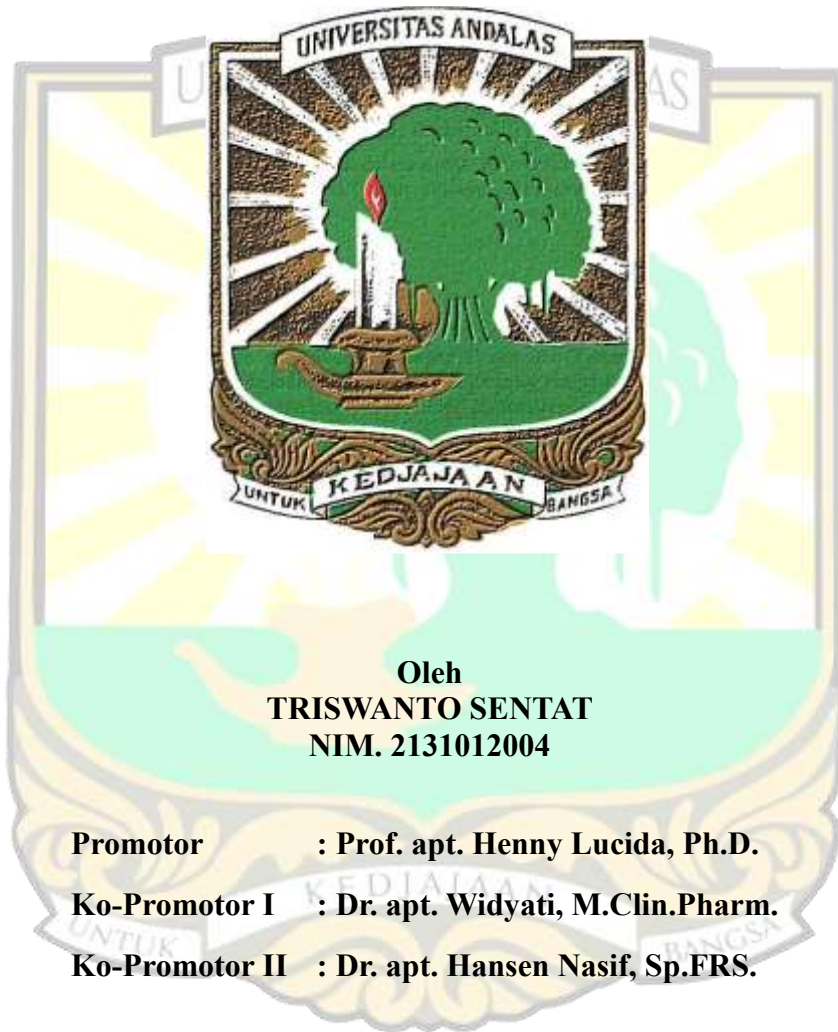


## **DISERTASI**

**KAJIAN FARMAKOKINETIK KLINIS AMIKASIN PADA  
PASIEN KRITIS DAN PERANCANGAN APLIKASI PERHITUNGAN  
FARMAKOKINETIK BERBASIS *ANDROID* PADA OBAT RENTANG  
TERAPI SEMPIT DENGAN PEMANTAUAN KADAR OBAT  
DALAM DARAH**



Oleh  
**TRISWANTO SENTAT**  
NIM. 2131012004

**Promotor : Prof. apt. Henny Lucida, Ph.D.**

**Ko-Promotor I : Dr. apt. Widyati, M.Clin.Pharm.**

**Ko-Promotor II : Dr. apt. Hansen Nasif, Sp.FRS.**

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM DOKTOR  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2024**

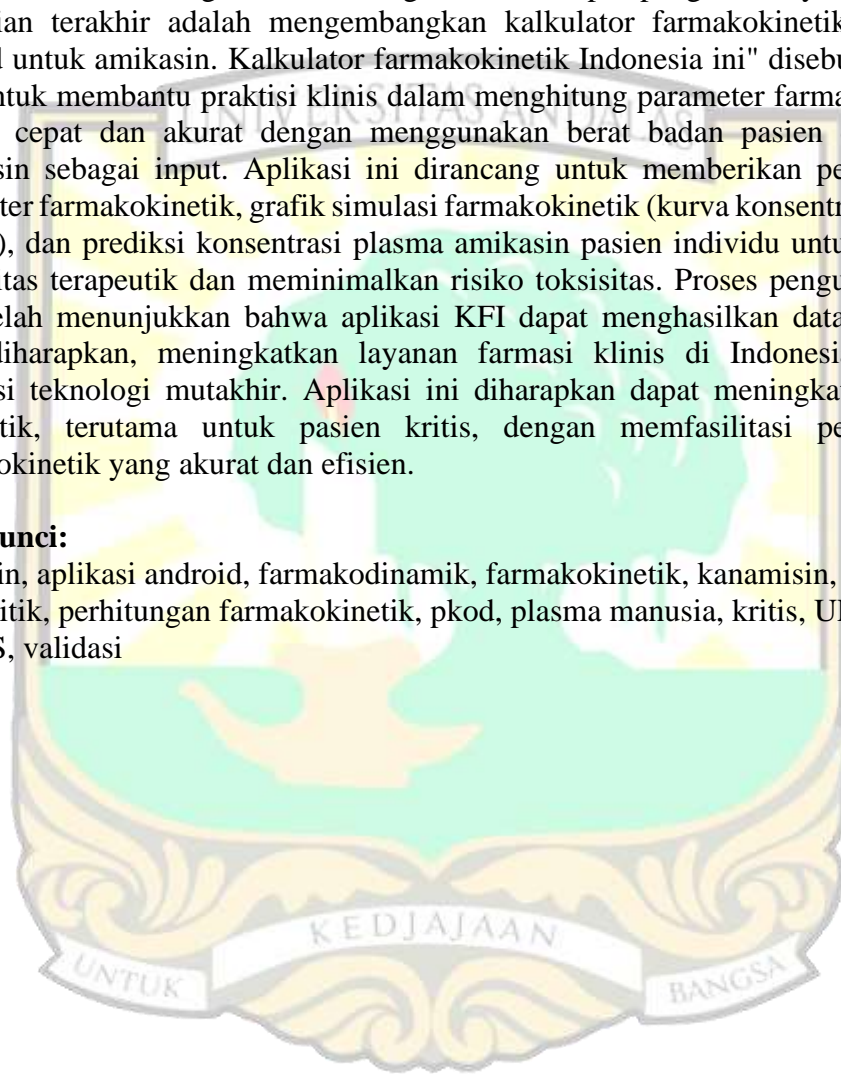
## ABSTRAK

Farmakokinetik klinik dalam praktik farmasi klinik memungkinkan penyesuaian dosis yang lebih tepat dan personalisasi terapi. Obat dengan rentang terapi sempit membutuhkan Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD) untuk memastikan keefektifan dan keamanan terapi obat bagi pasien secara individu. Amikasin, sebagai model obat dengan rentang terapi sempit, membutuhkan PKOD dengan metode bioanalitik yang tepat. Penelitian subtopik pertama adalah mengembangkan dan memvalidasi metode bioanalitik untuk PKOD amikasin dalam plasma manusia menggunakan *Ultra-High Performance Liquid Chromatography* (UPLC-MS/MS). Tujuan utama dari penelitian pertama ini adalah untuk mengembangkan dan memvalidasi metode bioanalitik baru, akurat, sensitif, dan berulang untuk menentukan amikasin dalam plasma manusia yang menggunakan UPLC-MS/MS. Prosedur bioanalitik amikasin melibatkan kolom UPLC BEH C18 sebagai fase diam, dengan fase gerak yang digunakan terdiri dari asam format 0,1% v/v dan asetonitril (85:15 v/v). Laju aliran ditetapkan pada 0,1 ml/menit, dan suhu kolom dijaga pada 30 °C. Kanamisin dipilih sebagai standar internal. Amikasin dan kanamycin ditentukan pada rasio *mass to charge* ( $m/z$ ) masing-masing 585,9 > 162,9 dan 484,67 > 162,83. Metode bioanalisis amikasin dalam matriks plasma pada kondisi pemisahan optimal divalidasi dengan penentuan selektivitas, linieritas, akurasi, presisi, pemulihan, *carry-over*, efek matriks, dan stabilitas. Kondisi optimal dari prosedur persiapan sampel diperoleh melalui ekstraksi cair-cair menggunakan asam trikloroasetat, diikuti dengan pencampuran púsaran selama satu menit dan sentrifugasi pada 10.000 rpm selama lima menit. Sepuluh  $\mu\text{L}$  supernatan dikumpulkan dan disuntikkan ke sistem. Respon linier dicapai dalam kisaran 1,0-150,0  $\mu\text{g/ml}$  dengan  $R^2$  0,9997. Akurasi dan presisi memenuhi persyaratan dengan perbedaan % dan variasi koefisien pada semua tingkat konsentrasi kurang dari 15% dan pada tingkat *Lower Limit of Quantitation* (LLOQ) 1  $\mu\text{g/mL}$  kurang dari 20%. Metode analitik amikasin yang divalidasi dalam plasma diperlukan untuk pemantauan terapeutik pada pasien. Data akan berharga untuk menentukan atau menyesuaikan dosis amikasin untuk meningkatkan keselamatan pasien. Metode bioanalitik dikembangkan dan divalidasi untuk menentukan amikasin dalam plasma manusia dengan UPLC-MS/MS. Metode selektivitas, linearitas, akurasi, presisi, pemulihan, *carry-over*, efek matriks, dan stabilitas dilakukan. Penelitian subtopik kedua adalah analisis dosis penelitian farmakokinetik amikasin pada pengobatan infeksi sepsis dari pasien kritis berdasarkan pemantauan obat terapeutik. Tujuan utama dari penelitian kedua adalah untuk mengevaluasi dosis pemuatan dan dosis pemeliharaan amikasin dalam pengobatan sepsis dari pasien kritis *Intensive Care Unit* (ICU) dari Mei hingga Juli 2023 di Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut dr. Ramelan di Indonesia. Analisis berfokus pada penggunaan hasil PKOD untuk meningkatkan keefektifan dan keamanan terapi amikasin. Sebanyak 8 pasien kritis menerima amikasin selama 5 hari. Dosis pemuatan diberikan terlepas dari fungsi ginjal dan dihitung dari 7,5mg / kg berat badan, diberikan secara intravena sebagai bolus. Dosis pemeliharaan selanjutnya diberikan 4 jam setelah dosis pemuatan pada 15mg / kg berat badan dengan tetesan intermiten selama 1 jam. Pengukuran PKOD dilakukan dua kali pada hari ketiga, dengan pengambilan sampel dilakukan pada 1,5 dan 4 jam setelah pemberian dosis pemeliharaan amikasin ketiga. Hasil PKOD mengungkapkan bahwa eliminasi amikasin  $t_{1/2}$  adalah  $4,97 \pm 3,65$  jam, volume

distribusi adalah  $20,64 \pm 5,12$  %, dan pembersihan amikasin terjadi pada tingkat  $39,54 \pm 19,59$  mL/menit. Sebanyak tujuh pasien menunjukkan indeks  $C_{p,max}/MIC$  melebihi 8, sementara tiga pasien menunjukkan indeks  $AUC_{0-24j}/MIC$  melampaui 75. Data menunjukkan variabilitas karakteristik farmakokinetik amikasin pada pasien kritis karena komorbiditas, khususnya pembersihan kreatinin pasien. Dosis yang diberikan pada dosis yang efektif mencapai target PK/PD yang diinginkan sekaligus meminimalkan risiko toksisitas. Temuan parameter farmakokinetik pada pasien septis di Indonesia memberikan wawasan berharga tentang potensi terapi amikasin untuk meningkatkan kemungkinan mencapai pengobatan yang efektif. Penelitian terakhir adalah mengembangkan kalkulator farmakokinetik berbasis android untuk amikasin. Kalkulator farmakokinetik Indonesia ini" disebut aplikasi KFI, untuk membantu praktisi klinis dalam menghitung parameter farmakokinetik dengan cepat dan akurat dengan menggunakan berat badan pasien dan dosis Amikasin sebagai input. Aplikasi ini dirancang untuk memberikan perhitungan parameter farmakokinetik, grafik simulasi farmakokinetik (kurva konsentrasi-waktu plasma), dan prediksi konsentrasi plasma amikasin pasien individu untuk menilai efektivitas terapeutik dan meminimalkan risiko toksisitas. Proses pengujian yang ketat telah menunjukkan bahwa aplikasi KFI dapat menghasilkan data keluaran yang diharapkan, meningkatkan layanan farmasi klinis di Indonesia melalui integrasi teknologi mutakhir. Aplikasi ini diharapkan dapat meningkatkan hasil terapeutik, terutama untuk pasien kritis, dengan memfasilitasi perhitungan farmakokinetik yang akurat dan efisien.

**Kata kunci:**

amikasin, aplikasi android, farmakodinamik, farmakokinetik, kanamisin, metode bioanalitik, perhitungan farmakokinetik, pkod, plasma manusia, kritis, UPLC-MS/MS, validasi



## ABSTRACT

Clinical pharmacokinetics in clinical pharmacy practice allows for more precise dose adjustment and therapy personalization. Drugs with narrow therapeutic ranges require Therapeutic Drug Monitoring (TDM) to ensure the effectiveness and safety of drug therapy for individual patients. Amikacin, as a model drug with a narrow therapeutic range, requires TDM with appropriate bioanalytical methods. The first subtopic study is to develop and validate a bioanalytical method for amikacin TDM in human plasma using Ultra-High Performance Liquid Chromatography (UPLC-MS/MS). The main objective of this first study is to develop and validate a new, accurate, sensitive, and reproducible bioanalytical method for the determination of amikacin in human plasma using UPLC-MS/MS. The bioanalytical procedure of amikacin involved a UPLC BEH C18 column as a stationary phase, with an employed mobile phase consisting of 0.1% v/v formic acid and acetonitrile (85:15 v/v). The flow rate was set at 0.1 ml/min, and the column temperature was kept at 30 °C. Kanamycin was selected as an internal standard. Amikacin and kanamycin were determined at a mass-to-charge ratios (m/z) of 585.9>162.9 and 484.67>162.83, respectively. The amikacin bioanalysis method in the plasma matrix at the optimum separation condition was validated by determination of selectivity, linearity, accuracy, precision, recovery, carry-over, matrix effect, and stability. The optimum conditions of the sample preparation procedure were obtained through liquid-liquid extraction using trichloroacetic acid, followed by vortex mixing for one minute and centrifugation at 10,000 rpm for five minutes. Ten µL of supernatant was collected and injected to the system. A linear response was achieved in the 1.0-150.0 µg/ml range with R<sup>2</sup> 0.9997. Accuracy and precision met the requirements with % differences and coefficient variation at all concentration levels less than 15% and at the Lower Limit of Quantitation (LLOQ) level is 1 µg/mL less than 20%. The validated analytical method of amikacin in plasma is required for therapeutic monitoring in patient. The data would be valuable for determining or adjusting amikacin doses to enhance patient safety. A bioanalytical method was developed and validated for determining amikacin in human plasma by UPLC-MS/MS. The method selectivity, linearity, accuracy, precision, recovery, carry-over, matrix effect, and stability were performed. The second subtopic research is amikacin pharmacokinetic research dosing analysis in critically ill treatment based on therapeutic drug monitoring. The primary purpose of the second research was to evaluate the loading dose and maintenance dose of amikacin in the treatment of critically ill patients from Intensive Care Unit (ICU) from May to July 2023 at the dr. Ramelan Naval Central Hospital in Indonesia. The analysis focus on the use of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) results to improve efficacy and safety of amikacin therapy. A total of 8 critically ill patients received amikacin for 5 days. The loading dose was administered regardless of the renal function and was calculated of 7.5mg / kg body weight, administered intravenously as a bolus. The subsequent maintenance dose was delivered 4 hours following the loading dose at 15mg / kg body weight by an intermittent drip for 1 hour. The TDM measurement was conducted twice on the third day, with sampling conducted at 1.5 and 4 hours following the administration of the third amikacin maintenance dose. The TDM results revealed that the amikacin t<sub>1/2</sub> elimination was 4.97 ± 3.65 hours, distribution volume was 20.64 ± 5.12 %, and amikacin clearance occurred at a rate

of  $39.54 \pm 19.59$  mL/min. A total of seven patients demonstrated  $C_{pmax}/MIC$  indices exceeding 8, while three patients exhibited  $AUC_{0-24h}/MIC$  indices surpassing 75. The data showed variabilities in pharmacokinetic characteristics of amikacin in the critically ill patients due to comorbidities specifically patient's creatinine clearance. The dose administered at efficacious doses attaining the desired PK/PD target while minimizing the risk of toxicity. The findings of pharmacokinetic parameters on septic patient in Indonesia give valuable insights into the potential of amikacin therapy to enhance the possibility of achieving an effective treatment. The last research is developing an android-based pharmacokinetic calculator for amikacin. This Indonesian pharmacokinetic calculator" called KFI application, to assist clinical practitioners in quickly and accurately calculating pharmacokinetic parameters using patient weight and Amikacin doses as inputs. The application is designed to provide calculations of pharmacokinetic parameters, a pharmacokinetic simulation graph (plasma concentration-time curve), and predictions of individual patient amikacin plasma concentrations to assess therapeutic effectiveness and minimize toxicity risks. The rigorous testing process has demonstrated that KFI application reliably produces expected output data, enhancing clinical pharmacy services in Indonesia through the integration of cutting-edge technology. This Android application is expected to improve therapeutic outcomes, particularly for critically ill patients, by facilitating accurate and efficient pharmacokinetic calculations.

**Key Words :** Amikacin, Android Application, Bioanalytical Method, Human Plasma, Kanamycin, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic, Pharmacokinetic Calculation, Critical, Therapeutic Drug Monitoring, UPLC-MS/MS, Validation

