

APLIKASI ANALISIS KIMIA KUANTITATIF UNTUK PEMANTAUAN KADAR OBAT (THERAPEUTIC DRUGS MONITORING)

Ni Made Amelia Ratnata Dewi
Universitas Mataram

E-mail: ameliadewi@unram.ac.id

Abstract: *Therapeutic drugs monitoring (TDM) is used to adjust individual drug therapy. TDM's purpose is to maximize the therapeutic effect and reduce the side or toxic effects of drugs. In general, TDM includes sample preparation, conducting drug analysis and interpreting the concentration of the drug. The development of analytical techniques is resulted in the determination of pharmacokinetic characters by measuring drug concentrations in the blood more easily. Drug analysis can be done by spectrophotometric, chromatographic or immunoassay method. Immunoassay could provide fast results and easy to use, but this method cannot distinguish among drugs that have similar structures. In addition, immunoassays are not available for all drugs monitored in clinical laboratories, so chromatographic methods such as GC, HPLC, GC/MS, and HPLC / MS can still be applied to the TDM.*

Keywords: *Therapeutic drugs monitoring, immunoassays, chromatography*

Abstrak: Pemantauan kadar obat/ *therapeutic drugs monitoring* (TDM) digunakan untuk menyesuaikan terapi obat secara individual. Tujuannya adalah untuk memaksimalkan efek terapi serta mengurangi efek samping ataupun toksik obat. Secara umum TDM mencakup preparasi sampel, melakukan analisis obat dan menginterpretasikan konsentrasi obat yang didapat. Perkembangan teknik analisis mengakibatkan penentuan karakter farmakokinetik dengan mengukur konsentrasi obat dalam darah menjadi lebih mudah. Analisis obat dapat dilakukan dengan metode spektrofotometri, kromatografi ataupun *immunoassay*. *Immunoassay* dapat memberikan hasil yang cepat serta mudah digunakan tetapi metode ini tidak dapat membedakan antara obat yang memiliki struktur yang mirip. Selain itu, *immunoassay* tidak tersedia untuk semua obat yang dipantau di laboratorium klinis, sehingga metode kromatografi seperti GC, HPLC, GC/MS, and HPLC / MS masih dapat diaplikasikan untuk TDM.

Kata Kunci: *Therapeutic drugs monitoring, immunoassays, kromatografi*

Pendahuluan

Pemantauan kadar obat/ *therapeutic drugs monitoring* (TDM) merupakan cabang ilmu kimia klinik dan farmakokinetik yang berkaitan dengan optimalisasi efek obat serta penyesuaian dosis obat secara individu dengan cara mengukur konsentrasi obat dalam cairan tubuh (Hazarika 2015). Sejak tahun 1970-an, TDM telah digunakan pada praktek klinis untuk menyesuaikan terapi obat secara individual. Tujuan dari pemantauan kadar obat adalah untuk memaksimalkan efek terapi serta mengurangi efek samping ataupun efek toksik obat (Touw et al., 2005).

Secara sederhana TDM meliputi pengukuran konsentrasi obat pada berbagai cairan biologis dan menginterpretasikan makna relevan konsentrasi secara klinis (Kang and Lee, 2009). TDM biasanya dilakukan terhadap beberapa jenis obat yang dengan indeks terapi sempit untuk menghindari kondisi kekurangan dosis (*underdose*) atau kelebihan dosis (*overdose*) yang dapat menimbulkan efek toksik (Marshall and Bangert, 2008). Perkembangan teknik analisis mengakibatkan penentuan karakter farmakokinetik dengan mengukur konsentrasi obat dalam darah menjadi lebih mudah dan dapat memberikan informasi penting terkait dengan obat (Hazarika, 2015).

Preparasi Sampel

Proses pelaksanaan TDM diawali dengan adanya kebutuhan untuk mengetahui kadar obat dalam tubuh. Beberapa indikasi untuk melakukan TDM dapat dilihat pada tabel 1. Jika sudah diputuskan obat apa yang ingin dilakukan TDM, dilanjutkan dengan proses pengambilan sampel dari pasien (Gross, 1998). Sampel yang umum digunakan adalah serum atau plasma darah dari pasien (Basalingappa et al. 2014).

Sampel darah harus diambil jika obat telah memasuki kadar tunak (*steady state*) (Ghiclesco, 2008). Jika pasien diduga terkena efek toksik obat, pengambilan sampel harus dilakukan secepatnya.

Kesalahan waktu pengambilan sampel dapat mengakibatkan kesalahan interpretasi dari hasil (Kang and Lee, 2009).

Tabel 1. Alasan untuk dilakukan TDM (Gross, 1998)

| Alasan untuk dilakukan TDM |
|--|
| Kecurigaan adanya efek toksik |
| Ketidalcukupan respon obat |
| Menilai kepatuhan dari regimen pengobatan |
| Menilai terapi setelah adanya perubahan regimen pengobatan |
| Perubahan dari kondisi klinis pasien |
| Potensi terjadinya interaksi obat |
| Gejala penyakit dan keracunan obat mirip |

Setelah dilakukan pengambilan sampel dilakukan permintaan untuk pemeriksaan kadar obat. Permintaan kadar obat juga harus berisi data pasien baik berupa regimen dosis obat, data demografi pasien (umur, berat badan, jenis kelamin dll), waktu pengambilan sampel, indikasi pemantauan serta obat lain yang digunakan (Basalingappa et al. 2014). Setelah dilakukan penyiapan sampel, dilanjutkan dengan metode analisis. Ada beberapa metode analisis yang dapat digunakan untuk pemantauan kadar obat antara lain dengan spektroskopi, kromatografi dan *immunoassay*.

Metode Spektrofotometri

Metode spektrofotometri merupakan metode yang mudah dilakukan jika sensitivitas hasil yang diinginkan tidak terlalu rendah misalnya masih dalam satuan $\mu\text{g/mL}$. Namun metode ini memiliki kekurangan yaitu diperlukan jumlah sampel yang besar, proses pemisahan sampel yang lebih kompleks dan ada kemungkinan gangguan dari senyawa lain (Hazarika, 2015).

Metode kromatografi

Kromatografi dapat dilakukan dengan menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT), Kromatografi Gas/ Gas *Cromathography* (GC) ataupun dengan Kromatografi Cair Performa Tinggi/ *High performance Liquid Cromathography* (HPLC). KLT memilih keuntungan berupa resolusi yang cukup banyak untuk analisis kualitatif, namun kekurangannya adalah kurang akuratnya hasil yang didapat untuk pengukuran kuantitatif serta pengerjaannya memakan waktu yang cukup lama (Hazarika, 2015).

GC dan HPLC dapat memberikan pengukuran yang lebih sensitif dan hasil yang lebih tepat. Metode GC diaplikasikan untuk analisis zat-zat yang mudah menguap tau zat dengan berat molekul yang rendah. Senyawa yang bersifat polar sulit untuk dilakukan analisis menggunakan metode ini, namun senyawa yang cukup polar dapat dianalisis dengan metode GC dengan menderivatisasi terlebih dahulu senyawa menjadi senyawa yang lebih nonpolar.

Spektrometer massa/ *Mass Spectrometer* (MS) sering digunakan sebagai detektor untuk senyawa yang dielusi dari GC atau kolom suatu HPLC (Dasgupta dan Datta, 2008). Metode kromatografi juga dapat dikombinasikan dengan ultrafiltrasi untuk mengukur kadar obat bebas atau obat yang tidak berikatan dengan protein dalam darah (Wright et al. 1996). Pilihan obat yang dapat dipantau dengan metode kromatografi lebih luas jika dibandingkan dengan metode *immunoassay*. Beberapa contoh obat-obat yang dianalisis menggunakan metode kromatografi gas dan KCKT dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Aplikasi Kromatografi Gas dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (Dasgupta and Datta, 2008)

| Obat | Metode |
|---------------|---------|
| Karbamazepine | HPLC |
| Gabapentin | HPLC |
| Pregabalin | HPLC |
| Amiodaron | HPLC |
| Fluoksetin | HPLC/MS |
| Metronidazole | HPLC/MS |
| Doxorubicin | HPLC |
| Plaxitaxel | HPLC |

| | |
|------------|-------|
| Docetaxel | HPLC |
| Ifosfamide | GC/MS |

Keterbatasan pada metode GC dan HPLC yaitu masih memerlukan proses ekstraksi sampel serta proses analisisnya lebih rumit dan memerlukan waktu yang lama.

Metode Immunoassay

Metode kromatografi saat ini sudah mulai digantikan dengan metode *immunoassay*. *Immunoassay* tidak memerlukan preparasi sampel yang sulit, jika dibandingkan dengan metode lainnya. *Immunoassay* dapat dikerjakan dengan *Radio immuno assay* (RIA), *Enzyme Immuno Assay* dan *Fluorescence Polarization Immunoassay* (FPIA). RIA dapat memberikan spesifisitas dan presisi yang lebih baik, namun memerlukan radio nukleotida dalam proses pengerjaannya (Gawade, 2016). Penggunaan zat radioaktif yang berbahaya merupakan salah satu kekurangan dari metode RIA (Smith et al. 1969). Metode *Enzyme Immuno Assay* tidak melibatkan zat radioaktif dalam pengerjaannya sehingga cenderung lebih aman jika dibandingkan RIA. *Fluorescence polarization immunoassay* (FPIA). FPIA mengkombinasikan ikatan protein dengan flourosensi polarisasi sehingga dapat diukur langsung tanpa diperlukan pemisahan sebelumnya (Suthakaran dan Adithan, 2006).

Immunoassay lebih mudah dilakukan namun pilihan obat yang dapat dipantau dengan metode ini masih terbatas (Dasgupta and Datta, 2008). Selain itu pada beberapa kasus, metode ini tidak dapat membedakan antara metabolit dengan obat induk atau obat dengan struktur yang mirip sehingga pada saat pengukuran terjadi peningkatan konsentrasi yang didapat dari konsentrasi yang seharusnya (Sym et al., 2001). Beberapa obat yang dapat dimonitoring menggunakan metode *immunoassay* seperti obat antikejang, digoxin, prokainamid, lidocaine, quinidine, and disopiramid, teofilin, kafein, amikasin,

gentamisin, tobramisin, vankomisin dan metrotreksat (Dasgupta dan Datta, 2008).

Interpretasi konsentrasi obat

Hasil penentuan konsentrasi obat harus diinterpretasikan maknanya secara klinis. Interpretasi dapat dilakukan dengan cara merujuk rentang terapeutik yang ada di dalam pustaka (Hazarika, 2015). Hal yang terpenting dalam menginterpretasikan konsentrasi obat adalah untuk memberikan terapi sesuai dengan kebutuhan pasien (Reynolds dan Aronson, 1993). Sebelum melakukan penyesuaian dosis, penting untuk mempertimbangkan apakah sampel diambil pada waktu yang tepat, waktu keadaan tunak tercapai dan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Karakteristik demografi seperti usia, penyakit, etnis, dan variabel lain yang dapat mengakibatkan variasi farmakokinetik dan farmakodinamik antar individu juga harus dipertimbangkan saat menginterpretasikan hasil (Kang dan Lee, 2009).

Kesimpulan

Immunoassay dapat memberikan hasil yang cepat serta mudah digunakan tetapi metode ini tidak dapat membedakan antara obat yang memiliki struktur yang mirip. Selain itu, *immunoassay* tidak tersedia untuk semua obat yang dipantau di laboratorium klinis, sehingga metode kromatografi seperti GC, HPLC, GC/MS, dan HPLC /MS masih dapat diaplikasikan untuk TDM.

DAFTAR RUJUKAN

- Basalingappa, S., Sharma, A., Amarnath, S. (2014). Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring 6.
- Dasgupta, A., Datta, P. (2008). Analytical Techniques for Measuring Concentrations of Therapeutic Drugs in Biological Fluids, in: Dasgupta, A. (Ed.), Handbook of Drug Monitoring Methods. Humana Press, Totowa, NJ, pp. 67–86. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-031-7_3
- Gawade, S.P. (2016). Overview on Monitoring of Therapeutic Drugs. Indian J. Pharm. Pract. 9, 152–156. <https://doi.org/10.5530/ijopp.9.3.4>
- Ghiculesco, R. (2008). Abnormal laboratory results: Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. Aust. Prescr. 31, 42–44. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2008.025>
- Gross, A.S. (1998). Best practice in therapeutic drug monitoring 5.
- Hazarika, I. (2015). Therapeutic Drug Monitoring (TDM): An Aspect of Clinical Pharmacology and Pharmacy Practice. Ther. Drug Monit. 9.
- Kang, J.-S., Lee, M.-H. (2009). Overview of Therapeutic Drug Monitoring. Korean J. Intern. Med. 24, 1. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
- Marshall, W., Bangert, S. (2008). Clinical Chemistry, 6th Edition. Mosby Elsevier, Edinburgh, London.
- Reynolds, D.J., Aronson, J.K. (1993). ABC of monitoring drug therapy. Making the most of plasma drug concentration measurements. BMJ 306, 48–51. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6869.48>
- Smith, T., Butlaer, V., Haber, E. (1969). Determination of Therapeutic and Toxic Serum Digoxin Concentration by Radio Immunoassay. N Eng J Med. 281, 1212–1216p.
- Suthakaran, C., Adithan, C. (2006). Therapeutic Drug Monitoring – Concepts, Methodology, Clinical Applications And Limitations. Health Administrator XIX, 22–26.
- Sym, D., Smith, C., Meenan, G., Lehrer, M. (2001). Fluorescence Polarization Immunoassay: Can It Result in an Overestimation of Vancomycin in

- Patients Not Suffering From Renal Failure?: *Ther. Drug Monit.* 23, 441–444.
<https://doi.org/10.1097/00007691-200108000-00020>
- Touw, D.J., Neef, C., Thomson, A.H., Vinks, A.A. (2005). Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 27, 8.
- Wright, J.D., Boudinot, F.D., Ujhelyi, M.R. (1996). Measurement and Analysis of Unbound Drug Concentrations: *Clin. Pharmacokinet.* 30, 445–462.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199630060-00003>