogenetics. *Journal of The American College of Cardiology*. Vol. 60, No. 1.