

**Pengujian Interaksi Campuran Ampisilin dan Vitamin C
Dalam Sistem Mikrofluidik**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana sains dalam bidang Kimia

Oleh:

ARYA SYAILENDRA NUSANTARA

155090200111009



**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
2018**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Pengujian Interaksi Campuran Ampisilin dan Vitamin C Dalam Sistem Mikrofluidik

Oleh:
Arya Syailendra Nusantara
155090200111009

Setelah diseminarkan di depan Majelis Penguji
pada tanggal
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Kimia

Pembimbing I

Pembimbing II

Zubaidah Ningsih A.S., S.Si., M.Phil., Ph.D Lukman Hakim, S.Si., M.Sc., Dr.Sc.
NIP. 19790524 200312 2 002 NIP. 19820412 200312 1 002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Kimia
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D
NIP. 19731020 200212 1 001

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arya Syailendra Nusantara

NIM : 155090200111009

Jurusan : Kimia

Penulis skripsi berjudul:

“Pengujian Interaksi Campuran Ampisilin dan Vitamin C Dalam Sistem Mikrofluidik”

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Isi dari skripsi saya buat adalah benar-benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama-nama yang termaktub di isi dan tertulis di daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila dikemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya akan bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 14 Desember 2018
Yang menyatakan,

Arya Syailendra Nusantara
NIM. 155090200111009

Pengujian Interaksi Campuran Ampisilin dan Vitamin C Dalam Sistem Mikrofluidik

ABSTRAK

Interaksi farmasetik adalah interaksi antara dua obat atau lebih yang terjadi karena adanya perubahan kimia atau fisika yang berlangsung di luar sel tubuh dan mengakibatkan aktivitas farmakologik obat tersebut hilang atau berubah. Salah satu contoh interaksi farmasetik yaitu senyawa turunan penisilin, ampisilin, ketika berinteraksi dengan vitamin C akan membentuk endapan yang mempengaruhi aktivitas bakterisida dari ampisilin. Pada tubuh manusia, obat yang masuk akan mengalir melalui pembuluh darah dan interaksinya akan bergantung kepada besar debit dari fluida dan jenis aliran yang terjadi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh debit terhadap interaksi antara ampisilin dan vitamin C serta membandingkan hasil interaksi antara ampisilin dan vitamin C dalam sistem konvensional dan sistem dinamis. Pengujian ini dilakukan menggunakan mikrofluidik untuk merepresentasikan sistem dinamis serta variasi debit dibuat melalui perbedaan ketinggian fluida yang dialirkan ke dalam mikrochannel. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa debit yang diperoleh dari fluida dengan ketinggian 80 cm menghasilkan interaksi optimum antara ampisilin dan vitamin C. Interaksi antara ampisilin dan vitamin C pada sistem konvensional menghasilkan endapan rata-rata sebesar 10,467 mg dan pada sistem dinamis menghasilkan endapan rata-rata sebesar 8,1 mg sehingga perbandingan hasil interaksi antara ampisilin dan vitamin C dalam sistem konvensional dan sistem dinamis adalah sebesar 77,38 %.

Kata kunci ; Interaksi Farmasetik, Ampisilin, Vitamin C, Sistem Dinamis, Mikrofluidik.

*Interaction Testing of Ampicillin and Vitamine C Mixture on
Microfluidic System*

ABSTRACT

Pharmaceutical interaction is an interaction between two or more drugs that occur because chemical or physical reaction which is happen before it reach body cell and resulting in lossing or changing the pharmacology activity of drug. The example of pharmaceutical interaction is derivative of penicillin, ampicillin will form precipitate when interacting with vitamine C, that affect ampicillin's bactericidal activity. On human body, drug will flow through blood vessel and it's interaction will depend on fluid debit and type of flow that occur. This research aim is to know the effect of debit to ampicillin and vitamine C interaction and to compare the results of ampicillin and vitamine C interaction between conventional system and dynamic system. This testing is using microfluidic to represent dynamic system and debit variation is made through height difference of the fluid that flowed into microchannel. The result shows that debit obtained from 80 cm height produce optimum interaction between ampicillin and vitamine C. Interaction between ampicillin and vitamine C on conventional system produce 10,467 mg of precipitate and Interaction between ampicillin and vitamine C on dynamic system produce 8,1 mg of precipitate, so the ratio of interaction result between ampicilline and vitamin C on conventional and dynamic system is 77,38 %

Keywords ; Pharmaceutical Interaction, Ampicilline, Vitamine C, Dynamic System, Microfluidic

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT., Tuhan yang Maha Esa, yang selalu melimpahkan rahmat serta kasih sayangnya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengujian Interaksi Campuran Ampisilin dan Vitamin C Dalam Sistem Mikrofluidik”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains dalam bidang kimia.

Dalam pengerjaan skripsi ini, penulis dibantu oleh beberapa pihak yang sangat luar biasa, sehingga pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tua penulis, Bapak Sudarlan dan Ibu Adar Darma, serta kedua saudara dari penulis Citra Nidya Glanida dan Ahmad Gatra Nusantara yang selalu memberikan motivasi serta doa kepada penulis.
2. Ibu ZubaidahNingsih A.S., S.Si., M.Phil.,Ph.D. selaku dosen pembimbing I.
3. Bapak Lukman Hakim, S.Si., M.Sc., Dr.Sc., selaku dosen pembimbing II.
4. Bapak Masruri, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Ketua Jurusan Kimia Universitas Brawijaya.
5. Ibu Dr. Diah Mardiana, MS. Dan Bapak Dr. Sugeng Hadi Susilo. ST., MT., yang selalu memberikan saran dan masukan
6. Bambang Arianto, S.Si. selaku PLP Laboratorium Kimia Fisik Universitas Brawijaya.
7. Teman-temanku yang selalu memberikan dukungan dan doa.

Semoga semua yang telah disebutkan diatas mendapatkan balasan yang setimpal dari Allah SWT. Penulis sangat menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang ada pada skripsi ini. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun sehingga skripsi ini menjadi lebih baik. Akhir kata, semoga topik yang diangkat penulis dalam skripsi ini dapat lebih berkembang lagi di kemudian hari.

Malang, 14 Desember 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Batasan Masalah	3
1.4. Tujuan Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. <i>Drug Interaction</i>	5
2.2. Ampisilin	6
2.3. Asam Askorbat	7
2.4. Mikrofluidik	8
2.5. Fluida Konvensional dan Dinamis	9
 BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Tempat dan Waktu Penelitian	11
3.2. Alat dan Bahan	11
3.3. Tahapan Penelitian	11
3.4. Prosedur Kerja	
3.4.1. Fabrikasi Mikrochannel	12

3.4.2. Preparasi Mikrochannel	12
3.4.3. Penentuan Debit Optimum	13
3.4.4. Pengujian Kelarutan Ampisilin dan Asam Askorbat.....	14
3.4.5. Preparasi Larutan Ampisilin dan Vitamin C.....	14
3.4.6. Pengujian Interaksi Campuran Larutan Ampisilin dan Vitamin C pada Debit Optimum	14

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

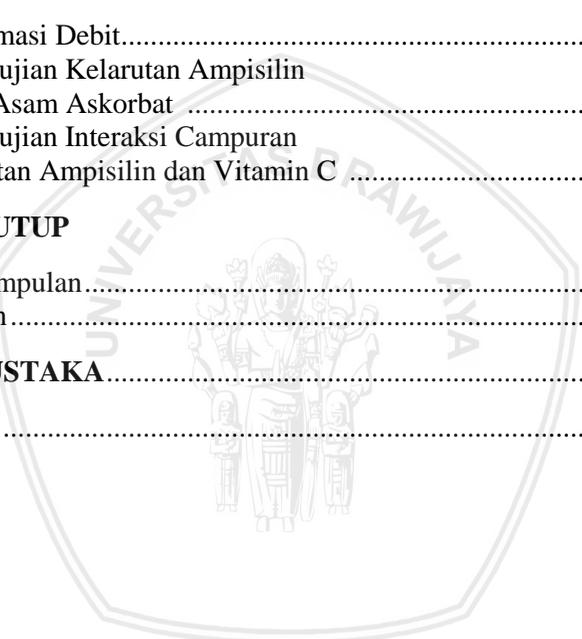
4.1. Optimasi Debit.....	16
4.2. Pengujian Kelarutan Ampisilin dan Asam Askorbat	19
4.3. Pengujian Interaksi Campuran Larutan Ampisilin dan Vitamin C	19

BAB V PENUTUP

5.1. Kesimpulan.....	23
5.2. Saran.....	23

DAFTAR PUSTAKA..... 24

LAMPIRAN 26



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Analisis campuran pada ketinggian 40 cm..... 17

Tabel 4.2 Analisis campuran pada ketinggian 60 cm..... 17

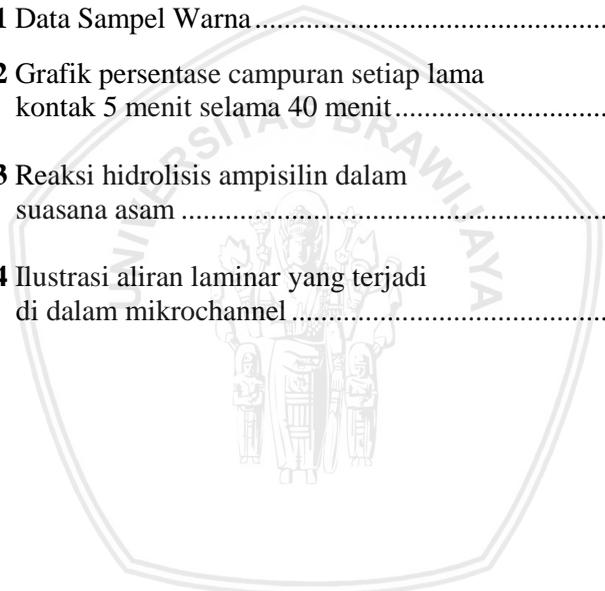
Tabel 4.3 Analisis campuran pada ketinggian 80 cm..... 17

Tabel 4.4 Data Bilangan Reynolds dalam beberapa
pembuluh darah..... 22



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Molekul Ampisilin.....	7
Gambar 2.2 Struktur Molekul Asam Askorbat.....	7
Gambar 2.3 Grafik efek penisilin pada <i>S.Aureus</i> dan <i>E.Coli</i> dengan adanya dan tidak adanya penambahan vitamin C	8
Gambar 2.4 Desain Mikrochannel.....	9
Gambar 3.1 Rancangan Alat Penelitian.....	13
Gambar 4.1 Data Sampel Warna.....	16
Gambar 4.2 Grafik persentase campuran setiap lama kontak 5 menit selama 40 menit.....	18
Gambar 4.3 Reaksi hidrolisis ampisilin dalam suasana asam	20
Gambar 4.4 Ilustrasi aliran laminar yang terjadi di dalam mikrochannel	21



Bab I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Drug Interaction adalah sebuah situasi dimana sebuah zat (pada umumnya adalah obat) mempengaruhi aktivitas dari obat lain dimana keduanya dikonsumsi secara bersama. *Drug interactions* telah menjadi sebuah isu yang sangat penting dalam bidang kesehatan. Hal tersebut disebabkan karena sebagian besar pasien telah dirawat menggunakan lebih dari satu jenis obat secara berkelanjutan. Alasan penggunaan beberapa obat secara bersamaan dikarenakan adanya pasien yang memiliki komplikasi penyakit ataupun perlunya penggunaan obat yang saling menopang satu sama lain untuk mengobati suatu penyakit [1].

Interaksi obat dapat terjadi secara farmasetik, farmakokinetika ataupun secara farmakodinamika. Perbedaan dari ketiga jenis tersebut terletak pada tempat terjadinya interaksi. Interaksi farmasetik terjadi pada saat obat baru diformulasikan atau disiapkan. Interaksi farmakokinetika terjadi pada saat obat akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi pada tubuh. Interaksi farmakodinamika terjadi pada saat obat yang digunakan menyebabkan perubahan respon pada pasien karena adanya perubahan farmakokinetika[2]. Interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika terjadi pada sel-sel tubuh sehingga untuk pengamatannya diperlukan makhluk hidup sebagai objek pengujian. Kondisi ini berbeda dengan interaksi farmasetik dimana obat belum bereaksi dengan sel tubuh sehingga untuk pengamatannya dapat dilakukan melalui simulasi yang dapat menggambarkan keadaan saat obat masuk ke dalam tubuh tetapi belum mencapai bagian sel.

Salah satu contoh kasus yang dapat ditinjau dari adanya interaksi farmasetik adalah pada pasien yang akan diberikan obat penisilin sebagai antibiotik dan sedang mengonsumsi asam askorbat. Penggunaan penisilin dan asam askorbat secara bersamaan dapat menimbulkan efek samping berupa terbentuknya senyawa kompleks yang menghasilkan endapan sehingga membuat penisilin menjadi tidak aktif [3]. Hasil ini bertentangan dengan hasil penelitian Aburawi, dkk [4] yang melaporkan bahwa penggunaan asam askorbat dapat meningkatkan aktivitas bakterisida dari penisilin. Hal tersebut menandakan bahwa interaksi penisilin dengan asam askorbat

masih belum diketahui secara pasti dan perlu dilakukan pengujian lebih lanjut.

Data-data mengenai efek yang ditimbulkan dari penggunaan penisilin dan asam askorbat secara bersamaan diperoleh melalui pengujian pada sistem fluida yang bersifat statis. Sedangkan pada manusia, fluida selalu beredar mengelilingi tubuh atau bersifat dinamis. Sehingga data-data tersebut belum dapat menggambarkan keadaan tubuh manusia secara akurat. Oleh karena itu, diperlukan suatu metode atau simulasi yang dapat menggambarkan keadaan tubuh manusia secara akurat sehingga dapat diperoleh data yang lebih valid. Simulasi tersebut memerlukan medium yang secara langsung dapat menggambarkan lingkungan yang terjadi di dalam tubuh. Pada studi dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan bahwa pengembangan sistem mikrofluidik mempunyai potensi sebagai sistem pengujian farmalogikal. Dengan memperkecil sistem statis yang bersifat makro menjadi sistem mikro, mikrofluidik menawarkan sebagai solusi yang murah, cepat dan akurat untuk pengujian aktivitas antibiotik dan obat-obatan lainnya. Mikrofluidik mempunyai mikrochannel dalam konstruksinya. Fleksibilitas teknik pengujian ini memungkinkan pengembangan alat yang disesuaikan dengan tujuan spesifik seperti kompleks sistem terintegrasi. Hal tersebut dapat digunakan untuk mengontrol dan memantau secara langsung perkembangan sel dan pengaruh senyawa yang diberikan seperti antibiotik atau obat-obatan lainnya terhadap sel [5].

Berdasarkan rincian yang telah dijelaskan maka diperlukan fabrikasi mikrofluidik yang dapat menggambarkan pembuluh darah tempat bercampurnya ampisilin dan asam askorbat. Dengan adanya mikrochannel tersebut, maka dapat dilakukan simulasi tentang interaksi campuran ampisilin dan asam askorbat dalam tubuh sehingga nantinya dapat diketahui perbandingan pengujian interaksi campuran ampisilin dan asam askorbat dalam sistem statis dan dinamis serta gambaran interaksi yang terjadi dalam tubuh.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakterisasi mikrochannel sebagai *platform* tempat terjadinya interaksi antara ampisilin dan vitamin C ?
2. Bagaimana pengaruh debit terhadap interaksi campuran ampisilin dan vitamin C ?

3. Bagaimana perbandingan interaksi ampisilin dan vitamin C di sistem statis dan dinamis ?

1.3 Batasan Masalah

1. Obat yang digunakan merupakan obat yang dapat diperoleh dengan izin untuk penelitian yaitu ampisilin.
2. Mikrochannel yang digunakan dibuat dengan menggunakan bahan akrilik.
3. Model mikrochannel yang digunakan didasarkan pada literatur dengan tipe *Y-channel*.
4. Ukuran dari mikrochannel yang digunakan mempunyai kedalaman dan lebar sebesar 400 μm .
5. Variasi debit alir dibuat melalui perbedaan ketinggian

1.4 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui cara fabrikasi mikrochannel yang dapat menggambarkan tempat bercampurnya penisilin dan asam askorbat.
2. Mengetahui karakteristik mikrochannel yang dapat menggambarkan tempat bercampurnya penisilin dan asam askorbat.
3. Mengetahui pengaruh debit terhadap percampuran dua fluida dalam sistem dinamis.
4. Mengetahui pengaruh debit terhadap interaksi campuran penisilin dan asam askorbat.
5. Mengetahui perbandingan interaksi antara ampisilin dan vitamin C pada sistem statis dan dinamis

1.5 Manfaat Penelitian

1. Menjadi metode simulasi pengujian interaksi obat yang dapat menggambarkan keadaan di dalam tubuh.
2. Mengetahui interaksi dari campuran penisilin dan asam askorbat dalam mikrofluidik.
3. Menjadi terobosan untuk pengujian interaksi obat-obatan menggunakan teknik mikrofluidik

Bab II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Drug Interaction*

Drug Interaction adalah sebuah situasi dimana sebuah zat (pada umumnya adalah obat) mempengaruhi aktivitas dari sebuah obat dimana keduanya dikonsumsi secara bersama. Perlakuan ini dapat bersifat sinergis (ketika efek obat meningkat) ataupun antagonis (ketika efek obat menurun) ataupun dapat timbulnya efek baru dimana efek tersebut tidak dapat timbul ketika obat dikonsumsi secara terpisah. *Drug interaction* telah menjadi sebuah isu yang penting dalam bidang kesehatan. Sebagian besar pasien telah dirawat menggunakan lebih dari satu jenis obat secara berkelanjutan. Alasan penggunaan beberapa obat secara bersamaan disebabkan karena adanya pasien yang memiliki komplikasi penyakit ataupun perlunya penggunaan obat yang saling menopang satu sama lain untuk mengobati suatu penyakit [1].

Interaksi obat dapat terjadi secara farmasetik, farmakokinetika ataupun secara farmakodinamika. Perbedaan dari ketiga jenis tersebut terletak pada tempat terjadinya interaksi. Interaksi farmasetik terjadi pada saat obat baru diformulasikan atau disiapkan. Interaksi farmakokinetika terjadi pada saat obat akan mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi pada tubuh. Interaksi farmakodinamika terjadi pada saat obat yang digunakan menyebabkan perubahan respon pada pasien karena adanya perubahan farmakokinetika. Interaksi farmakokinetika dan farmakodinamika terjadi pada sel-sel tubuh berbeda dengan interaksi farmasetik yang belum bereaksi dengan sel tubuh. Terjadinya interaksi farmasetik biasanya ditandai oleh adanya endapan, kekeruhan, perubahan warna dan/atau pengeluaran gas [2].

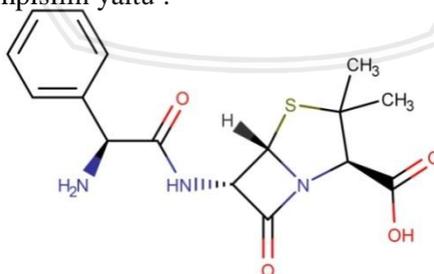
Interaksi obat selain terjadi di dalam tubuh atau terjadi setelah obat diberikan kepada pasien, namun dapat terjadi sebelum diberikan kepada pasien atau dengan kata lain interaksi obat terjadi di luar tubuh. Interaksi obat di luar tubuh manusia disebut juga interaksi inkompabilitas karena interaksi ini terjadi sebelum obat diberikan antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompatibel). Dampak yang dapat terjadi secara fisika atau kimia, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna dll yang pada umumnya akan mengakibatkan terjadinya inaktivasi obat.

Contoh dari interaksi obat tersebut antara lain Gentamisin mengalami inaktivasi bila dicampur dengan karbenisilin, demikian juga Penisilin G bila dicampur dengan Asam askorbat, sedangkan amfoterin B mengendap dalam larutan garam fisiologis, atau larutan ringer [6].

2.2 Penisilin

Penisilin merupakan suatu agen antibakterial alami yang dihasilkan dari jamur genus *Penicillium*. Penisilin termasuk dalam kelompok antibiotika β -laktam yang digunakan dalam penyembuhan penyakit infeksi karena bakteri yang umumnya merupakan bakteri berjenis gram positif [7]. Rumus molekul dari penisilin yaitu $C_9H_{11}N_2O_4S$ dengan massa molekul sebesar 334.39 g/mol. pH dari penisilin berada pada rentang 5-7.5[8] Penisilin mempunyai bermacam-macam senyawa turunan antara lain yaitu penisilin G, penisilin V, amoksisilin, ampisilin, bekampisilin, siklasilin, hetasilin, dikloksasilin, metisilin, nafsilin, kloksasilin, oksasilin, karbenisilin, tikarslin, azlosilin, mizlosilin, piperasilin dll [7].

. Penisilin yang banyak diperdagangkan dan digunakan merupakan jenis ampisilin. Ampisilin berupa bubuk berwarna putih yang tidak berbau. Ampisilin memiliki rumus molekul $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ massa molekul sebesar 349,405 g/mol [8]. Pada suhu kamar, ampisilin dalam bentuk garam trihidratnya stabil pada suhu kamar. Ampisilin merupakan senyawa turunan penisilin yang memiliki spektrum kerja lebih luas sehingga dapat menjadi bakterisida untuk lebih banyak kuman gram-negatif akan tetapi tidak bersifat resisten penisilinase baik di dalam suasana asam ataupun basa. Sebanyak 50 % senyawa ampisilin dapat diabsorpsi secara oral [2]. Struktur molekul dari ampisilin yaitu :



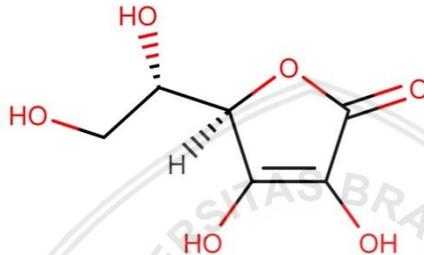
Gambar 2.1 : Struktur molekul Ampisilin [9]

Mekanisme kerja dari senyawa penisilin dan turunannya yaitu struktur beta laktam dapat menghalangi sintesa lengkap dari

polimer penyusun jaringan dinding sel kuman yang disebut sebagai murein. Dampak yang terjadi yaitu ketika terjadi penyerapan air oleh sel kuman dengan cara osmosis, dinding sel yang tidak sempurna akan pecah dan menyebabkan bakteri kuman musnah [2].

2.3 Asam Askorbat

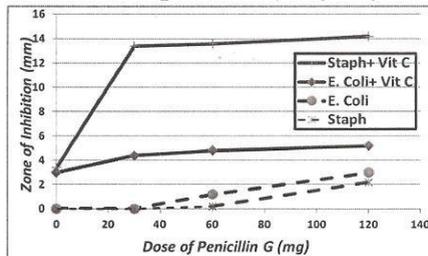
Bentuk vitamin C yang banyak dikenal di kalangan masyarakat umum adalah asam askorbat-L [10]. Asam askorbat memiliki rumus molekul $C_6H_8O_6$ dengan massa molekul sebesar 176.12 g/mol[8]. Struktur molekul dari asam askorbat yaitu :



Gambar 2.2 : Struktur molekul Asam Askorbat [11]

Asam askorbat memiliki wujud bubuk kristal berwarna kuning keputihan yang larut dalam air dan memiliki sifat antioksidan. Sifat antioksidan tersebut berasal dari gugus hidroksil dari atom C yang mendonorkan ion H^+ bersama-sama dengan elektronnya menuju ke berbagai senyawa oksidan seperti radikal bebas dengan gugus oksigen atau nitrogen, peroksida dan superoksida [11]. Dosis pengonsumsiannya pada manusia dewasa adalah sebanyak 60 mg per hari [10].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aburawi dkk [3] menyatakan bahwa penggunaan asam askorbat dapat meningkatkan aktivitas bakterisida dari penisilin yang digambarkan dalam grafik berikut :

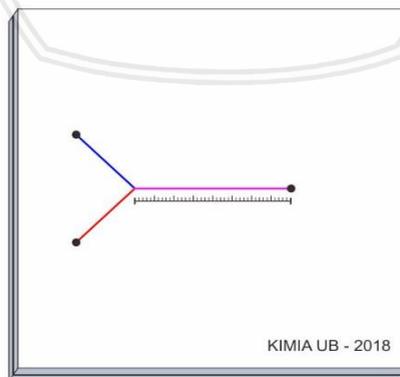


Gambar 2.3 : Grafik efek penisilin pada *S.Aureus* dan *E.Coli* dengan adanya dan tidak adanya penambahan vitamin C

2.4 Mikrofluidik

Teknik mikrofluidik merupakan metode yang mempunyai potensi untuk melakukan studi mengenai farmakologi. Teknik seperti ini muncul karena adanya kebutuhan akan alat yang mampu mengevaluasi efektivitas dan keamanan antibiotik secara cepat serta menghasilkan data yang akurat. Dengan memperkecil sistem statis yang bersifat makro menjadi sistem mikro, mikrofluidik menawarkan sebagai solusi yang murah, cepat dan akurat untuk pengujian aktivitas antibiotik dan obat-obatan lainnya. Fleksibilitas dari teknik pengujian ini memungkinkan pengembangan dari alat ini yang disesuaikan dengan tujuan yang spesifik seperti kompleks sistem terintegrasi yang digunakan untuk mengontrol dan memantau secara langsung perkembangan sel dan pengaruhnya terhadap senyawa yang diberikan seperti antibiotik atau obat-obatan lainnya[5].

Medium yang digunakan pada pengujian mikrofluidik disebut sebagai mikrochannel. Geometri dan sistem dari mikrochannel yang akan dibuat harus disesuaikan dengan kepentingan analisis yang akan dilakukan. Contohnya, jika teknik mikrofluidik digunakan untuk menggambarkan tentang perilaku atau kinerja dari suatu senyawa di dalam tubuh maka mikrochannel yang digunakan sebagai media analisis harus dapat merepresentasikan geometri dan sistem dari lingkungan senyawa tersebut bekerja, dimana dalam analisis ini yang dimaksudkan adalah mikrochannel dapat merepresantasikan organ tempat senyawa bekerja di dalam tubuh. Karena terdapat banyak organ dalam tubuh, maka telah ditetapkan suatu pola khusus mikrochannel bagi masing-masing organ. [12]



Gambar 2.4 : Desain Mikrochannel

2.5 Fluida Statis dan Dinamis

Fluida statis adalah fluida yang berada dalam keadaan diam atau tidak bergerak. Pada fluida statis tidak terjadi pergerakan relatif di antara partikel-partikel fluidanya yang mengakibatkan tidak terjadinya tegangan geser. Tegangan yang terdapat pada fluida statis hanyalah tegangan normal yang sering didefinisikan sebagai tekanan. Tekanan pada sebuah titik tetap dan diam pada fluida statis adalah sama dalam segala arah. Namun, tekanan dari satu titik ke titik yang lain di dalam suatu fluida statis dapat berubah nilainya, bergantung pada posisi dari titik-titik tersebut[13].

Fluida dinamis adalah fluida yang berada dalam keadaan bergerak. Umumnya, untuk memudahkan pemahaman mengenai fluida dinamis, maka fluida dianggap sebagai fluida ideal. Fluida ideal memiliki ciri-ciri yaitu inkompresibel, *non viscous*, alirannya irrotasional dan *stasioner*. Fluida dikatakan sebagai inkompresibel karena ketika fluida diberi tekanan maka massa jenis atau volume dari fluida tersebut tidak berubah. Selain itu, fluida dinamis memiliki sifat *non viscous* karena ketika mengalir gaya gesek antarpartikel fluida ataupun antara partikel fluida dengan wadah alir mempunyai nilai yang sangat kecil, sehingga dapat dikatakan bahwa memiliki nilai viskositas sama dengan nol. Aliran fluida bersifat irrotasional karena tidak diikuti oleh perputaran partikel-partikel fluida, sehingga aliran hanya bergerak translasi. Kemudian, aliran fluida dinamis memiliki kecepatan yang tetap pada setiap titik dan tidak saling mendahului ataupun saling memotong garis alirnya[14].

Garis alir adalah lintasan yang ditempati oleh partikel-partikel fluida. Garis alir terbagi atas dua macam yaitu aliran laminar dan aliran turbulen. Aliran laminar adalah aliran dimana suatu fluida meluncur bersamaan dengan fluida lain disebelahnya dimana setiap jalur fluida tidak berseberangan satu sama lain. Aliran laminar merupakan aliran yang bersifat ideal dan terjadi pada aliran fluida dengan kecepatan rendah. Aliran turbulen adalah aliran dimana suatu fluida tidak meluncur bersamaan dengan fluida lain disebelahnya dimana setiap jalur fluida dapat berseberangan satu sama lain. Aliran turbulen ditandai dengan terbentuknya pusaran-pusaran (*vortex*) pada fluida dan terjadi pada aliran fluida dengan kecepatan tinggi[14].

Bab III METODE

3.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu seperangkat alat mikrofluidik, buret 50 mL, gelas kimia 250 mL, *magnetic stirrer*, gelas arloji, kertas saring, oven, desikator, sendok besi, mortar, alu, botol semprot, neraca analitik dan pengatur aliran cairan.

Bahan-bahan yang digunakan yaitu Ampisilin, Asam askorbat, akuades, pewarna makanan (merah dan kuning) dan akrilik.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Bengkel CNC (*Computer Numerical Control*) Politeknik Negeri Malang (Polinema) dan Laboratorium Kimia Fisik, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya selama pelaksanaan semester genap tahun 2018 berlangsung.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan-tahapan dari penelitian ini yaitu :

- Fabrikasi Mikrochannel
- Preparasi Mikrochannel
- Penentuan debit optimum
- Pengujian kelarutan ampisilin dan asam askorbat
- Preparasi larutan ampisilin dan asam askorbat
- Pengujian interaksi campuran ampisilin dan asam askorbat
- Analisa Data

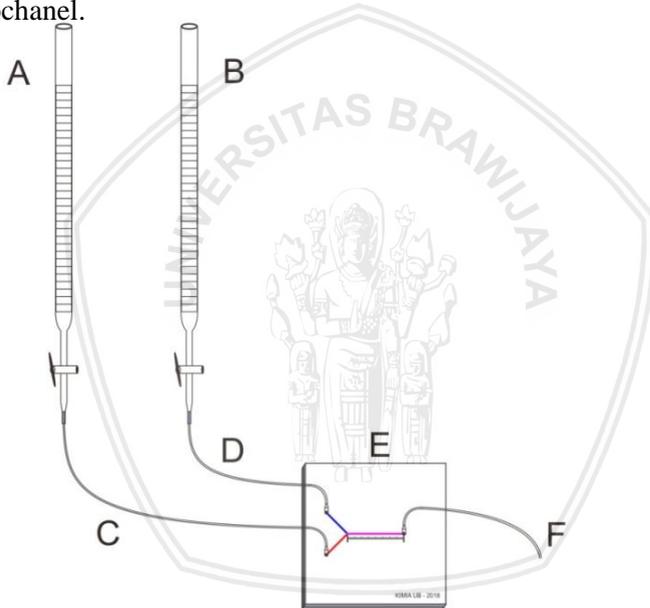
3.4 Prosedur Kerja

3.4.1 Fabrikasi Mikrochannel

Fabrikasi mikrochannel dilakukan di bengkel Teknik Sipil Politeknik Negeri Malang (Polinema). Proses dilakukan dengan mempersiapkan bahan yaitu akrilik dengan ukuran 10 cm x 10 cm dengan ketebalan 5 mm sebanyak 2 lempeng. Desain ditentukan dengan menggunakan bantuan program komputer. Desain mikrochannel memiliki ukuran 0,4 mm dengan kedalaman 0,4 mm. Akrilik dimasukkan pada alat bor yang telah terpasang mata bor dengan ukuran 0,4 mm. Alat bor yang siap dijalankan hingga proses selesai. Dari proses ini menghasilkan lempeng mikrochannel yang siap digunakan untuk penelitian.

3.4.2 Preparasi Mikrochannel

Saluran mikrochannel yang telah selesai dibuat lalu dibilas menggunakan akuades agar tidak terdapat kotoran yang dapat menghambat saluran. Lapisan saluran mikrochannel bagian atas dan bawah lalu ditempelkan kemudian baut dipasangkan pada lubang yang telah tersedia agar saluran mikrochannel menempel secara baik. Selang dengan diameter sebesar 3,5 mm sebanyak 2 buah dipasangkan pengatur aliran cairan yang biasanya digunakan pada selang infus. Kemudian, ujung selang tersebut dihubungkan dengan konektor dan buret lalu ujung lainnya dipasangkan pada saluran mikrochannel. Setelah itu, satu ujung selang yang lain ditempatkan pada tempat penampungan sampel yang telah dialirkan melalui mikrochannel.



Gambar 3.1: Perancangan alat penelitian.

Keterangan:

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| A.) Buret Cairan 1 | B.) Buret Cairan 2 |
| C.) Selang Injeksi Cairan 1 | D.) Selang Injeksi Cairan 2 |
| E.) Mikrochannel | F.) Selang Waste |

3.4.3 Penentuan Debit Optimum

Sebanyak 50 mL akuades dicampurkan dengan pewarna makanan berwarna merah dan kuning sehingga diperoleh cairan

merah dan cairan kuning. Kemudian cairan tersebut dialirkan melalui mikrochannel pada ketinggian 40 cm; 60 cm; dan 80 cm. Setelah itu, cairan yang telah dialirkan melalui mikrochannel diteteskan pada sebuah kertas setiap 5 menit selama rentang waktu 40 menit lalu diamati dan ditentukan luas area pencampuran warnanya menggunakan aplikasi ImageJ.

3.4.4 Pengujian Kelarutan Ampisilin dan Asam Askorbat

Ampisilin dan vitamin C dengan massa masing-masing sebanyak 100 mg dilarutkan dalam 100 mL akuades lalu diaduk menggunakan magnetic stirrer selama 15 menit pada suhu 40 °C. Setelah itu, masing-masing larutan senyawa didinginkan pada suhu kamar dan disaring menggunakan kertas saring agar diperoleh endapan dari senyawa yang tidak larut. Endapan yang terbentuk pada kertas saring lalu dikeringkan dalam oven dengan suhu 110 °C. Endapan yang telah kering lalu dimasukkan ke dalam desikator selama 3 menit lalu ditimbang hingga diperoleh massa konstan. Nilai kelarutan masing-masing senyawa diperoleh dari massa awal yang dilarutkan dikurang massa endapan yang diperoleh.

3.4.5 Preparasi Larutan Ampisilin dan Vitamin C

Ampisilin dan vitamin C dengan massa sebesar nilai kelarutan masing-masing senyawa dilarutkan dengan menggunakan pelarut akuades hingga volumenya mencapai 100 mL. Setelah itu, masing-masing cairan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu 40 °C selama 30 menit kemudian disaring menggunakan kertas saring agar diperoleh larutan yang bebas dari obat yang tidak larut dan siap untuk digunakan.

3.4.6 Pengujian Interaksi Campuran Ampisilin dan Vitamin C pada Debit Optimum

Larutan ampisilin dan vitamin C yang telah disiapkan dengan volume sesuai dengan ketinggian cairan dalam buret yang menandakan debit optimum dialirkan ke dalam saluran mikrochannel. Setelah itu, waste yang dihasilkan langsung disaring menggunakan kertas saring hingga masing-masing cairan di dalam buret habis. Endapan yang terbentuk pada kertas saring lalu dikeringkan dalam oven dengan suhu 110 °C. Endapan yang telah kering lalu dimasukkan ke dalam desikator selama 3 menit lalu ditimbang hingga diperoleh massa konstan.

Bab IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Optimasi Debit

Optimasi debit ini dilakukan untuk mengetahui ketinggian cairan di dalam buret yang menghasilkan debit cairan sehingga senyawa yang dialirkan ke dalam mikrochanel dapat bercampur secara optimum. **Gambar 4.1** menunjukkan warna dari 2 larutan pewarna makanan (A (Sampel Kuning) dan C (Sampel Merah)) dan warna hasil percampuran 2 larutan zat warna pada konsentrasi yang sama (B (Sampel Campuran)).



Gambar 4.1 : Data Sampel Warna

Data sampel campuran yang diperoleh di setiap ketinggian kemudian dianalisa sebagai fungsi waktu. Pada tiap sampel, ditentukan area yang menunjukkan percampuran kedua zat warna dan area dimana kedua zat warna tidak bercampur. Penentuan tersebut dilakukan menggunakan aplikasi CorelDraw sehingga diperoleh data pada **Lampiran B**.

Data pada **Lampiran B** kemudian dianalisis menggunakan aplikasi ImageJ agar diketahui luas dari area total dan area pencampurannya sehingga persentase campuran yang terbentuk dari masing-masing data dapat diketahui seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 4.1** (ketinggian 40 cm), **Tabel 4.2** (ketinggian 60 cm), dan **Tabel 4.3** (ketinggian 80 cm).

Tabel 4.1 : Analisis campuran pada ketinggian 40 cm

Lama Kontak	Luas Total	Luas Area Percampuran	Persentase Campuran
5 menit	65,293	28,429	43,54 %
10 menit	69,233	36,071	52,1 %
15 menit	38,918	21,882	56,23 %
20 menit	17,971	11,773	65,51 %
25 menit	29,975	8,557	28,55 %
30 menit	25,42	17,618	69,31 %

Tabel 4.2 : Analisis campuran pada ketinggian 60 cm

Lama Kontak	Luas Total	Luas Area Percampuran	Persentase Campuran
5 menit	58,424	40,474	69,28 %
10 menit	33,005	26,558	80,47 %
15 menit	42,38	20,385	48,1 %
20 menit	44,073	27,078	61,44 %
25 menit	39,352	20,597	52,34 %
30 menit	40,031	29,661	74,09 %
35 menit	51,597	37,519	72,72 %
40 menit	47,34	33,674	71,13 %

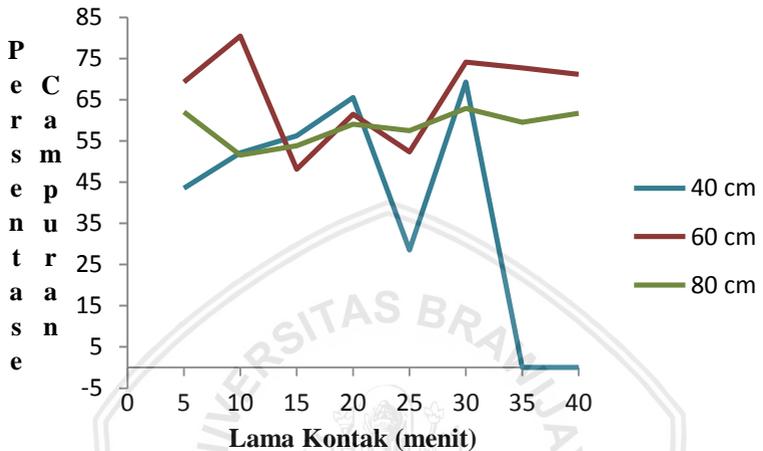
Tabel 4.3 : Analisis campuran pada ketinggian 80 cm

Lama Kontak	Luas Total	Luas Area Percampuran	Persentase Campuran
5 menit	29,952	18,568	61,99 %
10 menit	40,974	21,134	51,58 %
15 menit	45,553	24,518	53,82 %
20 menit	39,96	23,589	59,03 %
25 menit	83,664	48,111	57,51 %
30 menit	104,729	65,882	62,91 %
35 menit	71,147	42,347	59,49 %
40 menit	56,907	35,105	61,69 %

Berdasarkan data **Tabel 4.1**, **Tabel 4.2**, dan **Tabel 4.3** dapat dilihat bahwa persentase campuran ketinggian 80 cm memiliki nilai standar deviasi paling kecil yaitu sebesar 4,032 dibandingkan ketinggian 60 cm sebesar 11,24 dan ketinggian 40 cm sebesar 27,413. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada ketinggian 80 cm, senyawa yang dialirkan ke dalam mikrochannel memiliki debit yang menghasilkan percampuran dengan jumlah yang lebih stabil di

sepanjang waktu pengamatan dibandingkan dengan 2 ketinggian yang lain.

Data **Tabel 4.1**, **Tabel 4.2**, dan **Tabel 4.3** kemudian diinterpretasikan ke dalam sebuah grafik untuk membantu menentukan data ketinggian yang menghasilkan campuran paling optimum. Grafik yang diperoleh ditunjukkan pada **Gambar 4.2** :



Gambar 4.2: Grafik persentase campuran setiap lama kontak 5 menit selama 40 menit

Berdasarkan hasil yang ada di atas, maka dapat dilihat pada ketinggian cairan 80 cm, dihasilkan percampuran yang lebih stabil jika dibandingkan dengan ketinggian 40 cm dan 60 cm. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada ketinggian 80 cm, senyawa yang dialirkan ke dalam mikrochannel memiliki debit yang menghasilkan percampuran dengan jumlah yang lebih merata setiap waktu pengamatan lama kontak. Dari hasil ini, maka ketinggian yang digunakan untuk percobaan selanjutnya adalah 80 cm.

4.2 Pengujian Kelarutan Ampisilin dan Asam Askorbat

Pengujian kelarutan dalam akuades dari masing-masing senyawa terlebih dahulu dilakukan karena data yang ada pada literatur menunjukkan nilai kelarutan senyawa yang berbeda-beda. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji kelarutan agar diketahui nilai kelarutan dari masing-masing senyawa di dalam air pada suhu kamar secara pasti sehingga nantinya diperoleh larutan yang terbebas dari

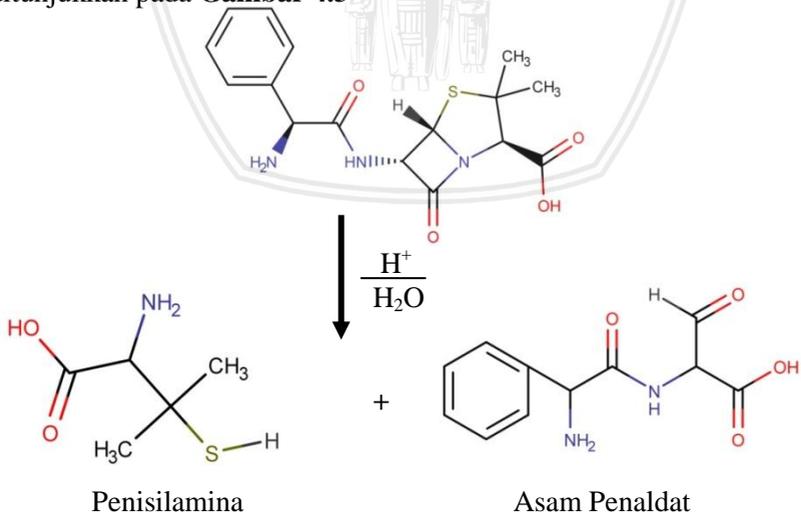
senyawa yang tidak larut dan konsentrasi dari larutan yang digunakan diketahui secara pasti.

Setelah dilakukan uji kelarutan, diperoleh endapan dari larutan ampisilin sebanyak 18,2 mg dan endapan dari larutan vitamin C sebanyak 17,7 mg. Berdasarkan hasil tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa ampisilin memiliki nilai kelarutan dalam akuades sebesar 81,8 mg/100 mL dan vitamin C memiliki nilai kelarutan dalam akuades sebesar 82,3 mg/100 mL pada suhu kamar.

Berdasarkan nilai kelarutan dari masing-masing senyawa yang telah diperoleh, maka massa masing-masing senyawa yang akan digunakan adalah 80 mg agar diperoleh larutan yang bebas dari senyawa yang tidak larut. Dengan demikian, konsentrasi dari senyawa ampisilin yang disiapkan adalah sebesar $2,29 \times 10^{-3}$ M dan konsentrasi dari senyawa vitamin C yang disiapkan adalah sebesar $4,54 \times 10^{-3}$ M.

4.3 Pengujian Interaksi Ampisilin dan Vitamin C

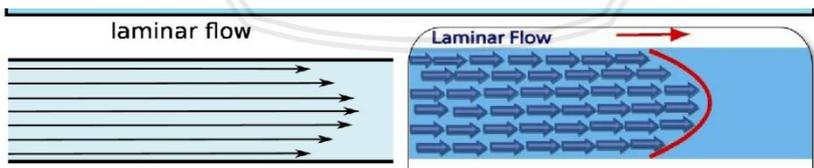
Senyawa turunan penisilin merupakan senyawa yang mudah sekali terurai oleh pengaruh hidrolisis. Hidrolisis ini dapat terjadi karena pengaruh larutan alkali, larutan asam atau enzim penisilinase yang dibentuk oleh beberapa jenis kuman. Hidrolisis ampisilin yang dipengaruhi oleh larutan asam akan menghasilkan penisilamina dan asam penaldat [15]. Reaksi yang terjadi pada proses hidrolisis ditunjukkan pada **Gambar 4.3**



Gambar 4.3 : Reaksi hidrolisis ampisilin dalam suasana asam [15]

Secara teoritis, interaksi antara senyawa turunan penisilin dengan vitamin C akan menghasilkan endapan. Pengujian akan hal tersebut dilakukan dalam 2 metode yaitu dicampurkan di dalam gelas kimia (sistem statis) dan dialirkan melalui mikrochannel (sistem dinamis). Pengujian dengan sistem statis dilakukan sebanyak 3 kali menghasilkan endapan dengan massa masing-masing yaitu 10,2 mg, 10,4 mg dan 10,8 mg sehingga dapat disimpulkan bahwa pengujian dengan sistem statis menghasilkan endapan rata-rata sebanyak 10,467 mg. Pengujian dengan sistem dinamis juga dilakukan sebanyak 3 kali menghasilkan endapan dengan massa masing-masing yaitu 8,9 mg, 7,4 mg dan 8 mg sehingga dapat disimpulkan bahwa pengujian dengan sistem dinamis menghasilkan endapan rata-rata sebanyak 8,1 mg. Ketika nilai endapan yang terbentuk pada sistem dinamis dibagi dengan nilai endapan yang terbentuk pada sistem statis maka diperoleh hasil sebesar 0,7738 atau sebesar 77,38 % dalam persentasenya. Hal tersebut menandakan bahwa pada pengujian dengan sistem dinamis, hanya terdapat 77,38 % senyawa ampicilin dan vitamin C yang bercampur.

Senyawa ampicilin dan vitamin C yang tidak bercampur seluruhnya pada sistem dinamis disebabkan karena jenis aliran fluida yang terjadi di dalam mikrochannel. Aliran yang terjadi di dalam sistem mikrochannel merupakan jenis aliran laminar. Jenis aliran yang terjadi dapat diketahui melalui nilai Bilangan Reynold dari aliran yaitu sebesar $1,332 \times 10^{-4}$. Aliran laminar merupakan aliran yang bersifat ideal dan terjadi pada aliran fluida dengan kecepatan rendah [14]. Hal tersebut sesuai dengan aliran senyawa yang mengalir dengan kecepatan sekitar 1 mL/menit. Aliran laminar yang terjadi di dalam sistem diilustrasikan pada **Gambar 4.4**.



Gambar 4.4 : Ilustrasi aliran laminar yang terjadi di dalam mikrochannel [14]

Pada aliran laminar, fluida tidak bercampur seluruhnya disebabkan oleh sifat-sifat fluida pada aliran tersebut antara lain yaitu alirannya irrotasional dan stasioner. Aliran fluida bersifat irrotasional sehingga aliran hanya bergerak translasi, tidak diikuti

oleh perputaran partikel-partikel fluida. Kemudian, aliran fluida stasioner yang berarti memiliki kecepatan yang tetap pada setiap titik dan tidak saling mendahului ataupun saling memotong garis alirnya [14]. Hal tersebut menyebabkan tidak semua partikel dari senyawa yang dialirkan akan saling berinteraksi sehingga di dalam sistem senyawa tidak akan bercampur seluruhnya.

Pada sistem tubuh manusia terdapat fluida yang beredar mengelilingi tubuh secara berkelanjutan. Fluida tersebut adalah darah dimana fluida ini memiliki laju alir bervariasi antara 0.05 – 50 cm/s dengan total laju alir volumetrik sebesar 5 L/menit [16]. Jenis aliran dari fluida ini dapat dilihat dari data Bilangan Reynolds pada beberapa jenis pembuluh darah yang tercantumkan pada **Tabel 4.4**

Tabel 4.4 : Data Bilangan Reynolds beberapa pembuluh darah

Pembuluh Darah	Bilangan Reynolds (Re)
Aorta	$3,4 \times 10^3$
Arteri	5×10^2
Arteriol	7×10^{-1}
Kapiler	2×10^{-3}
Venula	1×10^{-3}
Vena	$1,4 \times 10^3$
Vena Cava	$3,3 \times 10^3$

Pada sistem pembuluh darah, aliran akan bersifat laminar ketika fluida mempunyai Bilangan Reynolds < 2300 , bersifat transient ketika fluida mempunyai Bilangan Reynolds berada di nilai $2300 - 4000$ dan bersifat turbulen ketika fluida mempunyai Bilangan Reynolds > 4000 [17]. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sebagian besar aliran darah yang terjadi di dalam tubuh merupakan aliran laminar.

Sehingga dapat disimpulkan bahwa sistem tubuh merupakan sistem yang bersifat dinamis sehingga perlu direpresentasikan dengan metode yang dapat menggambarkan sistem yang serupa. Adanya kesesuaian antara sistem aliran fluida di dalam tubuh dengan sistem aliran yang digunakan pada pengujian menggunakan metode mikrofluidik menandakan bahwa sistem pengujian ini merupakan suatu permodelan yang dapat merepresentasikan sistem yang terjadi di dalam tubuh kita.

Bab V

PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Mikrochannel tipe-Y channel dengan kedalaman lebar sebesar 400 μm dapat menjadi suatu permodelan tempat terjadinya interaksi antara ampisilin dan vitamin C di dalam tubuh.
2. Debit memiliki pengaruh terhadap pencampuran dua fluida dalam sistem dinamis. Pencampuran optimum diperoleh dari debit yang dihasilkan oleh fluida dengan ketinggian 80 cm.
3. Debit memiliki pengaruh terhadap interaksi campuran ampisilin dan vitamin C. Debit yang digunakan menghasilkan suatu aliran laminar yang menyebabkan campuran ampisilin dan vitamin C hanya dapat berinteraksi sebesar 77,38 %.

5.2. Saran

Sebaiknya dalam mengalirkan fluida ke dalam mikrochannel digunakan pompa yang dapat mengatur debit secara konstan sehingga hasil pencampuran yang diamati dapat lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ibrahim, Qutaiba A., 2011, Handbook of Drug Interaction and the Mechanism of Interaction, USA, Xlibris Publishing.
- [2] Kee, Joyce L., dan Hayes, Evelyn R., 1996, Farmakologi : Pendekatan Proses Keperawatan, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- [3] Stargrove, Mitchell Bebel, Treasure, Jonathan, Mckee, Dwight L., 2008, Herb, Nutrient and Drug Interactions : Clinical Implications and Theurapeutic Strategies, Missouri, Elsevier.
- [4] Aburawi, Suhira M., Elahmer, Najlaa M., Eltaif, Najmea F., Altubuly, Rida A., Sufya, Najib M., 2013, Effect of Vitamin C on Penicillin G Efficacy to Inhibit Bacterial Populations, Tripolitana Medical Journal, Volume 2, Nomor 2, Halaman 44 – 49.
- [5] Dai J., Hamon M., Jambovane S., 2016, Microfluidics for Antibiotic Susceptibility and Toxicity Testing. Bioengineering [Internet], Volume 9, Nomor 3, tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5597268/>.
- [6] Li, Albert P., 1997, Drug-Drug Interactions : Scientific and Regulatory Perspectives, San Diego, California.
- [7] Tjay, Tan Hoan, dan Rahardja, Kirana, 2007, Obat-Obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya, Jakarta, PT. Elex Media Komputindo.
- [8] S., Kim, P.A., Thiesen, E.E., Bolton, J., Chen, G., Fu, A., Gindulyte, L., Han, J., He, S., He, B.A., Shoemaker, J., Wang, B., Yu, J., Zhang, S.H., Bryant, 2016, PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.*, Epub [PubMed PMID : 26400175] doi : 10.1093/nar/gkv951.
- [9] Cairns, Donald, 2003, Intisari Kimia Farmasi, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- [10] Perricone, Nicholas, 2002, The Perricone Prescription, New York, HarperCollins Publisher.
- [11] Winarsi, Hery, 2007, Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, Yogyakarta, Penerbit Kanisius.

- [12] Kockmann, Norbert, 2013, Micro Process Engineering : Fundamentals, Devices, Fabrications and Applications, New York, John Wiley and Sons Inc.
- [13] Kironoto, Bambang Agus, 2016, Statika Fluida, Yogyakarta, Gadjah Mada University Press
- [14] Pauliza, Osa, 2008, Fisika Kelompok Teknologi dan Kesehatan, Jakarta, Penerbit Media Grafindo Pratama.
- [15] Sumardjo, Damin, 2006, Pengantar Kimia : Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran dan Program Strata I Fakultas Bioeksakta, Jakarta, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- [16] Herman, Irving P., 2016, Physics of the Human Body, Swiss, Springer International Publishing.
- [17] Glaser, Roland, 2013, Biophysics, Berlin, Springer.

