

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Farmakokinetik menggunakan matematika kompleks untuk mempelajari, memodelkan, dan memprediksi bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan oleh tubuh. Pengetahuan dan penerapan konsep dan persamaan farmakokinetik adalah alat yang berharga dalam desain regimen dosis obat yang optimal. Praktisi klinis akan sangat terbantu dalam memastikan regimen dosis obat sesuai kebutuhan pasien, apabila tersedia perangkat lunak untuk permodelan farmakokinetik yang dapat menghitung parameter farmakokinetik pada pasien, dan untuk analisa statistik mengolah data eksperimen. Perangkat lunak farmakokinetik di dunia saat ini jumlahnya banyak dan bermanfaat mengolah data menjadi parameter farmakokinetik, namun perhitungan di rumah sakit tidak membutuhkan perangkat lunak yang rumit (Munar et al., 2006; Shargel & Yu, 2016). Perangkat lunak yang dibutuhkan dan berguna oleh praktisi farmasi klinik di Rumah Sakit adalah aplikasi yang dapat menghitung parameter farmakokinetik untuk memprediksi keefektifan dan keamanan terapi individual pasien secara farmakokinetik dengan cepat dan tepat.

Kondisi pandemi yang terjadi sejak Maret 2020 di Indonesia, membuat komputer, laptop, dan *smartphone* menjadi kebutuhan yang tidak terpisahkan bagi masyarakat yang harus tetap bekerja dari rumah (*work from home*) dan belajar dari rumah (*study from home*) dalam masa Pembatasan Sosial Berskala Besar (PSBB). Muncul berbagai teknologi digital yang dapat digunakan untuk menambah dan meningkatkan strategi pekerjaan, pembelajaran dan kesehatan masyarakat. Teknologi informasi dan komunikasi terpakai untuk melaksanakan kegiatan, karena

fasilitas dan fitur teknologi memiliki keunggulan dan kemudahan untuk dipergunakan oleh berbagai kalangan masyarakat (Komalasari, 2020). Secara khusus mahasiswa perguruan tinggi dalam menerima pengajaran *online* (dengan aplikasi : *Zoom, Whatsapp, Slack, Google Meet, dan Microsoft Teams*), mendapatkan materi pengajaran (dengan aplikasi : *Google drive, Dropbox, Youtube, dan e-Learning*), dan melaksanakan ujian *online* (*Google Classroom, Quipper, dan e-Campus*). Alat teknologi sekarang yang tersedia ada pada generasi “milenial” mendukung untuk penerapan perangkat lunak farmakokinetik berbentuk aplikasi yang dapat digunakan pada bidang farmasi di Rumah Sakit.

Pernah dibuat suatu perangkat lunak komputer farmakokinetik di Universitas Indonesia dengan bahasa pemrograman *Visual Basic*. Parameter farmakokinetik obat tertentu yang sudah ada dapat dinyatakan dalam bagan simulasi farmakokinetik (Handari et al., 2010). Perangkat lunak farmakokinetik di Indonesia yang terpublikasi, menggunakan bahasa pemrograman *R* yang dimodifikasi untuk dapat digunakan untuk memprediksi pemodelan farmakokinetika berbasis populasi untuk rute ekstrasvaskuler dengan model dua kompartemen obat efavirenz dapat dilakukan dengan baik menggunakan paket *nlme* dan *nlmeODE* yang dibuat berdasarkan pada persamaan diferensial (Notario, 2018).

Perangkat lunak farmakokinetik tidak ada yang sempurna dan setiap perangkat lunak memiliki kelebihan dan juga kekurangan. Suatu perangkat lunak tertentu dapat digunakan untuk kondisi dan keperluan tertentu pula, berbeda fungsi dengan perangkat lunak yang lain. perangkat lunak farmakokinetik di dunia sudah banyak, diantaranya ada 14 perangkat lunak yang paling populer, terdapat 4

perangkat lunak tidak berbayar (*ADAPT 5*[®], *Bear*, *NLINMIX*, dan *Pmetrics*), dan 10 perangkat lunak yang berbayar dengan harga mulai dari 1000\$ (Shargel & Yu, 2016).

Perangkat lunak yang sudah pernah dipublikasikan, tetapi tidak tersedia secara umum di internet, tidak dapat diunduh dan diinstal ke dalam perangkat komputer atau laptop untuk digunakan. Melihat keterbatasan ini, peneliti tertarik untuk dapat merancang aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android*. Program farmakokinetik berbasis *Android* ini dirancang untuk membantu praktisi klinik menghitung dengan cepat dan mudah dibawa farmasis dalam bekerja, bahkan di tempat yang sempit misalnya di bangsal rumah sakit di mana sukar membawa laptop yang ukurannya lebih besar. Program ini dapat menjadi sesuatu yang berguna membuat asesmen keputusan dosis terapi, secara khusus obat dengan rentang terapi sempit dan meningkatkan kemampuan farmasis dalam berkomunikasi serta dapat memberikan ilustrasi simulasi kurva konsentrasi plasma-waktu kepada tenaga kesehatan lain. Namun hal yang penting diperhatikan penggunaan perangkat lunak farmakokinetik tidak bisa menggantikan penilaian seorang klinisi yang dapat menilai *outcome* klinik secara menyeluruh (Sani et al., 2019; Shargel & Yu, 2016).

Penggunaan program farmakokinetik aplikasi perhitungan berbasis *Android* ini akan dimulai dengan menggunakan model awal obat-obat dengan rentang terapi sempit atau *narrow therapeutic window*. Obat dengan rentang terapi sempit adalah obat yang jarak antara konsentrasi efektif dan toksiknya sangat dekat, sehingga ketepatan dosis sangat penting agar kadar obat dalam darah berada dalam rentang terapi yang optimum (Shargel & Yu, 2016). Apabila untuk obat dengan rentang

terapi sempit dapat teruji, maka tentu saja program dapat digunakan untuk model obat-obat lain yang rentang terapinya lebih lebar. Penelitian ini akan memilih amikasin, salah satu antibiotik aminoglikosida, sebagai suatu obat dengan rentang terapi sempit, sebagai permodelan awal aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* yang pertama. Perancangan aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* pada obat rentang terapi sempit ini akan menjadi topik riset utama dalam disertasi ini.

Penanganan infeksi pada pasien kritis merupakan tantangan serius di *intensive care unit* (ICU), karena infeksi ini dikaitkan dengan angka kematian dan morbiditas yang tinggi. Hingga 50% dari semua pasien yang didiagnosis dengan sepsis berat akan meninggal selama dirawat di rumah sakit. Pemilihan antibiotik yang tepat merupakan dasar penanganan, karena pilihan awal yang tidak tepat dapat menyebabkan kegagalan terapi dan angka kematian yang lebih tinggi (Mahmoudi et al., 2013). Amikasin memiliki perbedaan struktural dari aminoglikosida lainnya yang membuatnya menjadi pilihan yang lebih tepat untuk pengobatan infeksi serius. Karena perbedaan struktural ini, amikasin tidak dinonaktifkan oleh enzim bakteri umum dan resistensi yang lebih rendah telah diamati dengan penggunaannya (Lortholary et al., 1995).

Amikasin efektif dalam mengobati pasien kritis dengan infeksi, dan sering digunakan dalam kombinasi dengan antibiotik β -laktam untuk memperluas spektrum terhadap bakteri patogen *multi-drug resistant* (MDR) seperti *extended-spectrum beta-lactamase* (ESBL) pada *Enterobacter*, dan juga kelompok bakteri gram negatif yang resisten terhadap karbapenem. Mengoptimalkan penggunaan amikasin telah menjadi mendesak secara medis karena meningkatnya resistensi

antibiotik (Bozkurt et al., 2020; Kato et al., 2017; Pérez-Blanco et al., 2021; Taccone et al., 2010). Penentuan dosis muatan dan dosis penjagaan amikasin yang tepat menimbulkan masalah yang signifikan bagi dokter di *Intensive Care Unit* (ICU) saat mengelola infeksi parah, keputusan ini adalah aspek penting untuk dipertimbangkan untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien. Oleh karena itu, perlu untuk mengukur kadar amikasin untuk membantu praktisi klinis dalam menetapkan dosis amikasin yang tepat untuk masing-masing pasien, sehingga memfasilitasi hasil pengobatan yang optimal dan meminimalkan efek samping terutama nefrotoksik dan ototoksik (Logre et al., 2020; Mahmoudi et al., 2013; Taccone et al., 2010). Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD) sangat penting dalam mengelola obat dengan rentang terapi yang sempit, seperti amikasin. Tujuan utamanya adalah untuk memastikan bahwa konsentrasi obat yang optimal tercapai dalam aliran darah, khususnya melebihi *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) tetapi tidak mencapai *Minimum Toxic Concentration* (MTC) (Sani et al., 2019).

Metode penentuan amikasin dan kadar aminoglikosida lainnya telah dikembangkan menggunakan uji mikrobiologis, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan detektor *Photo Diode Array* (PDA), spektrofotometer UV-Vis, dan fluoresensi, Fluorimetri, HPLC dengan derivatisasi katalitik, spektrofluorimeter, dan *Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy* (LC-MS). Molekul amikasin sulfat tidak memiliki gugus kromofor sehingga tidak cocok untuk menggunakan detektor UV-Visible untuk analisis kualitatif dan kuantitatif. Namun, ada gugus fungsi amina yang dapat diturunkan untuk dideteksi oleh PDA dan detektor fluoresensi (Chauhan & Jalalpure, 2016). Metode menggunakan *Ultra-*

High Performance Liquid Chromatography (UPLC) bersama dengan penganalisis spektroskopi massa resolusi tinggi telah berkembang pesat baru-baru ini. Hal ini dapat dikaitkan dengan beberapa keunggulan penting, seperti peningkatan efisiensi pemisahan, sensitivitas yang lebih baik, dan prosedur analitik yang lebih sederhana (Raut et al., 2022).

Perlu dilakukan PKOD pada terapi amikasin, namun tidak semua rumah sakit di Indonesia mematuhi prosedur ini karena membutuhkan biaya yang tinggi dan tidak ditanggung oleh asuransi (Aliska et al., 2017; Dewi, Instiaty, et al., 2019). PKOD untuk amikasin penting dalam memastikan konsentrasi obat berada dalam rentang terapeutik yang aman dan efektif. Riset mengembangkan prosedur PKOD amikasin yang tepat untuk pasien ICU di Rumah Sakit Angkatan Laut Pusat (RSPAL) dr. Ramelan. Pengembangan dan validasi metode bioanalitik untuk mengukur amikasin dalam plasma manusia menggunakan UPLC-MS/MS, riset ini akan menjadi subtopik riset pertama dalam disertasi ini.

Keberadaan bakteri resisten antibiotik dalam pelayanan kesehatan merupakan masalah serius, sehingga diperlukan antibiotik yang sensitivitas untuk pengobatan infeksi (Büyüç et al., 2017; Zeghina et al., 2024). Menentukan dosis muatan dan pemeliharaan amikasin yang tepat sangat penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien di ICU. Optimalisasi penggunaan amikasin dengan menggunakan pemantauan kadar obat dalam darah (PKOD) menjadi mendesak secara medis karena meningkatnya resistensi antibiotik (Kato et al., 2017; Pérez-Blanco et al., 2021).

Amikasin memiliki ikatan dengan protein yang rendah (<20%) dan sifat farmakokinetik spesifik pada pasien septik, termasuk waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) 5,4

jam, volume distribusi (V_d) 42%, dan klirens total (CL) 3,3mL/menit (Duszynska et al., 2013; Marsot et al., 2017). Efek farmakodinamik tergantung pada konsentrasi (*concentration dependence*), semakin tinggi konsentrasi semakin baik daya membunuh bakteri (Levison & Levison, 2009). Data penggunaan antibiotik amikasin pada pasien Asia dan Kaukasia menunjukkan variabilitas farmakokinetik, karena perbedaan volume distribusi dan tingkat eliminasi, tetapi tidak ada bukti ilmiah yang menunjukkan perbedaan farmakokinetik amikasin di antara ras Afrika, Amerika, Kaukasia, Asia, dan Hispanik karena sifat hidrofilik dan ekskresi lengkap di ginjal. Namun, populasi Alaska menunjukkan pengecualian untuk penggunaan aminoglikosida, dengan eliminasi yang lebih lambat dan volume distribusi yang lebih luas daripada populasi Amerika (Tsai et al., 2015).

Amikasin dikenal karena potensi nefrotoksik dan ototoksiknya, yang memerlukan PKOD yang cermat untuk memastikan tingkat terapeutik yang efektif sambil menghindari efek toksik. Nefrotoksisitas menyebabkan gangguan fungsi ginjal, sedangkan ototoksisitas mengakibatkan gangguan pendengaran permanen, yang dapat terjadi dengan terapi antibiotik aminoglikosida (Kato et al., 2017; Taccone et al., 2010). PKOD sangat penting tidak hanya untuk mencapai target indeks farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) yang diinginkan tetapi juga untuk meminimalkan risiko efek samping ini dengan menyesuaikan dosis berdasarkan farmakokinetik pasien individu (Duszynska et al., 2013; Marsot et al., 2017).

Data farmakokinetik perbedaan antaretnis dalam amikasin di luar negeri sudah cukup banyak, sementara publikasi tentang PKOD amikasin di Indonesia yang terpublikasi masih sangat terbatas, secara khusus data farmakokinetik dengan populasi pasien kritis belum tersedia (Aliska et al., 2017; Dewi, ., et al., 2019).

Variabilitas farmakokinetik yang tinggi di antara individu, serta perbedaan etnis dan kondisi fisiologis, membuat data farmakokinetik yang spesifik untuk populasi lokal menjadi sangat penting. Tanpa data ini, penyesuaian dosis yang tepat untuk mengoptimalkan terapi dan meminimalkan risiko toksisitas sulit dilakukan. Data farmakokinetik di Indonesia masih sangat terbatas, terutama untuk amikasin. Beberapa tenaga kesehatan professional mengklaim walaupun pelayanan farmakokinetik klinik ini bermanfaat bagi pasien dan rumah sakit, namun memerlukan biaya yang besar (Sani, 2021). PKOD akan membantu mengoptimalkan keefektifan terapeutik amikasin sambil menjaga keselamatan pasien.

Pasien kritis dengan infeksi parah yang dirawat di ICU akan mendapatkan terapi amikasin di RSPAL dr. Ramelan berdasarkan berat badan. Terapi amikasin pada pasien rawat inap diberikan secara intravena (iv) dengan dosis 7,5mg/kg berat badan, kemudian dilanjutkan 4 jam kemudian dengan dosis pen jagaan 15mg/kg berat badan (iv intermiten dalam 1 jam) setiap 24 jam. Dosis muatan bertujuan untuk mencapai kadar antibiotik yang melebihi MIC untuk membunuh bakteri. Dampak terapi antibiotik kemudian diamati dengan memantau hasil klinis dan hasil perhitungan indeks PK/PD. Riset dengan pendekatan farmakokinetik amikasin secara prospektif ini akan memberikan data yang lebih relevan untuk populasi pasien kritis di Indonesia, riset ini akan menjadi subtopik riset kedua dalam disertasi ini.

Meskipun ada banyak perangkat lunak farmakokinetik di dunia, tidak semuanya sesuai dengan kebutuhan praktisi klinik di Indonesia. Ada kebutuhan untuk yang dapat membantu praktisi klinik dalam menghitung parameter

farmakokinetik amikasin dengan cepat dan akurat serta mudah dibawa ke bangsal rumah sakit. Data parameter farmakokinetik seperti data $t_{1/2}$, V_d , dan CL yang berasal dari subtopik riset kedua akan dimasukkan dalam algoritma perhitungan farmakokinetik dari aplikasi yang akan dibuat.

Kelebihan perancangan program aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* ini adalah untuk menjadikan program menjadi lebih ramah pengguna (*user friendly*), mudah dibawa (*mobile*), dan dapat diunduh secara bebas di *google play store* untuk diinstal pada gadget dengan spesifikasi minimal *Android 5 " Lollipop "* atau semua *handphone* atau *tablet Android* yang diproduksi sejak 2014. Aplikasi ini akan diuji untuk memastikan bahwa secara fungsional sistem dapat bekerja dengan benar dan untuk mengevaluasi ketepatan fungsi prediksi PKOD dari algoritma farmakokinetik yang diimplementasikan dalam aplikasi *Android* ini, maka akan dilakukan perhitungan *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE) terhadap hasil perhitungan aplikasi *Android* dengan perhitungan di *MS Excel* dengan rumus yang sama. Riset perancangan dan pengujian aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* ini akan menjadi subtopik riset ketiga dalam disertasi ini.

Perancangan aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* tidak hanya dapat digunakan sebagai alat untuk menghitung prediksi PKOD namun juga ditambahkan fitur simulasi kurva konsentrasi plasma-waktu untuk memberikan gambaran yang sederhana untuk memantau keefektifan dan keamanan dari terapi yang dilakukan. Fitur lain yang juga akan dimasukkan ke dalam aplikasi adalah menghitung parameter farmakokinetik individual pasien dengan memasukkan 2 data PKOD pasien, sehingga data farmakokinetik khusus dari pasien dapat menjadi

pertimbangan klinisi dalam mengetahui keefektifan terapi dan keamanan pasien dari risiko toksisitas.

Aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* pada obat rentang terapi sempit dengan PKOD ini diharapkan dapat memprediksi ketepatan dosis dan efektivitas terapi, serta mengantisipasi risiko toksisitas. Hasil disertasi ini ditujukan untuk meningkatkan pelayanan farmasi klinik di Indonesia melalui pemanfaatan teknologi terbaru.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana metode bioanalitik yang dikembangkan dan divalidasi menggunakan UPLC-MS/MS dapat meningkatkan akurasi dan efisiensi dalam pengukuran konsentrasi amikasin pada plasma manusia, serta bagaimana metode ini dapat diadaptasi untuk aplikasi klinis yang lebih luas?
2. Bagaimana parameter farmakokinetik amikasin yang diperoleh dari PKOD pada pasien kritis di ICU RSPAL dr. Ramelan dapat digunakan untuk mengoptimalkan dosis dan meningkatkan hasil terapi, serta bagaimana studi ini dapat mengatasi tantangan klinis terkait dengan variabilitas farmakokinetik antar pasien?
3. Bagaimana aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* dapat dirancang dan diuji untuk menghitung parameter farmakokinetik pasien dan menyediakan prediksi kadar obat dalam darah yang tepat, sehingga membantu keputusan klinis dalam penggunaan obat dengan rentang terapi sempit khususnya amikasin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengembangkan dan mengimplementasikan aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* yang ramah pengguna untuk obat dengan rentang terapi sempit, menggunakan amikasin sebagai model awal, guna meningkatkan akurasi prediksi dosis dan efektivitas terapi serta mengantisipasi risiko toksisitas.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengembangkan dan memvalidasi metode bioanalitik menggunakan UPLC-MS/MS untuk mengukur konsentrasi amikasin dalam plasma manusia, yang dapat meningkatkan akurasi dan efisiensi pengukuran.
2. Melaksanakan studi farmakokinetik amikasin berdasarkan Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD) pada pasien kritis di ICU RSPAL dr. Ramelan, untuk mengoptimalkan dosis dan meningkatkan hasil terapi.
3. Merancang dan menguji aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* untuk memprediksi dosis yang tepat dan meningkatkan keputusan klinis dalam penggunaan amikasin di rumah sakit.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini memberikan manfaat dengan menghasilkan metode bioanalitik baru dan tervalidasi untuk mengukur konsentrasi amikasin dalam plasma manusia menggunakan UPLC-MS/MS. Metode ini meningkatkan akurasi dan efisiensi dalam pemantauan kadar obat, yang penting untuk pengelolaan terapi obat dengan rentang terapi sempit seperti amikasin.

2. Penelitian ini memberikan data parameter farmakokinetik ($t_{1/2}$, V_d , dan CL) amikasin yang spesifik untuk pasien kritis di Indonesia. Data ini penting untuk mengoptimalkan dosis amikasin, meningkatkan hasil terapi, dan meminimalkan risiko toksisitas, terutama dalam pengobatan infeksi serius di ICU.

3. Penelitian ini menghasilkan aplikasi perhitungan farmakokinetik berbasis *Android* yang ramah pengguna. Aplikasi ini memudahkan praktisi klinis dalam menghitung parameter farmakokinetik secara cepat dan akurat, serta menyediakan simulasi kurva konsentrasi plasma-waktu untuk memantau keefektifan dan keamanan terapi. Dengan demikian, aplikasi ini dapat meningkatkan kualitas pelayanan farmasi klinik di rumah sakit.

