

Farmakologi

**FARMAKOKINETIK NETILMISINA PEMBERIAN INTRA VENA BOLUS
PADA BEBERAPA PENDERITA PASCA BEDAH UROLOGI
DI RSUD DR.SAIFUL ANWAR MALANG**



MILITARI
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA

TF. 14
Siel
f

OLEH :

BAMBANG SIDHARTA

**UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS PASCASARJANA**

1989

FARMAKOKINETIK NETILMISINA PEMBERIAN INTRA VENA BOLUS
PADA BEBERAPA PENDERITA PASCA BEDAH UROLOGI
DI RSUD DR.SAIFUL ANWAR MALANG

TESIS

DIAJUKAN UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN PENDIDIKAN
PASCASARJANA PROGRAM GELAR PROGRAM STUDI ILMU FARMASI

Oleh

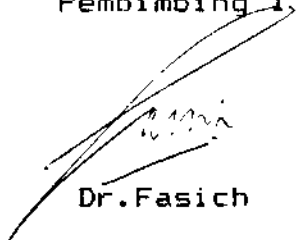
Bambang Sidharta
NIM : 098610234/M

Menyetujui :

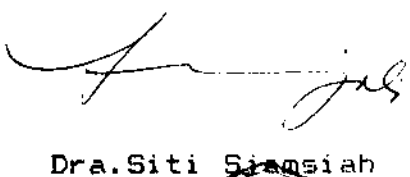
Pembimbing I,

Pembimbing II

Pembimbing III



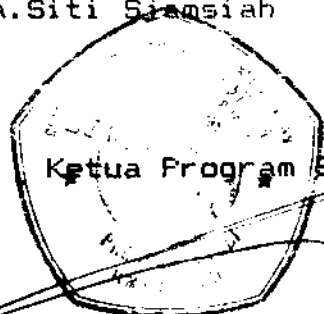
Dr. Fasich



Dra. Siti Siamsiah



Dr. Widanto Hardjowasito



Dr. Noor Cholies Zaini

27 MAY 1992

UCAPAN TERIMA KASIH

Atas berkat rahmat Allah Yang Maha Kuasa, tesis ini dapat diselesaikan untuk memenuhi persyaratan Pendidikan Pascasarjana Program Gelar, Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga.

Untuk ini terima kasih yang sedalam-dalamnya saya sampaikan kepada :

Universitas Brawijaya, khususnya Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Pascasarjana.

Universitas Airlangga, khususnya Fakultas Pascasarjana yang telah mengelola Program Pendidikan Pascasarjana.

Tim Manajemen Program Doktor (TMPD) Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang telah memberikan beasiswa selama pendidikan.

Perpustakaan Universitas Airlangga yang telah menyediakan acuan-acuan yang sangat membantu selama penelitian.

Direktur RSUD Dr.Saiful Anwar Malang yang telah memberi izin atas terlaksananya penelitian ini.

Kepala Unit/Instalasi/Laboratorium beserta staf dan karyawan Ilmu Bedah, Patologi Klinik, Mikrobiologi dan THT yang telah membantu menyediakan fasilitas selama penelitian ini.

Dr.Fasich, Dra.Siti Sjamsiah, Dr.Widanto Hardjowasito yang telah membimbing dan banyak memberi saran selama penelitian.

Drs.Yoga Rahardjo, Dra.Bekti Mardi Wijati, Achmad Susanto beserta semua staf dan karyawan FT Essex Indonesia Pandaan yang telah menyediakan fasilitas dan bahan acuan keustakaan selama penelitian ini.

Laboratorium Biofarmasi-Farmakokinetik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, terhadap semua staf dan karyawannya, terutama sejawat Drs.Suharjono yang telah memberikan bantuan acuan keustakaan penelitian ini.

Dr.Lukman Hakim dari Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada yang membantu mengolah data secara komputerisasi.

Staf dan karyawan Laboratorium/Instalasi Farmasi Fakultas Kedokteran Unibraw/RSUD dr.Saiful Anwar yang telah memberi bantuan dan dorongan atas selesainya penelitian ini.

Sdr.Mohammad Idrus yang telah mambantu mengetik tesis ini.

Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah memberikan dorongan moral maupun material selama saya mengikuti Program Pendidikan Pascasarjana.

Akhirnya kepada istri, anak-anak dan seluruh keluarga yang dengan penuh pengertian memberikan dorongan hingga selesainya tesis ini.

Semoga Allah SWT. memberikan balasan yang setimpal.

Amien.

Penyusun, medio Agustus 1989.

Dalam usaha mendapatkan parameter farmakokinetik netilmisina pemberian intra vena bolus, dilakukan pemberian obat dengan dosis 2 mg/kg BB terhadap penderita pasca bedah urologi yang terdiri dari kelompok penderita dengan $C_c > 70$ ml/menit dan kelompok penderita dengan $C_c \leq 70$ ml/menit. Penentuan kadar dilakukan secara mikrobiologi, menggunakan media "overlay" dengan kertas cakram standar dan bakteri uji *S.aureus* ATCC 6538 P.

Analisis kuantitatif hubungan logaritma kadar dan waktu pengambilan serum dilakukan dengan metode kompartemental secara komputerisasi multiforte. Dari analisis ini didapatkan 13 subyek menurut kompartemen dua dan 6 subyek menurut kompartemen satu.

Pada parameter yang diperoleh : $K_{10} = 0,18-0,67$, $K_{12} = 0,44-14,29$, $K_{21} = 0,49-4,16$, $\alpha = 1,04-18,75$, $\beta = 0,06-0,29$, $t_{1/2 \alpha} = 0,04-0,66$, $t_{1/2 \beta} = 2,2-10,98$, $V_1 = 0,06-0,26$, $V_{\beta} = 0,21-0,99$, $V_{ss} = 0,13-0,96$, $AUC = 62,88-211,68$ dan $TBC = 0,45 - 1,80$.

Harga parameter farmakokinetik dari kedua kelompok subyek secara statistik untuk K_{10} , K_{12} , K_{21} , α , $t_{1/2 \alpha}$, V_1 , V_{ss} , tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna sedangkan β , $t_{1/2 \beta}$, V_{β} , AUC , TBC menunjukkan perbedaan yang bermakna pada $p < 0,01$.

Dari data waktu paruh biologik ($t_{1/2}$) dengan serum kreatinin (S_c) pada $p < 0,01$ menunjukkan adanya korelasi positif begitu pula antara tetapan laju eliminasi (K_{el}), Volume distribusi (V_d), klirens obat (TBC) dengan klirens kreatinin dari masing-masing subyek.

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	ii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
1. Netilmisina	5
- Sifat fisika kimia	7
- Farmakologi	8
- Mekanisme kerja	8
- Aktivitas dan spektrum antibakteri	9
- Resistensi	10
- Indikasi	12
- Dosis dan cara pemberian	13
- Efek samping	14
- Nefrotoksisitas	14
- Ototoksisitas	16
- Hambatan neuromuskular	17
- Farmakokinetik	18
- Absorpsi	20
- Distribusi	21
- Eliminasi	22

- Analisis netilmisina dalam cairan biologik .	23
2. Kreatinin	25
- Serum kreatinin	26
- Klirens kreatinin	27
- Kinetika kreatinin	29
- Hubungan kinetika netilmisina dan kinetika kreatinin	30
3. Infeksi saluran kemih (ISK)	35
BAB III. BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN	37
1. Bahan penelitian	37
- Obat	37
- Pereaksi	37
2. Alat	38
3. Metode penelitian	38
- Subyek	38
- Rancangan penelitian	39
- Protokol	39
- Tahapan pelaksanaan	40
- Identifikasi bakteri <i>S. aureus</i>	42
- Pewarnaan Gram	42
- Uji katalase	42
- Uji koagulase	42
- Pembuatan suspensi bakteri dan media uji..	43
- Pembuatan stok bakteri	43
- Pembuatan suspensi bakteri uji	43
- Pembuatan media uji	44
- Pembuatan larutan baku induk	44

- Penentuan kehilangan berat karena pe- manasan	45
- Pembuatan larutan baku induk	45
- Pembuatan larutan serum baku kerja ...	45
- Penentuan luas hambatan larutan serum baku kerja	45
- Penentuan kurva baku netilmisina	46
- Penentuan kadar kreatinin	46
- Uji presisi dan akurasi serum kreatinin kontrol	46
- Penentuan serum kreatinin dan klirens kreatinin	47
- Penentuan kadar netilmisina dalam serum	47
- Penentuan parameter farmakokinetik	48
- Analisis data	49
BAB IV. HASIL PERCOBAAN	50
BAB V. PEMBAHASAN	81
BAB VI. KESIMPULAN	87
BAB VII. SARAN	38
RINGKASAN	39
DAFTAR PUSTAKA	116
DAFTAR SINGKATAN	126

	Halaman
Tabel 1. Harga waktu paruh eliminasi netilmisina pemberian intra vena oleh beberapa peneliti	22
Tabel 2. Data biologik ke 19 penderita	57
Tabel 3. Harga serum kreatinin, urin kreatinin dan klirens kreatinin ke 19 penderita	58
Tabel 4. Diameter daerah hambatan pertumbuhan bakteri dari serum baku netilmisina dan persamaan regresi ke 19 penderita	59
Tabel 5. Kadar rata-rata netilmisina dalam serum subyek tiap waktu (t=menit)	62
Tabel 6. Parameter farmakokinetik netilmisina pemberian intra vena pada ke 19 penderita ..	76
Tabel 7. Parameter farmakokinetik netilmisina pada 8 subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit	77
Tabel 8. Parameter farmakokinetik netilmisina pada 11 subyek dengan $C_c \leq 70$ ml/menit	78
Tabel 9. Analisis statistik perbedaan parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit dan $C_c \leq 70$ ml/menit	79
Tabel 10. Harga serum kreatinin, klirens kreatinin, waktu paruh eliminasi, tetapan laju eliminasi, volume distribusi dan klirens obat dari ke 19 penderita	80

	Halaman
Gambar 1. Kurva kadar obat vs waktu pemberian obat intra vena, model kompartemen satu (a) dan model kompartemen dua (b)	20
Gambar 2. Grafik hubungan tetapan laju eliminasi netilmisina terhadap klirens kreatinin	31
Gambar 3. Grafik hubungan waktu paruh netilmisina terhadap klirens kreatinin	32
Gambar 4. Grafik hubungan waktu paruh netilmisina terhadap serum kreatinin	33
Gambar 5. Alur penelitian	42
Gambar 6. Kurva baku netilmisina pada serum subyek Mc (no.01)	60
Gambar 7. Kurva baku netilmisina pada serum subyek Ds (no.19)	61
Gambar 8. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.01,02,03	63
Gambar 9. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.04,05,06	64
Gambar 10. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.07,08,09	65
Gambar 11. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.10,11,13	66
Gambar 12. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.13,14,15	67
Gambar 13. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.16,17	68
Gambar 14. Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek no.18,19	69

Gambar 15. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.01	70
Gambar 16. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.02	71
Gambar 17. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.03	72
Gambar 18. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.04	73
Gambar 19. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.05	74
Gambar 20. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.07	75
Gambar 21. Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = menit) pada subyek no.07	76

Lampiran 1. Kadar hambat minimal (KHM) netilmisina menurut Fu dan Neu 1976	91
Lampiran 2. Distribusi subyek menurut diagnose penyakit .	92
Lampiran 3. Distribusi subyek menurut bakteri penyebab ISK	92
Lampiran 4. Metode analisis aminoglikosida dalam cairan biologik	93
Lampiran 5. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.01	95
Lampiran 6. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.02	96
Lampiran 7. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.03	97
Lampiran 8. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.04	98
Lampiran 9. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.05	99
Lampiran 10. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.06	100
Lampiran 11. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.07	101
Lampiran 12. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.08	102
Lampiran 13. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.09	103
Lampiran 14. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.10	104
Lampiran 15. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.11	105
Lampiran 16. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.12	106
Lampiran 17. Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.13	107

Lampiran 18.	Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.14	108
Lampiran 19.	Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.15	109
Lampiran 20.	Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.16	110
Lampiran 21.	Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.17	111
Lampiran 22.	Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.18	112
Lampiran 23.	Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.19	113
Lampiran 24.	Tabel harga koefisien korelasi	114
Lampiran 25.	Tabel uji t	115

BAB I

PENDAHJULUAN

Infeksi saluran kemih merupakan masalah yang serius dan sering didapat pada perawatan pasca bedah urologi (1, 2,3). Selama ini bakteri Gram negatif *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobakter spp.* dan bakteri Gram positif *Staphylococcus spp.*, serta *Streptococcus* merupakan penyebab infeksi saluran kemih dan merupakan penyebab sebagian besar infeksi bernanah dari pasca bedah saluran kemih (4,5,6,7).

Gentamisina merupakan bakterisida yang efektif terhadap bakteri Gram negatif dalam saluran kemih dan pada pemberiannya kadar obat dalam urin lebih besar dibanding dengan kadar hambat minimal strain bakteri yang didapat (8-11,26).

Adanya resistensi dan efek samping yang disebabkan oleh gentamisina, timbul usaha mendapatkan jenis aminoglikosida baru dengan struktur kimia yang mirip, aktif terhadap bakteri yang resisten gentamisina dan lebih aman pada pemakaian klinik (7,8,10,16). Untuk mendapat senyawa baru ini dilakukan dengan isolasi dari berbagai jenis *Microspora* dan modifikasi struktur kimia (5,12,13). Resistensi ini timbul karena tidak tepatnya pemakaian antibiotik untuk jenis mikroba yang terdapat, dosis yang diberikan kurang sehingga kadar obat tidak mencapai kadar hambat minimal (KHM) dan jangka waktu terapi yang diberikan tidak mencukupi (6,9,12). Untuk mengatasi resistensi ini, pemakaian

antibiotika harus ditunjang data mikrobiologik dan farmakokinetik. Bila tidak, dikhawatirkan pada setiap pemakaian antibiotika baru akan menimbulkan resistensi, yang bila terus menerus demikian, maka perlu diciptakan antibiotika baru.

Salah satu turunan ketiga dari gentamisina ini adalah netilmisina. Aminoglikosida netilmisina merupakan modifikasi struktur sisomisina, sedangkan sisomisina merupakan senyawa dehidrogen gentamisina. Netilmisina pertama kali ditemukan oleh Wright tahun 1976 yang kemudian diproduksi dalam bentuk injeksi oleh Schering Plough Corp. NJ, tahun 1983 dan diproduksi serta beredar di Indonesia tahun 1986 (17-18).

Sebagai aminoglikosida baru, netilmisina pada saat ini dinyatakan mempunyai ototoksisitas lebih rendah dibanding kanamisina, gentamisina, tobramisina, sisomisina, amikasina dan nefrotoksisitas lebih rendah dibanding gentamisina (13, 16, 17, 21, 22). Pada percobaan in vitro netilmisina efektif terhadap bakteri *E. coli*, *Klebsilla spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Acenetobacter*, *Citrobacter* dan *Pseudomonas spp.* yang resisten gentamisina, tobramisina dan sisomisina (5, 14, 16, 17, 21, 22) dan juga bakteri Gram positif seperti *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* (14, 17, 18).

Seperti halnya pemakaian aminoglikosida pada umumnya, untuk terapi dengan netilmisina ada beberapa hal yang perlu diperhatikan yaitu, pertama obat tersebut mempunyai batas aman pakai atau indeks terapi yang sempit (13, 14, 16, 22). Kedua eliminasinya dipengaruhi oleh fungsi ginjal terutama

filtrasi glomerulus, karena obat tersebut tidak dimetabolisme dan terikat oleh protein dalam jumlah kecil (11-13,20). Ketiga netilmisina mempunyai efek samping ototoksik, nefrotoksik dan aligouri-akut (13-18). Oleh karena itu selain kultur mikrobiologi, penentuan dosis perlu disesuaikan menurut fungsi ginjal, baik karena adanya kegagalan fungsi ginjal maupun karena usia lanjut. Sehingga pada pemakaiannya perlu dilakukan penyesuaian dosis individual dan bila perlu dengan pemantauan kadar obat dalam darah dan urin.

Di negara kita belum pernah dilakukan penelitian farmakokinetik aminoglikosida terhadap penderita yang menggunakannya dan dosis yang diberikan biasanya berdasarkan pengalaman klinis dan atau informasi brosur. Sebagai obat baru yang saat ini juga digunakan di klinik, maka pada penggunaan netilmisina perlu dilakukan penelitian farmakokinetik agar dapat dicapai terapi secara rasional. Pada penelitian beberapa peneliti terdahulu melaporkan adanya perbedaan parameter farmakokinetik antara penderita dengan ginjal normal dan gangguan fungsi ginjal dan terdapat hubungan anatara farmakokinetik kreatinin dengan farmakokinetik netilmisina (28,43,44).

Penelitian ini dilakukan pada subyek penderita pasca bedah urologi dengan infeksi saluran kemih di Rumah Sakit Dr.Saiful Anwar Malang. Netilmisina diberikan secara intravena bolus, dengan dosis 2 mg/kg.BB terhadap dua kelompok subyek dengan harga klirens kreatinin \leq 70 ml/menit dan $>$ 70 ml/menit. Cuplikan darah diambil pada interval waktu tertentu dan kadar ditentukan secara mikrobiologik menurut metode difusi agar dengan menggunakan kertas cakram standar

dan sebagai bakteri uji *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P (18,19,23). Terhadap data tersebut dilakukan analisis dengan kompartemen satu atau dua (22-26,30-35) untuk mendapatkan parameter farmakokinetik waktu paruh obat ($t_{1/2}$), tetapan laju distribusi (α), tetapan laju eliminasi (K_{el}), volume distribusi, luas daerah dibawah kurva (AUC), dan klirens total (TBC) obat. Kemudian parameter farmakokinetik netilmisina dari subyek dengan klirens kreatinin ≤ 70 ml/menit dan > 70 ml/menit dianalisis secara "pooled t test". Dari penelitian ini dipelajari pula hubungan parameter farmakokinetik netilmisina ($t_{1/2}$, K_{el} , V_d , TBC) dengan parameter kinetika kreatinin (S_c , C_c).

Untuk penentuan serum kreatinin dan klirens kreatinin dari masing-masing subyek ditentukan dengan metoda Jaffe menggunakan pereaksi asam pikrat dalam suasana basa dan pengendap protein asam trikloro-asetat.

Dari penelitian ini akan diketahui farmakokinetik netilmisina pada subyek dengan ginjal normal maupun gangguan fungsi ginjal, serta hubungan serum kreatinin dengan waktu paruh obat dan klirens kreatinin dengan tetapan laju eliminasi, volume distribusi maupun klirens obat. Hubungan ini bermanfaat untuk menentukan dosis bagi penderita dengan ginjal normal maupun gangguan fungsi ginjal.

BAB II

I. TINJAUAN PUSTAKA

1. NETILMISINA

Dengan ditemukannya Streptomisina (1944) sebagai antibiotika golongan aminoglikosida untuk terapi infeksi bakteri Gram negatif, telah dikembangkan berbagai antibiotika aminoglikosida lain yang memiliki sifat kimia, antimikroba, toksisitas dan farmakokinetik yang hampir sama (13,14).

Antibiotika yang termasuk dalam golongan aminoglikosida ini terdiri dari dua atau lebih gula amino yang terikat melalui ikatan glikosidik pada inti heksose. Heksose atau aminosiklitol ini dapat berupa streptidin (streptomisin) atau 2-deoksistreptamin (aminoglikosida lain).

Senyawa aminoglikosida dikelompokkan menurut gula amino yang terikat pada aminosiklitol, diantaranya : neomisin, kanamisin dan gentamisin. Dari ketiga kelompok ini, gentamisin secara luas digunakan sebagai antibiotika pilihan terapi infeksi Gram negatif yang serius. Selain itu gentamisin juga digunakan sebagai aminoglikosida standar yaitu sebagai pembanding penemuan amino glikosida baru (20).

Adanya efek samping ototoksik dan nefrotoksik serta terjadinya resistensi yang disebabkan oleh penggunaan gentamisin, timbul usaha untuk mendapatkan jenis aminoglikosida baru dengan struktur kimia yang mirip

tetapi aktif terhadap bakteri yang resisten gentamisina dan lebih aman pada pemakaian klinik (11,16,17).

Untuk mendapat senyawa tersebut dilakukan dengan isolasi berbagai jenis mikromonospora dan modifikasi struktur kimia (4,9).

Dengan modifikasi secara spesifik terhadap struktur molekul, akan terjadi perubahan berbagai sifat, beberapa diantaranya memiliki makna klinik tertentu. Perkembangan tersebut diawali pada sekitar tahun 1970 yaitu dengan didapatkannya suatu senyawa dehidrogen gentamisina C-1A sebagai hasil isolasi Mikromonospora iyonensis, yang dikenal sebagai sisomisina. Dehidrogenasi atom C-4'-5' aminosiklitol gentamisina C-1A yang terdapat pada sisomisina, ternyata lebih efektif terhadap bakteri *Serratia*, *Proteus* dan *Pseudomonas* spp. yang resisten gentamisina. Hal ini karena dengan adanya dehidrogenasi tersebut dapat menyebabkan hilangnya tempat ikatan enzim fosforilasi dengan sisomisina. (6)

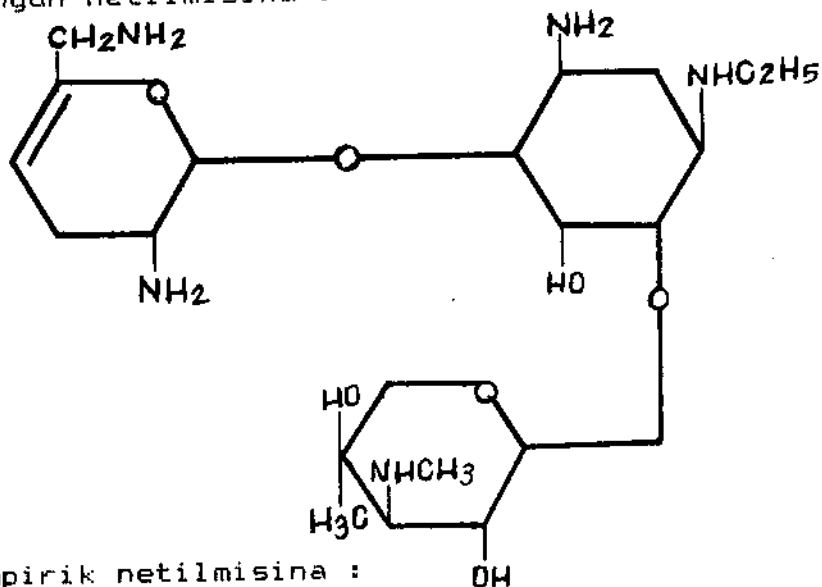
Pada tahun 1976 Wright memodifikasi struktur sisomisina dengan mensubstitusi Hidrogen dari gugus amino deoksistreptamin dengan etil. Aminoglikosida semi sintetik ini disebut 1-N-etil sisomisina yang dikenal sebagai netilmisina. Adanya alkilasi ini dapat meningkatkan aktivitas, memperlebar spektrum antimikroba dan memperkecil efek samping. Hal ini dikarenakan adanya gugus etil pada amina C1 yang dapat menyebabkan hilangnya tempat ikatan enzim asetilasi, adenilasi dan fosforilasi dengan netilmisina.

Pada tahun 1982 netilmisina sebagai garam sulfat telah diproduksi dalam bentuk injeksi oleh Schering Plough Corp., NJ. Pada tahun 1986 obat tersebut telah diproduksi dan beredar di Indonesia dengan nama yang sama (16,18,41).

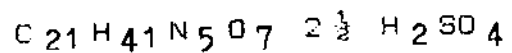
Sifat fisika kimia

Netilmisina mempunyai 5 gugus amina, merupakan polikation yang bersifat basa dan sangat polar (13,16,19).

Rumus bangun netilmisina :



Rumus empirik netilmisina :



Nama kimia netilmisina :

D-3-deoksi-4-C-metil-3-(metilamino)-B-L-arabinopiranosil-(1--4)-D-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoksi-D-glyseroheks-4-enopiranosil-(1--6)]-2-deoksi-N³-etil-L-streptamin sulfat (2:5) atau dapat dinyatakan sebagai

D-2,6-diamono-2,3,4,6-tetradioksi--D-glisero-heks-4-eno-
piranosil-(1-- 4)-D-[3-deoksi-4-C-metil-3-(metilamino)-B-
L-arabinopiranosil-(1-- 6)]-2-deoksi-1-N-etil-D-strepta-
min sulfat (2:5)

Netilmisina sebagai garam sulfat merupakan kristal mengkilat, warna putih kekuning-kuningan. Mudah larut dalam air dan tak larut dalam pelarut organik. Larutan 4% mempunyai pH 3,5 - 5,5 (19). Netilmisina sulfat sangat higroskopis. Pada pengeringan kehilangan berat tidak lebih dari 15 %. Pada pembakaran sempurna sisa pembakaran tidak lebih dari 1 % dan mengandung logam berat tidak lebih dari 30 ppm (19).

Preparat yang tersedia dalam bentuk suntikan berupa garam sulfat, bentuk garam ini paling kurang nyeri bila diberikan intramuskular (13). Injeksi netilmisina sulfat dalam wadah vial stabil sampai 24 bulan pada suhu 2° - 30° C dan dalam alat suntik stabil sampai 6 bulan (16).

Farmakologi

Mekanisme kerja

Mekanisme kerja antibakteri netilmisina sama dengan aminoglikosida lain. Netilmisina terikat pada permukaan dinding sel (6,14). Obat tersebut berdifusi melalui saluran yang terbentuk oleh protein dari membran luar bakteri dan masuk ke-dalam ruang periplasma (13). Transpor melalui membran dalam sitoplasma membutuhkan energi. Fase

transpor ini dapat dihambat oleh Ca^{++} , Mg^{++} , hiperosmolaritas, penurunan pH dan keadaan anaerob, sehingga aktivitasnya menurun pada lingkungan abses yang anaerobik (14,16).

Di dalam sel, obat terikat pada sub-unit 30 s ribosoma yang menyebabkan "salah baca" mRNA dalam proses tranlasi dan menghasilkan "protein yang salah" (6,13,14). Kejadian masuknya obat ke dalam sel berpengaruh pada sintesis protein yang mengganggu fungsi membran dan menyebabkan keluarnya K,Na, asam amino,zat esensiil lain sehingga bakteri mati (6).

Aktivitas dan spektrum antibakteri

Aktivitas aminoglikosida dipengaruhi perubahan pH, keadaan aerobik/anaerobik. Potensi aminoglikosida dalam suasana basa lebih kuat dibanding suasana asam (14,26).

Netilmisina aktif dalam kadar kecil yaitu dengan " break point " kepekaan 4 mcg/ml terhadap bermacam-macam bakteri patogen seperti E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp. (indol positif/negatif), P. aeruginosa, Serratia spp. dan Citrobacter spp. Secara invitro netilmisina aktif terhadap Haemophilus influenza, Salmonella spp., Shigella spp.dan Neisseria spp. Juga terhadap Staphylococcus yang menghasilkan penisilinase maupun non penisilinase, diantaranya strain yang resisten netisilin.Beberapa strain Providencia spp., Acinetobacter spp.,dan Aeromonas spp.,resisten terhadap netilmisin (16).

Menurut Fu dan Neu (1976) aktivitas antibakteri netilimisin yang diukur dari kadar hambat minimal (KHM) dapat dinyatakan pada lampiran 1.

Netilimisin mempunyai peranan penting dalam terapi infeksi bakteri Gram negatif yang resisten aminoglikosida lain. Pada studi invitro menunjukkan bahwa netilimisin efektif terhadap bakteri yang resisten gentamisina, tobramisina dan sisomisina (16,20,,22,25).

Resistensi

Masalah resistensi merupakan kesulitan utama dalam penggunaan antibiotika pada umumnya dan aminoglikosida pada khususnya. Resistensi terjadi karena tidak tepatnya pemakaian aminoglikosida untuk jenis bakteri penyebab infeksi, kurangnya dosis yang diberikan sehingga kadar obat tidak mencapai KHM dan jangka waktu terapi yang diberikan tidak mencukupi (7,12,13).

Mekanisme resistensi bakteri terhadap aminoglikosida perlu dijelaskan untuk mengetahui spektrum antimikrobanya (13,14). Adapun resistensi ini kemungkinan dapat disebabkan adanya perubahan dalam "target-sel", perubahan permeabilitas membran sel dan inaktivasi melalui enzim.

"Target-sel"aminoglikosida adalah sub-unit 30 s ribosoma dan tempat ini dapat berubah disebabkan oleh mutasi khromosoma bakteri. Mekanisme ini di klinik jarang terjadi dan hanya dinyatakan terdapat pada resistensi streptomisina.

Inaktivasi aminoglikosida melalui enzim merupakan mekanisme yang paling banyak dan sering dijumpai. Enzim yang dihasilkan bakteri memodifikasi obat dengan cara reaksi enzim pembawa plasmid. Modifikasi melalui enzim dapat terjadi dengan tiga cara yang berbeda yaitu asetilasi gugus amino (AAC), fosforilasi gugus hidroksil (APH) dan nukleotidilasi atau adenilasi gugus hidroksil (ANT) (6,13, 20). Enzim yang berperan dalam hal ini adalah asetil transferase, fosfotransferase dan adeniltransferase. Pada modifikasi molekul, aminoglikosida berubah sedemikian rupa sehingga tidak dapat diikat oleh sub-unit ribosoma (6).

Pembawa plasmid resisten tersebar luas (terutama di rumah sakit) dan membawa lebih dari 20 kode enzim . Keadaan ini menyebabkan penyempitan spektrum kanamisin, tobramisin dan gentamisin. Amikasin dan netilmisin kurang peka terhadap enzim yang prevalen saat ini, sehingga memegang posisi kunci dalam mengatasi infeksi yang diduga telah resisten terhadap gentamisin (14).

Pada umumnya netilmisin aktif terhadap strain bakteri yang menghasilkan enzim yang memodifikasi aminoglikosida dengan APH atau ANT misalnya *Klebsiella* spp. dan beberapa *Pseudomonas* serta *Serratia* spp. yang resisten (6,16). Terhadap bakteri yang menghasilkan enzim yang memodifikasi aminoglikosida dengan AAC aktivitas netilmisin bervariasi tergantung macam enzim asetilasannya (6).

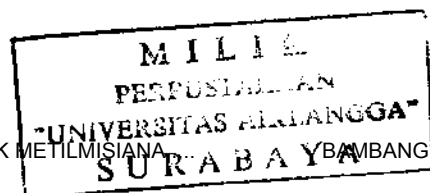
Fenetrasi aminoglikosida lewat membran sitoplasma merupakan proses aktif yang memerlukan energi, sehingga bakteri anaerob dan fakultatif resisten terhadap aminoglikosida ini. Resistensi alami bakteri terhadap aminoglikosida diduga juga berdasarkan kurangnya penetrasi obat ke dalam bakteri, misalnya resistensi terhadap Enterococcus.

Perubahan permeabilitas membran sel juga jarang dan terdapat pada kasus bakteri Pseudomonas tertentu. Dalam hal ini aminoglikosida tidak dapat menembus membran sel sehingga obat tidak efektif. Pada keadaan ini kadang-kadang diperlukan antibiotik beta laktam untuk membuka dinding sel sehingga aminoglikosida dapat mencapai "target sel" (6).

Indikasi

Pada studi klinik, netilmisina efektif terhadap bakterimia, septimia (termasuk sepsis dalam neonatus) dan infeksi serius pada saluran kemih, tulang, sendi, luka bakar, saluran cerna dan intra-abdominal termasuk peritonitis (16,17,21,40).

Netilimisina dalam pemakaian tunggal atau dalam kombinasi dengan antibiotika beta laktam seperti tikarsilina digunakan untuk terapi bermacam-macam infeksi. Di antaranya pielonefritis, infeksi saluran empedu, peritonitis, infeksi pleuro-pulmonari dan septisemia yang disebabkan bakteri Gram negatif yang resisten terhadap gentamisina (22).



Dosis dan cara pemberian

Dosis untuk pemakaian intramuskular maupun intravena adalah sama. Injeksi intravena dilakukan pelan-pelan yaitu dalam waktu 3 - 5 menit (16,27,28) atau diberikan dengan intravena infusi bersama larutan ringer laktat, glukosa 5 % atau larutan fisiologis (28).

Untuk penderita dengan komplikasi infeksi saluran kemih (ISK) dosis yang diberikan 4 mg/kg BB/hari (17). Dosis dapat dinaikkan menjadi 6 - 7,5 mg/kg BB/hari (46). Pada penderita dengan kelainan faal ginjal, dosis yang diberikan disesuaikan dengan klirens kreatinin normal (17,23,34,35,50).

Efek samping

Nefrotoksisitas dan ototoksisitas merupakan efek samping terbanyak pada pemakaian aminoglikosida di klinik dan toksisitas bervariasi tergantung jenis obat. Karena aminoglikosida merupakan antibiotika dengan indeks terapi yang sempit, maka untuk menghindari penumpukan obat yang toksis, pada penggunaannya perlu pemantauan kadar obat dalam plasma atau serum (14,23,26).

Nefrotoksisitas

Patogenesis nefrotoksisitas berhubungan dengan perlakuan obat terhadap ginjal disebabkan terjadinya akumulasi dan retensi intraselular obat dalam bagian korteks ginjal (14,23). Toksisitas ini bersifat reversibel dan hampir 8 - 26 % penderita yang diberi aminoglikosida

dalam beberapa hari mengalami gangguan fungsi ginjal (14).

Setelah filtrasi glomerulus, sebagian kecil dosis aminoglikosida mengalami reabsorpsi di lumen tubular ginjal bagian proksimal secara absorpsi endositosis. Obat tersebut disimpan dalam lisosoma sel tubular sehingga menyebabkan hambatan lisosomal fosfolipidase. Penghambatan enzim ini menyebabkan akumulasi fosfolipid di dalam liposoma yang ditandai dengan bertambahnya ukuran sel tubular. Akumulasi lebih lanjut dapat menyebabkan lisosoma menjadi labil sehingga sel mati dan terjadi nekrosis tubular. Nekrosis tubular yang akut, hipokalemia, hipokalsemia dan hipofosfatemia jarang terjadi, yang sering adalah naiknya kadar kreatinin sebesar 0,5 - 2 mg/dl (24,25).

Tanda-tanda permulaan kerusakan sel tubular adalah adanya ekskresi enzim dari "brush border" tubular, misalnya aminopeptidase, alkalifosfatase dan glukoseminidase. Setelah beberapa hari akan terjadi penurunan kemampuan ginjal, "mild protein uria" dan selanjutnya nampak penebalan hialin dan granular. Sebagai akibatnya maka filtrasi glomerulus akan berkurang (13,14).

Postulat lain menunjukkan adanya fase non oligouri yang disebabkan pengaruh aminoglikosida pada bagian distal nefron ginjal (14).

Nefrotoksisitas ditunjukkan oleh naiknya serum kreatinin sebesar 0,4 mg/dl. bila kadar serum kreatinin mula-mula < 2 mg/dl dan dan 0,8 mg/dl bila kadar serum kreatinin mula-mula > 2mg/dl (24,25).

Penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa nefrotoksisitas netilmisina lebih rendah dibanding aminoglikosida lain yaitu dibanding gentamisina, amikasin, dan tobramisina. Gejala nefrotoksisitas ini dapat diketahui dari makin rendahnya osmolaritas urin, terjadinya proteinuria, enzimuria, serta meningkatnya kadar nitrogen uria dalam darah (BUN) dan serum kreatinin hewan percobaan (16,21). Secara histologi, netilmisina mula-mula menyebabkan "cloudy swelling" pada epitel tubulus proksimalis yang kemudian diikuti nekrosis pada korteks ginjal (16).

Secara garis besar mekanisme dan tanda-tanda nefrotoksisitas adalah sebagai berikut (30) :

Mekanisme nefrotoksisitas :

- Akumulasi pada tubulus proksimal kemungkinan ditranspor melalui membran apikal dan basolateral.
- Bertambahnya jumlah dan ukuran lisosoma sekunder yang mengandung badan-badan mieloid.
- Kerusakan membran "brush border", pembekaan mitokondria, vakuolisasi sitoplasma, dilatasi endoplasmik retikular.
- Nekrose tubular.
- Obat menginduksi disfungsi lisosomal termasuk metabolisme fosfolipid.

Tanda-tanda nefrotoksisitas :

- Berkurangnya laju filtrasi glomerular.
- Menurunnya kemampuan pemekatan urin.

- Proteinuria (tubular) .
- Lisosoma enzimuria (misalnya alinin-aminopeptidase, gama-glutamil traspeptidase.
- Abnormalitas elektrolit yaitu menurunnya Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^{+}
- Glikosuri.
- Berkurangnya ekskresi amonium.

Ototoksisitas

Efek toksis dari netilmisina terhadap saraf otak Nervus VIII menyerang baik komponen vestibular (keseimbangan) maupun akustik (pendengaran). Pada hewan percobaan ototoksisitas netilmisina lebih rendah dibanding gentamisina, tobramisina, amikasina dan sisomisina (16,17,39).

Ototoksisitas ini disebabkan akumulasi obat dalam perilimfe dan endolimfe telinga bagian dalam. Akumulasi terjadi bila kadar obat dalam plasma tinggi dan difusi kembali ke darah lebih rendah. Waktu paruh aminoglikosida pada cairan otak 5-6 kali lebih besar dibanding dalam plasma. Akumulasi obat ini menyebabkan kerusakan progresif pada sel sensori dari vestibular maupun cochlear.

Perubahan histologi ini mempunyai korelasi dengan kemampuan cochlear terhadap respon suara. Bila satu sel sensori hilang dan tidak terjadi regenerasi, maka akan terjadi degenerasi retrograde dan hilangnya pendengaran yang ireversibel. Derajat disfungsi yang permanen ini didapat korelasi antara rusaknya rambut sel sensori dengan kadar obat yang terakumulasi. Pemberian aminoglikosida berulang-ulang menyebabkan hilangnya sel yang lebih banyak

dan mengakibatkan ketulian. Pada penderita usia lanjut jumlah rambut sel sensori lebih sedikit sehingga penderita lebih peka terhadap ototoksisitas.

Ototoksisitas dapat didiagnose dengan hilangnya pendengaran sebanyak 10 desibel untuk pengukuran audometri pada 125 - 8000 Hz (24,25,28,31). Ototoksisitas pada vestibular ditandai dengan vertigo, nystagmus dan kehilangan keseimbangan, sedang gangguan pendengaran ditandai dengan tinnitus, rasa penuh pada telinga dan ketulian (30).

Ototoksisitas netilmisina ternyata mempunyai korelasi dengan naiknya kadar puncak obat dalam darah, kelainan fungsi ginjal dan adanya terapi dengan aminoglikosida lain (13,16). Tetapi peneliti lain menyatakan, tidak ada korelasi antara ototoksisitas dengan lama pengobatan, dosis total, dosis per hari dan pemakaian diuretik (16).

Hambatan neuromuskular

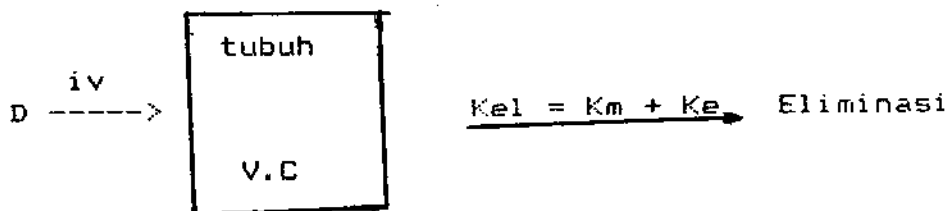
Aminoglikosida menghambat transmisi neuromuskular dengan menghambat pelepasan asetilkolin dan mengurangi kepekaan asetilkolin.

Dibanding gentamisina, netilmisina mempunyai potensi 2 kali lebih besar dalam potensiasi aksi letal dari tubokurarin. Oleh karena itu, pemberian netilmisina pada penderita yang mendapat anaestesi atau "neuromuskular blocking agent" harus hati-hati, begitu pula pada penderita myastenia gravis, parkinson dan botulism (16).

Farmakokinetik netilmisina

Aminoglikosida merupakan antibiotika pilihan untuk terapi infeksi bakteri Gram negatif yang serius. Obat ini mempunyai batas aman pakai atau indeks terapi yang sempit, sehingga untuk menghindari penumpukan obat yang toksis, penggunaannya perlu pemantauan kadar obat dalam serum maupun urin, terutama pada penderita dengan kelainan ginjal dan atau usia lanjut (33,34,48,52). Untuk itu beberapa usaha analisis telah dilakukan dengan mencari penentuan kadar yang praktis (48,50,62). Dengan dapat ditentukannya kadar obat maka dengan pendekatan matematis farmakokinetik, dilakukan analisis data sesuai dengan model kompartemennya. Pada pemantauan aminoglikosida peneliti-peneliti sebelumnya menggunakan model kompartemen satu (48,49,81) atau kompartemen dua (27,43,44,48,49).

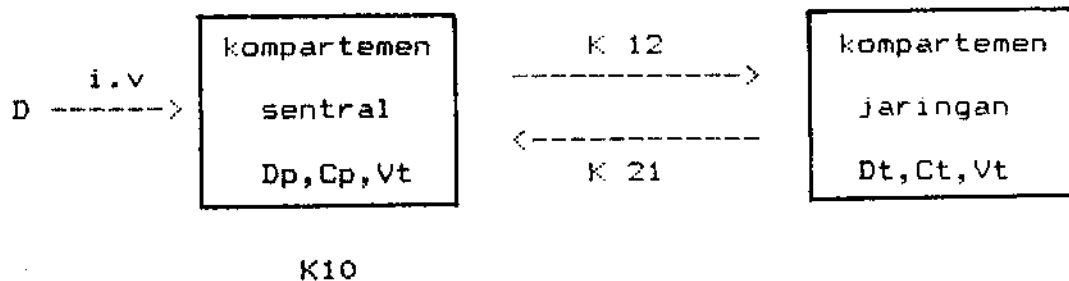
Untuk kinetika obat yang berdasarkan model kompartemen satu terbuka, diasumsikan obat disitribusikan secara cepat dan terjadi keseimbangan antara cairan pendistribusi (darah) dengan jaringan. Ekskresi menurut reaksi order kesatu. Model kompartemen satu secara skematik dapat digambarkan sebagai berikut :



Prinsip model kompartemen satu : tubuh merupakan

kompartmenten satu dengan volume = V , kadar obat setiap waktu t dinyatakan dengan C , fase distribusi terjadi cepat dan tidak teramati pada kurva kadar vs waktu. Ekskresi obat dalam tubuh dianggap berlangsung menurut reaksi order kesatu dengan tetapan kecepatan eliminasi (K_{el}) yang meliputi tetapan laju metabolisme (K_m) dan tetapan laju ekskresi ginjal (K_e) (32,34).

Pada model kompartmenten dua terbuka dengan asumsi pemindahan obat antar kompartmenten mengikuti reaksi order kesatu dapat dinyatakan sebagai gambar berikut :

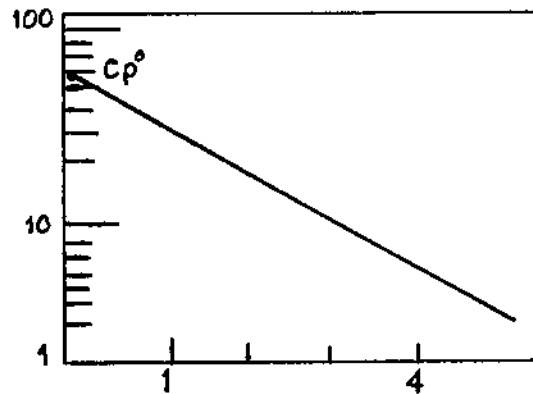


K_{12} , K_{21} merupakan tetapan laju distribusi

K_{10} merupakan tetapan laju eliminasi kompartmenten sentral

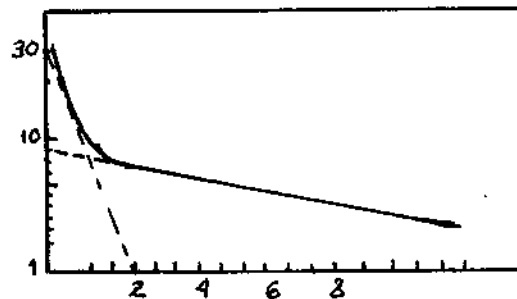
Kompartmenten satu atau kompartmenten sentral, yaitu darah, cairan ekstrasellular dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi, pada kompartmenten ini dengan cepat terdifusi oleh obat. Kompartmenten dua atau kompartmenten jaringan, obat berkesetimbangan secara lambat. Pada konsep ini obat dianggap mengalami eliminasi melewati kompartmenten sentral.

Gambar kurva kadar obat vs waktu pada pemberian iv untuk kompartemen satu dan kompartemen dua , masing-masing sebagai berikut :



Gambar 1a

Kurva kadar obat vs waktu pemberian obat intravena,
model kompartemen satu



Gambar 1b

Kurva kadar obat vs waktu pemberian obat intravena
model kompartemen dua

Pada penelitian farmakokinetik netilmisina pemberian intravena, umumnya peneliti terdahulu melakukan pengambilan cuplikan darah selama 8 jam, yaitu selama jangka waktu interval pemberian (27,28,42-45). Dalam waktu ini diperkirakan merupakan 3-5 kali waktu paruh biologik obat (32), sehingga diharapkan telah terjadi fase distribusi dan

eliminasi yang sempurna. Dengan pengambilan cuplikan darah selama 8 jam Hensley (1978) menganalisa kadar netilmisina berdasarkan model kompartemen satu dan dua, sedangkan Humbert et al (1977), Schrogie et al (1977), Riff et al (1978), Pechere et al (1978) menganalisa kadar netilmisina berdasar model kompartemen dua (27,28,44,83). Pada pengambilan darah selama 24 jam dan fraksi urin selama 72 jam, Folath (1978) mendapatkan model kompartemen tiga (38).

Absorpsi

Netilmisina sebagaimana aminoglikosida lain adalah senyawa polikation yang sangat polar, sangat sedikit atau hampir tak diabsorpsi melalalui saluran cerna (13,16,48). Absorpsi melalui oral dan rektal < 1% (13). Pemberian injeksi secara intra muskular menghasilkan absorpsi sangat cepat dan sempurna, walaupun kecepatan absorpsi ini tergantung tempat penyuntikan (16,48). Kadar puncak obat dalam darah 30 - 66 menit (16). Bila injeksi intra muskular dilakukan berulang-ulang pada tempat yang sama, absorpsinya menurun sehingga kadar puncak obat dalam darah didapatkan lebih rendah dari pada yang diharapkan. Oleh karena itu pemberian aminoglikosida secara intra muskular terhadap penderita yang dalam keadaan kritis sebaiknya dihindari (48).

Distribusi

Pada pemberian secara ekstravaskular, netilmisina didistribusi secara cepat dan mencapai keseimbangan 15 menit sesudah penyuntikan (46). Pada pemberian intra vena

bolus 3 - 5 menit, waktu paruh distribusi ($t_{1/2 \alpha}$) 5 - 20 menit (16,48), sedangkan Riff (1977) mendapatkan harga waktu paruh distribusi rata-rata 9,2 menit (rentang 6,4 - 10,4 menit), Humbert (1978) mendapatkan waktu paruh distribusi $0,33 \pm 0,16$ jam (27,28). Distribusi sempurna tercapai 30 menit setelah pemberian (16). Volume distribusi (V_d) pada orang dewasa rata-rata 0,16 - 0,34 l/kg (16,27). Pada usia lanjut $V_d = 0,22 - 0,25$ l/kg, hal ini disebabkan jumlah air dalam tubuh orang usia lanjut menurun, karena obat bersifat polar maka V_d obat cenderung menurun (13,35).

Netilmisina terikat pada plasma protein dalam jumlah kecil yaitu 0 - 20 % (8,20). Pada orang hamil, obat akan terakumulasi dalam janin dan cairan amniotik (16).

Dengan menggunakan model kompartemen tiga, Folath (1978) mendapatkan volume distribusi 2 - 4 kali lebih besar dibanding peneliti lain.

Eliminasi

Setelah mengalami filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubular, aminoglikosida diekskresi melalui urin dalam keadaan tidak berubah atau utuh. Pada hari pertama pemberian ekskresi ginjal obat dalam urin 70 - 80 % dari dosis yang diberikan. Hal ini terjadi karena obat tersebut tidak mengalami metabolisme (38,48).

Beberapa peneliti mendapatkan waktu paruh eliminasi berbeda-beda (Tabel 1)

Tabel 1

Harga waktu paruh eliminasi netilmisina pemberian intra vena oleh beberapa peneliti

No.	Peneliti	Tahun	$t_{1/2}$ eliminasi (jam)	Keterangan
1.	Riff et al	1977	1,72 (1,51-1,98)	Subyek normal
2.	Welling	1977	2,1 ± 0,5 6,2 ± 2,3 12,9 ± 5,6	Cc=104-134 Cc=50-100 Cc=20-46 Usia lanjut
3.	Humbert	1977	2,4 ± 0,32	Subyek normal
4.	Luft	1978	2,7 ± 1,2 10,0 ± 4,8 31,8 ± 7,2	Cc=68 ± 14 Cc=28 ± 10 Cc=9 ± 2
5.	Folath	1978	1,99 ± 0,19	Subyek normal

Keterangan : Cc (klirens kreatinin) dalam ml/menit.

Analisis netilmisina dalam cairan biologik

Beberapa cara penentuan kadar netilmisina dalam darah, urin dan jaringan lain telah dilaporkan (50,62). Adapun cara yang dilakukan ada dua macam, yaitu metode biologik dan metode kimia (lampiran 2).

Metode biologi yang biasa digunakan yaitu cara mikrobiologik, radioimmunoassay (RIA) dan radioenzimatic assay (REA). Dua tehnik biologik lain yang dikembangkan yaitu enzyme mediated immunoassay (Emit) dan fluorescence polarization immunoassay (FPPIA). Sedangkan untuk metode kimia dapat dilakukan dengan high performance liquid

chromatographic (HPLC) dan gas liquid chromatography (GLC) (48,50,62).

Metode RIA, REA, Emit, FPIA dapat dikerjakan dengan cepat, hasil teliti dan spesifik tetapi metode ini kurang ekonomis untuk laboratorium kecil, karena perlu pereaksi dan alat yang mahal (48). Metode HPLC dan GLC juga spesifik dan teliti tetapi metode ini memerlukan alat dan pereaksi yang mahal disamping untuk sampel yang besar tidak dapat ditentukan dalam waktu yang singkat. Sehingga metode kimia ini kurang sesuai untuk pemakaian klinik (48,50).

Metode mikrobiologik merupakan cara analisis berdasarkan pengaruh hambatan obat terhadap pertumbuhan bakteri. Metode ini ketelitiannya cukup tinggi, dapat untuk mengukur kadar obat sampai 0.5 mcg/ml, tidak perlu peralatan khusus sehingga relatif lebih mudah dan murah. Metode ini digunakan juga sebagai standar penentuan kadar aminoglikosida dalam farmakope (48,51). Kejelekannya perlu waktu lama, memerlukan larutan baku dari cairan biologik dan untuk pengambilan cuplikan darah tidak dapat digunakan heparin karena heparin menurunkan potensi aminoglikosida (48,63). Ada dua cara umum yang digunakan yaitu "Cylinder plate" atau "Plate assay" dan "Turbidimetric" atau "Tube assay". Dalam praktek cara "Cylinder plate" lebih banyak digunakan karena lebih praktis (51,59). Penetapan kadar netilmisina cara mikrobiologik "Cylinder plate" ini berdasarkan difusi agar. Pada difusi agar ada dua metode yang digunakan yaitu metode sumur dan metode kertas cakram. Sebagai

bakteri standar, untuk metode sumur digunakan *Bacillus substilis* (29,40) atau *Staphyillus ephidermidis* (24,40,43) yang multi resisten, sedangkan untuk metode kertas cakram digunakan *Staphylococcus aureus* yang multi resisten (19). Penggunaan *Bacillus substilis* sebagai bakteri uji, hasilnya kurang spesifik, sedangkan penggunaan *Staphylococcus* yang multi resisten hasilnya lebih spesifik (48). Bakteri uji *S.aureus* dan *S.ephidermidis* multiresisten ini, resisten terhadap bensil penisilina, ampisilina, karbenasilina, metsilina, kolistina, sulfasomidina, tetrasiklina, eritromisina, klindamisina, sefaleksina dan khloramfenikol (21,62).

Pada penelitian ini digunakan metode difusi agar dengan kertas cakram. Sebagai bakteri uji *S.aureus* ATCC 6538 P dengan media "Neomycin assay agar antibiotic medium no.11" BBL. Media terdiri dua lapis (overlay), lapisan atas media "seed layer" yang mengandung suspensi bakteri, sedang lapisan bawah "base layer" tanpa bakteri.

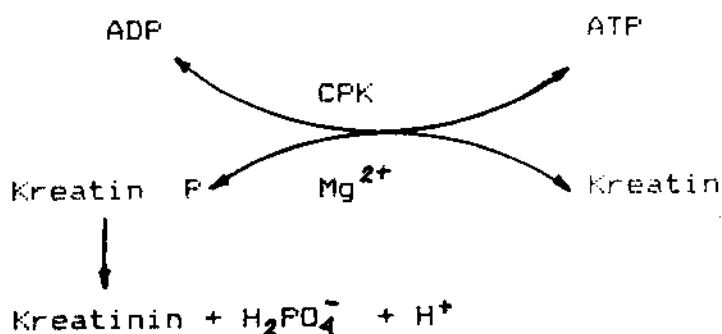
2. KREATININ

Pengukuran kadar kreatinin dalam darah dan urin serta pengukuran kadar nitrogen dalam darah, secara luas telah digunakan dalam klinik untuk uji fungsi glomerulus dalam memantau fungsi ginjal (32,34,35,65,66,69). Dibanding dengan metode pengukuran klirens inulin dan klirens isotop, metode tersebut di atas lebih praktis, tidak perlu memasukkan obat atau substrat lain kedalam tubuh penderita, waktu pendek, TESIS FARMAKOKINETIK METILMISIANA BAMBANG SIDHARTA

biaya lebih murah, risiko lebih kecil dan dapat digunakan secara luas (65).

Menentukan fungsi ginjal hanya berdasar BUN mempunyai banyak kelemahan, karena tergantung keseimbangan nitrogen, sehingga variasi diet (terutama diet protein) dan kelainan katabolisme protein oleh berbagai penyakit dapat mempengaruhi kadar ureum darah. Sedangkan pengukuran kreatinin tidak dipengaruhi oleh faktor-faktor tersebut (65,66,68).

Kreatinin merupakan produk akhir dari metabolisme protein dalam jaringan (65,66,68). Senyawa tersebut secara normal terdapat dalam darah dan urin. Reaksi pembentukan kreatinin terjadi secara "irreversible" dari kreatin fosfat. Di dalam tubuh kreatinin terdapat dalam bentuk kreatin fosfat di jaringan otot. Kreatin fosfat dapat digunakan sebagai sumber energi fosfat tinggi, dalam bentuk ATP. Kreatin fosfat dapat disimpan dalam otot sampai 4 kali kadar ATP dan jika energi diperlukan, kreatin fosfat dan ADP secara enzimatik dirubah menjadi kreatin dan ATP seperti reaksi berikut ini (66).



Kecepatan pembentukan kreatinin sebanding dengan jumlah kreatin dalam tubuh, berat badan, umur dan jenis kelamin (66,68,69).

Serum kreatinin

Kreatinin sebagai hasil metabolisme jaringan otot endogen dilepas dan didistribusikan ke seluruh tubuh dari waktu ke waktu. Pelepasan ini sebanding dengan kadar kreatinin dalam serum. Kadar kreatinin rata-rata dalam serum subyek normal untuk wanita 0,6 - 1 mg/dl dan pada laki-laki 0,8 - 1,3 mg/dl (65). Kecepatan produksi kreatinin endogen mempunyai korelasi positif dengan berkurangnya massa otot, sedangkan ekskresi kreatinin dalam urin mempunyai korelasi positif dengan berat badan dan luas permukaan tubuh. Dengan demikian klirens kreatinin renal mempunyai korelasi positif dengan ukuran tubuh (67,71,72).

Kadar serum kreatinin konstan baik pada usia muda atau usia lanjut, karena produksi kreatinin relatif tidak dipengaruhi oleh umur. Oleh karena itu sangat penting untuk diketahui bahwa harga serum kreatinin yang sama tidak menunjukkan "level" fungsi ginjal yang sama pada penderita muda dan tua (68,71,74).

Setelah terdistribusi bersama serum, kreatinin diekskresikan melalui ginjal. Ekskresinya sebagian besar melalui proses filtrasi glomerulus dan sebagian kecil (+10%) melalui sekresi tubular ginjal. Menurut Nielson et al (1971) ekskresi urin kreatinin berkurang dengan bertambahnya umur, karena ekskresi urin kreatinin tergantung umur (74). Kadar

serum kreatinin dapat naik bila terjadi pengurangan laju filtrasi glomerulus (GFR) atau eliminasi urin mengalami penyumbatan. Kondisi yang menyebabkan naiknya serum kreatinin yaitu kegagalan jantung, kehilangan cairan seperti muntah, diare dan kelainan saluran cerna. Diabetes militus yang tidak terkontrol, diabetes insipidus, penggunaan diuretik terlalu banyak dan defisiensi garam secara berlebih juga berpengaruh. Selain itu kerusakan glomerulus, tubulus, pembuluh darah ginjal dan jaringan interstitial juga berpengaruh. Beberapa kelainan pasca ginjal seperti BPH, neoplasma yang menekan ureter, kalkuli yang menekan ureter atau abnormalitas bawaan yang menekan ureter dapat menyebabkan naiknya kadar serum kreatinin (66).

Klirens kreatinin

Yang dimaksud klirens kreatinin ialah perbandingan ekskresi kreatinin dalam urin dengan kadar kreatinin dalam plasma (32).

Untuk memantau fungsi ginjal, pengukuran klirens kreatinin lebih peka dibanding dengan cara pengukuran serum kreatinin dan kadar urea dalam darah, karena cara ini lebih menggambarkan fungsi glomerulus yang sesungguhnya (65,76).

Beberapa hal yang kurang menguntungkan dari cara ini ialah pengumpulan urin selama 24 jam memerlukan kerja sama yang baik dengan penderita, memerlukan waktu penetapan yang lebih panjang dan biaya lebih tinggi. Selain itu adanya kemungkinan pengukuran klirens kreatinin tidak teliti, disebabkan kesalahan dalam pengosongan kandung urin yang

tidak sempurna. Pengukuran klirens kreatinin juga sulit dilakukan pada bayi dan penderita gangguan mental (75). Pengukuran klirens kreatinin berdasarkan serum kreatinin dan ekskresi kreatinin dalam urin menggunakan rumus berikut:

$$C_c = \frac{U \times V}{S_c \times 1440} \times \frac{1,73}{LPT} \dots\dots\dots (1)$$

C_c = klirens kreatinin (ml/menit)

U = kadar kreatinin dalam urin (mg/ml)

V = volume urin selama 24 jam (ml)

S_c = kadar kreatinin dalam serum (mg/dl)

1440 = perubahan dari ml/24 jam menjadi ml/menit.

LPT = luas permukaan tubuh dalam m².

Luas permukaan tubuh didapat dari rumus (68,74,76) :

$$\log A = 0,425 \log W + 0,725 \log H - 2,144 \dots\dots (2)$$

W = berat badan dalam kg

H = tinggi badan dalam meter

Selain berdasarkan rumus di atas, penentuan klirens kreatinin berdasarkan kadar serum kreatinin saja, dapat dilakukan dengan cepat menggunakan nomogram dan rumus. Rumus yang digunakan ialah rumus dari Jeliffe, Edward & White dan Cockcroft & Gault (70,72).

Harga klirens kreatinin subyek normal berkisar 100 - 130 ml/menit. Klirens kreatinin menurun pada usia pertengah-

an atau pada penderita dengan kelainan fungsi ginjal (32,73)

Pada perkembangan terakhir kliren kreatinin digunakan sebagai petunjuk untuk pengaturan dosis (dosage regimen) (67,78,79).

Kinetika kreatinin

Kinetika kreatinin dalam tubuh diprakirakan berdasarkan model kompartemen satu terbuka (75).

Perubahan kadar kreatinin dalam serum (S_c) setiap perubahan waktu t , dalam model farmakokinetik order kesatu dapat ditulis sebagai berikut :

$$\frac{d S_c}{d t} = \frac{K_o}{V} - K_n S_c \dots\dots\dots 3$$

Integrasi persamaan 3 pada $S_c = 0$ dan $t = 0$ didapat :

$$S_c = \frac{K_o}{V \cdot K_n} (1 - e^{-K_n t}) \dots\dots\dots 4$$

K_o = tetapan laju produksi kreatinin endogen, mengikuti order ke nol (dalam tubuh)

V = volume distribusi kreatinin dalam tubuh

K_n = tetapan laju eliminasi kreatinin dalam tubuh (order kesatu)

S_c = kadar kreatinin dalam darah

Pada keadaan tunak ("steady state") yaitu $t = \infty$, kadar kreatinin dalam serum adalah :

$$S_c = \frac{K_o}{V \cdot K_n} \dots\dots\dots 5$$

Hubungan kinetika netilmisina dan kinetika kreatinin

Untuk obat-obat yang didistribusikan dalam tubuh menurut kompartemen satu, tetapan laju eliminasi total merupakan jumlah tetapan laju eliminasi ginjal (K_e) dan tetapan laju eliminasi bukan ginjal atau metabolisme (K_f)

$$K = K_e + K_f \dots\dots\dots 6$$

Karena netilmisina dalam tubuh tidak dimetabolisme

$$K = K_e \dots\dots\dots 7$$

Menurut Gibaldi, K_e dapat dihubungkan dengan klirens kreatinin (C_c) (37).

$$K_e = a.C_c \dots\dots\dots 8$$

K_e = konstanta laju eliminasi melalui ginjal

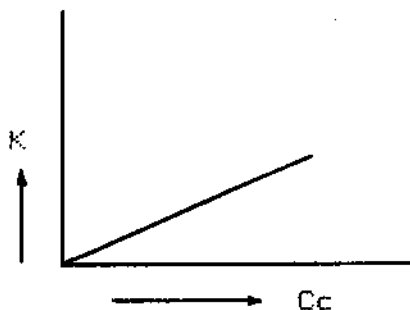
a = koefisien arah

C_c = klirens kreatinin

Persamaan 7 disubstitusikan kedalam persamaan 8 :

$$K = a.C_c$$

Hubungan laju eliminasi dengan klirens kreatinin digambarkan sebagai berikut :



Gambar 2

Grafik tetapan laju eliminasi total netilmisina terhadap klirens kreatinin penderita.

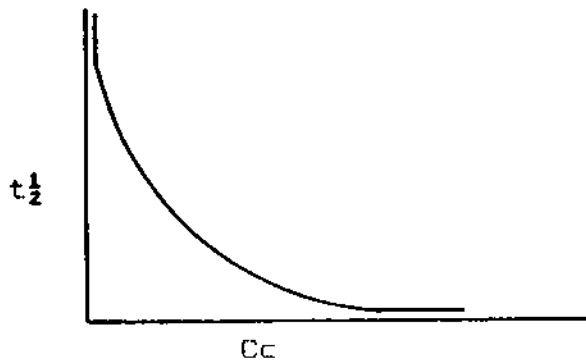
Waktu paruh biologik netilmisina dinyatakan sebagai persamaan :

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \dots\dots\dots 10$$

Substitusi persamaan 9 kedalam persamaan 10 :

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{a.Cc} \dots\dots\dots 11$$

Hubungan waktu paruh biologik ($t_{1/2}$) netilmisina dan klirens kreatinin (Cc) seperti pada gambar dibawah :



Gambar 3

Grafik waktu paruh biologik terhadap klirens kreatinin.

Karena kreatinin tereliminasi dari tubuh melalui ginjal, maka klirens kreatinin ginjal sama dengan klirens kreatinin total dalam tubuh (75).

$$Cc = V.Kn \dots\dots\dots 12$$

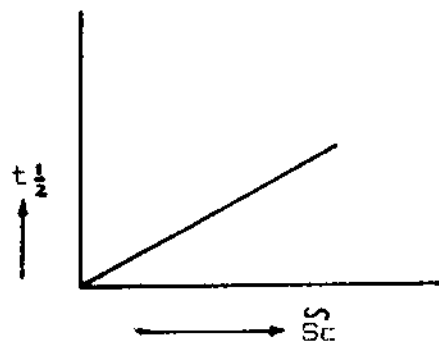
Jika persamaan 12 disubstitusikan kedalam Persamaan 5 didapat :

$$S_c^s = \frac{K_0}{C_c} \dots\dots\dots 13$$

Substitusi Persamaan 13 kedalam Persamaan 11 :

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{a \cdot K_0} S_c \dots\dots\dots 14$$

Hubungan waktu paruh biologik ($t_{1/2}$) netilmisina dan kadar kreatinin tunak (S_c^s) terlihat pada gambar berikut :



Gambar 4

Grafik waktu paruh biologik netilmisina terhadap kadar kreatinin dalam darah pada keadaan tunak.

Ekskresi obat-obat dalam ginjal melalui filtrasi glomerulus, mempunyai korelasi dengan klirens kreatinin endogen. Karena netilmisina diekskresi melalui filtrasi glomerulus maka dengan mengetahui klirens kreatinin dapat ditentukan dosis obat untuk subyek dengan kelainan fungsi ginjal (67,78,79).

Pemberian netilmisina pada penderita dengan kegagalan fungsi ginjal dapat diatur dosisnya dengan dua cara (78) :

1. Diberi obat dengan dosis yang lebih rendah tetapi dengan interval seperti pada orang normal.
2. Diberi dosis seperti pada orang normal tetapi

dengan interval yang lebih panjang.

Pengurangan pemberian dosis obat:

Aturan ini dapat dijelaskan dengan persamaan :

$$D = D_n \frac{K_{ep}}{K_e} \dots\dots\dots 15$$

D = dosis yang disesuaikan .

D_n = dosis normal

K_{ep} = tetapan laju eliminasi total pada penderita .

K_e = tetapan laju eliminasi total obat pada subyek normal.

K_{ep} dihitung dengan Persamaan 8 dimana dalam Persamaan tersebut terdapat klirens kreatinin.

$$D = D_n \frac{a.C_c}{K_e} \dots\dots\dots 16$$

Pengaturan interval pemberian dosis obat :

Kemungkinan pilihan adalah diberikan dosis tertentu dengan interval diperpanjang.

$$I = I_n \frac{K_{el}}{a.C_c} \dots\dots\dots 17$$

I = interval pemberian dosis yang diatur

I_n = interval pemberian dosis normal

K_{el} = tetapan laju eliminasi total obat pada subyek normal.

C_c = klirens kreatinin.

Persamaan regresi korelasi

Berdasarkan kinetika kreatinin dan kinetika netilmisina,

peneliti terdahulu mendapatkan hubungan antara indikator fungsi ginjal (C_c dan S_c) dengan parameter farmakokinetik netilmisina sebagai berikut :

Humbert (28).

$$\beta = 0,002 C_c + 0,17, n = 24, r = 0,97, p < 0,001$$

$$t_{1/2} \beta = 2,275 C_c + 2,865, n = 24, r = 0,924, p < 0,001$$

Luft (43).

$$\beta = 0,003 C_c - 0,13, r = 0,85, p < 0,001$$

$$V_d \text{ area} = 353,7 - 1,4 C_c, r = - 0,83, p < 0,0001$$

$$TBC = 0,65 C_c + 3,72, r = 0,90, p < 0,0001$$

Dugal (83).

$$t_{1/2} \beta = 183 S_c + 746, r = 0,95, p < 0,001, t = \text{menit}$$

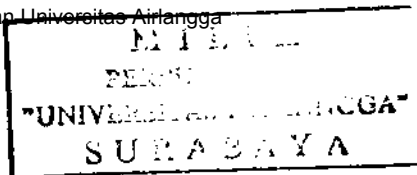
Welling (45).

$$\beta = 0,002 C_c + 0,002, r = 0,79, p < 0,01$$

$$t_{1/2} \beta = 4,32 S_c - 1,22, r = 0,85, p < 0,01$$

3. INFEKSI SALURAN KEMIH (ISK)

Infeksi bakteri pada saluran kemih dapat dijumpai pada semua kelompok umur baik wanita maupun pria. Keparahan infeksi ini bervariasi mulai dari infeksi yang ringan sampai infeksi sistemik yang berat. Variasi infeksi ini dapat diketahui dengan pemeriksaan bakteri. Pemeriksaan bakteri penyebab ISK sangat penting dalam penentuan diagnose dan pengontrolan terapi. Untuk pemeriksaan bakteri ISK, cupli-



kan urin diambil dengan metoda SPA (suprapubic aspiration) atau MSU (mid stream urine) (61,63,80).

Menurut Stacy (1983) infeksi nosokomial di Amerika Serikat sebagian besar (40 %) karena ISK. Dari jumlah tersebut 75-80 % infeksi berasal dari penggunaan kateter atau alat urologi lain (5) dan sebagian kecil karena trauma. Pada infeksi ini bakteri masuk ke kandung kemih kemudian melalui ureter naik ke ginjal.

Infeksi karena bakteri mungkin bisa dari flora penderita sendiri, tetapi mungkin didapat dari kontaminasi silang antar penderita. Selain itu sterilitas tempat pembedahan, lama tinggal sebelum pembedahan, faktor-faktor bedah sendiri seperti tehnik bedah yang kurang baik, kontaminasi alat, lama pembedahan, kehilangan darah yang berlebihan, drainase yang tidak benar, demam nekrosis dan perawatan pasca bedah dapat menyebabkan terjadinya infeksi. Sedangkan faktor penderita yang menyebabkan bertambahnya resiko pembedahan adalah kelainan hematologi antara lain diabetes yang tidak terkontrol dan reumatik artritis.

Umumnya bakteri Gram negatif patogen yang didapat dalam urin adalah E.coli (5,80). Bakteri Gram negatif lain yang menyebabkan ISK adalah Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas spp., Acinetobacter, Proteus spp., Serratia spp., Providencia dan Citrobacter (3-5,80). Selain itu ISK dapat disebabkan oleh bakteri Gram positif Staphylococcus aureus dan Streptococcus (3-5).

Sebagai obat pilihan untuk terapi ISK digunakan amok-

sisilina, kotrimoksosolum, piperasilina, meslosilina, sefaloksina, seftisoksina, moksolatum, sefoferasonum, gentamisina, amikasina atau netilmisina (3-11).

BAB II**BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN****1. BAHAN PENELITIAN****Obat**

- Serbuk netilmisina sulfat (Schering Corporation USA, tiap mg serbuk ekuivalen dengan 658 mcg netilmisina basa anhidrous, waktu kedaluwarsa September '89 .
- Injeksi netilmisina sulfat (Nitromycin injeksi - PT.Essex Indonesia) nomor batch : BUWHC 4, waktu kedaluwarsa Juni '91 .
- Seronorm Routine (E.Merck), No.batch 603, waktu kedaluwarsa Maret 1990.

Pereaksi

- Natrium dihidrogen fosfat PA (E Merck)
- Dinatrium hidrogen fosfat PA (E Merck)
- Pereaksi kreatinin : Kit test Combinator (Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica), Lot.no. 61213599, waktu kedaluwarsa 1 Juni '90.
- Asam tri khlor aasetat. Lot.no.61478201, waktu kedaluwarsa 1 Juli '89.
- Bakteri Staphylococcus aureus ATCC 6538 F.
- Neomycin Assay agar, media antibiotik no.11 (BBL), Lot.AIDTCQ, waktu kedaluwarsa 1 Januari '92.
- Media-media yang diperlukan untuk identifikasi bakteri uji.

- Kertas cakram (disk) standar, garis tengah 12,7 mm (Antibiotica testblattchen), Ref. no. 3231262.
- Kertas Millipore, garis tengah 0,22 mcm, Cat.6VWP 01300, Lot.HBJK8547A.

2. ALAT

- Double Beam Spectrofotometer UV-VIS Beckman - USA
- Vacuum drying oven.
- Autoclave Vernitron.
- Vortex JR Mixer (Scientific industries)
- Alat pemusing.
- Lemari pengering (Thaleo)
- Lemari pengeram (inkubator 37^oC) Forma Scientific
- Antibiotic zone reader (Fisher Lilly)
- Laminar flow
- Clinipet 100 mcl
- pH meter
- Alat-alat gelas lain

3. JADWAL DAN TEMPAT PENELITIAN

jadwal

kegiatan	waktu
- penelitian pendahuluan	Agustus - Oktober 1988
- penyiapan alat dan bahan	September - Oktober 1988
- pengumpulan data	November 1988-Maret 1989
- pengolahan data	Maret - April 1989
- analisa data	Maret - Mei 1989
- penulisan tesis	April - Agustus 1989

Tempat penelitian

- lab./ UPF Bedah RSUD Dr.Saiful Anwar Malang
- lab.Mikrobiologi RSUD Dr.Saiful Anwar Malang
- lab.Patologi klinik RSUD Dr.Saiful Anwar Malang
- lab/UPF THT RSUD Dr.Saiful Anwar Malang
- PT.ESSEX Indonesia Pandaan

4.METODE PENELITIAN**Subyek**

Penderita pria pasca bedah urologi dengan infeksi saluran kencing (jumlah bakteri $\geq 10^5$) yang peka terhadap netilmisina, usia ≥ 50 Th. dengan BB ≥ 40 kg. Pada masa persiapan operasi selama 24 jam sebelumnya penderita tidak diberi antibiotik.

Penderita sebagai subyek dibagi 2 kelompok yang berbeda, masing-masing kelompok dibagi berdasarkan harga klirens kreatinin (Cc) yaitu :

- a.Kelompok dengan harga Cc > 70 ml/menit.
- b.Kelompok dengan harga Cc ≤ 70 ml/menit.

Menurut riwayat penyakit, penderita tidak pernah atau kecenderungan alergi terhadap obat terutama antibiotik dan tidak ada keluhan pusing, vertigo dan rasa tersumbat pada telinga.

Rancangan penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan tiap subyek diberi

netilmisina IV 2 mg/kg BB. Penelitian farmakokinetik dilakukan pada pemberian obat pertama kali. Adapun alur penelitian sebagai berikut (gambar 5)

Protokol

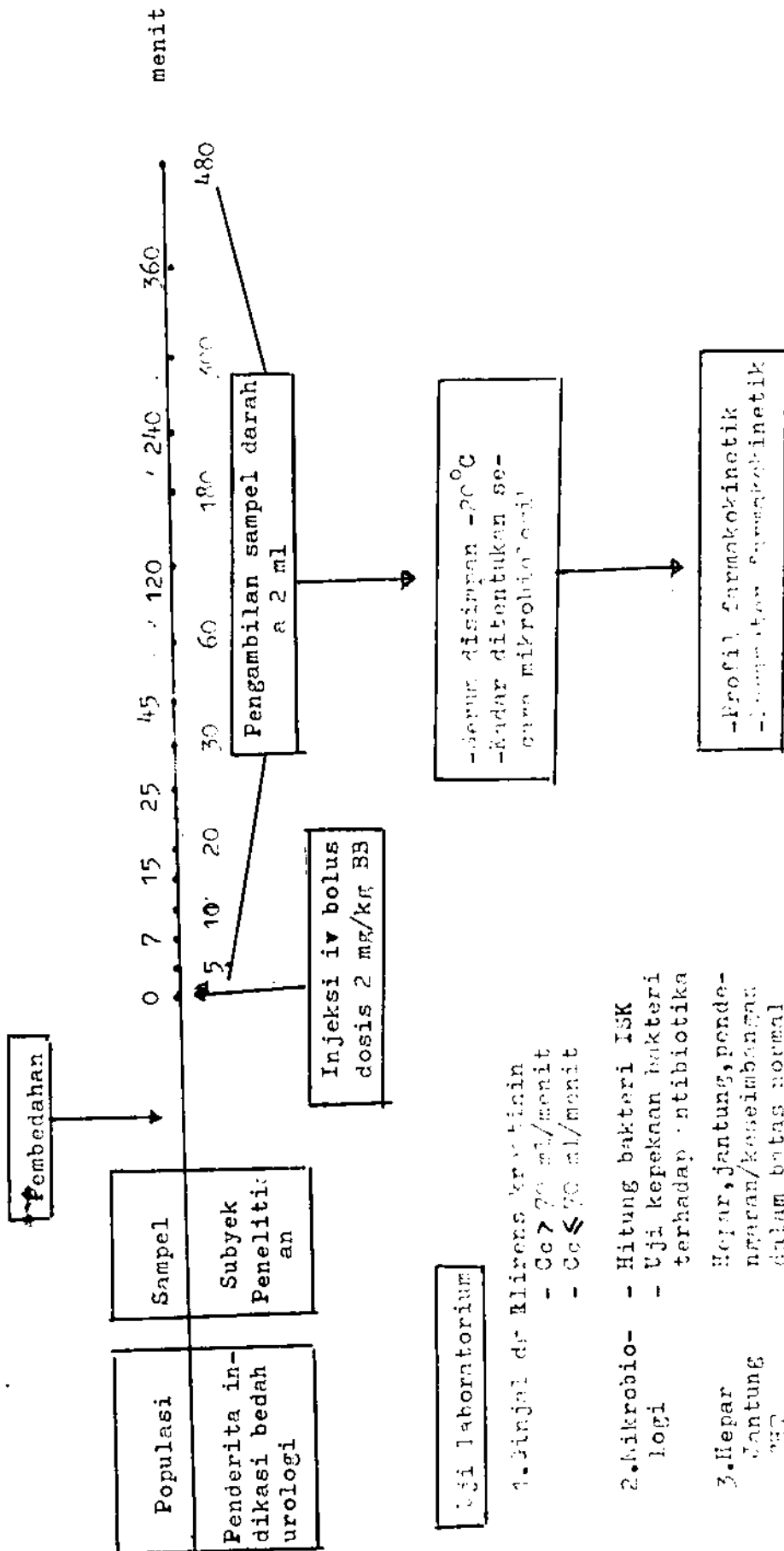
Terhadap penderita yang berpartisipasi dalam penelitian dan telah menandatangani pernyataan tidak keberatan untuk menjalani pembedahan beserta tindakannya dilakukan pemeriksaan klinik dan radiologik (fungsi jantung, hati, pendengaran dan keseimbangan) serta mikrobiologik sesuai dengan ketentuan bedah urologi.

Pada penderita yang selesai menjalani pembedahan diberikan pengobatan dengan netilmisina sulfat injeksi secara intravena pelan-pelan dengan dosis 2 mg/kg BB. Selain mendapat obat tersebut penderita diberi infus Ringer Laktat 30 tetes/menit dan injeksi metampiron. Pengambilan cuplikan darah dilakukan dengan penderita dalam keadaan berbaring, pada waktu 0, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, dan 480 menit setelah pemberian obat dosis pertama (38,43-47).

Cuplikan darah diambil dari "vena cubiti" dengan "venflon iv canula" setiap kali 2 ml, kecuali waktu 0 menit sebanyak 10 ml.

Cuplikan darah waktu 0 digunakan untuk blanko dan pembuatan larutan kurva baku.

Cuplikan darah ditampung dalam tabung steril, serum



Gambar 5.

Alur penelitian

dipisahkan secara aseptis pada tabung "venoject" steril, disimpan - 20^o C sampai 6 hari (40-47,63). Selanjutnya terhadap penderita dilakukan pengobatan dengan netilmisina sesuai dengan prosedur yang berlaku.

Tahap pelaksanaan

Sebelum dilakukan penentuan kadar netilmisina dalam serum, terlebih dahulu dilakukan : identifikasi bakteri uji, pembuatan larutan baku induk, pembuatan larutan serum baku kerja, penentuan kadar kreatinin dalam serum /urin dan uji presisi/ akurasi kreatinin serum kontrol.

Identifikasi bakteri *S.aureus*

Pewarnaan Gram

Pewarnaan ini untuk membedakan apakah bakteri Gram negatif atau positif. Sebagai pewarna digunakan larutan karbol gentian dan pereaksi lugol. Bakteri Gram negatif berwarna merah, sedang bakteri Gram positif berwarna ungu.

Hasilnya bakteri berbentuk kokus berwarna ungu.

Uji katalase

Bakteri yang dapat menghasilkan enzim katalase dapat diamati dengan terjadinya gelembung udara pada tabung yang berisi biakan cair yang diberi 2 - 3 tetes H₂O 3% *Staphylococcus* spp. dan *micrococcus* spp. memberikan hasil positif.

Uji koagulase

Hasil positif bila bakteri dapat menggumpalkan media yang berisi plasma sitrat yang diencerkan 1 : 4 .

S.aureus dengan koagulasi positif sedangkan *S.epidermidis* negatif.

Pembuatan suspensi bakteri dan media uji**Pembuatan stok bakteri S.aureus ATCC 6538 P**

Pada hari pertama pindahkan stok bakteri S.aureus dalam 2 tabung agar miring baru, inkubasi temperatur $32^{\circ} - 35^{\circ} \text{C}$. selama 24 - 32 jam. Bakteri pada tabung pertama untuk pembuatan stok suspensi bakteri sedang tabung kedua disimpan pada lemari es dan setiap minggu dipindahkan ke agar miring baru sebagai stok bakteri.

Pada hari kedua bakteri pada agar miring pertama ditambah 3 ml larutan fisiologis steril dan kocok pelan-pelan, tuangkan dalam botol berisi 250 ml agar sampai rata. Inkubasi pada temperatur $32^{\circ} - 35^{\circ} \text{C}$ selama 24 jam.

Pada hari ketiga bakteri dalam botol ditambah larutan fisiologis steril sebanyak 100 ml secara bertahap dan bilas berulang-ulang sehingga didapatkan stok suspensi bakteri.

Pembuatan suspensi bakteri uji

Dari stok suspensi bakteri tambahkan larutan fisiologis steril 1 : 19. Transmisi suspensi bakteri yang didapat diukur dengan spektrofotometer "single beam" pada

580 nm, sampai didapat transmisi sinar 25 ± 2 % dan bila perlu ditambah larutan fisiologis.

Suspensi bakteri dapat disimpan pada lemari es 14 - 30 hari.

Pembuatan media uji

Media uji ini dibuat dua lapis (media overlay) yang terdiri :

"base layer" dan "seed layer".

"Base layer" dibuat dengan memasukkan 21 ml media "neomycin assay agar" secara aseptis kedalam gelas petri (100 X 20 mm) steril dan biarkan dingin.

"Seed layer" dibuat dari larutan media "neomycin assay agar" steril temperatur 48° C, kemudian ditambah 0,15 ml stok suspensi bakteri tiap 100 ml media.

Pada "base layer" tambahkan 4 ml "seed layer", ratakan dengan menggoyang-goyang dan biarkan dingin (19).

Pembuatan larutan baku induk

Penentuan kehilangan berat karena pemanasan

Netilmisina sulfat sangat higroskopis, untuk pembuatan larutan standar dicari kadar netilmisina sulfat anhidrousnya dengan pemanasan. Pemanasan dilakukan di

"Vacuum drying oven" dengan temperatur 110°C , tekanan 5 mm Hg, selama 3 jam.

Dari penimbangan zat sebelum dan sesudah pemanasan didapatkan prosen netilmisina sulfat anhidrous (19).

Pembuatan larutan baku induk

Larutan baku induk (1000 mcg/ml) dibuat dengan melarutkan serbuk netilmisina sulfat murni (yang telah diketahui potensi netilmisina basa anhidrousnya) secara aseptis dengan larutan dapar fosfat pH 8,0 - steril.

Larutan baku induk dapat disimpan pada temperatur $0^{\circ} - 4^{\circ}\text{C}$ sampai 7 hari (19).

Pembuatan larutan serum baku kerja

Serum baku kerja netilmisina dibuat dengan mengencerkan larutan netilmisina dengan serum penderita secara aseptis.

Larutan dibuat dengan kadar 20, 10, 5, 2,5, 1,25 dan 0,625 mcg/ml.

Penentuan luas hambatan larutan serum baku kerja.

Serum baku kerja netilmisina dengan berbagai kadar, masing-masing diambil 0,1 ml ditetaskan pada cakram standar, kemudian

ditanam pada media uji.

Media dieramkan 37° C selama 18 - 24 jam. Ukur garis tengah hambatan dengan antibiotic zone reader. Tiap larutan serum baku kerja diuji 4 kali (19).

Penentuan kurva baku netilmisina

Kurva baku netilmisina didapat dari hasil pengamatan garis tengah daerah hambatan pertumbuhan bakteri (mm) terhadap logaritma kadar netilmisina (mcg /ml). Kemudian digambarkan pada kertas semilogaritma, setelah diregresi korelasi didapatkan suatu garis lurus.

Penentuan kadar kreatinin

Uji presisi dan akurasi serum kreatinin kontrol

Larutan Seronorm dalam aquadest ditentukan kadar kreatininnya dengan metode Jaffe, terlebih dahulu dilakukan pengendapan protein dengan asam trikloro-asetat. Pada prinsipnya kreatinin dengan asam pikrat suasana basa Na OH akan membentuk kompleks warna kuning, kemudian absorpsinya diukur dengan Spektrofotometer pada panjang gelombang 490 nm (64).

Pada penentuan ini digunakan pereaksi Kreatinin Kit " Test Combination Creatinin ". Kadar kreatinin ini ditentukan pada hari ke 1, 2, dan 3

Percobaan ini dilakukan terhadap 5 vial serum kontrol yang berbeda.

Penentuan serum kreatinin dan laju klirens kreatinin

Menjelang sehari sebelum pembedahan , mulai jam 7.00 pagi penderita mengumpulkan urinenya sampai pukul 7.00 hari berikutnya, bersamaan dengan selesainya pengambilan urine, darah diambil sebanyak 5 ml.

Cuplikan urine dan serum penderita ditentukan kadar kreatinin dengan metode Jaffe, dengan penambahan asam trikloro-asetat. Pada penentuan urin dilakukan dengan pengenceran 50 X.

Klirens kreatinin ditentukan dengan menggunakan rumus klirens kreatinin. (Pers. 1)

Penentuan kadar netilmisina dalam serum.

Cuplikan serum penderita yang diambil sesuai dengan protokol, ditentukan kadarnya secara mikrobiologi menggunakan metode difusi agar dengan kertas cakram standar. sebagai bakteri uji digunakan *Staphylococcus*

aureus ATCC 6538 F dan media overlay.

Serum subyek yang diambil setiap waktu t , masing-masing diambil 0,1 ml, diteteskan pada kertas cakram standar dan ditanam pada media uji. Media dieramkan pada temperatur 36°C selama 18 - 24 jam. Ukur garis tengah hambatan dengan antibiotic zone reader.

Tiap serum subyek dengan pengambilan t menit diuji 4 X.

Dengan menggunakan kurva baku netilmisina dapat ditentukan kadar netilmisina serum subyek yang diamati.

Penentuan parameter farmakokinetik.

Dari data serum, dipergunakan untuk menentukan parameter farmakokinetik netilmisina, antara lain : $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$, α , β , K_{10} , K_{12} , K_{21} , V_1 , V_{β} , V_{ss} , AUC dan TBC dengan menggunakan metode komputerisasi multiforte-fitting alogarithm : Damping Gauss - Newton.

Analisis data

Hasil parameter yang didapat dari kedua kelompok subyek diuji secara statistik menggunakan "pooled t test", sedangkan hubungan antara serum kreatinin dengan waktu paruh obat, klirens kreatinin dengan tetapan laju eliminasi, volume distribusi dan klirens obat diuji dengan regresi korelasi.

BAB III

HASIL PENELITIAN

Berikut ini adalah hasil percobaan dalam urutan sesuai dengan pengumpulan data yang telah diuraikan sebelumnya.

1. Penentuan penderita sebagai subyek penelitian

Dari 25 orang yang direncanakan sebagai subyek penelitian, yang memenuhi syarat adalah 19 orang. Dari ke enam subyek yang tidak memenuhi syarat disebabkan 2 orang menderita gangguan pendengaran, 2 orang menderita uremia akut, 1 orang menderita diabetes dan 1 orang gagal mengikuti penelitian disebabkan pengambilan cuplikan darah kurang.

Pada penelitian ini subyek yang memenuhi syarat berumur 50 - 82 tahun, rata-rata 63,63 tahun, berat badan 41-94 kg, rata-rata 52,24 kg, tinggi badan 151-161 cm, rata-rata 158,68 cm dan luas permukaan tubuh 1,36-1,93 m², rata-rata 1,52 m² (Tabel 2). Menurut diagnose penyakit sebagian besar dengan diagnose BPH (47,37 %) kemudian nefrolitiasis, Ca prostat (15,79 %), visicolitiasis (5,26 %), dan 3 subyek dengan diagnose lebih dari satu (15,79 %) (Lampiran 3). Ditinjau dari bakteri penyebab infeksi saluran kemih sebagian besar karena E.coli (36,84 %) kemudian Klebsiella (26,32 %), Enterobakter, Proteus (10,53 %), Acinetobacter, P.aeroginosa (5,26 %) dan 1 subyek karena bakteri campuran (Lampiran 4).

2. Penentuan serum kreatinin (Sc) dan klirens kreatinin (Cc)

Harga serum kreatinin, urin kreatinin dan klirens kreatinin dari ke 19 subyek tercantum pada Tabel 3. Berdasarkan

pembagian kelompok menurut harga klirens kreatinin 8 subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit (01,04,05,07,11,12,18,19) dan 11 subyek dengan $C_c \leq 70$ ml/menit (02,03,06,08,09,10,13,14,15,16,17). Dari penentuan kadar kreatinin dalam seronorm didapatkan harga kreatinin rata-rata 2,25 mg/dl, SD 0,09 dan koefisien variasi (CV) 3,94 % (Lampiran 5).

3. Penentuan kadar netilmisina dalam cuplikan serum

Diameter daerah hambatan pertumbuhan bakteri ($O =$ mm) dalam serum yang mengandung netilmisina, pada kurva baku semilogaritma kadar obat dalam serum ($C =$ mcg/ml) vs diameter hambatan ($O =$ mm) didapatkan persamaan regresi korelasi rata-rata $Y = 0,23 X - 1,04$ dan harga r hitung rata-rata 0,9955 < r tabel pada $p < 0,001$ (Tabel 4). Contoh kurva baku dari subyek 01 (mc) dan 19 (Ds) tercantum pada gambar 6 dan gambar 7.

Dari persamaan regresi korelasi masing-masing subyek dapat dicari kadar netilmisina rata-rata ($C =$ mcg/ml) dalam serum subyek tiap waktu ($t =$ menit). Kadar obat dalam serum yang teramati berkisar antara 0,35-17,96 mcg/ml. Pada beberapa subyek cuplikan serum tidak dapat diambil sesuai dengan protokol (Tabel 5).

4. Penentuan model dan parameter farmakokinetik

Dengan menggambarkan kurva kadar obat dalam serum tiap waktu ($t =$ menit) didapatkan gambaran kenaikan dan penurunan kadar obat dalam serum pada waktu tertentu (Gambar 8 - 14). Kemudian dari penggambaran kurva semilogaritma kadar obat dalam serum ($C =$ mcg/ml) vs waktu ($t =$ menit) secara komputerisasi didapatkan model kompartemen. Dari analisis model kompar-

temen pada penelitian ini didapatkan 6 subyek dengan model kompartemen satu (01,06,08,09,12,14) dan 11 subyek dengan model kompartemen dua (02,03,04,05,07,10,11,15,15,16,17,18,19).

Analisis data darah untuk menentukan parameter farmakokinetik dan model kompartemen satu dan model kompartemen dua yang meliputi tetapan laju eliminasi, waktu paruh biologik, volume distribusi, luas daerah di bawah kurva dan klirens obat tercantum pada perhitungan metode komputerisasi multifort Lampiran 6 s/d 24.

Hasil penentuan parameter farmakokinetik beserta model kompartemennya tercantum pada Tabel 6. Pada analisis selanjutnya harga parameter farmakokinetik pada subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit adalah sebagai berikut : tetapan laju eliminasi kompartemental (K_{10}) = $0,33-0,93$ ($0,62 \pm 0,23$) jam⁻¹, tetapan laju distribusi kompartemen sentral-jaringan (K_{12}) = $0,59-5,61$ ($2,62 \pm 1,97$) jam⁻¹, tetapan laju distribusi kompartemen sentral-jaringan (K_{21}) = $0,46-2,76$ ($2,03 \pm 1,04$) jam⁻¹, tetapan laju fase distribusi (α) = $1,38-8,95$ ($5,03 \pm 2,7$) jam⁻¹, tetapan laju fase eliminasi (β) = $0,16-0,31$ ($0,23 \pm 0,05$) jam⁻¹, waktu paruh fase distribusi ($t_{1/2\alpha}$) = $0,08-0,5$ ($0,21 \pm 0,16$) jam, waktu paruh fase eliminasi ($t_{1/2\beta}$) = $2,2 - 4,29$) jam, volume distribusi kompartemental (V_1) = $0,09-0,22$ ($0,15 \pm 0,05$) l/kg, volume distribusi area (V_β) = $0,21-0,45$ ($0,37 \pm 0,12$) l/kg, volume ditribusi keadaan tunak (V_{ss}) = $0,21-0,45$ l/kg ($0,37 \pm 0,12$) l/kg, luas daerah dibawah kurva (AUC) = $62,18-170,04$ ($104 \pm 33,88$) mcg.jam/ml, klirens obat (TBC) $1,12-2,03$ ($1,41 \pm 0,30$) ml/menit (Tabel 7). Sedangkan pada subyek dengan $C_c \leq 70$ ml/

menit harga parameter farmakokinetik sebagai berikut :

$K_{10} = 0,18 - 1,57 \text{ (} 0,5 \pm 0,48 \text{) jam}^{-1}$, $K_{12} = 0,44 - 14,29 \text{ (} 4,09 \pm 5,17 \text{) jam}^{-1}$, $K_{21} = 0,29 - 4,16 \text{ (} 1,38 \pm 1,27 \text{) jam}^{-1}$
 $\alpha = 1,04 - 18,75 \text{ (} 5,84 \pm 6,51 \text{) jam}^{-1}$, $\beta = 0,07 - 0,25 \text{ (} 0,15 \pm 0,08 \text{) jam}^{-1}$, $t_{1/2\alpha} = 0,07 - 0,66 \text{ (} 0,28 \pm 0,22 \text{) jam}$, $t_{1/2\beta} = 2,82 - 9,39 \text{ (} 6,37 \pm 2,95 \text{) jam}$, $V_1 = 0,06 - 0,24 \text{ (} 0,18 \pm 0,07 \text{) l/kg}$, $V_{\beta} = 0,32 - 0,98 \text{ (} 0,58 \pm 0,21 \text{) l/kg}$, $V_{ss} = 0,29 - 0,96 \text{ (} 0,47 \pm 0,21 \text{) l/kg}$, $AUC = 90,4 - 207,7 \text{ (} 148,07 \pm 41,14 \text{) mcg. jam/ml}$, $TBC = 0,69 - 1,36 \text{ (} 0,98 \pm 0,32 \text{) ml/menit}$ (Tabel 8) . .

5. Perbandingan parameter farmakokinetik netilmisina antara kelompok subyek dengan klirens kreatinin >70 ml/menit dan klirens kreatinin ≤ 70 ml/menit

Analisis perbandingan parameter farmakokinetik antara kelompok subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit dan $C_c \leq 70$ ml/menit secara "pooled t test" adalah sebagai berikut : harga parameter K_{10} , K_{12} , K_{21} , α , $t_{1/2\alpha}$, V_1 , V_{ss} tidak ada perbedaan yang bermakna pada $p < 0,01$ sedangkan untuk β terdapat perbedaan yang bermakna pada $p < 0,01$, untuk $t_{1/2\beta}$ dan TBC terdapat perbedaan yang bermakna pada $p < 0,005$, untuk V_{β} dan AUC terdapat perbedaan yang bermakna pada $p < 0,025$ (Tabel 9).

6. Hubungan parameter farmakokinetik kreatinin dan parameter farmakokinetik netilmisina

Data perhitungan regresi-korelasi antara parameter farmakokinetik kreatinin netilmisina yang meliputi hubungan antara serum kreatinin dengan waktu paruh obat, klirens kreatinin dengan tetapan laju eliminasi, volume distribusi dan klirens obat adalah sebagai berikut : terdapat hubungan linier antara waktu paruh obat dengan serum kreatinin, tetapan laju

eliminasi dengan klirens kreatinin, volume distribusi dengan klirens kreatinin, klirens obat dengan klirens kreatinin pada $p < 0,01$.

Persamaan regresi korelasi yang didapat $t_{1/2} = 4,356 S_c - 0,961$,
 $K_{el} = 2,025 C_c + 0,058$, $V_d = -1,97 C_c + 0,320$, $TBC = 9,416 C_c + 0,588$ (Tabel 10).

Tabel 2

Data umur dan fisik penderita

No.	Nama	Umur (th)	BB (kg)	TB (cm)	LPT (m 2)
01	Mc	68	62	164	1,67
02	Md	71	41	157	1,36
03	Mt	65	48	161	1,48
04	St	65	51	158	1,56
05	Mk	60	56	161	1,58
06	Sd	61	94	161	1,97
07	Sp	70	47	153	1,42
08	Dr	55	57	157	1,57
09	Sk	65	53	152	1,48
10	Sa	60	48	157	1,46
11	At	59	45	158	1,42
12	So	60	44,5	160	1,43
13	Spd	63	45	157	1,42
14	Kd	50	56	164	1,60
15	Sar	70	46	156	1,35
16	Ab	82	40	158	1,42
17	Ss	65	55	160	1,56
18	Rc	60	49	152	1,43
19	Ds	60	56	169	1,64
Rentang	:	50-82	41-94	152-161	1,36-1,97
Rata-rata	:	63,63	52,24	158,68	1,52
SD	:	6,7	11,42	4,13	0,14

Tabel 3.

Harga serum kreatinin (Sc), urin kreatinin (U)
dan klirens kreatinin (Cc)

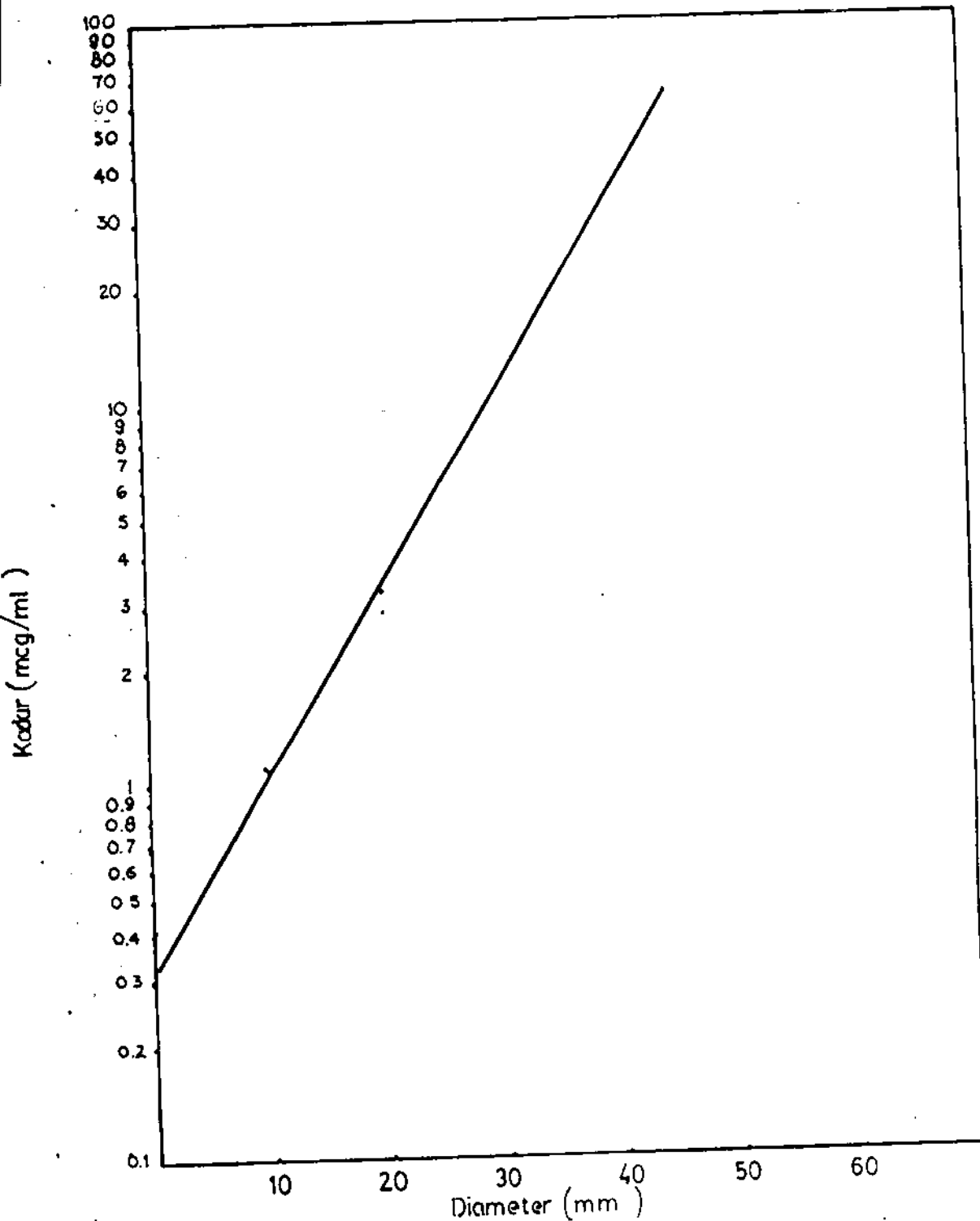
No.	Subyek Nama	Kadar (mg/ml)		Produksi urin 24 Jm (ml)	Klirens kreatinin (ml/menit)
		Serum kreatinin	Urin kreatinin		
01	Mc	0,97	74,75	1400	77,69
02	Md	1,88	53,85	1000	26,47
03	Mt	0,96	28,81	2500	60,85
04	St	1,44	38,8	900	74,88
05	Mk	1,2	53,85	2500	85,13
06	Sd	2,28	62,31	1800	29,91
07	Sp	1,04	49,94	2100	77,24
08	Dr	0,87	107,4	700	66,39
09	Sk	1,73	81,59	1400	53,46
10	Sk	1,32	41,79	1000	26,17
11	At	1,07	108,96	1100	94,6
12	So	0,9	98,79	1000	92,31
13	Spd	1,24	31,05	2600	55,25
14	Ad	1,38	20,69	2900	32,59
15	Sur	1,31	27,3	2800	51,64
16	Ab	1,49	40	2400	54,53
17	Ss	1,19	81,74	1100	47,94
18	Rc	1,24	40,27	3200	87,09
19	Dc	1,32	63,81	2200	81,79

Tabel 4.

Diameter daerah hambatan pertumbuhan bakteri dari serum baku netilmisina dan persamaan garis regresi dari ke 19 subyek

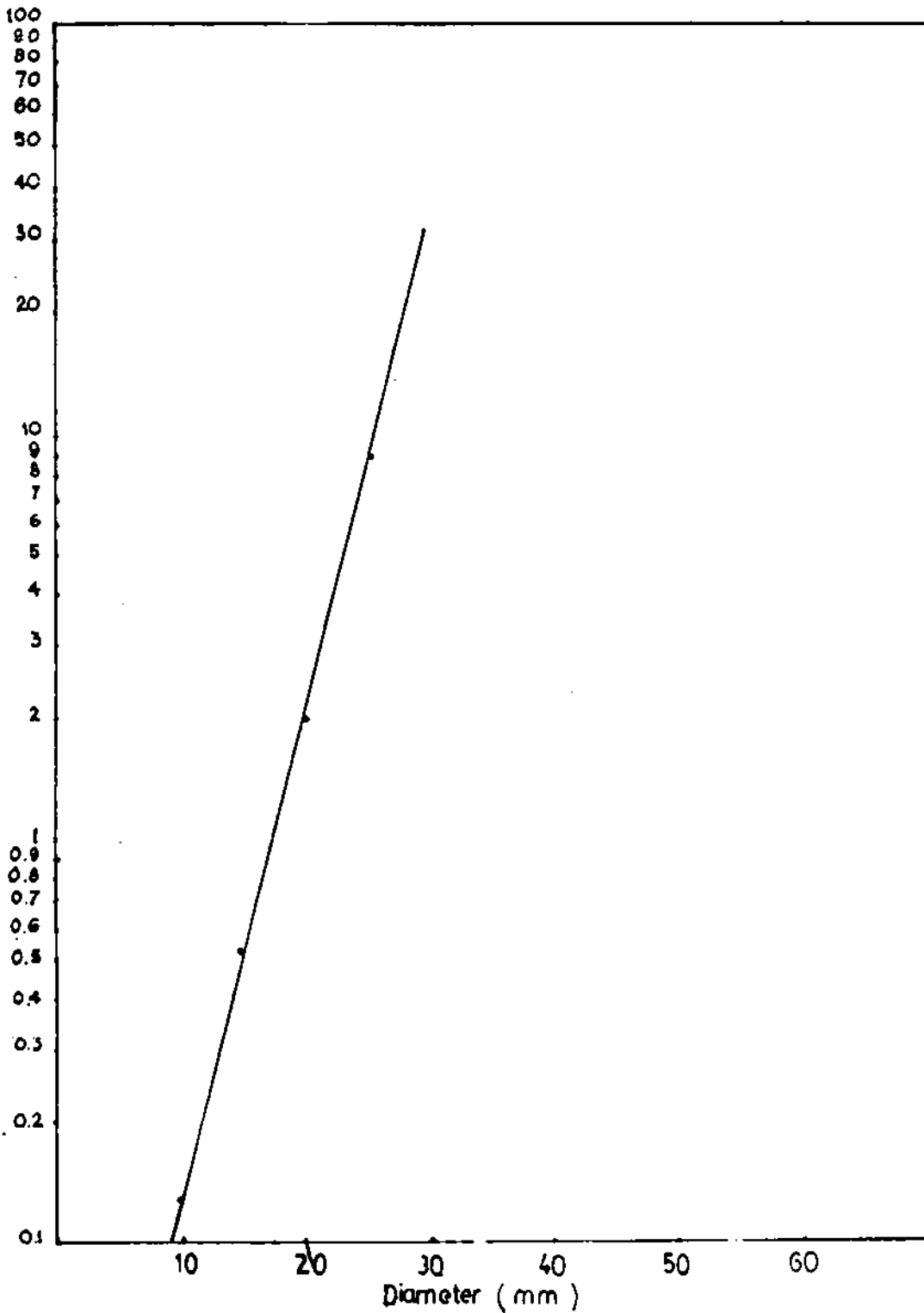
Diameter rata-rata daerah hambatan (mm)									
Nomor Subyek	Kadar larutan dalam serum (mcg/ml)						Persamaan garis regresi	r (p<0,001)	
	20	10	5	2,5	1,25	0,625			
01	10,28	9,1	7,65	6,88	4,85	3,05	y = 0,25 x - 0,80	0,9919	
02	10,90	9,85	8,48	7,0	5,05	3,03	y = 0,20 x - 0,85	0,9961	
03	10,08	9,45	8,03	6,53	4,95	3,33	y = 0,21 x - 0,85	0,9931	
04	9,28	8,68	7,15	6,35	4,68	3,15	y = 0,24 x - 0,89	0,9912	
05	10,18	9,33	8,08	6,43	4,55	2,38	y = 0,18 x - 0,67	0,9863	
06	10,43	9,47	8,28	6,38	4,88	3,38	y = 0,20 x - 0,77	0,9945	
07	8,33	7,93	6,75	5,03	3,98	2,98	y = 0,26 x - 0,82	0,990	
08	9,65	8,75	7,53	6,08	4,55	3,0	y = 0,22 x - 0,80	0,9960	
09	9,45	8,95	7,98	6,6	5,08	3,38	y = 0,23 x - 0,96	0,9841	
10	8,65	7,68	6,48	5,5	4,2	3,5	y = 0,28 x - 1,0	0,9980	
11	11,05	10,33	8,95	7,43	6,28	3,35	y = 0,19 x - 0,89	0,9802	
12	10,83	9,23	7,3	5,98	4,63	3,2	y = 0,20 x - 0,69	0,9945	
13	9,23	7,98	7,0	5,68	4,75	2,90	y = 0,25 x - 0,98	0,9893	
14	10,43	9,75	8,05	7,75	6,3	4,85	y = 0,27 x - 1,56	0,9912	
15	7,6	7,08	6,45	5,4	4,2	2,58	y = 0,28 x - 1,03	0,9762	
16	7,6	7,08	6,45	5,4	4,2	2,58	y = 0,25 x - 1,0	0,9867	
17	6,45	5,45	4,13	3,93	2,7	-	y = 0,32 x - 0,76	0,9840	
18	9,6	8,53	7,45	5,83	4,2	2,45	y = 0,21 x - 0,76	0,9946	
19	15,05	14,68	12,95	11,0	10,18	7,55	y = 0,19 x - 1,78	0,9791	
Rata rata	9,74	8,97	7,64	6,42	4,96	3,37	y = 0,23 x - 1,04	0,9955	

M I L I T
PERPUSTAKAAN
"UNIVERSITAS AIRLANGGA"
SURABAYA



Gambar 6

Kurva baku netilmisina pada serum subyek Mc (no.01)



Gambar 7

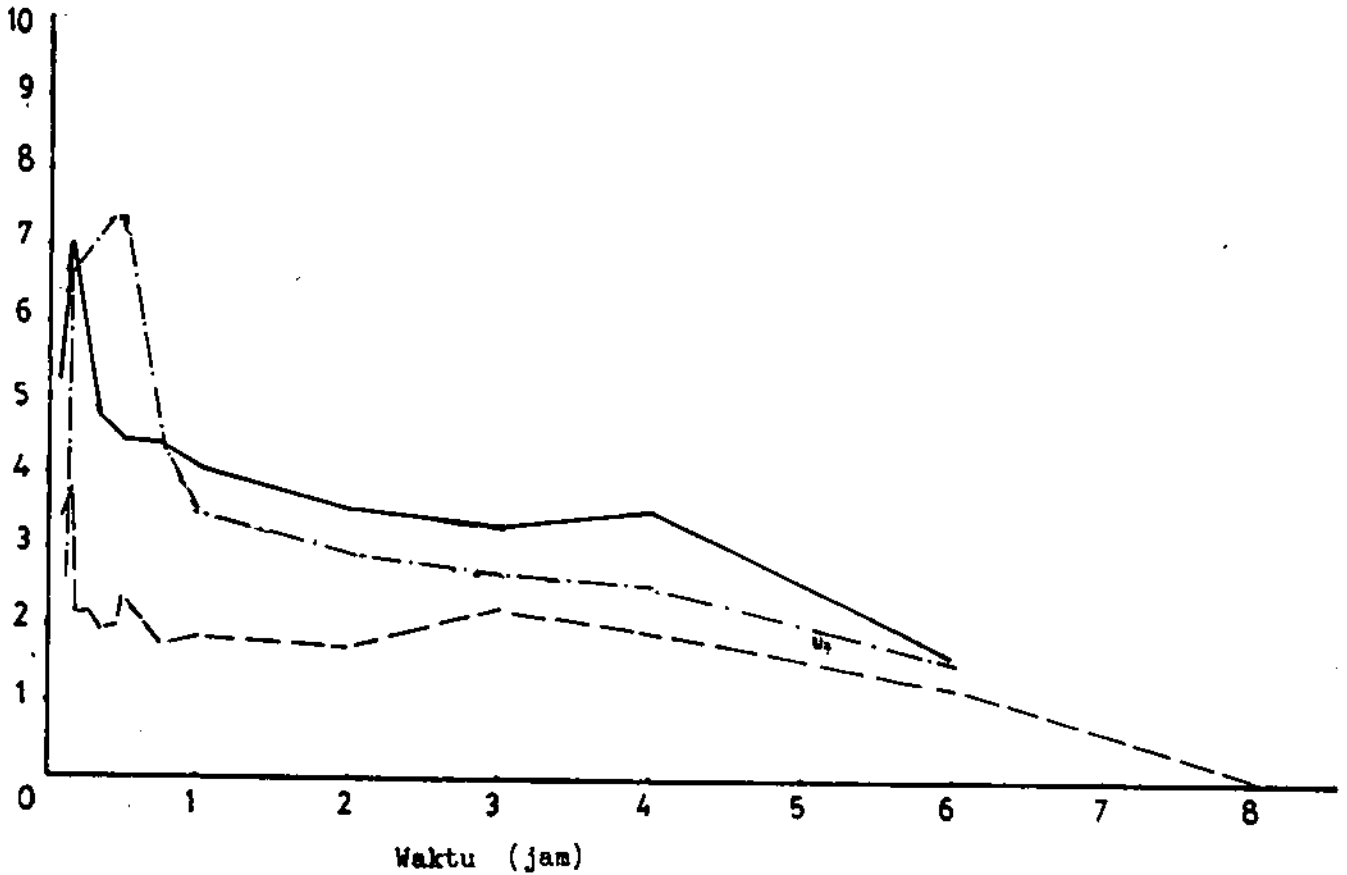
Kurva baku netilmisina pada serum subyak Ds (n0.10)

Tabel 5.

Kadar netilmisina rata-rata (mcg/ml)
dalam serum subyek tiap waktu (t = menit)

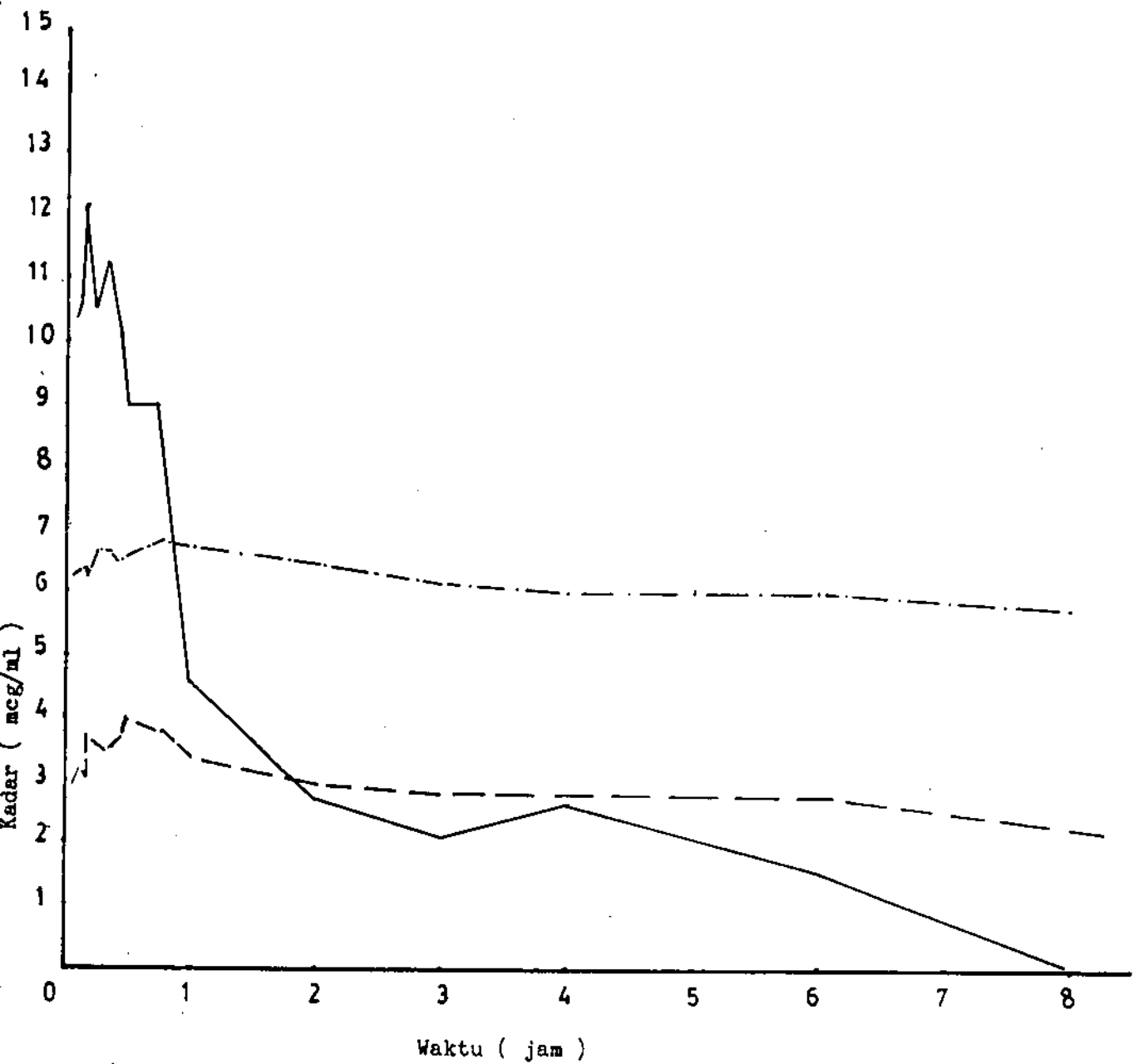
No	Dosis (mg)	Waktu pengambilan cuplikan darah (menit)														
		5	7	10	15	20	25	30	45	60	120	180	240	300	360	480
01	130	5,22	-	7,03	-	4,79	-	4,45	4,41	4,1	3,56	3,51	3,31	1,61	-	
02	100	2,61	-	6,66	-	-	7,44	7,44	4,38	3,6	3,03	2,79	2,64	-	1,64	-
03	100	3,44	3,88	2,13	2,16	1,95	2,00	2,32	1,75	1,8	1,73	2,23	1,93	-	1,27	0,96
04	120	10,48	10,62	12,19	10,56	11,38	10,19	9,01	9,26	4,6	2,73	2,10	2,02	-	1,56	0,83
05	120	10,69	8,98	11,57	7,39	6,42	7,39	6,2	6,2	4,4	3,82	3,47	2,38	-	1,21	0,85
06	150	2,99	3,13	3,01	3,68	3,68	3,39	3,51	3,94	3,76	3,28	2,89	2,76	-	2,76	2,22
07	100	8,79	7,82	6,65	4,81	4,53	3,74	3,91	3,8	3,1	2,23	2,17	1,54	-	0,83	0,53
08	120	6,21	8,65	7,62	6,29	6,37	6,96	5,98	6,79	6,3	4,83	3,98	3,62	-	1,98	1,22
09	100	13,54	-	15,94	13,92	14,89	11,51	12,48	12,4	9,0	-	5,83	4,15	-	1,32	1,29
10	100	12,51	8,79	7,23	9,08	9,08	5,95	6,35	2,1	0,3	3,37	4,09	1,67	-	4,44	1,29
11	150	15,13	-	12,51	11,83	10,46	13,09	10,58	9,58	7,7	6,85	5,12	3,79	-	2,62	1,71
12	150	5,2	-	5,2	5,18	5,06	5,18	4,68	4,99	4,7	3,64	2,75	2,9	-	2,14	1,31
13	100	-	--	-	6,32	5,87	3,79	4,08	3,69	3,7	3,09	2,38	1,59	1,41	1,5	0,94
14	100	3,35	-	5,3	5,15	6,49	6,59	6,01	5,65	4,4	8,05	6,59	5,08	2,7	1,93	1,27
15	120	17,96	-	13,47	11,02	-	9,97	9,32	9,14	6,1	5,28	3,31	2,53	2,4	1,84	2,0
16	100	7,02	-	13,39	6,35	5,37	5,94	4,18	4,04	3,7	3,48	3,09	2,8	2,53	2,49	2,07
17	100	10,29	-	11,94	14,59	13,85	12,86	10,29	6,11	-	5,67	3,37	3,01	2,32	1,56	1,08
18	150	14,14	-	11,01	9,1	7,52	7,0	3,42	5,52	4,6	2,67	2,57	2,23	-	1,06	1,02
19	100	8,31	-	7,52	-	7,27	5,32	5,03	4,55	4,3	-	2,91	2,06	1,34	1,17	0,55

Keterangan : - Cuplikan darah tidak dapat diambil



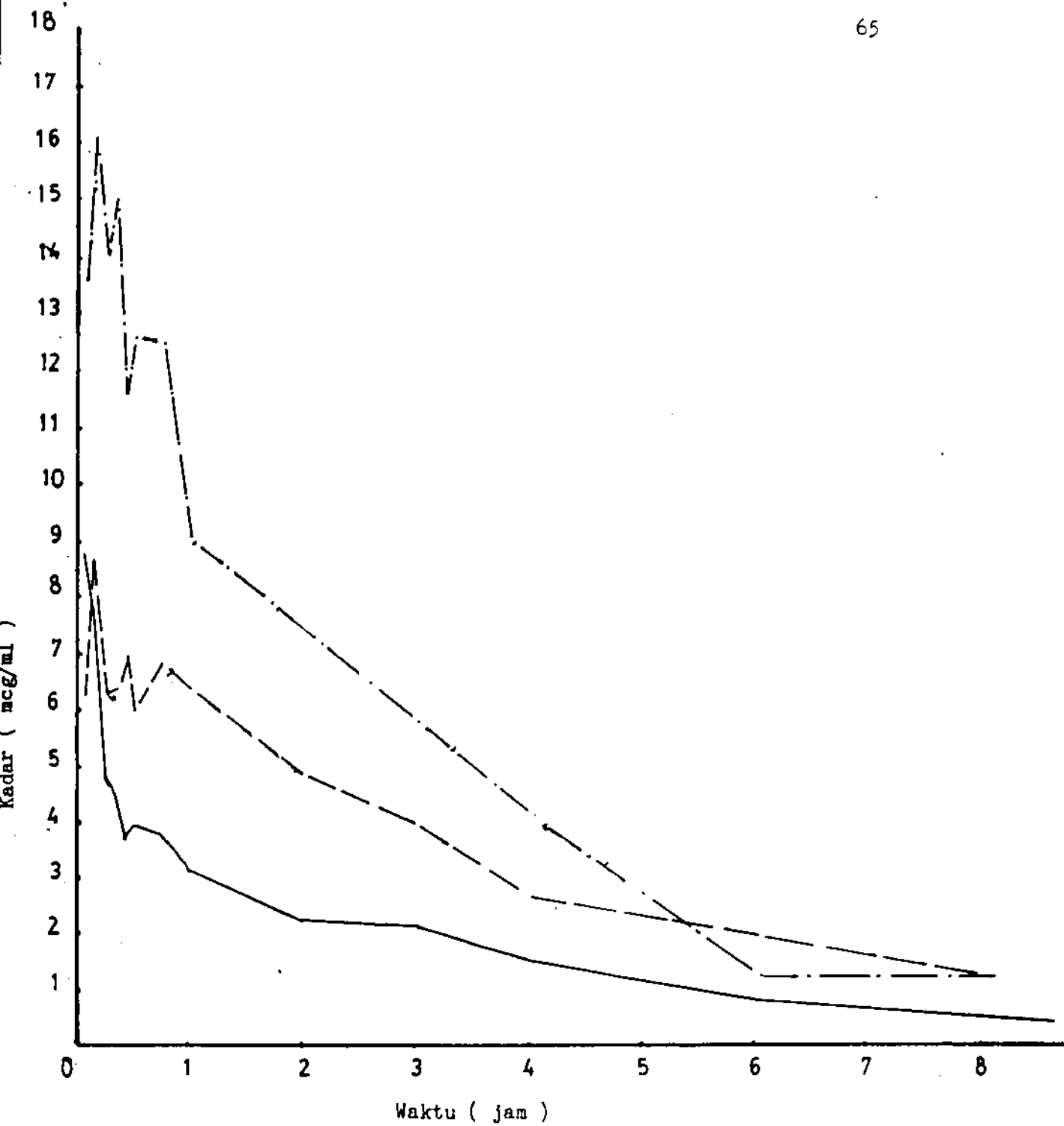
Gambar 8

Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{jam}$) pada kertas rektangular dari subyek 01 (—), 02 (-.-.-), (- - -)



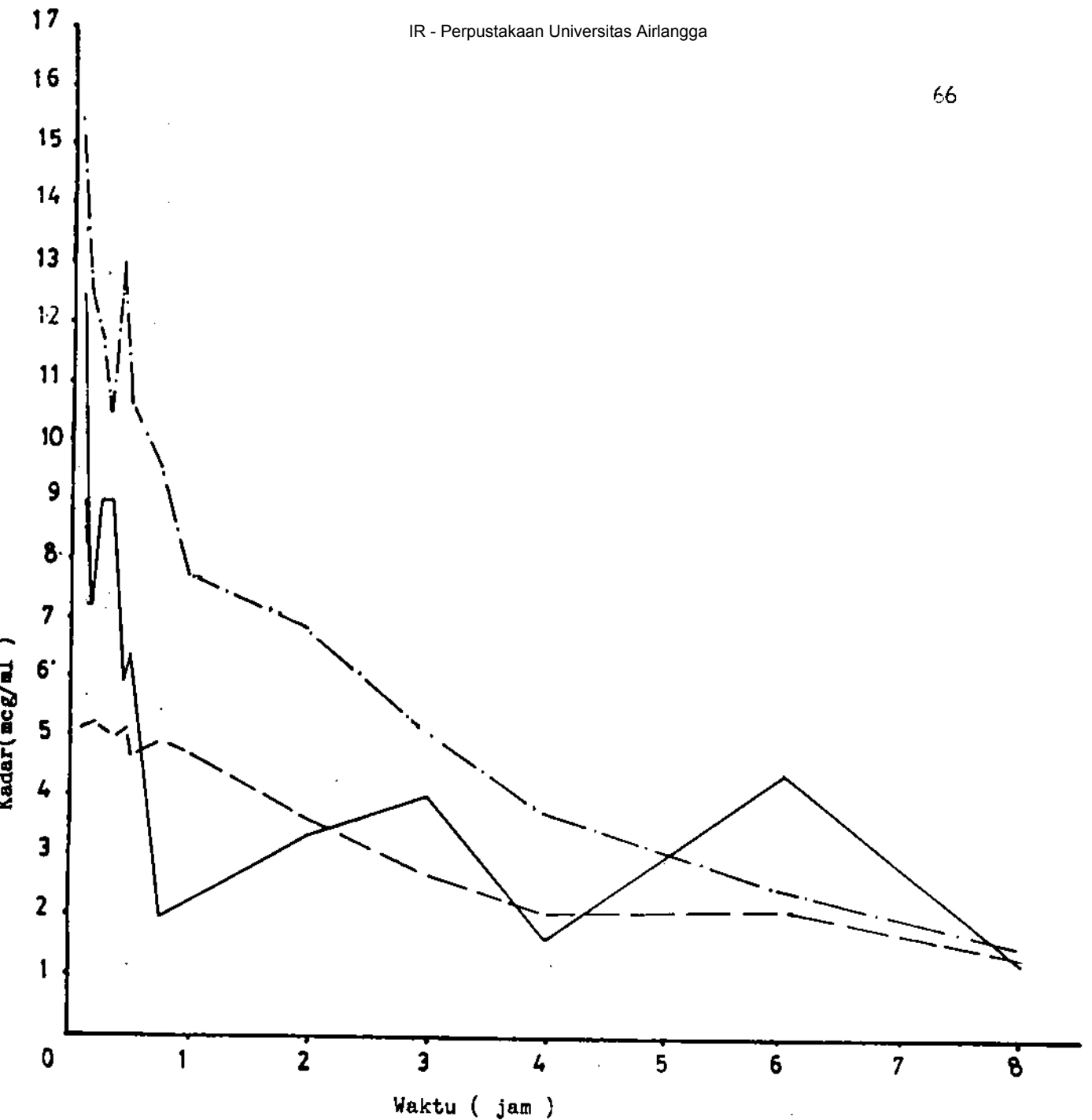
Gambar 9

Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{jam}$) pada kertas rektangular dari subyek 04 (___), 05 (-.-.-), 06 (---)



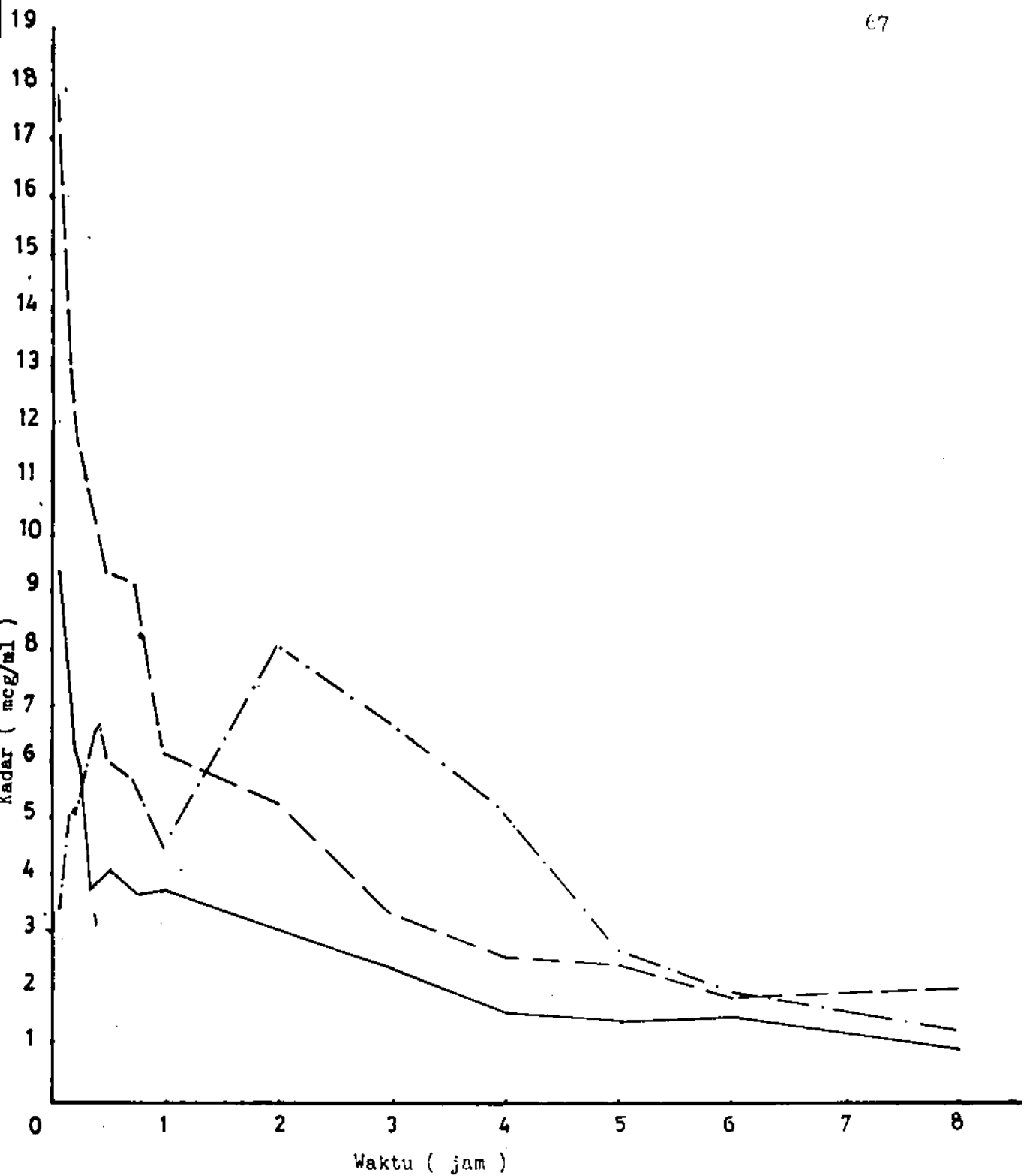
Gambar 10

Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{jam}$) pada kertas rektangular dari subyek 07 (—), 08 (-.-), 09 (- - -)



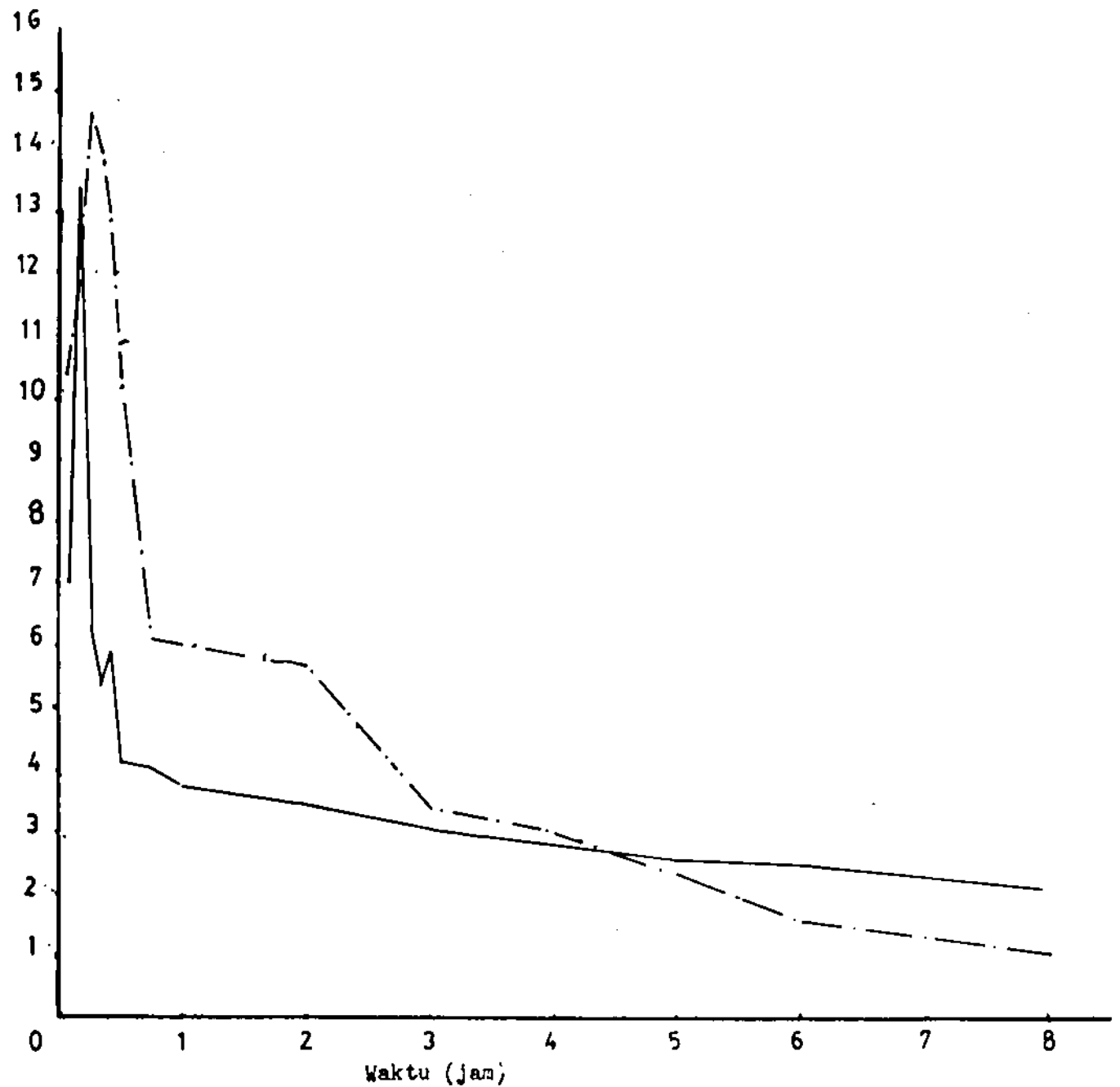
Gambar 11

Kurva kadar obat dalam serum (C = mcg/ml) vs waktu (t = jam) pada kertas rektangular dari subyek 10 (—), 11 (- . -), 12 (- - -)



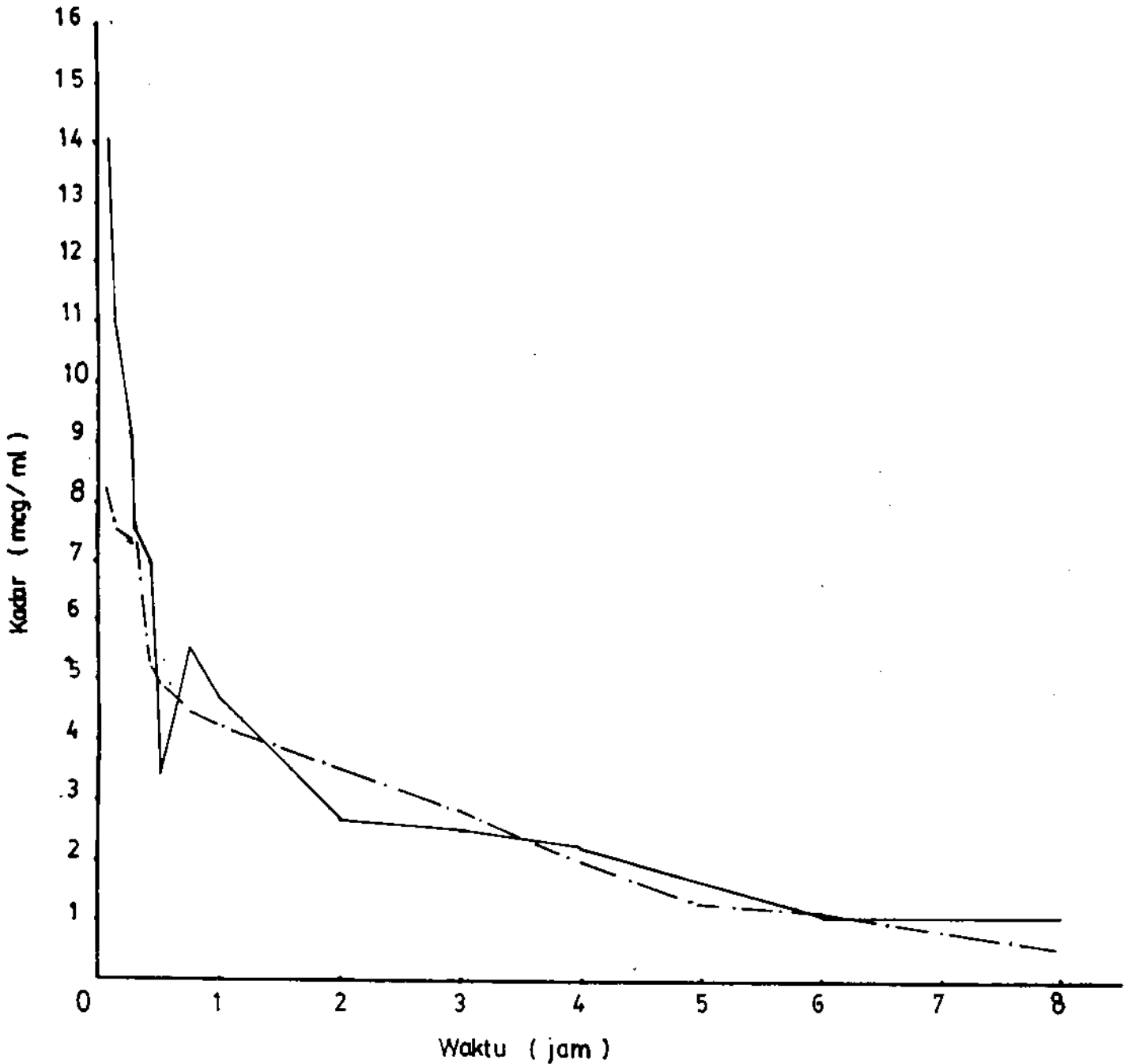
Gambar 12

Kurva kadar obat dalam serum (C =mcg/ml) vs waktu (t = jam) pada kertas rektangular dari subyek 13 (---), 14 (- . -), 15 (—)



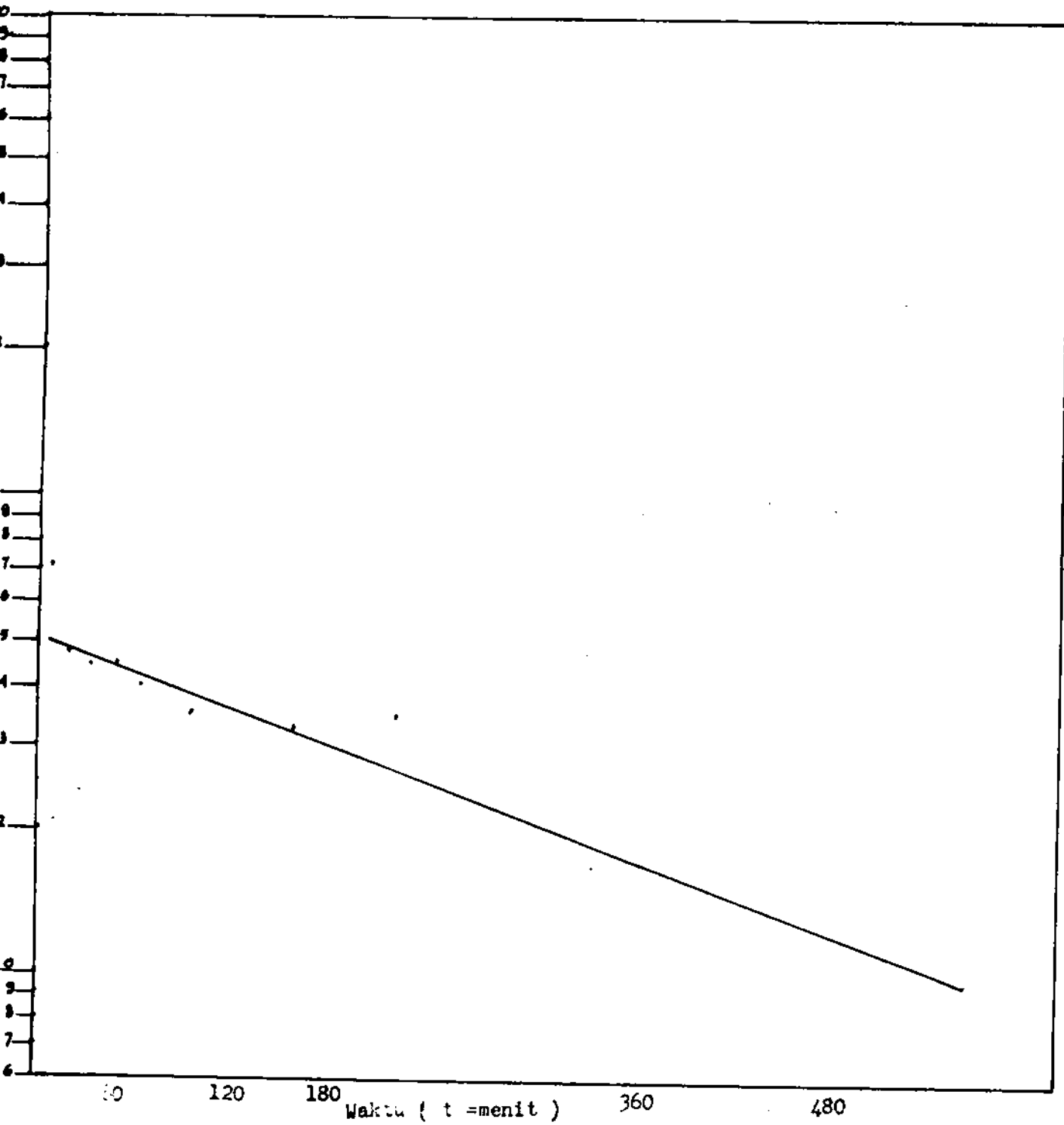
Gambar 13

Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) vs waktu ($t = \text{menit}$) pada kertas rektangular dari subyek 16 (—) dan 17 (- . -)



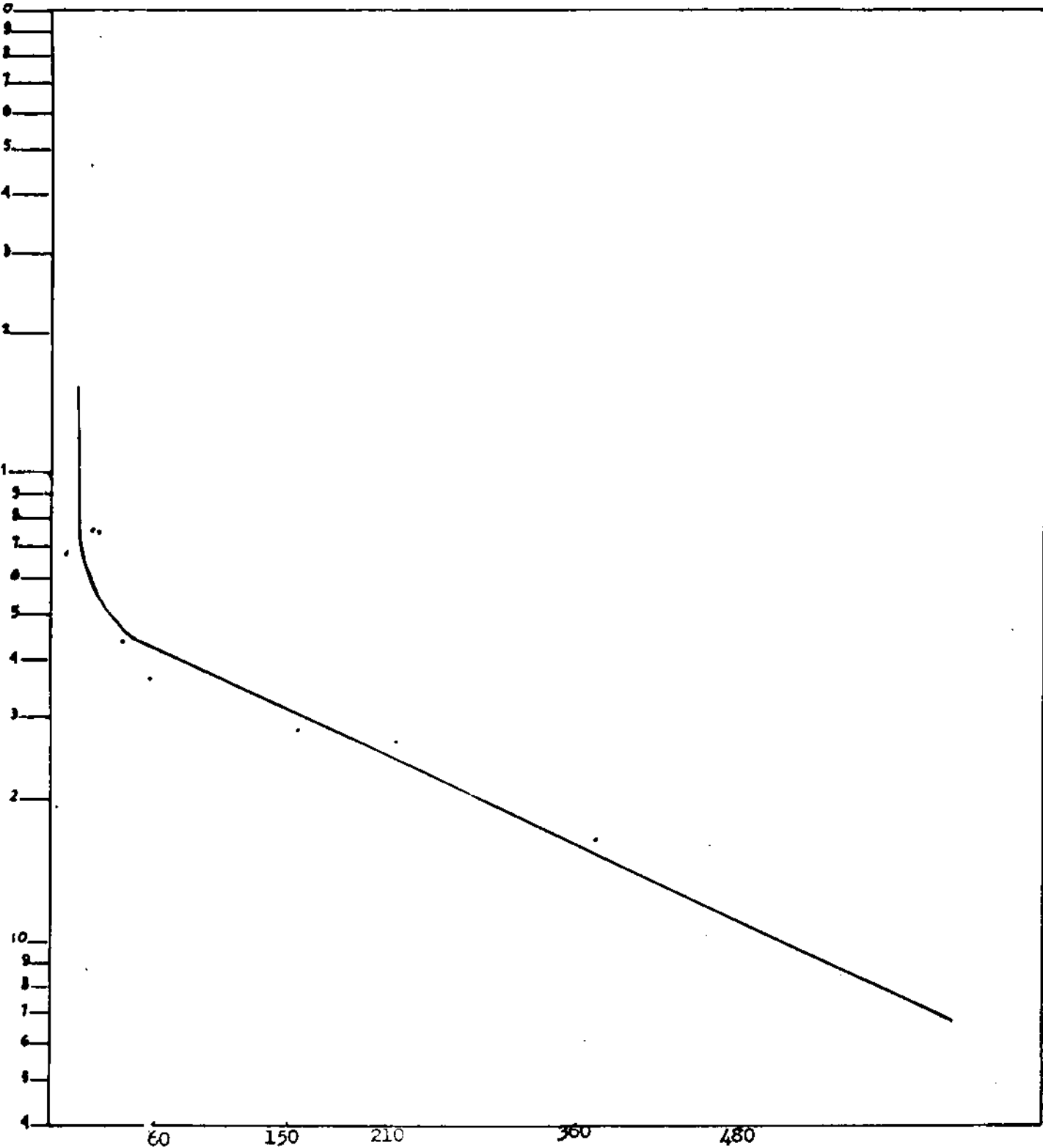
Gambar 14

Kurva Kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg}$) vs waktu ($t = \text{jam}$) pada kertas rektangular dari subyek 18 (—) dan 19 (-.-.)



Gambar 15

Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum ($C = mcg$) vs waktu ($t = menit$) pada subyek 01

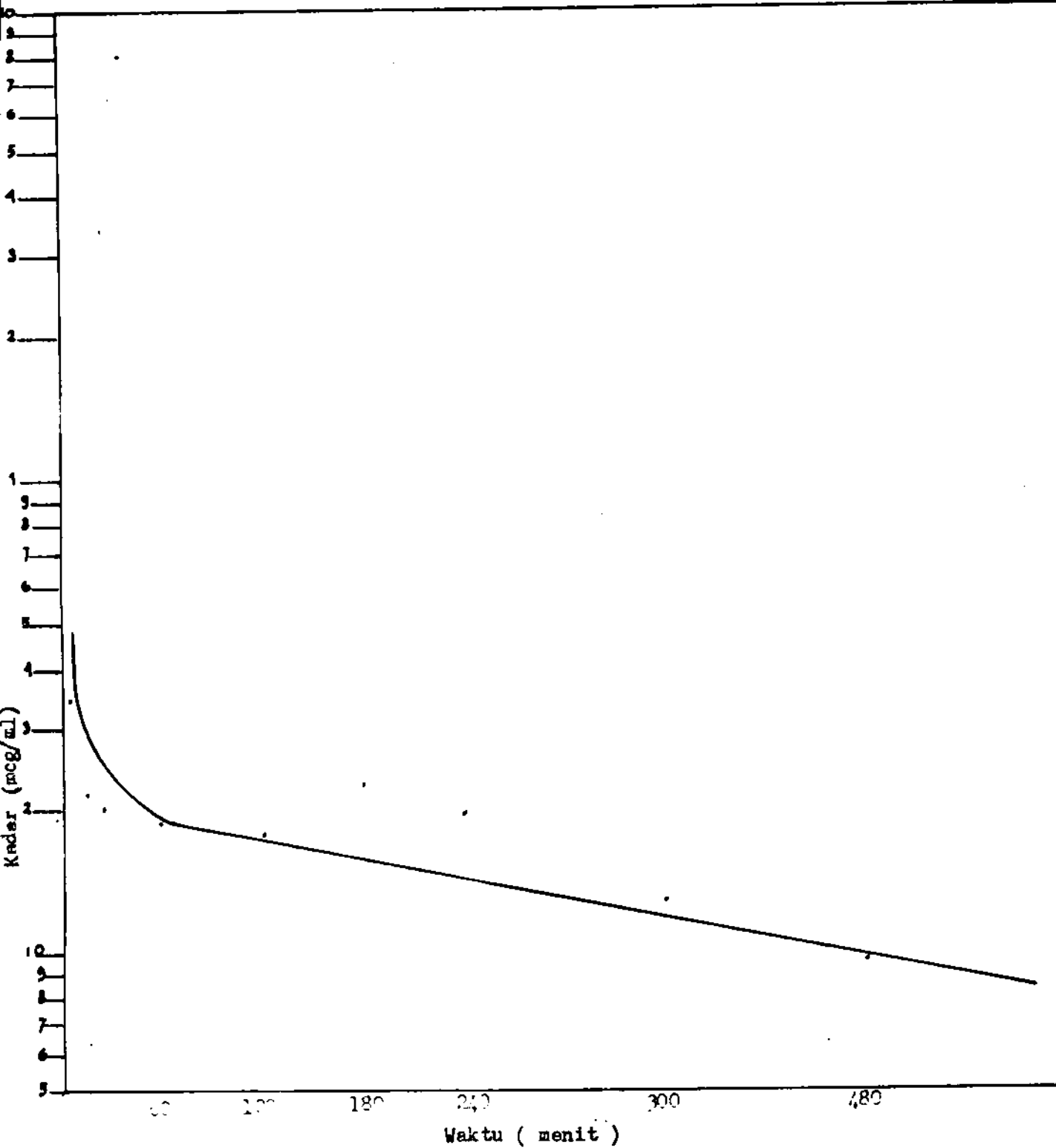


Waktu (menit)

Gambar 16

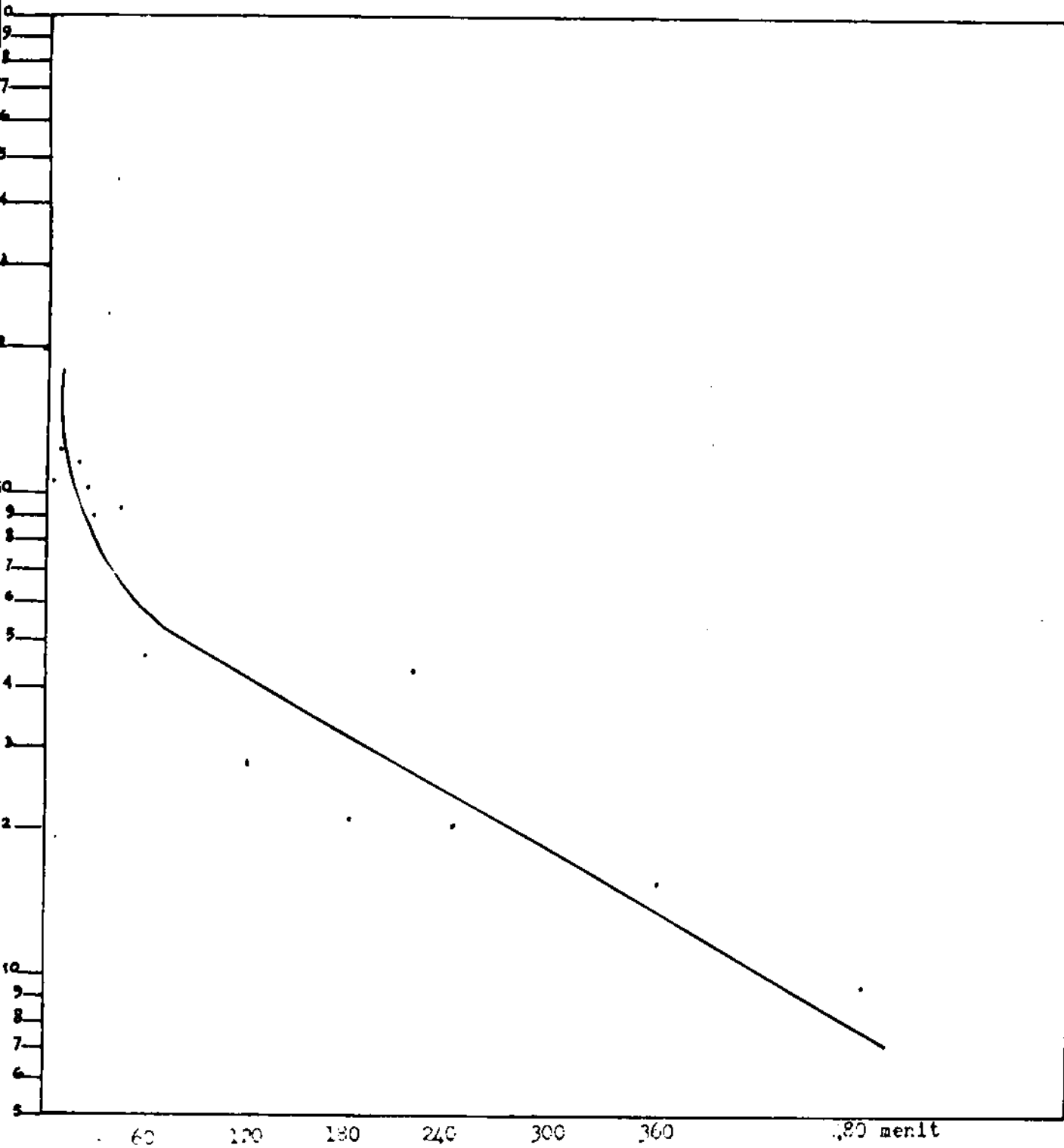
Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (mcg/ml)

vs waktu (t = menit) subyek 02

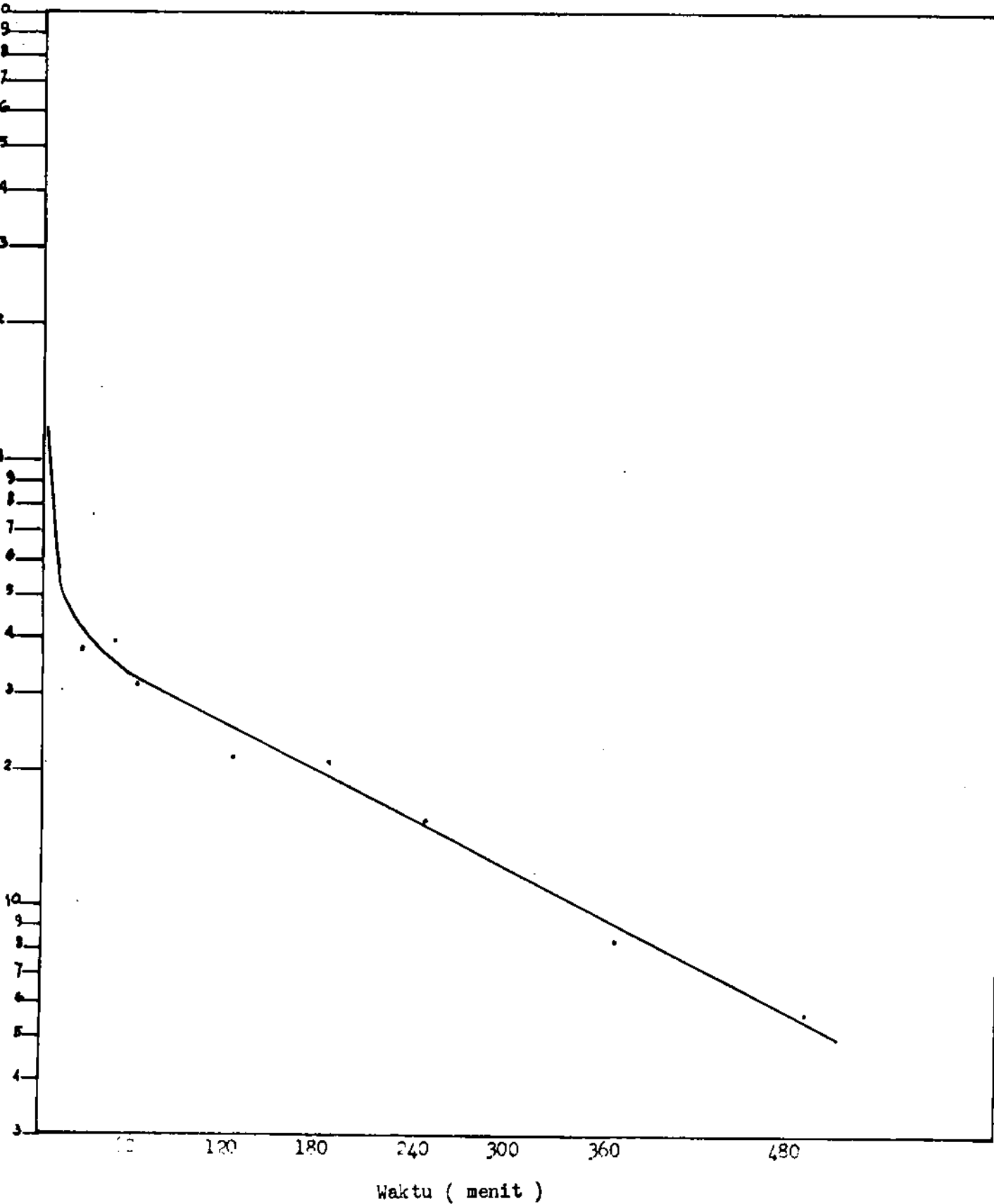


Gambar 17

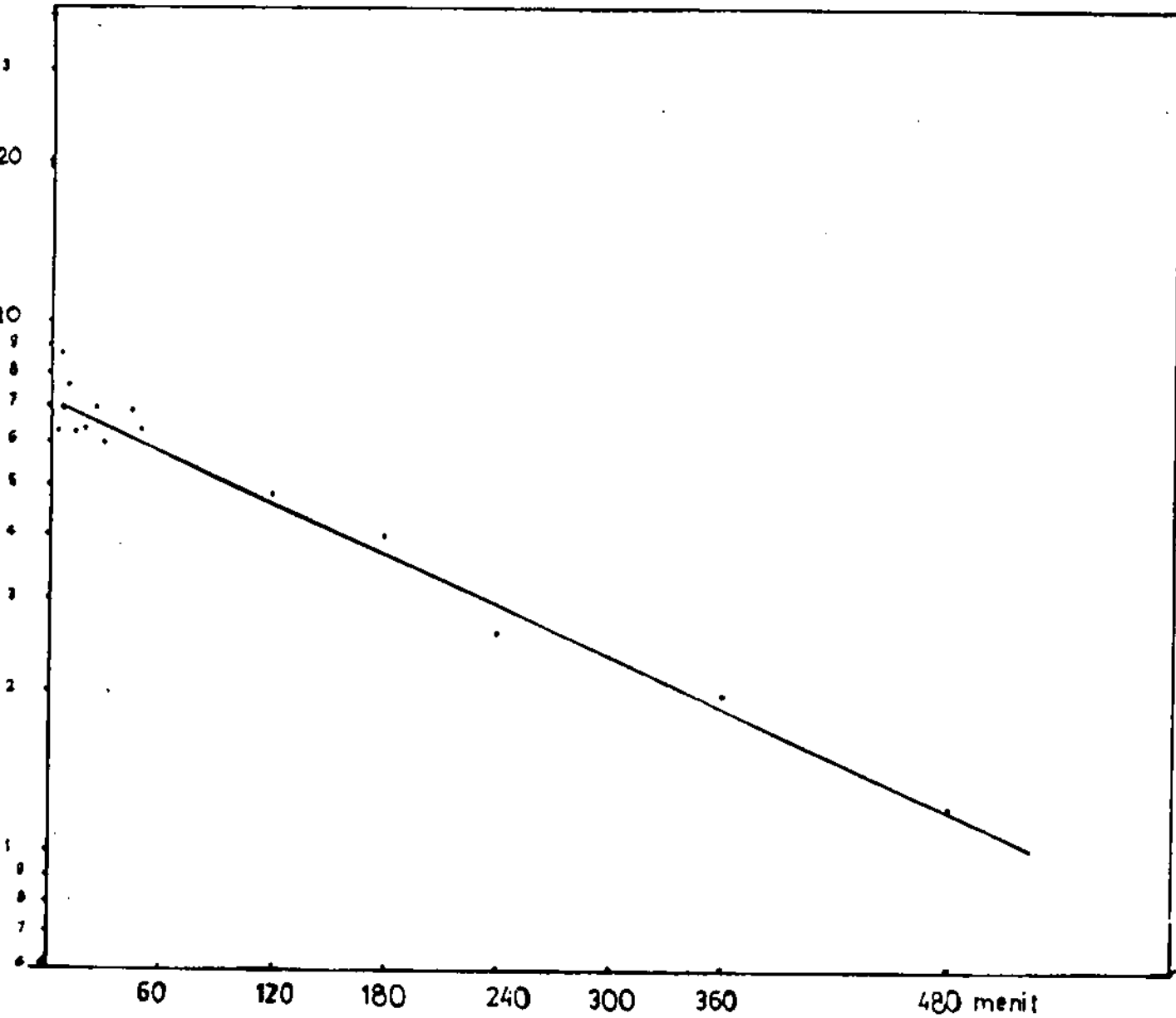
Kurva kadar obat dalam serum ($C = \text{mcg/ml}$) pada kertas semilogaritma vs waktu ($t = \text{menit}$) dari subyek 03



Gambar 1?
Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (mcg/ml)
vs waktu (t = menit) subyek 04



Gambar 20
TESIS FARMAKOKINETIK METILMISIANA BAMBANG SIDHARTA
Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (mcg/ml)
vs waktu (t=menit) subyek 07



Gambar 21

Kurva semilogaritma kadar obat dalam serum (mcg/ml)
vs waktu (menit) pada subyek 08

Tabel 6

Parameter farmakokinetik dan model kompartemen
netilmisina intra vena dari ke 19 subyek

Nomor subyek	Parameter farmakokinetik													Model kompar- temen
	K 10	K 12	K 21	α	β	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\beta}$	V_1	V_2	V_{ss}	AUC	TBC		
01	-	-	-	-	0,2	-	3,44	-	-	0,39	151,22	1,3	satu	
02	0,31	0,9	0,84	1,91	0,14	0,36	5,14	0,26	0,60	0,55	107,64	1,36	dua	
03	0,38	14,29	4,16	18,75	0,08	0,04	8,2	0,22	0,99	0,96	90,42	1,38	dua	
04	0,48	0,59	0,46	1,38	0,16	0,5	4,29	0,16	0,46	0,36	103,44	1,24	dua	
05	0,67	2,57	2,59	5,52	0,31	0,13	2,2	0,1	0,21	0,21	114,78	1,12	dua	
06	-	-	-	-	0,06	-	10,98	-	-	0,43	211,68	0,45	satu	
07	0,84	5,61	2,76	8,95	0,26	0,08	2,66	0,15	0,47	0,45	62,88	2,03	dua	
08	-	-	-	-	0,22	-	3,1	-	-	0,29	119,58	1,08	satu	
09	-	-	-	-	0,31	-	2,22	-	-	0,13	164,22	0,68	satu	
10	0,38	2,96	0,79	4,06	0,07	0,17	9,39	0,14	0,63	0,67	164,58	0,77	dua	
11	0,33	0,71	1,67	2,49	0,22	0,28	3,14	0,22	0,32	0,31	170,04	1,18	dua	
12	-	-	-	-	0,17	-	4,06	-	-	0,63	112,98	1,80	satu	
13	1,57	7,74	1,3	10,41	0,20	0,07	3,54	0,06	0,41	0,40	97,56	1,37	dua	
14	-	-	-	-	0,16	-	4,4	-	-	0,39	152,28	1,03	satu	
15	0,27	0,55	0,29	1,04	0,08	0,66	8,97	0,17	0,56	0,49	207,72	0,72	dua	
16	0,18	1,73	1,3	3,13	0,07	0,22	9,3	0,23	0,55	0,54	189,9	0,69	dua	
17	0,39	0,44	0,97	1,56	0,25	0,44	2,82	0,2	0,32	0,29	126,18	1,3	dua	
18	0,93	4,17	1,43	0,31	0,21	0,11	3,31	0,09	0,37	0,35	95,28	1,28	dua	
19	0,48	2,05	3,29	5,54	0,29	0,13	2,42	0,17	0,28	0,28	109,8	1,34	dua	

Tabel 7.

Data parameter farmakokinetik pada 8 subyek dengan Cc > 70 ml/menit.

Parameter	Nomer subyek								Rentang	Rata-rata	SD
	01	04	05	07	11	12	18	19			
K 10	-	0,48	0,67	0,84	0,55	-	0,93	0,48	0,33-0,93	0,62	0,23
K 12	-	0,59	2,57	5,61	0,71	-	4,17	2,05	0,59-5,61	2,62	1,97
K 21	-	0,46	2,59	2,76	1,67	-	1,43	3,29	0,46-2,76	2,03	1,04
α	-	1,38	5,52	8,95	2,49	-	6,31	5,54	1,38-8,95	5,03	2,7
β	0,2	0,16	0,31	0,26	0,22	0,17	0,21	0,29	0,16-0,31	0,23	0,05
$t_{1/2\alpha}$	-	0,5	0,13	0,08	0,28	-	0,11	0,13	0,08-0,5	0,21	0,16
$t_{1/2\alpha}$	3,44	4,29	2,2	2,66	3,14	4,06	3,31	2,42	2,2-4,29	3,19	0,70
V1	-	0,16	0,10	0,15	0,22	-	0,09	0,17	0,9-0,22	0,15	0,05
V β	-	0,46	0,21	0,47	0,32	-	0,37	0,28	0,21-0,47	0,35	0,1
Vss	0,39	0,36	0,21	0,45	0,31	0,63	0,35	0,28	0,21-0,45	0,37	0,12
AUC	153,3	103,44	114,78	62,18	170,04	112,98	95,28	79,8	62,18-170,04	104,2	33,88
TBC	1,29	1,24	1,12	2,03	1,18	1,79	1,28	1,34	1,12-2,03	1,41	0,30

Tabel 8.

Data parameter farmakokinetik pada 11 subyek dengan Cc < 70 ml/menit.

Parameter	Nomor subyek											Rentang	Rata Rata	SD
	02	03	06	08	09	10	13	14	15	16	17			
K 10	0,51	0,58	-	-	-	0,58	1,57	-	0,27	0,18	0,59	0,18-1,57	0,5	0,48
K 12	0,9	14,29	-	-	-	2,96	7,74	-	0,55	1,73	0,44	0,44-14,29	4,09	5,17
K 21	0,84	4,16	-	-	-	0,79	1,3	-	0,29	1,3	0,97	0,29-4,16	1,38	1,27
α	1,91	18,75	-	-	-	4,06	10,41	-	1,04	3,13	1,56	1,04-18,75	5,84	6,51
λ	0,14	0,08	0,06	0,22	0,31	0,07	0,2	0,16	0,08	0,07	0,25	0,07-0,25	0,15	0,08
$t_{1/2\alpha}$	0,36	0,04	-	-	-	0,17	0,07	-	0,66	0,22	0,44	0,07-0,66	0,28	0,22
$t_{1/2\lambda}$	5,14	8,2	10,98	3,1	2,2	9,39	3,34	4,44	8,97	9,3	2,82	2,82-9,39	6,18	3,04
V1	0,26	0,22	-	-	-	0,14	0,06	-	0,17	0,23	0,20	0,06-0,24	0,18	0,07
V λ	0,60	0,98	-	-	-	0,63	0,41	-	0,56	0,55	0,32	0,32-0,98	0,58	0,21
Vss	0,55	0,96	0,43	0,29	0,13	0,67	0,40	0,39	0,49	0,54	0,29	0,29-0,96	0,47	0,21
AUC	107,64	90,42	211,68	119,58	164,22	161,58	97,56	152,28	207,72	189,9	126,18	90,4-207,7	148,07	4,14
TBC	1,36	1,38	0,45	1,08	0,68	0,77	1,37	1,03	0,72	0,69	1,29	0,69-1,36	0,98	0,32

Tabel 9.

Analisis statistik perbedaan parameter farmakokinetik netilmisina model kompartemen dua pada subyek dengan $C_c \leq 70$ ml/men dan subyek dengan $C_c > 70$ ml/men

Parameter	$C_c \leq 70$		$C_c > 70$		t hitung	DF	t tabel	harga p
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD				
K 10	0,50	0,48	0,62	0,23	0,587	7,77	2,937	0,01
K 12	4,09	5,17	2,62	1,97	0,696	7,98	2,817	0,01
K 21	1,38	1,27	2,03	1,04	1,014	13,27	2,631	0,01
α	5,84	6,5	5,03	2,7	0,3	9,58	2,797	0,01
β	0,15	0,08	0,23	0,05	2,675	18,61	2,541	0,01
t1/2 α	0,28	0,22	0,21	0,16	0,553	12,67	2,667	0,01
t1/2 β	6,18	3,04	3,19	0,70	3,149	12,57	3,032	0,005
V1	0,18	0,07	0,15	0,05	0,898	12,61	2,645	0,01
V β	0,58	0,21	0,35	0,10	2,88	6,91	2,360	0,025
Vss	0,47	0,21	0,37	0,12	1,312	18,08	2,567	0,01
AUC	148,07	41,14	104,25	33,88	2,542	18,7	2,052	0,025
TBC	0,98	0,32	1,41	0,3	2,99	17,84	2,883	0,005

Tabel 10.

Hasil serum kreatinin, klirens kreatinin, waktu paruh eliminasi, tetapan laju eliminasi, volume distribusi dan klirens netilmisina dari ke 19 subyek.

Nomor subyek	Sc	Cc	$t_{1/2}$	K el	Vd	TBC
01	0,97	77,69	3,44	0,2	0,39	1,29
02	1,88	26,47	5,14	0,14	0,26	1,36
03	0,96	60,85	8,2	0,08	0,22	1,38
04	1,44	74,88	4,29	0,16	0,16	1,24
05	1,2	85,13	2,2	0,31	0,10	1,12
06	2,28	29,91	10,98	0,06	0,43	0,45
07	1,04	77,24	2,66	0,26	0,45	2,03
08	0,87	66,39	3,1	0,22	0,29	1,08
09	1,73	53,46	2,2	0,31	0,13	1,03
10	2,28	29,91	9,39	0,07	0,14	0,77
11	1,07	94,6	0,22	3,14	0,31	1,18
12	0,9	92,31	4,06	0,17	0,63	1,79
13	1,24	55,25	3,54	0,2	0,06	1,37
14	1,38	32,59	4,4	0,16	0,39	1,03
15	1,38	32,59	8,97	0,08	0,17	0,72
16	1,49	54,53	9,3	0,07	0,23	0,69
17	1,19	47,94	2,82	0,25	0,20	1,29
18	1,24	87,09	3,31	0,21	0,35	1,28
19	1,32	81,79	2,42	0,29	0,28	1,34

Persamaan garis regresi :

$$\begin{aligned}
 t_{1/2} &= 4,356 \text{ Sc} - 0,961, \quad r = 0,5688, \quad p < 0,01 \\
 K_{el} &= 2,025 \text{ Cc} + 0,058, \quad r = 0,5658, \quad p < 0,01 \\
 Vd &= -1,97 \text{ Cc} + 0,320, \quad r = -0,5761, \quad p < 0,01 \\
 TBC &= 9,416 \text{ Cc} + 0,588, \quad r = 0,5618, \quad p < 0,01
 \end{aligned}$$

BAB V

PEMBAHASAN

Netilmisina injeksi dengan dosis 2 mg/kg BB telah diberikan secara intravena bolus pada 19 penderita pasca bedah urologi. Dari data biologik subyek yang memenuhi syarat, didapatkan subyek dengan usia dan berat badan yang mempunyai rentang panjang. Dengan didapatkannya usia dan berat badan rentang panjang ini diharapkan dapat mewakili populasi yang ada. Ditinjau dari diagnosa penyakit sebagian besar subyek dengan BPH, hal ini sesuai dengan postulat Fletcher yang menyatakan bahwa 60 % laki-laki berumur > 50 tahun cenderung mengalami hiperplasia kelenjar prostat (1). Menurut bakteri penyebab ISK sebagian besar karena E.Coli, hal ini sesuai dengan penelitian Stacy dan Lubis yang menyatakan pada saluran kemih, bakteri Gram negatif patogen yang paling banyak didapat adalah E.Coli disamping Klebsiella spp., Enterobacter spp., Pseudomonas spp., Serratia spp., Providencia dan Citrobacter (5,80).

Dari ke 19 subyek berdasarkan status ginjal yang berbeda, penderita digolongkan menjadi penderita dengan klirens kreatinin > 70 ml/menit (8 orang) dan penderita dengan klirens kreatinin < 70 ml/menit (11 orang). Dasar batas ini adalah harga normal klirens kreatinin pada usia lanjut cenderung lebih rendah dari harga normal klirens kreatinin dewasa, selain itu berdasar penelitian Welling (1977) dan Luft yang menggunakan batas klirens kreatinin 70 ml/menit (43,45, 74). Penggolongan ini dilakukan mengingat bahwa status

ginjal mempunyai arti penting pada terapi obat golongan aminoglikosida (6,8,16,17,24,25). Untuk penentuan kadar kreatinin digunakan metode Jaffe yang terlebih dahulu dilakukan pengendapan dengan asam trikloro-asetat. Metode ini menghasilkan presisi dan akurasi yang baik. Hal ini telah dibuktikan pada penentuan kadar kreatinin pada serum kontrol dari hari ke hari antara 5 vial Seronorm. Hasil yang didapat adalah koefisien variasi (CV) 3,94 % dan kadar kreatinin rata-rata 2,25 mg/dl (Lampiran 5). Harga rata-rata ini masuk dalam kadar kreatinin Seronorm yang disyaratkan yaitu berkisar antara 1,63 - 2,44 mg/dl (77).

Penentuan kadar netilmisina dalam darah ditentukan secara mikrobiologik menggunakan media "overlay" (19,63), kertas cakram standar dan bakteri uji *S.aureus* ATCC 6538 P (19,43,44,47). Dengan metode ini dihasilkan persamaan garis dengan koefisien arah dan koefisien regresi antar subyek yang hampir sama. Dari hasil tersebut pada penentuan kadar obat dalam serum tidak digunakan serum baku dari penderita sendiri, tetapi digunakan "pooled" serum yang baru karena hal ini tidak mempengaruhi hasil dan sesuai dengan metode peneliti terdahulu (27,28,42,43,44). Selain itu pencarian kembali kadar obat dalam serum dapat digunakan persamaan garis regresi rata-rata dari ke 19 subyek ini (Tabel 4).

Dalam pengambilan cuplikan darah tiap waktu tertentu dari masing-masing subyek (Tabel 5) kadang-kadang tidak dapat dilakukan sesuai dengan protokol. Hal ini disebabkan sering adanya kesukaran dalam pengambilan darah misalnya terjadi pembuntuan oleh gumpalan darah pada "venoject" yang da-

lam penelitian ini tidak dapat digunakan heparin, karena obat tersebut menurunkan potensi netilmisina (48,63). Selain itu sering terjadi gangguan pada penderita misalnya terjadi pembuntuan pada saluran kemih sehingga cuplikan darah tidak terambil. Meskipun demikian dengan metode perhitungan komputisasi masih didapatkan hasil yang memenuhi syarat untuk menunjukkan model kompartemen bagi data yang bersangkutan. Dilihat dari kadar obat pada waktu pengambilan cuplikan 5' atau 7' kadang-kadang kadar yang didapat lebih kecil dibanding kadar obat waktu berikutnya, hal ini tentunya tidak menggambarkan kadar obat dalam darah dengan pemberian secara intravena. Kejadian ini karena pada waktu 5' atau 7' setelah pemberian obat diduga belum didistribusi secara sempurna. Pada perhitungan penentuan parameter farmakokinetik secara komputisasi kadar obat yang menyimpang ini diabaikan agar didapat model kompartemen sebagai mana profil obat yang diberikan intravena. Dari Tabel 5 juga terlihat penurunan kadar obat yang menyolok yaitu pada subyek no.10 dengan waktu pengambilan cuplikan darah 60 menit ($C = 0,35$ mcg/ml). Hal ini terjadi karena menjelang pengambilan cuplikan darah tersebut terjadi pembuntuan saluran urin, sehingga untuk mencegah kebocoran operasi terpaksa penderita diberi injeksi furosemid dan kecepatan infus ditambah.

Dengan pemberian netilmisina injeksi intravena dosis 2 mg/kg BB (100-150 mg), dari cuplikan subyek yang diambil selama 8 jam pada awal pengambilan kadar obat dalam darah maksimal 17,96 mcg/ml dan pada akhir pengambilan kadar obat minimal 0,53 mcg/ml (Tabel 5). Kadar obat ini ternyata lebih

besar dibanding kadar hambat menurut Neu dan Fu (Lampiran 1). Hal ini berakibat kadar obat dalam urin juga melebihi KHM yang diperlukan karena netilmisina tidak berubah secara total dalam urin disamping harga klirensnya > 1 . Dengan demikian diharapkan pemberian netilmisina dosis 2 mg/kg BB dua kali sehari cukup efektif untuk terapi bedah urologi.

Analisis kuantitatif hubungan kadar dan waktu pengambilan serum, dilakukan dengan metode kompartemental secara komputerisasi (multiforte fitting alogarithm Damping Gauss - Newton). Hasil yang diperoleh (Tabel 6 & Lampiran 6 s/d 25) menunjukkan adanya perwatakan ADME menurut kompartemen satu (6 subyek) dan kompartemen dua (13 subyek). Perbedaan kompartemental tersebut juga didapat oleh Pecher (1976) dan peneliti lain terhadap aminoglikosida (48,49, 81,83). Hal ini terjadi karena aminoglikosida terdistribusi sangat cepat, akibatnya fase distribusi tidak teramati. Dari hasil yang didapat lebih mengarah kompartemen dua dengan harga CV, AIC dan Wt residual yang memenuhi syarat (Lampiran 6 s/d 25).

Harga parameter farmakokinetik yang didapat : $t_{1/2\alpha} = 2,2 - 40$ menit, harga tersebut menunjukkan obat terdistribusi dengan cepat. Hasil ini tidak berbeda dengan hasil peneliti terdahulu yaitu berkisar 5 - 25 menit (28,38,44,45). Harga $t_{1/2\beta}$ pada subyek dengan $C_c > 70$ menit adalah 2,2 - 4,29 jam, tidak jauh berbeda dengan peneliti terdahulu yaitu berkisar 1,51 - 4,24 jam (27,28,38,43,45), sedangkan pada subyek dengan $C_c \leq 70$ ml/menit $t_{1/2\beta} = 2,82 - 10,98$ jam, juga tidak jauh berbeda dengan peneliti terdahulu yang berkisar 3,9 - 14,8 jam (28,43,45). Hal ini menunjukkan bahwa tidak nam-

pak adanya pengaruh subyek yang diteliti dengan subyek peneliti terdahulu, hal ini disebabkan karena metabolisme tidak mempengaruhi disposisi obat.

Pada analisis perbedaan parameter farmakokinetik secara "pooled t test" antara subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit dan ≤ 70 ml/menit, untuk K_{10} , K_{12} , K_{21} , α , $t_{1/2\alpha}$, V_1 , V_A , V_{ss} , AUC tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, sedangkan untuk β , $t_{1/2\beta}$, TBC menunjukkan perbedaan yang bermakna (Tabel 9). Hal ini menunjukkan perubahan keadaan penyakit mungkin tidak mengakibatkan perbedaan parameter farmakokinetik sebaliknya perubahan parameter farmakokinetik tidak harus dikaitkan dengan perubahan fisiologis tanpa mempertimbangkan secara cermat dalam cara mencocokkan kurva dan perbedaan antar subyek (34). Dalam hal ini juga ditunjukkan bahwa perbedaan fungsi ginjal berpengaruh pada fase eliminasi.

Adanya hubungan $t_{1/2}$ eliminasi dengan Sc serta K_{el} , V_d , TBC dengan C_c (Tabel 10) berarti bahwa eliminasi obat dipengaruhi filtrasi glomerulus. Hal ini menunjukkan bahwa pada penggunaan netilmisina penentuan dosis perlu disesuaikan menurut fungsi ginjal.

Mengingat netilmisina bersifat ototoksis, nefrotoksis dan eliminasinya dipengaruhi oleh filtrasi glomerulus, pada pemakaian yang terus-menerus dapat mengakibatkan terjadinya kegagalan ginjal akut. Untuk ini penentuan besar dosis dan interval waktu pemberian perlu disesuaikan menurut fungsi ginjal. Pada terapi ISK selain penentuan kadar obat dalam darah untuk mengetahui sejauh mana efektifitas obat tersebut, maka perlu diketahui pula kadar total obat dalam urin.

Dari penelitian ini didapatkan perlunya pemantauan kadar netilmisina pada penderita , baik dengan fungsi ginjal normal maupun gangguan fungsi ginjal. Untuk ini selain terhadap penderita bedah urologi dengan ISK, penelitian ini perlu dikembangkan pada penderita dengan infeksi lain. Dari hasil penelitian yang didapat diharapkan nantinya dapat diciptakan suatu nomogram sederhana untuk orang Indonesia.

BAB VI

KESIMPULAN

Dari hasil percobaan dan pembahasan diatas dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut :

1. Pemberian netilmisina dosis 2 mg/kg BB secara intravena, sesuai dengan yang dianjurkan, kadar obat dalam darah yang didapat 0,53-17,96 mcg/ml.
2. Dari ke 19 subyek yang diteliti pada analisis kompartemen-tal, 6 orang menurut kompartemen satu dan 13 orang menurut kompartemen dua.
2. Harga parameter $t_{1/2\text{el}}$, K_{el} dan TBC untuk subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit dan $C_c \leq 70$ ml/menit terdapat perbedaan yang bermakna pada $p < 0,01$.
3. Ada korelasi positif antara $t_{1/2\text{el}}$ dengan S_c dan antara K_{el} , V_d , TBC dengan C_c pada $p < 0,01$.

BAB VII

SARAN

Dari hasil penelitian ini disarankan sebagai berikut :

1. Selain pemeriksaan kadar netilmisina dalam darah, perlu dilakukan pemeriksaan kadar obat dalam urin.
2. Untuk profil netilmisina lebih lengkap perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap penderita dengan diagnose lain yang memerlukan aminoglikosida netilmisina.
3. Perlu diusahakan penciptaan nomogram netilmisina untuk penderita orang Indonesia, baik dengan ginjal normal maupun gangguan fungsi ginjal.

RINGKASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan penentuan parameter farmakokinetik netilmisina dalam serum dari subyek dengan $C_c > 70$ ml/menit (8 orang) dan kelompok subyek dengan $C_c \leq 70$ ml/menit (11 orang). Pemberian obat dilakukan secara injeksi intra vena pada penderita pasca bedah urologi dengan dosis 2 mg/kg BB.

Penentuan kadar dilakukan secara mikrobiologi, menggunakan media "overlay" dengan kertas cakram standar dan bakteri uji *S.aureus* ATCC 6538 P.

Analisis kuantitatif hubungan logaritma kadar dan waktu pengambilan serum dilakukan dengan metode kompartemental secara komputerisasi multiforte. Dari analisis ini didapatkan 13 subyek menurut kompartemen dua dan 6 subyek menurut kompartemen satu.

Harga parameter farmakokinetik dari kedua kelompok subyek secara statistik untuk K_{10} , K_{12} , K_{21} , α , $t_{1/2\alpha}$, V_1 , V_A , V_{ss} , AUC tidak terdapat perbedaan yang bermakna sedangkan β , $t_{1/2\beta}$, TBC terdapat perbedaan yang bermakna pada $p < 0,01$. Dari data waktu paruh biologik ($t_{1/2}$) dengan serum kreatinin (Sc) dan tetapan laju eliminasi (K_{el}), Volume distribusi (V_d), klirens obat (TBC) dengan klirens kreatinin (C_c) dari masing-masing subyek menunjukkan adanya korelasi positif pada $p < 0,01$.

Dari data yang didapat telah dibahas adanya perbedaan kompartemen antara subyek satu dengan lainnya, sebab kemungkinan adanya distribusi obat yang cepat. Didapatkannya perbe-

daan parameter farmakokinetik $t_{1/2\text{el}}$, K_{el} , TBC antara kelompok subyek $C_{\text{cr}} > 70$ ml/menit dan kelompok subyek $C_{\text{cr}} \leq 70$ ml/menit dan juga didapatkannya korelasi positif antara kinetika kreatinin dan kinetika netilmisina menunjukkan eliminasi obat tersebut dipengaruhi filtrasi glomerulus.

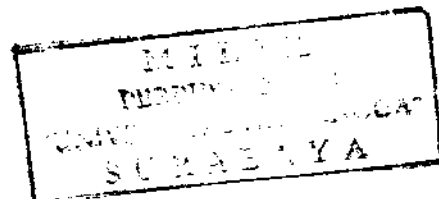
Dari penelitian ini selanjutnya diharapkan dapat diciptakan nomogram netilmisina yang praktis atas dasar kreatinin khususnya bagi orang Indonesia untuk pengaturan dosis, mencegah toksisitas dan mencapai kadar terapeutik yang aman. Hal ini hanya dapat tercapai bila dilanjutkan penelitian dengan penambahan jumlah subyek.

Lampiran 1.

Kadar hambat minimal Netilmisina menurut Fu dan Neu, 1976

(12)

Organisme	KHM (Mcg/ml)
Bakteri Gram negatif (sensitif Gentamisina)	
- Escherichia coli	0,2-6,3
- Enterobakter spp.	0,2-6,3
- Klebsiella spp.	0,2-6,3
- Salmonella spp.	0,2-1,6
- Shigella spp.	0,2-1,6
- Serratia marcesens	0,4-50
- Citrobacter spp.	0,023-0,8
- Proteus mirabilis	0,2-25
- Proteus vulgaris	0,2-12,5
- Providencia spp	0,4-25
- Pseudomonas aeruginosa	0,2-12,5
- Acinetobacter spp	0,2-25
Bakteri Gram negatif (resisten Gentamisina)	
- Escherichia coli	0,4-12,5
- Enterobacter spp	3,1-12,5
- Klebsiella spp	0,2-6,3
- Serratia marcescens	3,1->100
- Citrobacter spp	0,4
- Proteus mirabilis	50,0
- Proteus vulgaris	3,1-25
- Pseudomonas aeruginosa	12,5-50
Bakteri Gram positif	
- Staphylococcus aureus	0,05-0,8
- Streptococcus faecalis	3,1-25



Lampiran 2

Distribusi subyek menurut diagnose penyakit

Diagnose	Jumlah subyek	Persentasi
B P H	9	47,37 %
Nefrolitiasis	3	15,79 %
Ca.Prostat	3	15,79 %
Visikolitiasis	1	5,26 %
Lebih dari 1	3	15,79 %
Jumlah :	19	100 %

Lampiran 3

Distribusi bakteri penyebab ISK

Bakteri	Jumlah	Persentasi
E.Coli	7	36,84 %
Klebsiella	5	26,32 %
Enterobacter	2	10,53 %
Proteus	2	10,53 %
Acinetobacter	1	5,26 %
P.aeroginosa	1	5,26 %
Lebih dari 1	1	5,26 %
Jumlah :	19	100 %

Lampiran 4

Metode analisis aminoglikosida secara biologik dan kimia

Metode analisis	Spesifisitas	Batas sensitivitas (mcg/ml)	Volume sampel (ml)	Kecepatan analisis (1-10 sampel)	Kecepatan analisis (10-100 sampel)	Biaya analisis (reagen & biaya pelaks.)	Peralatan
1. Biologik.							
1.1. Mikrobiologik							
a. <i>Bacillus subtilis</i> .	4	0,5	10-25	2	2	2	2
b. Strain bakteri multiresisten.	2	0,5	10-25	3	3	2	2
1.2. RIA	2	0,01	50-100	4	5	4	5
1.3. REA	2	0,5-1,0	10	4	4	4	4
1.4. Emit	2	1,0	50	5	4	5	3
1.5. FPIA	2	1,0	100	5	4	5	3
2. Kimia							
2.1. GLC	1	0,5	400	4	2	2	4
2.2. HPLC	1	0,25	500-1000	4	2	2	4

Keterangan :

- Spesifisitas : skala rentang 1 (baik sekali), 3 (normal), 5 (jelek)
- Kecepatan dan biaya analisis : 1 (rendah), 5 (tinggi)
- Penentuan kadar aminoglikosida dalam serum, plasma, urin dan jaringan lain secara mikrobiologik memerlukan kurva standar dari cairannya
- Untuk plasma tidak dapat digunakan heparin, karena heparin dapat menurunkan aktivitas aminoglikosida.

Lampiran 5

Penentuan kadar kreatinin pada ke lima vial Seronorm
Routine (E.Merck)

Nomor vial	Kadar kreatinin pada Seronorm (mg/dl)		
	Hari I	Hari II	Hari III
1	2,39	2,21	2,15
2	2,17	2,16	2,15
3	2,13	2,19	2,27
4	2,35	2,26	2,23
5	2,36	2,32	2,34

Uji statistik :

$$\bar{X} = 2,25$$

$$SD = 0,09$$

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \% = 3,94 \%$$

Harga kreatinin Seronorm (77)

$$\text{Rentang} = 1,63 - 2,44 \text{ mg/dl}$$

$$\bar{X} = 2,04 \text{ mg/dl}$$

Lampiran 6a

Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.01

Lukman Hakim
 AL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) ** 24 April 1989 12:12:45 pm

Data 1 - Netilmisin S04 iv injection

g algorithm: Damping Gauss-Newton

One Compartment - I.V. Bolus

ing for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

.1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 7
 g = 1

** FINAL PARAMETER VALUES ***

Value	S.D.	C.V. %	Lower	Limit->	Upper
.3353E-02	.6365E-03	18.98	.1000E-02		1.000
371.1	24.63	6.636	10.00		.1000E+05

2.170 Final WSS = .8327 R-squared = .9535

Dose = 2000.

or Plasma :-

Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
5.000	5.29958	5.22000	.437688	-.348309E-01
10.00	5.21147	7.03000	.377157	.685872
20.00	5.03962	4.79000	.456912	-.114055
30.00	4.87344	4.45000	.474045	-.200730
45.00	4.63439	4.41000	.476190	-.106851
60.00	4.40706	4.10000	.493865	-.151646
90.00	3.98531	3.56000	.529999	-.225414
150.0	3.25903	3.31000	.549650	.280152E-01
210.0	2.66511	3.51000	.533760	.450970
330.0	1.78225	1.61000	.788110	-.135749

for data set 1 = .8327 R-squared = .9535

Lampiran 6b

Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.02

For: Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

14 May

1989 11:31:50 am

Title: Data 2 Netilmisin

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/C_p(\text{Obs})^2$

D1 = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 13

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower Limit	Upper
1) A	5.585	2.089	37.41	.0000	15.00
2) Alpha	.3188E-01	.2295E-01	72.00	.1000E-02	1.000
3) B	3.648	1.427	39.12	.3000	15.00
4) Beta	.2249E-02	.1509E-02	67.10	.1000E-03	.1000

AIC = -7.794 Final WSS = .1729 R-squared = .9956

(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	10.00	7.62749	6.60000	.150150	-.143267
2	25.00	5.96596	7.44000	.134409	.198124
3	30.00	5.55635	7.44000	.134409	.253132
4	45.00	4.62772	4.38000	.228310	-.565561E-01
5	60.00	4.01267	3.60000	.277778	-.114630
6	90.00	3.29689	3.03000	.330033	-.880810E-01
7	150.0	2.65062	2.79000	.358423	.495576E-01
8	210.0	2.28208	2.64000	.378738	.135576
9	330.0	1.73724	1.64000	.609756	-.592941E-01

WSS for data set 1 = .1729 R-squared = .9956

Total AUC = 1794.

K10 = .5136E-02 k12 = 1503E-01 k21 = .1396E-01

V1 = 216.6 Vbeta = 495.8 Vss = 450.0

Total body clearance = 1.115

Lampiran 7.

Perhitungan kompeberisasi parameter farmako
kinetik netilmisina pada subyek no.03

Lukman Hakim
FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) ** 25 April 1989 2:14:27

Data 3 Netilmisin injection
Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton
Model: Two Compartment - I.V. Bolus
Fitting for line 1 is by $1/C_p(\text{Obs})^2$
PC = .1000E-02 .1000E-04 Loops = 13
Fitting = 1

** FINAL PARAMETER VALUES ***

Parameter	Value	S.D.	C.V. %	Lower Limit	Upper Limit
A	7.553	8.991	119.0	.1000E-02	20.00
Alpha	.3125	.2086	66.75	.2000E-01	1.000
B	2.112	.1506	7.132	.2000E-01	25.00
Beta	.1409E-02	.3164E-03	22.46	.1000E-03	.1000

Final WSS = .2550 R-squared = .9655

1) Dose = 2000.

for Plasma :-

#	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	3.67995	3.44000	.290698	-.697540E-01
2	7.000	2.93830	3.88000	.257732	.242705
3	10.00	2.41395	2.13000	.469484	-.133309
4	15.00	2.13707	2.16000	.462963	.106180E-01
5	20.00	2.06758	1.95000	.512820	-.602979E-01
6	25.00	2.04165	2.00000	.500000	-.208235E-01
7	30.00	2.02492	2.32000	.431035	.127189
8	45.00	1.98195	1.75000	.571429	-.132544
9	60.00	1.94050	1.86000	.537634	-.432785E-01
10	120.0	1.78319	1.73000	.578035	-.307473E-01
11	180.0	1.63864	2.23000	.448430	.265184
12	240.0	1.50580	1.93000	.518135	.219791
13	360.0	1.27157	1.27000	.787402	-.123264E-02
14	480.0	1.07376	.960000	1.04167	-.118504

WSS for data set 1 = .2550 R-squared = .9655

total AUC = 1507.

k12 = .6346E-02 k21 = .6938E-01

Vbeta = 942.0 Vss = 917.4

total body clearance = 1.327

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
 kinetik netilmisina pada subyek no.04

For:- LUKMAN HAKIM

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

1 May

1989 12:22:07 pm

Title: Netilmisin by different Fitting method

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 2

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
1) A	10.16	1.377	13.56	1.000	15.00
2) Alpha	.2299E-01	.7216E-02	31.39	.1000E-02	.1000
3) B	3.340	1.119	33.51	.3300E-01	10.00
4) Beta	.2694E-02	.8851E-03	32.86	.1000E-03	.1000E-01

AIC = -9.119 Final WSS = .2944 R-squared = .7938

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	weighted residual
1	5.000	12.3531	10.4800	.954199E-01	-.178734
2	7.000	11.9284	10.6200	.941620E-01	-.123204
3	10.00	11.3256	12.1900	.820345E-01	.709132E-01
4	15.00	10.4054	10.5000	.952381E-01	.901131E-02
5	20.00	9.58097	11.3800	.878735E-01	.158087
6	25.00	8.84198	10.1900	.981354E-01	.132288
7	30.00	8.17920	9.01000	.110988	.922081E-01
8	45.00	6.57028	9.26000	.107991	.290467
9	60.00	5.39984	4.60000	.217391	-.173879
10	120.0	3.06166	2.73000	.366300	-.121433
11	180.0	2.21895	2.10000	.476191	-.566443E-01
12	240.0	1.79066	2.02000	.495050	.113536
13	360.0	1.26908	1.56000	.641026	.186487
14	480.0	.916822	.830000	1.20482	-.104605

WSS for data set 1 = .2944 R-squared = .9988

Total AUC = 1724.

k10 = .8027E-02 k12 = .9940E-02 k21 = .7715E-02

V1 = 148.1 Vbeta = 430.6 Vss = 339.0

Total body clearance = .1160

Lampiran 9.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.05

For:- Lukman Hakim

13 May

1989 6:44:41 pm

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

Title: Data 5 - Netilmisin iv injection

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 3

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
1) A	11.59	4.510	38.91	1.000	20.00
2) Alpha	.9205E-01	.4702E-01	51.00	.1000E-01	1.000
3) B	9.031	1.033	11.43	.9000	20.00
4) Beta	.5249E-02	.4221E-03	8.042	.5000E-03	.5000E-01

AIC = -11.94 Final WSS = .2407 R-squared = .9994

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	16.1114	16.4800	.606796E-01	.223649E-01
2	7.000	14.7896	13.3400	.749625E-01	-.108667
3	10.00	13.1854	18.1300	.551572E-01	.272733
4	15.00	11.2605	10.5700	.946074E-01	-.653249E-01
5	20.00	9.96952	8.73000	.114548	-.141984
6	25.00	9.00060	10.5600	.946970E-01	.140095
7	30.00	8.44734	8.55000	.116959	.120066E-01
8	45.00	7.31439	8.55000	.116959	.144458
9	60.00	6.63714	5.66000	.176678	-.172639
10	120.0	4.81040	4.77000	.209644	-.847021E-02
11	180.0	3.51066	4.25000	.235294	.173963
12	240.0	2.56219	2.70000	.370370	.510392E-01
13	360.0	1.36477	1.19000	.840336	-.146865
14	480.0	.726953	.780000	1.20205	.630085E-01

WSS for data set 1 = .2407 R-squared = .9994

Total AUC = 1913.

k10 = .1117E-01 k12 = .4287E-01 k21 = .4326E-01

V1 = 96.99 Vbeta = 199.2 Vss = 193.1

Total body clearance = 1.046

Lampiran 10.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.06

Or:- Lukman Hanis

* FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

14 May

1989 8:21:28 am

Title: Data 6 (One-compartment)

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: One Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

T = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 6

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	value	S.D.	C.V. %	Lower <- Limit->	Upper
1) kel	.1052E-02	.1230E-03	11.68	.1000E-02	1.000
2) V	537.1	13.65	2.542	10.00	5000.

IC = -33.50 Final WSS = .3308E-01 R-squared = .9884

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	15.00	3.66559	3.68000	.271739	.391473E-02
2	20.00	3.64636	3.68000	.271739	.914251E-02
3	25.00	3.62722	3.39000	.294985	-.699758E-01
4	30.00	3.60818	3.51000	.284900	-.279717E-01
5	45.00	3.55167	3.94000	.253807	.985618E-01
6	60.00	3.49604	3.76000	.265957	.702026E-01
7	120.0	3.28210	3.28000	.304878	-.640459E-02
8	180.0	3.08125	2.89000	.346021	-.661730E-01
9	240.0	2.89270	2.76000	.362319	-.480796E-01
10	360.0	2.54950	2.76000	.362319	.767685E-01
11	480.0	2.24702	2.22000	.450450	-.121698E-01

WSS for data set 1 = .3308E-01 R-squared = .9884

Total AUC = 3528.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisin pada subyek no.07

For: Lukman Hakim
 ** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) ** 13 May 1989 01:03:17 PM

Title: Data 7 - netilmisin iv injection
 Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton
 model Two Compartment - I.V. Bolus
 Weighting for line 1 is by 1/Cp(Obs) 2
 DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 3
 Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES ***

# Name	value	S.D.	C.V. %	Lower Limit	Upper
1) A	10.37	2.190	21.12	1.000	20.00
2) Alpha	.1492	.2954E-01	19.80	.2000E-01	1.000
3) B	4.183	.1842	4.404	.4300	20.00
4) Beta	.4338E-02	.1765E-03	4.068	.4000E-03	.4000E-01

AIC = 32.97 Final WS3 = .5360E-01 R-squared = .9993

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(weight)	Weighted residual
1	5.000	7.00954	6.79000	.113766	-.1249760E-01
2	7.000	7.70569	7.82000	.127377	-.146173E-01
3	10.00	6.33685	6.65000	.150376	-.1470699E-01
4	15.00	5.02510	4.81000	.207900	-.1447205E-01
5	20.00	4.35970	4.53000	.220751	-.1575947E-01
6	25.00	4.00173	3.74000	.267380	-.1699810E-01
7	30.00	3.79047	3.91000	.255754	-.1305711E-01
8	45.00	3.45375	3.80000	.263158	-.1011179E-01
9	60.00	3.22572	3.13000	.319489	-.1305803E-01
10	120.0	2.43542	2.23000	.448430	-.1114539
11	180.0	1.91582	2.17000	.460829	.117134
12	240.0	1.47676	1.54000	.649351	-.1410677E-01
13	360.0	.877440	.630000	1.20482	-.1571565E-01
14	480.0	.521346	.530000	1.88679	-.165281E-01

WS3 for data set 1 = .5360E-01 R-squared = .9993

Total AUC = 1043.

K10 = .1408E-01 K12 = .0349E-01 k21 = .4599E-01

V1 = 137.5 Vbeta = 439.8 Vss = 416.9

Total body clearance = 1.908

Lampiran 12.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik metilmisina pada subyek no.08

:- Lukman Hakim
 FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) ** 17 May 1989 11:06:06 aa

Title: Data 5 (One-compartment)
 Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton
 Model: One Compartment - I.V. Bolus
 Weighting for line 1 is by 1/Cp(Obs)²
 = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 6
 Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

Name	value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
k ₁₂	.3724E-02	.1906E-03	5.118	.1000E-02	.1000
k ₂₁	275.3	9.672	3.513	10.00	3000.

IC = -25.03 Final WSS = .1257 R-squared = .9980

IC(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(weight)	Weighted residual
1	5.000	7.12960	6.21000	.161031	-.148083
2	7.000	7.0766E	8.65000	.115607	.181886
3	10.00	6.99505	7.62000	.131234	.816201E-01
4	15.00	6.86854	6.29000	.158983	-.920414E-01
5	20.00	6.74221	6.37000	.156986	-.584316E-01
6	25.00	6.61722	6.96000	.143678	.491645E-01
7	30.00	6.49572	5.98000	.167224	-.862402E-01
8	45.00	6.14277	6.79000	.147275	.953209E-01
9	60.00	5.86900	6.37000	.156986	.880625E-01
10	120.0	4.64570	4.93000	.207039	.381580E-01
11	180.0	3.71535	3.98000	.251256	.664943E-01
12	240.0	2.97132	2.62000	.381679	-.134091
13	360.0	1.90041	1.98000	.505051	.401964E-01
14	460.0	1.21547	1.22000	.819672	.370927E-02

WSS for data set 1 = .1257 R-squared = .9980

Total AUC = 1993.

Lampiran 13.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.09

Dr:- Lukman Hakim
FINAL OUTPUT FROM MULTIFORTE (v1.01) ** 17 may 1989 11:11:35 am

File: Data 9 (One-compartment)
Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton
Model: One Compartment - I.V. Bolus
Weighting for line 1 is by $1/(Cp(Obs))^2$
= .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 7
Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
k _{el}	.5206E-02	.1851E-03	3.556	.1000E-02	.1000
V	138.7	4.985	3.595	10.00	4000.

C = -24.65 Final WSS = .9184E-01 R-squared = .9997

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	14.0513	13.5400	.738552E-01	-.377590E-01
2	10.00	13.6902	15.9400	.627353E-01	.141140
3	15.00	13.3385	13.9200	.718391E-01	.417753E-01
4	20.00	12.9958	14.8900	.671592E-01	.127214
5	25.00	12.6619	11.5100	.868810E-01	-.100076
6	30.00	12.3366	12.4800	.801282E-01	.114943E-01
7	45.00	11.4099	12.4500	.801282E-01	.857471E-01
8	60.00	10.5528	9.01000	.110988	-.171233
9	180.0	5.65022	5.33000	.187617	-.600786E-01
10	240.0	4.13441	4.15000	.240964	.375575E-02
11	360.0	2.21366	2.32000	.431035	.458357E-01
12	480.0	1.18525	1.19000	.840336	.399531E-02

WSS for data set 1 = .9184E-01 R-squared = .9997

Total AUC = 2737.

Lampiran 14.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisin pada subyek no.10

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 7:11:44 pm

Title: Data 10 Netilmisin (60 minutes rejected)

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 7

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower <- Limit->	Upper
1) A	12.15	5.235	43.10	.8600	20.00
2) Alpha	.6761E-01	.4343E-01	64.24	.3000E-02	1.000
3) B	2.677	1.244	46.47	.2800	5.000
4) Beta	.1230E-02	.1403E-02	114.1	.2000E-03	.1000

AIC = 12.50 Final WSS = 1.414 R-squared = .9899

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	11.3235	12.5700	.795545E-01	.991671E-01
2	7.000	10.2213	8.79000	.113766	-.162834
3	10.00	8.82235	7.23000	.138313	-.220241
4	15.00	7.03403	9.08000	.110132	.225327
5	20.00	5.75410	9.08000	.110132	.366289
6	25.00	4.83676	5.95000	.168067	.187077
7	30.00	4.17805	6.35000	.157480	.342040
8	45.00	3.11235	2.10000	.476191	-.482073
9	120.0	2.31308	3.37000	.296736	.313626
10	180.0	2.14522	4.09000	.244499	.475497
11	240.0	1.99256	1.67000	.598802	-.193150
12	360.0	1.71916	4.44000	.225225	.612802
13	480.0	1.48327	1.29000	.775194	-.149822

WSS for data set 1 = 1.414 R-squared = .9899

Total AUC = 2693.

K10 = .6292E-02 K12 = .4933E-01 K21 = .1322E-01

V1 = 134.9 Vbeta = 603.9 Vss = 638.5

Total body clearance = .7427

Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.11

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 7:18:53 pm

Title: Data 11 Netilmisin iv injection

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by 1/Cp(Obs) ^2

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 5

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
1) A	5.537	1.494	26.97	.8000	20.00
2) Alpha	.4159E-01	.2128E-01	51.15	.5000E-02	1.000
3) B	9.818	.9301	9.473	.4000	20.00
4) Beta	.3681E-02	.3077E-03	8.358	.4000E-03	.1000

AIC = -27.56 Final WSS = .6486E-01 R-squared = .9997

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	14.1368	15.1300	.660939E-01	.656469E-01
2	10.00	13.1165	12.5100	.799360E-01	-.484794E-01
3	15.00	12.2580	11.8300	.845309E-01	-.361767E-01
4	20.00	11.5314	10.4600	.956023E-01	-.102429
5	25.00	10.9125	13.0900	.763942E-01	.166345
6	30.00	10.3817	10.5800	.945130E-01	.187437E-01
7	45.00	9.17146	9.57000	.104493	.416443E-01
8	60.00	8.32914	7.74000	.129179	-.761160E-01
9	120.0	6.35021	6.85000	.145965	.729623E-01
10	180.0	5.06476	5.12000	.195313	.107384E-01
11	240.0	4.05889	3.79000	.263852	-.709468E-01
12	360.0	2.60948	2.62000	.381679	.401644E-02
13	480.0	1.67775	1.71000	.584795	.186611E-01

WSS for data set 1 = .6486E-01 R-squared = .9997

Total AUC = 2834.

k10 = .5483E-02 k12 = .1187E-01 k21 = .2792E-01

V1 = 130.2 Vbeta = 191.7 Vss = 185.6

Total body clearance = .7057

Lampiran 16.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.12

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 7:39:44 pm

Title: Data 12 (One-compartment model)

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: One Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by 1/Cp(Obs)

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 6

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES ***

# Name	value	S.D.	C.V. %	Lower <- limit->	Upper
1) kel	.2845E-02	.1639E-03	5.763	.1000E-03	1.000
2) V	374.4	8.061	2.153	10.00	4000.

AIC = -18.51 Final WSS = .1770 R-squared = .9920

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	5.26709	5.12000	.441942	-.650033E-01
2	10.00	5.19270	5.20000	.438529	.520148E-02
3	15.00	5.11936	5.18000	.439375	.266419E-01
4	20.00	5.04706	5.00000	.447214	-.210474E-01
5	25.00	4.97578	5.18000	.439375	.897271E-01
6	30.00	4.90551	4.68000	.462250	-.104243
7	45.00	4.70059	4.99000	.447661	.129556
8	60.00	4.50424	4.78000	.457389	.126132
9	120.0	3.79747	3.64000	.524142	-.825381E-01
10	180.0	3.20161	2.75000	.603023	-.272330
11	240.0	2.69924	2.90000	.587220	.117889
12	360.0	1.91862	2.14000	.683586	.151333
13	480.0	1.36375	1.31000	.873704	-.469651E-01

WSS for data set 1 = .1770 R-squared = .9920

Total AUC = 1883.

Lampiran 17.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.13

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 7:59:47 pm

Title: Data 14

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by 1/Cp(Obs)²

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 5

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit-)	Upper
1) A	34.37	59.36	172.7	5.000	100.0
2) Alpha	.1735	.1099	63.37	.1000E-01	1.000
3) B	4.176	.3803	9.107	.1000	15.00
4) Beta	.3265E-02	.3487E-03	10.68	.1000E-03	.1000

AIC = -15.82 Final WSS = .1374 R-squared = .9958

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	15.00	6.52332	6.32000	.158226	-.321701E-01
2	20.00	4.93180	5.87000	.170358	.151311
3	25.00	4.29807	3.79000	.263852	-.134054
4	30.00	3.97518	4.08000	.245098	.256917E-01
5	45.00	3.61949	3.69000	.271003	.191079E-01
6	60.00	3.43422	3.79000	.263852	.938739E-01
7	120.0	2.82239	3.09000	.323625	.866067E-01
8	180.0	2.32025	2.38000	.420168	.251033E-01
9	240.0	1.90746	1.59000	.628931	-.199659
10	300.0	1.56810	1.41000	.709220	-.112129
11	360.0	1.28917	1.50000	.666667	.140586
12	480.0	.871229	.940000	1.06383	.731605E-01

WSS for data set 1 = .1374 R-squared = .9958

Total AUC = 1626.

k10 = .2610E-01 k12 = .1290 k21 = .2171E-01

V1 = 51.88 Vbeta = 376.6 Vss = 360.1

Total body clearance = 1.230

Lampiran 18.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.14

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 8:14.04 pm

Title: Data 15 (One-compartment)

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: One Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line -1 is by 1/Cp(Obs)²

DI = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 5

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES ***

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
1) kel	.2629E-02	.5274E-03	20.09	.1000E-02	1.000
2) V	367.1	42.40	11.55	10.00	3000.

AIC = 7.084 Final WSS = 1.246 R-squared = .9749

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	5.37663	3.35000	.298507	-.604965
2	10.00	5.30653	5.30000	.188679	-.123195E-02
3	15.00	5.23734	5.15000	.194175	-.169592E-01
4	20.00	5.16905	6.49000	.154083	.203536
5	25.00	5.10166	6.59000	.151745	.225647
6	30.00	5.03514	6.01000	.166389	.161207
7	45.00	4.84074	5.65000	.176991	.143232
8	60.00	4.65385	4.42000	.226244	-.529073E-01
9	120.0	3.97571	8.05000	.124224	.506125
10	180.0	3.39639	6.59000	.151745	.484615
11	240.0	2.90148	5.08000	.196850	.428543
12	300.0	2.47869	2.70000	.370370	.819680E-01
13	360.0	2.11750	1.93000	.518135	-.971514E-01
14	480.0	1.54536	1.27000	.787402	-.216815

WSS for data set 1 = 1.246 R-squared = .9749

Total AUC = 2538.

Lampiran 19.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.15

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 8:20:06 pm

Title: Data 1b

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 14

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES ***

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower <- Limit->	Upper
1) A	11.40	1.475	12.94	5.000	50.00
2) Alpha	.1738E-01	.5385E-02	30.99	.1000E-02	1.000
3) β	3.325	1.300	39.11	.8000	20.00
4) Beta	.1288E-02	.1032E-02	80.12	.1000E-03	.1000

AIC = -14.25 Final WSS = .1806 R-squared = .9994

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	13.7552	17.9600	.556793E-01	.234122
2	10.00	12.8642	13.4700	.742390E-01	.449731E-01
3	15.00	12.0458	11.0200	.907441E-01	-.930825E-01
4	25.00	10.6028	9.97000	.100301	-.634733E-01
5	30.00	9.96775	9.32000	.107296	-.695003E-01
6	45.00	8.35340	9.14000	.109409	.860609E-01
7	60.00	7.09660	6.14000	.162866	-.155798
8	120.0	4.26556	5.28000	.189394	.192129
9	180.0	3.13636	3.31000	.302115	.524579E-01
10	240.0	2.61689	2.53000	.395257	-.343420E-01
11	300.0	2.32138	2.40000	.416667	.327586E-01
12	360.0	2.11319	1.84000	.543478	-.148472
13	480.0	1.79457	2.00000	.500000	.102713

WSS for data set 1 = .1806 R-squared = .9994

Total AUC = 3462.

K10 = .4548E-02 K12 = .9196E-02 K21 = .4920E-02

V1 = 135.8 Vbeta = 448.6 Vss = 389.7

Total body clearance = .5777

Lampiran 20.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.16

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01). **

13 May

1989 3.25:55 PM

Title: Data 17

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - 1.V. Bolus

Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 6

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower <- Limit->	Upper
1) A	5.664	1.745	30.80	4.000	50.00
2) Alpha	.5220E-01	.2473E-01	47.38	.1000E-02	1.000
3) B	3.747	.6393	17.06	.1000E-01	15.00
4) Beta	.1242E-02	.5721E-03	46.07	.1000E-03	.1000

AIC = -9.184 Final WSS = .2666 R-squared = .9971

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	8.08700	7.02000	.142450	-.151995
2	10.00	7.06168	12.3900	.807102E-01	.430050
3	15.00	6.26673	6.35000	.157480	.131130E-01
4	20.00	5.64926	5.37000	.186220	-.520042E-01
5	25.00	5.16854	5.94000	.168350	.129876
6	30.00	4.79318	4.18000	.239234	-.146674
7	45.00	4.08408	4.04000	.247525	-.109105E-01
8	60.00	3.72503	3.78000	.264550	.145420E-01
9	120.0	3.23889	3.48000	.287356	.692857E-01
10	180.0	2.99677	3.09000	.323625	.301708E-01
11	240.0	2.78117	2.53000	.395257	-.992769E-01
12	360.0	2.39609	2.49000	.401606	.377169E-01
13	480.0	2.06433	2.07000	.483092	.273698E-02

WSS for data set 1 = .2666 R-squared = .9971

Total AUC = 3165.

k10 = .3011E-02 k12 = .2890E-01 k21 = .2153E-01

V1 = 212.5 Vbeta = 508.9 Vss = 497.8

Total body clearance = .6320

Lampiran 21.

Perhitungan komputerisasi parameter farmakokinetik netilmisina pada subyek no.17

For:- Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) **

13 May

1989 8:31:52 pm

Title: Data 18
 Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton
 Model: Two Compartment - I.V. Bolus
 Weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$
 DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 5
 Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	value	S.D.	C.V. %	Lower (- Limit)	Upper
1) A	6.091	2.790	45.81	4.000	30.00
2) Alpha	.2599E-01	.2347E-01	90.29	.1000E-01	.1000
3) B	7.455	2.449	32.86	.1000	15.00
4) Beta	.4089E-02	.9692E-03	23.70	.1000E-03	.1000

AIC = -4.613 Final WSS = .3790 R-squared = .9987

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	12.6526	10.2900	.971817E-01	-.229601
2	10.00	11.5529	11.9400	.837521E-01	.729441E-02
3	15.00	11.1357	14.5900	.685401E-01	.236761
4	20.00	10.4911	13.8500	.722022E-01	.242519
5	25.00	9.91069	12.8600	.777605E-01	.229340
6	30.00	9.38688	10.2900	.971817E-01	.877667E-01
7	45.00	8.09286	6.11000	.163666	-.324530
8	120.0	4.83303	5.67000	.176367	.147614
9	180.0	3.62747	3.37000	.296736	-.764005E-01
10	240.0	2.80584	3.01000	.332226	.673258E-01
11	300.0	2.18655	2.32000	.431035	.566578E-01
12	360.0	1.71095	1.56000	.641026	-.267603E-01
13	480.0	1.04712	1.08000	.925926	.304442E-01

WSS for data set 1 = .3790 R-squared = .9987

Total AUC = 2103.
 K10 = .6584E-02 K12 = .7355E-02 k21 = .1614E-01
 V1 = 147.6 Vbeta = 232.5 Vss = 214.9
 Total body clearance = .9508

Lampiran 22.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-kinetik netilmisina pada subyek no.18

or:- Lukman Hakim
 * FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (v1.01) ** 13 May 1989 8:36:26 pm

Title: Data 19
 Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton
 Model: Two Compartment - I.V. Bolus
 Weighting for line 1 is by 1/Cp(Obs) ^ 2
 DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 5
 Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower <- Limit->	Upper
1) A	18.21	7.166	39.36	4.000	50.00
2) Alpha	.1052	.4068E-01	38.66	.1000E-02	1.000
3) B	4.537	.8328	18.35	.5000	12.00
4) Beta	.3493E-02	.6793E-03	19.45	.1000E-03	.1000

AIC = -1.391 Final WSS = .4856 R-squared = .9975

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	15.2169	14.1400	.707214E-01	-.761610E-01
2	10.00	10.7385	11.0100	.908265E-01	.246600E-01
3	15.00	8.06200	9.10000	.109890	.114066
4	20.00	6.45078	7.52000	.132979	.142184
5	25.00	5.46951	7.00000	.142857	.218641
6	30.00	4.86100	3.42000	.292398	-.421344
7	45.00	4.03738	5.52000	.181159	.268591
8	60.00	3.71256	4.66000	.214592	.203312
9	120.0	2.98395	2.67000	.374532	-.117583
10	180.0	2.41972	2.57000	.389105	.584728E-01
11	240.0	1.96223	2.23000	.448430	.120077
12	360.0	1.29038	1.06000	.943396	-.217339
13	480.0	.848564	1.02000	.980392	.168074

WSS for data set 1 = .4856 R-squared = .9975

Total AUC = 1588.
 k10 = .1545E-01 k12 = .6948E-01 k21 = .2379E-01
 V1 = 87.94 Vbeta = 360.6 Vss = 344.8
 Total body clearance = 1.259

Lampiran 23.

Perhitungan komputerisasi parameter farmako-
kinetik netilmisina pada subyek no.19

For: Lukman Hakim

** FINAL OUTPUT FROM MULTI_FORTE (V1.01) **

13 May

1989 8:42:02 PM

Title: Data 20

Fitting algorithm: Damping Gauss-Newton

Model: Two Compartment - I.V. Bolus

weighting for line 1 is by $1/Cp(Obs)^2$

DT = .1000E-02 PC = .1000E-04 Loops = 6

Damping = 1

** FINAL PARAMETER VALUES **

# Name	Value	S.D.	C.V. %	Lower <- Limit ->	Upper
1) A	4.404	1.959	44.49	2.000	20.00
2) Alpha	.9228E-01	.6281E-01	68.08	.1000E-02	1.000
3) B	5.907	.5202	8.806	.2000	15.00
4) Beta	.4767E-02	.2928E-03	6.143	.1000E-03	.1000

AIC = -20.86 Final WSS = .9027E-01 R-squared = .9983

C(1) Dose = 2000.

Data for Plasma :-

DATA #	Time	Calculated	Observed	(Weight)	Weighted residual
1	5.000	8.54410	8.31000	.120337	-.281708E-01
2	10.00	7.38217	7.52000	.132979	.183290E-01
3	20.00	6.06536	7.27000	.137552	.165700
4	25.00	5.68182	5.32000	.187970	-.680117E-01
5	30.00	5.39627	5.03000	.198807	-.728170E-01
6	45.00	4.83579	4.55000	.219730	-.628117E-01
7	60.00	4.45496	4.30000	.232558	-.360372E-01
8	120.0	2.50446	2.91000	.343643	.139362
9	240.0	1.88146	2.06000	.485437	.866680E-01
10	300.0	1.41344	1.34000	.746269	-.548077E-01
11	360.0	1.06184	1.17000	.854701	.924418E-01
12	480.0	.699273	.550000	1.81818	-.895374E-01

WSS for data set 1 = .9027E-01 R-squared = .9986

Total AUC = 1333.

k10 = .8012E-02 k12 = .3413E-01 k21 = .5490E-01

V1 = 194.0 Vbeta = 314.7 Vss = 314.6

Total body clearance = 1.500

Lampiran 24

TABEL NILAI-NILAI KOEFISIEN KORELASI (r) PERSON MENURUT
DERAJAD KEMAKNAAAN (KRITERIUM 2 ARAH)

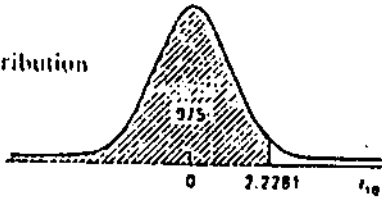
D.F	0. 10	0. 05	0. 02	0. 01	0. 001
1	0. 988	0. 997	0. 999	1. 000	1. 000
2	0. 900	0. 950	0. 980	0. 990	0. 999
3	0. 805	0. 978	0. 934	0. 959	0. 992
4	0. 729	0. 811	0. 882	0. 917	0. 974
5	0. 669	0. 754	0. 833	0. 874	0. 951
6	0. 621	0. 707	0. 789	0. 834	0. 925
7	0. 582	0. 666	0. 750	0. 798	0. 898
8	0. 549	0. 632	0. 716	0. 765	0. 872
9	0. 524	0. 602	0. 685	0. 735	0. 847
10	0. 497	0. 576	0. 658	0. 708	0. 823
11	0. 476	0. 553	0. 631	0. 684	0. 801
12	0. 457	0. 532	0. 612	0. 661	0. 780
13	0. 441	0. 514	0. 592	0. 641	0. 760
14	0. 426	0. 497	0. 574	0. 623	0. 742
15	0. 442	0. 482	0. 558	0. 606	0. 725
16	0. 400	0. 468	0. 543	0. 590	0. 708
17	0. 389	0. 456	0. 528	0. 575	0. 693
18	0. 378	0. 444	0. 516	0. 561	0. 679
19	0. 369	0. 433	0. 503	0. 549	0. 665
20	0. 360	0. 423	0. 492	0. 537	0. 652
23	0. 323	0. 381	0. 443	0. 485	0. 597
30	0. 296	0. 349	0. 409	0. 449	0. 554
35	0. 275	0. 325	0. 381	0. 418	0. 519
40	0. 257	0. 301	0. 358	0. 393	0. 490
45	0. 243	0. 287	0. 338	0. 372	0. 465
50	0. 231	0. 273	0. 322	0. 354	0. 443
60	0. 811	0. 250	0. 295	0. 325	0. 408
70	0. 195	0. 232	0. 274	0. 302	0. 380
80	0. 183	0. 217	0. 256	0. 283	0. 357
90	0. 173	0. 205	0. 242	0. 267	0. 337
100	0. 164	0. 195	0. 230	0. 254	0. 321

Dikutip dari : V.V Nalimov : The Application of Mathematical
Statistics to Chemical Analysis.

Lampiran 25.

: Tabel uji t.

Percentiles of the *t* Distribution



d. f.	$t_{.99}$	$t_{.95}$	$t_{.90}$	$t_{.85}$	$t_{.80}$
1	3.078	6.3138	12.706	31.821	63.657
2	1.886	2.9200	4.3027	6.965	9.9248
3	1.638	2.3534	3.1825	4.541	5.8409
4	1.533	2.1318	2.7764	3.747	4.6041
5	1.476	2.0150	2.5706	3.365	4.0321
6	1.440	1.9432	2.4469	3.143	3.7074
7	1.415	1.8946	2.3646	2.998	3.4995
8	1.397	1.8595	2.3060	2.896	3.3554
9	1.383	1.8331	2.2622	2.821	3.2498
10	1.372	1.8125	2.2281	2.764	3.1693
11	1.363	1.7959	2.2010	2.718	3.1058
12	1.356	1.7823	2.1788	2.681	3.0545
13	1.350	1.7709	2.1601	2.650	3.0123
14	1.345	1.7613	2.1448	2.624	2.9768
15	1.341	1.7530	2.1315	2.602	2.9467
16	1.337	1.7459	2.1199	2.583	2.9208
17	1.333	1.7396	2.1098	2.567	2.8982
18	1.330	1.7341	2.1009	2.552	2.8784
19	1.328	1.7291	2.0930	2.539	2.8609
20	1.325	1.7247	2.0860	2.528	2.8453
21	1.323	1.7207	2.0796	2.518	2.8314
22	1.321	1.7171	2.0739	2.508	2.8188
23	1.319	1.7139	2.0687	2.500	2.8073
24	1.318	1.7109	2.0639	2.492	2.7969
25	1.316	1.7081	2.0595	2.485	2.7874
26	1.315	1.7056	2.0555	2.479	2.7787
27	1.314	1.7033	2.0518	2.473	2.7707
28	1.313	1.7011	2.0484	2.467	2.7633
29	1.311	1.6991	2.0452	2.462	2.7564
30	1.310	1.6973	2.0423	2.457	2.7500
35	1.3062	1.6896	2.0301	2.438	2.7239
40	1.3031	1.6839	2.0211	2.423	2.7045
45	1.3007	1.6794	2.0141	2.412	2.6896
50	1.2987	1.6759	2.0086	2.402	2.6778
60	1.2959	1.6707	2.0003	2.390	2.6603
70	1.2938	1.6669	1.9945	2.381	2.6480
80	1.2922	1.6641	1.9901	2.374	2.6388
90	1.2910	1.6620	1.9867	2.368	2.6316
100	1.2901	1.6602	1.9840	2.364	2.6260
120	1.2887	1.6577	1.9799	2.358	2.6175
140	1.2876	1.6558	1.9771	2.353	2.6114
160	1.2869	1.6545	1.9749	2.350	2.6070
180	1.2863	1.6534	1.9733	2.347	2.6035
200	1.2858	1.6525	1.9719	2.345	2.6006
∞	1.282	1.645	1.96	2.326	2.576

DAFTAR PUSTAKA

1. COLBY F.H., Essential urology, fourth edition, The William & Watkins company, Baltimore, p.397-431, 1971.
2. SMITH D.R., General urology, seventh edition, Maruzen Asian edition, Sanfransisco, California, p.272-278, June, 1972.
3. SHEEHAN G., HARDING G., RONALD A., Advances in the treatment of urinary tract infection, The American journal of medicine, p.141-147, May, 1984.
4. PLATT R., Quantitative definition of bacteriuria, The American Journal of medicine, 28:44-52, July, 1983.
5. STACY J.C., Upper and lower urinary tract infection : Amicain's role in managing surgical complications, The American Journal of medicine, 15:210-215, 1984.
6. SEIGENTHALER W.E., Aminoglycoside in infections disease, The American Journal of medicine, 80:2-4, 1986.
7. SABATH L.D., MATSEN J.M., Assay of antimicrobial agent, second edition, American society for microbiology, Willington D.C., 1974.
8. BAUMUELER A., PAUL M., Safety and efficacy of netilmicin in treatment of patients with complicated urinary tract infection, Clin.Ther., 1(4):244-250, 1978.
9. ALFTHAN O., RENKONEN O.V., HAEGER K., Netilmicin therapy in patients with complicating Gram negative urinary tract infection, Clin.trials J., 15(2):55-61, 1978.

10. KAGAN B.M., Antimicrobial therapy, Philadelphia, London, p.35, 42-63, 345-355, 1974.
11. CLAIR E.C., Comparison of netilmicin and gentamicin in the treatment of urinary tract infection, Curr. ther. res., 25(5):603-608, 1979.
12. WEINSTAIN L., Antimicrobial agent streptomycin, gentamicin and other aminoglycoside, in Goodman, L.S. and Alfred G., The pharmacological basis of therapeutics, fifth edition, Macmillan Publishing co., inc., New York, p.1167-1182, 1975.
13. SANDE MA., MANDELL G.L., Antimicrobial Agent (continued), the aminoglycosides, in Goodman and Gillman's the pharmacological basis therapeutics, Macmillan Pub. co., inc., New York, p.1150-1167, 1985.
14. GAN, VINCENT H.S., Aminoglikosida, dalam Gan, S(ED), Farmakologi dan terapi, edisi 2, Bagian Farmakologi FKUI, hal.536-556, 1986.
15. MEYER F.H., ERNEST J., Review of medical pharmacology, sixth edition, Lange Medical Publications, USA, p.533, 540 - 541, 560-567, 1978.
16. GUAY R.P.D., New drug Evaluations, netilmicin (Netromycin Schering-Plough), Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, 17:83-91, 1983.
17. Package insert and information form, Netromycin, PT Essex Indonesia, Pandaan, Jawa Timur, 1986.
18. IKATAN SARJANA FARMASI INDONESIA, Informasi spesialite obat Indonesia, Edisi farmakoterapi, volume 10, Jakarta, Juli 1987.

19. Chemistry and pharmacy data, netilmicin sulfat physico-chemical characteristics, International regulatory affairs, Schering corporation, USA, 1978.
20. SCHWARZ A.J., Microbiology of netilmicin, Excepta Medica, Asia Pasific congress Series no.11, Amsterdam-Geneva Princeton, p 1-15, 1982.
21. NORDSTROOM L., Netilmicin : Clinical evaluation of efficacy and toxicity of new aminoglycosides, J.Int.Med.Res ,7:117-126, 1979.
22. KUCER A., BENALAT N.M., Sisomicin and netilmicin, the use of antibiotics, Edition 4th, Lippin cott company, Philladelphia, 1987.
23. VERPOOTEN G.A., GIULIANO R.A., VERBERT L., Once daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin, Clin. Pharmacol. Ther., p. 22-27, January, 1989.
24. PANWALKER A.P., MALLOW J., ZIMELIS V.M., JACKSON G.G., Netilmicin : Clinical efficacy, tolerance and toxicity, Antim. Agts. Chemoth. 13(2):170-176, 1978.
25. BUCKWOLD F.J., RONALD A.R., LANK B., THOMSON L., FOX L., Clinical efficacy and toxicity of netilmicin in treatment of Gram negative infections; C M A journal, 120:161-167, 1979.
26. BERNSTEIN H.L., Tolerance and efficacy study of netilmicin injection for post operative urology surgery with urinary tract infection, Prensa Med. Argent., 65(14):535-538, 1978.

27. RIFF L.J., MORESCHI G., Netilmicin and gentamicin : comparative pharmacology in human , Antim. Agts. Chemoth., 11(14) : 609-614, 1977.
28. HUMBERT G., LEROY A., PILLASTRE J.P., OKSENHENDLER G., Pharmacokinetics of netilmicin in presence of normal or impaired renal function, Antim. Agts. Chemoth., 14(1) : 40-44, 1977.
29. CRISTENSSON P., EDEN T., Efficacy and tolerance of netilmicin in moderate to severe infection ; Curr. chemoth., II : 985-987, 1978.
30. BAILEY R.R., Netilmicin in the treatment of urinary tract infections, Excerpta Medica, p.25-42, 1986.
31. ELDELSTEIN P.H., MEYER R.D., Netilmicin therapy of serious Gram negatif bacillary infections, J. Antim. Chemoth. 4:495-502, 1978.
32. RITSHEL W.A., Hand book of basis pharmacokinetics, first edition, Drug Intelligence Publications Inc., USA, 1976.
33. ROWLAND M. and TOZER T.N., Clinical Pharmacokinetics, Lea & Febriger, Philadelphia, 1980.
34. SHARGEL L. and ANDREW B.C., Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, second edition, Appleton Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, 1985.
35. BENET L.Z., Pharmacokinetics Basis for Drug Treatment, Raven Press, New York, 1985.
36. WAGNER J.D., Fundamentals of clinical pharmacokinetics first edition, Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton-Illinois, 1975.

37. GIBALDI M. and DONALD P., Pharmacokinetics (volume I), Marcel Deckker Inc., New York, chapter 4, appendix 3,4, 1975.
38. FOLATH F., Comparative Pharmacokinetics of sisomicin and netilmicin in healthy volunteers, Curr. Chemother., 2:977-980, 1978.
39. KLASTERSKY J., CARPENTER F.M., KAHAN L.C., Clinical and bacteriological evaluation of netilmicin in Gram negative infections; Antimicrob. agents chemother. 12, 503-509, 1977.
40. JAHRE J.A., KWUNG F.P., Clinical evaluation of netilmicin therapy in serious infections; Am.J.Med. 66:67-73, 1979.
41. BOH Y.S., DOROTHY S., GERALD B.P., Clinical pharmacology of netilmicin; Antim.Agts. Chemoth., 12 (6): 717 - 720, 1977.
42. MEYER B.R., et al, Pharmacokinetics study of netilmicin, Antim.Agts. Chemoth., 12 (1): 122-123, 1978.
43. LUFT F.C., BRANNON D.R., STROPES L.L., Pharmacokinetics of netilmicin in patients with renal impairment and in patients on dialysis; Antim.Agts. Chemoth. 14 (3) : 403-407, 1978.
44. SCHROGIE J.J., HENSLEY N.J., ARCIERI G., Pharmacokinetics study of netilmicin administered intravenously as single rising dose injections and as one hour infusion, Schering plough research division, Bloomfield, New Jersey, 1977.

45. WELLING P.G., BOUMULLER A., LAU C.C., MADSEN P.O.,
Netilmicin pharmacokinetics after single intravenous
doses to elderly male patients, *Antim. Agts. Chemoth.*
12 (3) : 328-334, September, 1977.
46. BUZZI A., Study of tolerance and efficacy of netilmicin
in patients with serious systemic infections,
La semana Med., 152 (18) : 585-590, June, 1978.
47. CHUNG M., PALMER K.H., Pharmacokinetics of netilmicin in
normal subjects and patients with renal failure,
Drug metabolism and pharmacokinetics, February, 1978.
48. SHCENTAG J.J., ZASKE D.E., Aminoglycosides, in William E.
Evan, et al., *Applied pharmacokinetics principles of
therapeutics drug monitoring*, Applied therapeutics
Inc. San Fransisco, p.174-239, 1981.
49. CHUNG M., et al., Pharmacokinetics study of sisomicin in
humans, *journal of pharmacokinetics*, 9:535-550, 1980.
50. REMERDEN C.V., et al., Evaluation of five immunological
methods for assay of serum netilmicin, *Pharmaceutisch
Weekblad Scientific edition*, 6:68-74, 1985.
51. The United State Pharmacopeal twenty first revision and
The National formulary sixteen edition, United
State pharmacopeal Convention, Inc., Twin Brook Park
Way, Rockville, p.730-731, 1160-1178, 1985.
52. GARY R.M., et al., Gentamicin and tobramicin guidlines:
an evaluation, *Drug intellegence and clinical
pharmacy*, June, 17:425-432, 1983.

53. FORTIER G.A., et al., Unraveling aminoglycosides nephrotoxicity using animal model, *J.Clin.Pharmacol.*, 23: 445-452, 1983.
54. WHELTON A., SOLES K., Pathophysiologic mechanism in aminoglycosides nephrotoxicity, *J.Clin.Pharmacol.*, 23 : 453-460, 1983.
55. MEYER K.H., Review of epidemic aminoglycosides resistance World wide, *The American J.Med.*, 15:56-64, 1984.
56. HERMAN W.V.L., et al., Surveillance of aminoglycosides resistance, *The American J.Med.*, 15:76-81, 1984.
57. MEYER R.D., Risk factors and comparasion of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides, *The American J. Med.*, 15:119-126, 1984.
58. AVERY S.G., Drug treatment, Prinsiples and practice of clinical pharmacology and therapeutics, second edition, Publishing sciences group, Inc., Sydney, 1976
59. BRYANT N.C., Antibiotic and a laboratory controle, second edition, Butterworths, London, 1972.
60. CRUICKSHANK R., Medical microbiology, eleventh edition, The English Language Book Society and E.& E., Living stone, 1968.
61. BAILEY W.R. and SCOOT E.G., Diagnostic microbiology, third edition, Yung Mey Publishing co., Taipei, 1970.
62. BARENDS, et al., The determination of aminoglycoside anti biotics in serum, a comparasion of HPLC metode with microbiological assay, *Pharmaceutics Weekblad scien tific edition*, 4:104-111, 1982.

63. LANNETE E.H., et al., Manual of clinical microbiology, fourth edition, American society for microbiology, Washington D.C., p.959-1018, 1985.
64. Pedoman kerja, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica, Juli 1985.
65. KASSIERER J.P., Current concepts, clinical evaluation of kidney function glomerulus function, Med. Intel., 285: 385, 1971.
66. KAPLAN A., SZABO L.V., The kidney and test of renal function, Clinical chemistry : Interpretation and techniques, Lea & Fabriger, Philladelphia, p.109-120 1979.
67. JELIFFE D., Rapid evaluation of creatinin clearance, The Lancet, 29, p.1133, 1971.
68. GUYTON A.C., Text book of medical physiology, 5th Ed., W.B. Sanders Co., Igaku Shori Ltd., Philladelphia, London, Tokyo, Toronto, p.438-445, 1976.
69. SWAMINATHAN R., CHU L.M., DONNAN, Relation between plasma creatinin and body size, Clin. Chem., 32, 2:371-373, 1986.
70. CRISTOBAL G.D., Renal function test, Clinical laboratory procedures and diagnose, Litle browm and company, Boston, 1980.
71. LOT R.S., HAYTON W.L., Estimation of creatinin in clearance from serum creatinin concentration, Drug intelligence & Clinical Pharmacy, 12, 140-150, 1978.

72. JELLIFE R.W., Estimation of creatinin clearance when urine cannot be collected, *The Lancet*, May 8, p.975-976, 1971.
73. COOK J.G.H., Factors influencing the assay of creatinine, *Ann.Chem.Biochem.*, 12 : 219-232, 1975.
74. NIELSON K.S., et al., Rapid evaluation of creatinin clearance, *The Lancet*, May 29 : 1133-1134, 1971.
75. CHIOU W.L. and HUN F.H., Pharmacokinetics of creatinin in man and its implication in the monitoring of renal insufficiency, *J.Clin.Pharm.*, 15: 427-433, 1975.
76. VREE T.B., et al., The influence of urine flow on renal clearance of creatinin in patients with normal and impaired kidney function, *Drug intelligence and clinical pharmacy*, 15: 194-197, 1981.
77. Information form, Seronorm Routine, Merck-Neygaard diagnostica, Analitical values Boletin de Valoracion.
78. SCHUMACHER G.E., Biopharmaceutics and dosage form design, *Am.J.Hosp.Pharm.*, 30: 824-830, 1973.
79. VREE T.B., HEKSTER C.A., DALEN R., Some consequences of drug choice and dosage regimen for patients with impaired kidney function, *Drug intelligence and clinical pharmacy*, 17:267-273, 1983.
80. LUBIS, et al., Mikro-organisme penyebab infeksi saluran kemih (ISK) di Sumatera Utara, *Cermin dunia kedokteran*, 28:62-63, 1982.

- 81.KATZ D., ARGENIO D.Z., Implamentation and evaluation of control strategies for individualising dosage regimen, with application to the aminoglycosides antibiotics, J.Pharm.-Biopharm., 14,5: 523-537, 1986
- 82.SCHENTAG J.J., et al., Gentamicin disposition and tissue accumulation on multiple dosing, Journal Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 5:559-576, 1975.
- 83.FECHERE J.C., DUGAL P.and FECHERE M.M., Pharmacokinetics of netilmicin in renal insufficiency and haemodialysis, Clin.Pharmacokinetics, 3:395-406, 1976.

DAFTAR SINGKATAN

Parameter	satuan	definisi
	-1	
K 10	jam	tetapan laju eliminasi kompartemental
	-1	
K 12	jam	tetapan laju distribusi kompartemen sentral-jaringan
	-1	
K 21	jam	tetapan laju distribusi kompartemen jaringan-sentral
	-1	
	jam	tetapan laju fase distribusi
	-1	
	jam	tetapan laju fase eliminasi
t _{1/2}	jam	waktu paruh fase distribusi, dihitung dari 0,693/
t _{1/2}	jam	waktu paruh fase eliminasi, dihitung dari 0,693/
V ₁	l/kg	volume distribusi kompartemen sentral
V	l/kg	volume distribusi dengan area, dihitung dari K.V ₁ /
V _{ss}	l/kg	volume ditribusi pada keadaan tunak, dihitung dari $V_1 + \frac{V_1}{K_{12} - K_{21}}$
AUC	mcg.jam/ml	jumlah daerah dibawah kurva
TBC	ml/menit	klirens obat, dihitung dari dosis/AUC
Sc	mg/dl	kadar kreatinin dalam serum
U	mg/dl	kadar kreatinin dalam urin
Cc	ml/menit	klirens kreatinin
LPT	m ²	luas permukaan tubuh
TB	cm	tinggi badan
BB	kg	berat badan