

**SKRIPSI :**

FARMAKOKINETIKA

ENNY KIESWORD

**STUDI FARMAKOKINETIKA HUBUNGAN  
KLIRENS RENAL METILDIGOKSIN  
DENGAN KLIRENS KREATININ**



FF 351/89

Kie

S

M I L I K  
PERPUSTAKAAN  
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"  
SURABAYA

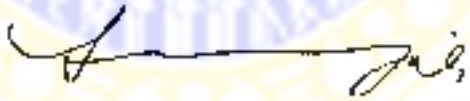
**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
1989**

STUDI FARMAKOKINETIKA HUBUNGAN  
KLIRENS RENAL METILDIGOKSIN  
DENGAN KLIRENS KREATININ

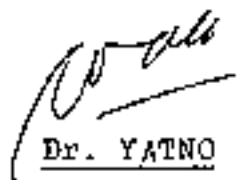
SKRIPSI  
DIBUAT UNTUK MEMENUHI SYARAT MENCAPAI  
GELAR SARJANA FARMASI PADA FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
1989

oleh  
ENNY KIESWORD  
058410643

Disetujui oleh pembimbing

  
Dra. Ny. SITI SJAMSLAH H.

  
Dr. R. IMAM SANTOSO

  
Dr. YATNO

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat dan rahmatNya yang berlimpah sehingga kami dapat menyelesaikan tugas akhir ini untuk melengkapi persyaratan dalam mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam menyelesaikan tugas akhir ini telah banyak bantuan dan bimbingan yang diberikan dengan setulus-tulusnya, sehingga kami ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

- Ibu Dra. Ny. Siti Sjamsiah H., pembimbing dan pendidik kami, yang dengan tulus hati telah banyak memberikan bimbingan dan dorongan, mulai dari penyusunan naskah sampai dengan selesainya tugas akhir ini.
- Bapak Dr. R. Imam Santoso, pembimbing kami yang telah memberikan bimbingan, saran-saran dan bantuan selama pelaksanaan tugas akhir ini, serta menyediakan fasilitas dan peralatan untuk digunakan dalam penelitian ini.
- Bapak Dr. Yatno, pembimbing kami yang telah memberikan bimbingan, saran-saran dan bantuan selama pelaksanaan tugas akhir ini, serta menyediakan fasilitas untuk digunakan dalam penelitian ini.
- Pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, para Bapak dan Ibu pendidik, yang telah membantu kami selama kami menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga maupun selama pelaksanaan tugas akhir ini.

- Sdri. J. Mery Ch., segenap karyawan Makmal Endokrinologi dan Kesehatan Reproduksi dan karyawan bagian Kardiologi yang telah banyak membantu dan mendampingi kami dalam pelaksanaan penelitian ini.
- Para sukarelawan yang telah ikut berpartisipasi dalam penelitian ini.
- Ayah, Ibu dan saudara-saudara kami tercinta, serta rekan-rekan mahasiswa yang telah memberikan dorongan semangat dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
- Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Semoga segala bantuan yang telah diberikan mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Kuasa.

Harapan kami, semoga tugas akhir ini yang masih jauh dari sempurna dapat bermanfaat bagi Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga serta Ilmu Kefarmasian dan Ilmu Kedokteran.

Surabaya, Juni 1989

Penyusun



**DAFTAR ISI**  
(lanjutan)

	halaman
2.4.3. Model farmakokinetika kreatinin.....	38
2.4.4. Penentuan kadar kreatinin dalam cairan biologik.....	41
<b>III. ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN.....</b>	<b>44</b>
3.1. Alat.....	44
3.2. Bahan.....	44
3.3. Metode penelitian.....	45
3.3.1. Rancangan penelitian.....	45
3.3.2. Subyek.....	46
3.3.3. Protokol.....	46
3.3.4. Tahapan kerja.....	49
3.3.4.1. Penentuan kadar obat dalam serum...	49
3.3.4.2. Penentuan kadar obat dalam urin...	52
3.3.4.3. Penentuan kadar kreatinin dalam serum dan urin.....	54
3.3.5. Perhitungan kadar.....	57
3.3.5.1. Perhitungan kadar obat dalam serum dan urin.....	57
3.3.5.2. Perhitungan kadar kreatinin dalam serum dan urin.....	58
3.3.6. Pengolahan data.....	59
3.3.6.1. Luas daerah di bawah kurva.....	59
3.3.6.2. Jumlah kumulatif dalam urin.....	59
3.3.6.3. Klirens renal metildigoksin.....	60
3.3.6.4. Klirens kreatinin.....	60
3.3.6.5. Rasio klirens.....	60
3.3.6.6. Analisa statistika hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.....	60



DAFTAR ISI  
(lanjutan)

	halaman
IV. HASIL PENELITIAN.....	61
4.1. Kurva kalibrasi pemeriksaan kadar obat dalam serum.....	67
4.2. Kadar obat dalam sampel serum.....	69
4.3. Kurva kalibrasi pemeriksaan kadar obat dalam urin.....	72
4.4. Kadar obat dalam sampel urin.....	74
4.5. Panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{maksimum}$ )	77
4.6. Kadar kreatinin dalam serum.....	79
4.7. Kadar kreatinin dalam urin.....	81
4.8. Klirens renal metildigoksin.....	101
4.9. Klirens kreatinin.....	102
4.10. Harga klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.....	102
4.11. Hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.....	103
V. PEMBAHASAN.....	104
KESIMPULAN.....	107
SARAN.....	108
VI. DAFTAR PUSTAKA.....	109

## RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian klirens renal dari metildigoksin secara farmakokinetika dan hubungan klirens renal metildigoksin dengan klirens kreatinin pada 5 (lima) orang subyek normal, yang masing-masing menerima dosis tunggal 0,4 mg metildigoksin secara oral.

Pengambilan sampel darah dan urin untuk penentuan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin dilakukan secara simultan pada rentang waktu 0 sampai 24 jam setelah pemberian obat. Penentuan kadar obat dalam sampel serum dan urin dilakukan secara radioimmunoassay, sedangkan penentuan kadar kreatinin dalam sampel serum dan urin dilakukan secara kolorimetri.

Klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin ditentukan berdasarkan jumlah kumulatif obat yang terekskresi dalam urin selama rentang waktu 24 jam dan jumlah kumulatif obat dalam darah.

Rasio klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin yang  $> 1$  ( $= 1,279$ ) menunjukkan bahwa dalam mekanisme ekskresi ginjalnya metildigoksin mengalami sekresi tubulus disamping filtrasi glomerulus.

Analisis statistik hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin secara regresi linier menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.

$$\left[ r = (-) 0,331 < r_{\text{tabel}} = 0,959 (P 0,01) \right]$$

xiii





## BAB I

### PENDAPULUAN

#### 1.1. Latar belakang masalah

Klirens renal merupakan parameter yang lebih tepat digunakan untuk menyatakan eliminasi obat daripada waktu paruh eliminasi, karena waktu paruh eliminasi tidak menggambarkan jalur eliminasi secara fisiologik. Pada klirens renal kita dapat mengetahui jalur eliminasi obat secara fisiologik, apakah melalui filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, maupun reabsorpsi tubulus (1, 2).

Secara patofisiologik, eliminasi renal obat sangat dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Adanya gangguan fungsi ginjal mengakibatkan kecenderungan terjadinya akumulasi obat dalam tubuh (3). Dengan adanya kecenderungan akumulasi obat ini, sangat penting untuk diketahui mekanisme eliminasi obat terutama obat-obat dengan "margin of safety" yang sempit dan bersifat toksik.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menjelaskan mekanisme eliminasi obat. Kramer dan Scheler (4) telah meneliti klirens renal dari glikosida jantung untuk digunakan sebagai ukuran dalam memprediksi terjadinya akumulasi obat dalam keadaan gagal ginjal, karena pada penderita gagal jantung (dekompensasi kordis) sering dijumpai kegagalan ginjal. Sehubungan dengan fungsi ginjal yang sangat mempengaruhi eliminasi renal dan klirens renal, beberapa cara telah dilakukan untuk meng-

coba mencari hubungan antara fungsi ginjal seseorang dengan klirens renal obat, dimana fungsi ginjal ditentukan dari harga klirens kreatinin. Hubungan tersebut berlaku dalam batas-batas tertentu, antara lain ekskresi obat melalui ginjal secara filtrasi glomerulus dalam bentuk senyawa aktif, obat tidak mempengaruhi laju filtrasi, tidak mengganggu fungsi ginjal dan obat tidak bersifat toksik. Selama ini klirens kreatinin atau pun kadar kreatinin serum merupakan data individual fungsi ginjal yang masih diterima sebagai cara untuk menentukan ada tidaknya kelainan pada fungsi ginjal (5, 6, 7).

Wagner dan Jusko (5,8) juga telah mencoba mencari hubungan antara klirens kreatinin dengan ekskresi obat-obatan, yaitu bagi obat-obat yang mekanisme ekskresinya terutama melalui filtrasi glomerulus seperti halnya kreatinin.

Hubungan kreatinin dan ekskresi obat telah dimanfaatkan dalam pengaturan dosis atas dasar klirens kreatinin, dan memberikan hasil yang cukup baik untuk obat-obat antibiotika golongan aminoglikosida yang umumnya bersifat nefrotoksik, seperti kanamisin, gentamisin dan linkomisin (9,10,11).

Selain kreatinin, Halkin H. (7) menggunakan data "Blood Urea Nitrogen" (BUN) untuk mengetahui ada tidaknya perubahan fungsi ginjal. Dibandingkan data kreatinin, penggunaan data BUN dipengaruhi oleh "intake" pro

tein, dan diketahui adanya reabsorpsi tubulus pada mekanisme ekskresi renalnya.

Klirens renal pada glikosida jantung telah pula diteliti kemungkinan adanya hubungan dengan klirens kreatinin, dengan maksud untuk memprediksi ekskresi glikosida jantung dari dalam tubuh, yang selanjutnya dapat digunakan untuk memperkirakan dosis obat yang sesuai dengan individu yang bersangkutan. Malkin H. (7) dalam penelitiannya menemukan adanya korelasi yang baik antara klirens renal digoksin dengan klirens kreatinin.

Pada penelitian ini ingin diperoleh gambaran mengenai klirens renal metildigoksin dan hubungannya dengan klirens kreatinin, mengingat metildigoksin sebagai obat yang relatif masih baru dan belum banyak diteliti, diantaranya belum diketahui apakah ada hubungan bermakna antara klirens renal obat dan klirens kreatinin pada metildigoksin.

Apabila terdapat hubungan antara klirens renal metildigoksin dengan klirens kreatinin, maka dengan mengetahui harga klirens kreatinin penderita akan dapat diperkirakan klirens renal metildigoksin pada individu yang bersangkutan. Dari data klirens renal metildigoksin ini selanjutnya dapat digunakan untuk memperhitungkan penyesuaian dosis metildigoksin yang akan diberikan kepada penderita gagal jantung sesuai dengan fungsi ginjal penderita.

## 1.2. Tujuan penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Menentukan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin secara farmakokinetika.
2. Memperoleh gambaran mengenai mekanisme ekskresi ginjal metildigoksin.
3. Mencari korelasi antara klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.



## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Klirens dan ekskresi ginjal obat2.1.1. Konsep klirens

Ditinjau dari konsep farmakokinetika, klirens mempunyai potensi terbesar untuk pemakaian klinik. Klirens juga merupakan parameter yang paling berguna untuk mengevaluasi mekanisme eliminasi (1,2).

Konstanta perbandingan; laju dan konsentrasi

Seperti juga volume distribusi ( $V_d$ ), yang diperlukan untuk menghubungkan konsentrasi dengan jumlah obat dalam tubuh, maka diperlukan juga suatu parameter yang dapat menunjukkan hubungan antara konsentrasi dengan laju eliminasi obat. Parameter ini adalah klirens, sehingga:

$$\text{laju eliminasi} = \text{klirens} \times \text{konsentrasi} \quad (1)$$

Untuk laju eliminasi tertentu, nilai klirens jelas tergantung pada tempat pengukurannya; darah atau plasma.

Saluan untuk klirens adalah volume per satuan waktu. Biasanya kalau konsentrasi obat dalam darah meningkat, maka laju eliminasi juga meningkat; yang berarti nilai klirens tetap (1,2,12).

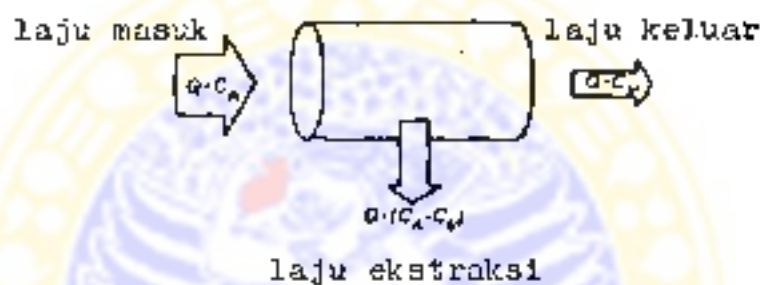
Hilangnya obat melalui organ eliminasi

Klirens dapat digambarkan dengan cara lain, yaitu dari keluarnya obat melalui suatu organ elimina-

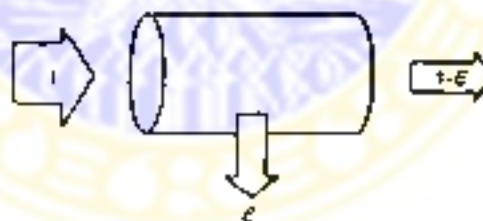
si. Pendekatan fisiologik ini mempunyai sejumlah keuntungan, khususnya dalam memprediksi dan mengevaluasi efek dari perubahan aliran darah, ikatan protein plasma, aktifitas enzim atau aktifitas sekresi terhadap klirens obat (2).

Gambar 1 merupakan ringkasan dari berbagai cara untuk menggambarkan keseimbangan aksi massa melalui suatu organ eliminasi.

a. Keseimbangan aksi massa.

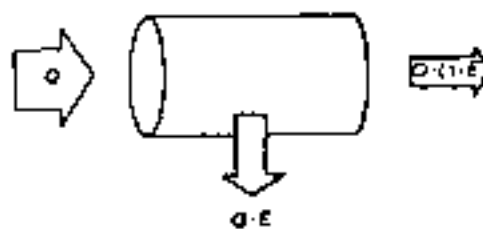


b. Keseimbangan aksi massa dinormalkan terhadap laju masuk obat ke dalam organ.



(rasio ekstraksi)

c. Keseimbangan aksi massa dinormalkan terhadap konsentrasi obat yang masuk organ.



klirens

Gambar 1. \*

Keterangan: Ekstraksi obat oleh organ eliminasi dapat dijelaskan dengan konsep dasar keseimbangan aksi massa.

- a. Ekstraksi obat dapat diperhitungkan dari laju masuk dan laju keluar obat dari organ.
- b. Penormalan terhadap laju masuk obat ke dalam organ menghasilkan cara penentuan fraksi terekstraksi yaitu rasio ekstraksi.
- c. Penormalan terhadap konsentrasi obat yang masuk organ memungkinkan perhitungan klirens obat dan aliran darah.

\* dikutip dari: Rowland M (2). *Clinical Pharmacokinetics*. 1980: 49.

Laju sampainya obat pada suatu organ eliminasi dapat dinyatakan dengan hasil perkalian dari aliran darah ( $Q$ ) dan konsentrasi obat dalam darah yang masuk arteri ( $C_A$ ), yaitu  $Q \cdot C_A$ . Demikian pula laju obat meninggalkan organ eliminasi pada bagian vena adalah  $Q \cdot C_V$ , dimana  $C_V$  merupakan konsentrasi obat dalam darah balik vena. Perbedaan antara kedua laju ini merupakan laju ekstraksi oleh organ, sehingga:

$$\text{laju ekstraksi} = Q \cdot (C_A - C_V) \quad (2)$$

Dengan demikian, obat pada organ eliminasi telah diperhitungkan dengan konsep keseimbangan aksi massa.

Apabila laju ekstraksi dihubungkan dengan laju dampainya obat pada organ, suatu parameter yang berguna yaitu rasio ekstraksi (E) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$E = \frac{\text{laju ekstraksi}}{\text{laju dampainya obat pada organ}}$$

$$= \frac{(C_A - C_V)}{C_A} \quad (3)$$

Nilai rasio ekstraksi (E) berkisar antara 0 dan 1. Nilai E = 0 bila tidak ada obat yang dieliminasi, dan E = 1 bila tidak ada obat yang masuk organ (2).

Apabila laju ekstraksi dihubungkan dengan konsentrasi obat yang masuk organ, maka dari definisi ( persamaan 1 ) diperoleh persamaan berikut:

$$\text{klirens} = \frac{Q \cdot (C_A - C_V)}{C_A} \quad (4)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan 3 ke dalam persamaan 4 akan diperoleh persamaan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{klirens darah} &= \text{aliran darah} \times \text{rasio ekstraksi} \\ &= Q \times E \end{aligned} \quad (5)$$

Dengan demikian klirens dapat dinyatakan dengan hasil perkalian antara perbandingan ekstraksi dengan aliran darah yaitu merupakan volume darah yang dibersihkan dari obat tiap satuan waktu (2).



Pembagian klirens berdasarkan organ eliminasi, proses eliminasi dan tempat pengukuran

Berdasarkan organ eliminasi, klirens dibedakan atas klirens hepatika, klirens renal dan klirens pulmonal. Selain itu, klirens dibedakan atas ekskresi renal (klirens renal) dan ekskresi nonrenal (klirens ekstrarenal).

Berdasarkan proses suatu organ membersihkan darah dari obat (proses eliminasi), klirens dibedakan atas klirens metabolisme dan klirens ekskretori.

Berdasarkan pengukuran konsentrasi plasma, klirens obat yang dieliminasi melalui metabolisme di hati disebut klirens plasma metabolik hepatika. Tetapi agar lebih praktis, istilah plasma sering dihilangkan karena plasma selalu merupakan tempat pengukuran konsentrasi, kecuali kalau dinyatakan lain. Jadi klirens plasma renal hanya disebut klirens renal obat (1,2,12).

Penjumlahan klirens

Karena adanya proses sirkulasi dan anatomi dari tubuh manusia, klirens obat suatu organ harus dijumlahkan dengan klirens obat organ yang lain. Misalnya suatu obat yang mengalami metabolisme hepatika dan ekskresi renal, maka :

$$\text{laju eliminasi} = \text{laju metabolisme hepatika} + \text{laju ekskresi renal} \quad (6).$$

Dengan membagi laju perolehan obat yang melalui organ dengan konsentrasi obat yang masuk arteri ( $C_A$ ) :

$$\frac{\text{laju eliminasi}}{C_A} = \frac{\text{laju metabolisme hepatika}}{C_A} + \frac{\text{laju ekskresi renal}}{C_A}$$

maka akan diperoleh :

$$\text{klirens total} = \text{klirens hepatika} + \text{klirens renal} \quad (7)$$

Dalam farmakokinetika, istilah klirens total umumnya hanya disebut klirens (1,2,12).

#### Klirens plasma versus klirens darah

Untuk aplikasi dalam farmakokinetika, hanya sedikit dipermasalahkan apakah pengukuran klirens didasarkan atas obat dalam plasma atau obat dalam darah. Perkecualian bila nilai klirens digunakan untuk memperkirakan rasio ekstraksi dari obat. Dalam hal ini harus digunakan nilai klirens darah karena parameter ini berhubungan langsung dengan aliran darah organ dan rasio ekstraksi (persamaan 5). Pengukuran obat dalam plasma tidak memperhitungkan obat yang terikat pada sel-sel darah atau berada dalam sel-sel darah, yang berpengaruh terhadap eliminasi (2).

Nilai klirens plasma dari obat lebih sering dilaporkan daripada nilai klirens darah, sehingga bila ingin memperkirakan rasio ekstraksi, nilai klirens plasma perlu di konversikan menjadi klirens darah. Konversi ini dilakukan dengan penentuan eksperimental atas perbandingan konsentrasi dalam darah dan konsentrasi dalam plasma, dan berdasarkan persamaan 1, maka :

$$\frac{\text{klirens plasma}}{\text{klirens darah}} = \frac{\text{konsentrasi dalam darah}}{\text{konsentrasi dalam plasma}} \quad (8)$$

### 2.1.2. Eliminasi obat dari dalam tubuh

Obat dieliminasi dari sirkulasi sistemik melalui berbagai cara seperti melalui urin, cairan empedu, cairan usus halus, saliva, udara pernafasan, keringat dan air susu (1,12).

Mengingat proses eliminasi sebagian besar terjadi melalui ginjal, maka kinetika eliminasi obat dapat dinyatakan dengan konstanta kecepatan ekskresi melalui urin ( $k_e$ ) atau dengan klirens renal obat ( $kl_r$ ) (14). Pada pemeriksaan fungsi ginjal di klinik, yang umum diperiksa adalah klirens renal, bukan konstanta kecepatan ekskresi melalui urin ( $k_e$ ), oleh karena nilai  $k_e$  merupakan bagian dari konstanta kecepatan eliminasi obat total ( $K$ ). Konstanta kecepatan eliminasi obat total ( $K$ ) berhubungan dengan waktu paruh biologik ( $t_{1/2} = 0,693/K$ ), dimana waktu paruh biologik tidak dapat menggambarkan jalur eliminasi secara fisiologik, apakah melalui filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, maupun mengalami reabsorpsi tubulus. Sedangkan pada klirens renal, dapat dipisahkan dengan teliti eliminasi dari ginjal dan eliminasi di luar ginjal.

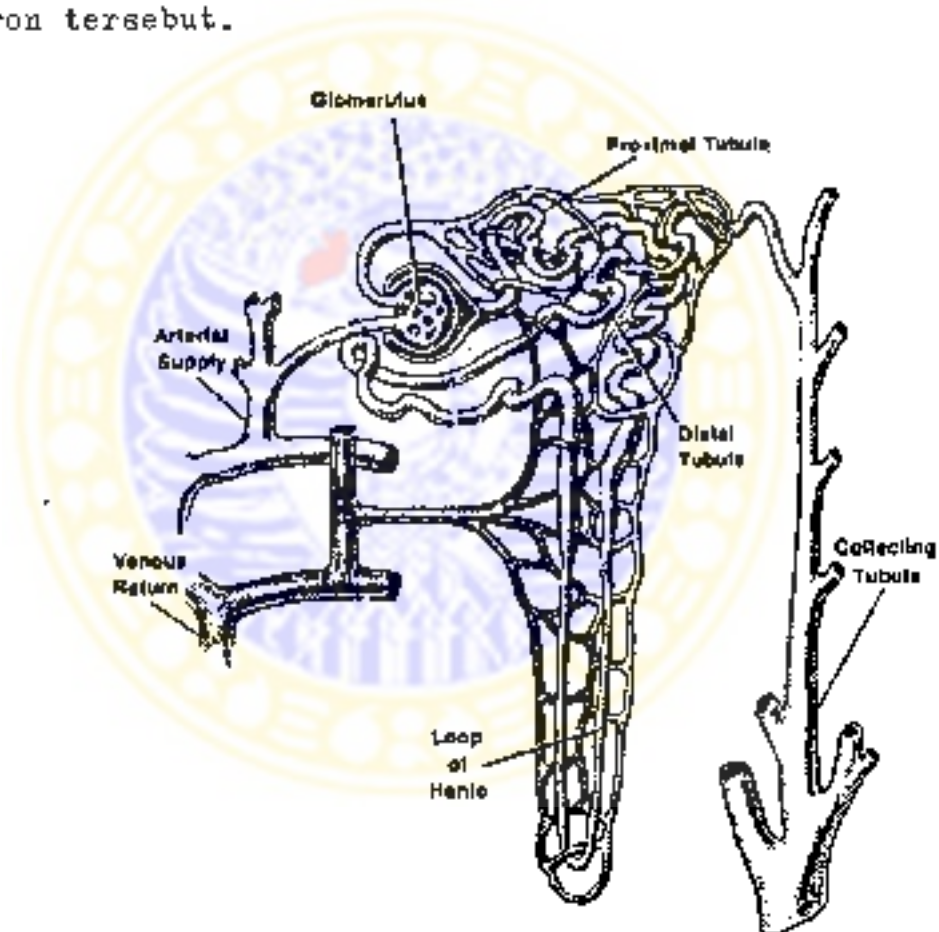
### 2.1.3. Ekskresi ginjal

Ekskresi ginjal suatu obat tergantung pada sifat-sifat fisika-kimianya, pada ikatannya dengan protein plasma, dan pada fisiologik ginjal (2).

### 2.1.3.1. Mekanisme fisiologik

#### Anatomi dan fungsi nefron

Unit anatomi dasar dari fungsi ginjal adalah nefron. Komponen dasar dari nefron adalah glomerulus, tubulus proksimalis (Proximal Tubule), lengkung Henle (Loop of Henle), tubulus distalis (Distal Tubule) dan tubulus pengumpul (Collecting Tubule). Gambar 2 menunjukkan komponen dasar dari nefron tersebut.



Gambar 2. Komponen dasar dari nefron \*

\* dikutip dari : Rowland M. Clinical Pharmacokinetics.  
1980 : 53.

Mula-mula glomerulus menerima darah dan menyaring sebagian cairan plasma. Kemudian filtrat diteruskan melalui tubulus. Sebagian besar air direabsorpsi, hanya 1-2 ml/menit dikeluarkan melalui ginjal sebagai urin. Pada saat meninggalkan glomerulus, darah mengadakan perfusi ke bagian proksimalis dan distalis dari tubulus, melalui serangkaian saluran penghubung. Tetapi, hanya sebagian dari suplai darah total yang masuk nefron, mencapai bagian akhir dari tubulus distalis dan tubulus pengumpul (2).

Adanya obat dalam urin merupakan hasil akhir dari proses filtrasi, sekresi dan reabsorpsi. Dua proses yang pertama menambah jumlah obat dalam lumen nefron, sedangkan proses terakhir merupakan perpindahan obat dari lumen nefron kembali ke dalam tubuh. Dengan demikian laju ekskresi suatu obat adalah (2)

$$\text{laju ekskresi} = \text{laju filtrasi} + \text{laju sekresi} - \text{laju reabsorpsi} \quad (9)$$

#### Filtrasi glomerulus

Kira-kira 25% dari pengeluaran darah jantung, 1,2-1,5 liter per menit menuju ginjal. Dari volume itu, kira-kira 10% difiltrasi di glomerulus. Hanya obat dalam cairan plasma yang difiltrasi; obat yang terikat pada makromolekul atau sel darah tidak dapat melewati membran glomerulus. Filtrat mengandung obat dengan konsentrasi yang identik dengan cairan

plasma, yaitu  $C_p$ .

Laju filtrasi cairan plasma, 125 ml/menit, umumnya disebut laju filtrasi glomerulus (GFR = Glomerular Filtration Rate). Dengan demikian :

$$\text{laju filtrasi} = \text{GFR} \cdot C_p \quad (10)$$

Bila fraksi obat yang tidak terikat ( $f_p$ ) merupakan perbandingan antara konsentrasi obat tak terikat terhadap konsentrasi total obat dalam plasma (C), maka :

$$\text{laju filtrasi} = f_p \cdot \text{GFR} \cdot C \quad (11)$$

Untuk obat yang hanya difiltrasi dan semua obat yang terfiltrasi diekskresi ke dalam urin maka laju ekskresi sama dengan laju filtrasi. Karena klirens renal ( $Kl_r$ ) dari definisi merupakan :

$$Kl_r = \frac{\text{laju ekskresi}}{\text{konsentrasi plasma}} \quad (12)$$

maka untuk obat yang diekskresi hanya secara filtrasi glomerulus, klirens renalnya adalah :

$$Kl_r = f_p \cdot \text{GFR} \quad (13)$$

Kreatinin (suatu substansi endogen) dan inulin (suatu polisakarida eksogen) tidak terikat pada protein plasma juga tidak mengalami sekresi, dan seluruh filtrat glomerulus diekskresi dalam urin. Dengan demikian, nilai klirens renal dari kreatinin dan inulin dapat digunakan sebagai ukuran GFR (1, 2,12).

Sekresi aktif

Proses filtrasi selalu terjadi, sedangkan sekresi diduga terjadi bila laju ekskresi melebihi laju filtrasi obat (persamaan 9). Substitusi persamaan 10 ke persamaan 9 lalu dibagi dengan konsentrasi obat dalam plasma menghasilkan persamaan :

$$Kl_r = f_p \cdot GFR - \frac{\text{laju sekresi} - \text{laju reabsorpsi}}{\text{konsentrasi plasma}} \quad (14)$$

Sekresi pasti terjadi bila klirens renal melebihi nilai klirens filtrasi, meskipun reabsorpsi dapat terjadi tetapi pasti lebih sedikit daripada sekresi (2).

Reabsorpsi merupakan faktor terpenting dalam mengontrol ekskresi obat melalui ginjal. Reabsorpsi terjadi bila klirens renal lebih kecil daripada nilai klirens yang dihitung dari filtrasi, meskipun masih ada sekresi tapi pasti lebih sedikit daripada reabsorpsi. Untuk sebagian besar obat yang merupakan senyawa eksoagen, reabsorpsi merupakan suatu proses pasif. Reabsorpsi terjadi sepanjang nefron (2).

2.1.3.2. Klirens renal

Bila laju ekskresi suatu obat berbanding lurus dengan konsentrasi obat dalam plasma (C) maka klirens renal ( $Kl_r$ ) adalah konstan, seperti dinyatakan dalam persamaan :

$$\text{laju ekskresi} = Kl_r \cdot C \quad (15)$$

Faktor-faktor yang mempengaruhi klirens renal meliputi konsentrasi obat dalam plasma, ikatan protein plasma, aliran urin dan pH urin.

#### Konsentrasi obat dalam darah

Filtrasi dan reabsorpsi biasanya merupakan proses pasif, dimana laju proses berkubung langsung dengan konsentrasi obat dalam plasma. Sedangkan proses sekresi aktif dan reabsorpsi aktif merupakan proses yang dapat menjadi jenuh, sehingga mempunyai kapasitas maksimum. Laju transpor meningkat sebanding dengan konsentrasi plasma hingga transpor mencapai kapasitas maksimum. Peningkatan lebih lanjut dari konsentrasi obat hanya menghasilkan sedikit perubahan pada laju transpor. Akibatnya, klirens sekresi menurun dengan peningkatan konsentrasi obat dalam plasma (2).

Proses ekskresi ginjal tidak pernah hanya terjadi secara sekresi, tetapi selalu disertai filtrasi dan dapat juga disertai reabsorpsi pasif.

Hanya sedikit ekskresi yang terjadi, bahkan mungkin tidak terjadi ekskresi sama sekali pada konsentrasi obat yang rendah dalam plasma, untuk obat-obat yang direabsorpsi secara aktif, misalnya glukosa dan vitamin. Obat terdapat dalam urin bila laju filtrasi melebihi kapasitas proses reabsorpsi aktif (2).



Klirens renal merupakan laju ekskresi obat dibagi konsentrasi obat dalam plasma. Untuk obat yang hanya difiltrasi dan tidak terikat pada protein plasma mempunyai klirens renal yang sama pada semua konsentrasi obat dalam plasma. Untuk obat yang mengalami filtrasi sekaligus sekresi, klirens renal menurun dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam plasma, meskipun nilai klirens renal ini masih lebih tinggi daripada nilai klirens renal obat yang hanya mengalami filtrasi. Untuk obat yang difiltrasi dan direabsorpsi secara aktif, nilai klirens renal meningkat dengan bertambahnya konsentrasi obat dalam plasma, tetapi nilai klirens renal ini lebih rendah daripada klirens renal obat yang hanya mengalami filtrasi (2).

#### Reabsorpsi dan pH urin

Berbeda dengan darah, pH urin sangat bervariasi, dan demikian pula dengan derajat reabsorpsi dari asam-asam lemah dan basa-basa lemah tertentu. Pengaruh pH pada proses reabsorpsi dapat dijelaskan dengan prinsip keseimbangan atau dengan prinsip laju reabsorpsi (kenyataan dari laju proses).

#### Prinsip keseimbangan

Obat non polar yang tak terionisasi, bila mengalami reabsorpsi pasif, maka untuk kelengkapan proses reabsorpsi hingga tercapai keseimbangan, diper-

lukan konsentrasi urin yang identik dengan konsentrasi obat yang tak terikat dengan protein plasma ( $C_p$ ), sehingga :

$$Kl_r = \frac{\text{aliran urin} \times C_u}{\text{konsentrasi plasma}} \quad (16)$$

oleh karena  $C_p = f_p \cdot C$ , maka :

$$Kl_r = f_p \cdot \text{aliran urin} \quad (17)$$

Tetapi bila obat non polar yang tak terionisasi mengalami reabsorpsi aktif, nilai klirens renal menjadi lebih kecil.

Diketahui bahwa klirens renal dari senyawa asam ( $pK_a < 6,0$ ) jauh lebih kecil daripada aliran urin, sedangkan untuk senyawa basa harga klirens renal hanya sedikit lebih kecil. Hal ini karena pH urin tidak pernah jauh lebih tinggi daripada pH plasma.

Maka dapat disimpulkan bahwa klirens renal yang lebih besar daripada GFR, baik untuk senyawa asam maupun basa pada pH urin yang normal, menunjukkan adanya proses sekresi aktif (2).

#### Kenyataan dari laju proses

Pembahasan di atas didasarkan atas prinsip keseimbangan, tetapi sebenarnya reabsorpsi pasif jarang mencapai keseimbangan oleh sebab itu proses reabsorpsi lebih sesuai ditinjau dari segi kinetika daripada prinsip keseimbangan.

Laju reabsorpsi tergantung pada kemampuan obat yang tidak terionisasi untuk berdifusi menembus membran, polaritasnya dan fraksi obat yang tak terionisasi di dalam lumen (2).

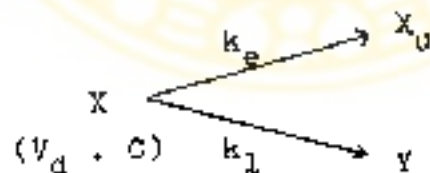
## 2.2. Teori penentuan klirens renal

Mengingat eliminasi terutama terjadi melalui ginjal, maka proses eliminasi secara umum dapat dibedakan atas eliminasi melalui ginjal dan melalui jalur di luar ginjal (1,12,14). Skema pada gambar 3 menunjukkan proses eliminasi tersebut, dimana:

$X$  = jumlah obat total yang dieliminasi dari dalam tubuh yang merupakan hasil perkalian antara volume distribusi ( $V_d$ ) dengan konsentrasi obat dalam plasma ( $C$ ).

$X_u$  = jumlah obat  $X$  yang dieliminasi melalui ginjal, dan dikeluarkan dari dalam tubuh bersama urine dalam bentuk tak berubah.

$Y$  = jumlah obat  $X$  yang dieliminasi dari dalam tubuh melalui jalur di luar ginjal.



Gambar 3. Skema eliminasi obat

Konstanta kecepatan eliminasi  $K$  merupakan jumlah dari konstanta-konstanta kecepatan individual yang merupakan proses-proses eliminasi yang paralel.

$$\text{Sehingga : } K = k_e + k_l \quad (18)$$

dimana :

$k_e$  = konstanta kecepatan eliminasi melalui ginjal, menurut order kesatu

$k_l$  = jumlah dari semua konstanta kecepatan eliminasi obat yang melalui jalur di luar ginjal menurut order kesatu

$K$  = konstanta kecepatan eliminasi obat total

Klirens renal suatu obat dapat diteptukan dengan cara-cara sebagai berikut : (1,14)

1. Berdasarkan pada laju ekskresi obat melalui urin terhadap konsentrasi obat dalam plasma yang diambil pada waktu "mid point time" dari periode pengumpulan urin, seperti dinyatakan dalam persamaan :

$$Kl_r = \frac{dX_u/dt}{C} \quad (19)$$

dimana :

$Kl_r$  = klirens renal obat

$dX_u/dt$  = laju ekskresi obat melalui urin

$C$  = konsentrasi obat dalam plasma

Demikian pula bila dibuat kurva "laju ekskresi urin" terhadap "konsentrasi obat dalam plasma" akan didapat

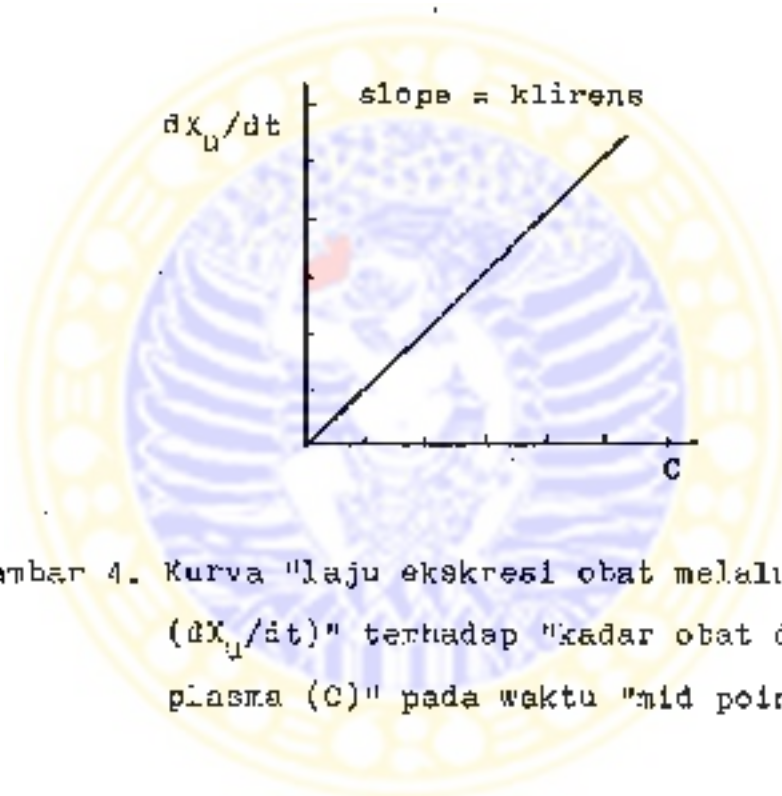
nilai klirens renal obat sebagai koefisien arah atau slope dari kurva. Persamaan (19) dapat ditulis :

$$dX_u/dt = Kl_r \cdot C \quad (20)$$

dimana :

$Kl_r$  = slope dari persamaan di atas

Kurva "laju ekskresi urin ( $dX_u/dt$ )" terhadap "konsentrasi obat dalam plasma (C)" dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Kurva "laju ekskresi obat melalui urin ( $dX_u/dt$ )" terhadap "kadar obat dalam plasma (C)" pada waktu "mid point time".

2. Berdasarkan pada jumlah kumulatif obat yang ter ekskresi melalui urin pada waktu  $t$  ( $X_u$ ) terhadap luas daerah kumulatif di bawah kurva konsentrasi-waktu (AUC), dimana pengambilan darah dan urin dilakukan secara simultan.

Seperti diketahui bahwa pada kinetika order satu, kecepatan ekskresi obat dalam urin ( $dX_u/dt$ ) adalah berbanding lurus dengan jumlah obat dalam tubuh ( $X$ ), seperti terlihat pada persamaan berikut :

$$dX_u/dt = k_e \cdot X \quad (21)$$

dimana :

$k_e$  = konstanta kecepatan ekskresi melalui ginjal, menurut order pertama

$X$  = jumlah obat dalam tubuh dalam waktu  $t$

Bila persamaan (21) disubstitusikan pada persamaan (19) maka didapat :

$$Kl_r = \frac{k_e \cdot X}{C} \quad (22)$$

dimana :

$\frac{X}{C}$  = volume distribusi ( $V_d$ )

sehingga :

$$Kl_r = k_e \cdot V_d \quad (23)$$

Dari persamaan (19) :

$$dX_u/dt = Kl_r \cdot C$$

$$(X_u)_{t_1}^{t_2} = k_e \cdot V_d \int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt \quad (24)$$

$$(X_u)_{t_1}^{t_2} = Kl_r \int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt$$

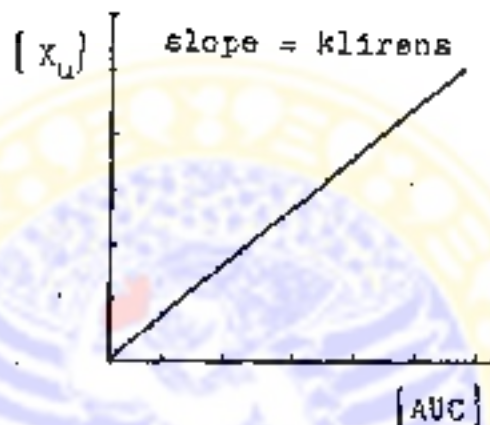
$$Kl_r = \frac{(X_u)_{t_1}^{t_2}}{\int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt} = \frac{(X_u)_{t_1}^{t_2}}{(AUC)_{t_1}^{t_2}} \quad (25)$$

$(X_u)_{t_1}^{t_2}$  = jumlah kumulatif obat yang diekskresikan melalui urin pada rentang waktu dari  $t_1$  sampai  $t_2$ .

$\int_{t_1}^{t_2} C \cdot dt = (AUC)_{t_1}^{t_2}$  = luas kumulatif daerah di bawah kurva konsentrasi obat-waktu.

Dari kurva  $(X_u)_{t_1}^{t_2}$  vs  $(AUC)_{t_1}^{t_2}$  akan didapat koefisien arah yang menyatakan klirans renal.

Kurva dari persamaan (25) dapat dilihat pada gambar berikut ini :



Gambar 5. Kurva "jumlah kumulatif obat yang diekskresikan dalam urin  $(X_u)$  terhadap luas kumulatif daerah di bawah kurva konsentrasi-waktu  $(AUC)$ "

3. Berdasarkan jumlah kumulatif obat yang diekskresi dalam urin sampai waktu yang tak terhingga  $(X_u)_0^\infty$  dan luas daerah kumulatif di bawah kurva konsentrasi-waktu: dari waktu nol hingga waktu tak terhingga  $(AUC)_0^\infty$ .

$$Kl_r = \frac{(X_u)_0^\infty}{\int_0^\infty C \cdot dt} \quad (26)$$

$$Kl_r = \frac{(X_u)_c^\infty}{(AUC)_0^\infty} \quad (27)$$

Dari kurva " $(X_u)_0^\infty$  vs  $(AUC)_0^\infty$ ", akan didapat nilai klirrens renal obat sebagai koefisien arah atau slope dari kurva.

## 2.3. Metildigokain

### 2.3.1. Kimia

#### 2.3.1.1. Hubungan struktur kimia dan aktivitas

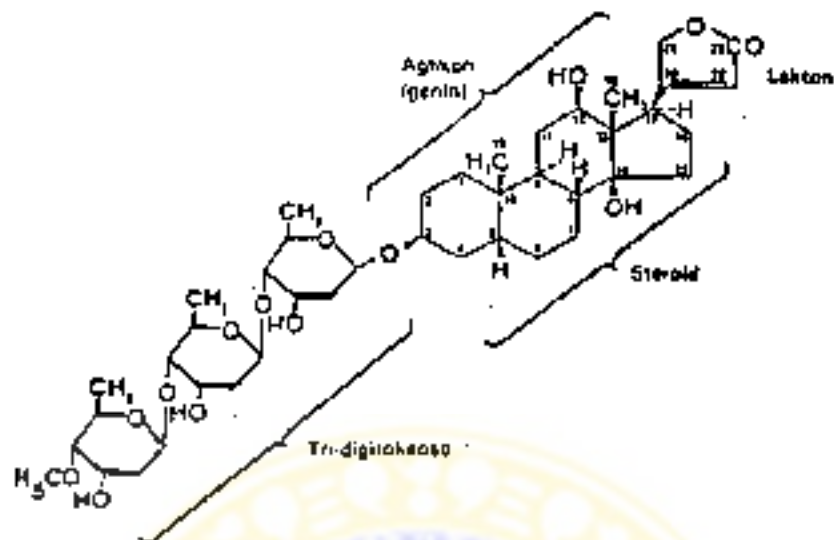
Glikosida jantung umumnya terdiri dari suatu aglikon atau genin dan satu sampai empat molekul gula. Bagian aglikon terdiri dari cincin lakton dan inti steroid. Bagian aglikon inilah yang mempunyai aktivitas farmakologik terhadap jantung, sedangkan bagian gula mempengaruhi kelarutan zat dalam air dan penetrasi kedalam sel, sehingga akan berpengaruh terhadap variabel farmakokinetika, yang meliputi absorpsi, waktu paruh, distribusi dan metabolisme (3,15,16)

Pada metildigoksin, aglikonnya adalah digoksigenin yang mengikat tiga buah molekul digitokseosa pada atom  $C_3$ . Metildigoksin sebagai turunan semisintesis baru dari digoksin, dengan satu gugus metil pada posisi  $C_4$  dari digitokseosa terminal, merupakan etermetil dari digoksin (15,23). Adanya metilasi pada gugus hidroksil dari rantai samping bagian gula glikosida jantung ini, menghasilkan suatu turunan glikosida jantung dengan absorpsi yang cepat dan sempurna pada saluran pencernaan serta cepat dieliminasi dari dalam tubuh (4,15,16).



Lamanya efek glikosida jantung berhubungan dengan prosentase ikatan dengan protein plasma, kecepatan penetrasi kedalam otot jantung, kecepatan ekskresi, dan kalau glikosida jantung itu termetabolisme dalam tubuh, tergantung pula pada kecepatan metabolisme serta aktivitas metabolit-metabolitnya (15).

Bila dibandingkan terhadap digoksin (kardiotona yang paling banyak digunakan dewasa ini), ternyata metildigoksin menunjukkan absorpsi yang lebih cepat dan sempurna (4,16). Kecenderungan akumulasi dari metildigoksin juga lebih kecil daripada digoksin (4). Disamping itu, metildigoksin juga merupakan glikosida jantung yang mempunyai mula kerja paling cepat (4). Dengan demikian metildigoksin mempunyai tiga sifat utama dari glikosida jantung yang ideal, yaitu absorpsi yang sempurna, mula kerja yang cepat dan akumulasi yang rendah. Struktur kimia metildigoksin terlihat pada gambar 6.



Gambar 6. Struktur kimia metildigoksin \*

\* dikutip dari : Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 1984 : 144.

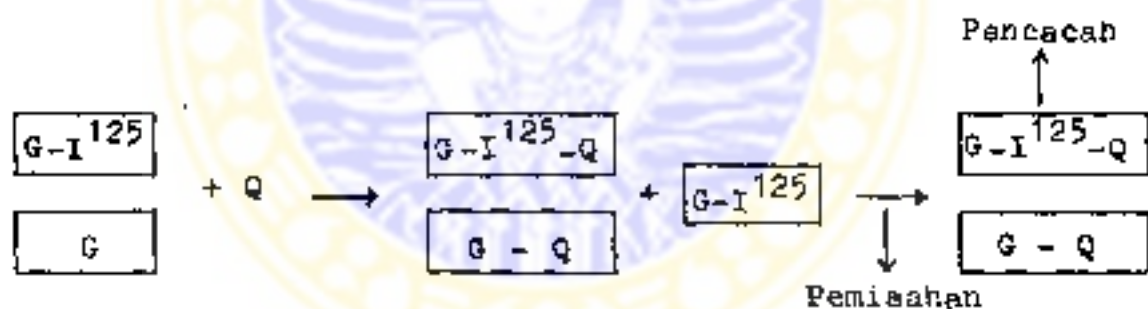
#### 2.3.1.2. Penentuan kadar glikosida total dalam cairan biologik

Kadar metildigoksin ditentukan berdasarkan kadar glikosida total yang merupakan hasil metabolis-  
me metildigoksin yang terdiri dari digoksin-bis-  
-digitoksa, digoksin-mono-digitoksa dan digok-  
sigenin, yang terdapat dalam serum maupun yang ter-  
ekskresi lewat urin, yang memberi respon terhadap  
radioimmunoassay (RIA) (4,9). Metode RIA merupakan  
metode yang banyak digunakan dewasa ini, mengingat  
metode ini mempunyai beberapa keuntungan dibanding-  
kan metode-metode pemeriksaan dan pengukuran obat-  
obat dan bahan-bahan lain dalam cairan biologis.

Beberapa karakteristik metode RIA yang sangat menguntungkan adalah metode ini sangat peka, spesifik, cepat, "reproducible" dan relatif mudah dilakukan. Disamping itu metode RIA dapat dilakukan dengan volume sampel yang sangat kecil (10 ul) dan pengerjaan sejumlah besar sampel dapat dilakukan dengan mudah (22,31,33).

#### Radioimmunoassay (RIA)

Prinsip radioimmunoassay adalah berdasarkan adanya kompetisi antara obat yang ada dalam serum dengan obat sejenis yang mengandung radioaktif ( $I^{125}$ ,  $I^{131}$ , atau  $H^3$ ) dalam memperebutkan "binding site" yang terbatas dari antibodi yang spesifik (gambar 7) (21,22).



Gambar 7. Prinsip dasar radioimmunoassay

Penjelasan prinsip dasar radioimmunoassay adalah sebagai berikut :

Glikosida total yang akan diperiksa kadarnya (G) disebut "ligand" atau "analyte". Pada media G ditam-  
bahkan G-I<sup>125</sup> yang disebut "radioligand" atau "tra-

cer" sehingga didapatkan perbandingan antara G dan G-I<sup>125</sup> yang dapat dideteksi dengan alat pengukur atau pencacah radioaktif. Kemudian ditambahkan antibodi spesifik (Q) yang akan mengikat G dan G-I<sup>125</sup> dengan perbandingan yang sama. Akibat penambahan Q, maka G akan bereaksi dengan Q. Reaksi serupa terjadi pula pada G-I<sup>125</sup>, dimana sebagian G-I<sup>125</sup> akan bereaksi dengan Q dan sebagian lagi akan tetap bebas. Selanjutnya dilakukan pemisahan antara fraksi yang terikat dan fraksi bebas dengan pemisahan. Fraksi yang terikat (G-I<sup>125</sup>) ditentukan kadarnya dengan alat pencacah radioaktif (21,22).

Alat pencacah yang digunakan tergantung dari jenis radioaktif yang dipergunakan. Untuk radioaktif Tritium ( $H^3$ ) digunakan "Liquid Scintillation Counter" sedangkan untuk radioaktif iodium ( $I^{125}$ ) digunakan "Gamma Counter".

Prinsip kerja alat pencacah adalah mencatat fluoresensi yang ditimbulkan oleh partikel beta ( $\beta$ ) dari Tritium ( $H^3$ ) atau ionisasi yang ditimbulkan oleh sinar gamma ( $\gamma$ ) dari  $I^{125}$ . Untuk mencapai standar deviasi dan koefisien variasi terkecil, pencacahan harus mencapai 10.000 cacahan per menit (Count Per Minute = CPM) (22).

Kadar obat dalam sampel dihitung dari kurva kalibrasi yang dibuat dengan cara "logit log dose relationship" pada suatu deretan baku (21,22).

Persamaan logit tersebut dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$\text{logit} \left[ \frac{B}{B_0} \right] = \log_e \left[ \frac{B/B_0}{1 - B/B_0} \right] \quad (28)$$

$B_0$  = harga CPM dari radioligand yang terikat pada keadaan tanpa ligand (ikatan maksimum dari radioligand)

$B$  = harga CPM dari radioligand yang terikat dengan adanya ligand baku dengan macam-macam konsentrasi

$B/B_0$  = fraksi radioligand yang terikat

Kurva kalibrasi "logit ( $B/B_0$ ) vs Log kadar" akan menunjukkan suatu garis linier. Kadar obat dalam sampel diperoleh dari kurva kalibrasi secara intrapolaasi.

### 2.3.2. Farmakologi dan Farmakokinetika

#### Khasiat dan mekanisme kerja

Glikosida jantung memberi efek pada sistem kardio vaskuler dan terutama pada jantung. Efek terbesar pada jantung adalah inotropik positif yaitu peningkatan kekuatan kontraksi miokardium (3,15,41).

Efek inotropik positif dari metildigoksin dan senyawa-senyawa digitalis lainnya didasarkan atas dua hal yaitu : (3,15,18)

1. Penghambatan enzim  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  adenosin trifosfatase ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-ase) yang terikat di membran sel miokardium (sarkolema) dan berperan dalam mekanisme pompa  $\text{Na}^+$ .

2. Peningkatan arus masuk lambat pada potensial aksi yang merupakan arus masuk  $Ca^{++}$  ke intrasel.

Digitalis juga mempengaruhi aktivitas listrik dan mekanik jantung dan menimbulkan gambaran yang khas pada elektrokardiogram (EKG) yang dapat memberi tanda bahwa penderita sedang minum digitalis. Efek penting lain adalah penurunan denyut sinus serta meningkatkan tonus dan daya tarung vena (3,26).

#### Intoksikasi

Rasio terapi digitalis sangat sempit sehingga 5-20% dari penderita umumnya memperlihatkan gejala toksik dengan manifestasi yang sukar dibedakan dengan tanda-tanda penyakit jantung. Tetapi dewasa ini masalah intoksikasi pada pemberian preparat digitalis sudah banyak teratasi dengan ditemukannya preparat-preparat digitalis dengan bioavailabilitas yang baik dan berkembangnya metode-metode penetapan kadar digitalis dalam plasma yang dapat dilakukan dengan cepat dan memberi hasil yang akurat (3,18,41).

Keracunan biasanya terjadi karena (3,15,27) :

1. pemberian dosis awal yang terlalu besar
2. akumulasi akibat dosis penunjang yang terlalu besar
3. adanya predisposisi untuk keracunan
4. takar layak

Manifestasi keracunan digitalis dapat menyerupai setiap bentuk aritmia atau kelainan konduksi, sinus bradikardi dan dapat menimbulkan blokade sinoatrial total.

Efek samping lain yang dapat timbul adalah gangguan saluran cerna, gejala neurologik maupun gangguan penglihatan.

#### Indikasi dan kontraindikasi

Digitalis digunakan pada pengobatan gagal jantung yang disertai fibrilasi atrium (dalam hal ini digitalis merupakan obat pilihan), gagal jantung kronis, dan gagal jantung yang disebabkan oleh iskemia, hipertensi, kelainan katup, kelainan jantung bawaan atau kardiomiopati (3,15,32).

Sekalipun tidak ada kegagalan pada fungsi jantung, digitalis berguna pada fibrilasi atrium, pengendalian gelepar atrium dan takikardi paroksismal (3).

Digitalis tidak dianjurkan pada 48 jam pertama setelah infark miokard akut sebab obat ini sering menyebabkan timbulnya aritmia ventrikel (3,32).

Biasanya pemberian digitalis maupun glikosida jantung lainnya dikentikan pada keadaan hipokalemia karena hipokalemia akan meningkatkan potensi glikosida jantung (15).

Pada perawatan penderita gagal jantung yang disertai kelainan fungsi ginjal atau hati, diperlukan perhatian khusus karena kelainan ini akan mempengaruhi metabolisme dan atau ekskresi dari glikosida jantung (41).

### Dosis

Pemberian obat-obat dari golongan glikosida digitalis dibedakan atas dosis awal yang biasanya dinamakan dosis digitalis dan dosis pemeliharaan (3).

Dosis digitalis merupakan dosis awal terbagi yang relatif besar yang diberikan setiap 6 jam terhadap penderita gagal jantung, hingga diperoleh respon klinik yang memuaskan (15). Besarnya dosis digitalis sukar diperkirakan dan harus disesuaikan dengan kondisi penderita, yaitu keadaan jantung dan penyebab kelainan jantungnya serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya toksisitas (15).

Besarnya dosis pemeliharaan adalah sama dengan jumlah obat yang dieliminasi dari tubuh setiap hari, yaitu kira-kira 35% dari seluruh timbunan digoksin dalam tubuh setiap hari (3,15).

Dosis yang umum digunakan untuk terapi dengan metildigoksin adalah 0,2 mg per hari (4).

### Absorpsi

Salah satu sifat yang menguntungkan dari metildigoksin adalah absorpsinya yang cepat dan sempurna seperti digoksin (4,15,16). Kecepatan absorpsi metildigoksin kira-kira tiga kali lebih besar daripada kecepatan absorpsi digoksin (4). Penyerapan metildigoksin lebih sempurna daripada digoksin karena senyawa ini lebih larut dalam lemak. Terjadinya absorpsi yang sempurna pada saluran pencernaan juga ditunjukkan oleh



konsentrasi glikosida dalam serum yang sama pada pemakaian obat secara oral maupun intra-vena (4,16). Untuk memperoleh konsentrasi glikosida dalam serum yang sebanding, dibutuhkan dosis digoksin 1,55 kali dosis metildigoksin (16).

Mula kerja metildigoksin pada pemberian sediaan secara oral dicapai setelah 5 sampai 20 menit (4).

Waktu paruh metildigoksin  $\pm$  2,29 hari. Setelah pemberian dosis tunggal metildigoksin 800 ug, akan diperoleh kadar maksimum dalam plasma 10,4 ng/ml dalam waktu 15-30 menit. Fase absorpsi-distribusinya adalah 5-6 jam (4,17).

#### Distribusi

Glikosida jantung akan didistribusi secara luas ke dalam jaringan, termasuk ke susunan saraf pusat, eritrosit, otot skelet dan otot jantung. Konsentrasi tertinggi dari digoksin dijumpai pada jantung, ginjal dan hati yaitu 10-50 kali lebih tinggi daripada konsentrasinya dalam plasma, sedangkan dalam keadaan seimbang, kadar dalam jaringan jantung 15-30 kali lebih tinggi daripada kadar dalam plasma, dan kadar dalam otot skelet setengah kadar dalam jantung. Efek maksimum diperoleh satu jam atau lebih setelah tercapainya kadar maksimum di jantung (3,18).

Fase absorpsi-distribusi dari metildigoksin setelah pemberian secara oral dengan dosis 800 ug atau 1 mg adalah 5 sampai 6 jam (17).

### Metabolisme

Hasil metabolisme digoksin maupun metildigoksin dalam tubuh terdiri dari digoksinin-bis-digitoksoa, digoksinin-mono-digitoksoa dan digoksinin (4). Senyawa digitalis umumnya dimetabolisme sangat lambat. Waktu paruh metildigoksin kurang lebih 2,29 hari (17,23).

### Ekskresi

Kira-kira 60% dari dosis oral atau intravena diekskresikan dalam urin dalam bentuk yang tidak berubah dan metabolit-metabolitnya selama 7 hari dan 30% akan dijumpai pada feeses, dan ± 22% dari dosis yang diberikan akan diekskresi maupun dinaktivasi setiap harinya (4,17). Metildigoksin akan diekskresikan dalam urin sebanyak 50% selama 96 jam (17).

## 2.4. Kreatinin

### 2.4.1. Produksi, metabolisme dan ekskresi kreatinin

Kreatinin adalah nitrogen nonprotein yang merupakan hasil metabolisme protein yang harus dikeluarkan secara terus menerus dari dalam tubuh. Kreatinin di bentuk dalam otot dari kreatin dan kreatin fosfat, dengan kecepatan kira-kira 1-2% dari jumlah kreatin-kreatin fosfat tubuh per harinya. Kreatin terutama dibentuk di hati, dan ditranspor ke otot, dimana bentuk terfosforilasinya yaitu kreatin fosfat, bertindak

sebagai depot penyimpanan bagi energi otot. Enzim kreatin fosfokinase mengkatalisa reaksi antara kreatin dan kreatin fosfat. Kreatinin, suatu kreatin siklik anhidrat, merupakan produk akhir dari metabolisme kreatin (6,15).

Kecepatan produksi kreatinin pada tiap individu berhubungan erat dengan berat badan, menurun dengan bertambahnya usia dan lebih lambat pada wanita dibandingkan pria. Kecepatan produksi kreatinin mudah diukur sebagai kecepatan ekskresi kreatinin melalui urin, berdasarkan asumsi bahwa kreatinin terutama dieliminasi melalui ginjal. Telah dibuktikan bahwa kecepatan produksi kreatinin menurun pada kegagalan ginjal (6,15).

Kreatinin diekskresi melalui ginjal dengan kecepatan yang mendekati kecepatan filtrasi glomerulus. Setelah kreatinin difiltrasi melalui glomerulus, kreatinin tidak akan direabsorpsi di tubuli tapi akan mengalami sedikit sekresi di tubuli. Meskipun demikian klirens kreatinin endogen tetap diukur untuk mengetahui keadaan faal ginjal, karena metode pengukurannya lebih mudah daripada klirens inulin. Klirens kreatinin memberi nilai GFR yang cukup akurat untuk tujuan-tujuan klinik (15,34).

Klirens kreatinin juga mengalami penurunan dengan bertambahnya usia, harganya lebih rendah pada wanita daripada pria. Untuk menentukan klirens kreatinin disarankan menggunakan konsentrasi kreatinin pada serum pa

gi hari dan pengumpulan urin dilakukan selama 24 jam, karena berdasarkan hasil-hasil penelitian diketahui terdapat "circadian rhythm" pada klirens kreatinin dan pada konsentrasi kreatinin serum. Hal ini menyebabkan konsentrasi kreatinin serum dan klirens kreatinin lebih tinggi pada sore hari daripada pagi hari. Peningkatan ini mungkin disebabkan oleh peningkatan kecepatan produksi kreatinin selama seseorang terjaga. Tapi peningkatan konsentrasi kreatinin serum relatif lebih besar daripada peningkatan klirens kreatinin (6,15).

Beberapa obat, terutama yang dapat menyebabkan nefrotoksik dapat mempengaruhi kecepatan filtrasi glomerulus dan berarti pula akan mempengaruhi klirens kreatinin.

#### 2.4.2. Klirens kreatinin

Yang dimaksud klirens kreatinin adalah laju ekskresi kreatinin lewat urin (1). Pengukuran klirens kreatinin dianggap sebagai metode yang paling teliti, paling praktis dilakukan di klinik, sehingga paling sering dilakukan untuk memantau fungsi ginjal. Akhir-akhir ini klirens kreatinin juga digunakan untuk pengaturan dosis obat sesuai dengan fungsi ginjal individual, terutama pada individu yang mengalami kegagalan fungsi ginjal (1,3,6).

Nilai klirens kreatinin bervariasi menurut umur, jenis kelamin, luas permukaan tubuh dan keadaan fisio-

logik (6,19). Sebagai contoh, nilai normal klirens kreatinin pada pria adalah 97-140 ml/menit sedangkan pada wanita adalah 85-125 ml/menit (19).

Klirens kreatinin dapat diukur atas dasar ekskresi kreatinin dalam urin dan konsentrasi kreatinin dalam plasma.

Untuk keperluan penentuan klirens kreatinin secara klinis, rumus yang umum digunakan adalah (13,30) :

$$Kl_{kr} = \frac{C_u(kr) \times V}{C_{kr} \times 1440} \quad (\text{ml/menit}) \quad (29)$$

dimana :

$Kl_{kr}$  = klirens kreatinin (ml/menit)

$C_u(kr)$  = konsentrasi kreatinin dalam urin (mg/ml)

$V$  = volume urin selama 24 jam (ml)

$C_{kr}$  = konsentrasi kreatinin dalam serum (mg/ml)

Disamping secara klinis, klirens kreatinin dapat juga ditentukan secara farmakokinetika (lihat 2.2.).

Karena klirens kreatinin bervariasi sesuai dengan ukuran tubuh, maka biasanya dilakukan koreksi terhadap nilai klirens kreatinin yang diperoleh, yaitu dengan cara sebagai berikut : (19,29)

$$Kl_{kr(kor)} = Kl_{kr} \times \frac{1,73}{L} \quad (30)$$

dimana :

$Kl_{kr(kor)}$  = klirens kreatinin yang telah dikoreksi terhadap luas permukaan tubuh (ml/menit)

1,73 = faktor luas permukaan tubuh normal ( $m^2$ )

$L$  = luas permukaan tubuh individu ( $m^2$ )

Luas permukaan tubuh individu dapat dihitung dengan menggunakan nomogram penentuan luas permukaan tubuh dari tinggi dan berat badan individu atau dengan menggunakan rumus "DuBois and Dubois" sebagai berikut :

(47)

$$L = B^{0,425} \times T^{0,725} \times 71,84 \quad (31)$$

atau

$$\log L = \log B \times 0,425 + \log T \times 0,725 + 1,8564 \quad (32)$$

dimana :

L = luas permukaan tubuh ( $\text{cm}^2$ )

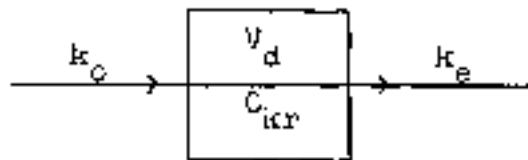
B = berat badan (kg)

T = tinggi (cm)

#### 2.4.3. Model farmakokinetika kreatinin

Kecepatan terbentuknya kreatinin dari jaringan dan adanya kreatinin didalam darah adalah mengikuti order nol, karena tidak dipengaruhi oleh kadar kreatinin dalam jaringan. Sedangkan kecepatan eliminasi kreatinin dari dalam tubuh mengikuti order satu, karena eliminasi kreatinin dipengaruhi oleh kadar kreatinin dalam darah (20).

Untuk maksud penggunaan klinik yang praktis, model farmakokinetika yang sederhana, kompartemen tunggal terbuka akan dipakai untuk menggambarkan karakteristik keadaan kreatinin dalam tubuh, yang secara skematis digambarkan sebagai berikut : (1,36)



Gambar 8. Model farmakokinetika kreatinin dalam tubuh

$k_o$  = konstanta kecepatan produksi kreatinin endogen (dalam tubuh) yang mengikuti order nol

$V_d$  = volume distribusi kreatinin dalam urin

$k_e$  = konstanta kecepatan eliminasi kreatinin dalam tubuh yang mengikuti order satu

$C_{kr}$  = konsentrasi kreatinin dalam plasma

Pada individu dengan fungsi ginjal normal atau dengan kerusakan ginjal,  $k_o$  tidak menunjukkan perbedaan yang berarti.

Perubahan konsentrasi kreatinin dalam plasma ( $C_{kr}$ ) setiap perubahan waktu  $t$  dalam model farmakokinetika ditulis sebagai berikut :

$$dC_{kr}/dt = k_o/V_d - k_e \cdot C_{kr} \quad (33)$$

pada  $t = 0$  dan  $C_{kr} = 0$ ,

maka

$$C_{kr} = \frac{k_o}{V_d \cdot k_e} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad (34)$$

Dari persamaan (34) di atas terlihat bahwa konsentrasi kreatinin dalam plasma pada keadaan tunak/steady state ( $C_{kr}^0$ ) pada  $t = \infty$  adalah :

$$C_{kr}^0 = \frac{k_o}{V_d \cdot k_e} \quad (35)$$

Seperti telah disebutkan di atas bahwa kreatinin tereliminasi dari tubuh melalui ginjal, maka klirens ginjal kreatinin ( $Kl_{kr}$ ) dapat dikatakan sama dengan klirens kreatinin tubuh total (total body clearance creatinine) (14), yang selanjutnya hanya disebut klirens kreatinin.

$$Kl_{kr} = V_d \cdot k_e \quad (36)$$

dimana

$$Kl_{kr} = \text{klirens kreatinin}$$

Sedang waktu paruh biologik dapat ditunjukkan dengan :

$$t_{\frac{1}{2}n} = \frac{0,693}{k_e} \quad (37)$$

dimana

$$t_{\frac{1}{2}n} = \text{waktu paruh biologik kreatinin pada subyek normal}$$

Substitusi persamaan (36) ke dalam persamaan (37) dapat ditulis sebagai berikut :

$$t_{\frac{1}{2}n} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Kl_{kr}} \quad (38)$$

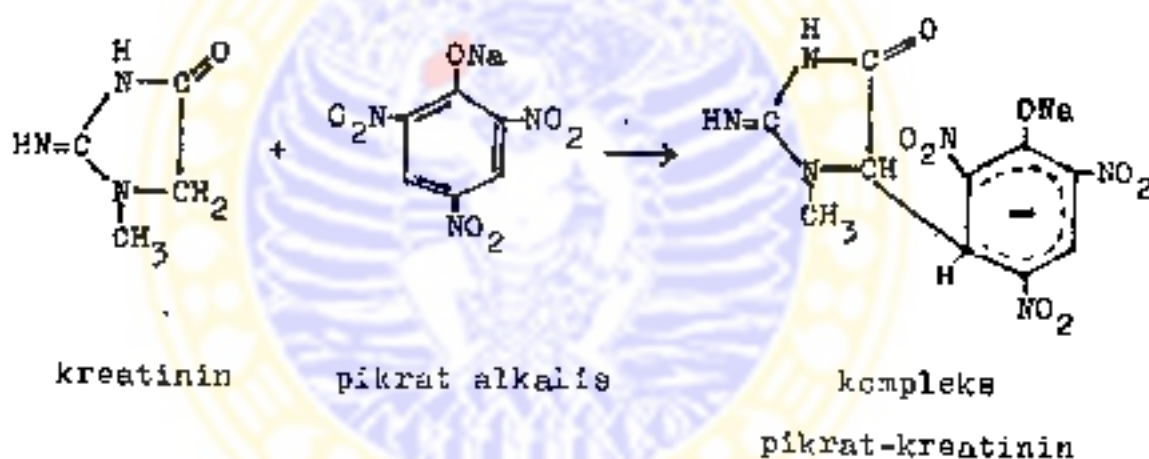
Dari persamaan (38) diatas, terlihat bahwa  $t_{\frac{1}{2}n}$  dari kreatinin pada subyek normal dapat dihitung dengan mengetahui volume distribusi dan klirens renal kreatinin. Volume distribusi rata-rata pada subyek normal = 50 liter dan waktu paruh biologik kreatinin = 3,85 jam pada orang dewasa yang berumur antara 20-30 tahun.



#### 2.4.4. Penentuan kadar kreatinin dalam cairan biologik

Metode yang digunakan untuk menentukan kadar kreatinin dalam darah atau urin adalah metode kolorimetri, yang berdasarkan atas reaksi yang dijelaskan oleh Jaffe (10). Jaffe menemukan bahwa bila kreatinin direaksikan dengan asam pikrat dalam larutan alkalis, akan dihasilkan larutan berwarna merah jingga, karena terbentuk kompleks pikrat-kreatinin.

Reaksi pembentukan kompleks pikrat-kreatinin adalah sebagai berikut :



#### Kolorimetri

Kolorimetri adalah metode analisa yang merupakan bagian dari spektrofotometri, yaitu salah satu cabang analisis instrumental yang membahas segala sesuatu tentang interaksi sinar dengan molekul (37).

Pada analisis kuantitatif secara spektrofotometri berlaku hukum Bouguer (Lambert) - Beer yang dapat dituliskan dalam persamaan berikut : (39)

$$A = a.b.c \quad (39)$$

atau

$$A = \epsilon.b.c \quad (40)$$

dimana :

A = absorbansi

b = panjang jalur lewat medium penyerap (cm)

c = konsentrasi solut yang menyerap cahaya (gram/liter atau mol/liter)

a = absorptivitas

Tetapan ini digunakan apabila konsentrasi solut yang menyerap cahaya dinyatakan dalam gram/liter

$\epsilon$  = absorptivitas molar

Tetapan ini digunakan apabila konsentrasi solut yang menyerap cahaya dinyatakan dalam mol/liter.

Analisa kuantitatif dapat dilakukan dengan cara membandingkan absorpsi atau transmisi zat yang dianalisis dengan zat baku. Dalam hal ini dilakukan pengukuran absorbansi zat yang dianalisis ( $A_x$ ) dan absorbansi zat baku ( $A_b$ ), pada panjang gelombang yang sama yaitu panjang gelombang maksimum.

Kadar zat yang dianalisis diperoleh sebagai berikut :

$$C_x = \frac{A_x}{A_b} \times C_b \quad (41)$$

dimana :

$C_x$  = kadar zat yang dianalisis

$C_b$  = kadar zat baku



## BAB III

## ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN

3.1. Alat

- Clinipette (10,; 25 ; 50 ; 100 ; 200 ; 500 ; 1000 ul)
- Multipette (Eppendorf repeater)
- Yellow tip dan blue tip
- Tabung polistiren: 12 mm x 75 mm, alas bulat
- Vortex mixer, Sybrone Thermolyne
- Refrigerated centrifuge, Beckman
- Rak dekantasi
- Automatic Gamma Counter, LKB - Wallac 1272 Clinigamma
- pH meter, TOA EM - 303
- Photometer, Hitachi model 557

3.2. Bahan

- Metildigoksin. Tablet 0,1 mg (Lanitop-Boehringer Mannheim. No batch: 0395200 dengan sertifikat analisis (Lampiran VIII), Daluwarsa: Agustus 1992).
- Pereaksi Digoksin RIA Kit dari Amersham (No. lot: 160, Exp. date: 23-4-1989).  
Penyimpanan: 2 - 8°C.  
Pereaksi terdiri dari:
  - a. Larutan digoksin berlabel  $^{125}$  (<math>370\text{ kBq}</math> atau <math><10\text{ uCi}</math>).
  - b. Antibodi digoksin.
  - c. Baku digoksin dalam serum manusia (freeze

dried).

- Larutan buffer fosfat isotonis pH 7,40.
- Aqua bidestilata.
- Pereaksi kreatinin (Colorimetric method-Boehringer Mannheim. No lot: 613237 01. Exp. date: 1-6-1990).  
Pereaksi terdiri dari:
  - a. Larutan baku kreatinin 2 mg/100 ml = 177  $\mu$ mol/l.
  - b. Larutan asam pikrat 35 mmol/l.
  - c. Larutan NaOH 7,6 mol/l.
- Larutan asam trikloroasetat 1,2 mol/l.
- Larutan NaCl 0,9%.

### 3.3. Metode penelitian

#### 3.3.1. Rancangan penelitian

- Pengumpulan sampel darah dan urin secara simultan untuk penentuan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.
- Analisis kuantitatif metildigoksin dalam sampel serum dan urin dengan metode RIA.
- Analisis kuantitatif kreatinin dalam sampel serum dan urin dengan metode kolorimetri.
- Pengolahan data hasil analisis kuantitatif metildigoksin dan kreatinin, untuk menentukan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.
- Menentukan rasio klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.
- Analisis statistik hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin secara regresi linier.

### 3.3.2. Subyek

Subyek adalah 5(lime) orang pria yang telah setuju menjadi sukarelawan. Umur 20-25 tahun dengan berat badan 50-70 kg. Subyek diketahui mempunyai riwayat kesehatan yang baik dan hasil tes laboratoris terhadap faal hati, ginjal dan jantung menunjukkan bahwa subyek dalam keadaan normal. Untuk pemeriksaan faal hati dilakukan tes SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) dan SGPT (Serum Glutamic Pyruvic Transaminase), untuk pemeriksaan faal ginjal dilakukan tes BUN (Blood Ureum Nitrogen) dan kreatinin serum, sedangkan untuk pemeriksaan faal jantung dilakukan pemeriksaan ECG (Electro Cardio Graphy).

### 3.3.3. Protokol

#### Penentuan klirens renal metildigoksin

Dalam penelitian ini klirens renal obat ditentukan dengan metode simultan, mengingat :

- Pengambilan sampel darah pada "mid point time" lebih sulit oleh karena periode pengambilan urin sulit diatur
- Kesulitan untuk mengumpulkan urin dalam periode waktu yang panjang, untuk mendapat perkiraan harga jumlah obat dalam urin pada waktu tak terhingga, khususnya untuk obat-obat yang mempunyai waktu paruh yang panjang.

Dalam metode simultan, pengambilan sampel darah dan urin dilakukan pada saat yang bersamaan (simultan).

Setiap subyek yang telah memenuhi persyaratan normal, selama satu minggu sebelum penelitian tidak diperkenankan minum obat-obatan apapun, terutama obat-obat yang dapat mempengaruhi ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) metildigoksin (seperti barbiturat; fenilbutason; hidantoin; karbon adsorben; antasida) dan obat-obat yang dapat mengadakan reaksi silang dengan pereaksi digoksin (obat yang mempunyai inti steroid; spironolakton, progesteron, testosteron) (42).

Satu malam sebelum pemberian obat, yaitu mulai dari setelah makan malam sampai dua jam setelah pemberian obat pada pagi harinya, subyek diminta berpuasa, dan satu jam sebelum pemberian obat subyek diberi minum 400 ml air. Selanjutnya mereka diminta mengosongkan kandung kemihnya (13).

Masing-masing subyek diberi tablet metildigoksin secara oral dalam dosis tunggal 0,4 mg (4), pada pagi hari sebelum makan pagi. Pemberian obat disertai segelas air ( $\pm$  200 ml) dan pemberian air dilanjutkan tiap interval 1 jam selama 4 jam berikutnya. Setelah 1 jam pemberian obat, subyek diberi makanan ringan yang diusahakan sama untuk tiap subyek, dan setelah 4 jam pemberian obat, subyek diberi makan siang yang diusahakan sama untuk tiap subyek (13).

Pengambilan darah dan penampungan urin dilakukan pada waktu-waktu : 0 ; 1/4 ; 1/2 ; 1 ; 1½ ; 2 ; 4 ; 6 dan 24 jam setelah pemberian obat. Sampel darah setiap kali diambil ± 2,5 ml dari vena kubiti dengan memakai kanula (venus canule) dan heparin sebagai antikoagulan dimasukkan ke dalam kanula, kecuali pada jam ke 24 setelah pemberian obat, darah diambil dengan jarum suntik sekali pakai. Dalam menampung sampel urin juga dilakukan pengukuran volume sampel.

Sampel darah yang diperoleh dibiarkan ± 30 menit, kemudian bagian serum dipisah dengan jalan dipusingkan pada kecepatan 2000 rpm. Sampel darah dan urin yang diperoleh disimpan pada temperatur -20°C (43), secara radioimmunoassay.

#### Penentuan klirens kreatinin

Dalam penelitian ini klirens kreatinin ditentukan secara farmakokinetika dengan metode simultan, seperti penentuan klirens renal metildigoksin.

Pengambilan darah dan penampungan urin untuk penentuan klirens kreatinin dilakukan dengan cara yang sama seperti pengambilan darah dan penampungan urin untuk penentuan klirens renal metildigoksin, hanya saja pengambilan darah dan penampungan urin ini tidak dilakukan sesering pengambilan darah dan penampungan urin untuk penentuan klirens renal metildigoksin. Pengambilan darah dan penampungan urin dilakukan pada waktu-waktu : 0 ; 1/2 ; 1 ; 2 ; 6 ; 24 jam setelah pemberian obat.



### 3.3.4. Tahapan kerja

#### 3.3.4.1. Penentuan kadar obat dalam serum

Dalam penelitian ini kadar obat yang diperiksa merupakan kadar glikosida total dalam cairan biologis, baik dalam serum maupun dalam urin. Dan untuk selanjutnya yang dimaksud dengan kadar obat adalah kadar glikosida total.

#### Persiapan bahan

##### a. Sampel serum.

Serum beku dicairkan dengan mendidihkan pada suhu kamar, kemudian dihomogenkan dengan vortex mixer.

##### b. Baku digoksin.

Baku digoksin dalam serum manusia (freeze dried) direkonstitusi dengan aqua bidestilata hingga diperoleh larutan baku digoksin dengan konsentrasi 0 ; 0,09 ; 0,18 ; 0,36 ; 0,72 ; 1,46 ; 2,46 ; 5,40 ; 7,20 ng/ml.

##### c. Larutan digoksin berlabel $I^{125}$ dan antibodi digoksin.

Keduanya disediakan dalam bentuk yang sudah siap pakai. Sebelum digunakan keduanya harus dididihkan dulu hingga diperoleh keseimbangan dengan temperatur kamar.

Pembuatan kurva kalibrasi

- Disiapkan tabung polistiren untuk larutan baku yang dibuat, juga tabung untuk "Total Count" (TC) dan untuk ikatan non spesifik (NSB = Non-specific Binding).
- Larutan baku dipipet 50 ul (Clinipette 50 ul) dan dimasukkan ke tabung polistiren. Tabung NSB diisi 50 ul larutan baku 0 ng/ml. Tabung TC tanpa diisi larutan baku.
- Larutan digoksin berlabel I<sup>125</sup> ditambahkan dengan menggunakan "Eppendorf Repeater", dan ke dalam setiap tabung diatas dimasukkan 200 ul.
- Antibodi digoksin ditambahkan dengan cepat (< 10 menit) menggunakan "Eppendorf Repeater" dan ke dalam setiap tabung di atas dimasukkan 200 ul, kecuali tabung TC dan NSB.
- Semua isi tabung, kecuali tabung TC, dihomogenkan dengan vortex mixer kemudian diinkubasi selama 30 menit pada temperatur kamar (15 - 30°C).
- Tabung-tabung diletakkan pada "Refrigerated Centrifuge" (kecuali tabung TC) kemudian dipusingkan dengan kekuatan > 1500 g dalam waktu tidak kurang dari 15 menit (pendinginan dan pemisahan yang tinggi akan membantu sepenuhnya pemisahan).
- Semua tabung dipindahkan dengan hati-hati, kemudian dimasukkan pada rak dekantasi

- Rak dekantasi dibalikkan perlahan-lahan dengan gerakan satu arah sehingga endapan yang terbentuk di dasar tabung tidak terganggu (dihindari adanya pengocokan tabung) dan cairan supernatan dapat dibuang.
- Tabung dibiarkan dalam keadaan terbalik di atas kertas tissue dan dibiarkan mengering antara 5-10 menit.
- Sisa supernatan pada dinding tabung dibersihkan dengan gulungan tissue.
- Respon radioaktif pada tabung dicacah pada gamma counter dengan hitungan per satu menit.

Sebelum pengamatan IC dan NSB, terlebih dahulu dilakukan pengukuran cacahan "Back Ground" dengan menggunakan tabung polistiren kosong. Hasil cacahan "Back Ground" ini digunakan untuk mengoreksi tiap hasil cacahan mentah (raw CPM).

#### Pemeriksaan kadar obat dalam serum

- Masing-masing sampel serum dipipet 50 ul dan dimasukkan ke tabung yang sudah diberi tanda.
- Pengerjaan selanjutnya seperti pada pembuatan kurva kalibrasi.

Susunan tabung dan penambahan larutan baku, sampel dan pereaksi untuk pengerjaan kurva kalibrasi dan penentuan kadar obat ditunjukkan dalam tabel J.

	IC	Baku digoksin (ng/ml)										Sampel (jam)	
		0,00	0,03	0,18	0,36	0,72	1,44	2,88	5,76	7,20	0	12	
tanda tambah	-	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	-
bufer (ml)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50
sampel (ul)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50
digoksin: <sup>125</sup> I (ul)	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
antibodi (ul)	-	-	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200

Tabel I : Ringkasan pengerjaan kurva kalibrasi dan penentuan kadar obat secara radioimmunoassay \*

\* dikutip dari : Amersham, Amerlex Digoxin RIA kit : 7.

### 3.3.4.2. Penentuan kadar obat dalam urin

#### Persiapan bahan

##### a. Sampel urin.

Sampel urin beku dicairkan dengan jalan mendidihkan pada suhu kamar, kemudian dihomogenkan dengan vortex mixer.

b. Baku digoksin, digoksin berlabel I<sup>125</sup> dan anti bodi digoksin disiapkan dengan cara yang sama seperti pada persiapan bahan untuk penentuan kadar obat dalam serum (3.3.4.1).

c. Larutan dapar fosfat isotonis pH 7,40 (44,45).

Larutan dapar fosfat isotonis pH 7,40 dibuat dengan cara sebagai berikut:

1. Dilarutkan 0,36853 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  dalam 40 ml aqua destilata.
2. Dilarutkan 1,84751 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dalam 160 ml aqua destilata.
3. Dilarutkan 0,88036 g NaCl dalam 2.
4. Ditambahkan 1 sedikit demi sedikit ke dalam 3, sambil terus diaduk hingga diperoleh pH larutan 7,40.

Pengamatan pH larutan dilakukan pada pH meter (TOA HM - 30S), dengan larutan dapar pembanding dari TOA.

#### Pembuatan kurva kalibrasi

- Urin blanko diencerkan (1 = 100) dengan larutan dapar fosfat isotonis pH 7,40.
  - Disiapkan tabung untuk larutan baku, "Total Count" (TC) dan ikatan nonspesifik (NSB).
  - Ke dalam tabung larutan baku dimasukkan 40 ul larutan baku digokain dan 10 ul urin blanko yang telah diencerkan, sehingga diperoleh kadar larutan baku 0,00 ; 0,07 ; 0,14 ; 0,29 ; 0,58 ; 1,17 ; 1,97 ; 4,32 dan 5,76 ng/ml.
- Tabung NSB diisi 40 ul larutan baku 0,00 ng/ml dan 10 ul urin blanko yang telah diencerkan. Tabung TC dikosongkan dulu.

- Penambahan larutan digoksin berlabel  $I^{125}$ , anti bodi digoksin, dan semua tahap pengerjaan selanjutnya dilakukan dengan cara yang sama seperti pada pembuatan kurva kalibrasi untuk penentuan kadar obat dalam serum (3.3.4.1.).

#### Pemeriksaan kadar obat dalam sampel

- Urin sampel diencerkan secukupnya (hingga kadar obat teramati dalam rentang kurva baku) dengan larutan dapar fosfat isotonis pH 7.40.
- ke dalam tabung yang telah diberi tanda, dimasukkan 40 ul serum blanko dan 10 ul urin sampel yang telah diencerkan.
- Pengerjaan selanjutnya seperti pada pembuatan kurva kalibrasi untuk penentuan kadar obat dalam urin.

#### 3.3.4.3. Penentuan kadar kreatinin dalam serum dan urin Persiapan bahan

1. Larutan baku kreatinin.  
Larutan baku kreatinin disediakan dalam bentuk yang sudah siap pakai.
2. Larutan asam trikloroasetat 1,2 mol/l.  
Larutan asam trikloroasetat 1,2 mol/l dibuat dengan jalan melarutkan 19,40000 gram asam trikloroasetat dalam 100 ml aqua destilata.
3. Supernatan sampel serum yang dideproteinisasi.  
Sampel serum dideproteinisasi dengan cara :  
mencampurkan sampel serum dengan asam trikloro

asetat dalam sejumlah volume yang sama. Isi tabung dicampur dengan seksama, setelah itu dipusingkan selama 10 menit. Supernatan yang terbentuk dipipet dengan hati-hati dan dimasukkan ke dalam tabung. Supernatan ini dapat disimpan selama 7 hari pada  $4^{\circ}\text{C}$  (30).

4. Sampel urin yang diencerkan,

Sampel urin diencerkan dengan aqua bidestillata, dan dicampur seksama dengan vortex mixer.

5. Larutan pikrat-basa.

Larutan pikrat-basa disiapkan dengan mencampurkan 1 bagian larutan asam pikrat dengan 1 bagian larutan NaOH.

Larutan pikrat-basa ini stabil selama 5 jam bila disimpan dalam botol berwarna gelap pada temperatur  $15 - 25^{\circ}\text{C}$  (30).

Pemeriksaan kadar kreatinin dalam serum dan urin

Larutan blangko, larutan baku, sampel serum dan sampel urin disiapkan dengan komposisi seperti tercantum dalam tabel II.

Masing-masing komposisi dicampur seksama, kemudian dididarkan selama 20 menit pada temperatur  $25^{\circ}\text{C}$ . Selanjutnya diamati absorbansinya dengan photometer pada panjang gelombang maksimum.

	Larutan blangko (ml)	Larutan baku (ml)	Sampel serum (ml)	Sampel urin (ml)
Aqua bidestilata	1,0	-	-	-
Larutan 1	-	1,0	-	-
Larutan 2	1,0	1,0	-	1,0
Larutan 3	-	-	1,5	-
Larutan 4	-	-	-	1,0
Larutan 5	2,0	2,0	1,5	2,0

Tabel II: Komposisi dari larutan blangko, larutan baku, sampel serum dan sampel urin pada penentuan kadar kreatinin secara kolorimetri.

**Keterangan:**

Larutan 1 = larutan baku kreatinin 2 mg/ml.

Larutan 2 = larutan asam trikloroasetat.

Larutan 3 = supernatan sampel serum yang dideproteinisasi.

Larutan 4 = sampel urin yang telah diencerkan.

Larutan 5 = larutan pikrat-basa.

**Catatan:**

Apabila diperoleh kadar kreatinin melebihi:

6 mg/100 ml dalam serum atau

300 mg/100 ml dalam sampel urin,

maka dilakukan pengenceran terhadap larutan 3 atau larut



an 4 dengan menggunakan larutan NaCl 0,9%, hingga teramati kadar dalam serum  $< 6$  mg/100ml dan kadar dalam urin  $< 300$ ng/100ml.

#### Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dari larutan baku dan larutan blangko, dengan jalan melihat nilai absorbansi tertinggi yang dihasilkan dari sederetan panjang gelombang, antara 400 nm - 600 nm.

### 3.3.5. Perhitungan kadar

#### 3.3.5.1. Perhitungan kadar obat dalam serum dan urin

##### Kurva kalibrasi

- Harga CPM dari masing-masing larutan baku dikoreksi dengan harga CPM dari NSB, hingga diperoleh harga CPM netto.
- Harga CPM netto dari larutan baku digoksin dengan konsentrasi 0,00 ng/ml ( $B_0$ ) dianggap sebagai 100% terikat.
- Selanjutnya dilakukan perhitungan harga fraksi terikat dari masing-masing larutan baku, dengan jalan membagi harga CPM netto dari masing-masing larutan baku (B) dengan  $B_0$ .
- Dikuat kurva kalibrasi "logit( $B/B_0$ ) vs log kadar".

Kadar obat dalam sampel

- Harga CPM dari masing-masing sampel dikoreksi dengan harga CPM dari NSB, sehingga diperoleh harga CPM netto (B).
- Dilakukan perhitungan harga fraksi terikat dari masing-masing sampel dengan jalan membagi harga CPM netto dari sampel (B) dengan harga CPM netto dari larutan baku digoksin dengan konsentrasi 0,00 ng/ml ( $B_0$ ).
- Kadar obat dalam sampel dihitung dari kurva kalibrasi dengan cara interpolasi.

3.3.5.2. Perhitungan kadar kreatinin dalam serum dan urin

Kadar kreatinin dalam serum dan urin diperhitungkan dengan rumus sebagai berikut:

- Kadar kreatinin dalam serum :

$$C_{kr} = 2,0 \times \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{baku}}} \quad (42)$$

- Kadar kreatinin dalam urin :

$$C_{u(kr)} = 100 \times \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{baku}}} \quad (43)$$

dimana:

$C_{kr}$  = kadar kreatinin dalam serum  
(mg/100 ml).

$C_{u(kr)}$  = kadar kreatinin dalam urin  
(mg/100 ml).

$A_{\text{sampel}}$  = nilai absorbansi sampel.

$A_{\text{baku}}$  = nilai absorbansi larutan baku kreatinin.

### 3.3.6. Pengolahan data

#### 3.3.6.1. Luas daerah di bawah kurva (AUC = Area Under Curve)

Dari data kadar dalam serum, dibuat kurva "Kadar dalam serum vs Waktu", pada kertas grafik rektanguler. Daerah di bawah kurva tersebut kemudian dibagi menjadi beberapa bagian trapesium berdasarkan waktu pengambilan sampel. Luas tiap bagian trapesium dihitung dengan rumus luas trapesium. Jumlah luas seluruh bagian trapesium merupakan luas daerah di bawah kurva (AUC).

$$\text{Luas trapesium} = \text{jumlah 2 garis sejajar} \times \text{tinggi} \times \frac{1}{2} \quad (44)$$

#### 3.3.6.2. Jumlah kumulatif dalam urin

Dari data kadar dalam urin dan volume urin, dapat diketahui jumlah obat maupun kreatinin dalam urin tiap waktu pengambilan sampel, dengan jalan mengalikan kadar dalam urin dengan volume urin. Selanjutnya dilakukan penjumlahan secara kumulatif terhadap jumlah obat maupun kreatinin dalam urin sehingga diperoleh jumlah kumulatif obat maupun kreatinin dalam urin.

#### 3.3.6.3. Klirens renal metildigoksin

Penentuan klirens renal metildigoksin dilakukan dengan jalan membuat kurva pada kertas grafik rektangular antara "Jumlah kumulatif obat dalam urin vs Luas daerah di bawah kurva (AUC)". Koefisien arah yang didapat dari persamaan garis regresi kurva menunjukkan harga klirens renal metildigoksin.

#### 3.3.6.4. Klirens kreatinin

Klirens kreatinin dihitung secara farmakokinetika seperti penentuan klirens renal metildigoksin (3.3.6.3).

Harga klirens kreatinin yang diperoleh dikoreksi terhadap luas permukaan tubuh dengan menggunakan persamaan 31.

#### 3.3.6.5. Rasio klirens

Rasio klirens ditentukan dengan membandingkan harga rata-rata klirens renal metildigoksin terhadap klirens kreatinin.

#### 3.3.6.6. Analisa statistika hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin

Hubungan antara klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin dicari dengan cara regresi linier, yaitu dengan melihat nilai koefisien korelasi dari persamaan garis regresi linier yang diperoleh, dan membandingkannya dengan nilai koefisien korelasi tabel.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Dari penelitian yang telah dilakukan, diperoleh hasil sebagai berikut :

#### 4.1. Kurva kalibrasi pemeriksaan kadar obat dalam serum

Harga CPM netto dari larutan baku dicantumkan dalam tabel III. Dari data pada tabel III dibuat kurva kalibrasi "Netto CPM rata-rata vs Kadar (C)" seperti terlihat pada gambar 9, dan untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang linier, dibuat kurva "Logit ( $B/B_0$ ) vs Log kadar (Log C)", seperti terlihat pada gambar 10.

Contoh perhitungan regresi untuk kurva kalibrasi "Logit ( $B/B_0$ ) vs Log kadar" dapat dilihat pada lampiran I.

#### 4.2. Kadar obat dalam sampel serum

Kadar obat dalam sampel serum dihitung dari kurva kalibrasi "Logit ( $B/B_0$ ) vs Log kadar (log C)" (gambar 10) secara intrapolasi. Harga netto CPM rata-rata dan kadar obat dalam sampel serum dicantumkan dalam tabel IV.

Contoh perhitungan fraksi terikat ( $B/B_0$ ), logit ( $B/B_0$ ) dan kadar obat dalam sampel dicantumkan pada lampiran II.

#### 4.3. Kurva kalibrasi pemeriksaan kadar obat dalam urin

Harga CPM netto dari larutan baku dicantumkan dalam tabel V. Dari data pada tabel V dibuat kurva kalibrasi "Netto CPM rata-rata vs Kadar ( $C_u$ )", seperti terlihat pada gambar 11, dan untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang linier, dibuat kurva "Logit ( $B/B_0$ ) vs Log kadar ( $\log C_u$ )", seperti terlihat pada gambar 12.

#### 4.4. Kadar obat dalam sampel urin

Kadar obat dalam sampel urin dihitung dari kurva kalibrasi "Logit ( $B/B_0$ ) vs Log kadar" (gambar 12) secara interpolasi. Harga netto CPM rata-rata, kadar terbaca, pengenceran urin dan kadar sesungguhnya dari obat dalam sampel dicantumkan dalam tabel VI.

#### 4.5. Panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{maksimum}$ )

Nilai absorbansi dari larutan baku kreatinin pada berbagai panjang gelombang, untuk menentukan  $\lambda$  maksimum, dicantumkan dalam tabel VII. Penentuan  $\lambda$  maksimum juga dilakukan dengan membuat kurva "Absorbansi ( $A$ ) vs Panjang gelombang ( $\lambda$ )", seperti terlihat pada gambar 13.

#### 4.6. Kadar kreatinin dalam serum

Nilai absorbansi sampel serum pada  $\lambda = 541 \text{ nm}$  dan kadar kreatinin dalam serum ( $C_{kr}$ ) dicantumkan dalam tabel VIII. Contoh perhitungan kadar kreati-

nin dicantumkan dalam lampiran III.

#### 4.7. Kadar kreatinin dalam urin

Kilai absorhansi sampel urin pada  $\lambda = 541 \text{ nm}$ , pengenceran urin dan kadar kreatinin dalam urin ( $C_{u(kr)}$ ) dicantumkan dalam tabel IX.

#### 4.8. Klirens renal metildigoksin

Kadar obat dalam serum (C), rentang waktu ( $\Delta t$ ) dan luas kumulatif daerah di bawah kurva ( $AUC_{kur}$ ) dari 5 (lima) orang subyek dicantumkan dalam tabel X.

Contoh perhitungan AUC terdapat pada lampiran IV.

Kadar obat dalam urin ( $C_u$ ), volume urin (V) dan jumlah kumulatif obat dalam urin ( $X_{u \text{ kum}}$ ) dari 5 (lima) orang subyek terdapat pada tabel XI.

Kurva " $X_{u \text{ kum}}$  vs  $AUC_{kur}$ " untuk 5 (lima) orang subyek, masing-masing ditunjukkan pada gambar 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18 , dimana koefisien arah dari persamaan garis regresi merupakan harga klirens renal metildigoksin. Contoh perhitungan klirens renal metildigoksin dicantumkan pada lampiran V.

#### 4.9. Klirens kreatinin

Kadar kreatinin dalam serum ( $C_{kr}$ ), rentang waktu ( $\Delta t$ ) dan AUC kumulatif ( $AUC_{(kr)kum}$ ) dari 5 (lima) orang subyek dicantumkan dalam tabel XII.

Kadar kreatinin dalam urin ( $C_{u(kr)}$ ), volume urin (V), jumlah kumulatif kreatinin dalam urin

$(X_{i(kr)kum})$  dari 5 (lima) orang subyek, dicantumkan dalam tabel XIII.

Kurva " $X_{u(kr)kum}$  vs  $AUC_{kum}$ " untuk 5 (lima) orang subyek masing-masing ditunjukkan pada gambar 19 ; 20 ; 21 ; 22 ; 23 , dimana koefisien arah dari persamaan garis regresi merupakan harga klirens kreatinin.

#### 4.10. Harga klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin

Harga klirens renal metildigoksin dari 5 (lima) orang subyek dicantumkan dalam tabel XIV.

Berat (B), tinggi (T), luas permukaan tubuh (LPT), harga klirens kreatinin ( $Kl_{kr}$ ) dan harga klirens kreatinin yang dikoreksi terhadap luas permukaan tubuh ( $Kl_{(kr)kor}$ ) dari 5 (lima) orang subyek dicantumkan dalam tabel XV.

Contoh perhitungan luas permukaan tubuh dan klirens kreatinin yang dikoreksi terhadap luas permukaan tubuh dicantumkan pada lampiran VI.

Rasio harga klirens renal metildigoksin terhadap klirens kreatinin diperoleh dengan cara berikut:

$$\frac{\text{rata-rata klirens renal metildigoksin}}{\text{rata-rata klirens kreatinin}} = \frac{101,494}{79,356} = 1,279$$



#### 4.11. Hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin

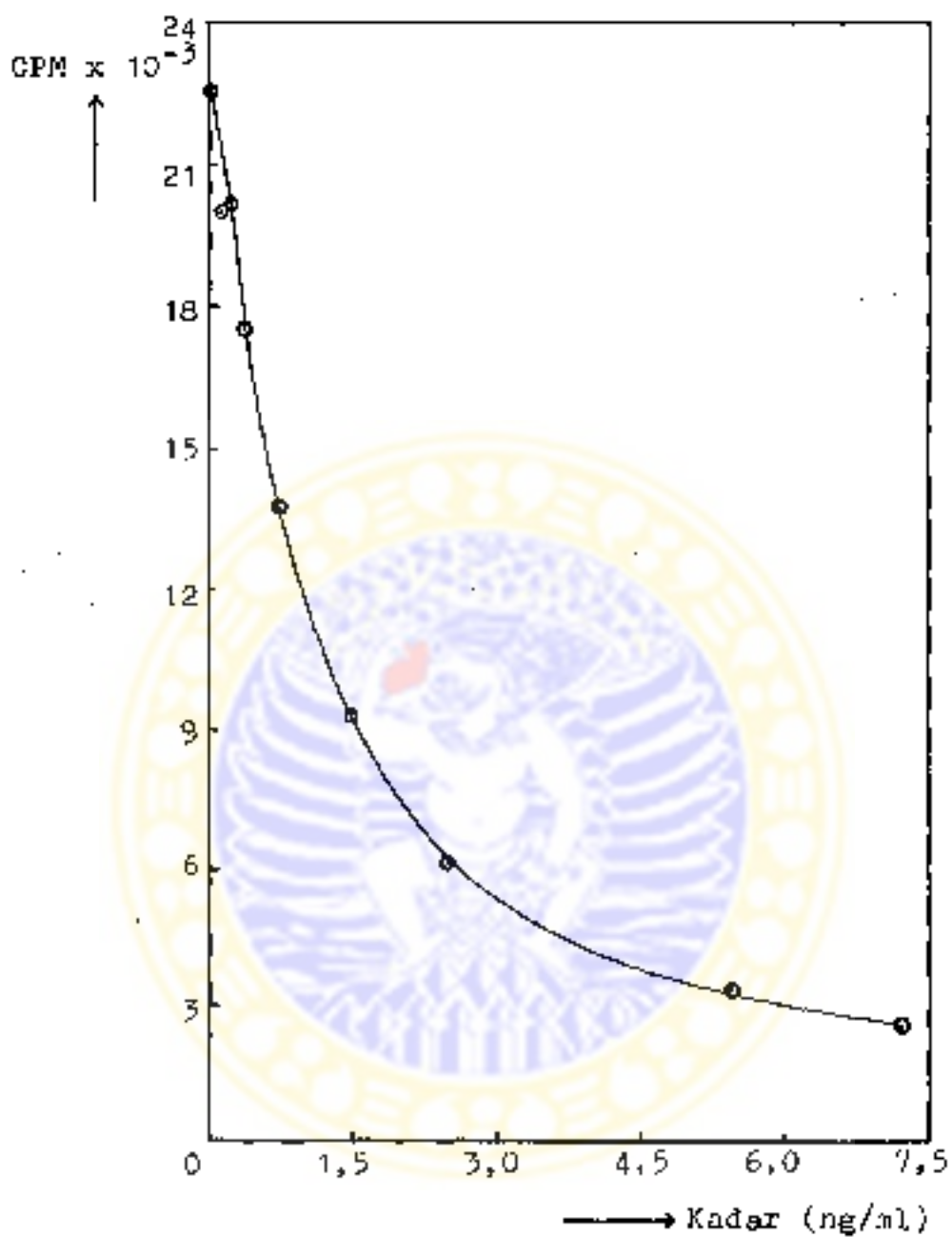
Garis regresi "Klirens kreatinin vs Klirens renal metildigoksin" ditunjukkan pada gambar 24, dimana koefisien korelasi dari garis regresi menunjukkan hubungan antara klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.



TABEL 1.1

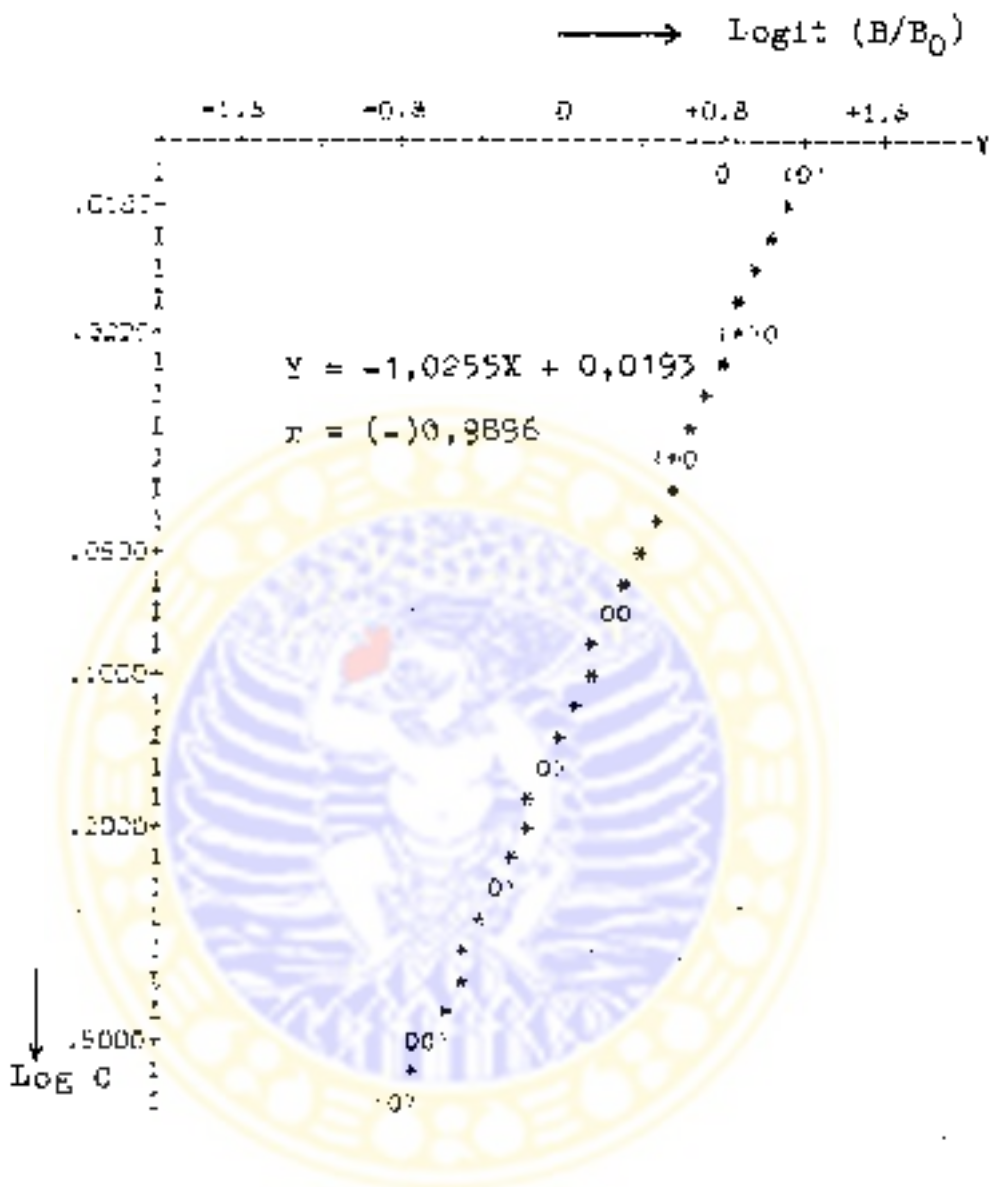
HARGA NETTO CPM DAN FRAKSI TERIKAT ( $B/B_0$ ) DARI LARUTAN BAKU DIGOKSIN DALAM SERUM UNTUK KURVA KALIBRASI

Tabung	Duplikat netto CPM	Netto CPM rata-rata	Kesalahan (%)	Fraaksi terikat	Kadar (ng/ml)
TC	51110,0 53329,0	52369,5	1,8	-	-
NSB	378,0 456,0	417,0	9,4	-	-
$B_0$	22631,0 22181,0	22406,0	1,0	1,0000	0,0000
$B_1$	19009,0 20765,0	19887,0	4,4	0,8876	0,0900
$B_2$	20047,0 20228,0	20137,5	0,4	0,8987	0,1800
$B_3$	17404,0 17517,0	17460,5	0,3	0,7793	0,3600
$B_4$	13625,0 13795,0	13710,0	0,6	0,6119	0,7200
$B_5$	9451,0 9039,0	9245,0	2,2	0,4126	1,4600
$B_6$	6303,0 6098,0	6155,5	2,4	0,2747	2,4600
$B_7$	3691,0 3234,0	3442,0	6,1	0,1536	5,4000
$B_8$	2663,0 2525,0	2594,0	2,7	0,1158	7,2000



Gambar 9 : Kurva kalibrasi kadar obat dalam serum.

"Netto CPM rata-rata vs Kadar."



Gambar 10 : Kurva kalibrasi kadar obat dalam serum. "Logit (B/B<sub>0</sub>) vs Log kadar (log C)".

TABEL IV  
 KARGA NETTO CPM RATA-RATA  
 DAN KADAR OBAT DALAM SAMPEL SERUM

No urut	Tabung	Netto CPM rata-rata (B)	Kadar (C) (ng/ml)
1	IN 0	22490,0	*
2	IN $\frac{1}{2}$	4857,0	3,655
3	IN $\frac{1}{2}$	3687,0	5,092
4	IN 1	5768,0	2,934
5	IN $1\frac{1}{2}$	8160,0	1,798
6	IN 2	9459,0	1,418
7	IN 4	14443,0	0,584
8	IN 6	13213,0	0,733
9	IN 24	14907,0	0,534
10	KN 0	22700,0	*
11	KN $\frac{1}{2}$	4950,0	3,569
12	KN $\frac{1}{2}$	3550,0	5,322
13	KN 1	3004,0	6,440
14	KN $1\frac{1}{2}$	6980,0	2,263
15	KN 2	3949,0	1,555
16	KN 4	10741,0	1,132
17	KN 6	13221,0	0,732
18	KN 24	16284,0	0,402
19	YL 0	22846,0	*
20	YL $\frac{1}{2}$	4081,0	4,518
21	YL 1	6170,0	2,683
22	YL $1\frac{1}{2}$	7178,0	2,174

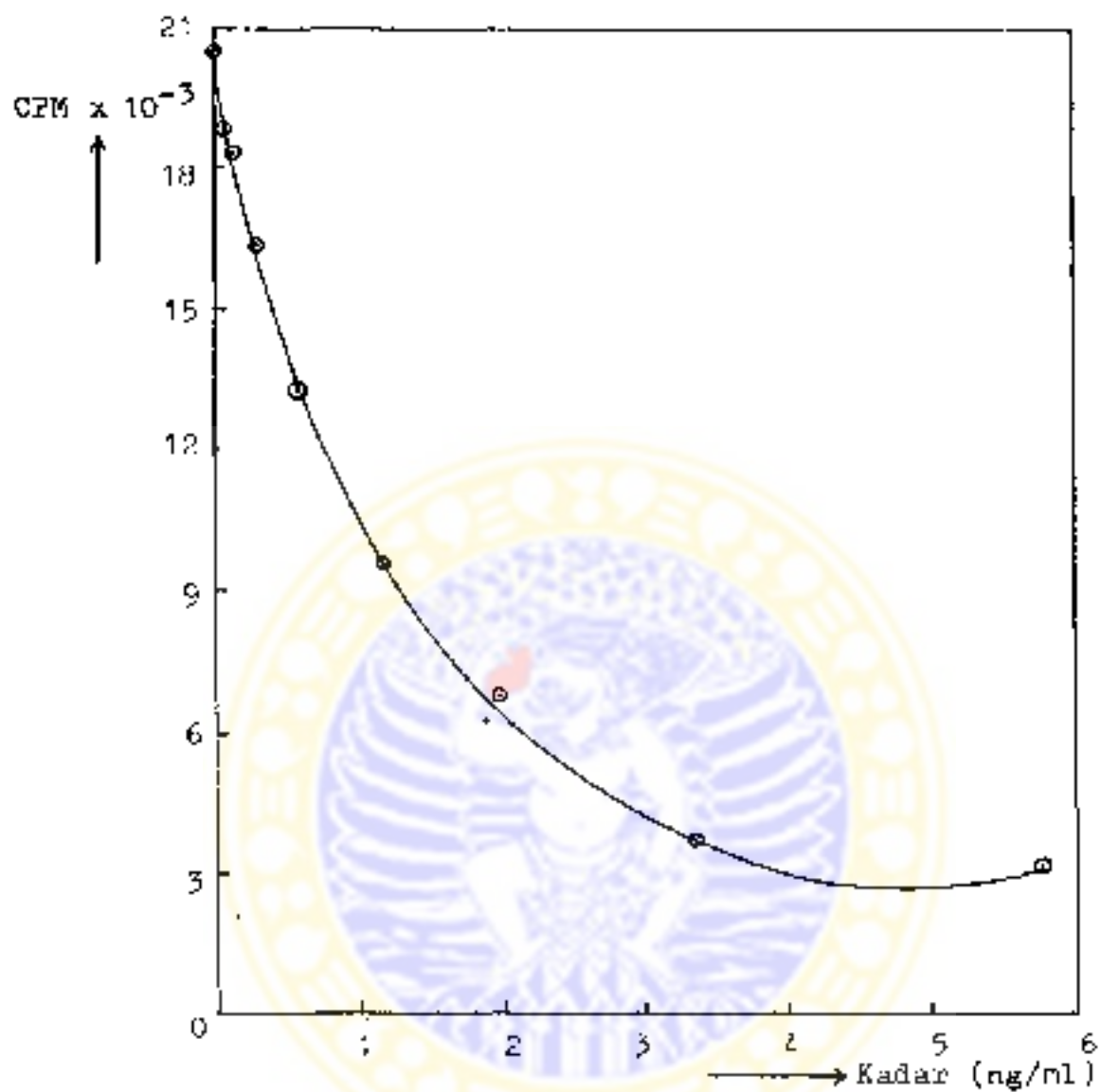
TABEL IV  
(Lanjutan)

No urut	Tabung	Netto CPM rata-rata (B)	Kadar (C) (ng/ml)
23	YL 2	8366,0	1,730
24	YL 4	14636,0	0,563
25	YL 6	16973,0	0,344
26	YL 24	15352,0	0,432
27	JM 0	22618,0	*
28	JM $\frac{1}{2}$	5452,0	3,157
29	JM 1	4776,0	3,732
30	JM $1\frac{1}{2}$	5107,0	3,432
31	JM 2	7253,0	2,142
32	JM 4	10225,0	1,239
33	JM 6	13530,0	0,692
34	JM 24	14162,0	0,616
35	NS 0	22506,0	*
36	NS $\frac{1}{2}$	2508,0	7,870
37	NS 1	3712,0	5,052
38	NS $1\frac{1}{2}$	4994,0	3,530
39	NS 2	5839,0	2,887
40	NS 4	12931,5	0,771
41	NS 6	13974,5	0,638
42	NS 24	13461,0	0,701

Keterangan: \* = kadar obat tidak teramati, dan dalam hal ini dianggap sama dengan 0 (ncl).

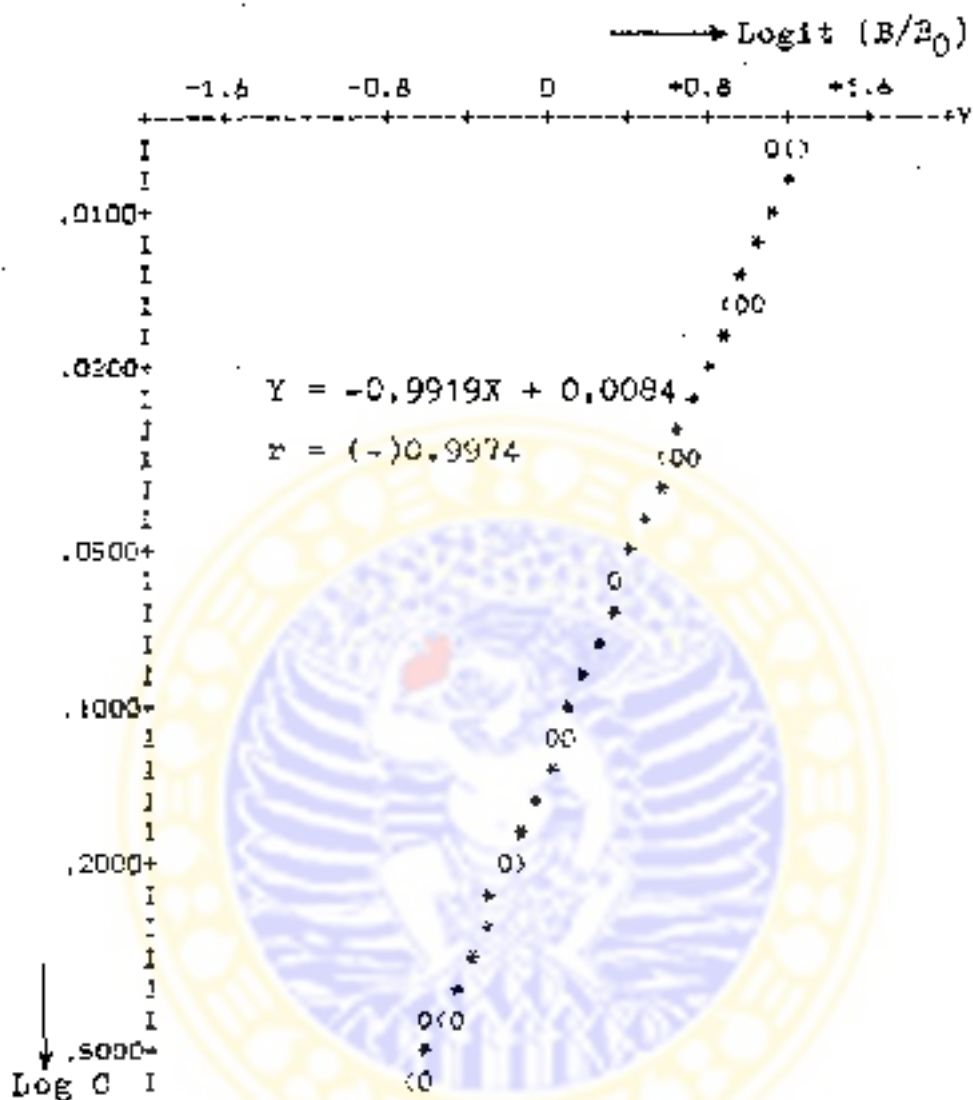
TABEL V  
 HARGA NETTO CPM DAN FRAKSI TERIKAT (B/B<sub>0</sub>) DARI LARUTAN  
 BAKU DIGOKSIN UNTUK KURVA KALIBRASI  
 KADAR OBAT DALAM URIN

Cabung	Duplikat netto CPM	Netto CPM rata-rata	Kesalahan (%)	Fraksi terikat	Kadar (ng/ml)
TC	47313,0 47556,0	47434,5	0,3	-	-
NSB	272,0 228,0	250,0	2,8	-	-
B <sub>0</sub>	20530,0 20564,0	20547,0	0,1	1,0000	0,0000
B <sub>1</sub>	18910,0 18899,0	18904,5	0,0	0,9201	0,0700
B <sub>2</sub>	18252,0 18430,0	18341,0	0,5	0,8926	0,1400
B <sub>3</sub>	16564,0 16148,0	16356,0	1,3	0,7960	0,2900
B <sub>4</sub>	13188,0 13456,0	13322,0	1,0	0,6464	0,5800
B <sub>5</sub>	9376,0 9801,0	9588,0	2,2	0,4666	1,1700
B <sub>6</sub>	6890,0 6722,0	6806,0	1,2	0,3312	1,9700
B <sub>7</sub>	3657,0 3812,0	3734,5	2,1	0,1817	4,3200
B <sub>8</sub>	3227,0 3127,0	3177,0	1,6	0,1546	5,7600



Gambar 11 : Kurve kalibrasi kadar obat dalam urine.  
"Netto CPM rata-rata vs Kadar."





Gambar 12 : Kurva kalibrasi kadar obat dalam urin.  
"Logit (B/B<sub>0</sub>) vs Log kadar (Log C)"

TABEL VI

HARGA NETTO CPM RATA-RATA, PENGECERAN URIN,  
KADAR TERBACA DAN KADAR SESUNGGUHNYA  
DARI OBAT DALAM SAMPEL URIN

No urut	Tabung	Netto CPM rata-rata (B)	Kadar terbaca	Pengenceran (kali)	Kadar sesungguhnya (C <sub>u</sub> ) (ng/ml)
1	IN 0	25088,0	*	500	0,000
2	IN ¼	14380,5	0,434	500	217,000
3	IN ½	13633,0	0,514	500	257,000
4	IN 1	17995,5	0,142	500	71,000
5	IN 1½	19372,5	0,060	500	30,000
6	IN 2	9815,0	1,116	10	11,160
7	IN 4	17180,0	0,197	500	98,500
8	IN 6	15601,0	0,320	500	160,000
9	IN 24	16834,5	0,222	500	111,000
10	KN 0	22687,0	*	500	0,000
11	KN ¼	17174,5	0,198	500	99,000
12	KN ½	13949,5	0,479	500	239,500
13	KN 1	3459,0	5,104	10	51,040
14	KN 1½	7143,5	1,923	10	19,230
15	KN 2	10692,5	0,939	10	9,390
16	KN 4	6755,0	2,094	10	20,940
17	KN 6	17833,0	0,153	500	76,500
18	KN 24	18163,5	0,132	500	66,000
19	YL 0	22604,5	*	500	0,000

TABEL VI  
(Lanjutan)

No urut	Tabung	Netto GPM rata-rata (B)	Kadar terbaca	Pengenceran (kali)	Kadar seungguhnya (C <sub>u</sub> ) (ng/ml)
20	YL ½	15197,5	0,356	500	178,000
21	YL 1	4652,0	3,331	10	33,310
22	YL 1½	7310,5	1,855	10	18,550
23	YL 2	6947,5	2,007	10	20,070
24	YL 4	17313,0	0,168	500	94,000
25	YL 6	3912,5	4,388	10	43,880
26	YL 24	18459,5	0,113	500	56,500
27	JM 0	22773,0	*	500	0,000
28	JM ½	17538,0	0,172	500	86,000
29	JM 1	13975,5	0,477	50	23,850
30	JM 1½	11555,0	0,792	50	39,600
31	JM 2	15531,0	0,326	500	163,000
32	JM 4	12576,0	0,644	500	322,000
33	JM 6	16640,0	0,222	500	111,000
34	JM 24	19214,0	0,069	500	34,500
35	NS 0	22773,0	*	500	0,000
36	NS ½	7957,5	1,620	500	810,000
37	NS 1	8410,0	1,476	500	738,000
38	NS 1½	7726,5	1,699	500	849,500

TABEL VI

(Lanjutan)

No urut	Tabung	Kettd CPM rata-rata (B)	Kadar serbaca	Pengenceran (kali)	Kadar sesungguhnya (C <sub>u</sub> ) (ng/ml)
39	NS 2	17853,5	0,150	500	75,000
40	NS 4	5267,0	2,985	50	29,850
41	NS 6	4704,0	3,469	25	86,725
42	NS 24	16454,5	0,252	500	126,000

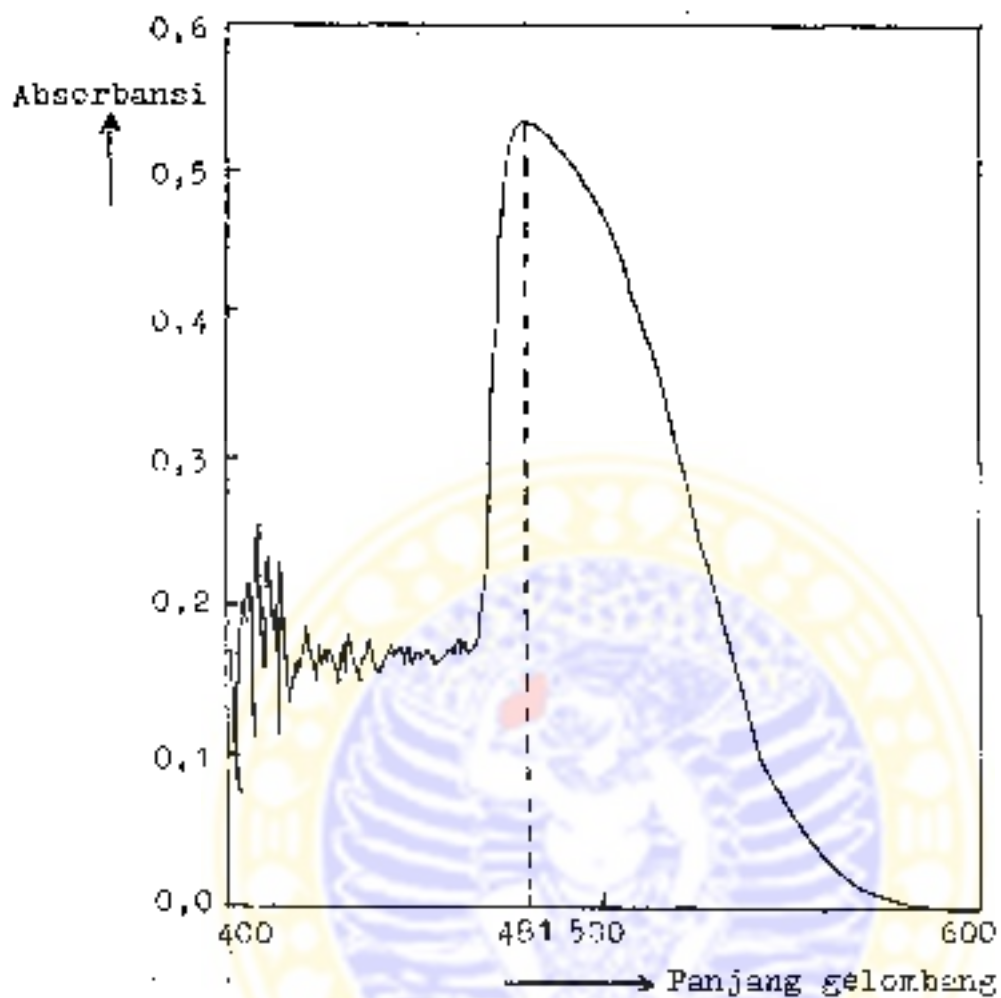
Keterangan : \* = kadar obat tidak teramati dan dalam hal ini dianggap sama dengan 0 (nol).

TABEL VII

NILAI ABSORBANSI LARUTAN BAKU KREATININ PADA BERBAGAI  
 PANJANG GELOMBANG ( $\lambda$ ), UNTUK PENENTUAN  
 PANJANG GELOMBANG MAKSIMUM

Panjang gelombang ( $\lambda$ ) ( nm )	Absorbansi
477	0,529
478	0,533
479	0,536
480	0,537
481	0,541
482	0,537
483	0,536
484	0,534
485	0,532

Panjang gelombang maksimum = 481 nm.



Gambar 13 : Kurva "Absorbansi vs Panjang gelombang" dari larutan baku kreatinin.

TABEL VIII

NILAI ABSORBANSI SAMPEL SERUM ( $\lambda = 541 \text{ nm}$ )  
DAN KADAR KREATININ DALAM SAMPEL SERUM

No. Urut	Sampel	Absorbansi	Kadar ( $C_{\text{KRT}}$ ) (ng/ml $\times 10^{-2}$ )
1	IN 0	0,376	1,390
2	IN 2	0,342	1,264
3	IN 1	0,321*	5,933
4	IN 2	0,306	1,131
5	IN 6	0,361	1,335
6	IN 24	0,415	1,534
7	KN 0	0,355	1,323
8	KN 2	0,360	1,331
9	KN 1	0,329	1,216
10	KN 2	0,348	1,286
11	KN 6	0,301	1,113
12	KN 24	0,510	1,885
13	YL 0	0,297	1,098
14	YL 2	0,361	1,335
15	YL 1	0,341	1,262
16	YL 4	0,381	1,408
17	YL 6	0,348	1,286
18	YL 24	0,475	1,756
19	JM 0	0,421	1,741
20	JM 2	0,413	1,527

\*Absorbansi dari sampel serum yang telah diencerkan 5 kali.

TABEL VIII  
(lanjutan)

No. Urut	Sampel	Absorbansi	Kadar ( $C_{kr}$ ) (ng/ml $\times 10^{-2}$ )
21	JM 1	0,593	2,192
22	JM 2	0,352	1,301
23	JM 6	0,442	1,634
24	JM 24	0,435	1,608
25	NS 0	0,504	1,863
26	NS $\frac{1}{2}$	0,439	1,623
27	NS 1	0,456	1,685
28	NS 2	0,477	1,763
29	NS 6	0,531	1,963
30	NS 24	0,493	1,822



TABEL IX

NILAI ABSORBANSI SAMPEL URIN ( $\lambda = 542 \text{ nm}$ ), PENGECERAN  
URIN DAN KADAR KREATININ DALAM URIN

No. Urut	Sampel	Absorbansi	Pengenceran (kali)	Kadar ( $C_{u(kr)}$ ) (mg/ml)
1	IN 0	0,160	50	0,333
2	IN $\frac{1}{2}$	0,160	50	0,296
3	IN 1	0,096	50	0,177
4	IN 2	0,073	50	0,135
5	IN 6	0,629	100	2,325
6	IN 24	0,414	100	1,530
7	KN 0	0,441	100	1,630
8	KN $\frac{1}{2}$	0,280	50	0,518
9	KN 1	0,363	50	0,671
10	KN 2	0,382	50	0,706
11	KN 6	0,351	30	0,649
12	KN 24	0,247	50	1,011
13	YL 0	0,457	100	1,689
14	YL $\frac{1}{2}$	0,484	50	0,895
15	YL 1	0,082	50	0,152
16	YL 2	0,218	50	0,403
17	YL 6	0,704	50	1,301
18	YL 24	0,702	50	1,298

TABEL IX  
(lanjutan)

No. Urut	Sampel	Absorbansi	Pengenceran (kali)	Kadar ( $C_{u(kr)}$ ) (mg/ml)
19	JM 0	0,387	250	3,577
20	JM $\frac{1}{2}$	0,233	50	0,431
21	JM 1	0,028	50	0,052
22	JM 2	0,122	50	0,225
23	JM 6	0,807	50	1,492
24	JM 24	0,213	250	1,969
25	NS 0	0,479	250	4,427
26	NS $\frac{1}{2}$	0,354	250	3,272
27	NS 1	0,378	250	3,493
28	NS 2	0,352	50	0,657
29	NS 6	0,241	250	2,227
30	NS 24	0,775	50	1,432

TABEL X  
KADAR OBAT DALAM SERUM (C), RENTANG WAKTU ( $\Delta t$ )  
DAN AUC KUMULATIF ( $AUC_{kum}$ )  
DARI 5 (LIMA) ORANG SUBYEK

Sampel	C (ng/ml)	$\Delta t$ (menit)	$AUC_{kum}$ (ng.ml <sup>-1</sup> .menit)
IN 0	0,0000	0	0,000
IN ½	3,6550	15	27,420
IN 1	5,0920	15	93,022
IN 1	2,9340	30	213,412
IN 1½	1,7980	30	284,392
IN 2	1,4180	30	332,632
IN 4	0,5840	120	452,752
IN 6	0,7330	120	531,772
IN 24	0,5340	1080	1215,952
KN 0	0,0000	0	0,000
KN ½	3,5690	15	27,450
KN 1	5,3220	15	94,132
KN 1	6,4400	30	270,562
KN 1½	2,2630	30	401,107
KN 2	1,5550	30	458,377
KN 4	1,1320	120	619,597
KN 6	0,7320	120	731,437
KN 24	0,4020	1080	1343,797
YL 0	0,0000	0	0,000
YL ½	4,5180	30	67,770

TABEL X  
(lar. jutar.)

Sampel	C (ng/ml)	$\Delta t$ (menit)	AUC <sub>kum</sub> (ng.ml <sup>-1</sup> .menit)
YL 1	2,6830	30	175,785
YL 1½	2,1740	30	248,640
YL 2	1,7300	30	307,200
YL 4	0,5630	120	444,780
YL 6	0,3440	120	499,200
YL 24	0,4320	1080	918,240
JM 0	0,0000	0	0,000
JM ½	3,1570	30	47,355
JM 1	3,7320	30	150,690
JM 1½	3,4320	30	258,150
JM 2	2,1420	30	341,760
JM 4	1,2390	120	544,620
JM 6	0,6920	120	660,480
JM 24	0,6161	1080	1366,800
NS 0	0,0000	0	0,000
NS ½	7,8700	30	121,230
NS 1	5,0520	30	315,060
NS 1½	3,5300	30	443,790
NS 2	2,8870	30	540,045
NS 4	0,7710	120	759,525
NS 6	0,6380	120	844,065
NS 24	0,7010	1080	1567,125

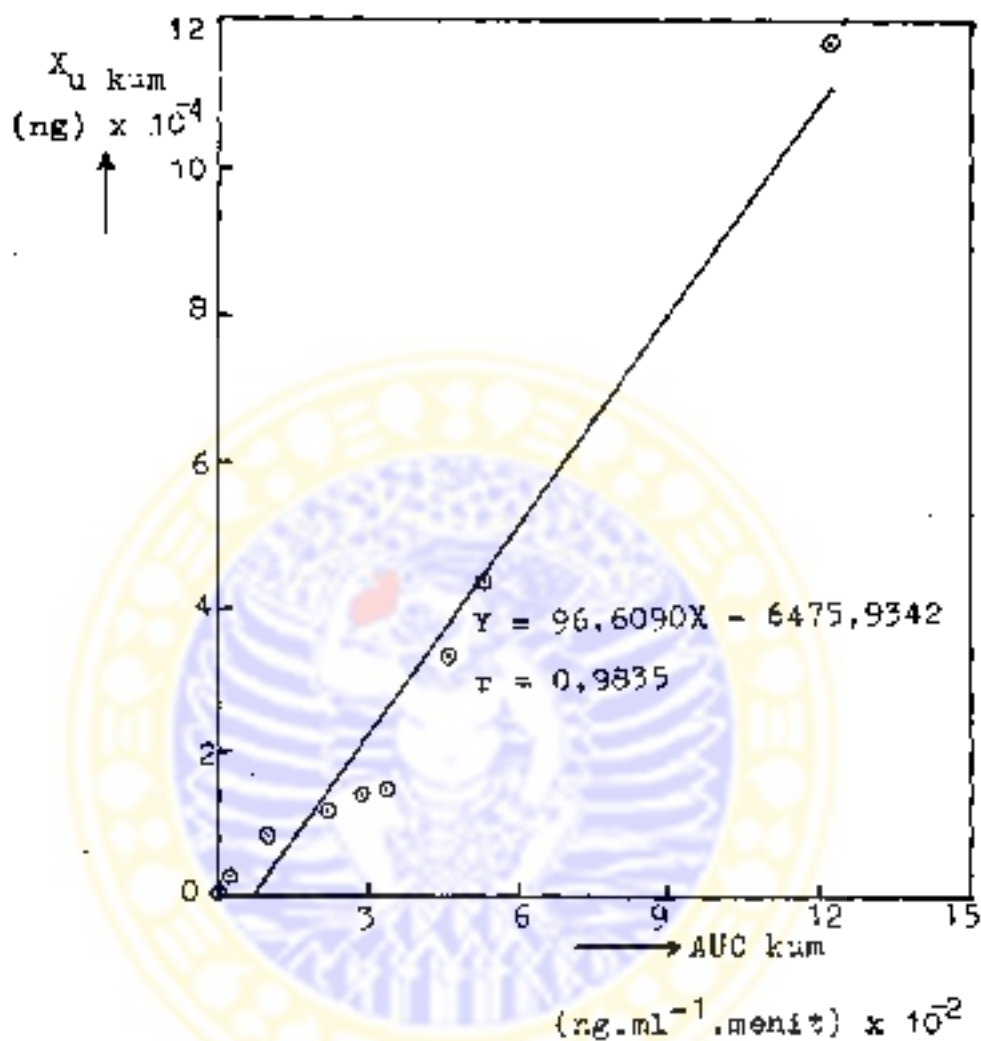
TABEL XI  
KADAR OBAT DALAM URIN ( $C_u$ ), VOLUME URIN (V) DAN  
JUMLAH KUMULATIF OBAT DALAM URIN ( $X_u \text{ kum}$ )  
DARI 5 (LIMA) ORANG SUBYEK

Subyek	$C_u$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	V (ml)	$X_u \text{ kum}$ (ng)
IN 0	0,000	15	0,000
IN $\frac{1}{4}$	217,000	12	2604,000
IN $\frac{1}{2}$	257,000	23	8515,000
IN 1	71,000	47	11852,000
IN $1\frac{1}{2}$	30,000	74	14072,000
IN 2	11,160	55	14685,800
IN 4	98,500	193	33696,300
IN 6	160,000	60	43296,300
IN 24	111,000	668	117444,300
KN 0	0,000	30	0,000
KN $\frac{1}{4}$	99,000	22	2178,000
KN $\frac{1}{2}$	239,500	30	9363,000
KN 1	51,040	163	17682,520
KN $1\frac{1}{2}$	19,230	275	22970,770
KN 2	9,390	330	26069,470
KN 4	20,940	424	34948,030
KN 6	76,500	235	52925,530
KN 24	66,000	1111	126251,530
YL 0	0,000	102	0,000
YL $\frac{1}{2}$	178,000	55	9790,000

TABEL XI  
(lanjutan)

Subyek	$C_u$ (ng/ml)	V (ml)	$X_u \text{ kum}^*$ (ng)
YL 1	35,310	280	19116,800
YL 1½	18,550	303	24737,450
YL 2	20,070	165	28049,000
YL 4	94,000	293	55591,000
YL 6	43,880	106	60242,000
YL 24	56,500	905	111374,000
JM 0	0,000	22	0,000
JM ½	86,000	85	7310,000
JM 1	23,850	302	14512,700
JM 1½	39,600	210	22828,700
JM 2	163,000	95	38313,700
JM 4	322,000	197	101747,700
JM 6	111,000	83	110960,700
JM 24	34,500	350	123035,700
NS 0	0,000	22	0,000
NS ½	810,000	10	8100,000
NS 1	738,000	10	15480,000
NS 1½	849,500	20	32470,000
NS 2	75,000	93	39445,000
NS 4	29,850	225	46161,250
NS 6	86,725	60	51364,750
NS 24	126,000	850	158464,750

$$* X_u = C_u \times V$$

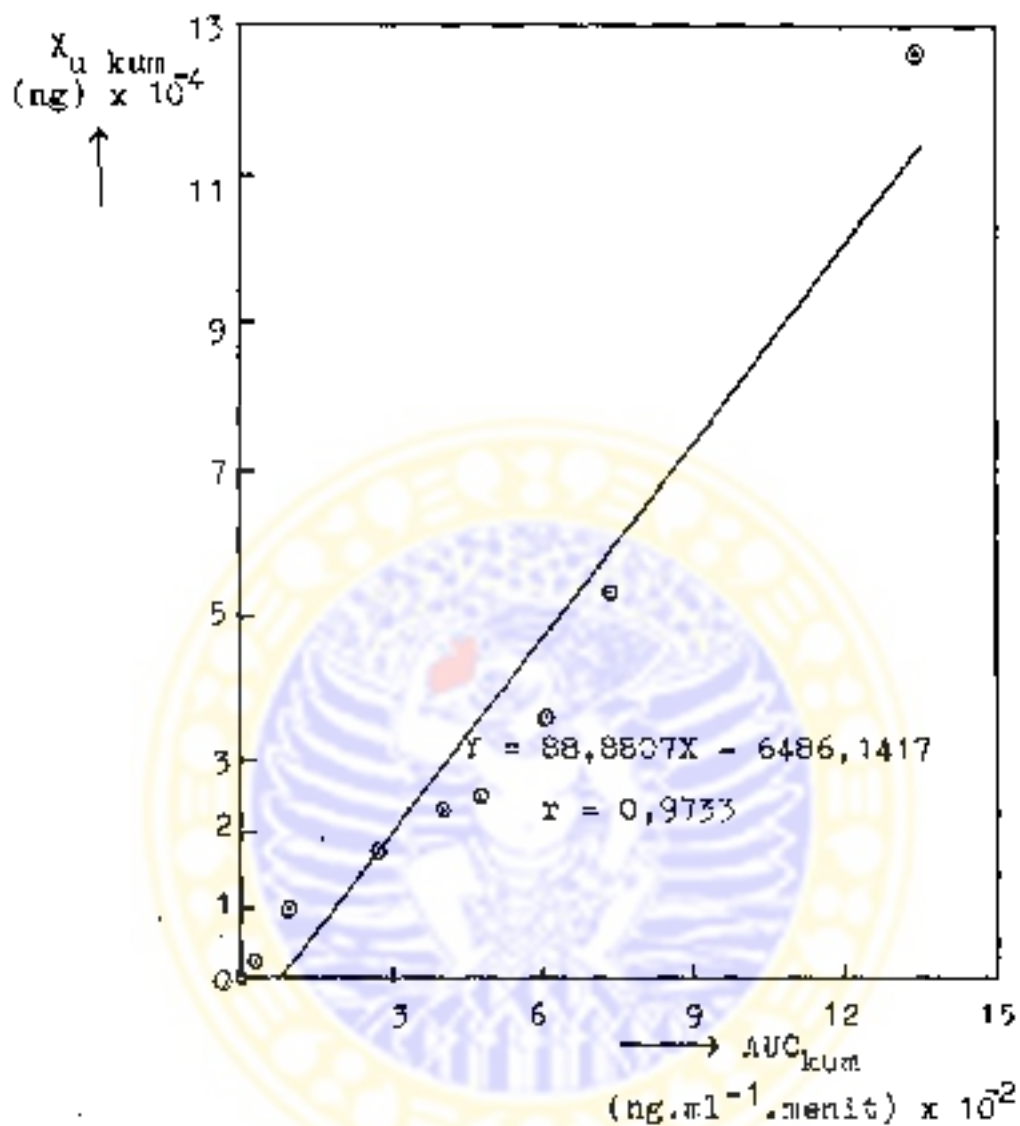


Gambar 14 : Garis regresi "Jumlah kumulatif obat dalam urin..

$(X_u \text{ kum})$  vs Luas kumulatif daerah di bawah kurva

$(AUC_{\text{kum}})^n$  dari subyek IN.

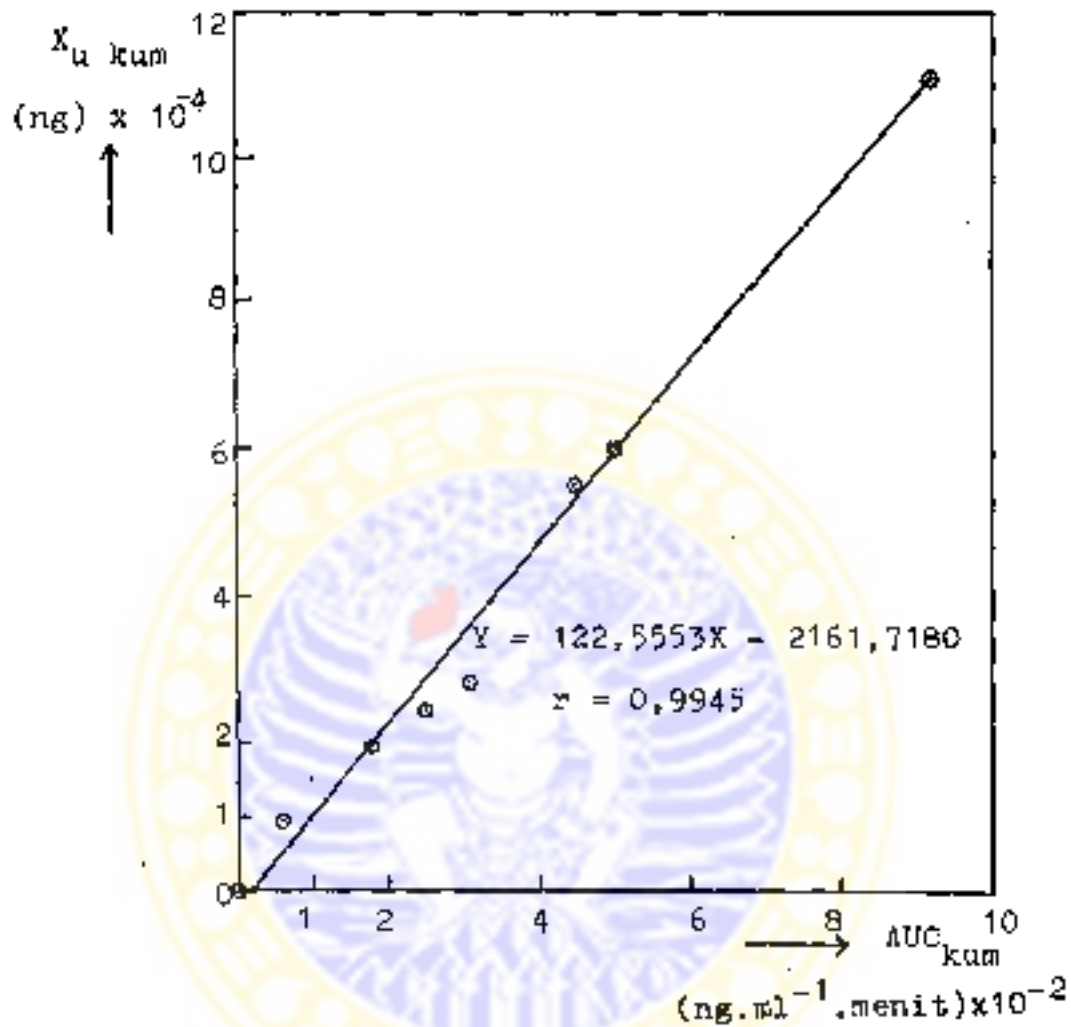
[ $r_{\text{tabel}} = 0.798$  ( DF = 7 ;  
 $P 0,01$  )]



Gambar 15 : Garis regresi " Jumlah kumulatif obat dalam urin ( $X_{u \text{ kum}}$ )  
 vs Luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC_{kum}$ )" dari subyek KN.

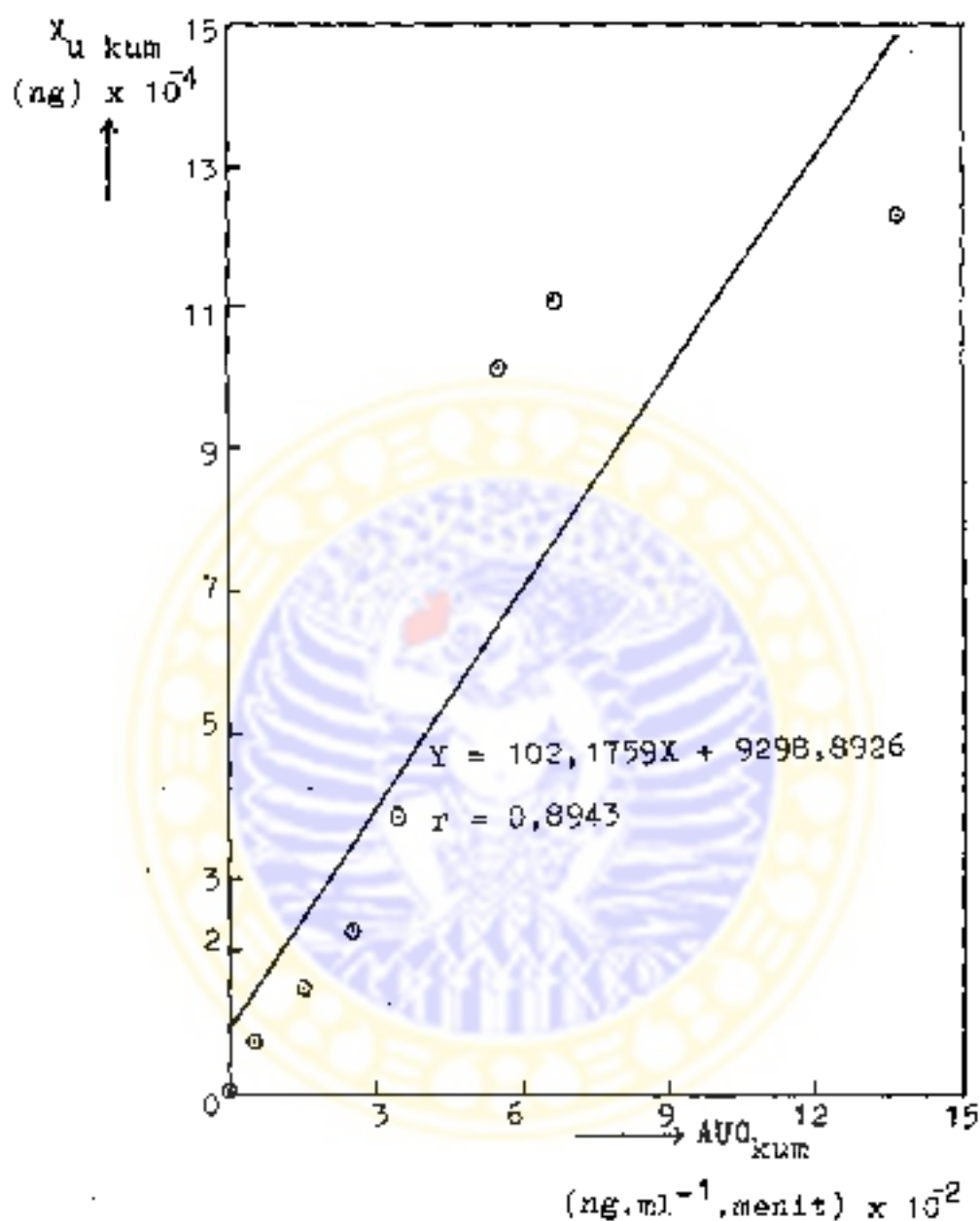
$$\left[ r_{\text{tabel}} = 0,798 \text{ ( DP = 7 ; P 0,01)} \right]$$





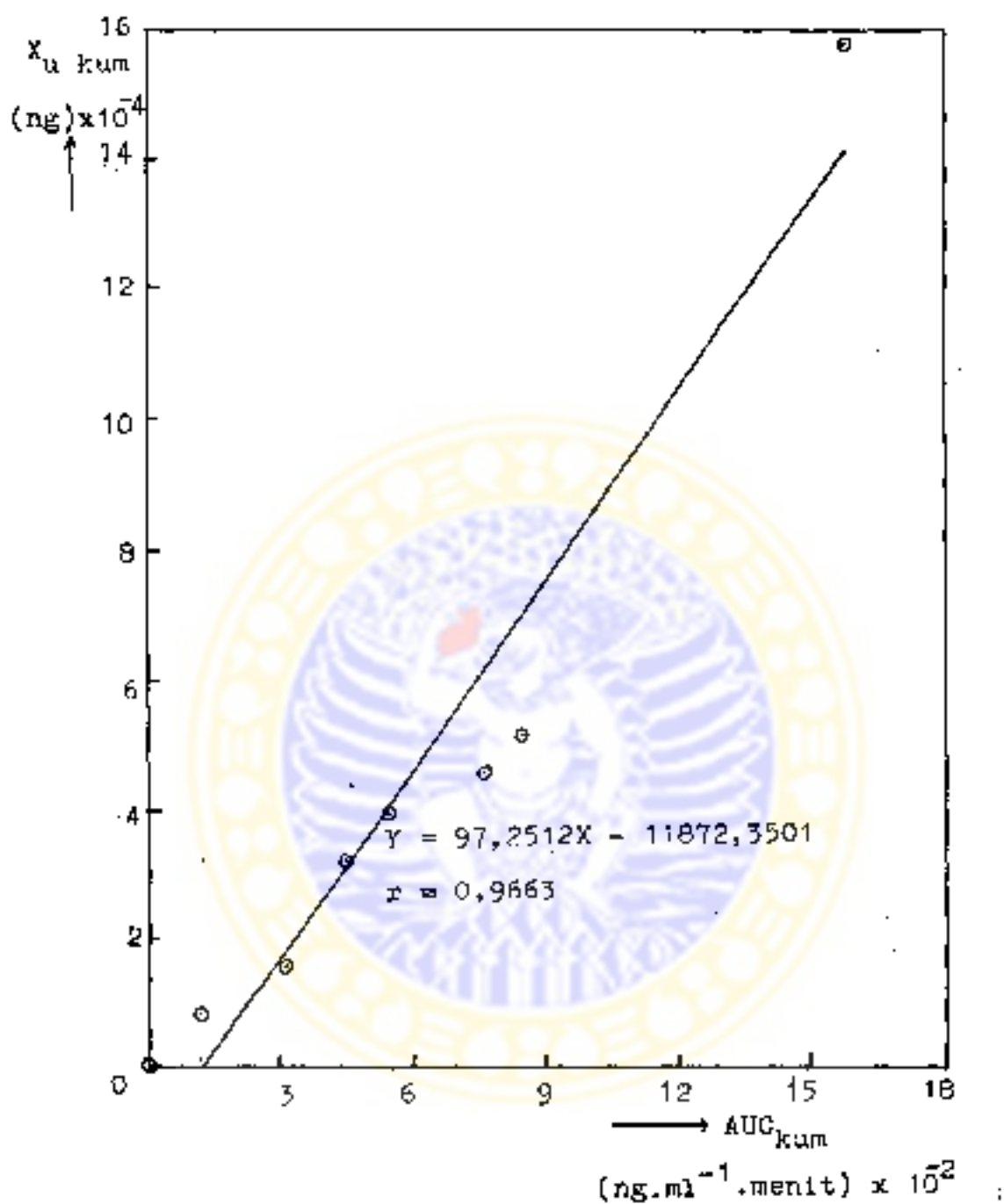
Gambar 16 : Garis regresi "Jumlah kumulatif obat dalam urin ( $X_{u, kum}$ ) vs Luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC_{kum}$ )" dari subjek YL.

$$[r_{tabel} = 0,834 \text{ ( DF = 6 ; } \\ P = 0,01 )]$$



Gambar 17 : Garis regresi " Jumlah kumulatif  
 obat dalam urin ( $X_{u \text{ kum}}$ ) vs Luas  
 kumulatif daerah dibawah kurva  
 ( $AUC_{\text{kum}}$ )" dari subyek JK.  
 $[r_{\text{tabel}} = 0,834 (DF = 6; P 0,01)]$

MILIK  
 PERPUSTAKAAN  
 UNIVERSITAS AIRLANGGA  
 SURABAYA



Gambar 18: Garis regresi " Jumlah kumulatif obat dalam urin ( $X_{u\ kum}$ ) vs Luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC_{kum}$ )" dari subyek NS.

$$r_{tabel} = 0,834 \text{ (DF = 6 ; } \alpha 0,01)$$

TABEL XII  
KADAR KREATININ DALAM SERUM ( $C_{kr}$ ), REKTANG WAKTU ( $\Delta t$ )  
DAN AUG KUKULATIF ( $AUC_{(kr)kum}$ )  
DARI 5 (LIMA) GRANG SUBYEK

Sampel	$C_{kr}$ (mg/ml $\times 10^{-2}$ )	$\Delta t$ (menit)	$AUC_{(kr)kum}$ (mg.ml <sup>-1</sup> .menit)
IN 0	1,390	0	0,000
IN ½	1,264	30	0,398
IN 1	5,933	30	1,478
IN 2	1,131	60	3,597
IN 6	1,335	240	6,556
IN 24	1,534	1080	22,049
KN 0	1,323	0	0,000
KN ½	1,331	30	0,398
KN 1	1,216	30	0,780
KN 2	1,286	60	1,531
KN 6	1,113	240	4,410
KN 24	1,885	1080	20,599
YL 0	1,098	0	0,000
YL ½	1,335	30	0,365
YL 1	1,261	30	0,754
YL 4	1,408	180	3,156
YL 6	1,286	120	4,772
YL 24	1,756	1080	21,199

TABEL XII  
(lanjutan.)

Sampel	$C_{kr}$ (mg/ml x 10 <sup>-2</sup> )	t (menit)	AUC <sub>(kr)</sub> kum (mg.ml <sup>-1</sup> .menit)
JM 0	1,741	0	0,000
JM ½	1,527	30	0,490
JM 1	2,192	30	1,048
JM 2	1,301	60	2,096
JM 6	1,634	240	5,618
JM 24	1,608	1080	23,125
NS 0	2,863	0	0,000
NS ½	1,623	30	0,523
NS 1	1,685	30	1,019
NS 2	1,763	60	2,053
NS 6	1,963	240	6,524
NS 24	1,822	1080	26,963

TABEL XIII

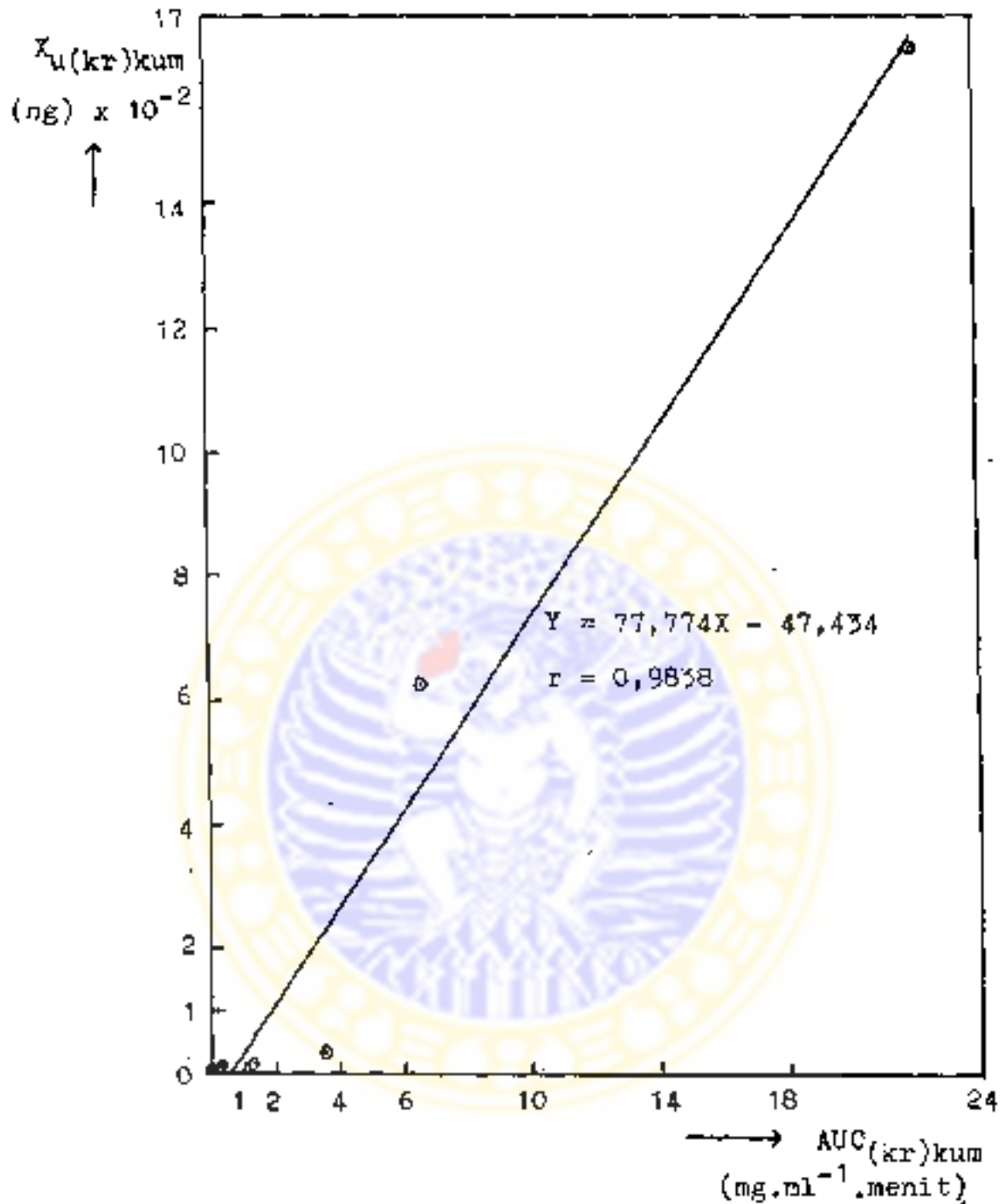
KADAR KREATININ DALAM URIN ( $C_{u(kr)}$ ), VOLUME URIN ( $V$ )  
 DAN JUMLAH KUMULATIF KREATININ DALAM URIN ( $X_{u(kr)kum}$ )  
 DARI 5 (LIMA) ORANG SUBYEK

Subyek	$C_{u(kr)}$ (mg/ml)	$V$ (ml)	$X_{u(kr)kum}$ (mg)
IN 0	0,333	15	4,995
IN 1	0,296	35	15,355
IN 1	0,177	47	23,674
IN 2	0,135	129	41,089
IN 6	2,325	253	629,314
IN 24	1,530	668	1651,354
KN 0	1,630	30	48,900
KN 1	0,518	52	75,836
KN 1	0,671	163	185,209
KN 2	0,706	605	612,339
KN 6	0,649	659	1040,030
KN 24	1,011	1111	2163,251
YL 0	1,689	102	172,278
YL 1	0,895	55	221,503
YL 1	0,152	280	264,063
YL 4	0,403	761	570,746
YL 6	1,301	106	708,652
YL 24	1,298	905	1883,342

TABEL XIII

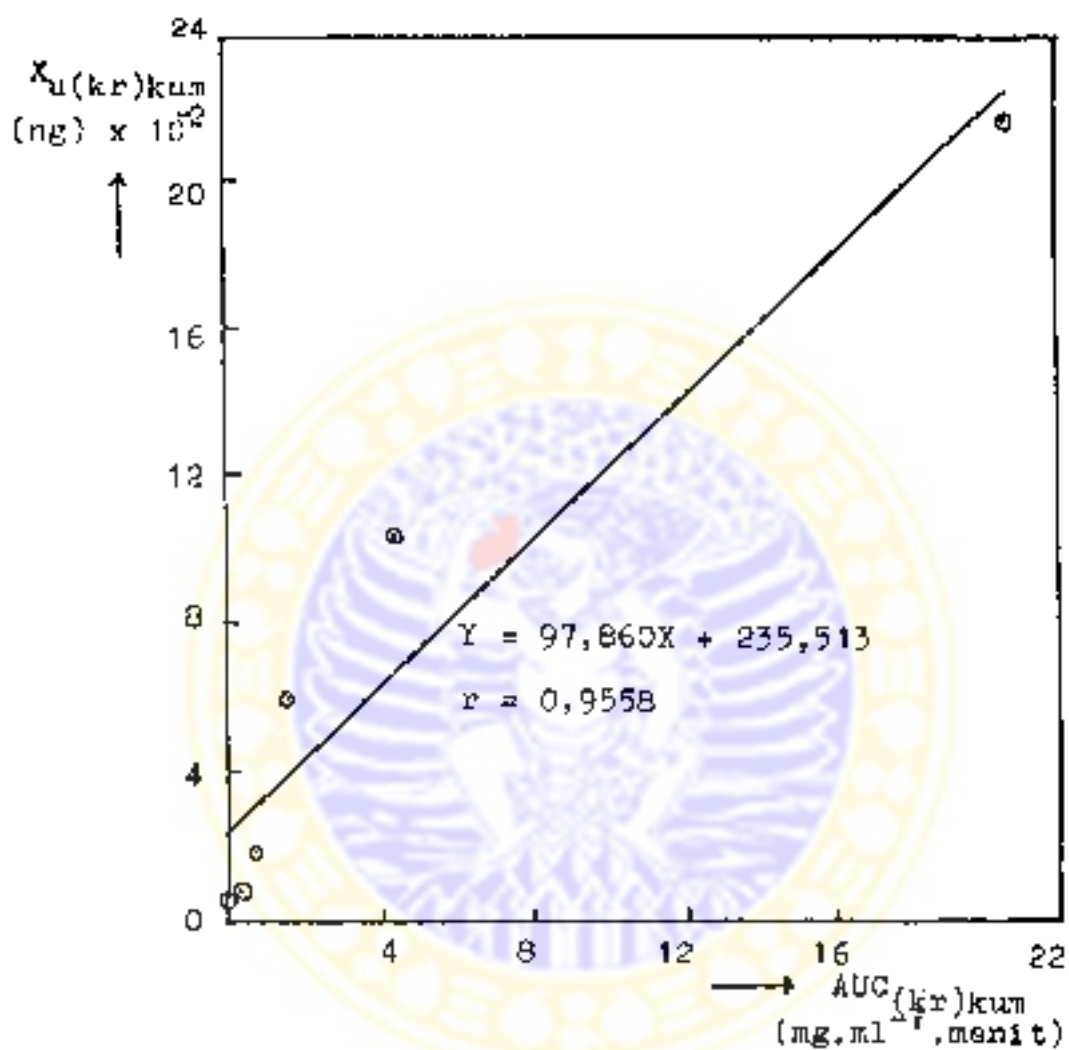
(lanjutan)

Subyek	$C_u(kr)$ (mg/ml)	v (ml)	$X_u(kr)_{kum}$ (mg)
JM 0	3,577	22	78,688
JM $\frac{1}{2}$	0,431	85	115,296
JM 1	0,052	302	130,927
JM 2	0,225	305	199,708
JM 6	1,492	280	617,378
JM 24	1,969	350	1306,381
NS 0	4,427	22	97,394
NS $\frac{1}{2}$	3,272	10	130,114
NS 1	3,493	10	165,044
NS 2	0,651	113	238,607
NS 6	2,227	285	873,302
NS 24	1,432	850	2090,502

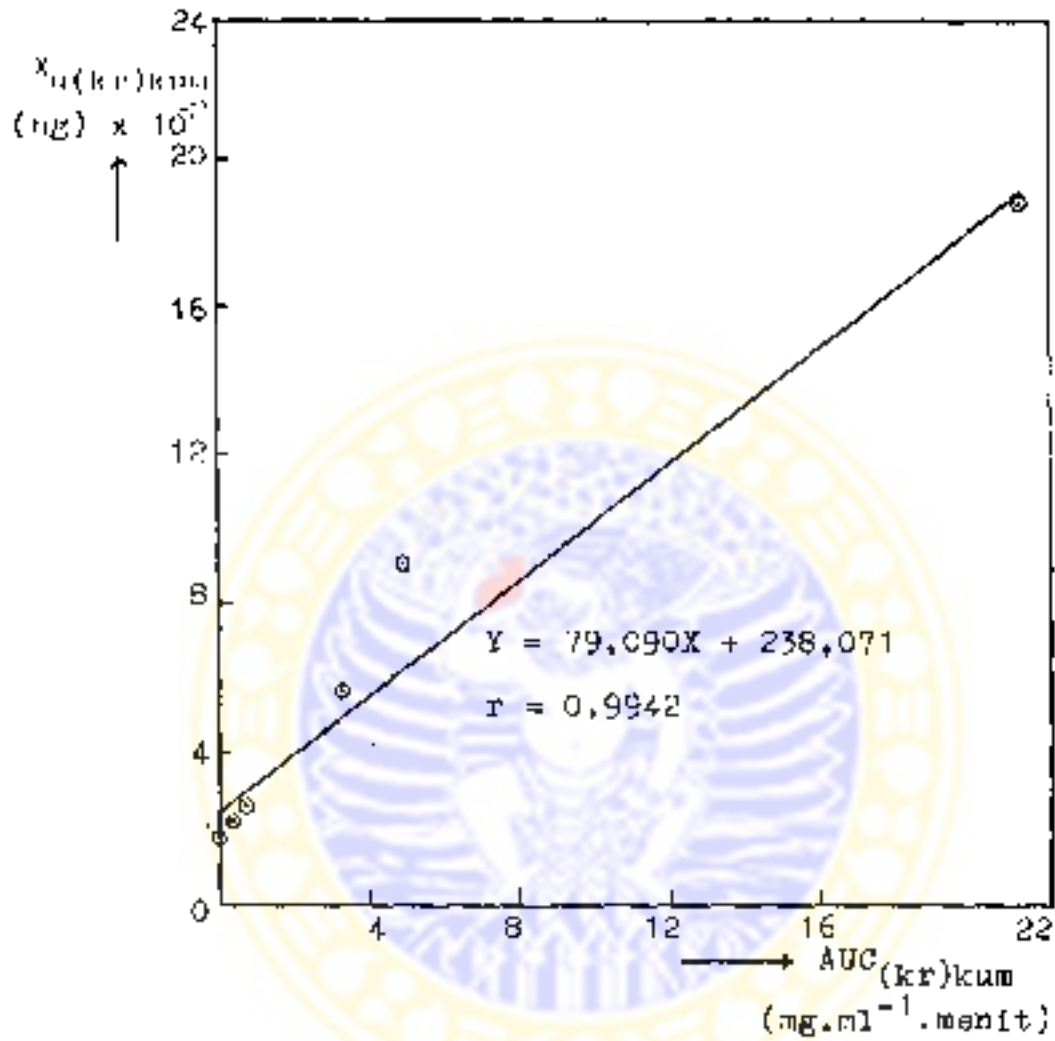


Gambar 19: Garis regresi "Jumlah kumulatif kreatinin dalam urin ( $X_u(kr)_{kum}$ ) vs Luas kumulatif daerah di bawah kurva ( $AUC_{(kr)kum}$ )" dari subyek IN  
 $[r_{tabel} = 0,917 \text{ (DF=4 ; P 0,01)}]$

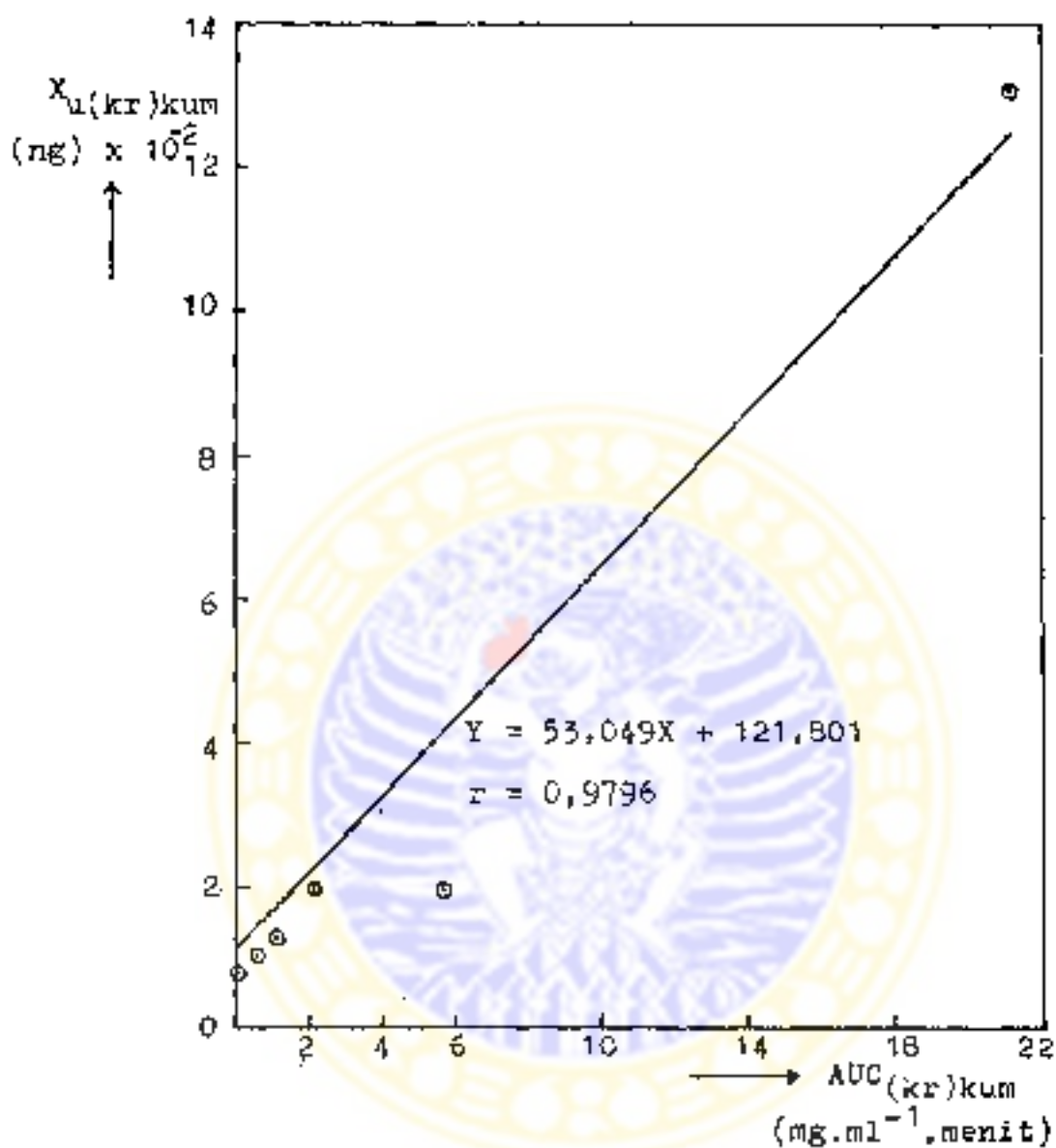




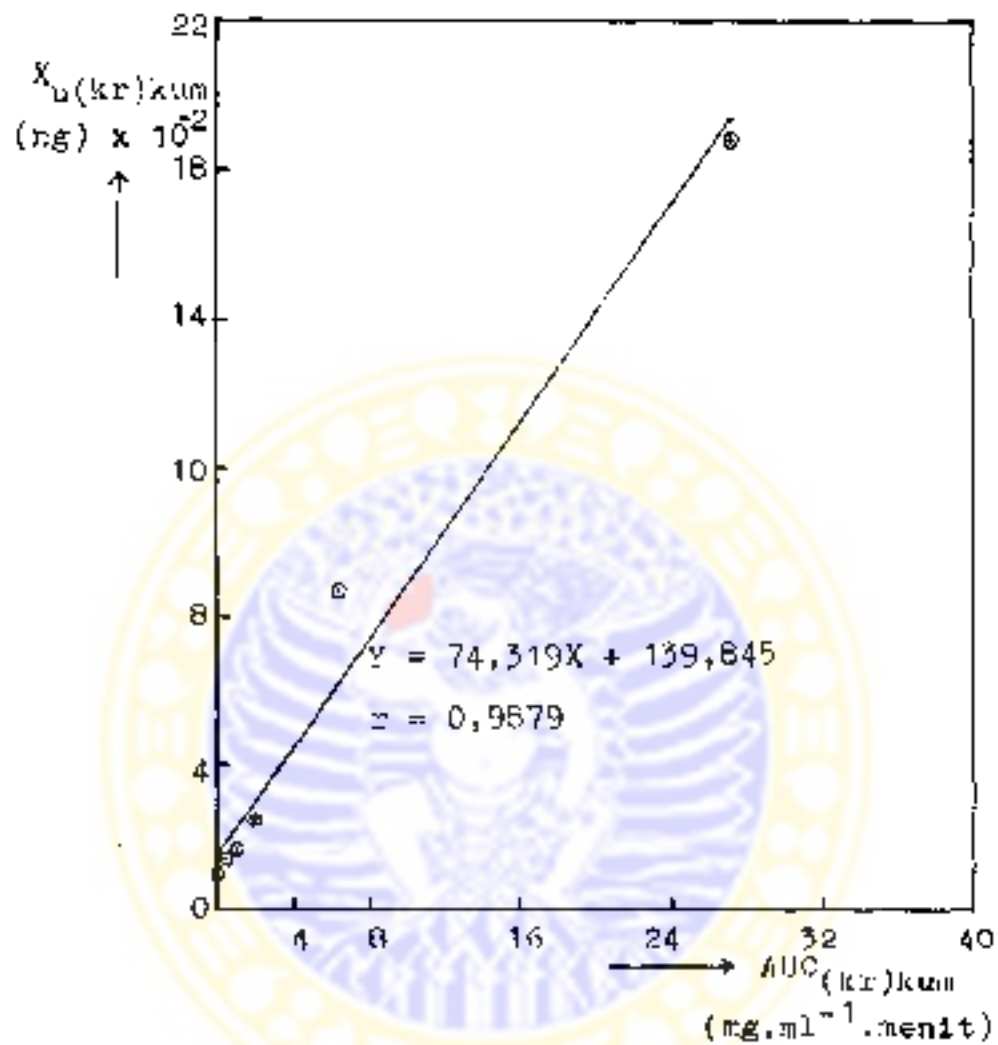
Gambar 20 : Garis regresi "Jumlah kumulatif kreatinin dalam urin ( $X_u(kr)_{kum}$ ) vs Luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC_{(kr)kum}$ )" dari subyek KN. [ $r_{tabel} = 0,917$  (DF=4 ; P 0,01)]



Gambar 21 : Garis regresi " Jumlah kumulatif kreatinin dalam urin ( $X_u(kr)_{kum}$ ) vs luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC(kr)_{kum}$ ) dari subyek YL. [ $r_{tabel} = 0,917$  (DF=4 ; P 0,01)]



Gambar 22 : Garis regresi \* Jumlah kumulatif kreatinin dalam urin ( $X_{u(kr)kum}$ ) vs luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC(kr)kum$ ) dari subyek JM. [ $r_{tabel} = 0,917$  (DS=4 ; P 0,01)]



Gambar 23 : Garis regresi " Jumlah kumulatif kreatinin dalam urin ( $X_u(kr)_{kum}$ ) vs luas kumulatif daerah dibawah kurva ( $AUC(kr)_{kum}$ )" dari subyek NS. [ $r_{tabel} = 0,917$  ( $DF=4$  ;  $P 0,01$ )]

TABEL XIV  
HARGA KLIRENS RENAL METILDIGOKSIN DARI 5(LIMA) SUBYEK

Subyek	Klirens renal metildigoksin (ml/menit)
IN	96,609
KN	88,881
YL	122,555
JM	102,176
NS	97,251

Harga rata-rata klirens renal metildigoksin =  
101,494 ml/menit.

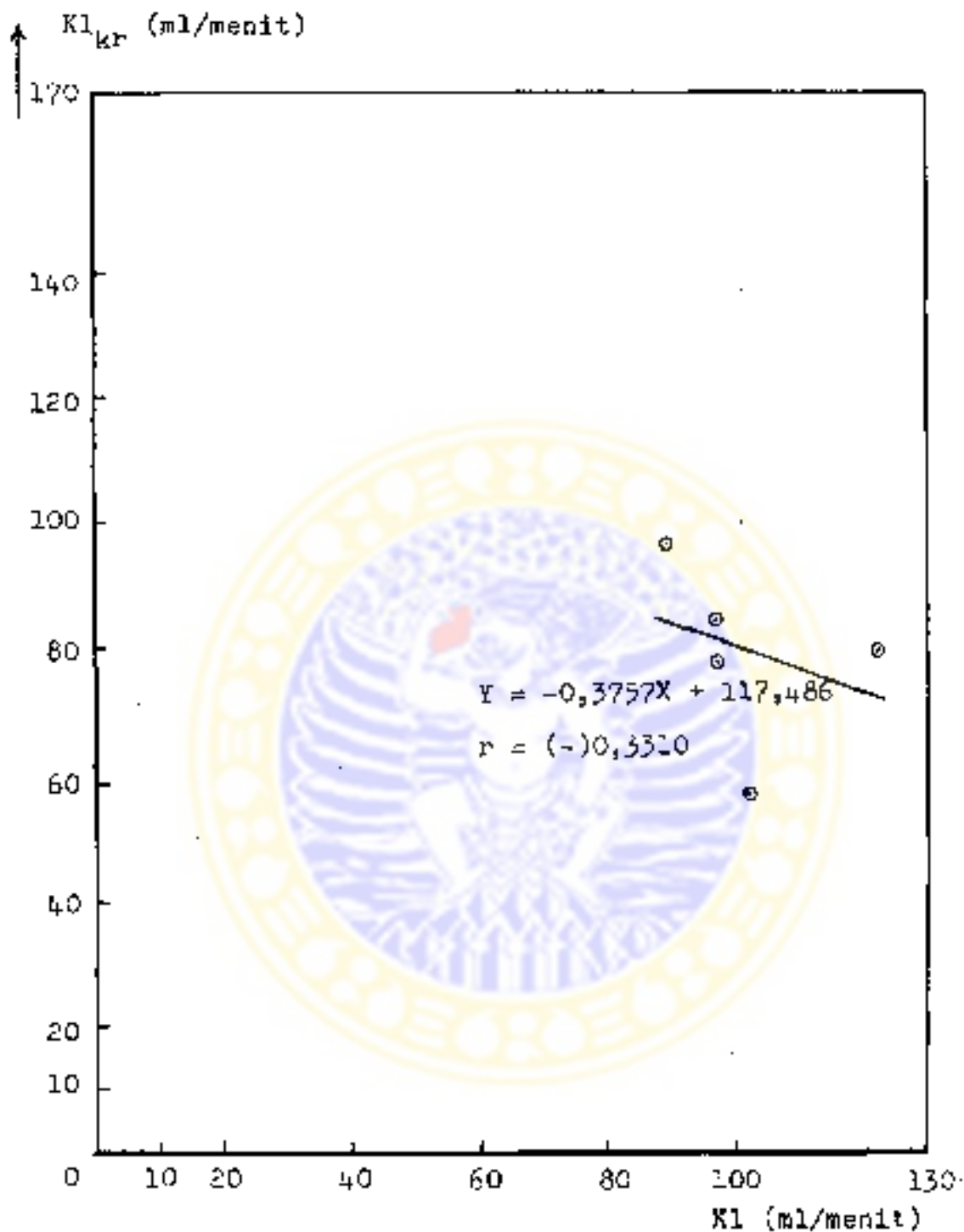
TABEL XV

BERAT (B), TINGGI (T), LUAS PERMUKAAN TUBUH (LPT),  
 HARGA KLIRENS KREATININ ( $Kl_{kr}$ ) DAN HARGA KLIRENS  
 KREATININ YANG TELAH DIKOREKSI TERHADAP  
 LUAS PERMUKAAN TUBUH ( $Kl_{(kr)kor}$ )  
 DARI 5 (LIMA) ORANG SUBYEK

Subyek	Berat(B) (kg)	Tinggi(T) (cm)	LPT (m <sup>2</sup> )	$Kl_{kr}$ (ml/menit)	$Kl_{(kr)kor}$ (ml/menit)
IN	54,5	165,0	1,59	77,774	84,622
KN	66,0	168,0	1,75	97,860	96,742
YL	60,5	172,0	1,71	79,090	80,015
JK	60,0	159,0	1,61	53,049	57,003
NS	55,0	171,0	1,64	74,319	78,397

Catatan : Untuk selanjutnya yang dimaksud dengan  
 klirens kreatinin adalah harga klirens  
 kreatinin yang telah dikoreksi terhadap  
 luas permukaan tubuh.

Harga rata-rata klirens kreatinin = 79,356 ml/menit.



Gambar 24 : Kurva regresi linier "Klirens kreatinin (Kl<sub>(kr)kor</sub>) vs Klirens renal metildigoksin (Kl)" dari 5 (lima) orang subyek.  
 $r_{tabel} = 0,959$  ( $P < 0,01$ )

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penentuan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin dengan menggunakan teori farmakokinetika, dengan pengumpulan serum dan urin secara simultan merupakan cara yang lebih teliti karena secara teoritis rasio  $\frac{dX_u/dt}{dC/dt}$  dapat ditentukan berdasarkan hubungan perubahan kadar dalam serum dan jumlah obat yang terekskresi melalui urin dalam waktu bersamaan.

Penelitian Larbig D., et al (48) menunjukkan bahwa digoksin dan metildigoksin mempunyai ikatan terhadap antibodi yang identik. Selain itu di dalam tubuh, metildigoksin dimetabolisme menjadi digoksin (16,18,33) yang akan memberikan respon radioaktif terhadap pereaksi digoksin. Sehingga dalam penelitian ini kadar metildigoksin dalam serum dan urin ditentukan dengan menggunakan pereaksi digoksin dari Amersham (42). Untuk penentuan kadar metildigoksin dalam urin dilakukan berdasarkan modifikasi prosedur menurut Fleckenstein L., et al (49).

Dari hasil penelitian ini, diperoleh harga klirens renal metildigoksin seperti tercantum pada tabel XIV, dengan harga rata-rata 101,494 ml/menit.

Penentuan klirens kreatinin dilakukan dengan cara yang sama seperti penentuan klirens renal metildigoksin, mengingat cara yang rutin dilakukan di klinik memerlukan pengumpulan urin 24 jam secara kolektif dan ini merupakan kendala dalam



pengumpulan data. Harga klirens kreatinin yang diperoleh dalam penelitian ini, dilakukan koreksi terhadap luas permukaan tubuh (tabel XV) sehingga diperoleh harga rata-rata klirens kreatinin koreksi 79,356 ml/menit.

Rasio harga rata-rata klirens renal metildigoksin terhadap harga rata-rata klirens kreatinin yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 1,279. Dari nilai rasio klirens renal terhadap klirens kreatinin dapat diduga mekanisme ekskresi ginjal, yaitu jika nilai rasio klirens  $< 1$  menunjukkan terjadinya filtrasi glomerulus yang disertai reabsorpsi tubulus, sedangkan nilai rasio yang  $> 1$  menunjukkan terjadinya filtrasi glomerulus yang disertai sekresi tubulus (2,23). Oleh sebab itu, berdasarkan hasil penelitian ini diduga bahwa dalam mekanisme ekskresi ginjalnya, metildigoksin mengalami filtrasi glomerulus yang disertai sekresi tubulus.

Analisis statistik hubungan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin secara regresi linier menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.

$$\left[ r = (-) 0,351 < r_{\text{tabel}} = 0,959 (P 0,001) \right]$$

Tidak adanya korelasi yang bermakna antara klirens renal metildigoksin dengan klirens kreatinin yang diperoleh dari hasil penelitian ini dapat dipahami, mengingat mekanisme ekskresi ginjal dari metildigoksin dan kreatinin memang berbeda. Kreatinin mengalami filtrasi glomerulus dengan sedikit reabsorpsi tubulus (1,3,6), sedangkan metildigoksin

mengalami filtrasi glomerulus yang disertai sekresi tubulus. Pada obat-obat yang mengalami sekresi tubulus, ekskresi ginjal obat sangat dipengaruhi oleh aktifitas pembawa ("carrier") dan kejenuhan transpor pada tubulus ginjal. Sehingga nilai klirens renal akan sangat bervariasi sesuai dengan aktifitas "carrier" dan kejenuhan transpor di tubulus ginjal pada masing-masing individu (2,11).

Dari 5 (lima) orang subyek ini belum terlihat adanya korelasi bermakna antara klirens renal metildigoksin dengan klirens kreatinin, oleh sebab itu penelitian lebih lanjut perlu dilakukan. Dan mengingat klirens kreatinin sulit ditentukan, maka perlu juga diteliti perbedaan ekskresi ginjal metildigoksin atas dasar indikator perubahan kreatinin serum.

## KESIMPULAN

Dari studi farmakokinetika penentuan klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin dengan metode simultan pada 5 (lima) orang subyek dapat disimpulkan bahwa :

1. Harga klirens renal metildigoksin berkisar antara 88,881 ml/menit sampai dengan 122,555 ml/menit, dengan harga rata-rata 101,494 ml/menit.  
Harga klirens kreatinin berkisar antara 57,003 ml/menit sampai dengan 96,742 ml/menit dengan harga rata-rata 79,356 ml/menit.
2. Rasio klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin ( $= 1,279$ )  $> 1$  , yang menunjukkan bahwa metildigoksin dalam mekanisme ekskresi ginjalnya mengalami filtrasi glomerulus yang disertai sekresi tubulus.
3. Tidak ada hubungan yang bermakna antara klirens renal metildigoksin dan klirens kreatinin.

## BAB VI

## DAFTAR PUSTAKA

1. Shargel L, Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2<sup>nd</sup> ed. Norwalk, Connecticut: Appleton-Century-Crofts, 1985; 6-15; 30-1; 43-4; 155-70.
2. Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980; 48-63.
3. Gan S, ed. Farmakologi dan Terapi, Edisi 3. Jakarta: Bagian Farmakologi-Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1987; 234-54.
4. Boehringer Mannheim. Abridged Forms of Original Work on Metildigoxin, Lanitop<sup>®</sup>. Mannheim, West Germany: Boehringer Mannheim GmbH; 3-7; 45-55; 63; 67; 75; 81-9; 91; 97; 103.
5. Wagner JG, Yates JD, Willis III PW, Sakmar E, Stoll RG. Correlation of Plasma Levels of Digoxin in Cardiac Patient With Dose and Measures of Renal Function. Clinical Pharmacology and Therapeutics March 1974; 15; 3; 291-300.
6. Bjornessone TD. Use of Serum Creatinine Concentrations to Determine Renal Function. In: Gibaldi M, Prescott L. Handbook of Clinical Pharmacokinetics. New York: Adis Health Press, 1983; 277-83.
7. Halkin K, Sheiner LB, Peck CC, Melmon KL. Determinants of the Renal Clearance of Digoxin. Clinical Pharmacology and Therapeutics April 1975; 17; 4; 385-94.
8. Jusko WJ, Weintraub M. Myocardial Distribution of Digoxin and Renal Function. Clinical Pharmacology and Therapeutics September 1974; 16; 3; 1; 449-53.

9. Benet LZ, Maseaud N, Gambertoglio JG, eds. Pharmacokinetics Basic for Drug Treatment. New York: Raven Press, 1985; 127-31: 160.
10. Jeiliffe RW. Estimation of Creatinine Clearance When Urine Cannot be Collected. Journal of The Lancet May 8, 1971; 975.
11. Ganong WF. Fisiologi Kedokteran (terjemahan Adji Dharma), Kisi 9. Jakarta: ECG Penerbit Huku Kedokteran, 1980; 688-91.
12. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1984; 21-3: 182.
13. Ritachel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics, 2<sup>nd</sup> ed. Hamilton IL: Drug Intelligence Publications, Inc., 1980; 143-94: 284-95: 369.
14. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, 2<sup>nd</sup> ed, revised and expanded. New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 1982; 6: 11-7: 21.
15. Bowman WC, Rand MJ. Textbook of Pharmacology, 2<sup>nd</sup> ed. Oxford London Edinburgh Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1980; 22.74: 22.77-84: 27.13.
16. Das G, Timmers FN, Weissier AM. Comparative Pharmacodynamics of Betamethyldigoxin and Digoxin in Man. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1977; 22: 3; 280-4.
17. Reynold EF, ed. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28<sup>th</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982; 544.
18. Katzung HG, ed. Basic & Clinical Pharmacology, 2<sup>nd</sup> ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1984; 143-5.

19. Notari RE. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, an Introduction, 3<sup>rd</sup> ed. New York and Basel : Marcel Dekker, Inc., 1980; 65: 299.
20. Guyton AC. Human Physiology and Mechanism of Disease, 3<sup>rd</sup> ed. (Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit. Alih bahasa: P. Adrianto). Jakarta: ECG Penerbit Buku Kedokteran, 1987; 333.
21. Thorell JI, Larson SM. Radioimmunoassay and Related Techniques, Methodology and Clinical Applications. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1978; 3-103: 242-6.
22. Marsia IO, Sarwono SW, Scewardono M. Selintas Mengenal Radioimmunoassay (Tinjauan Untuk Bidang Perinatologi). In: Penyegar Ilmu Kedokteran, MKI 1986 ; 36; 9; 436-40.
23. Hinderling PH, Garret ER, Wester RC. Pharmacokinetics of  $\beta$ -Methyldigoxin in Healthy Human II: Oral Studies and Bioavailability. Journal of Pharmaceutical Sciences 1977; 66; 3; 314-25.
24. Wagner JC. Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, 1<sup>st</sup> ed. Hamilton, Illinois: Drug Intelligence Publication, 1975; 167.
25. Cook JGH. Factor Influencing The Assay of Creatinine. Technical Bulletin, Ann. Clin. Biochem 1975; 12; 36; 219.
26. Laurence DR. Clinical Pharmacology, 3<sup>rd</sup> ed. London: J & A Churchill Ltd., 1969; 411: 415-7.
27. Sokolow M, Mc. Ilray MB. Clinical Cardiology, Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1977; 287: 293.
28. Curry SH. Drug Disposition and Pharmacokinetics, With a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationships, 3<sup>rd</sup> ed. London: Blackwell Scientific Publication, 1980

29. Kassirer JP. Clinical Evaluation of Kidney Glomerular Function. *Medical Intelligence* 1971; 285; 7; 385-6.
30. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica. Test-Combination Creatinine. Mannheim, W. Germany, 1985.
31. Curry AS, ed. *Analytical Methods in Human Toxicology*, part 2. Houndmills, Basingstoke, Hampshire: The Macmillan Press Ltd., 1986; 123-5.
32. Crossland J. *Lewis's Pharmacology*, 5<sup>th</sup> ed: London: Churchill Livingstone. 1980; 623: 694: 696: 697.
33. Widdop B. *Therapeutic Drug Monitoring*. London: Churchill Livingstone, 1985; 73: 82: 192.
34. Duarte CG, Elveback LR, Liedtke RR. Creatinine. In: *Renal Function Tests, Clinical Laboratory Procedures and Diagnosis*. Boston: Little Brown and Company, 1980; 1: 2: 4.
35. Liedtke RR, Duarte CG. Laboratory Protocols & Methods for The Measurement of Glomerular Filtration Rate and Renal Plasma Flow. In: *Renal Function Tests, Clinical Laboratory Procedures and Diagnosis*. Boston: Little Brown and Company, 1980; 56-7.
36. Chiou WL, Hsu FH. Pharmacokinetics of Creatinine in Man and Its Implications in The Monitoring of Renal Function and in Dosage Regimen Modifications in Patients With Renal Insufficiency. *Clin.Pharm.* 1975; 15; 428.
37. Mulja M, Syahrani A. *Aplikasi Analisis Spektrofotometri UV - VIS*. Surabaya: Mecphiso Grafika, 1987; 3: 5: 10: 21-2: 25-7.
38. Connors KA. *Textbook of Pharmaceutical Analysis*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: A Willey Interscience Publication, 1975; 211.

39. Day RA, Underwood AL. Analisa Kimia Kuantitatif, Edisi keempat. Jakarta: Penerbit Erlangga, 1983; 392-5.
40. Hinderling PH, Carrett ER, Wester RC. Pharmacokinetics of  $\beta$ -Methyl Digoxin in Healthy Human I: Intravenous Studies. Journal of Pharmaceutical Sciences 1977; 66; 3; 242.
41. American Pharmaceutical Association. Evaluation of Drug Interactions 1973, 1<sup>st</sup> ed. Washington DC: American Pharmaceutical Association, 1974; 295-7.
42. Ameraham International plc. Amerlex Digoxin RIA Kit. Ameraham UK; 1-14.
43. Higuchi T, Einar BH. Pharmaceutical Analysis. New York: Interscience Publishers, 1961; 207.
44. Martin EW. Remington's Practice of Pharmacy, 12<sup>th</sup> ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1961; 360.
45. The United States Pharmacopoeia, 20<sup>th</sup> revision. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 1980; 1028.
46. Moffat AC, et al. Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2<sup>nd</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press, 1986; 725-6.
47. Scientific Tables, 7<sup>th</sup> ed. Basle: JR. Geigy SA. 1975.
48. Larbig D, Haasis R, Kocksiek X. The Glycoside Concentration and Its Clinical Significance. West Germany: University of Tubingen; 9: 10.
49. Fleckenstein L, Kroening B, Weintraub M. Assessment of The Biologic of Digoxin in Man. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1974; 16; 3; I; 424-35.



