TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG SIPROFLOKSASIN PADA PASIEN INFEKSI SALURAN KEMIH RAWAT INAP DI RS. X PERIODE JANUARI-JUNI 2010

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar sarjana farmasi (S.Farm)
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Oleh :

KHAIRATUNNISA

07 613 138

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
OKTOBER 2011

SKRIPSI

TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG SIPROFLOKSASIN PADA PASIEN INFEKSI SALURAN KEMIH RAWAT INAP DI RS.X PADA PERIODE JANUARI-JUNI 2010

Yang diajukan oleh :

Khairatunnisa

07613138

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Farida Hayati, M.Si.,Apt	Irine Dyah Widiastuti, S.Si.,Apt

SKRIPSI

TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG SIPROFLOKSASIN PADA PASIEN INFEKSI SALURAN KEMIH RAWAT INAP DI RS.X PADA PERIODE JANUARI-JUNI 2010

Oleh:

KHAIRATUNNISA

07613138

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 6 Oktober 2011

Ketua Penguji : Farida Hayati, M.Si.,Apt (.....)

Anggota Penguji : 1. Irine Dyah Widiastuti, S.Si.,Apt (.....)

2. Arief Rahman Hakim, M.Si.,Apt (.....)

3. Suci Hanifah, M.Si.,Apt (.....)

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Yandi Syukri,M.Si.,Apt

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 6 Oktober 2011

Penulis,

Khairatunnisa

KATA PENGANTAR

Assalamua'laikum wr.wb

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah serta kekuatan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi dengan judul "**Tinjauan Farmakokinetik Siprofloksasin Pemberian Berulang Pada Pasien Infeksi Saluran Kemih Rawat Inap Di RS. X Periode Januari-Juni 2010**"

Terwujudnya skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah mendorong dan membimbing penulis, baik tenaga, ide-ide, maupun pemikiran. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Farida Hayati, M.Si.,Apt selaku Dosen pembimbing, yang telah menyediakan waktu dan kesabaran ekstra, serta memberikan arahan, saran dan bantuan selama proses pengajuan judul sampai dengan selesainya pembuatan skripsi ini.
2. Irine Dyah Widiastuti, S.Si.,Apt selaku Dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu dan kesabaran ekstra, serta memberikan arahan, saran dan bantuan selama proses pengajuan judul sampai dengan selesainya pembuatan skripsi ini.
3. Arief Rahman Hakim, M.Si.,Apt selaku Dosen Penguji yang telah bersedia menyediakan waktu dan banyak memberikan saran terhadap penelitian ini.
4. Suci Hanifah, M.Si.,Apt selaku Dosen penguji yang banyak berkontribusi dalam perbaikan dalam penulisan skripsi ini.
5. Yandi Syukri, M.Si.,Apt selaku Dekan Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia.
6. M. Hatta Prabowo.,M.Si.,Apt selaku Ketua Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia.
7. Pimpinan Rumah Sakit serta tenaga-tenaga kesehatan di RS.X Yogyakarta yang telah memberikan ijin serta memberikan bantuan kepada penulis untuk melakukan penelitian.

8. Keluarga tercinta Ayahanda Drs.Ahmad Sayuthi, MH, ibunda Dra. Masmuntiara, MH dan saudara-saudari yang tidak putus memberikan semangat dan doa.
9. Berbagai pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun dari berbagi pihak sangat penulis harapkan demi perbaikan-perbaikan ke depan. *Amin Yaa Rabbal 'Alamin*

Wassalamua'laikum wr.wb.

Yogyakarta, Oktober 2011

Penulis,

Khairatunnisa

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI iii
HALAMAN PERNYATAAN iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI vii
DAFTAR SINGKATAN ix
DAFTAR GAMBAR..... x
DAFTAR TABEL..... xi
INTISARI xii
ABSTRACT xiii
BAB I. PENDAHULUAN
A. Latar Belakang Masalah 1
B. Rumusan Masalah 4
C. Tujuan Penelitian 4
D. Manfaat Penelitian 4
BAB II. STUDI PUSTAKA
A. Tinjauan Pustaka 5
1. Infeksi Saluran Kemih
a. Definisi dan Epidemiologi 5
b. Etiologi 6
c. Patofisiologi 7
d. Gejala Klinis 7
e. Diagnosa 8
f. Terapi 9
2. Antibiotik
a. Definisi 11
b. Klasifikasi 12
c. Prinsip Penggunaan Antibiotik 15
d. Antibiotik Siprofloksasin 15

e. Farmakodinamik antibiotik 19
3. Farmakokinetik
a. Definisi 21
b. Parameter Farmakokinetik 22
c. Farmakokinetik Dosis Berulang 24
4. Rumah Sakit
a. Definisi 27
b. Fungsi 27
c. Rekam Medik 27
d. Standar Pelayanan Medis 28
BAB III. METODE PENELITIAN
A. Rancangan Penelitian 31
B. Tempat dan Waktu Penelitian 31
C. Populasi 31
D. Definisi Operasional Variabel 31
E. Pengumpulan Data 32
F. Jalannya Penelitian 33
G. Pengolahan dan Analisis Hasil 33
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN
A. Karakteristik Pasien 34
B. Kajian profil Farmakokinetik 40
C. Kajian terhadap *Outcome* Terapi 45
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN
A. Kesimpulan 48
B. Saran 48
DAFTAR PUSTAKA 49
LAMPIRAN 52

DAFTAR SINGKATAN

ATP : Adenosin Trifosfat

AUC : Area Under Curve (luas daerah dibawah kurva, µg/ml.jam)

C_{av}^{∞} : Konsentrasi Tunak (µg/ml)

CNS : Central Nervous System

Cp_{max}^{∞} : Konsentrasi maksimal dalam keadaan tunak (µg/ml)

Cp_{min}^{∞} : Konsentrasiminimal dalam keadaan tunak (µg/ml)

CSF : Cerebrospinal Fluid

DNA : Dioksiribonucleat Acid

IM : Intramuskular

IV : Intravaskular

MBC : Minimum Bactericidal Concentration

MEC : Minimum Effect Concentration

MIC : Minimum Inhibitor Concentration

PAE : Post Antibiotic Effect

PO : Peroral

RNA : Ribonucleat Acid

SSP : Sistem Saraf Pusat

T_{max} : T maksimal (waktu tercapainya kadar puncak, jam)

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia siprofloksasin..... 16

Gambar 2. Konsentrasi plasma dikatakan telah mencapai keadaan tunak.. 23

Gambar 3. Perubahan konsentrasi pada pemberian dosis berulang. Kadar puncak dan terendah ditunjukkan, serta konsentrasi keadaan tunak..... 24

Gambar 4. Distribusi berdasarkan jenis kelamin pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010..... 34

Gambar 5. Distribusi berdasarkan usia pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010 36

Gambar 6. Distribusi berdasarkan lama perawatan pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010 36

Gambar 7. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 500 mg tiap 12 jam dengan teratur pada pasien dewasa..... 43

Gambar 8. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 1000 mg tiap 24 jam dengan teratur pada pasien dewasa..... 43

Gambar 9. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 500 mg tiap 12 jam dengan teratur pada pasien geriatri..... 44

Gambar 10. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 1000 mg tiap 24 jam dengan teratur pada pasien geriatri 44

Gambar 11. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 500 mg tidak tepat tiap 12 jam. Dosis ke-2 diberikan 14 jam setelah dosis ke-1, dosis ke-3 diberikan 10 jam setelah dosis ke 2. (Kasus 5)..... 45

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Gejala dan tanda infeksi saluran kemih pada pasien dewasa	8
Tabel II.	Ringkasan penggunaan terapi antimikrobia untuk infeksi saluran kemih bawah pada orang dewasa	11
Tabel III.	Penggolongan antibiotik beserta rute pemberiannya	14
Tabel IV.	Konsentrasi serum maksimum dan area di bawah kurva siprofloksasin	18
Tabel V.	Parameter farmakokinetik siprofloksasin	18
Tabel VI.	Parameter farmakokinetik siprofloksasin untuk populasi dewasa muda dan geriatri	18
Tabel VII.	Rumus-rumus pemberian berulang	26
Tabel VIII.	Distribusi pasien berdasarkan keadaan pulang pada pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010...	37
Tabel IX.	Distribusi berdasarkan penggunaan siprofloksasin dengan obat lain pada pasien infeksi saluran kemih rawat inap di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010	38
Tabel X.	Distribusi pasien berdasarkan dosis dan frekuensi siprofloksasin pada pasien infeksi saluran kemih rawat inap di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010	39
Tabel XI.	Hasil perhitungan farmakokinetik siprofloksasin dosis teratur	40
Tabel XII.	Sebaran siprofloksasin dilihat dari efektivitas terapi	46
Tabel XIII.	Sebaran efek samping	47
Tabel XIV.	Total akumulasi konsentrasi dosis 500mg/12 jam dewasa muda	59
Tabel XV.	Total akumulasi konsentrasi dosis 500mg/12 jam geriatri.....	61
Tabel XVI.	Total akumulasi konsentrasi dosis 1000mg/24 jam pasien dewasa	63
Tabel XVII.	Total akumulasi konsentrasi dosis 1000mg/24 jam pasien geriatri.....	65
Tabel XVIII.	Cp pada jam tertentu setelah pemberian berulang siprofloksasin 500mg yang diberikan tidak tiap 12 jam pada pasien dewasa.....	66

TINJAUAN FARMAKOKINETIK PEMBERIAN BERULANG SIPROFLOKSASIN PADA PASIEN INFEKSI SALURAN KEMIH RAWAT INAP DI RS.X PADA PERIODE JANUARI-JUNI 2010

INTISARI

Siprofloksasin merupakan salah satu antibiotik yang banyak digunakan untuk infeksi saluran kemih (ISK). Salah satu penyebab berkembangnya resistensi bakteri adalah penggunaan antibiotik yang salah, khususnya ketidaktepatan dosis yang mengakibatkan rendahnya C_{max}^{∞} pada lokasi infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui farmakokinetik siprofloksasin berdasarkan frekuensi pemberian, estimasi dampak efek samping dan toksik dari perbedaan frekuensi. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional *cross-sectional* deskriptif dengan pengumpulan data secara retrospektif. Data diperoleh dari rekam medik instalasi Rawat Inap RS.X di Yogyakarta. Data diolah menggunakan perhitungan farmakokinetik untuk mendapatkan gambaran farmakokinetik siprofloksasin berdasarkan dosis dan aturan pemakaian, estimasi efek samping dan efek toksik yang terlihat. Analisis data menghasilkan perbedaan frekuensi menunjukan perbedaan profil farmakokinetik, namun tidak terlihat adanya perbedaan hasil akhir dari pengobatan dan dosis 500 mg/12 jam berdasarkan pertimbangan farmakokinetik/ farmakodinamik menunjukan hasil yang lebih baik, selain itu dampak perbedaan frekuensi terhadap efek samping dan efek toksik tidak terlihat jelas.

Kata kunci: Tinjauan Farmakokinetik, siprofloksasin, dosis berulang, infeksi saluran kemih.

PHARMACOKINETICS REVIEW FOR MULTIPLE-DOSAGE REGIMENS OF CIPROFLOXACIN IN URINARY TRACT INFECTION HOSPITALIZED PATIENT AT X. HOSPITAL IN JANUARY-JUNE 2010

ABSTRACT

Ciprofloxacin is one of antibiotics that is widely used for urinary tract infection (UTI). The development of bacterial resistance is releted to the abuse but also the misuse of antibiotics, particulary as regrads dosage regimen that lead to low C_{max}^{∞} at the site of infection. This research was aimed to determine pharmacikinetic of ciprofloxacin according to frequency of administration, and the estimated side effect and toxic of differences in frequency. The methode used is an observational-descriptive, cross-sectional with retrospective. Data obtained from medical record of X. Hospital in Yogyakarta. Analysis data using pharmacokinetic calculations to get an overview on dose pharmacokinetics of ciprofloxacin and frequency of usage and estimated side effect and toxic effect. According to the results the difference frequency show differences pharmacokinetic profile, but no visible differences in the outcome of treament. 500mg/12h would be a better choice, in addition the differences in the frequency of side effects and toxic effect are not obvious; nevertheless, clinical assays are needed to prove this research.

Key words: Pharmakokinetic, ciprofloxacin, multiple dose,urinary tract infections.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Antibiotik saat ini merupakan kelompok obat yang paling sering diresepkan, diperkirakan sepertiga pasien rawat inap mendapat terapi antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat pada beberapa kasus dapat menyebabkan kekebalan terhadap gen antimikroba, yaitu munculnya bakteri-bakteri yang resisten terhadap suatu jenis agen antimikroba, atau peningkatan biaya pengobatan ditambah lagi biaya terapi efek samping dari beberapa obat [1].

Rumah sakit merupakan tempat penggunaan antibiotik paling banyak ditemukan. Di negara maju 13-37% dari seluruh penderita yang dirawat di rumah sakit mendapatkan antibiotik baik secara tunggal maupuan kombinasi, sedangkan di negara berkembang 30-80% penderita yang dirawat dirumah sakit mendapatkan antibiotik. Penggunaan antibiotik yang tidak Rasional sangat banyak dijumpai baik di negara maju maupun berkembang [2].

Rasionalitas antibiotik adalah penggunaan antibiotik yang didasarkan asas tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, serta waspada terhadap efek samping yang mungkin timbul dari pemberian antibiotik tersebut. Orientasi penggunaan antibiotik secara rasional lebih diarahkan pada pasien agar didapatkan hasil yang aman, efektif, dan efisien [1].

Pemakaian antibiotik yang irasional penggunaan antibiotik dengan indikasi yang tidak jelas, dosis atau lama pemakaian yang tidak sesuai, cara pemakaian yang kurang tepat, status obat yang tidak jelas, serta pemakaian antibiotik secara berlebihan. Pemakaian antibiotik secara irasional dapat menimbulkan kekebalan atau resistensi bakteri terhadap antibiotik tersebut, meningkatkan toksisitas, dan efek samping obat [1].

Sejalan dengan pembangunan kesehatan menuju Indonesia sehat serta semakin kompleksnya upaya kesehatan terutama berkaitan dengan terapi obat dan paradigma baru pelayanan kefarmasian yang berorientasi kepada pasien untuk

meningkatkan kualitas hidup pasien maka sistem farmasi klinis dalam konteks pemantauan terapi obat perlu dilakukan agar efek terapetik optimal dapat dicapai dengan risiko minimal dan memperhitungkan efektivitas harga.

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu jenis infeksi yang paling sering ditemukan dalam praktek klinik. Lebih dari 25 % perempuan akan mengalami paling tidak satu kejadian ISK selama masa kehidupannya. Kebanyakan kasus ISK tidak menimbulkan masalah yang berat, dalam artian tidak mengancam nyawa dan tidak menimbulkan suatu kerusakan yang bersifat *irreversible*. Namun demikian, risiko kerusakan ginjal yang *irreversible* dan juga peningkatan risiko bakteremia akan terjadi ketika ISK mengenai ginjal[3].

Siprofloksasin merupakan salah satu antibiotik yang paling banyak digunakan pada tahun 2004 dan 2006 disalah satu rumah sakit umum di Yogyakarta untuk pengobatan ISK[4]. Dipiro 2008 menyebutkan siprofloksain 250 mg 2x1 hari merupakan standar terapi untuk ISK tidak terkomplikasi dan 250-500mg 2x1 hari untuk terapi ISK terkomplikasi[7]. Menurut Soebandrio (2005) berbagai penelitian juga banyak dilakukan untuk membandingkan efektivitas siprofloksasin dengan terapi standar ISK lainnya, sebagai contoh perbandingan efektivitas siprofloksasin 100 mg dua kali sehari dengan ofloksasin (Floxin) 200 mg dua kali sehari dan trimetoprim-sulfametoksazol (Bactrim, Septra) 160/800 mg dua kali sehari dan menemukan bahwa ketiganya memiliki efektivitas yang sebanding dalam tatalaksana ISK tanpa komplikasi. Sebuah studi pada yang dilakukan di komunitas apotek spanyol menunjukkan bahwa regimen dosis 250 mg/12 jam secara luas digunakan untuk terapi standar ISK karena meningkatnya resistensi pada agen terdahulu seperti co-trimoxazole[5]. Seperti yang umumnya dilaporkan bahwa uropathogen seperti *Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus* dan *Klebsiella pneumoniae* sensistif terhadap siprofloksasin, dimana hal ini memicu banyaknya penggunaan siprofloksasin. Perkembangan resistensi bakteri salah satunya terkait dengan penyalahgunaan antibiotik terutama regimen dosis yang mengarah pada rendahnya C_{max} dilokasi infeksi. Informasi farmakokinetik dan farmakodinamik fluoroquinolone sekarang ini jauh lebih besar dari 20 tahun yang lalu ketika generasi fluoroquinolone pertama kali muncul. Sekarang ini juga diketahui bahwa aktivitas bakterisidal fluoroquinolone mungkin

menurun dalam beberapa kondisi *in vivo*, dan beberapa urophatogen rentan telah menjadi kurang sensitif yang menyebabkan MIC tinggi. Pada awalnya siprofloksasin dengan dosis 100 mg atau ofloxacin 200 mg disetujui untuk pengobatan sistitis akut pada wanita, namun sekarang ini tidak lagi direkomendasikan. Siprofloksasin merupakan salah satu obat yang termasuk memiliki sifat *concentration dependent*. Siprofloksasin harus diberikan pada dosis di atas Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) untuk mencegah timbulnya resistensi siprofloksasin obat[5]. Sanchez Navarro (2002) melakukan uji simulasi yang didasarkan pada farmakokinetik obat dengan tujuan membandingkan rejimen dosis lazim 250 mg/12 jam versus 500 mg/24 jam untuk infeksi saluran kemih. Analisis farmakokinetik/farmakodinamik menunjukkan bahwa siprofloksasin 500 mg/24 jam menghasilkan profil urin yang lebih baik daripada 250 mg/12 jam, terutama pada orang tua, dikarenakan eliminasi obat yang lebih lambat pada kelompok ini[6]. Temuan diatas menunjukkan pentingnya studi farmakokinetik/farmakodinamik dalam pengoptimalan regimen dosis agen antimikroba dalam praktek klinis yang dapat dilihat dari perbedaan dosis dan aturan antibiotik tersebut terhadap profil farmakokinetik obat serta melihat *outcome* dari terapi yang diberikan.

B. Perumusan Masalah

Dari uraian di atas, masalah yang dapat dirumuskan adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah gambaran farmakokinetik siprofloksasin berdasarkan dosis dan aturan pemakaiannya?
2. Bagaimanakah dampak perbedaan frekuensi dan dosis siprofloksasin yang diberikan terhadap efek terapi, efek samping dan efek toksik?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui gambaran farmakokinetik siprofloksasin berdasarkan dosis dan aturan pemakaian.
2. Mengetahui dampak pengaturan dosis dan frekuensi pemberian yang diberikan terhadap efek terapi, efek samping dan efek toksik siprofloksasin.

D. Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi masukan untuk pertimbangan pemilihan dosis dan frekuensi pada pasien di Instalasi Rawat Inap RS.X dan sekaligus membudayakan pemantauan terapetik obat dalam rangka pengobatan yang rasional bagi penderita.
2. Sebagai awal bagi penelitian lebih lanjut, bahan pembanding dan pelengkap untuk studi yang terkait pemberian frekuensi antibiotik siprofloksasin.

BAB II
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Infeksi saluran kemih

a. Definisi dan epidemiologi

Infeksi saluran kemih didefinisikan sebagai presentasi klinis dari mikroorganisme dalam urin yang melebihi batas ambang normal mikroorganisme tersebut, yang berpotensi menginvasi pada jaringan dan struktur saluran kemih[7].

Seseorang bisa dikatakan mengalami infeksi saluran kemih pada saluran kemihnya bila jumlah bakteri di dalam urinnya lebih dari 100.000/mL urin. Namun pada beberapa pasien wanita, bisa dikatakan infeksi meskipun jumlah bakterinya kurang dari 100.000/mL urin[7].

Urinary Tract Infection (UTI) atau lebih dikenal Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan masalah yang banyak dijumpai dalam praktek klinis. Menurut saluran yang terkena maka ISK dapat dibedakan menjadi bagian atas (pielonefritis) dan bagian bawah (sistitis, prostatitis, uretritis)[8].

Dari segi klinis ISK dibagi menjadi:[8]

1) Infeksi saluran kemih tidak terkomplikasi (*simple / uncomplicated urinary tract infection*) yaitu bila tanpa faktor penyulit dan tidak didapatkan gangguan struktur maupun fungsi saluran kemih.
2) Infeksi saluran kemih terkomplikasi (*complicated urinary tract infection*) yaitu bila terdapat hal-hal tertentu sebagai penyulit ISK dan kelainan struktural maupun fungsional yang merubah aliran urin, seperti:
   a) Obstruksi saluran urin
      (1) Anomali konginetal
      (2) Batu saluran kemih
      (3) Oklusi ureter
      (4) Kista ginjal
      (5) Abses ginjal

(6) Tumor ginjal

b) Refluks vesikouretral

c) Penderita gangguan fungsi dan struktur ginjal

d) Residu urin dalam kandung kemih

(1) *Neurogenic bladder*

(2) Struktur uretra

(3) Penyakit dengan pembesaran prostat

e) Instrumentasi saluran kemih

(1) Katerisasi urin

(2) Dilatasi uretra

(3) Sistoskopi dan nefrostomi

(4) Pielografi retrograde

f) Populasi / keadaan yang spesifik

(1) Penderita DM dan *immunocompromized*

(2) Wanita hamil

(3) Penerima transplantasi ginjal

(4) Infeksi nosokomial

(5) Penderita penyakit *sickle cell*

Wanita lebih berisiko terkena infeksi saluran kemih daripada laki-laki karena pada wanita panjang uretranya lebih pendek dibandingkan laki-laki. Pada wanita panjang uretra 1,5 inci dan pada laki-laki panjang uretra 8 inchi[9].

Sekitar 5-7% wanita hamil mempunyai kecenderungan mengalami penyakit infeksi ini, namun tidak ditemukan *symptom*. Dengan tidak terdeteksinya *symptom* ini, di kemudian hari dapat menyebabkan infeksi dengan gejala-gejala lanjut pada wanita hamil seperti pielonefritis, hipertensi pada wanita hamil, kelahiran premature, dan fetus mati sebelum dilahirkan atau keguguran[10].

b. Etiologi

Kebanyakan infeksi saluran kemih disebabkan oleh mikroorganisme yang berasal dari flora tinja usus bagian bawah. Hampir 80% infeksi yang terjadi pada penderita tidak rawat inap dan tidak

obstruksi disebabkan oleh *Escherichia coli.* Bakteri Gram negatif lainnya seperti *Klabsiella pneumonia* dan *Proteus mirabilis* serta coccus bakteri Gram positif seperti misalnya *Enterococcus faecalis* dan *Staphylococcus epidermis* juga merupakan uropatogen potensial[11].

c. Patofisiologi

Secara umum, organisme dapat memasuki saluran kemih melalui tiga rute yaitu ascending, hematogen (descending) dan jalur limfatik. Pada wanita, pendeknya uretra dan berdekatannya antara uretra dan daerah perirektal menyebabkan kolonisasi dari uretra. Bakteri dapat memasuki kantung kemih melalui uretra. Setelah berada di kantung kemih, organisme akan membelah diri dengan cepat dan dapat bergerak keatas menuju ginjal melalui ureter.[7]

Prinsip-prinsip penatalaksanaan pada ISK berdasarkan biakan urin dan pemeriksaan faal ginjal sebelum dimulai terapi. Jika hasil biakan belum ada maka terapi awal menggunakan antibiotik dilakukan bersama dengan koreksi faktor predisposisi seperti contohnya ureterolitotomi pada ISK terkomplikasi dengan batu ginjal. Lalu terapi dilakukan pada penderita berdasarkan simptomatik, bakteriuria yang terjadi setelah instrumentasi saluran kemih perlu diterapi, dan respons terapi harus dipantau dengan kultur urin 1-2 minggu setelah terapi selesai[8].

d. Gejala klinis

Gejala khas ISK bagian bawah berhubungan dengan peradangan kandung kemih atau eretra dan dapat berupa sebagai berikut:[11]

1. Sering kencing siang dan malam
2. Sukar kencing (menetas)
3. Perasaan sakit/terbakar pada saat berkemih
4. Nyeri perut dan pinggang
5. Ada darah dalam urin
6. Urin dengan bau abnormal

ISK bagian atas terdapat pada pasien dengan saluran kemih abnormal, misal adanya batu, penyumbatan atau diabetes. Kombinasi dari infeksi

dan obstruksi saluran kemih dapat menimbulkan dengan cepat kerusakan ginjal serius.[11]

e. Diagnosa

Untuk menetapkan diagnosa maka harus diketahui terlebih dahulu gejala apa saja yang dialami. Gejala dan tanda ISK pada pasien dewasa dapat dilihat pada tabel.

Tabel I. Gejala dan Tanda Infeksi Saluran Kemih Pada Pasien Dewasa

Gejala dan tanda	- Infeksi saluran kemih bawah: Disuria, *urgency*, frequency, *suprapubic heaviness*, hematuria - Infeksi saluran kemih atas: *Flank pain*, panas, mual, malaise (rasa tidak enak)
Pemeriksaan fisik	Infeksi saluran kemih atas: *costovertebral tenderness*
Pemeriksaan laboratorium	Bakteriuria Pyuria (hitung sel datah putih > 10 mm^3) Urin nitrite positif (dengan reduksi nitrit) Urin dengan positi leukosit esterase Antibody dilapisi bakteri (upper UTI)

* Dipiro, Joseph T (editor), 508 *Pharmacotherapy: A Pathophisiology approach, 7rd edition*, McGraw Hill, New York.

Wanita dilaporkan lebih banyak mengalami hematuria. Gejala sistemik seperti demam, biasanya tidak ada dalam ISK. Sayangnya, sebagian besar pasien ISK dengan bakteriuria yang signifikan tidak mengalami gejala-gejala di atas. Pasien mungkin merasa sehat, baik pasien geriatri, pediatri, wanita hamil dan pasien yang menggunakan kateter. Perlu diingat, untuk membedakan apakah infeksi terdapat di saluran kemih bawah tidak hanya berdasarkan gejala yang dialami pasien[7].

Pada pasien geriatri biasanya tidak mengalami gejala yang spesifik, tetapi mereka menunjukkan perubahan status mental, perubahan kebiasaan makan, atau gejala gastrointestinal. Sebagai tambahan, pasien yang menggunakan kateter atau pasien dengan gangguan neurologic biasanya tidak mengalami gejala saluran kemih bagian bawah, sedangkan nyeri pinggul dan demam mungkin akan ditemukan pada geriatri[7].

Untuk menegakkan diagnosa ISK, tidak hanya dengan mengetahui gejala-gejala yang dialami pasien tetapi juga harus dilakukan kultur mikroorganisme pada spesimen urin untuk membedakan bakteri yang menyebabkan infeksi[7].

f. Terapi

Prinsip umum terapi ISK adalah[12]:

1) Eradikasi bakteri penyebab dengan menggunakan antibiotik yang sesuai.
2) Mengoreksi kelainan anatomis yang merupakan faktor predisposisi.

Tujuan dari pengobatan ISK adalah mencegah dan menghilangkan gejala, mencegah dan mengobati bakterimia dan bakteruria, mencegah dan mengurangi risiko kerusakan jaringan ginjal yang mungkin timbul dengan pemberian obat-obatan yang sensitif, murah, aman, dan dengan efek samping yang minimal[12].

Pengobatan untuk pasien pada berbagai bentuk ISK menurut *Joseph dipiro et al* adalah:[7]

1) Infeksi saluran kemih tidak terkomplikasi
   a. Trimetoprim-sulfametoksazol 1 tablet dua kali sehari selama 3 hari
   b. Siprofloksasin 250 mg dua kali sehari selama 3 hari
   c. Norfloksasin 400 mg dua kali sehari selama 3 hari
   d. Gatifloksasin 50-400 mg sekali sehari selama 3 hari
   e. Levofloksasin 250 mg sekali sehari selama 3 hari
   f. Lomefloksasin 400 mg sekali sehari selama 3 hari
   g. Enoxasin 50 mg sekali sehari selama 3 hari
   h. Amoksisilin 6 x 650 mg dosis tunggal untuk 1 hari dan 500 mg dua kali sehari selama 3 hari
   i. Amoksisilin-klavulanat 500 mg tiap 8 jam selama 3 hari
   j. Trimetoprim 100 mg dua kali sehari selama 3 hari
   k. Nitrofurantoin 100 mg tiap 6 jam selama 3 hari
   l. Fosfomycin 3 gram dosis tunggal untuk 1 hari

2) Infeksi saluran kemih terkomplikasi
   a. Trimetoprim-sulfametoksazol 1 tablet dua kali sehari selama 7-10 hari
   b. Trimetoprim 100 mg dua kali sehari selama 7-10 hari
   c. Norfloksasin 400 mg dua kali sehari selama 7-10 hari
   d. Siprofloksasin 250-500 mg dua kali sehari selama 7-10 hari
   e. Gatiffloksasin 400 mg sekali sehari selama 7-10 hari
   f. Moksifloksasin 400 mg sekali sehari selama 7-10 hari
   g. Lomefloksasin 400 mg sekali sehari selama 7-10 hari
   h. Levofloksasin 250 mg sekali sehari selama 7-10 hari
   i. Amoksisilin-klavulanat 500 mg tiap 8 jam selama 7-10 hari
3) Infeksi rekuren
   a. Nitrofurantoin 50 mg sekali sehari selama 6 bulan
   b. Trimetoprim 100 mg sekali sehari selama 6 bulan
   c. Trimetoprim-sulfametoksazol ½ tablet sekali sehari selama 6 bulan
4) Sindrom uretra akut
   a. Trimetoprim-sulfametoksazol 1 tablet dua kali sehari selama 3 hari
   b. Azithromisin 1 gram dosis tunggal
   c. Doksisiklin 100 mg dua kali sehari selama 7 hari
5) Pielonefritis akut
   a. Trimetoprim-sulfametksazol 1 tablet dua kali sehari selama 14 hari
   b. Siprofloksasin 500 mg dua kali sehari selama 14 hari
   c. Gatifloksasin 400 mg sekali sehari selama 14 hari
   d. Norfloksasin 400 mg dua kali sehari selama 14 hari
   e. Levofloksasin 250 mg sekali sehari selama 14 hari
   f. Lomefloksasin 400 mg sekali sekari selama 14 hari
   g. Enoksasin 400 mg dua kali sehari selama 14 hari
   h. Amoksisilin-klavulanat 500 mg tiap 8 jam selama 14 hari

Tabel II. Ringkasan Penggunaan Terapi Antimikrobia Untuk Infeksi Saluran Kemih Bawah Pada Orang Dewasa

Indikasi	Antibiotik	Dosis	Interval	Durasi
Infeksi saluran bawah	Trimethoprim-sulfametoxazole	2 DS tablet	Single dose	1 hari
Uncomplicated		1 DS tablet	2x1 hari	3 hari
	Siprofloksasin	250 mg	2x1 hari	3 hari
	Norfloxacin	400 mg	2x1 hari	3 hari
	Levofloxacin	250 mg	1x1 hari	3 hari
	Amoxicillin	6 x 500 mg	Single dose	1 hari
		500 mg	2x1 hari	3 hari
	Amoxicilline-clavulanate	500 mg	Tiap 8 jam	3 hari
	Trimethoprim	100 mg	2x1 hari	3 hari
	Nitrofurantoin	100 mg	Tiap 6 jam	3 hari
	Fosfomycin	3 g	Single dose	1 hari
Complicated	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet	2x1 hari	7-10hari
	Trimethoprim	100 mg	2x1 hari	7-10hari
	Norfloxacin	400 mg	2x1 hari	7-10hari
	Siprofloksasin	250-500mg	2x1 hari	7-10hari
	Levofloxacin	250 mg	1x1 hari	7-10hari
	Amoxicilline-clavulanate	500 mg	Tiap 8 jam	7-10hari
Infeksi berulang	Nitrofurantoin	50 mg	1x1 hari	6 bulan
	Trimethoprim	100 mg	1x1 hari	6 bulan
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	½ SS tablet	1x1 hari	6 bulan
Sindrom uretra akut	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet	2x1 hari	3 hari
Gagal pada Trimethoprim-sulfamethoxazole	Azithromycin	1 g	Single dose	
	Doxcycycline	100 mg	2x1 hari	7 hari
Pyelonephritis akut	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet	2x1 hari	14 hari
	Siprofloksasin	500 mg	2x1 hari	14 hari
	Levofloxacin	250 mg	1x1 hari	14 hari
	Amoxicillin-Clavulanate	500 mg	Tiap 8 jam	14 hari

DS, double strength; SS, single strength

* Dipiro, Joseph T (editor), 508 *Pharmacotherapy: A Pathophisiology approach, 7th edition*, McGraw Hill, New York.

2. Antibiotik

a. Definisi

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh mikroba, terutama fungi yang dapat menghambat pertumbuhan atau membasmi mikroba jenis lain[13]. Antibiotik merupakan produk yang dihasilkan oleh bermacam macam spesies dari mikroorganisme (bakteri, fungi dan actinomycetes) yang dapat menekan pertumbuhan dari mikroorganisme lain[14]. Antibiotik adalah suatu substansi kimia yang diperoleh dari atau dibentuk dan dihasilkan oleh makroorganisme, dan zat-zat itu dalam jumlah yang sedikitpun mempunyai daya penghambat kegiatan mikroorganisme lain[14].

b. Klasifikasi

Setiap anibiotik mempunyai sifat-sifat fisik, kimia dan farmakologi yang berbeda, demikian pula spektrum antibakteri dan mekanisme[15,16]. Menurut aktivitas diklasifikasikan menjadi 2 yaitu:[11]

1) Bersifat bakteriostatik, yaitu pada dosis biasa berefek utama menghambat pertumbuhan dan multiplikasi bakteri, misalnya sulfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol, eritrimisin, linkomisin, klindamisin, asam fusidat.
2) Secara primer bersifat baktersid, yaitu pada dosis biasa berefek utama membunuh bakteri, misalnya: penisilin, sepalosporin, aminoglikosida, eritromisin (konsentrasi tinggi), asam nalidiksat dan kuinolon kotromiksazol, rifampisin dan vankomisin.

Antimikrobia yang diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme aksi antara lain:[11,18]

1) Agen penghambat sintesis dinding sel bakteri yang meliputi: golongan beta laktam (penisilin, sefalosporin, dan karbapenem) dan golongan yang lain meliputi: sikloserin, vankomisin dan basitrasin.
2) Agen yang beraksi secara langsung terhadap membran sel mikroorganisme, meningkatkan permeabilitas meliputi polomisin; polien antifungal agent (nistatin dan amfoterisin B) yang mana berikatan dengan dinding sel sterol; lipopeptida daptomoisin.
3) Agen yang menghambat sintesis protein yang mana bersifat bakteriostatik pada umumnya seperti: kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, streptogramisin, dan linezolid.
4) Agen yang memetabolisme asam nukleat dari bakteri yang meliputi golongan aminoglikosida dan kuinolon.
5) Agen yang memetabolisme asam nukleat dari bakteri yang meliputi golongan rimfapisin (rifampin dan rifabutin) yang mana menghambat polimerase RNA dan golongan quinolon yang menghambat topoisomerase.

6) Agen antimetabolit meliputi trimetoprim dan sulfonamid yang menghambat metabolisme dari enzim folat.

Berdasarkan spektrum aktivitas antibakterinya antibiotik dapat dibedakan sebagai berikut:[18]

1) Antibiotik dengan spektrum luas efektif untuk bakteri gram positif dan gram negatif, misalnya: beberapa turunan penisilin, seperti ampisilin, amoksisilin, bakampisilin, karbenisilin, hetasilin, pivampisilin, sulbenisilin, dan tikarsilin, turunan tetrasiklin, turunan amfenikol, turunan aminoglikosida, turunan makrolida, siprofloksasin[19], rifampisin dan sebagian besar turunan sefalosporin.
2) Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram positif, misalnya: sebagian besar turunan penisilin, seperti benzilpenisilin, penislin G prokain, penisilin V, fenetisilin K, metikillin Na, turunan linksamid, asam fusidat, basitrasin, eritromisin, dan beberapa turunan sefalosporin[14].
3) Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram negatif, misalnya: kolistin, sulfomisin, dan polimiksin B sulfat.
4) Antibiotik yang efektivitasnya lebih dominan terhadap *Mycobacteriae* (antituberkolosis), misalnya: streptomisin, rifampisin, kanamisin, viomisin, sikloserin, dan kapreomisin.
5) Antibiotik yang aktif terhadap jamur (antijamur) misalnya: antibiotik poilen, seperti nistatin, amphoterisin B dan kandisidin serta griseofulvin[14].
6) Antibiotik yang aktif terhadap neoplasma (antikanker), misalnya: aktinmiosin, bleomisin, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid, 5-fluorourasil.

Secara ideal seharusnya antibiotik mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:[18]

1) Menghambat dan membunuh patogen tanpa merusak hospes
2) Bersifat bakteriasidal dan bukan bakteriostatik
3) Tidak menyebabkan resistensi pada kuman
4) Berspektrum luas

5) Tidak bersifat alergenik atau tidak menimbulkan efek samping bila digunakan dalam jangka waktu yang lama
6) Tetap aktif dalam plasma, cairan tubuh atau eksudat
7) Larut dalam air stabil
8) Kadar bakteriasidal di dalam tubuh cepat tercapai dan bertahan untuk waktu lama.

Tabel III. Penggolongan Antibiotik Beserta Rute Pemberiannya Menurut Koda-Kimble (2002)

Golongan	Antibiotik (rute pemberian)
Natural penisilin	Penisilin G (PO), penisilin V (PO)
Aminopenisilin	Ampisilin (IV,PO), amoksisilin (PO)
Penisilin resisten Penisilinase	Oxacillin (IV,PO), Nafcillin (IV,PO)Dicloxacillin (PO) Cloxacillin (PO)
Antipseudomonas Penisilinase	Ticarsilin (IV) Piperasilin (IV)
B-laktam-β-laktamase Inhibitor kombinasi	Amoksisilin-asam klavunat (PO) Ampisilin-sulbactam (IV) Ticarsilin-asam klavulanat IV) Piperasilin-tazobaktam IV)
Monobaktam dan karbapenem	Aztreonam (IV), Imipenem, (IV), Meropenem (IV), Ertapenem (IV)
Aminoglikosida	Amikasin (IV), Gentamisin (IV), Neomisin (PO), Netilmisin (IV), Streptomisin (IM,IV), Tobramisin (IV)
Fluoroquinolon	Siprofloksasin (IV,PO), Levofloksasin (IV,PO), Gantifloksasin (IV, PO), Moxiloksasin (IV, PO)
Makrolida	Eritromisin (IV,PO), Azitromisin (IV,PO), Klaritomisin (PO), Tetrasiklin (PO), Minosiklin (PO), Doksisklin (IV,PO)
Inhibitor folat	Trimethoprim-sulfametoksazol (IV,PO), Trimethoprim (PO)
Sepalosporin	Generasi pertama: Sefazolin (IV), Sefaleksin (PO), sefadroksil (PO), sefapirin (PO) Generasi kedua: Seflaklor (PO), sefoksitin (IV), Sefuroksin (IV), Sefotetan (IV), Seproksil (PO), Generasi ketiga: Sefoktasim (IV), seftriakson (IV), seftazidim (IV), sefpodoksin (PO) Generasi keempat: Sefepim (IV)
Misellaneous (Glycopeptida)	Klindamisin (IV,PO), Vancomisin (IV,PO), Metronidazol (IV,PO), Linezolid, (IV,PO), Nitrofurantoin (PO)

PO: Peroral; IV: Intaravaskular; IM: Intramuskular

c. Prinsip penggunaan antibiotik

Prinsip penggunaan antibiotik didasarkan pada dua pertimbangan utama yaitu:

1) Penyebab infeksi

Pemberian antibiotik yang paling ideal adalah berdasarkan hasil pemeriksaan mikrobiologis dan uji kepekaan kumn. Namun dalam praktek sehari-hari, tidak mungkin melakukan pemeriksaan mikrobiologis untuk setiap pasien yang dicurigai menderita suatu infeksi. Disamping itu, untuk infeksi berat yang memerlukan penanganan segera, pemberian antibiotik dapat segera dimulai setelah pengambilan sampel bahan biologik untuk biakan dan pemeriksaan kepekaan kuman.[19]

2) Faktor pasien

Diantara faktor pasien yang perlu diperhatikan dalam pemberian antibiotik antara lain fungsi ginjal, fungsi hati, riwayat alergi, daya tahan terhadap infeksi (status imunologis), daya tahan terhadap obat, beratnya infeksi, usia, untuk wanita apakah sedang hamil atau menyusui, dan lain-lain.[19]

d. Antibiotik siprofloksasin

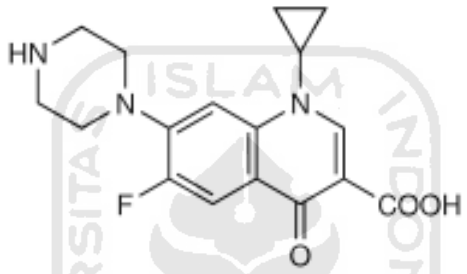
1) Deskripsi

Siprofloksasin adalah suatu antibiotika golongan kuinolon dengan spektrum luas yang dapat berinteraksi dengan bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Efek samping yang menyertai penggunaan antibiotik golongan ini relatif kecil, dan resistensi mikroba tidak cepat berkembang.[18]

Efek samping yang sering terjadi pada saluran cerna antara lain mual (4-8%), muntah dan diare (4-5%), gangguan lambung dan usus (2%). Pada CNS sering berdampak sakit kepala, pusing, gelisah, mengantuk, insomnia dan tremor. Seringkali terjadi reaksi hipersensitivitas seperti ruam, gatal, eriteme multiforme, stevens-Johnsons sindrom, dan fotosensitivitas. Efek samping lainnya yang sering dilaporkan adalah peningkatan serum kreatinin atau nitrogen urea darah dan kadang-kadang gagal ginjal akut.[18]

Siprofloksasin harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit epilepsi atau riwayat gangguan SSP. Selain itu obat ini tidak boleh digunakan pada anak-anak, remaja, wanita hamil, atau ibu menyusui. Perhatian khusus diperlukan untuk pasien dengan penurunan fungsi ginjal dan hati.[18]

Berikut karakteristik siprofloksasin: Sifat fisik; serbuk kristal, berwarna kuning pucat, sedikit higroskopis, larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam aseton, dan dalam klorometana, dan dalam etil asetat, sedikit larut dalam metil alkohol, memiliki pH 3,5-4,5.[18]



Gambar 1. Struktur kimia Siprofloksasin

Antibiotik kuinolon bekerja pada DNA girase dan topoisomerase IV bakteri. Pada banyak bakteri gram positif (seperti *S.aureus*), topoisomerase IV merupakan aktivitas utama yang dihambat oleh kuonilon. Sebaliknya, pada banyak bakteri gram-negatif, terget utama kuinolon adalah DNA girase. Kedua untai DNA heliks ganda harus dipisahkan untuk memungkinkan terjadinya replikasi atau transkripsi DNA. Namun, pemisahan kedua untai tersebut akan menyebabkan terjadinya *supercoiling* (pembentukan gulungan DNA) positif yang berlebihan ("*overwinding*") pada DNA tersebut di depan titik pemisahan. Untuk mengatasi rintangan mekanisme ini, enzim DNA girase bakteri bertanggung jawab untuk melakukan pengenalan *supercoiling* negatif yang kontinu ke dalam DNA. Ini adalah reaksi tergantung-ATP yang memerlukan pemotongan pada kedua untai DNA untuk membuka

lintasan bagi satu segmen DNA melewati celah tersebut; celah tersebut kemudian akan tetutup kembali.[18]

2) Spektrum antibakteri

Aksi antimikrobia siproloksasin adalah bersifat bakterisida dan bertindak dengan menghambat subunit A DNA girase (topoisomerase) yang penting dalam reproduksi DNA bakteri. Spektrum aktivitasnya antara lain terhadap bakteri aerob gram negatif, aktif terhadap *Enterobacteriaceae*, termasuk *Escherichia coli* dan *Citrobacter spp*, *Enterobacter*, *Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Serratia*, *Shigella,* dan ditemukan *Yersinia.* Hal ini juga aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa,* tetapi kurang terhadap *Pseudomonas spp lainnya. Haemophilus ducreyi, H. influenzae, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis), dan Neisseria gonorrhoeae* semua sangat sensitif, termasuk strain beta-laktamase, *N. meningitidis* juga rentan. Selain bakteri *aerobik gram-negatif siprofloksasin* dilaporkan peka terhadap *Acinetobacter spp., Campylobacter spp, Gardnerella vaginalis, Helicobacter pylori, Legionella spp, Pasteurella multocida.*, dan *Vibrio spp*. Variabel aktivitas telah dilaporkan terhadap *Melitensis brucella.* Di antara bakteri aerobik Gram-positif, siprofloksasin aktif terhadap *Staphylococci,* termasuk strain yang memproduksi penisilinase dan penisilinase-non-penghasil, dan melawan beberapa strain tahan *meticillin*. *Streptococcus,* dalam *Streptococcus pneumoniae* tertentu dan *Enterococci,* kurang rentan. Bakteri Gram-positif lainnya sensitif terhadap siprofloksasin in vitro adalah *Bacillus anthracis* dan *Corynebacterium spp*. Sebagian besar bakteri anaerob, *Bacteroides fragilis* dan termasuk *Clostridium difficil*e, yang tahan terhadap siprofloksasin, meskipun beberapa lain *Clostridium spp*, mungkin rentan.[18]

Senyawa fluorokuinolon merupakan senyawa bakterisida yang kuat terhadap *E.coli* dan berbagai spesies *Salmonella, Shigella, Enterobacter, Campylobacter,* dan *Neisseria*. Konsentrasi hambat minimum fluorokuinolon untuk 90% galur-galur ini (MIC_{90}) umumnya kurang dari

0,2 µg/ml. Siprofloksasin lebih aktif daripada norfloksasin terhadap *P.aeruginosa*; nilai MIC_{90} berkisar dari 0,5 hingga 6 µg/ml.[14,18]

3) Farmakokinetik

1. Absorbsi

Secara farmakokinetik, siprofloksasin dengan cepat diserap baik dari saluran cerna, bioavailabilitas oral sekitar 70% dan konsentrasi plasma puncak dari sekitar 1,5-3 µg/mL dicapai 1 sampai 2 jam setelah dosis 500 mg melalui oral. Penyerapan mungkin tertunda dengan adanya makanan, tetapi tidak secara substansial mempengaruhi keseluruhan.[20,21]

Tabel IV. Konsentrasi serum maksimum dan area di bawah kurva siprofloksasin.[20]

Dosis (mg)	Konsentrasi serum maksimal (µg/ml)	Area di bawah kurva (mg.jam/ml)
250	1,2	4,8
500	2,4	11,6
750	4,3	20,2
1000	5,4	30,0

Tabel V. Parameter farmakokinetik siprofloksasin[18,20,22]

C_{max}	1,5-3 µg/ml
t ½	3-5 jam
Eliminasi renal	30-50%
Volume distribusi	2,5-5 L/Kg
Bioavailabilitas oral	60-80 %
*MIC untuk E.coli MIC untuk Klebsiella MIC untuk P.aeruginosa	0,1 µg/ml. 0,25 – 0,5 µg/ml 0,5 - 6 µg/ml
MTC	≥ 5 µg/ml
t_{max}	0,7-1,8 jam

*Aktivitas MIC bakteri secara in vitro

Tabel VI. Parameter farmakokinetik siprofloksasin pasien dewasa dan geriatri[6]

Dewasa Muda	Geriatri
F = 0,7	F = 0,7
Ka = 2,7 h^{-1}	Ka = 2,7 h^{-1}
Vd = 3,7 L/Kg	Vd = 2,5 L/Kg
Ke = 0,17 h^{-1}	Ke = 0,10 h^{-1}

2. Distribusi

Ikatan protein plasma berkisar antara 20% sampai 40%. Siprofloksasin tersebar luas di tubuh dan penetrasi jaringan umumnya baik, dapat berada dalam CSF (*cerebrospinal fluid*), tetapi konsentrasi hanya sekitar 10% dari mereka dalam plasma saat meninges

tidak meradang. Siprofloksasin melintasi plasenta dan juga didistribusikan ke dalam ASI.[20,21]

3. Eliminasi

Siprofloksasin tereliminasi terutama oleh ekskresi urin, tapi *clearance* non-ginjal dapat menjelaskan sekitar sepertiga dari eliminasi dan termasuk metabolisme hati, ekskresi empedu, dan mungkin sekresi transluminal di mukosa usus. Setidaknya 4 metabolit aktif telah diidentifikasi.[20,21]

Waktu-paruh mungkin akan bertambah panjang pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal, sekitar 8 jam pada pasien stadium akhir penyakit ginjal dan sampai batas tertentu pada orang tua. [20,21.]

4. Interaksi obat

Siprofloksasin tidak dianjurkan diberikan bersama dengan antasida dan sukralfat karena akan menurunkan konsentrasi serum siprofloksasin secara bermakna. Pemberian siprofloksasin bersama dengan teofilin juga harus diwaspadai karena akan mengakibatkan konsentrasi teofilin dalam darah lebih tinggi.[5]

e. Farmakodinamik antibiotik

Obat antimikroba dapat dibagi menjadi tiga kelompok utama berdasarkan karakteristik farmakodinamik yang mempengaruhi klirens bakteri, yaitu:[23]

1. Aksi bakterisidal tergantung waktu (*Time course of time-dependent bactericidal action*)

Kelompok obat yang daya hambatnya tergantung waktu, dimana aksi bakteriasidal hanya sedikit hubungannya dengan konsentrasi diatas MIC. Obat ini relatif lebih lambat aksi baterisidalnya dan tidak memiliki atau memiliki PAE yang pendek. Durasi waktu obat yang melebihi MIC relatif terhadap interval dosis, sehingga frekuensi pemberian obat merupakan penentu penting hasil terapi obat-obat memliki sifat ini.[23]

Peningkatan konsentrasi obat jauh di atas MBC tidak meningkatkan daya bunuh bakteri, dan aksinya relatif lebih lambat. Akibatnya terdapat residu populasi yang relatif besar saat kadarnya dibawah MBC. Jika kadar obat di lokasi infeksi menurun jauh dibawah MIC, populasi bakteri

yang tersisa dapat melanjutkan pertumbuhan dengan cepat, sebab obat-obat dengan sifat ini tidak memiliki PAE (*post antibiotic effect*).[23]

Untuk mengoptimalkan dosis obat kelompok ini, dilakukan strategi dengan memaksimalkan durasi paparan obat, misalnya dengan membagi dosis total harian diberikan menjadi fraksi dosis kecil dengan interval yang sering.[23]

2. Aksi bakterisidal tergantung konsentrasi (*Time course of concentration-dependent bactericidal action*)

Kelompok obat ini menunjukan aksi bakterisida tergantung konsentrasi dan perpanjangan PAE (misalnya aminoglikosida, floroquinolones, daptomycin, metronidazole). Aktivitas bakterisidal dan durasi PAE kelompok ini tergantung konsentrasi relatif antimikroba (AUC) terhadap MIC. Untuk antibiotik yang besifat *concentration dependent*, seperti aminoglikosida dan fluoroquinolon, aktivitas bakterisidal terletak pada C_{max}. jika consentrasi obat berkurang maka aktivitas bakterisidal juga berkurang. Dosis tinggi tidak hanya meningkatkan kecepatan reduksi bakteri, tetapi juga memperlama aktivitas bakterisida. Durasi dari paparan konsentrasi antibiotik, menggambarkan bahwa antibiotic tergantung konsentrasi dipengaruhi oleh C_{max} dan AUC. Setelah antibiotik melebihi MIC, maka aktivitas bakterisidal akan berlangsung terus menerus karena adanya PAE; semakin tinggi konsentrasi obat maka semakin lama durasi PAE dan residu populasi bakteri semakin rendah pada saat pemberian dosis berikutnya. Untuk antibiotik tergantung dosis, strategi pemberian antibiotik untuk memaksimalkan intensitas paparan obat dengan memberikan dosis harian total sebagai dosis tunggal setiap 9 jam, hal ini dilakukan untuk memaksimalkan C_{max} dan meningkatkan kenyamanan pasien serta mengurangi biaya pengobatan.[23]

3. Aktivitas bakteriostatik (*Bacteriostatic activity*)

Kelompok ini didominasi obat-obat yang memiliki sifat bakteriostatik dan obat-obatan durasi PAE panjang (misalnya makrolida, klindamisin, streptomisin, tetrasiklin dan linezolid). Karena kelompok

obat ini memiliki PAE panjang, maka efikasi dari obat ini tidak terlalu bergantung terhadap waktu tetapi lebih tergantung pada konsentrasi obat yang melebihi MIC.[23]

Makrolida (ertromisin dan klaritromisin), klindamisin, dan tetrasiklik memiliki sedikit aktivitas antibiotik yang tergantung konsentrasi, tetapi antibiotik ini dapat memperpanjang sifat PAE, yang mana memungkinkan obat-obat ini memiliki efektivitas yang lebih lama ketika konsentrasi melebihi MIC kurang dari 50% dari interval pemberian dosis. Efek antimikroba azalide, azithromisin dan ketolida bersifat *concentration dependent*. Persisten dari resistensi subpopulasi S. *Pneumoniae* dan efek yang mungkin terjadi berikutnya kemungkinan dapat dipicu oleh adanya perpanjangan periode konsentrasi sub-MIC dari azitromicin dalam cairan lapisan epitel.[23]

Dengan memahami farmakokinetik dan farmakodinamik antibiotik, maka kita dapat merancang regimen dosis yang tepat untuk memaksimalkan aktivitas antibakteri dan meminimalkan kejadian toksisitas. Untuk meningkatkan efektivitas aminoglikosida yang tergantung konsentrasi, pemberian aminoglikosida sekali sehari telah dilaksanakan secara klinis. Selain menjadi lebih aman dan efektif, strategi ini juga dapat menghilangkan kebutuhan untuk memantau konsentrasi serum konvesional dan dapat mengurangi biaya untuk obat-obatan, perlengkapan dan pemantauan.[23]

3. Farmakokinetik

a. Definisi

Farmakokinetik merupakan bagian ilmu farmakologi yang cenderung mempelajari tentang nasib dan perjalanan obat didalam tubuh dari obat itu diminum hingga mencapai tempat kerja obat itu.[25]

Dalam Farmakokinetik perjalanan obat dari dia diminum sampai mencapai tempat kerja obat tersebut melewati beberapa fase, diantaranya:[25]

1) *Fase Absorpsi*, Dimana fase ini merupakan fase penyerapan obat pada tempat masuknya obat selain itu faktor absorpsi ini akan mempengaruhi

jumlah obat yang harus diminum dan kecepatan perjalanan obat didalam tubuh.

2) *Fase Distibusi* merupakan fase penyebaran atau distribusi obat didalam jaringan tubuh. Faktor distribusi ini dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk obat yang digunakan, komposisi jaringan tubuh, distribusi obat dalam cairan atau jaringan tubuh, ikatan dengan protein plasma dan jaringan.
3) *Fase Biotransformasi*, fase ini dikenal juga dengan metabolisme obat, dimana terjadi proses perubahan struktur kimia obat yang dapat terjadi didalam tubuh dan dikatalisis olen enzim.
4) *Fase Ekskresi*, merupakan proses pengeluaran metabolit yang merupakan hasil dari biotransformasi melalui berbagai organ ekskresi. Kecepatan ekskresi ini akan mempengaruhi kecepatan eliminasi atau pengulangan efek obat dalam tubuh.

b. Parameter Farmakokinetik

1) Volume distribusi

Volume distribusi (Vd) adalah volume cairan tubuh yang mengandung obat. Jika volume distribusi tinggi menunjukkan distribusi jaringan yang luas, meskipun tidak menunjukkan jaringan tertentu di mana obat telah didistribusikan[19]. Volume distribusi bukan suatu volume yang sebenarnya, tetapi adalah volume hipotesis cairan tubuh yang diperlukan untuk melarutkan jumlah total obat pada konsentrasi yang sama dengan yang terdapat dalam darah[25].Volume distribusi tergantung dari sifat fisikokimia obat tersebut, terutama afinitas obat dengan protein plasma.

Volume distribusi berguna dalam memperkirakan konsentrasi plasma apabila suatu jumlah obat yang diketahui berada dalam tubuh, atau sebaliknya, dalam memperkirakan dosis yang diperlukan untuk mencapai suatu konsentrasi obat plasma tertentu.

2) Bersihan (Clearance)

Bersihan (clearance) dapat didefinisikan sebagai volume cairan yang dibersihkan dari obat dan tubuh per menit waktu. Unit untuk bersihan adalah ml/menit atau L/ jam. Bersihan obat (clearance obat) adalah suatu istilah farmakokinetik untuk menguraikan eliminasi obat dari tubuh, tganpa

mengidentifikasi mekanisme proses. Bersihan obat (bersihan tubuh, bersihan tubuh total atau Cl_T) menganggap tubuh keseluruhan adalah suatu sistem eliminasi obat tunggal dari banyaknya proses eliminasi yang tidak teridentifikasi dapat terjadi. Bersihan obat didefinisikan sebagai volume tetap cairan (mengandung obat) dibersihkan dari obat perunit waktu. Sebagai alternatif bersihan (CL_T) dapat didefinisikan sebagai kecepatan eliminasi obat dibagi dengan konsentrasi obat plasma[16].

$$Cl_T = \frac{kecepatan\ eliminasi}{konsentrasi\ plasma\ (Cp)}$$

$$Cl_T = k\ Vd$$

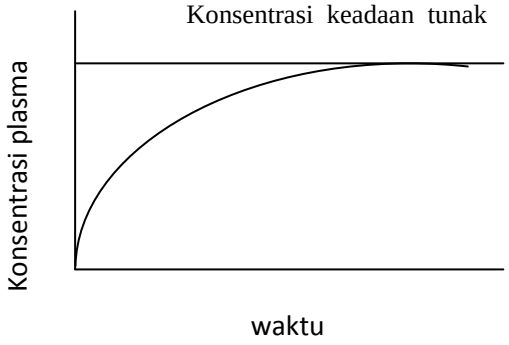
3) Waktu Paroh

Waktu paroh adalah periode waktu yang diperlukan oleh sejumlah atau konsentrasi suatu obat dalam plasma berkurang setengahnya[16].

$$T_{1/2} = 0.693/K = 0.693\ (CL/Vd)$$

4) Kadar obat *steady-state* dalam darah

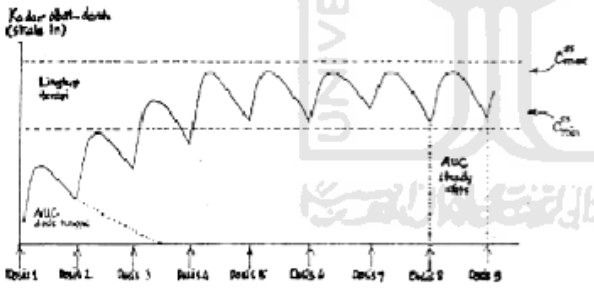
Obat-obat jarang diberikan dalam dosis tunggal. Biasanya diberikan dalam dosis berulang dan kadang-kadang diberikan sebagai infus intravena (IV) kontinu. Apabila obat diberikan dalam bentuk infus kontinu, konsentrasi obat dalam darah akan meningkat sampai kecepatan eliminasi sana dengan kecepatan infus. Pada titik ini, jumlah obat yang masuk persatuan waktu sama dengan jumlah obat yang keluar. Konsentrasi plasma pada titik ini disebut pada keadaan tunak atau C_{ss}. (Gambar. 2)[25]



Gambar 2. Infus IV kontinu suatu obat dimulai pada titik awal grafik. Konsentrasi obat dalam plasma dipantau sepanjang waktu. Bila jumlah yang dihantarkan dalam suatu satuan waktu sama dengan jumlah yang dieliminsai dalam satuan waktu yang sama, konsentrasi plasma dikatakan telah mencapai keadaan tunak

Ada pula konsentrasi pada keadaan tunak untuk dosis berulang. Beberapa buku menyebutnya konsentrasi rata-rata. Pada skedul pemberian

dosis ganda, kita biasanya menganggap dosis awal obat tidak mempengaruhi farmakokinetik dosis berikutnya. Secara umum, kita juga memberikan dosis yang sama pada interval yang sama. Dosis berulang menimbulkan konsentrasi plasma puncak (C_{max}) dan konsentrasi plasma terendah (C_{min}), dengan pemberian dosis berulang, konsentrasi berfluktuasi disekitar mean (nilai keadaan tunak) yang menimbulkan adanya nilai puncak dan nilai terendah. Di sini, keadaan tunak dicapai bila dosis yang diberikan sama dengan jumlah yang dieliminasi pada suatu interval pemberian dosis tertentu (Gambar. 3). Tujuannya agar konsentrasi tetap berada dalam jendela terapetik, yaitu konsentrasi yang efektif, tetapi tidak toksik. Kadang-kadang tujuan tersebut tidak tercapai dengan skedul pemberian dosis yang dipilih. Sebagai contoh, nilai puncak mencapai kisaran toksik, yaitu pada kasus pasien mengalami efek samping, atau nilai terendah turun terlalu rendah sehingga obat tidak efektif. Kedua masalah tersebut dapat diselesaikan dengan menyesuaikan dosis dan jadwal pemberian dosis.[25]



Gambar 3. Grafik ini memperlihatkan perubahan konsentrasi pada pemberian dosis berulang. Kadar puncak dan terendah ditunjukkan, serta konsentrasi keadaan tunak

c. Farmakokinetik Dosis Berulang

Suatu obat diberikan dalam suatu aturan dosis ganda bertujuan untuk memperpanjang aktivitas terapetik. Kadar plasma obat ini harus dipertahankan di dalam batas yang sempit untuk mencapai efektifitas klinik yang maksimal. Di antara obat-obat itu adalah antibakteria, kardiotonika, antikonvulsan, dan hormon. Secara ideal suatu aturan dosis bagi tiap obat ditetapkan untuk memberikan kadar plasma yang benar tanpa fluktuasi dan akumulasi obat yang berlebihan[22]. Untuk obat-obat tertentu seperti antibiotika, dapat ditentukan kadar efektif minimum yang

diinginkan. Sedangkan obat-obat lain dengan indeks terapi yang sempit memerlukan batasan kadar plasma terapetik minimum dan konsentrasi plasma non toksik maksimum. Dalam memperhitungkan suatu aturan dosis ganda, kadar plasma yang diinginkan harus dikaitkan dengan suatu respons terapetik.[16]

Bila dosis yang sama diberikan berulang pada frekunsi yang konstan, diperoleh kurva kadar plasma waktu plateu suatu keadaan tunak. Pada keadaan tunak kadar obat dalam plasma berfluktuasi antara C_{max}^{∞} dan C_{min}^{∞}. Konsentrasi tunak rata-rata obat dalam plasma , C_{av}^{∞} , diperoleh dengan membagi AUC pada pemberian dosis tertentu pada keadaan tunak dengan jarak pemberian dosis,τ. Ketika keadaan tunak tercapai, C_{max}^{∞} dan C_{min}^{∞} adalah konstan dan tetap tidak berubah dari dosis ke dosis. C_{max}^{∞} penting dalam menentukan keamanan obat. C_{max}^{∞} harus selalu berada di bawah konsentrasi konsentrasi toksik minimum. C_{max}^{∞} juga merupakan suatu petunjuk yang baik dari akumulasi obat. Jika pada keadaan tunak suatu obat menghasilkan C_{max}^{∞} yang sama dengan $(C_n=1)_{max}$ setelah pemberian dosis pertama (n= pemberian obat), maka berarti tidak terdapat akumulasi obat. Jika C_{max}^{∞} lebih besar dari $(C_n=1)_{max}$ maka berarti terdapat akumulasi yang bermakna. Akumulasi obat dipengaruhi oleh waktu paruh eliminasi obat dan jarak waktu pemberian dosis[16]. Rumus-rumus untuk pemberian berulang dapat dilihat pada tabel VII.

Tabel VII. Rumus-Rumus Pemberian Berulang[16]

<table>
<tr><th colspan="3">Rumus Pemberian Berulang</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Oral</td><td colspan="2">$C_{av}^{\infty} = \frac{F.Do}{Vd.K.\tau}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">$t\ maks = \frac{2{,}3}{ka-k}\log\frac{Ka}{K}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">$Tp = \frac{1}{Ka-K}\ln\frac{Ka(1-e^{-k\tau})}{K(1-e^{-ka\tau})}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">$C_{max}^{\infty} = \frac{FDo}{Vd}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt_p}$
$C_{min}^{\infty} = \frac{KaFDo}{Vd(Ka-K)}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-K\tau}$</td></tr>
<tr><td>Konsentrasi obat dalam plasma pada setiap waktu setelah pemberian n dosis obat</td><td colspan="2">$Cp = \frac{FKaDo}{Vd(K-Ka)}\left[\left(\frac{1-e^{-nKa\tau}}{1-e^{-Ka\tau}}\right)e^{-Kat} - \left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt}\right]$</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Intravena</td><td colspan="2">$C_{max}^{\infty} = \frac{D_{max}^{\infty}}{Vd}$
$C_{min}^{\infty} = \frac{D_{min}^{\infty}}{Vd}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">$C_{av}^{\infty} = \frac{D_{av}^{\infty}}{Vd}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">$C_{av}^{\infty} = \frac{F.Do}{Vd.K.\tau}$</td></tr>
<tr><td>Konsentrasi obat dalam plasma pada setiap waktu setelah pemberian n dosis obat</td><td>$C_p = \frac{Do}{Vd}\left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt}$</td><td>$C_p^{\infty} = \frac{Do}{Vd}\left(\frac{1}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt}$</td></tr>
<tr><td colspan="2">F : fraksi obat terabsorbsi secara sistemik
Do: dosis obat
K : tetapan laju eliminasi obat
Ka: tetapan laju absorbsi obat
Vd: volume dalam tubuh dimana obat terlarut
T : jarak waktu pemberian dosis
n : jumlah dosis obat ke n
t : waktu pemberian setelah n dosis
C_{av} : konsentrasi tunak obat dalam plasma
C_{min}: konsentrasi mainimum obat dalam plasma</td><td>C_{max}: konsentrasi maksimum obat dalam plasma
Cp : konsentrasi obat dalam plasma
T_{max}: waktu yang diperlukan untuk mencapai C_{max}
D_{min}: jumlah minimum obat dalam tubuh
D_{max}: jumlah maksimum obat dalam tubuh
D_{av} : jumlah rata-rata obat dalam tubuh pada keadaan tunak</td></tr>
</table>

Sumber: Shargel, Leon. 2005. *Applied Biopharmaceutical and Pharmacokinetic*. Appleton-Century-Crofts

4. Rumah Sakit

a. Definisi

Rumah sakit adalah sutu instistusi yang fungsi utamanya adalah memberikan pelayanan kepada pasien (baik untuk kebutuhan diagnostik dan terapetik) untuk berbagai penyakit dan maslaah kesehatan, baik bedah maupun non bedah.[26]

b. Fungsi

Rumah sakit setidak-tidaknya memiliki 5 fungsi:[26]

1) Harus ada pelayanan rawat inap dengan fasilitas diagnostik dan terapetiknya
2) Harus mempunyai pelayanan rawat jalan
3) Rumah sakit juga harus mempunyai tugas untuk melakukan pendidikan dan latihan
4) Rumah sakit perlu melakukan penelitian dibidang kedoteran dan kesehatan
5) Rumah skait punya tanggung jawab untuk program pencegahan penyakit dan penyuluhan kesehatan bagi populasi disekitarnya.

c. Rekam medik

Rekam medik merupakan salah satu sumber informasi sekaligus sarana komunikasi yang dibutuhkan baik pasien, maupun pemberi pelayanan kesehatan dan pihak-pihak terkait lain sepeti klinisi, manajemen rumah sakit, asuransi, dan sebagainya, untuk pertimbangan dalam memnentukan suatu kebijakan tata laksasana atau pengelolaan atau tindakan medik. Rekam medik dapat menjadi sumber data sekunder yang memadai apabila data yang terekam cukup lengkap, informatif, jelas dan akurat[27].

Rekam medik harus berisi semua informasi klinik yang penting dan cukup terperinci agar membantu praktisi lain untuk melakukan pelayanan terhadap pasien setiap saat. Rekam medik yang lengkap berisi identifikasi dan data sosiologi, riwayat keluarga, riwayat penyakit sekarang, pemeriksaan fisik, pemeriksaan khusus seperti data

laboratorium, data konsultasi, X-ray dan pemeriksaan lain, data patologi catatan perawat[28].

d. Standar pelayanan medis

Standar Pelayanan Medis RS.X [29]

1. ICD : N 34 2 / N 89.9/ A 32.0 N &&.1
2. Diagnosis : Penyakit Menular Seksual (PMS)
3. Definisi : Penyakit infeksi yang ditularkan terutama melalui hubungan seksual. Kuman PMS umumnya fragil lemah yang memanfaatkan perlindungan diri melalui senggama untuk mengelakkan paparan dengan lingkungan luar yang sangat merugikan.
4. Kriteria diagnosis
   1) Kriteria pokok
      a. Anamnesis terdapat KS (koitus suspek)
         a.1.1. Kelainan biasanya bermula kelainan/ peradangan genital
         a.1.2. Penderita golongan berprilaku promiskuistik
         a.1.3. Sumber infeksi biasanya asimpomatik
      b. Diagnosis mutlak ditegaskan dengan deteksi kuman penyebab atau secara tidak langsung serologis dll. Dari kurang lebih 20 kuman penyebab kurang lebih 50 sindrom/PMS. Berarti beberapa sindrom disebabkan kuman yang sama. Karena itu dalam pelayanan dipakai manajemen sindromatik.
   2) Klasifikasi PMS dalam manajeman sindromik.
      a. Pria dengan disuri atau dengan discar (discharge) uretrial
      b. Wanita dengan keputihan dan keluhan genital/perut bawah
      c. Pria dan wanita dengan ulkus/tumor/kelainan genital/bubo.
5. Pemeriksaan
   1) UMS (uretritis Menular Seksual) pada pria

      Diagnosis konfirmatif uretritis, PMN . 5/lapangan pandang perbesaran 1000x. Dipped strip: lekosit esterase (kalau tersedia)

      a. Uretritis gonorea (UGO).
         a.1.1. Masa inkubasi 2-7 hari, discar banyak mukopurulen.

a.1.2. PMN >, DGNI (dipokok gram negatif intrasel) (+):

a.1.3.Obat pilihan → ciprofloksasin 500 mg sekali minum, cefixim 400 mg sekali minum.

a.1.4. Alternatif → thiamphenicol 2500 mg sekali minum, 2 hari, kotrimoksazol 10 tablet/hari, 3 hari, kanamicin 2 g sekali i.m. spectinomycin 2 g sekali im, ceftriaxone 250 mg sekali im.

b. Uretritis non gonorea (UNGO) N 34.2

Masa inkubasi 2-3 minggu, discar sedikti mukoid, PMN >, DGN (-) diagnosis imunofluoresensi ELISA sulit dan mahal.

b.1.1. Obat pilihanL doxycycline 100 mg 2 x/hari – 7 hari, tetracycline 500 mg 4 x/hari – 7 hari.

b.1.2. Alternatif: eritromycin 500 mg 4 x/hari – 7 hari, sulfafurazol/ sulfonamid lain 4 dd 500 mg oral – 10 hari.

Kuman utama penyebab UMS adalah gonokok dan klamidia apabila diagnosis tidak pasti pengobatan diberikan antibiotik yang efektif untuk kedua kuman tersebut. Pasien hanya dianjurkan kontrol jika 7 hari gejala tidak hilang.

6. Manajemen Umum

1) Prinsip manajemen kasus PMS yang efisien diagnosis yang benar, pengobatan yang efektif, pendidikan untuk pencegahan dan menurunkan risiko, pencatatam dan pengobatan pasangan sex, tidak menimbulkan resistensi, tidak kontra indikasi untuk wanita hamil/ menyusui.

2) Pengobatan harus efektif > 95 % dengan kriteria: dosis tunggal pemakaian oral (mengurangi risiko hepatitis B/HIV), berhasil guna tinggi, murah, toksisitas dan toleransi dapat diterima, tidak mudah menimbulkan resistensi, tidak kontra indikasi untuk wanita hamil/ menyusui.

7. Manajemen Sindromik

   Dasarnya adalah disgnosis handal dan cepat (*on the spot diagnosis*), yaitu identifikasi kelompok sindrom yang konsisten dan mudah dikenal, dengan konfirmasi diagnosis cepat dan sederhana. Tujuannya adalah pengobatan tepat pada kunjungan pertama, untuk memutuskan mata rantai edpidemologik.

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cros-sectional*. Pengumpulan data dilakukan secra retrospektif. Data yang digunakan berasal dari kartu rekam medik pasien dewasa yang mendapat terapi antibiotik siprofloksasin di instalasi rawat inap RS.X antara bulan Januari sampai dengan Juni 2010.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Rawat Inap RS.X pada bulan Juli-Agustus 2011.

C. Populasi

Populasi dan target dalam penelitian ini adalah pasien yang mendapat terapi antibiotik siprofloksasin dosis berulang dengan infeksi saluran kemih, usia lebih dari 20 tahun, menjalani rawat inap di rumah sakit X pada periode Januari-Juni 2010. Sedangkan kriteria ekslusi dalam penelitian ini yaitu pasien dengan rekam medik tidak lengkap (pasien yang tidak selesai menjalani perawatan dan tidak ada data hasil perawatan).

D. Definisi Operasional Variabel

Definisi operasional variabel penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Subyek penelitian adalah pasien dewasa diagnosa infeksi saluran kemih yang mendapat terapi antibiotik siprofloksasin dan dirawat di Instalasi Rawat Inap RS. X bulan Januari - Juni 2010.
2. Rekam medik adalah berkas yang memberikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan, serta pelayanan lain kepada pasien pada suatu sarana pelayanan kesehatan.
3. Dosis obat adalah besarnya satuan atau takaran (mg) obat antibiotik yang diresepkan oleh dokter.

4. Durasi adalah lamanya (hari) pasien menerima obat (mulai awal pemberian obat hingga obat dihentikan/diganti) selama pasien menjalani rawat inap.
5. Dosis subterapi (dosis kurang) adalah pasien menerima terapi obat namun dosisnya di bawah dosis terapi.
6. Dosis berlebih adalah pasien menerima terapi obat yang tepat namun dosisnya berlebihan.
7. Frekuensi pemberian adalah aturan pemberian obat yang diberikan pada pasien.
8. Cp_{max}^{∞} adalah konsentrasi maksimal obat dalam darah, dengan pengukuran sendiri sudah tercapai dalam keadaan tunak
9. C_{pmin}^{∞} adalah konsentrasi minimum obat dalam darah, dengan pengukuran sendiri sudah tercapai dalam keadaan tunak
10. C_{av}^{∞} adalah konsentrasi tunak obat dalam darah dengan pengukuran sendiri
11. Usia dewasa produktif adalah usia antara 20-40 tahun
12. Usia geriatri adalah usia ≥ 65 tahun
13. Volume distribusi (Vd) adalah volume distribusi obat.
14. Rentang terapi (*Therapeutic range*) adalah rentang konsentrasi obat dalam darah yang dapat memberikan terapi yang optimal.

E. Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan berasal dari kartu rekam medik pasien yang pernah menjalani rawat inap di RS.X, serta mendapat terapi siprofloksasin dengan pemberian berulang. Data yang dikumpulkan berupa nomor kartu rekam medis, jenis kelamin, umur, gejala yang menyertai, lama perawatan, cara pulang, diagnosis, penggunan obat lain selama perawatan, aturan pemberian (frekuensi) siprofloksasin, dan keluhan klinis yang terdata selama perawatan. Selain itu data juga berasal dari berbagai hasil penelitian terkait.

F. Jalannya Penelitian

Penelitian dimulai dari tahap perijinan pengambilan data. Pertama kali yang dilakukan adalah mengajukan permohonan surat pengantar melakukan penelitian skripsi dan fakultas, kemudian disertai dengan proposal yang telah dibuat dan disetujui oleh dosen pembimbing, surat pengantar diserahkan kepada pihak RS. X untuk mendapatkan izin pengambilan data rekam medik. Setelah medapat izin dari pihak RS. X untuk pengambilan data, maka peneliti melakukan penelitian.

Pada saat pengambilan data pertama kali mencatat nomer rekam medis pasien yang diambil dari daftar registrasi rawat inap RS.X, nomer rekam medik yang dicatat adalah nomer rekam medik pasien yang mendapat siprofloksasin. Kemudian dicatat tanggal masuk dan keluar masuk rumah sakit, cara dan keadaan pulang, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan data pemberian obat. Dari banyak pasien yang tercatat dipilih kembali pasien yang sesuai dengan kriteria penelitian.

G. Pengolahan dan Analisis Data

Pada penelitian ini analisis data yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Analisis karakteristik pasien yang meliputi jenis kelamin, usia, lama perawatan, keadaan pulang, terapi, dosis dan frekuensi antibiotik yang digunakan.
2. Kajian profil farmakokinetik klinik meliputi:
   a. Perhitungan C_{pmax}^{∞} , C_{pmin}^{∞} dan C_{av}^{∞}, kemudian dibandingkan dengan MIC bakteri dan MTC obat.
   b. Gambaran profil farmakokinetik
3. Kajian tehadap *outcome* terapi dilihat dari efek terapi, efek samping dan efek toksik, yang ditinjau dari pengaruh penggunaan siprofloksasin terhadap beberapa hal meliputi:
   a. Pengaruh terhadap efek terapi
   b. Pengaruh terhadap efek samping dan efek toksik yang terlihat

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

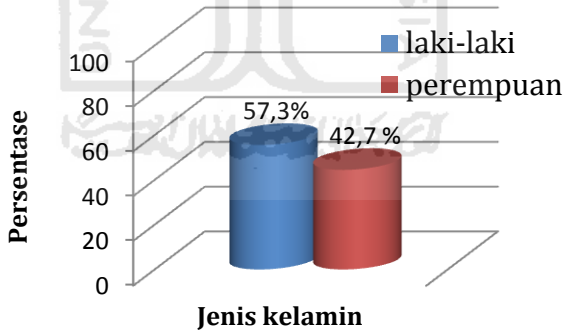
Berdasarkan penelusuran data rekam medis pasien rawat inap infeksi saluran kemih yang menggunakan terapi siprofloksasin pada periode Januari - Juni 2010 di RS.X Yogyakarta terdapat 26 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Selanjutnya dilakukan analisa deskriptif guna mengetahui gambaran atau tinjauan farmakokinetik yang dilihat dari segi frekuensi dosis yang diberikan. Dalam penelitian ini juga dilakukan analisa kejadian efek samping yang dialami oleh pasien.

A. Karakteristik Pasien

Deskripsi mengenai karakteristik pasien yang menjalani rawat inap di RS.X Yogyakarta periode Januari – Juni 2010 meliputi : jenis kelamin, usia, lama perawatan dan keadaan pulang.

1. Jenis kelamin

Distribusi jenis kelamin yang didapatkan dalam penelitian di rawat inap RS.X Yogyakarta pada bulan Januari – Juni 2010 dapat dilihat secara rinci pada tabel.



Gambar 4. Distribusi berdasarkan jenis kelamin pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010

Secara teori telah diketahui beberapa faktor yang menyebabkan lebih tingginya angka ISK pada perempuan dibandingkan laki-laki, diantaranya adalah terkait dengan faktor anatomi-fisiologi saluran kemih. Sekitar 50% wanita akan mengalami satu episode sistitis selama hidupnya. Pada wanita pendeknya uretra dan dekatnya pada area perirektal memungkinkan tumbuhnya kolonisasi bakteri. Bakteri kemudian masuk kedalam kandung

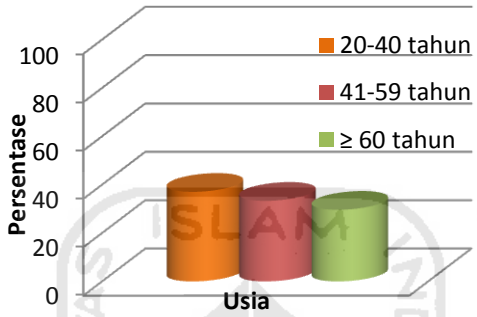
kemih dan mengalami perbanyakan dengan cepat dan dapat naik ke ureter sampai ke ginjal. Pada pria ISK lebih jarang terjadi dan biasanya mengindikasikan abnormalitas fungsi organ atau penyakit urino-genital[7]. Selama periode usia beberapa bulan dan lebih dari 65 tahun perempuan cenderung menderita ISK dibandingkan laki-laki. ISK berulang pada laki-laki jarang dilaporkan, kecuali disertai faktor predisposisi[25]. Berdasarkan gambar 4 dapat dilihat distribusi pasien rawat inap infeksi saluran kemih yang mendapat terapi siprofloksasin di RS.X Yogyakarta pada bulan Januari–Juni 2010, persentase laki-laki 52,7% (15 orang) lebih banyak dari pasien perempuan 47,2% (11 orang). Jika hanya dilihat secara jumlah tanpa melihat kondisi pasien hal ini tidak sesuai dengan teori karena kelompok laki-laki lebih banyak mengalami kejadian ISK, namun hal ini menjadi relevan jika melihat kondisi pasien, dikarenakan pasien laki-laki yang terambil lebih banyak disertai faktor predisposisi (pencetus), misalnya pascaoperasi dan gagal ginjal.

Pada pasein sehat farmakokinetik siprofloksasin tidak dipengaruhi oleh perbedaan jenis kelamin pernyataan ini didukung oleh study farmakokinetik oleh Gallicano (2008) yang melakukan study pada 24 relawan (10 wanita dan 14 laki-laki) dengan pemberian siprofloksasin 750 mg *single dose* secara oral. Hasil study ini menyatakan gender tidak berpengaruh pada farmakokinetik siprofloksasin[31].

2. Usia

Usia pasien dalam penelitian ini dibagi dalam tiga kelas interval. Berdasarkan usia pasien, jumlah pasien terbanyak berada pada rentang usia 20-40 tahun (usia produktif) yaitu 34,6% (9 orang). Belum ada data yang menjelaskan hubungan antara usia dengan kejadian ISK. Apabila dilihat dari faktor-faktor risiko ISK yang telah diketahui, kejadian ISK sangat mungkin terjadi pada kelompok usia produktif. Hal ini bisa disebabkan oleh aktifitas seksual seseorang. Namun demikian seseorang yang telah mengalami monopose juga memiliki risiko mengalami ISK karena adanya penurunan pertahanan tubuh terhadap patogen penyebab ISK akibat adanya penurunan hormon estrogen yang menyebabkan tipisnya dinding vagina, uretra dan

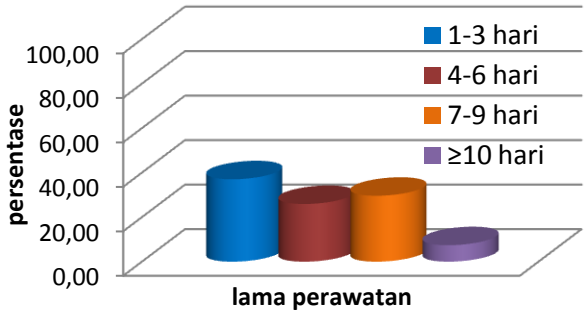
kandung kemih sehingga tidak mampu mencegah infeksi di saluran reproduksi dan saluran kemih. Kejadian ISK biasanya meningkat pada usia 65 tahun keatas karena beberapa faktor, antara lain obstruksi karena hipertropi prostat pada pria dan pemasangan atau penggunaan kateter. Terkait farmakokinetik siprofloksasin, usia berpengaruh terhadap volume distribusi dan eliminasi obat karena pada pasien > 65 tahun besar kemungkinan terjadi penurunan massa tubuh dan penurunan fungsi renal sehinga terjadi peningkatan konsentrasi plasma dibandingkan dengan pasien dewasa muda.[32]



Gambar 5. Distribusi berdasarkan usia pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010

3. Lama Perawatan

Lama perawatan menggambarkan seberapa lama pasien menjalani rawat inap dan mendapatkan perawatan di rumah sakit, yang secara langsung ditangani oleh dokter yang berkepentingan dengan pasien. Lama perawatan pasien disadasarkan atas berapa lama pasien dirawat di rumah sakit, dimulai pada saat masuk hinga diijinkan pulang ke rumah.



Gambar 6. Distribusi berdasarkan lama perawatan pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010

4. Keadaan Pulang

Kondisi kepulangan pasien merupakan gambaran terakhir pasien saat diputuskan untuk keluar dari rumah sakit. Pada penelitian ini, ada beberapa kondisi yang menggambarkan kepulangan pasien yaitu yang artinya pasien diijinkan pulang dan tidak perlu lagi terapi intensif yang membutuhkan pantauan dari dokter di rumah sakit dan pemulihan dilanjutkan dirumah. Kondisi kedua yaitu pulang paksa atau keadaan dimana pasien memutuskan untuk pulang atau tidak lagi mendapat terapi intensif di rumah sakit padahal secara medis pasien belum diijinkan pulang karena membutuhkan perawatan intensif dan belum dinyatakan membaik. Ada beberapa cara untuk menyatakan efektivitas suatu antibiotik yaitu dengan melihat apakah kuman penyebab sudah tidak ada dalam pemeriksaan kultur bakteri, angka leukosit sudah normal pada pemeriksaan hematologi, penurunan gejala klinis lain misalnya demam, sesak nafas dan batuk.

Tabel VIII. Distribusi pasien berdasarkan keadaan pulang pada pasien infeksi saluran kemih rawat inap yang menggunakan siprofloksasin di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010

Keadaan pulang	Jumlah pasien	Persentase
Membaik	26 Orang	100 %
Pulang paksa	0 Orang	0 %
Total	**Orang**	**100 %**

Dari data Tabel VIII dapat dilihat bahwa 100% pasein pulang dalam keadaan membaik. Hal ini bisa dijadikan salah satu parameter keberhasilan penggunaan siprofloksasin. Sebanyak 26 orang pulang dalam keadaan membaik, dapat diartikan mengalami perbaikan dari gejala awal saat pertama kali datang kerumah sakit atau kesembuhan dari infeksi saluran kemih yang dialaminya. Selain itu, faktor penggunaan obat lainya juga mempengaruhi keberhasilan terapi. Analisis penurunan jumlah leukosit dan kultur bakteri tidak dapat dilakukan dalam penelitian ini karena tidak didukung oleh data yang memadai.

5. Penggunaan obat

Dalam penelitian ini yang dimaksud dengan penggunaan siprofloksasin adalah, distribusi penggunaan siprofloksasin baik tunggal

maupun kombinasi. Dari tabel IX dapat dilihat bahwa sebagian besar siprofloksasin dikombinasikan dengan penambahan analgetik dan antipiretik, hal ini terkait dengan diagnosa pasien yaitu infeksi, dimana gejala infeksi sendiri terjadinya peningkatan suhu tubuh, dan nyeri. Selain itu kelompok obat yang terbanyak kedua adalah obat terkait saluran cerna data tersebut sesuai karena banyaknya penggunaan kelompok obat tersebut berhubungan dengan pengurangan atraupun pencegahan efek samping siprofloksasin yang sering menimbulkan gangguan gastrointestinal.

Tabel IX. Distribusi berdasarkan penggunaan siprofloksasin dengan obat lain pada pasien infeksi saluran kemih rawat inap di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010

Penggunaan siprofloksasin	No. kasus	Jumlah pasien	Persentase
Tunggal	22	1 Orang	3,85%
Kombinasi :			
Antibiotik lain	1,2,6,7,8,9,12,16,17,19,25	11 Orang	42,30 %
Analgetik	1,2,3,4,5,6,7,10,11,13,14,15 16,18,20,22,23,25,26	19 Orang	73,07 %
Antipiretik	1,2,3,6,7,9,11,12,13,16,17 18,19	13 Orang	50 %
Antihistamin	1,2,3,5,8,10,15,16,17,18,19	11 Orang	42,30 %
Obat saluran cerna	2, 3,5,6,8,9,10,11,12,13,15 17,18,19,26	15 Orang	57,7 %
Obat-obat lainnya	1,6,7,9,10,11,13,16,18,19 20,23,24,25	14 Orang	53,85 %

Siprofloksasin sering menimbulkan gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah dan ketidaknyamanan perut sehingga para dokter sering memberikan siprofloksasin bersama dengan obat untuk saluran pencernaan untuk meredakan keluhan tersebut, misalnya antasida dan domperidon. Beberapa data pada penelitian ini siprofloksasin diberikan bersama dengan antasida sedangkan pemberian siprofloksasin bersama antasida sendiri dapat menurunkan bioavailabilitas siprofloksasin secara bermakna sehingga tidak dianjurkan penggunaan antasida dengan siprofloksasin secara bersamaan[28]. Namun jika dilihat dari hasil *outcome* yang terlihat penggunaan tidak terlihat adanya keluhan pasien yang tercatat pada pemberian siprofloksain bersama antasida, sehingga hal ini perlu ditinjau lebih dalam lagi.

6. Variasi dosis dan frekuensi penggunaan

Menurut *Coyle, E.A*, dosis umum yang digunakan untuk terapi infeksi saluran kemih tanpa komplikasi adalah siprofloksasin 250 mg dua kali sehari dan infeksi saluran kemih dengan komplikasi 250-500 mg dua kali sehari. Sedangkan sesuai standar pelayanan medik rumah sakit, untuk uretritis gonorea obat pilihan yang diberikan adalah siprofloksasin 500 mg sekali minum[7]. Dari data Tabel X. diketahui persentase dosis siprofloksasin yang digunakan pada pengobatan infeksi saluran kemih terbesar adalah dosis 500 mg dengan aturan pakai dua kali dalam sehari pemakaian. Penggunaan siprofloksasin 500 mg dua kali sehari dianggap sesuai dengan standar pengobatan yang ada melihat kondisi pasien yang terdata umumnya tidak hanya mendapat infeksi saluran kemih tunggal namun disertai penyakit lainnya misalnya renal failure, urosepsis, pascaoperasi dan pemasangan kateter.

Tabel X. Distribusi pasien berdasarkan dosis dan frekuensi siprofloksasin pada pasien infeksi saluran kemih rawat inap di RS.X Yogyakarta periode Januari-Juni 2010

Dosis	Frekuensi	Waktu penggunaan	No. kasus	Jumlah pasien (orang)	Persentase
Dosis 500 mg	3x1	Tidak diketahui	22,23,25	3	11,5 %
	2x1 tiap 12jam	Teratur	2,3,4,6,7,9,10, 12,16,17,18	11	42,3 %
		Tidak teratur	1,5,8,11,13,14, 19	7	26,92 %
		Tidak diketahui	20,21,24	3	11,5 %
	1x1 tiap 24jam	Teratur	-	-	-
		Tidak teratur	-	-	-
Dosis 1000 mg	2x1	Tidak diketahui	26	1	3,85 %
	1x1 tiap 24jam	Teratur	15	1	3,85 %
		Tidak teratur	-	-	-

Ket, Teratur : Dikonsumsi sesuai interval pemberian
Tidak teratur : Dikonsumsi tidak sesuai interval pemberian
Tidak diketahui : Pemberian diberikan dihari terkhir rawat inap sehingga waktu konsumsi tidak diketahui

B. Kajian profil Farmakokinetik

1. Hasil perhitungan farmakokinetik

Dari variasi frekuensi dan variasi dosis diatas dilakukan perhitungan farmakokinetik untuk melihat C_{av}^{∞}, C_{min}^{∞}, dan C_{max}^{∞} kemudian dibandingkan dengan rentang terapi siprofloksasin.

Tabel XI. Hasil perhitungan farmakokinetik siprofloksasin dosis teratur

Dosis	Interval dosis	Dewasa	Geriatri
500 mg	2x1	C_{av}^{∞} = 0,77 µg/ml C_{min}^{∞} = 0,25 µg/ml C_{max}^{∞} = 1,52 µg/ml C_{max}^{∞}/MIC = 23,7	C_{av}^{∞} = 1,14 µg/ml C_{min}^{∞} = 0,37 µg/ml C_{max}^{∞} = 2,254 µg/m C_{max}^{∞}/MIC = 46,9
	3x1	C_{av}^{∞} = 1,97 µg/ml C_{min}^{∞} = 1,93 µg/ml C_{max}^{∞} = 2,37 µg/ml C_{max}^{∞}/MIC =15,2	C_{av}^{∞} = 2,96 µg/ml C_{min}^{∞} = 2,37 µg/ml C_{max}^{∞} = 4,69 µg/ml C_{max}^{∞}/MIC = 22,54
1000 mg	1x1	C_{av}^{∞} = 0,77 µg/ml C_{min}^{∞} = 0,058 µg/ml C_{max}^{∞} = 2,66 µg/ml C_{max}^{∞}/MIC =26,6	C_{av}^{∞} = 1,14 µg/ml C_{min}^{∞} = 0,086 µg/ml C_{max}^{∞} = 3,95 µg/ml C_{max}^{∞}/MIC = 39,5

Ket: Parameter farmakokinetik pasien dewasa: F = 0,7, Ka = 2,7 h^{-1}, Vd = 3,7 L/Kg, Ke = 0,17 h^{-1}
Parameter farmakokinetik Pasien geriatri: F = 0,7, Ka = 2,7 h^{-1}, Vd = 2,7 L/Kg, Ke = 0,1h^{-1}

Nilai MIC siprofloksasin untuk *E.coli* < 0,1 µg/ml, sedangkan untuk *Klebsiella* 0,25–0,5µg/ml dan *P.aeruginosa*, 0,5-6 µg/ml, jika dibandingkan dengan hasil perhitungan yang ada maka penggunaan siprofloksasin 500 mg tiap 12 jam dan 500 mg tiap 8 jam masih sesuai dengan nilai MIC pada bakteri penyebab ISK pada umumnya yaitu *E.coli* karena nilai C_{min}^{∞} berada diatas MIC bakteri sehingga diperkirakan dosis demikian masih mampu mengurangi populasi bakteri. Namun perlu diperhatikan pada pemberian siprofloksasin 500 mg tiap 8 jam, pada tabel XI kelompok geriatri nilai C_{max}^{∞} 4,69 µg/ml mendekati nilai MTC (≥5 µg/ml), mengingat kondisi pasien geriatri yang kemungkinan memiliki penurunan fisiologis meningkatkan kekhawatiran adanya akumulasi obat dan tidak menutup kemungkinan nilainya akan mencapai bahkan melebihi MTC yang mana hal ini membahayakan bagi kesehatan pasien. Selain itu nilai C_{min}^{∞} dari kelompok 500mg/8jam berada jauh diatas MIC bakteri (> 0,1 µg/ml) temuan ini jika

penggunaannya dilanjutkan dikhawatirkan akan meningkatkan resistensi bakteri. Konsentrasi dengan paparan yang tinggi menyebabkan bakteri terbiasa dengan paparan konsentrasi tersebut sehingga kemungkinan terjadi peningkatan nilai MIC bakteri. Sedangkan untuk bakteri lain misalnya *Klebsiella* dan *P.aeruginosa* biasanya menjadi penyebab ISK pada pasien yang lemah dan mendapat infeksi lain sebelumnya.

Kelompok dosis 1000mg/24 jam memilki nilai C_{max}^{∞} diatas nilai C_{max}^{∞} kelompok 500mg/12 jam baik dewasa maupun geriatri, dilihat dari segi farmakodinamik temuan ini dapat menjadi acuan untuk menyatakan bahwa 1000mg/24jam lebih baik digunakan karena mendukung teori farmakodinamik yang menyatakan nilai C_{max} yang tinggi akan meningkatkan efektivitas terapi, menurunkan populasi bakteri serta menahan perkembangan resistensi, namun simpulan ini tidak didukung oleh nilai C_{min}^{∞} karena nilai C_{min}^{∞} pada kelompok ini berada dibawah nilai MIC bakteri. Dalam farmakokinetik pengaturan interval dosis terkait dengan nilai $t_{1/2}$ obat. $t_{1/2}$ adalah waktu yang diperlukan agar kadar obat dalam sirkulasi sistemik berkurang menjadi separuhnya. Nilai $t_{1/2}$ ini banyak digunakan untuk memperkirakan berbagai kondisi kinetik, misalnya kapan obat akan habis dari dalam tubuh, kapan sebaiknya dilakukan pemberian ulang (interval pemberian), kapan kadar obat dalam sirkulasi sistemik mencapai keadaan tunak (*steady state*) pada pemberian berulang. Nilai $t_{1/2}$ siprofloksasin yang hanya berkisar antara 3-5 jam membuat pemberian 1000mg/24 memiliki interval yang lebar antara nilai C_{min} dan C_{max} yang membuat nilai C_{min} berada dibawah kadar MIC bakteri.

Teori farmakokinetik/farmakodinamik berdasarkan pada breakpoint antara nilai C_{max}/MIC serta penilaian nilai AUC/MIC, dimana nilai efektif antimikroba menurut *breakpoin*t PK/PD adalah minimal 125 jam untuk nilai AUC/MIC, nilai ini biasa digunakan untuk mendukung potensial efektif untuk golongan obat-obat tergantung waktu, dan untuk obat-obat tergantung konsentrasi nilai 10 untuk C_{max}/MIC[24]. Berdasarkan nilai C_{max} yang didapat dari simulasi perhitungan, C_{max}/MIC untuk *E.coli*(MIC 1µg/ml), masing masing kelompok dosis melebihi nilai 10 dan nilai C_{max}/MIC terbesar untuk

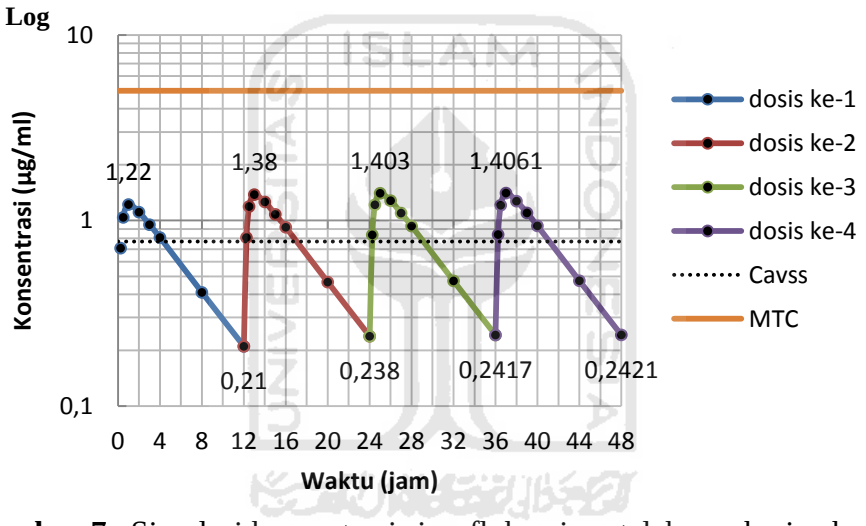
kelompok dewasa muda adalah kelompok 1000mg/24 jam hal ini mendukung bahwa dosis 1000mg/24 jam untuk dewasa muda mungkin lebih baik, namun jika kembali melihat dari segi farmakokinetik dosis 1000mg/24 jam memiliki C_{min}^{∞} lebih rendah dari MIC bakteri seperti dipaparkan sebelumnya. Tiap kelompok dosis memiliki nilai C_{max}/MIC diatas 10 yang menujukkan dosis tersbut terbukti efektif membunuh bakteri. *Breakpoint* C_{max}/MIC minimal adalah 10, setelah dilakukan perhitungan terbalik untuk mengetahui dosis yang memiliki nilai *breakpoint* tersebut di dapatkan bahwa perkiraan dosis kurang lebih 372,7 mg, sehingga untuk meningkatkan potensial antibakteri dosis yang diberikan diatas dari dosis tersebut.

2. Gambaran profil farmakokinetik

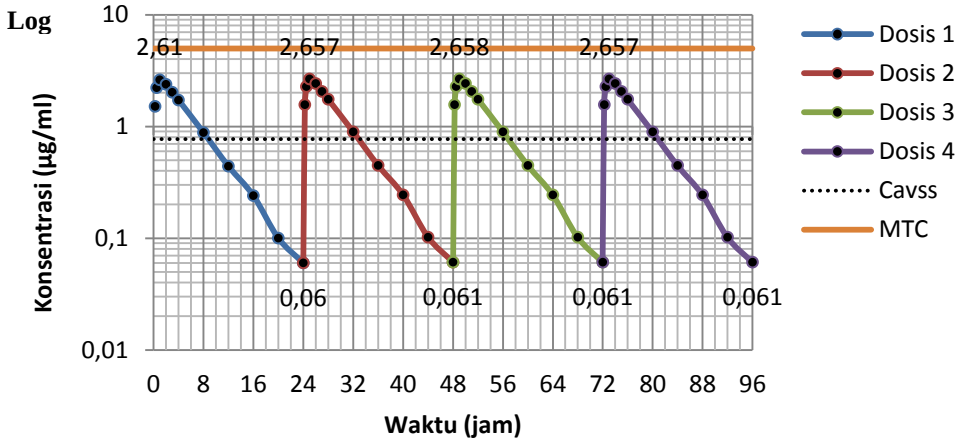
Jika dilihat dari segi farmakodinamik, siprofloksasin yang mempunyai sifat *consentration dependent* akan lebih baik jika diberikan sekaligus dalam satu kali pemberian penelitian yang dilakukan Sanchez,2001 membandingkan model farmakodinamik/famakokinetik siprofloksasin 250 mg/12 jam dengan 500mg/24 jam untuk infeksi saluran kemih dimana hasilnya menunjukkan bahwa pemberian 500mg/24 jam pada pasien lanjut usia mempunyai profil lebih baik dibandingkan dengan 250mg/12 jam karena penghapusan lebih lambat dari obat. Profil 500mg/24 jam sesuai dengan ringkasan sifat farmakodinamik antibiotik oleh Levision 2004, yang menyatakan bahwa untuk obat-obat *consentration dependent* lebih baik diberikan sekaligus atau dengan dosis tinggi dimana hal tersebut akan meningkatkan C_{max}^{∞}[24]. Obat-obat *consentration dependent* dipengaruhi oleh C_{max} dan AUC. Setelah antibiotik melebihi MIC, maka aktivitas bakterisidal akan berlangsung terus menerus karena adanya PAE; semakin tinggi konsentrasi obat maka semakin lama durasi PAE dan residu populasi bakteri semakin rendah pada saat pemberian dosis berikutnya. Jika dibandingkan dengan nilai perhitungan farmakokinetik pada Tabel XI, dosis 1000 mg/24 jam pada pasien dewasa muda memang memiliki nilai C_{max}^{∞} yang baik namun tidak didukung nilai C_{min}^{∞}. Pada pasien geriatri nilai C_{max}^{∞} pada pemberian 500 mg tiga kali sehari C_{max}^{∞} 4,69 µg/ml, nilai ini mendekati nilai MTC siprofloksasin yaitu 5 µg/ml, jika digunakan dalam jangka panjang hal ini akan menghawatirkan karena

pada pasien yang lanjut usia fungsi fisiologis sudah berkurang sehingga berpotensi terjadi akumulasi obat yang besar dalam tubuh. Secara hipotesis informasi yang dilaporkan dalam penelitian ini mendukung hipotesis farmakodinamik yang menyatakan bahwa peningkatan nilai C_{max}^{∞} siprofloksasin dan fluoroquinolon lainnya berhubungan dengan peningkatan kemajuran terapi dan kemungkinan penurunan dari perkembangan resistensi namun harus didukung dengan penilaian farmakokinetik.

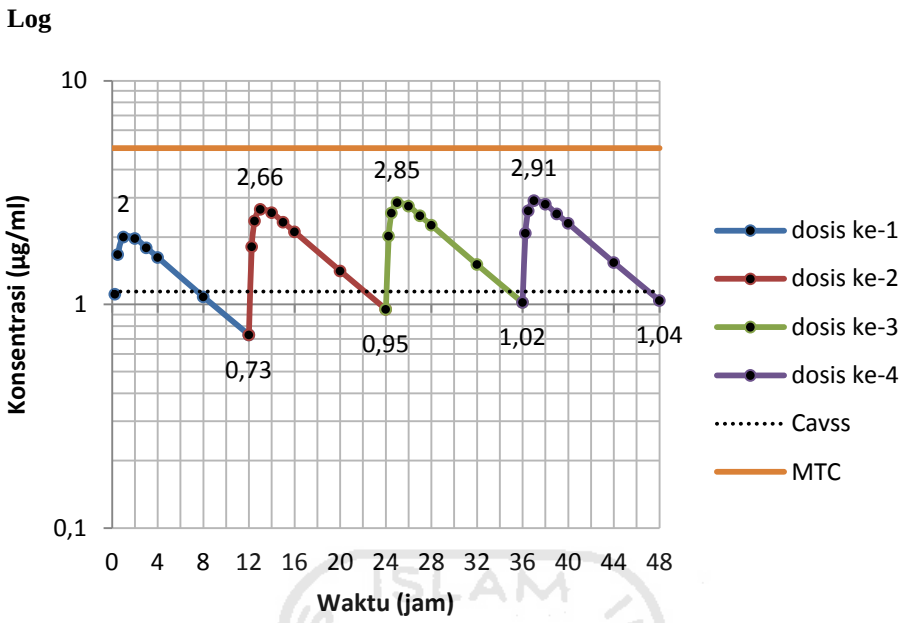
Pada penelitian ini disajikan pula simulasi profil konsentrasi siprofloksasin dosis berulang dengan dosis 500 mg dan 1000 mg yang diberikan secara teratur dan tidak teratur.



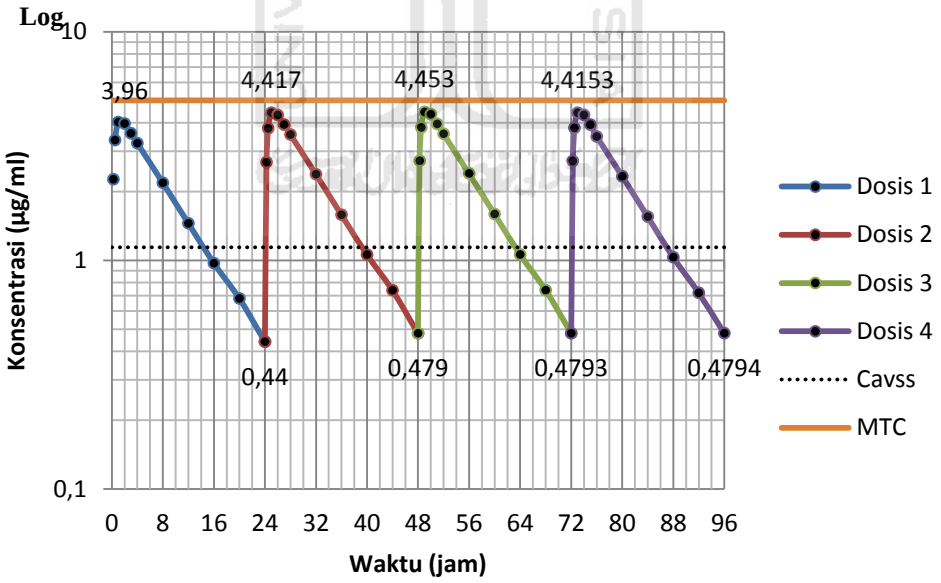
Gambar 7. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 500 mg tiap 12 jam dengan teratur pada pasien dewasa.



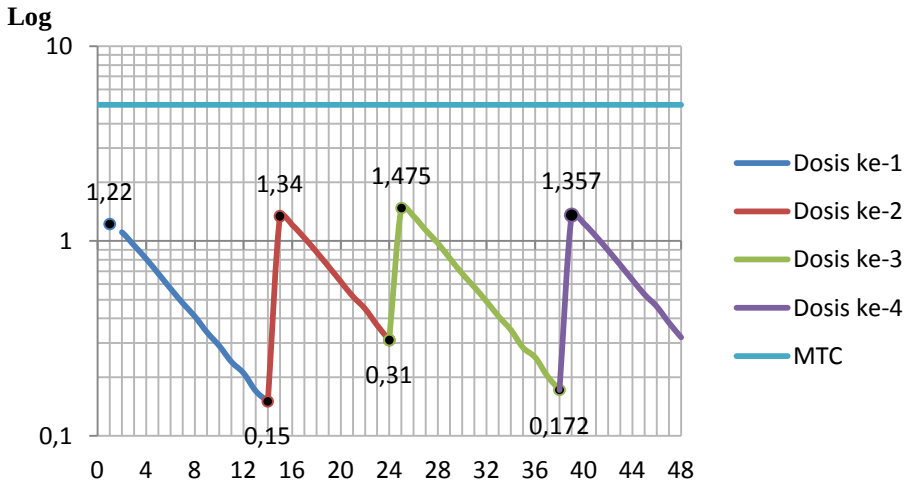
Gambar 8. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 1000 mg tiap 24 jam dengan teratur pada pasien dewasa.



Gambar 9. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 500 mg tiap 12 jam dengan teratur pada pasien geriatri



Gambar 10. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 1000 mg tiap 24 jam dengan teratur pada pasien geriatri



Gambar 11. Simulasi konsentrasi siprofloksasin setelah pemberian berulang dosis 500 mg tidak tepat tiap 12 jam. Dosis ke-2 diberikan 14 jam setelah dosis ke-1, dosis ke-3 diberikan 10 jam setelah dosis ke 2. (Kasus 5)

Gambaran profil konsentrasi pemberian tidak teratur (tidak tepat 12 jam) dapat dilihat pada gambar 11 dan total konsentrasi dari profil tersebut dapat dilihat pada tabel XVI (pada lampiran 2), dalam tabel tersebut terlihat bahwa konsentrasi puncak dari beberapa dosis tidak melebihi nilai MTC dari siprofloksasin dan nilai konsentrasi terendahpun masih diatas nilai MIC dari siprofloksasin. Nilai konsentrasi terendah untuk pemberian ini (0,172 µg/ml) lebih rendah dari konsentrasi terendah pada pemberian 500mg teratur tepat tiap 12 jam (0,21 µg/ml). Hal ini tidak banyak mempengaruhi kesembuhan pasien karena nilai terendah konsentrasi masih berada diatas nilai MIC, dalam kasus ini dapat dikatakan pemberian tidak tepat 12 jam mempengaruhi gambaran profil farmakokinetik, namun tidak terlihat adanya perbedaan hasil akhir dari pengobatan.

C. Kajian terhadap *Outcome* Terapi

1. Pengaruh terhadap efek terapi

Lama tinggal pasien dirumah sakit pada penelitian ini paling banyak selama 1-3 hari (10 orang) sedangkan yang terbanyak berikutnya adalah 7-9 hari (8 orang). Berdasarkan Dipiro,2008 pemberian siprofloksasin untuk yang tidak terkomplikasi adalah sekama tiga hari, sedangkan untuk pemberian ≥ 7 hari diberikan untuk pasien ISK

terkomplikasi[7]. Data ini menunjukkan bahwa pemberian siprofloksasin masih cukup ampuh untuk mengatasi infeksi yang terjadi. Namun lama tinggal pasien tentu tidak hanya dipengaruhi oleh satu obat, tapi dipengaruhi pula oleh penggunaan obat lain, kepatuhan pasien dukungan lingkungan sekitar serta faktor lainnya. Jika efek terapi dilihat dari keadaan pasien saat meninggalkan rumah sakit, data rekam medik melaporkan pada umumnya pasien pulang dengan keadaan sembuh (perbaikan) yang ditunjukan dengan normalnya suhu tubuh, berkurangnya gejala infeksi (gejala subjektif). Hasil yang di dapat dari penelitian ini menunjukan bahwa perbedaan aturan dosis memang menunjukan perbedaan profil farmakokinetik, namun efektivitas terapi tidak terlihat jelas karena keterbatasan penelitian berupa jumlah sampel dan data pendukung tidak mencukupi serta variasi data yang cukup banyak.

Tabel XII. Sebaran siprofloksasin dilihat dari efektivitas terapi

Interval dosis	Jenis ISK	Efektivitas	
		Lama perawatan	Kesembuhan
500mg/8 jam	Terkomplikasi (4 orang)	1-3 hari (0 orang) 4-6 hari (1orang) ≥ 7 hari (3 orang)	Sembuh (4 orang)
500 mg/12 jam	Tidak terkomplikasi (13 orang)	1-3 hari (5 orang) 4-6 hari (5 orang) ≥ 7 hari (3 orang)	Sembuh (13 orang)
	Terkomplikasi (8 orang)	1-3 hari (3 orang) 4-6 hari (1 orang) ≥ 7 hari (4 orang)	Sembuh (8 orang)
1000 mg/24 jam	Tidak terkomplikasi (1 orang)	1-3 hari (1 orang) 4-6 hari (0 orang) ≥ 7 hari (0 orang)	Sembuh (1 orang)

2. Pengaruh terhadap efek samping dan efek toksik

Kemungkinan timbulnya efek samping setelah pemberian siprofloksasin pada penelitian ini tercatat pasa dua kasus (kasus 6 dan 8) dimana pasien mengeluhkan ketidaknyamanan perut, mual, muntah serta diare hal ini dapat terjadi karena penggunaan siprofloksasin yang cukup lama, dimana waktu pemberiannya mengacu pada penggunaan ISK terkomplikasi. Pada kasus lainnya tidak tercatat keluhan pasien yang mengarah pada efek samping siprofloksasin hal ini dimungkinkan karena

pencegahan terhadap efek samping siprofloksasin yang umumnya berupa gangguan gastrointestinal telah dilakukan oleh dokter-dokter di rumah sakit X dengan memberikan obat untuk membuat nyaman saluran pencernaan seperti antasida, domperidon, omeprazol dan ranitidin. Interaksi yang mungkin terjadi pada kombinasi obat-obat yang diberikan bersama siprofloksasin adalah penggunaan antasida.

Tabel XIII. Sebaran efek samping

Interval dosis	Jumlah pasien	Jenis efek samping
500 mg/ 8jam	0	-
500 mg/12 jam	2	Perut tidak nyaman (kasus 6); Mual, untah, diare (kasus 7)
1000 mg/24 jam	0	-

Berdasarkan studi jurnal yang dilakukan Soebandrio 2005 dalam ”Penggunaan Siprofloksasin Di Indonesia. *Health Technology Assessment Indonesia -The Evidence Based* HTA”. Menyatakan bahwa siprofloksain bila diberikan bersama dengan antasida yang mengandung magnesium hidroksida atau aluminium hidroksida dapat mengurangi bioavailabilitas siprofloksasin secara bermakna (*level evidence* IIa, rekomendasi A). Antasida hendaknya tidak diberikan bersama dengan siprofloksasin, antasida dapat diberikan dengan melakukan pengaturan jadwal waktu pemberian. Namun pada penelitian tidak terdapat catatan bahwa pasien yang mendapat antasida mengeluhkan ketidaknyamanan, selain itu pasien tersebut juga diperbolehkan pulang dalam waktu 3 hari dan kondisi pasien dalam keadan perbaikan, oleh karena itu hal ini perlu ditinjau lebih dalam dengan menggunakan populasi yang lebih banyak.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Perbedaan aturan dosis menunjukan perbedaan profil farmakokinetik dimana C_{max}^{∞} terbesar berada dikelompok 1000mg/24 jam namun nilai C_{min}^{∞} terendah juga berada pada kelompok ini dan berada dibawah MIC bakteri. Nilai MTC masing-masing kelompok dosis berada di bawah MTC, namun dosis 500mg/8jam pada geriatri mendekati nilai MTC. Berdasarkan pertimbangan farmakokinetik/ farmakodinamik 500 mg/12 jam menunjukan hasil yang lebih baik karena nilaiC_{min}^{∞} berada diatas MIC, nilai C_{max}^{∞} dibawah MTC serta potensial bakteri AUC/MIC > 125 dan C_{max}/MIC >10 dan lebih besar dari kelompok lain kecuali 1000mg/24 jam usia dewasa muda.
2. Dampak perbedaan frekuensi terhadap efek samping dan efek toksik tidak terlihat jelas karena data klinik tidak mendukung selain itu pencegahan timbulnya efek samping telah dilakukan oleh pihak rumah sakit dengan memberikan terapi lainnya.

B. SARAN

1. Saran bagi rumah sakit
   a. Melengkapi rekam medis pasien infeksi dengan data pemeriksaan laboratorium saat awal masuk rumah sakit dan saat keluar dari rumah sakit untuk memastikan bahwa infeksi karena bakteri benar-benar sembuh.
2. Saran bagi peneliti lain
   a. Diperlukan penelitian experimental untuk mengembangkan hasil penelitian ini menjadi lebih baik.
   b. Diperlukan penelitian lanjut untuk melihat hubungan perbedaan pemberian frekuensi pemberian siprofloksasin secara prosfektif agar di dapat data lengkap.
   c. Diperlukan penelitan yang lebih spesifik untuk melihat timbulnya efek samping akibat pemberian siprofloksasin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burgess, DS, 1999, Pharmacodynamic Principles of Antimicrobial Therapy in the Prevention of Resistance, *CHEST*, 115:19-23.

2. Khairuddin, 2009, Kajian Rasionalitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pneumonia Yang Dirawat Pada Bangsal Penyakit Dalam Di Rsup Dr.Kariadi Semarang Tahun 2008, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

3. Hvidberg, H., Struve, C., Krogfelt, K.A., 2000, Development of a Long-Term Ascending Urinary Tract Infection Mouse Model For Antibiotic Treatment study, *AAC*,44 (1):156-163

4. Saepudin, Rihal,Y.S., Suci H, 2009, Perbandingan Penggunaan Antibiotika Pada Pengobatan Pasien Infeksi Saluran Kemih Yang Menjalani Rawat Inap Di Salah Satu Rsud Di Yogyakarta Tahun 2004 Dan 2006, *Skripsi*, Fakultas MIPA Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

5. Soebandrio, A.,Setiabudi,R., Widodo, D., Prodjosudjadi, W., Oloan., 2005, Penggunaan Siprofloksasin Di Indonesia. available at http://www.scribd.com /doc/51822346/Penggunaan-Siprofloksasin diIndonesia

6. Dolores M, Sánchez N, M. Luisa SM and Amparo SN, 2002, Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of siprofloksasin 250 mg/12 h versus 500 mg/24h for urinary infections, *J.Antimicrob. Chemother*, 50:67–72.

7. Coyle, E.A., and Prince, R.A.,2008. Chapter 120. Urinary Tract Infection and Prostatitis, In Dipiro, J.T., (Ed), *Pharmacotherapy: A Pathophisiology approach*, 7th Ed, McGraw Hill, New York,1899-1906.

8. Mangatas AM, Ketut suwitra, 2000, *Diagnosis Dan Penatalaksanaan Infeksi Saluran Kemih Terkomplikasi* , available at http://www.dexamedica.com/test/ htdoes/dexamedica/article_files/isk.pdf

9. Price, S.A., Lorraine, M.C., 1994. *Patofisiologis Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, edisi ke empat, diterjemahkan oleh Peter Anigrah, EGC, Jakarta.

10. Ananthanarayam, R.C.K, 2000, *Textbook of microbiology 6th edition*. Orient Longman Limited, Himayatnagar.Hyderabad. 251,254.

11. Hoan TT, Rahardja K, 2008, *Obat-Obat Penting*. Elex Media Komputindo, Jakarta. 134

12. Soeatmadji, D.W., 1996, Diabetes Melitus dan Infeksi, dalam Noes, S., *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid I edisi ke tiga, UI press, Jakarta.688

13. Hermawan, AG, 2005, SIRS Dan Sepsis Biomolekular Respon Imun Dan Sepsis, *Laporan penelitian*, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Solo.

14. Chambers, H.F., Chapter 42. General Principles Of Antimicrobial Therapy, In Goodman and Gilman., (Ed),2006,*The Pharmacological Basis of Therapeutic*, 11th Ed. The McGraw-Hill Companies, USA.

15. Volk, WA and Wheeler MF, 1993, *Mikrobiologi Dasar*, Erlangga, Jakarta.

16. Shargel,L.,Susanna,W.P., and Andrew, B.C, 2005, *Applied Biopharmaceutical and Pharmacokinetic*, 4thEd, McGraw Hill companies, USA.

17. Sjoekarjo, 2003, *Bakteriologi Medik.* Bayumedia Publishing, Malang.

18. Sweetman, Sean, C., 2007, *Martindale: The Complete Drug Referenc*e. Pharmaceuticlas press.

19. Koda, K., Young, Ly., Kradijan, W.A.,2002, *Handbook of Aplied Therapeutic*, 7thEd, Lippincott Williams Wilkin, Philadelphia.

20. Setiabudy R, 1995, Antimikroba Lain, Dalam Ganiswarna,S.G., *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Balai Penerbit FK UI, Jakarta.683-685

21. Setiabudy R, 2007, Golongan Kuinolon dan Fluorokuinolon, Dalam Gunawan, S.G., *Farmakologi dan Tera*, Edisi 5, Balai Penerbit FK UI, Jakarta.718-721

22. Ritschel,W,A. 2004. *Handbook of basic pharmacokinetics-including clinical aplications* 6th Ed. American Pharmacist Association, Washington. 375

23. Antina, B., Christine F and Bernd W, 2003, Pharmacological Indices In Antibiotic Therapy, *J. Antimicrob. Chemother*, 52(6):893–898.

24. Levison, M.E., 2004, Pharmacodynamics Of Antimicrobial Drugs, *Infect Dis Clin N Am*, 18: 451-465.

25. Stringer, J.L., 2008. *Konsep Dasar Farmakologi*, edisi 3, EGC, Jakarta.20-28

26. Aditama, 2000, *Manajemen Administrasi RS*, UI press, Jakarta. 1-3

27. Gitawati, R., Sukasediati,N., Sampurno,O.D., Lastari, O.,1996, Jenis informasi yang dapat diperoleh dari rekam medik di beberapa rumah sakit umum pemerintah data retrospektif 1988/1989 dan 199/1993, *Laporan Penelitian* CDK, No.112, 49-52.

28. Hasan, W.E., 1994, *Hospital pharmacy*,3thEd, Lea and Febriger, Philadelphia.

29. Anonim, 2007, Standar Pelayanan Medis Rumah Sakit, Yogyakarta.

30. Sukandar E. 2006. Chapter 133 Infeksi Saluran Kemih Pasien Dewasa, dalam Sudoyo, A.W.,Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M.K., Setiati, S. (Eds), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid I edisi ke empat. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI, Jakarta.564

31. Gallicano, K., Jan, S., 2008. Lack Of Gender Effect On Siprofloksasin Pharmacokinetics In Humans, *BJCP*, 42 (5):632-634.

32. Hooper DC, Ethan R, 2003. *Quinolone Antimicrobial Agents*. ASM press, USA. available at http://www.google.com/books.

Lampiran 1

Tabel XII. Data Rekam Medik Pasien Infeksi Urogenital Rawat Inap Yang Menggunakan Siprofloksasin Di Rs. X Januari-Juni 2010

No. kasus	No. Rekam medik	Jenis kelamin	Usia (Tahun)	Diagnosis & Lama perawatan	Penggunaan obat	Keluhan setelah perawatan	Keadaan pulang	Keterangan
1	00-97-59-36	P	57	ISK 23-01-2010/ 26-01-2010	Siprofloksasin 2x1(500mg) Pamol 3x1 Xyllo: Della 1:1 Ranitidin 2x1 Ketorolak 1 amp	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin: 23/01/2010: 17.00 24/01/2010: 08.30 & 18.30 25/01/2010: 08.30 & 18.30 26/01/2010: 08.30
2	00-93-69-54	L	40	ISK Gangguan ginjal 17-02-2010/ 22-02-2010	Ciproxin 2x1 (500mg), *1x1 (1000mg) Pamol 3x1 Primperan inj 2x1 amp Rantin inj 2x1 amp Remopain inj 3x1 amp Fersobat inj 2x1 gr Neprolit 3x1 Pronalges 2x1 Meropenem 2x1 gr	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Ciproxin: 17/02/2010: 20.00 18/02/2010: 08.00 & 20.00 21/02/2010: 20.00 22/02/2010: 20.00 *Ciproxin di hentikan, selanjutnya tanggal 19 feb diberikan meropenem 2x1gr hingga tanggal 20 feb, kemudian diberikan Ciproxin 1x1 (1000mg) pada tanggal 21feb
3	01-94-52-10	P	44	ISK 06-02-2010/ 09-02-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) Pamol Domperidon 3x1 Ketorolac 1amp Rantin 1amp	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin: 06/02/2010: 18.00 07/02/2010: 06.00 & 18.00 08/02/2010: 06.00 & 18.00 09/02/2010: 06.00
4	00-68-11-06	L	30	ISK 09-01-2010/ 11-01-2010	Quidex 2x1 (500mg) Remopain 2x1	-	- Demam, pusing berkurang/ hilang, nyeri berkurang, suhu normal	Penggunaan Quidex: 09/01/2010: 18.00 10/01/2010: 06.00 & 18.00 11/01/2010: 06.00

Lampiran 1 (lanjutan)

No. kasus	No. Rekam medik	Jenis kelamin	Usia (Tahun)	Diagnosis & Lama perawatan	Penggunaan obat	Keluhan setelah perawatan	Keadaan pulang	Keterangan
5	01-94-48-28	P	38	ISK 28-01-2010/ 01-02-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) Meloxicam 2x1 Vometa 3x1 Ranitidin 2x1 Ketorolac 1 amp	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin: 28/01/2010: 18.00 29/01/2010: 08.00 & 18.00 30/01/2010: 08.00 & 18.00 31/01/2010: 08.00 & 18.00 01/02/2010: 08.00
6	00-56-20-18	P	50	ISK 05-02-2010/ 13-02-2010	Ciproxin 2x1 (500mg) Divoltar 50 mg Panadol 3x1 Divens 3x1 Vometa 3x1 Omeprazole 1x1 Cernovit 2x1 (IV) Broadced 2x1 g	Perut sakit/ tidak nyaman	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin: 05/02/2010: 20.00 06/02/2010: 08.00 & 20.00 07/02/2010: 08.00 & 20.00 08/02/2010: 08.00 & 20.00 09/02/2010: 08.00 & 20.00 10/02/2010: 08.00 & 20.00 11/02/2010: 08.00 & 20.00 12/02/2010: 08.00 & 20.00 13/02/2010: 08.00
7	01-94-35-17	L	35	ISK 30-12-2009/ 01-01-2010	Ciproloxacin 2x1 (500mg) Ultracet 2x1 Ketese 2x1 Kalnex 3x1 amp (500mg) Adina 50 mg Ceftriaxone 2x1 g Kaltrofen 2x1	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 30/12/2009: 20.00 31/12/2009: 08.00 & 20.00 01/01/2010: 08.00
8	-- 63-02-81	L	38	ISK 09-02-2010/ 16-02-2010	Ciproxin 2x1 (500mg) Neodiatab 3x2 Amikasin 2x 500mg (tanggal 12-16 feb) Fesorbat 2x1 g Rantin 2x1 amp	Diare, mual,muntah	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin: 09/02/2010: 16.00 10/02/2010: 08.00 & 16.00 11/02/2010: 08.00 & 16.00 12/02/2010: 08.00 & 18.00 13/02/2010: 08.00 &18.00 14/02/2010: 08.00 &18.00 15/02/2010: 08.00 &18.00 16/02/2010: 08.00

Lampiran 1 (lanjutan)

No. kasus	No. Rekam medik	Jenis kelamin	Usia (Tahun)	Diagnosis & Lama perawatan	Penggunaan obat	Keluhan setelah perawatan	Keadaan pulang	Keterangan
9	00-14-08-95	**L**	58	ISK 24-03-2010/ 31-03-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) Nutriflam 2x1 Aspilet 1x1 Kalnex 2x1 Lanzoprazol 1x1 Piracetam 2x1 CPG 1x1 - Meropenem Pamol - Colsaneuron	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 24/03/2010: 8.30 26/03/2010: 8.30 & 20.30 27/03/2010: 8.30 & 20.30 28/03/2010: 8.30 & 20.30 29/03/2010: 8.30 & 20.30 30/03/2010: 8.30 & 20.30 30/03/2010: 8.30
10	00-24-99-05	P	73	ISK 23-02-2010/ 27-02-2010	Quidex 2x1 (500mg) Buscopan plus 3x1 Cardioaspirin Primperon 2x1 Ranitidin 2x1 - Remopain		- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang	Penggunaan Siprofloksasin: 23/02/2010: 20.00 24/02/2010: 8.00 & 20.00 26/02/2010: 8.00 & 20.00 27/02/2010: 8.00 & 20.00
11	01-95-10-39	L	35	ISK-Hipertermi 12-06-2010/ 16-06-2010	Siprofloksasin 2x1 (500 mg) Paracetamol 3x1 Domperidon 3x1 Vometa 3x1 Ketofren 1amp Infus asering 20 rpm Inj. Ketofren 2x1, 1 amp	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin: 12/06/2010: 02.00 & 18.00 13/06/2010: 08.00 & 18.00 14/06/2020: 08.00 & 18.00 15/06/2010: 08.00 & 18.00 16/06/2010: 08.00- pasien pulang Pemeriksaan terakhir: 15/06/2010: Leukosit 6500 Creatinin 1,5 Trombosit 199.000
12	01-95-05-27	L	65	ISK, renal failure hidronefrosis 01-06-2010/ 03-06-2010	Siprofloksasin 2x1(500 mg) Pamol 3x1 $CaCO_3$ 3x1 As.folat 3x1 Antasida 3x1 Ceftriaxone 1x1 g	-	- bisa beraktivitas - Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 01/06/2010: 17.00 02/06/2010: 06.00 & 18.00 03/06/2010: 06.00

Lampiran 1 (lanjutan)

No. kasus	No. Rekam medik	Jenis kelamin	Usia (Tahun)	Diagnosis & Lama perawatan	Penggunaan obat	Keluhan setelah perawatan	Keadaan pulang	Keterangan
13	00-69-03-73	L	44	ISK 27-06-2010/ 28-06-2010	Quidex 2x1 (500 mg) Sistenol 3x1 Imboost 3x1 Pantobzol 1x1 Remopain 2x1 (infus)	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang	Penggunaan Siprofloksasin: 27/06/2010: 10.00 & 12.00 28/06/2010: 08.00-pasien pulang
14	01-95-01-13	L	61	ISK, mialgia 23-05-2010/ 29-05-2010	Siprofloksasin 2x1 (500 mg) Meloxicam	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang	Penggunaan Siprofloksasin: Diberikan mulai dari tanggal 28 28/05/2010: 08.00 & 18.00 29/05/2010: 08.00-pasien pulang
15	01-93-66-33	P	20	ISK 18-04-2010/ 21-04-2010	Ciproxin 1x1 (1000mg) Ranitn 2x1, 1 amp Rhemopain 3%, 2x1 Buscpan plus 3x1 (IV)	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 18/04/2010: 20.00 19/04/2010: 20.00 20/04/2010: 20.00 21/04/2010: pasien pulang
16	01-94-92-74	P	60	Urosepsis 05-05-2010/ 12-05-2010	Siprofloksasin 2x1(500 mg) (Diberikan tanggal 6 - 8) Paracetamol 3x1 Papaverin 3x1 Meloxicam 2x ½ Ceftriaxone (tanggal 9-12) Ketorolac Ranitidin	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 06/04/2010: 06.00 & 18.00 07/04/2010: 06.00 & 18.00 08/04/2010: 06.00 & 18.00
17	01-94-82-16	P	61	ISK, mialgia 12-04-2010/ 16-04-2010	Siprofloksasin 2x1(500mg) Ranitidin 2x1 Pamol 3s1 Domperidon 3x1 Rantin 2x1 (infus) Seftazidim 2x1 g (infus)	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 13/04/2010: 18.00 14/04/2010: 06.00 & 18.00 15/04/2010: 06.00 & 18.00 16/04/2010: 06.00 & 18.00

Lampiran 1 (lanjutan)

No. kasus	No. Rekam medik	Jenis kelamin	Usia (Tahun)	Diagnosis & Lama perawatan	Penggunaan obat	Keluhan setelah perawatan	Keadaan pulang	Keterangan
18	01-95-01-05	P	67	Sepsis UTI, cepalgia 23-05-2010/ 26-05-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) Paracetamol 3x1 Vertex 3x1 Ondansetron 3x ½ Bellapen 3x1 Asering inf Ranitidin 2x1 amp Remopain 1 amp	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Nadi 60-100 x/menit - Demam, pusing berkurang/ hilang - Tekanan darah 90/60-140/90 mmHg	Penggunaan Siprofloksasin: 23/05/2010: 18.00 24/05/2010: 06.00 & 18.00 25/05/2010: 06.00 & 18.00 26/05/2010: 08.00
19	00-99-06-87	L	35	Fistel uretroletum + bleeding 21-02-2010/ 20-03-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) Ranitidin Antalgin Fosfomicin - Vit K Metronidazol - Antasida	-	- Suhu tubuh 36,5 – 37,5 C - Tidak ada hiperventilasi kulit kemerahan - Demam, pusing berkurang/ hilang	Penggunaan Siprofloksasin : 09/03/2010: 08.00 &18.00 10/03/2010: 08.00 & 18.00 Dilakukan uji kultur: bakteri sensitif fosfomisin,linesolid,tionan
20	00-98-43-21	L	67	Operasi TURP & SACHSE 11-01-2010/ 14-01-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) Nutriflan 2x1 Asamefenamat 3x1	-	-	(Diberikan setelah operasi untuk dibawa pulang)
21	00-15-79-70	P	30	Sterisis urti disaster 18-02-2010/ 25-02-2010	Siprofloksasin 2x1 (500mg) (Diberikan setelah operasi untuk dibawa pulang)	-	-	(Diberikan setelah operasi untuk dibawa pulang, operasi explorasi ureter)
22	00-68-36-64	P	59	Fistel vesico vaginal 21-02-2010/ 02-03-2010	Siprofloksasin 3x1 (500 mg) Asamefenamat 3x1 Nonflamin 3x1	-	Perbaikan /sembuh	Siprofloksasin diberikan pada tanggal 01/03/2010: 08.00, 16.00, 24.00
23	01-94-38-26	L	45	Ruptur uretra, explorasi buli 05-01-2010/ 12-01-2010	Siprofloksasin 3x 500mg Asamefenamat 3x1 As. Folat	-	Perbaikan /sembuh	Siprofloksasin diberikan pada tanggal 12/01/2010 (diberikan untuk rawat jalan)

Lampiran 1 (lanjutan)

No. kasus	No. Rekam medik	Jenis kelamin	Usia (Tahun)	Diagnosis & Lama perawatan	Penggunaan obat	Keluhan setelah perawatan	Keadaan pulang	Keterangan
24	00-60-25-22	L	64	Ca prostat (operasi TURP) 13-01-2010/ 20-01-2010	Siprofloksasin 2x1(500 mg) Kalnex Lyndiral 1x1 Axricon 2x1	-	Perbaikan /sembuh	Siprofloksasin diberikan pada tanggal 20/01/2010 (diberikan untuk rawat jalan)
25	01-94-56-70	L	69	Operasi cystoscopy parsial cyctectomy 16-02-2010/ 27-02-2010	Siprofloksasin 3x1(500mg) Nutriflam 3x1 As.mefenamat 3x1 Keterolac Cefoferazon Bynamat Byciron	-	Perbaikan/ sembuh	Siprofloksasin diberikan pada tanggal 26/02/2010 (diberikan untuk rawat jalan)
26	00-14-02-71	L	45	Uretrolitiasis , operasi explorasi RPG 15-02-2010/ 19-02-2010	Ciproxin 2x1 (500g) Lactasid 2x1 Neprolit 2x1 Ketofren 2x1 HCT	-	Perbaikan/ sembuh	(Diberikan setelah operasi untuk dibawa pulang)

Lampiran 2

PERHITUNGAN FARMAKOKINETIK

1. Perhitungan farmakokinetik dosis 500 mg tiap 12 jam pada pasien dewasa

$$Tp = \frac{1}{2{,}7-0{,}17}\ln\frac{2{,}7(1-e^{-0{,}17.12})}{0{,}17(1-e^{-2{,}7.12})} = 1{,}04 \text{ jam}$$

$$t\ maks = \frac{2{,}3}{2{,}7-0{,}17}\log\frac{2{,}7}{0{,}17} = 1{,}09 \text{ jam}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{0{,}7.500}{222.0{,}17.12} = 0{,}77 \text{ µg/ml}$$

$$C_{max}^{\infty} = \frac{0{,}7.500}{222}\left(\frac{1}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.1{,}04} = 1{,}52 \text{ µg/ml}$$

$$C_{min}^{\infty} = \frac{2{,}7.0{,}7.500}{222(2{,}7-0{,}17)}\left(\frac{1}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.12} = 0{,}25 \text{ µg/ml}$$

❖ Contoh perhitungan Cp untuk mendapatkan grafik Cp Vs t

$$Cp = \frac{FKaDo}{Vd(K-Ka)}\left[\left(\frac{1-e^{-nK\alpha\tau}}{1-e^{-K\alpha\tau}}\right)e^{-Kat} - \left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt}\right]$$

Dosis ke-1

Cp_1: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.0{,}25} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.0{,}25}\right] = 0{,}71$ µg/ml

Cp_2: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.0{,}5} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.0{,}5}\right] = 1{,}04$ µg/ml

Cp_3: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.1} - \left(\frac{1-e^{-10{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.1}\right]. = 1{,}22$ µg/ml

Cp_4: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.2} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.2}\right] = 1{,}11$ µg/ml

Cp_5: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.3} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.3}\right] = 0{,}95$ µg/ml

Cp_6: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.4} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.4}\right] = 0{,}81$ µg/ml

Cp_7: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.8} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.8}\right] = 0{,}41$ µg/ml

Cp_8: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-1.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.12} - \left(\frac{1-e^{-1.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.12}\right] = 0{,}21$ µg/ml

Cp_5: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-2.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.3} - \left(\frac{1-e^{-2.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.3}\right] = 0{,}95$ µg/ml

Cp_6: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-2.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.4} - \left(\frac{1-e^{-2.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.4}\right] = 0{,}81$ µg/ml

Cp_7: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-2.2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.8} - \left(\frac{1-e^{-2.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.8}\right] = 0{,}41$ µg/ml

Cp_8: $\frac{0{,}7.2{,}7.500}{222(0{,}17-2{,}7)}\left[\left(\frac{1-e^{-2.\ 2{,}7.12}}{1-e^{-2{,}7.12}}\right)e^{-2{,}7.12} - \left(\frac{1-e^{-2.0{,}17.12}}{1-e^{-0{,}17.12}}\right)e^{-0{,}17.12}\right] = 0{,}2$ µg/ml

Tabel XIV. Total akumulasi konsentrasi dosis 500mg/12 jam dewasa muda

JAM	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	TOTAL
0	0				0
0,25	0,71				0,71
0,5	1,04				1,04
1	1,22				1,22
2	1,11				1,11
3	0,95				0,95
4	0,81				0,81
8	0,41				0,41
12	0,21	0			0,21
12,25	0,21	0,6			0,81
12,5	0,2	0,99			1,19
13	0,18	1,2			1,38
14	0,15	1,11			1,26
15	0,13	0,95			1,08
16	0,11	0,81			0,92
20	0,056	0,41			0,466
24	0,028	0,21	0		0,238
24,25	0,027	0,21	0,6		0,837
24,5	0,026	0,2	0,99		1,216
25	0,023	0,18	1,2		1,403
26	0,02	0,15	1,11		1,28
27	0,017	0,13	0,95		1,097
28	0,014	0,11	0,81		0,934
32	0,007	0,056	0,41		0,473
36	0,0037	0,028	0,21	0	0,2417
36,25	0,0035	0,027	0,21	0,6	0,8405
36,5	0,0034	0,026	0,2	0,98	1,2094
37	0,0031	0,023	0,18	1,2	1,4061
38	0,0026	0,02	0,15	1,1	1,2726
39	0,0022	0,017	0,13	0,95	1,0992
40	0,0018	0,014	0,11	0,81	0,9358
44	0,0009	0,007	0,056	0,41	0,4739
48	0,0004	0,0037	0,028	0,21	0,2421

2. Perhitungan farmakokinetik dosis 500 mg tiap 12 jam pada pasien geriatri

$Tp = \frac{1}{2,7-0,1} \ln \frac{2,7(1-e^{-0,1.12})}{0,1(1-e^{-2,7.12})} = 1,04$ jam

$t\ maks = \frac{2,3}{2,7-0,1} \log \frac{2,7}{0,1} = 1,26$ jam

$C_{av}^{\infty} = \frac{0,7.500}{150.0,1.12} = 1,14$ µg/ml

$C_{max}^{\infty} = \frac{0,7.500}{150} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.1,04} = 2,254$ µg/ml

$C_{min}^{\infty} = \frac{2,7.0,7.500}{150(2,7-0,1)} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.12} = 0,37$ µg/ml

❖ Contoh perhitungan Cp untuk mendapatkan grafik Cp Vs t

$$Cp = \frac{FKaDo}{Vd(K-Ka)} \left[\left(\frac{1-e^{-nK\alpha\tau}}{1-e^{-K\alpha\tau}}\right) e^{-K\alpha t} - \left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right) e^{-Kt}\right]$$

Dosis ke-1

$Cp_1: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.0,25} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.0,25}\right] = 1,11$ µg/ml

$Cp_2: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.0,5} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.0,5}\right] = 1,67$ µg/ml

$Cp_3: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.1} - \left(\frac{1-e^{-10,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.1}\right] = 2,00$ µg/ml

$Cp_4: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.2} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.2}\right] = 1,97$ µg/ml

$Cp_5: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.3} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.3}\right] = 1,79$ µg/ml

$Cp_6: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.4} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.4}\right] = 1,62$ µg/ml

$Cp_7: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.8} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.8}\right] = 1,08$ µg/ml

$Cp_8: \frac{0,7.2,7.500}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.12}}{1-e^{-2,7.12}}\right) e^{-2,7.12} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.12}}{1-e^{-0,1.12}}\right) e^{-0,1.12}\right] = 0,73$ µg/ml

Tabel XV. Total akumulasi konsentrasi dosis 500mg/12 jam geriatri

JAM	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	TOTAL
0	0				0
0,25	1,11				1,11
0,5	1,67				1,67
1	2,00				2
2	1,97				1,97
3	1,79				1,79
4	1,62				1,62
8	1,08				1,08
12	0,73	0			0,73
12,25	0,7	1,11			1,81
12,5	0,69	1,67			2,36
13	0,66	2			2,66
14	0,6	1,97			2,57
15	0,54	1,79			2,33
16	0,49	1,62			2,11
20	0,33	1,08			1,41
24	0,22	0,73	0		0,95
24,25	0,21	0,7	1,11		2,02
24,5	0,2	0,69	1,67		2,56
25	0,19	0,66	2		2,85
26	0,18	0,6	1,97		2,75
27	0,16	0,54	1,79		2,49
28	0,15	0,49	1,62		2,26
32	0,098	0,33	1,08		1,508
36	0,07	0,22	0,73	0	1,02
36,25	0,06	0,21	0,7	1,11	2,08
36,5	0,06	0,2	0,69	1,67	2,62
37	0,06	0,19	0,66	2	2,91
38	0,054	0,18	0,6	1,97	2,804
39	0,048	0,16	0,54	1,79	2,538
40	0,044	0,15	0,49	1,62	2,304
44	0,03	0,098	0,33	1,08	1,538
48	0,02	0,07	0,22	0,73	1,04

3. Perhitungan farmakokinetik dosis 500 mg tiap 8 jam pada pasien dewasa

$Tp = \frac{1}{2,7-0,17} \ln \frac{2,7(1-e^{0,17.8})}{0,17(1-e^{-2,7.8})} = 0,97$ jam

$t\ maks = \frac{2,3}{2,7-0,17} \log \frac{2,7}{0,17} = 1,26$ jam

$C_{av}^{\infty} = \frac{0,7.500}{222.0,1.8} = 1,97$ µg/ml

$C_{max}^{\infty} = \frac{0,7.500}{222} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.8}}\right) e^{-0,17.1,07} = 2,37$ µg/ml

$C_{min}^{\infty} = \frac{2,7.0,7.500}{222(2,7-0,17)} \left(\frac{1}{1-e^{-0,17.8}}\right) e^{-0,17.8} = 1,93$µg/ml

4. Perhitungan farmakokinetik dosis 500 mg tiap 8 jam pada pasien geriatri

$Tp = \frac{1}{2,7-0,1} \ln \frac{2,7(1-e^{-0,1.8})}{0,1(1-e^{-2,7.8})} = 1,07$ jam

$t\ maks = \frac{2,3}{2,7-0,1} \log \frac{2,7}{0,1} = 1,26$ am

$C_{av}^{\infty} = \frac{0,7.500}{150.0,1.8} = 2,96$ µg/ml

$C_{max}^{\infty} = \frac{0,7.500}{150} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.8}}\right) e^{-0,1.1,07} = 4,69$µg/ml

$C_{min}^{\infty} = \frac{2,7.0,7.500}{150(2,7-0,1)} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.8}}\right) e^{-0,1.8} = 1,23$ µg/ml

5. Perhitungan farmakokinetik dosis 1000 mg tiap 24 jam pada pasien dewasa

$Tp = \frac{1}{2,7-0,17} \ln \frac{2,7(1-e^{-0,17.24})}{K(1-e^{-2,7.24})} = 1,1$ jam

$t\ maks = \frac{2,3}{2,7-0,17} \log \frac{2,7}{0,17} = 1,09$ jam

$C_{av}^{\infty} = \frac{0,7.500}{222.0.17.24} = 0,77$ µg/ml

$C_{max}^{\infty} = \frac{0,7.500}{222} \left(\frac{1}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.1,1} = 2,66$ µg/ml

$C_{min}^{\infty} = \frac{2,7.0,7.500}{222(2,7-0,17)} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,17.24} = 0,058$ µg/ml

❖ Contoh perhitungan Cp untuk mendapatkan grafik Cp Vs t

$$Cp = \frac{FKaDo}{Vd(K-Ka)} \left[\left(\frac{1-e^{-nKa\tau}}{1-e^{-Ka\tau}}\right) e^{-Kat} - \left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right) e^{-Kt}\right]$$

Dosis ke-1

$Cp_{1jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.1} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.1}\right] = 2,61$ µg/ml

$Cp_{2jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.2} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.2}\right] = 2,38$ µg/ml

$Cp_{3jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.3} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.3}\right] = 2,02$ µg/ml

$Cp_{4jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.4} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.4}\right] = 1,72$ µg/ml

$Cp_{8jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.8} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.8}\right] = 0,88$ µg/ml

$Cp_{12jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.12} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.12}\right] = 0,44$ µg/ml

$Cp_{16jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.16} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.16}\right] = 0,24$ µg/ml

$Cp_{20jam}: \frac{0,7.2,7.1000}{222(0,17-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.20} - \left(\frac{1-e^{-1.0,17.24}}{1-e^{-0,17.24}}\right) e^{-0,17.20}\right] = 0,1$ µg/ml

Tabel XVI. Total akumulasi konsentrasi dosis 1000mg/24 jam pasien dewasa

JAM	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	TOTAL
0	0				0
0,25	1,51				1,51
0,5	2,22				2,22
1	2,61				2,61
2	2,38				2,38
3	2,02				2,02
4	1,72				1,72
8	0,88				0,88
12	0,44				0,44
16	0,24				0,24
20	0,1				0,1
24	0,06	0			0,06
24,25	0,054	1,51			1,564
24,5	0,052	2,22			2,272
25	0,047	2,61			2,657
26	0,04	2,38			2,42
27	0,034	2,02			2,054
28	0,028	1,72			1,748
32	0,014	0,88			0,894
36	0,007	0,44			0,447
40	0,004	0,24			0,244
44	0,002	0,1			0,102
48	0,001	0,06	0		0,061
48,25	0,001	0,054	1,51		1,565
48,5	0,001	0,052	2,22		2,273
49	0,001	0,047	2,61		2,658
50	0,001	0,04	2,38		2,421
51	0,001	0,034	2,02		2,055
52	0,000	0,028	1,72		1,748
56	0,000	0,014	0,88		0,894
60	0,000	0,007	0,44		0,448
64	0,000	0,004	0,24		0,244
68	0,000	0,002	0,1		0,102
72	0,000	0,001	0,06	0	0,061
72,25	0,000	0,001	0,054	1,51	1,565
72,5	0,000	0,001	0,052	2,22	2,273
73	0,000	0,000	0,047	2,61	2,657
74	0,000	0,000	0,04	2,38	2,42
75	0,000	0,000	0,034	2,02	2,054
76	0,000	0,000	0,028	1,72	1,748
80	0,000	0,000	0,014	0,88	0,894
84	0,000	0,000	0,007	0,44	0,447
88	0,000	0,000	0,004	0,24	0,244
92	0,000	0,000	0,002	0,1	0,102
96	0,000	0,000	0,001	0,06	0,061

6. Perhitungan farmakokinetik dosis 1000 mg tiap 24 jam pada pasien geriatri

$$Tp = \frac{1}{2{,}7-0{,}1} \ln \frac{2{,}7(\,1-e^{-0{,}1.24})}{0{,}1(1-e^{-2{,}7.24})} = 1{,}1 \text{ jam}$$

$$t\ maks = \frac{2{,}3}{2{,}7-0{,}1} \log \frac{2{,}7}{0{,}11} = 1{,}26 \text{ jam}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{0{,}7.500}{150.0{,}1.24} = 1{,}14 \text{ µg/ml}$$

$$C_{max}^{\infty} = \frac{0{,}7500}{150} \left(\frac{1}{1-e^{-0{,}1.24}}\right) e^{-0{,}1.t_p} = 3{,}95 \text{ µg/ml}$$

$C_{min}^{\infty} = \frac{2,7.0,7.500}{150(2,7-0,1)} \left(\frac{1}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.24}$ = 0,086 µg/ml

❖ Contoh perhitungan Cp untuk mendapatkan grafik Cp Vs t

$$Cp = \frac{FKaDo}{Vd(K-Ka)} \left[\left(\frac{1-e^{-nK\alpha\tau}}{1-e^{-K\alpha\tau}}\right) e^{-Kat} - \left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right) e^{-Kt}\right]$$

Dosis ke-1

Cp_{1jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.1} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.1}\right]$ = 4,02 µg/ml

Cp_{2jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.2} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.2}\right]$ = 3,96 µg/ml

Cp_{3jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.3} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.3}\right]$ = 3,59 µg/ml

Cp_{4jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.4} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.4}\right]$ = 3,25 µg/ml

Cp_{8jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.8} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.8}\right]$ = 2,18 µg/ml

Cp_{12jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.12} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.12}\right]$ = 1,45 µg/ml

Cp_{16jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.16} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.16}\right]$ = 0,97 µg/ml

Cp_{20jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.20} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.20}\right]$ = 0,68 µg/ml

Cp_{24jam}: $\frac{0,7.2,7.1000}{150(0,1-2,7)} \left[\left(\frac{1-e^{-1.2,7.24}}{1-e^{-2,7.24}}\right) e^{-2,7.24} - \left(\frac{1-e^{-1.0,1.24}}{1-e^{-0,1.24}}\right) e^{-0,1.24}\right]$ = 0,44 µg/ml

Tabel XVII. Total akumulasi konsentrasi dosis 1000mg/24 jam pasien geriatri

JAM	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 4	TOTAL
0	0				0
0,25	2,259				2,259
0,5	3,352				3,352
1	4,02				4,02
2	3,96				3,96
3	3,59				3,59
4	3,25				3,25
8	2,18				2,18
12	1,45				1,45
16	0,97				0,97
20	0,68				0,68
24	0,44	0			0,44
24,25	0,426	2,259			2,685
24,5	0,418	3,352			3,77
25	0,397	4,02			4,417
26	0,359	3,96			4,319
27	0,325	3,59			3,915
28	0,295	3,25			3,545
32	0,197	2,18			2,377
36	0,13	1,45			1,58
40	0,088	0,97			1,058
44	0,059	0,68			0,739
48	0,039	0,44	0		0,479
48,25	0,039	0,426	2,259		2,7238
48,5	0,038	0,418	3,352		3,8079
49	0,036	0,397	4,02		4,453
50	0,032	0,359	3,96		4,351
51	0,030	0,325	3,59		3,9445
52	0,027	0,295	3,25		3,572
56	0,018	0,197	2,18		2,395
60	0,012	0,13	1,45		1,592
64	0,001	0,088	0,97		1,0588
68	0,001	0,059	0,68		0,7395
72	0,000	0,039	0,44	0	0,4793
72,25	0,000	0,039	0,418	2,259	2,7161
72,5	0,000	0,038	0,397	3,352	3,7872
73	0,000	0,036	0,359	4,02	4,4153
74	0,000	0,032	0,325	3,96	4,3173
75	0,000	0,030	0,295	3,59	3,9148
76	0,000	0,027	0,197	3,25	3,4743
80	0,000	0,018	0,13	2,18	2,3283
84	0,000	0,012	0,088	1,45	1,5503
88	0,000	0,001	0,059	0,97	1,0301
92	0,000	0,001	0,039	0,68	0,7198
96	0,000	0,000	0,039	0,44	0,4794

7. Cp pada jam tertentu setelah pemberian berulang siprofloksasin 500mg yang diberikan tidak tiap 12 jam pada pasien dewasa (kasus 5)

Rumus yang digunakan untuk menghitung konsentrasi:

$$Cp = \frac{FKaDo}{Vd(K-Ka)}\left[\left(\frac{1-e^{-nK\alpha\tau}}{1-e^{-K\alpha\tau}}\right)e^{-K\alpha t} - \left(\frac{1-e^{-nK\tau}}{1-e^{-K\tau}}\right)e^{-Kt}\right]$$

Tabel XVIII: Cp pada jam tertentu setelah pemberian berulang siprofloksasin 500mg yang diberikan tidak tiap 12 jam pada pasien dewasa (kasus 5)

Dosis	Jam	Dosis ke-1	Dosis ke-2	Dosis ke-3	Dosis ke-4	Total
Dosis ke-1	0	0				0
	1	1,3				1,3
	2	1,18				1,18
	3	1				1
	4	0,85				0,85
	5	0,71				0,71
	6	0,6				0,6
	7	0,51				0,51
	8	0,43				0,43
	9	0,36				0,36
	10	0,3				0,3
	11	0,26				0,26
	12	0,22				0,22
	13	0,18				0,18
Dosis ke-2	14	0,15	0			0,15
	15	0,13	1,3			1,43
	16	0,11	1,18			1,29
	17	0,09	1			1,09
	18	0,08	0,85			0,93
	19	0,07	0,71			0,78
	20	0,05	0,6			0,65
	21	0,04	0,51			0,55
	22	0,04	0,43			0,47
	23	0,03	0,36			0,39
Dosis ke-3	24	0,02	0,3	0		0,32
	25	0,015	0,26	1,3		1,575
	26	0,02	0,22	1,18		1,42
	27	0,016	0,18	1		1,196
	28	0,014	0,15	0,85		1,014
	29	0,012	0,13	0,71		0,852
	30	0,01	0,11	0,6		0,72
	31	0,01	0,09	0,51		0,61
	32	0,01	0,08	0,43		0,52
	33	0,01	0,07	0,36		0,44
	34	0,01	0,05	0,3		0,36
	35	0,004	0,04	0,26		0,304
	36	0,003	0,04	0,22		0,263
	37	0,003	0,03	0,18		0,213
Dosis ke--4	38	0,002	0,02	0,15	0	0,172
	39	0,002	0,015	0,13	1,3	1,447
	40	0,001	0,02	0,11	1,18	1,311
	41	0,001	0,016	0,09	1	1,107
	42	0,001	0,014	0,08	0,85	0,945
	43	0,001	0,012	0,07	0,71	0,793
	44	0,001	0,01	0,05	0,6	0,661
	45	0,001	0,01	0,04	0,51	0,561
	46	0,001	0,01	0,04	0,43	0,481
	47	0,001	0,01	0,03	0,36	0,401
	48	0,0004	0,01	0,02	0,3	0,3304

RUMAH SAKIT BETHESDA

Sekretariat 586695 | Piutang 586706
Humas & Pemasaran 586701 | AKPN 586703
Pendaftaran 521249 & 521250 | P.O. BOX 1124 YK
Gawat Darurat 586708 & 7475118 | Facsimile 563312 & 521251

SURAT KETERANGAN

Nomor : 8548/KO. 147/2011

Dengan ini Direktur Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta menerangkan bahwa mahasiswa S-1 Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta :

Nama : Khaira Tunnisa
No. Mahasiswa : 07613138

telah selesai melaksanakan penelitian di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tanggal 30 Juni s.d. 20 Agustus 2011, dalam rangka penyelesaian tugas akhir/skripsi dengan judul *Tinjauan Farmakokinetik Pemberian Berulang Siprofloksasin pada Pasien Infeksi Urogenital Rawat Inap di RS X Periode Januari – Juni 2010.*

Demikian surat keterangan ini untuk yang bersangkutan, agar dipergunakan seperlunya.

Yogyakarta, 4 Oktober 2011
Direktur,

RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Dr. Purwoadi Sujatno, Sp.PD.

P/hn/skrt-4/penelitian/surat keterangan-b

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2002) 50, 67–72
DOI: 10.1093/jac/dkf079

JAC

Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h for urinary infections

M. Dolores Sánchez Navarro, M. Luisa Sayalero Marinero and Amparo Sánchez Navarro*

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Avenida del Campo Charro SN, 37007 Salamanca, Spain

Received 10 July 2001; returned 12 November 2001; revised 21 February 2002; accepted 27 March 2002

A simulation study was performed to evaluate and compare the standard dosage regimen of 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h of ciprofloxacin for the treatment of urinary tract infections (UTIs). Pharmacokinetic parameters reported for healthy young and old individuals were used for the simulation of drug levels in urine, at different mean urine flow rates (1–2.5 L/day). Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of the results revealed that 500 mg ciprofloxacin once a day produced a more favourable profile in urine than 250 mg/12 h, particularly in the elderly, due to the slower elimination of the drug in this group of patients. Circadian rhythms were also considered for the simulation of drug levels in urine. According to the results, 500 mg once a day administered in the morning would be a better choice than 250 mg/12 h at least for uncomplicated UTI; nevertheless, clinical assays are needed to prove this hypothesis.

Introduction

The number of pharmacokinetic/pharmacodynamic studies aimed at defining optimal dosing regimens for fluoroquinolone antimicrobial agents has increased progressively over the last decade. Fluoroquinolones share some pharmacodynamic properties with aminoglycosides, since both have to access the internal structures of the pathogen in order to exert their bactericidal effect, which is concentration dependent.[1,2] Both groups of drugs demonstrate a post-antibiotic effect.[3,4] Recently, Lister & Sanders[5] have suggested the development of adaptive resistance to the fluoroquinolones in an attempt to explain the decreased bactericidal effect observed for ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* after the first exposure, similar to the ability of aminoglycosides to induce adaptive resistance mediated by a reversible phenotype alteration.[6] Accordingly, some of the pharmacodynamic principles established for aminoglycosides might be extrapolated to fluoroquinolones, such as the relevance of the maximal concentration (C_{max})/MIC as a predictor of efficacy. In fact, numerous experimental studies[7–10] have confirmed this hypothesis, which has been corroborated by a more restricted number of clinical assays,[5,11,12] as shown in the recent review of the application of fluoroquinolone pharmacodynamics by Wright *et al.*[13]

Ciprofloxacin at 250 mg/12 h is a standard treatment for patients with complicated urinary tract infection (UTI). A recent study[14] of prescriptions dispensed at community pharmacies in Spain has shown that the above dosage regimen is widely used as a standard for UTI, due to increasing resistance to older agents, such as co-trimoxazole or penicillin antibiotics, as well as its efficacy, safety and convenient oral administration. However, reports of common uropathogens such as *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to ciprofloxacin[15–17] are leading to concerns about the use of these drugs. The development of bacterial resistance is related to the abuse but also to the misuse of antibiotics, particularly as regards dosage regimens that lead to low C_{max} at the site of infection. Information about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones is now much greater than that available 20 years ago, when the first-generation fluoroquinolones such as ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin emerged. It is now well known that the bactericidal activity of the fluoroquinolones might be decreased by several *in vivo* conditions, including the presence of cations[18] or acidic urine pH,[19] and that certain susceptible uropathogens have become less sensitive, leading

*Corresponding author. Fax: +34-923-294515; E-mail: asn@gugu.usal.es

© 2002 The British Society for Antimicrobial Chemotherapy

to higher MICs. In accordance with this, the initial low dosages (100 mg of ciprofloxacin or 200 mg of ofloxacin) approved for the treatment of acute cystitis in women should no longer be recommended. The results from recent studies reveal that the bactericidal action for Gram-negative pathogens differs from that seen for Gram-positive bacteria. It has been found that the AUIC breakpoint value (minimal value related to clinical efficacy) of ciprofloxacin is not the same for all types of bacteria; 125[20,21] and 40[22,23] for Gram-negative and Gram-positive bacteria, respectively, have been reported as AUIC breakpoint values. These findings show the importance of PK/PD studies in optimizing dosage regimens of antimicrobial agents in clinical practice.

The aim of this study was to compare and evaluate the usual dosage regimen of 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h of ciprofloxacin for the treatment of urinay infections, using simulation techniques based on population pharmacokinetics of the drug. Pharmacokinetic/pharmacodynamic principles applied previously by numerous authors to serum levels are here applied to urinary levels.

Materials and methods

From the parameters reported in the literature the plasma concentration curves (C_p) corresponding to 250 mg/12 h or 500 mg/24 h of ciprofloxacin were simulated, using a methodology described previously[24] applied to retrospective pharmacokinetic/pharmacodynamic studies performed with ciprofloxacin[25] and ceftizoxime.[26] A further simulation step was performed to obtain the urine levels (C_u) estimated from the simulated plasma curves, renal drug clearance and urinary flow rate. The equations and parameter values used for the simulations are as follows:

$$C_p = \frac{FDK_a}{V_d(K_a - K_e)}\left[\left(\frac{1-e^{-nK_e\tau}}{1-e^{-K_e\tau}}\right)e^{-K_e t} - \left(\frac{1-e^{-nK_a\tau}}{1-e^{-K_a\tau}}\right)e^{-K_a t}\right]$$

$$C_u = \frac{CL_r}{Q_u}C_p$$

where F is the bioavailable fraction, D the dose, K_a the absorption rate constant, V_d the distribution volume, K_e the elimination rate constant, n the number of doses, τ the dosage interval, CL_r the renal clearance and Q_u the urinary flow rate.

The pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin for healthy young adult and geriatric populations[27] were used as shown in Table 1, irrespective of gender because the drug shows gender-independent pharmacokinetic behaviour.[28]

Simulations were performed with a range of Q_u of 1–2.5 L/day, since for both groups this parameter shows a high inter- and intra-individual variability, independent of age and dependent mostly on the type of diet or the liquid intake of individuals. Additional simulations with lower values of Q_u (half the daytime value) for the night period were performed in accordance with the reported circadian decrease in diuresis at night.[29]

Table 1. The pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin reported for healthy young adult and geriatric populations

Young patients	Geriatric patients
$F = 0.7$	$F = 0.7$
$K_a = 2.7\ h^{-1}$	$K_a = 2.7\ h^{-1}$
$V_d = 3.7$ L/kg	$V_d = 2.5$ L/kg
$K_e = 0.17\ h^{-1}$	$K_e = 0.10\ h^{-1}$
$CL_r = 15$ L/h	$CL_r = 7.4$ L/h

Simulation was performed using the PKS Pharmacokinetic Computer System (Abbot Laboratories Diagnostic Division, Abbot Park, IL, USA).

Results

Figure 1 shows the simulated concentrations in urine corresponding to dosage regimens of 250 mg/12 h and 500 mg/24 h of ciprofloxacin for young patients with a standard weight of 70 kg, with urinary flow rates of 1 or 2.5 L/day throughout the

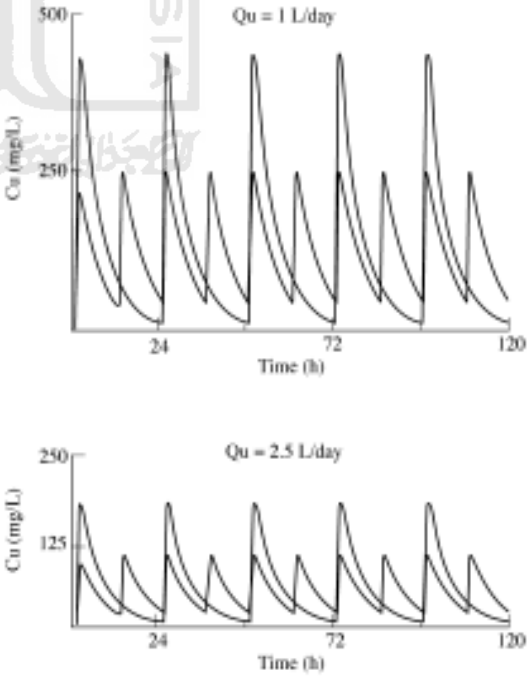


Figure 1. Simulated ciprofloxacin concentrations in urine for the dosage regimen of 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h in young patients considering urinary flow rates of 1 L/day and 2.5 L/day.

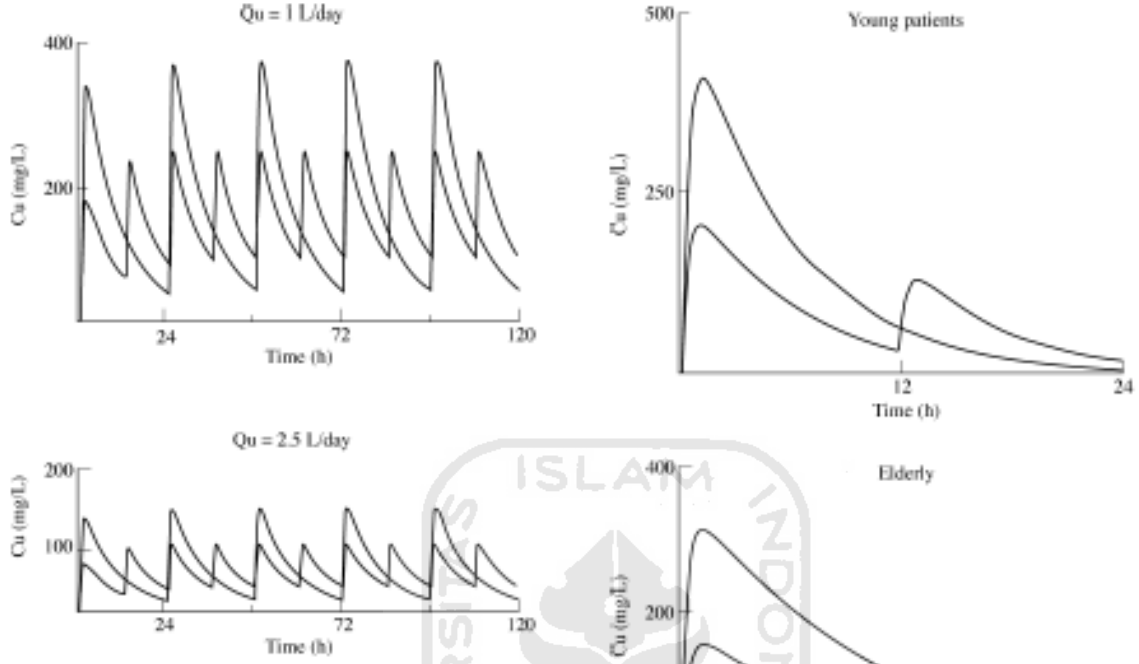


Figure 2. Simulated ciprofloxacin concentrations in urine for the dosage regimen of 250 mg/12 h versus 500 mg/24 h in the elderly considering urinary flow rates of 1 L/day and 2.5 L/day.

simulation period. With Q_u at 1 L/day, the maximal and minimal concentrations were 243 and 40 mg/L, respectively, for the standard regimen of 250 mg/12 h, compared with 427 and 10 mg/L for 500 mg/24 h. The increase in Q_u produced a proportional decrease in simulated drug urine levels, which had maximal and minimal values of 97 and 16 and 171 and 4 mg/L for 250 mg/12 h and 500 mg/24 h, respectively, when a flow rate of 2.5 L/day was used.

Figure 2 shows the results of the simulations performed for elderly patients under the same conditions as described above. At a urinary flow rate of 1 L/day the simulated curves showed maximal and minimal concentrations of 236 and 83 mg/L for 250 mg/12 h and 359 and 38 mg/L for 500 mg/24 h. At 2.5 L/day, the simulated urine levels took values of 94 and 33 and 143 and 15 mg/L for the former and latter dosage regimens.

Assuming the diuresis for the sleeping period (last 8 h of the dosage interval) to be half the diurnal value, the simulated values of C_{min} for both the young and old patients after 500 mg/24 h were 20–8 and 76–30 mg/L (for diurnal Q_u = 1–2.5 L/day), respectively.

Figure 3 illustrates how the reported circadian changes of ciprofloxacin pharmacokinetics[3] would affect the urinary drug levels. Curves corresponding to 500 mg administered in the morning (F = 0.7) or 250 mg administered at 8.00 a.m. (F = 0.7) and 250 mg at 20.00 p.m. (F = 0.35) for young and old patients were simulated. If such reduction in absorption happens at night optimal C_{max}/MIC ratio values as well as higher $AUIC_{24}$ values would be obtained for a once daily dose.

Figure 3. Simulated ciprofloxacin concentrations in urine for a single daily dose of 500 mg versus two doses of 250 mg administered in the morning and at night taking into consideration the reported circadian decrease in the oral absorption of this drug.

Discussion

This simulation suggests favourable pharmacodynamics of ciprofloxacin for UTI at a dosage regimen of 500 mg/24 h, particularly in older patients. In younger patients, a higher renal clearance is responsible for a higher concentration of the drug in urine (higher C_{max} values) and more rapid elimination leading to lower values of C_{min}. Since the AUC_{24} is the same for the same daily dose (250 mg/12 h or 500 mg/24 h), the proposed regimen of 500 mg/24 h, which produces higher C_{max}/MIC values, would be hypothetically more advantageous than 250 mg/12 h as regards clinical efficacy and the avoidance of resistance. The information reported in the litera-

ture supports this hypothesis: pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of *in vitro* assays, animal models and clinical studies performed with ciprofloxacin and other fluoroquinolones reveal that higher values of C_{max}/MIC are related to increased efficacy and a decreased likelihood of the development of resistance.[11–16,22,23]

Naber *et al.*[31] found that after administration of 500 mg of ciprofloxacin to healthy volunteers, bactericidal titres of urine samples collected between 16 and 24 h were low, despite concentrations being above the corresponding MICs. These results, which seem to be contradictory might be explained by a decreased activity of fluoroquinolones in acidic urine as compared with broth. Kromery *et al.*[32] compared once versus twice daily doses of ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary infections. Although the authors recommended the 500 mg divided into two daily doses on the basis of elimination of bacteriuria and superinfection, the difference in clinical results is not so clear and some results even point to advantages of 500 mg/24 h over 250 mg/12 h, such as the higher clinical cure rate reported for the once daily dose (97.3% versus 95.5%, although this difference is surely not significant).

Once-a-day dosage regimens, which increase compliance, become particularly important in the case of fluoroquinolones, whose oral absorption is markedly reduced by the presence of Ca, Al, Mg or Fe in the gastrointestinal tract.[33–38] Accordingly, it is important to avoid drugs or foods containing these cations for a minimum of 2–3 h before and after quinolone administration. The only argument against the administration of ciprofloxacin once a day versus twice a day would be related to the C_{min} values achieved in urine, but these values are sufficiently high in old patients due to the slower elimination constant. However, in young patients, 500 mg/24 h leads to simulated C_{min} values of only 10–4 mg/L versus 40–16 mg/L for 250 mg/12 h. Nevertheless, according to pharmacokinetic/pharmacodynamic criteria, C_{min} values are not essential for the efficacy of fluoroquinolones. Another factor to consider is the existence of circadian rhythms, which reduce diuresis in humans during the dark period and decrease the rate and extent of gastrointestinal absorption of many drugs. The simulated levels of ciprofloxacin administered once a day in the morning, assuming a reduction in the urinary flow rate to half the diurnal value for a standard sleeping period of 8 h at the end of the dosage interval, show that the C_{min} would reach 20–8 mg/L and 76–30 mg/L in young and old patients, respectively, these values being adequate even for young patients. Additionally, the proposed regimen of 500 mg/24 h would produce similar C_{min} values to those reached after 250 mg/12 h taking into consideration a 50% decrease in the absorption fraction for the evening dose, according to the results reported from a study about the circadian variation in the urinary excretion of ciprofloxacin after its oral administration at 10 h or 22 h in humans.[30]

In conclusion, this simulation study of the kinetic profile of ciprofloxacin in urine, together with current views on the pharmacokinetic/pharmacodynamic criteria related to efficacy and the development of resistance for the fluoroquinolones, support the advantage of 500 mg/24 h versus 250 mg/12 h for uncomplicated UTI, particularly for the elderly. The same considerations should apply for complicated infections, although it is more difficult to reach a conclusion for these cases since additional factors related to the causes responsible for the pathology seem to be more relevant as regards the eventual clinical outcome. Clinical assays aimed at comparing urinary drug concentrations together with clinical efficacy for both regimens of ciprofloxacin in different population groups and different types of urinary infection would be very helpful in proving or disproving the hypothesis that ciprofloxacin 500 mg once a day is a better choice than 250 mg/12 h for UTI.

References

1. Schentag, J. J., Nix, D. E. & Forrest, A. (1993). Pharmacodynamics of the fluoroquinolones. In *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2nd edn (Hooper, D. C. & Wolfson, J. S., Eds), pp.259–70. American Society for Microbiology, Washington, DC.

2. Davis, B. D. (1987). Mechanisms of the bactericidal action of the aminoglycosides. *Microbiological Reviews* 51, 341–50.

3. Barclay, M. L., Begg, E. J. & Hickling, K. G. (1994). What is the evidence for once-daily aminoglycoside therapy? *Clinical Pharmacokinetics* 27, 32–48.

4. Karlowsky, J. A., Zhanel, G. G., Davidson, R. J., Zieroth, S. R. & Hoban, D. J. (1993). *In vitro* postantibiotic effects following multiple exposures of cefotaxime, ciprofloxacin, and gentamicin against *Escherichia coli* in pooled human cerebrospinal fluid and Mueller–Hinton broth. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37, 1154–7.

5. Lister, P. D. & Sanders, C. C. (1999). Pharmacodynamics of trovafloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vivo* pharmacokinetic model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 1118–23.

6. Daikos, G. L., Lolans, V. T. & Jackson, G. G. (1991). First-exposure adaptative resistance to aminoglycoside antibiotics *in vivo* with meaning for optimal clinical use. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 35, 117–23.

7. Dudley, M. N., Blaser, J., Gilbert, D., Mayer, K. H. & Zinner, S. H. (1991). Combination therapy with ciprofloxacin plus azlocillin against *P. aeruginosa*: effect of simultaneous versus staggered administration in an *in vitro* model of infection. *Journal of Infectious Diseases* 164, 499–506.

8. Blaser, J, Stone, B. B., Groner, M. C. & Zinner, S. H. (1987) Comparative study of enoxacin and netilmicin to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31, 1054–60.

9. Drusano, G. L., Johnson, D. E., Rosen, M. & Standiford, H. C. (1993). Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37, 483–90

10. Coyle, E. A. & Rybak, M. A. (1999). Evaluation of the activity of the newer fluoroquinolones against ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In *Program and Abstracts of the Thirty-ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA*. Abstract 18, p. 5. American Society for Microbiology, Washington, DC.

11. Peloquin, C. A., Cumbo, T. J., Nix, D. E., Sands, M. F. & Schentag, J. J. (1989). Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. *Archives of Internal Medicine* 149, 2269–73.

12. Preston, S. L., Drusano, G. L., Berman, A. L., Fowler, C. L., Chow, A. T., Dornseif, B. *et al.* (1998). Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 279, 125–9.

13. Wright, D. H., Brown, G. H., Peterson, M. L. & Rotschafer, J. C. (2000). Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46, 669–83.

14. Sánchez Navarro, M. D., Coloma Milano, C., Sayalero Marinero, M. L. & Sánchez Navarro, A. (2002). Atención farmacéutica en antibioterapia: fluoroquinolonas. *Pharmaceutical Care España* 4, 87–99.

15. Aguiar, J. M., Chacon, J., Canton, R. & Baquero, F. (1992). The emergence of highly fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 29, 349–50.

16. Pena, C., Alvareda, J. M., Pallares, R., Pujol, M., Tubau, F. & Ariza, J. (1995). Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in blood-stream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 39, 520–4.

17. Deguchi, T., Kawamura, T., Asuda, M., Nakano, M., Fukuda, H., Kato, H. *et al.* (1997). *In vivo* selection of *Klebsiella pneumoniae* strains with enhanced resistance during fluoroquinolone treatment of urinary tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41, 1609–11.

18. Smith, J. T. & Rattcliffe, N. T. (1986). Effect of pH and magnesium on the in vitro activity of ciprofloxacin. In *First International Ciprofloxacin Workshop: Leverkusen, 6–8 November 1985: Proceedings* (Neu, H. C. & Weuta, H., Eds), pp. 12–6. Excerpta Medica, Amsterdam.

19. Kambery, M., Tsutsumi, K., Kotegawa, T., Kawano, K., Nakamura, K., Niki, Y. *et al.* (1999). Influences of urinary pH on ciprofloxacin pharmacokinetics in humans and antimicrobial activity *in vitro* versus those of sparfloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43, 525–9.

20. Forrest, A., Nix, D. E. & Ballow, C. H. (1993). Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 37, 1073–81.

21. Hyatt, J. M., Nix, D. E. & Schentag, J. J. (1994). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin against similar MIC strains of *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *P. aeruginosa* using kill curve methodology. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38, 2730–7.

22. Wright, D. H., Hovde, L. B., Peterson, M. L., Hoang, A. D. & Rotschafer, J. C. (1998). *In vitro* evaluation of pharmacodynamic outcome parameters for three fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. In *Program and Abstracts of the Ninety-eighth General Meeting, Atlanta, GA, 1998*. Abstract A85, p. 52. American Society for Microbiology, Washington, DC.

23. Forrest, A., Chodosh, S., Amantea, M. A., Collins, D. A. & Schentag, J. J. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 40, *Suppl. A*, 45–57.

24. Sánchez Navarro, A. & Sánchez Recio, M. M. (1999). Basis of anti-infective therapy: pharmacokinetic/pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. *Clinical Pharmacokinetics* 37, 289–304.

25. Sánchez Recio, M. M., Colino C. I. & Sánchez Navarro, A. (2000). A retrospective analysis of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices as indicators of the clinical efficacy of ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45, 321–9.

26. Sánchez Navarro, A., Colino, C. I. & Sánchez Recio, M. M. (2001). A retrospective analysis of pharmacokinetic–pharmacodynamic parameters as indicators of the clinical efficacy of ceftizoxime. *Clinical Pharmacokinetics* 40, 125–34.

27. LeBel, M., Barbeau, G., Bergeron, M., Roy, D. & Vallee, F. (1986). Pharmacokinetics of ciprofloxacin in elderly subjects. *Pharmacotherapy* 6, 87–91.

28. Gallicano, K. & Sahai, J. (1996). Lack of gender effect on ciprofloxacin pharmacokinetics in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology* 42, 632–4.

29. Rienberg, A. & Smolensky, M. H. (1982). Circadian changes of drug disposition in man. *Clinical Pharmacokinetics* 7, 401–20.

30. Sarveshwer Rao, V. V., Rambhau, D., Ramesh Rao, B. & Srinivasu, P. (1997). Circadian variation in urinary excretion of ciprofloxacin after a single-dose oral administration at 10.00 and 22.00 hours in human subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41, 1802–4.

31. Naber, K. G., Theretzbacher, U., Moneva-Koucheva, G. & Stass, H. (1999). Urinary excretion and bactericidal activity of intravenous ciprofloxacin compared with oral ciprofloxacin. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18, 783–9.

32. Kromery, S., Naber, K. G. & German Ciprofloxacin UTI Study Group. (1999). Ciprofloxacin once versus twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 11, 133–8.

33. Polk, R. E., Healy, D. P., Sahai, J., Drwal, D. & Racht, E. (1989). Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 33, 1841–4.

34. Nix, D., Wilton, J. H., Ronald, B., Distlerath, L., Williams, V. C. & Norman, A. (1990). Inhibition of norfloxacin absorption by antacids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34, 432–5.

35. Sánchez Navarro, A., Martinez Cabarga, M. & Domínguez-Gil, A. (1994). Comparative study of the influence of Ca^{2+} on the absorption parameters of ciprofloxacin and ofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 34, 119–25.

36. Kara, M., Hasinoff, B. B., McKay, D. W. & Campbell, N. C. (1991). Clinical and chemical interactions between ion preparations and ciprofloxacin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 31, 257–61.

37. Minami, R., Inotsume, N., Nakano, M., Sudo, Y., Higashi, A. & Matsuda, I. (1993). Effect of milk on absorption of norfloxacin in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 33, 1238–40.

38. Neuvonen, P. J., Kivisto, K. T. & Lehto, P. (1991). Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 50, 498–502.

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA